

Zdravljenje metastatskega malignega melanoma z vemurafenibom - klinični primer

Marko Boc, Nina Boc, Tanja Mesti, Martina Reberšek

Uvod

Tako kot v svetu smo tudi v Sloveniji priča trendu naraščanja incidence malignega melanoma kože. Po zadnjih podatkih Registra raka Slovenije iz leta 2009 smo v Sloveniji v letih 2000–2004 zabeležili 298 novih primerov, v letih 2005–2009 pa že 415 novih primerov letno, ta številka v letu 2012 že presega 550 novih primerov malignega melanoma kože. Pogostejši je pri ženskah, kjer je po pojavnosti na šestem mestu, medtem ko je pri moških po pojavnosti na osmem mestu (1). Multidisciplinarni pristop je pri obravnavi malignega melanoma tisti, ki omogoča najboljši možni izid za bolnika. Nujno je sodelovanje dermatologa, kirurga, patologa, internista onkologa in radioterapevta. Najpomembnejši sta preventiva in zgodnje odkrivanje, saj le na takšen način odkrijemo bolezen dovolj zgodaj, ko je še ozdravljiva. Višji kot je stadij bolezni ob odkritju, večja je verjetnost oddaljenih zasevkov, ko bolezen postane neozdravljiva. To se zgodi pri več kot 50 % bolnikov z malignim melanomom stadija 3. Srednja preživetja v primeru metastatske bolezni so kratka (6 do 9 mesecev) in so do uporabe novejših zdravil redko presejala 12 mesecev (2).

Novo upanje za bolnike predstavljajo nove vrste zdravil iz skupine tarčnih (vemurafenib) in imunomodulatornih zdravil (ipilimumab), ki imajo glede na doslej znane podatke, za razliko od citostatikov, boljše odgovore na zdravljenje in podaljšajo preživetje bolnikov z metastatskim malignim melanomom (3, 4).

V našem kliničnem primeru predstavljamo bolnika z metastatskim malignim melanomom kože, ki je bil zdravljen z več linijami in vrstami sistemske terapije, med drugim tudi z vemurafenibom, tirozinkinaznim BRAF-inhibitorjem.

Klinični primer

43-letni bolnik je bil prvič pregledan zaradi metastatske bolezni v juniju 2010, tri leta po odstranitvi malignega melanoma desno pektoralno. Ta je bil odstranjen v avgustu 2007, patohistološki izvid je kazal za maligni melanom kože, Breslow 2,2 mm, Clark IV z navzočo ulceracijo. Glede na veljavne smernice (5) je bila naknadno narejena tudi reekscizija ležišča primarnega melanoma in biopsija varovalne bezgavke, oboje je bilo glede navzočnosti malignih celic negativno. Zamejitvene preiskave (UZ, RTG, laboratorijski izvidi) takrat niso dokazale metastatske bolezni. Celokupni stadij po TNM klasifikaciji je bil torej T3bN0M0 (stadij IIB). Dopolnilnega zdravljenja ni prejel.

Po triletnem prostem intervalu je bil bolnik napoten k nam zaradi dokazanega razvoja bolezni. Prisotni so bili zasevki v desnih pljučih, z melanozo plevre levo in posledičnim obse-

žnim plevralnim izlivom, povečane bezgavke v prsnem košu in solitarni zasevek v jetrih. Melanozo plevre smo dokazali s citološko punkcijo plevralnega izliva. V laboratorijskih izvidih v hemogramu in biokemičnih izvidih ni bilo pomembnejših odstopanj od normale, povišan je bil označevalec S-100 (0,423) in LDH (4,89).

Bolnik je bil v dobri kondiciji, klinični status po WHO je bil ocenjen na 1, od simptomov sta bila prisotna splošna utrujenost in oteženo dihanje, zlasti ob naporu, v mirovanju z dihanjem ni imel težav. V prvem redu zdravljenja je prejel kombinirano zdravljenje s paklitakselom (175 mg/m²) in karboplatinom (AUC5). Prejel je tri cikle v tritedenskih intervalih (julij 2010 - september 2010), večjih stranskih učinkov ob zdravljenju ni imel, simptomi bolezni se niso poslabšali. Kontrolne CT-preiskave po treh ciklikih so pokazale progres. Vidne so bile na novo povečane bezgavke v trebuhu in progres bezgavk v mediastinumu, medtem ko so zasevki v jetrih in pljučih mirovali. Stanje je bilo ocenjeno kot progres bolezni.

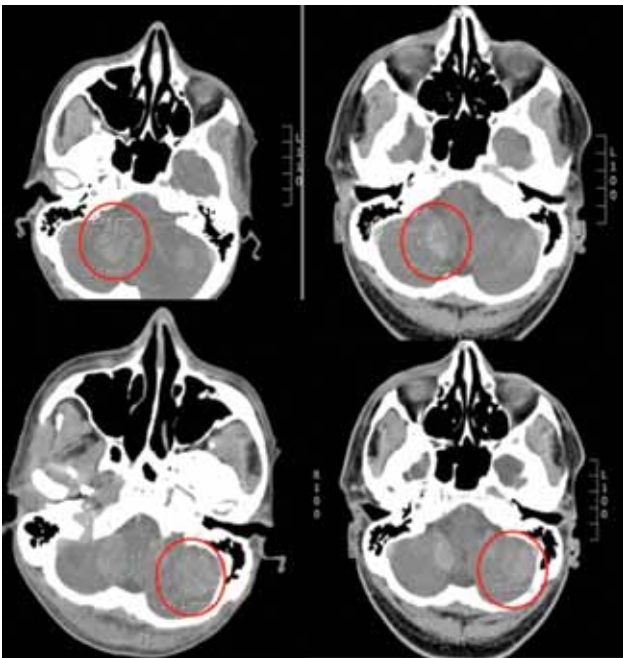
Klinično stanje bolnika in laboratorijski izvidi so dopuščali uvedbo drugega reda sistemske terapije, stanje splošne zmogljivosti po WHO je bil ocenjeno na 1 do 2. V oktobru 2010 je tako pričel z zdravljenjem drugega reda, tokrat s temozolamidom (peroralnim analogom dakarabazina), v odmerku 100 mg/m² po dolgem režimu (21 dni vsakih 28 dni). Ponovno je prejel tri cikle (do januarja 2011). Večjih neželenih učinkov ob tovrstni terapiji ni navajal, razen utrujenosti in občasne blage slabosti, simptomi bolezni so se poslabšali, pojavile so se namreč bolečine v trebuhu, ki jih bolnik prej ni imel, težave z dihanjem pa so ostale nespremenjene. Kontrolne CT-preiskave po treh ciklikih so pokazale ponoven progres bolezni. Vidni so bili na novo nastali zasevki v jetrih in desnih pljučih, dodatno so se povečale bezgavke v prsnem košu in abdomnu.

Prav v tistem času je v okviru našega inštituta potekal program sočutne uporabe z ipilimumabom, monoklonskim protitelesom, uperjenim proti CTLA-4 receptorju T-limfocitov. Bolnik je prejel štiri aplikacije po protokolu (februar 2011 - april 2011), v odmerku 3 mg/kgTT/3tedne, brez neželenih učinkov, ki bi jih pripisali zdravljenju z ipilimumabom, vendar tudi brez učinka. Kontrolne preiskave so namreč pokazale progres bolezni na vseh do takrat znanih lokalizacijah.

Tudi ob tokratnem progresu sta bolnikova splošna kondicija in njegovi laboratorijski izvidi dopuščali uvedbo zdravljenja z vemurafenibom, peroralnim tirozinkinaznim inhibitorjem, ki deluje na nivoju celične poti BRAF-MAPK. Zdravilo je bilo pri nas na voljo v programu sočutne uporabe. Pred pričetkom zdravljenja smo dokazali prisotnost mutacije BRAF^{V600E}, ki je

potrebna za delovanje zdravila, po protokolu smo opravili CT glave, trebuha in prsnega koša. Poleg že znanih zasevkov v prsnem košu in trebuhu smo ugotovili še asimptomatske zasevke v centralnem živčnem sistemu. Julija 2011 je tako pričel zdravljenje v standardnem odmerku 960 mg/12^h, kontinuirano. Zdravljenje je prenašal dobro, z malo neželenih učinkov, prisotna je bila utrujenost, kožne spremembe v smislu akneformnega izpuščaja in bolečine v mišicah ter sklepih, vse ocenjene s stopnjo 1. Stanje splošne zmogljivosti po WHO pred uvedbo zdravljenja je bilo ocenjeno z 2 in se v poteku zdravljenja ni poslabšalo. Po protokolu smo po dveh mesecih kontinuiranega zdravljenja opravili kontrolne CT-preiskave, ki so prvič pokazale izboljšanje. Viden je bil regres možganskih zasevkov (slika 1), regres pljučne melanoze in plevralnega izliva (slika 2) ter regres jetrnih zasevkov in bezgavk v trebuhu (slika 3). Nadaljeval je zdravljenje, kontrolne preiskave po štirih mesecih zdravljenja pa so pokazale stabilno stanje glede na predhodno stanje. Po šestih mesecih (januar 2012) je pri bolniku prišlo do ponovnega progressa bolezni, pojavili so se zasevki v spinalnem kanalu, s posledično utesnitvijo spinalnega kanala, spastično paraparezo in motnjami senzibilitete. Povečale so se tudi bezgavke v trebuhu, na ostalih znanih lokalizacijah pa je bilo stanje stabilno. Zdravljenje z vemurafenibom smo takrat prekinili, bolnik je bil urgentno obsevan na mestu zasevkov v spinalnem kanalu, nadaljevali smo s paliativnim zdravljenjem, bolnik je v novembru 2012, to je 26 mesecev po razsoju malignega melanoma, umrl.

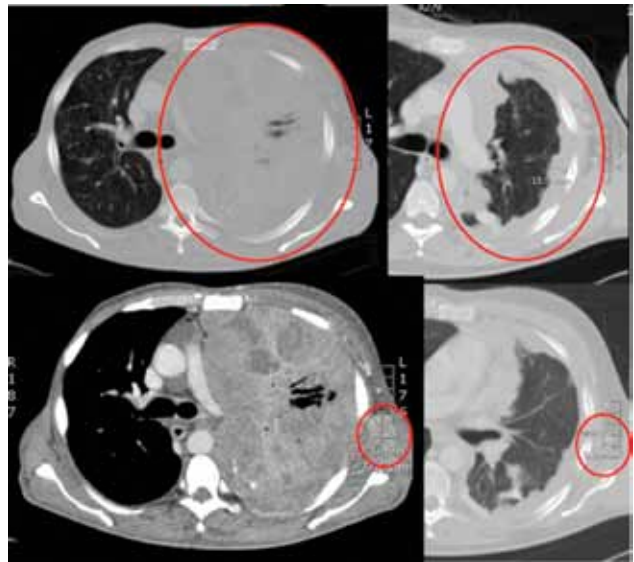
Slika 1. Kontrolni CT glave po dveh mesecih zdravljenja



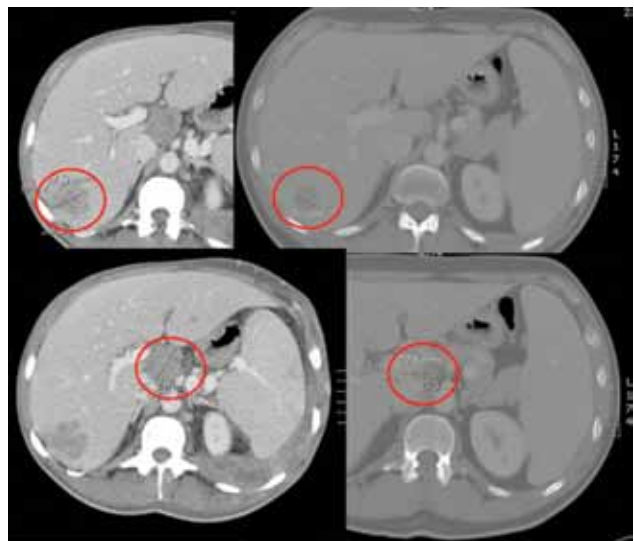
Razprava

Sistemska kemoterapija s citostatiki, kot so dakarabazin, temozolamid, paklitaksel, karboplatin, cisplatin, fotemustin, vinblastin in njihove kombinacije, ki jih uporabljamo že vrsto let, ne prinašajo želenih rezultatov. Njihova aktivnost je omejena in se nikoli ni izkazala v podaljšanem preživetju bolnikov, odgovori na zdravljenje pa so ravno tako skromni in se gibljejo nekje med 10 do 25 %. Bolj potentna so kombinirana

Slika 2. Kontrolni CT prsnega koša po dveh mesecih zdravljenja



Slika 3. Kontrolni CT trebuha po dveh mesecih zdravljenja



zdravljenja, vendar pa prinašajo tudi večje breme stranskih učinkov (6, 7, 8).

Tudi pri našem bolniku citostatsko zdravljenje ni prineslo želenih rezultatov, tako zdravljenje s kombinacijo paklitaksel in karboplatin kot tudi zdravljenje s temozolamidom sta se izkazala za popolnoma neučinkoviti.

V tretji liniji je prejel zdravljenje z ipilimumabom, monoklonskim protitelesom, uperjenim proti CTLA-4 receptorju T-limfocitov, ki deluje na način, da prepreči propad le teh in potencira njihovo delovanje. Tako raziskave faze 2 (9) kot tudi kasnejše raziskave faze 3 (4) so pokazale, da ipilimumab lahko podaljša preživetje bolnikov z metastatskim malignim melanomom. Tudi kombinacija ipilimumaba z dakarabazinom proti samemu dakarabazinu, ki je dolgo časa predstavljal edino standardno zdravljenje bolnikov z metastatskim malignim melanomom, se je izkazala za bolj učinkovito. Razlika v 1-letnem in 3-letnem preživetju znaša 11 in 8,6 %, HR =

0,72 (10). Na žalost se pri našem bolniku tudi ipilimumab, ki ga je prejel v monoterapiji, ni izkazal za učinkovitega.

Edino zdravljenje, ki se je pri našem bolniku izkazalo za učinkovito, je bilo zdravljenje z vemurafenibom, peroralnim tirozinkinaznim inhibitorjem, ki deluje na nivoju celične poti BRAF-MAPK in za svoje delovanje potrebuje mutacijo BRAF^{V600E}. Ta je prisotna pri približno 50 do 60 % bolnikov. Tako raziskava faze 2 (BRIM-2) (11) kot tudi raziskava faze 3 (BRIM-3) sta pri teh bolnikih dokazali dobrobit zdravljenja z vemurafenibom. Pri slednji so primerjali vemurafenib z daka-rabazinom, dosegli so za 48 % boljši odgovor na zdravljenje, 5,6 % kompletnih remisij bolezni, 6-mesečno preživetje je bilo za 18 % boljše pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom (84 % proti 64 %; HR = 0,7), daljše je bilo tudi preživetje brez progressa (6,9 meseca proti 1,6 meseca, HR = 0,38) (12). Zdravilo je pri nas registrirano od aprila letošnjega leta in predstavlja novi standard zdravljenja pozitivnega metastatskega malignega melanoma BRAF^{V600E}. Z omenjenim zdravljenjem smo dosegli regres bolezni (tabela 1) na vseh lokalizacijah (slike 1, 2, 3), odgovor na zdravljenje pa je trajal 6 mesecev.

Tabela 1: Učinek zdravljenja z vemurafenibom pri našem bolniku

	Velikost zasevkov ob pričetku zdravljenja (mm)	Po dveh mesecih (mm)	Zmanjšanje
CT glave			
Tarčni zasevek 1	26,0	24,7	
Tarčni zasevek 2	26,1	21,6	
CT trebuha			
Tarčni zasevek 1	43,5	22,5	41 %
Tarčni zasevek 2	42,0	24,4	
CT prsnega koša			
Tarčni zasevek 1	37,6	9,9	

Tabela 2: Pogosti neželeni učinki vemurafeniba (3,11)

	BRIM-2 (> 25 %)		BRIM-3 (> 5 %)	
	Vse stopnje (%)	Stopnja 3 (%)	Stopnja 2 (%)	Stopnja 3 (%)
Sklepne bolečine	57,6	6,1	18	3
Izpuščaj	51,5	6,8	10	8
Fotosenzitivnost	49,2	3,0	13 (G2 + G3)	13 (G2 + G3)
Utrujenost	38,6	1,5	11	2
Alopecija	33,3	-	8	-
Kožni SCC	-	24,2	-	12
Srbečica	27,3	2,3	6	1
Slabost	21,2	0,8	7	1
Mišična bolečina	20,5	0,8	-	-
Driska	18,0	0	5	<1
Periferni edem	16,7	0	-	-
Glavobol	15,2	0	4	<1
↑ GGT	16,6	6,1	-	-
Bruhanje	11,4	0	3	1

Tabela 3: Prilaganje odmerka vemurafeniba glede na stopnjo toksičnosti (13)

Stopnja toksičnosti	Ukrep	Prilagoditev odmerka
Stopnja 1 Stopnja 2 (ne ovira bolnika)	100 % začetnega odmerka	100 % začetnega odmerka
Stopnja 2 (bolnika ovira)	Prekinitve do G 0-1	720mg/12 ^h (75 %)
1. prezentacija	Prekinitve do G 0-1	480mg/12 ^h (50 %)
2. prezentacija	Prenehanje zdravljenja	
3. prezentacija		
Stopnja 3	Prekinitve do G 0-1	720mg/12 ^h (75 %)
1. prezentacija	Prekinitve do G 0-1	480mg/12 ^h (50 %)
2. prezentacija	Prenehanje zdravljenja	
3. prezentacija		
Stopnja 4	Prekinitve do G 0-1 ali prenehanje zdravljenja	480mg/12 ^h (50 %)

Zaključek

Sistemiški citostatiki in njihove kombinacije, ki jih uporabljamo pri zdravljenju metastatskega malignega melanoma, so učinkoviti pri majhnem odstotku bolnikov. Večje možnosti za odgovor na zdravljenje in podaljšano preživetje prinašajo novejša tarčna zdravila, predvsem vemurafenib, ki trenutno predstavlja novi zlati standard zdravljenja za bolnike, ki so pozitivni na mutacijo BRAF^{V600E}.

Literatura

- Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
- Kirkwood J, Agarwala S. Systemic cytotoxic and biologic therapy melanoma. In: Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1993. p. 1-16.
- Chapman PB, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.
- Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19; 363(8): 711-23.
- Smernice in klinična pot za obravnavo bolnikov z melanomom (http://www.onko-i.si/uploads/media/Melanom_smernice_in_klinicna_pot_2010.pdf).
- Middleton MR, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1): 158-66.
- Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer. 2006; 106(2): 375-382.
- Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sifafenib (S) in metastatic melanoma. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2010. 28: (suppl; abstr): 8511.

9. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol*. 2010 Aug; 21(8):1712-7.
10. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30; 364(26): 2517-26.
11. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr. 8509).
12. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results from BRIM-3, a phase III randomized, open label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Proc)*, 2012. Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 8502.
13. [Http://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/).

