

Kompletní remise mozkových metastáz melanomu při kombinované terapii dabrafenibem a trametinibem

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

Dermatovenerologická klinika VFN a 1.LF UK

Souhrn

Metastazující melanom má vysoké riziko šíření do CNS. Pacienti s mozkovými metastázami mají velmi špatnou prognózu a obvykle bývají vylučováni z klinických studií. Nové léčebné možnosti, imunoterapie a cílená léčba prokázaly u pacientů s dosud neléčenými i léčenými mozkovými metastázami klinickou účinnost i dostatečnou bezpečnost. První výsledky studií s kombinovanou terapií dabrafenibu s trametinibem, například COMBI-MB, naznačují účinnost této léčby i u mozkových metastáz.

Klíčová slova

Metastazující melanom, mozkové metastázy, kombinovaná terapie, dabrafenib, trametinib

Úvod

Melanom je nádor s vysokým rizikem vzniku mozkových metastáz, které zásadně zhoršují prognózu onemocnění a významně zkracují celkové přežití takto postižených pacientů. Pro závažný průběh a vysokou resistenci k většině léčebných postupů bývají vylučujícím kritériem pro zařazení nemocných do klinických studií. V době stanovení diagnózy metastazujícího melanomu jsou prokazovány metastázy v CNS až u 20 % pacientů. V rámci klinických studií dosahuje záchyt mozkových metastáz u skrínovaných pacientů více než 40% a v pitevních nálezech bývají popisovány až u 55 - 75% nemocných.(1) Přítomnost BRAF nebo NRAS mutace u pacientů s metastazujícím melanomem zvyšuje riziko vzniku mozkových metastáz.(2) Donedávna používané léčebné postupy v terapii mozkových metastáz melanomu zcela selhávaly. Chemoterapie zastoupená převážně fotemustinem a temozolomidem pro jejich možný průchod přes hematoencefalickou bariéru dosahovala pouze 6% léčebných odpovědí. A kombinace chemoterapie s radioterapií většinou zvyšovala toxicitu bez současného zvýšení účinnosti. Stále využívaná stereotaktická radioterapie prokazuje významnou

lokální účinnost, nedokáže ale zabránit recidivám a další progresi onemocnění v CNS či jiných orgánech.

První klinické studie s cílenou léčbou a imunoterapií také vylučovaly nemocné s metastázami v CNS. Využívání těchto nových léčebných metod v rámci specifických léčebných programů a následně i v běžné klinické praxi ale naznačilo, že by z nich mohli profitovat i nemocní s postižením CNS. Nově tak byly projektovány studie umožňující i zařazení těchto pacientů. O tom, zda zvolit imunoterapii nebo cílenou léčbu rozhoduje celkový stav pacienta, charakter metastatického onemocnění a stav BRAF mutace. Na základě klinické symptomatologie a průběhu onemocnění se doporučuje rozdělení pacientů s postižením CNS do dvou skupin. V jedné jsou pacienti s tak zvaně inaktivními metastázami, se stabilizovaným nálezem po léčbě mozkových metastáz a v druhé ti, u nichž i přes předchozí léčbu radioterapií či chirurgickým zákrokem dochází k další progresi, pacienti s aktivními metastázami. V rámci imunoterapie se zkouší zejména ipilimumab, nivolumab a pembrolizumab v monoterapii i jejich vzájemných kombinacích stejně jako v kombinacích s radioterapií. U BRAF pozitivních nemocných

jsou prvním lékem volby převážně BRAF a MEK inhibitory, nejlépe podávané v kombinaci, která prokazuje proti monoterapii vyšší četnost léčebných odpovědí, prodloužení doby do progresu (PFS) i prodloužení celkové doby přežití (OS).(3)

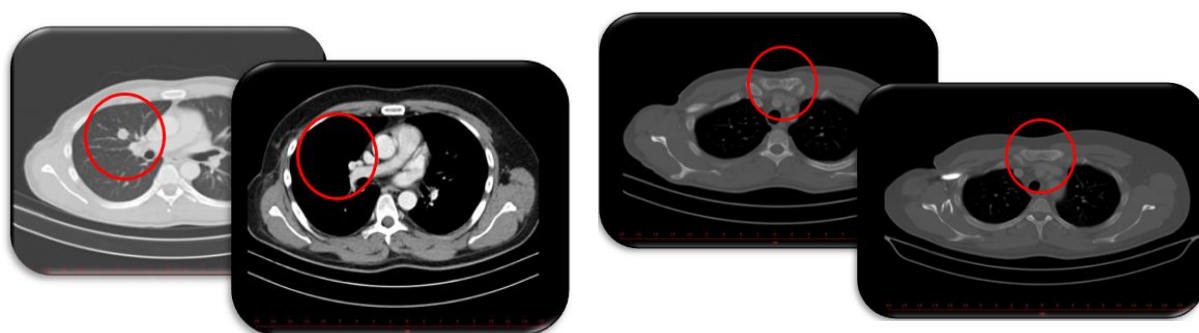
Popis případu

Pacient měl ve svých 22 letech v prosinci 2006 odstraněn v místě bydliště nodulární krvácející útvar na zádech vpravo. Histologicky byl potvrzen melanom s ulcerací, Clark IV, Breslow 3,7 mm. Následně po stanovení diagnózy byl odeslán na naše pracoviště, kde jsme provedli ještě reexcizi jizvy a vyšetření sentinelové uzliny (SLN). V jedné ze dvou nalezených SLN byly histologicky prokázány metastázy melanomu: *Závěr: v lymfatické uzlině nalezeny vícečetné metastázy epiteloidně uspořádaného maligního melanomu, největší ložisko měří 2,6mm. Metastáza je S100 a částečně HMB45 pozitivní. Potvrzující lékař: Vítková Ivana Prim. MUDr.MBA* Následně byla provedena exenterace pravé axily, při které bylo odstraněno celkem 10 lymfatických uzlin, v žádné již nebyly metastázy melanomu prokázány. Vzhledem k pozitivitě SLN

jsme zahájili v březnu 2007 adjuvantní imunoterapii Interferonem alfa. Po ukončení terapie v březnu 2009 byl pacient dále sledován bez léčby. V odstupu 5 let se v dubnu 2014 objevila hmatná resistance v přední axilární čáře vlevo, tedy kontralaterálně původnímu uzlinovému postižení, a histologicky byla potvrzena podkožní metastáza melanomu. Současně měl pacient neurčité bolesti břicha, které se stupňovaly, až v červnu 2014 vznikl subileoční stav pro který byl pacient akutně operován. Histologicky byly v resekátu tenkého střeva prokázány mnohočetné metastázy melanomu. Při následném stagingovém vyšetření byla potvrzena generalizace onemocnění s mnohočetnými metastázami v plicích a kostech. Pacient byl skrínován do klinické studie COLUMBUS hodnotící účinnost kombinované terapie BRAF a MEK inhibitory. V rámci vstupních vyšetření byla potvrzena pozitivita BRAF mutace, ale současně měl prokázány asymptomatické mozkové metastázy, které byly vylučujícím kritériem pro zařazení do studie. Vzhledem k velkému počtu metastáz i generalizaci onemocnění byla indikována pouze radioterapie CNS, kterou pacient absolvoval v červenci 2014 v celkové dávce 30 greyů (Gy) v 10 frakcích po 3 Gy. Pacient byl

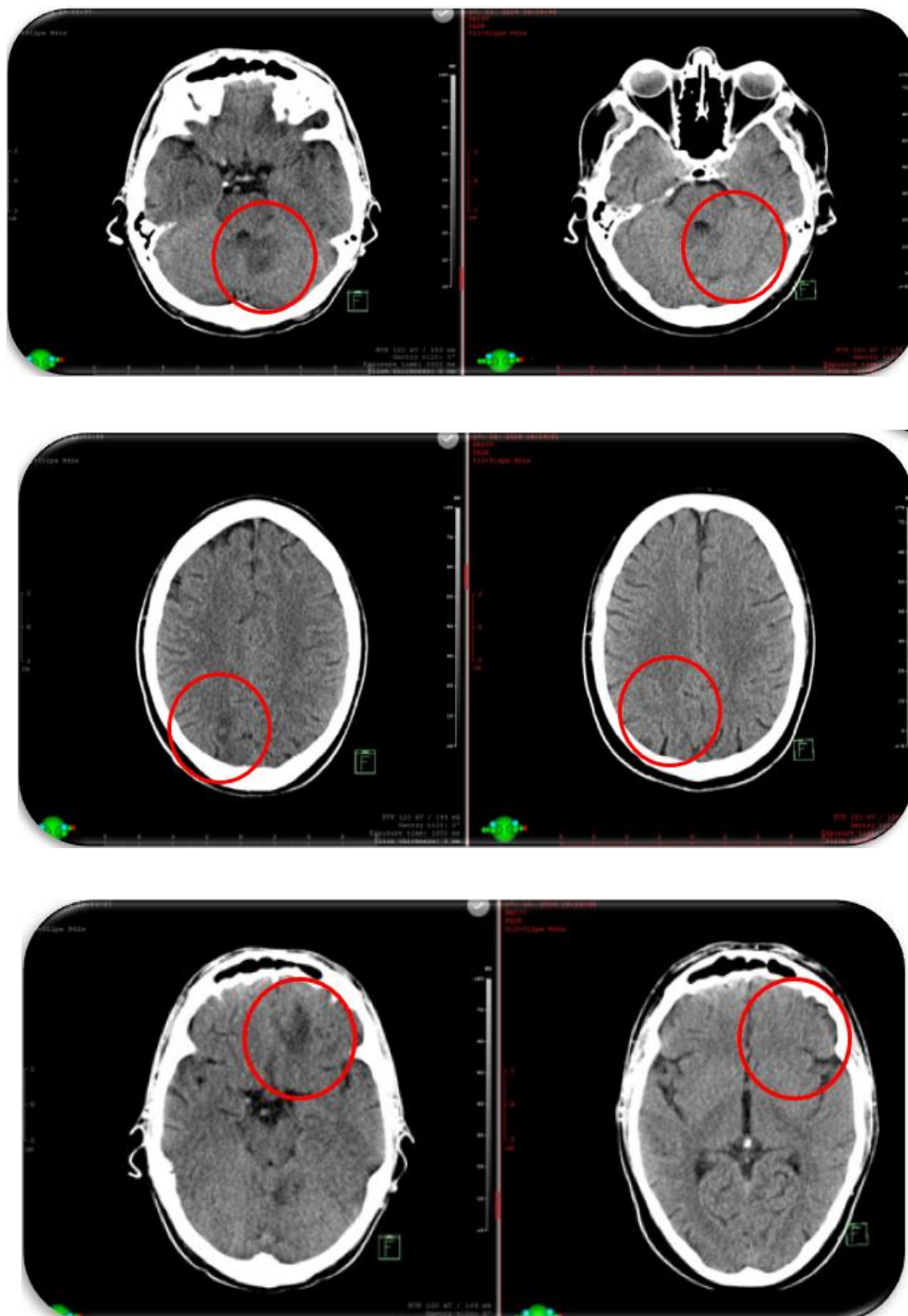
trvale bez neurologické symptomatologie, a proto jsme zažádali o schválení kombinované léčby dabrafenibem (2x 150 mg denně) s trametinibem (2 mg denně) v rámci specifického léčebného programu (SLP) firmy Novartis. V září 2014 byla terapie zahájena a již v listopadu 2014 byla na CT vyšetření patrná částečná regrese plicních i kostních ložisek a v prosinci 2014 nastala dokonce kompletní regrese metastáz v CNS.

Obr.č. 1: Vymizení plicních a kostních metastáz za 3 měsíce



Pacient snášel léčbu bez komplikací a pokračovala pomalá, ale trvalá regrese i všech dalších orgánových metastáz.

Obr.č. 2: Vymizení intrakraniálních metastáz za 3 měsíce po zahájení terapie



Příznivá reakce na kombinovanou terapii dabrafenibem s trametinibem se promítla také do průběžných hodnot LD (laktátdehydrogenázy), které při kompletní remisi onemocnění poklesly až do normálního rozmezí. Pacient snášel terapii bez větších potíží, pouze zpočátku jsme pozorovali kožní toxicitu v podobě akneiformního exantemu mírného stupně závažnosti (G1), která ale v průběhu prvních 6 měsíců léčby spontánně odezněla. Po 14 měsících kombinované terapie nastala kompletní remise onemocnění, která přetrvává do současnosti. Poslední CT vyšetření provedené v červnu 2017 potvrzuje přetrvávající kompletní remisi mozkových i dalších orgánových metastáz. Pacient tedy přežívá nyní již 34 měsíců bez metastáz v kompletní remisi onemocnění a co je důležité, s výbornou kvalitou života.

Diskuze

Účinnost monoterapie BRAF inhibitorem dabrafenibem v léčbě BRAF pozitivních melanomů s postižením CNS již byla prokázána ve studii BREAK-MB. Jednalo se o jednu z největších klinických studií u pacientů s aktivními metastázami melanomu v CNS. Sledování byli v kohortě A nemocní, kteří

neměli dosud metastázy léčené a v kohortě B ti, u nichž i přes podanou léčbu onemocnění nadále progredovalo. Dalším stratifikačním kritériem byl typ BRAF mutace V600E či V600K. Léčebné odpovědi byly zaznamenány u obou typů mutace a v obou kohortách. (4) Primárním cílem studie bylo hodnocení účinnosti u pacientů s BRAF V600E mutací, která představuje nejčastěji prokazovaný typ BRAF mutace. Kontrola metastáz v CNS, hodnocená jako kompletní a částečná odpověď včetně stabilizace onemocnění byla popsána u 81 % pacientů ve skupině A a u 89 % ve skupině B. Medián PFS byl 16 měsíců v obou kohortách a medián OS byl 33 a 31 měsíců. V době zveřejnění výsledků BREAK-MB studie se již zkoušela v terapii BRAF pozitivního metastazujícího melanomu kombinovaná terapie BRAF a MEK inhibitory, zpočátku opět s vyloučením nemocných s mozkovými metastázami. Významně vyšší účinnost kombinované léčby proti monoterapii BRAF inhibitory vedla ke zkoušení této terapie také u nemocných s mozkovými metastázami. První významnou studií, jejíž výsledky byly publikovány v letošním roce je COMBI-MB. Zařazení nemocní byli rozděleni do 4 kohort podle charakteru mozkových metastáz. Největší soubor nemocných 76, tvořila

kohorta A – pacienti s mutací V600E s asymptomatickými dosud neléčenými mozkovými metastázami v dobrém klinickém stavu ECOG 0-1. V kohortě B bylo 16 nemocných s mutací V600E s asymptomatickými již léčenými metastázami, v kohortě C dalších 16 nemocných s mutacemi V600D/K/R a asymptomatickými již léčenými i neléčenými mozkovými metastázami a v kohortě D 17 nemocných se symptomatickými mozkovými metastázami s pozitivní V600E/K/R mutací, kteří mohli, ale nemuseli podstoupit předchozí léčbu. Při mediánu sledování 8,5 měsíců mělo intrakraniální odpověď 58% pacientů ve skupině A, 56% nemocných ve skupině B 44% ve skupině C a 59% ve skupině D. Jeden rok po zahájení léčby přežívalo 46% pacientů ve skupině A, 69% ve skupině B a 44% ve skupinách C a D. Pokud docházelo u těchto nemocných k progresi onemocnění, objevila se většinou pouze intrakraniálně, u 53% nemocných nebo intra i extrakraniálně u 22% nemocných. Izolovaná orgánová progrese mimo CNS bývá u již přítomných mozkových metastáz vzácná, ale nelze jí vyloučit. Kombinovaná terapie dabrafenibem a trametinibem byla pacienty dobře tolerována, z důvodů nežádoucích účinků,

snížení ejekční frakce a pyrexie, bylo nutné terapii ukončit pouze u 10% nemocných. (5)

Vysokou účinnost kombinované léčby jsme mohli potvrdit i na případě našeho nemocného. Pacient měl před zahájením kombinované terapie dabrafenibem s trametinibem mnohočetné asymptomatické mozkové metastázy ošetřené radioterapií. Některé práce uvádějí možný synergistický účinek radioterapie a BRAF inhibitorů, ale také možné zvýšení toxicity léčby.(6) Byly popsány i jednotlivé případy radionekrózy po této kombinované léčbě. Nebylo též dosud objasněno v jakém pořadí tuto případnou kombinaci podávat, zda nejprve radioterapii a následně BRAF inhibitory či obráceně. U našeho nemocného byla zahájena léčba dabrafenibem s trametinibem v odstupu 30 dní od ukončení radioterapie CNS a neobjevily se žádné příznaky neurologické toxicity. CT mozku z května 2017, tedy téměř 3 roky po radioterapii a zahájení cílené terapie neproказuje žádnou patologii v oblasti CNS. Až na diskrétní kožní exantém z počátku léčby neměl pacient žádné nežádoucí účinky léčby.

Závěr

Demonstrováný případ potvrzuje, že u některých pacientů dokáže kombinace BRAF a MEK inhibitorů, v našem případě kombinace dabrafenibu s trametinibem, vyvolat dlouhotrvající kompletní remisi onemocnění i v případě prognosticky nepříznivého metastatického postižení CNS. Nepozorovali jsme ani žádnou významnou toxicitu kombinované léčby ani možnou toxicitu způsobenou předchozí radioterapií CNS. Pro jednoznačné potvrzení účinnosti cílené léčby u mozkových metastáz melanomu budou jistě potřeba další klinické studie a dlouhodobé sledování nemocných. V případě našeho nemocného ale prokázala tato terapie vysokou účinnost s dlouhodobým prodloužením celkového přežití při velmi dobré kvalitě života.

Literatura:

1, Long, G.V., Margolin, K.A.: Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2013, 393-398

2, Jakob,J.A., Bassett,R.L., Ng C.S., et al.: NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. Cancer. 2012,118, 4014-4023.

3, Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2012;367:1694-1703.

4, Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:1087-1095.

5, Davies,M.A., Saiag,P., Robert,C.,et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600 mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol.,2017,18(7):863-873

6, Chowdhary,M., Patel,K.R., Danish,H.H., et al.: BRAF inhibitors and radiotherapy for melanoma brain metastases: potential advantages and disadvantages of combination therapy. Onco Targets and Therapy, 2016,9,7149-7159