

Melanoma malignum agyi metasztázisainak sikeres kezelése vemurafenibbe

Successful vemurafenib treatment of cerebral metastasis of malignant melanoma

NAGY LINDA DR.¹, HORVÁTH ZSOLT DR.², BATTYÁNI ZITA DR.¹
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár¹;
PTE KK, Idegsebészeti Klinika, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők 57 éves, vemurafenibbel sikeresen kezelt agyi metasztázisos férfi beteg kórtörténetét ismertetik. Az irodalom áttekintésével részletesen tárgyalják a vemurafenib agyi metasztázisokra kifejtett hatását és sugárkezeléssel történő kombináció lehetőségét és veszélyeit.

Kulcsszavak:
melanoma malignum agyi metasztázis – vemurafenib – sugárkezelés

SUMMARY

Authors present a case of a 57 year- old male patient with cerebral metastasis of malignant melanoma, treated successfully with vemurafenib. They discuss the efficacy of combined vemurafenib and radiotherapy treatment of the cerebral metastases of malignant melanoma by reviewing the published data.

Key words:
cerebral metastasis of malignant melanoma – vemurafenib – radiotherapy treatment

Esetbemutató

Az 57 éves férfibeteget 2013 februárjában a PTE KK Sürgősségi Betegellátó Osztály észlelte bal oldali focalis indulású, szekunderen generalizálódó epilepsziás roham kapcsán. A beteg további kivizsgálásra a PTE KK Neurológiai Klinikára került, elkészült koponya CT valamint MR vizsgálattal a tünetek hátterében multiplex agyi metasztázis igazolódott (1/a ábra). Mellkasi és hasi CT vizsgálat távoli áttétet nem talált. A beteg kórelőzményében glaucoma, NIDDM, hypertonia, hyperuricaemia szerepel. Rendszeresen szedett gyógyszerei Valsotens HCT[®], Milurit[®], Coverex komb[®], Coverex AS[®], Januvia[®], Merck-formin[®], Diaprel MR[®], gyógyszerérzékenysége nem ismert.

PTE KK Idegsebészeti Klinikán történt mintavétel szövettani vizsgálata melanoma malignum metasztázist igazolt, majd anticonvulsiv illetve dehidratáló terápia került bevezetésre (glycerin p.o., 48 mg tbl. Medrol, tbl. Tegretol). Onkoteam döntés alapján 2013. 03. 27.–04. 15. között palliatív teljes koponya besugárzás történt kétoldali mezőből 36 Gy összdózisban (1/b ábra). A sugárkezelést követően a betegnél kemoterápia indult, 2013 áprilisa-júniusa közötti időszakban 3 ciklus DTIC-cisplatin kezelésben részesült. A kezelésekkal párhuzamosan primer tumorkutatást végeztek, azonban az elkészült vizsgálatokkal (szemészet, fül-orr-gégészet, gastroenterológia, bőrgyógyászat) tumor utaló eltérés nem igazolódott. Rutin laboratóriumi paraméterek, S100 protein normális tartományban voltak.

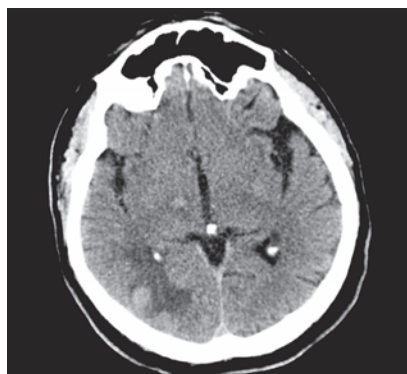
2013 áprilisában történt BRAF meghatározással igazolt V600E mutáció pozitivitás alapján 2013 júliusától vemurafenib terápia indult. A kezelés megkezdését követő első hónapban készült képalkotó vizsgálattal valamennyi agyi metasztázis méretbeli megkisebbedése látszott (1/c ábra). Ezt követően a beteg csaknem egy évig tünet- és panaszmentes volt, 2014 októberében készült kontroll koponya MR felvételen, a 17. vemurafenib kúrát követően a metasztázisok minimalis progressziója látszott, melyek a 3 hónap elteltével készült kontroll

koponya MR felvételen további növekedést mutattak. Idegsebészeti véleményezést követően 2015 februárjában sztereotaxiás kezelés történt 22, ill. 23 Gy dózisban (1/d ábra) a jobb parietalis valamint a 3 cerebralis halmozó góccra, a nyúltagyban lévő metasztázis kezelése, lokalizációja miatt akkor nem jött szóba. Egy év tünet- és progressziómentes periódust követően 2016. januárban bizonytalan járás, szédülés miatt készült koponya MR-en a metasztázisok növekedése, dislocatiót okozó oedema látszott (1/e ábra), a látott képet az idegsebész radionecrosisnak véleményezte, per os glicerin terápia került bevezetésre. 2016. január óta a vemurafenib mellé cobimetinib adása indul 60 mg/die dózisban 21+7 napos ciklusban. Kombinációs terápia adását követő hónapban általános állapota, járása rendeződött, mellékhatásként reggelente émelygés, olykor hányás lépett fel, metasztázisok mérete stagnált, oedema mérséklődött (1/f ábra). 2016. 05. 06.–05. 17. között 25/5Gy dózisú hypofractionált sztereotaxiás sugárkezelés történt a korábban még nem kezelt jobb agytörzsi góccra. Ez év júliusában történt kontroll neurológiai vizsgálata stabil betegséget véleményezett, a beteg 39 ciklus vemurafenib és 8 ciklus cobimetinib terápia mellett jelenleg tünet- és panaszmentes.

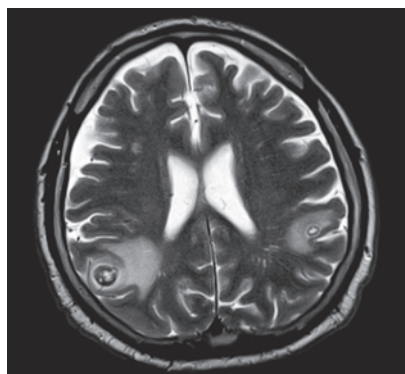
A terápia során a hányinger, hányás mellett solaris dermatitis (grade 2), tenyéri-talpi hyperkeratosis (2. ábra), alopecia valamint follicularis hyperkeratosis (3. ábra). Az enyhe illetve közepes súlyosságú mellékhatások a kezelés első 28 napján jelentkeztek.

Megbeszélés

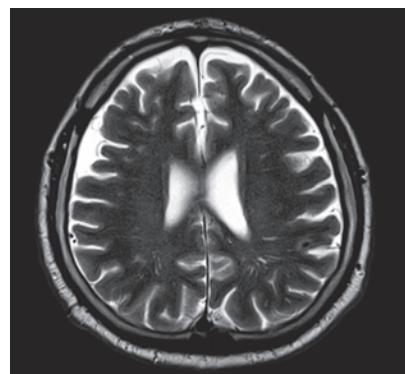
Az agyi metasztázisok kialakulása a melanoma malignumban szenvedő betegek 20%-ában fordul elő, a boncletek alapján a gyakoriság 50% (1). A tüdő és emlő tumor után a melanoma malignum a harmadik, leggyak-



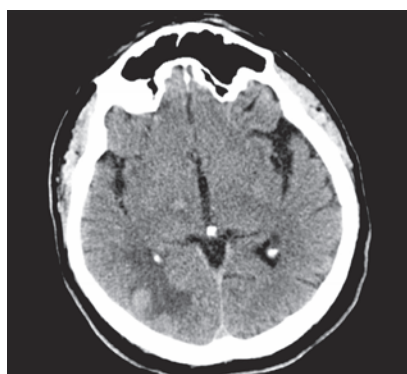
a) 2013. 02.



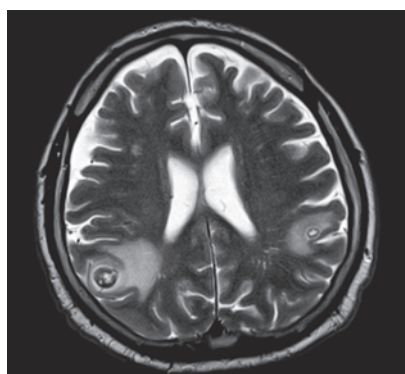
b) 2013. 03. (vem)



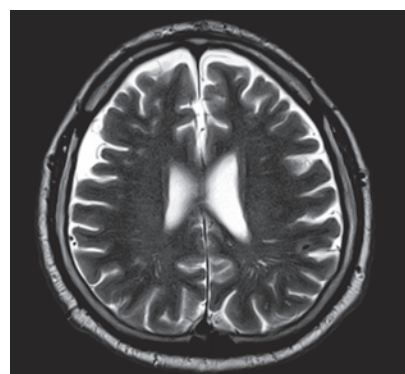
c) 2013. 08.



d) 2015. 01. (sztereotaxia)



e) 2016. 01. (cobimetinib)



f) 2016. 03.

1. ábra
Koponya MR vizsgálatok

rabban agyi áttétet adó tumorfeleség, mely 95%-ban felelős a halálozásért (2). Kifejezett neurológiai tünetekkel járhat, és a várható élettartam rövidebb mint 6 hónap.

Az agyi metasztázisok kezelése az eddig rendelkezésre álló klasszikus lehetőségek mellett (műtét, sugárkezelés, teljes koponya besugárzás, sztereotaxiás kezelés, temozolomid (off label) alacsony hatékonyságot mutat. Az újabb terápiás lehetőségek bevezetése, immunterápia (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab), valamint a BRAF inhibitorok alkalmazása a nem agyi metasztázisok kezelésében nagy áttörést jelentett. A vemurafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban az agyi metasztázis megléte kizáró kritérium volt, így csak a későbbi pilot vizsgálatok, a kiterjesztett programok keretében lehetett a hatékonyságról tapasztalatot gyűjteni. (3, 4, 5).

Dummer és mtsai 24, korábban már kezelt agyi metasztázisos melanomás beteget részesítettek vemurafenib terápiaiban, 2x960 mg /nap dózisban. A vizsgált betegek 42% mutatott részleges választ, 38% stabil volt. A mérhető agyi metasztázissal rendelkezők 37%-ánál a tumor regresszió nagyobb volt 30%-nál, és 16%-ban pedig részleges választ észleltek. A hatékonyság további jelei voltak az alkalmazott szteroid dózisának csökkenthetősége, valamint az általános állapot jelentős javulása (5). Francia vizsgálatban 50 előrehaladott melanomás, közülük 20 agyi metasztázisos beteg kórlefolását vizsgálták vemurafenib kezelés során. Az agyi metasztázisos beteg 50%-a reagált a kezelésre (9 részleges,



2. ábra
Talpi hyperkeratosis



3. ábra
Follicularis hyperkeratosis

1 komplett remisszióba került), a medián teljes túlélés 4,3 a tünetmentes pedig 3,1 hónap volt. Ezek alapján a vemurafenibet hatékony kezelési lehetőségnek tartják agyi metastázisok esetén (6). Flaherty és mtsai kiterjesztett program keretében 374 melanomás beteg esetét értékelték, vemurafenib kezelést követően, a rossz általános állapot és korábban kezelt agyi metastázis nem volt kizáró kritérium. A vizsgálatba bevont betegek 72%-a korábban már előzetes kezelésben részesült. 27% ipilimumab, 29% pedig sugárkezelést kapott agyi metastázisa miatt. Vemurafenib kezelést követően az értékelhető betegek (241) teljes válaszaránya 54% volt. A korábban kezelt agyi metastázisok esetében 53%-os, míg az ipilimumab kezelés után 52% válaszarányt észleltek. Az ECOG 0-1 betegek esetében 55%, a 2-3 as esetben 42% volt (7).

Hardi és mtsai retrospektív vizsgálatban értékelték a vemurafenib agyi metastázisokra kifejtett hatását. 27 agyi metastázisos beteget vontak be a vizsgálatba. A betegeknél a válaszarányban eltérést észleltek az extra-, és intrakraniális válaszarányban (71%–50%). A tünetmentes túlélés 4,1 hónap, a medián intrakraniális túlélés 4,6 hónap, a medián teljes túlélés 7, 5 hónap, 30,4%-os egy éves túlélési aránnyal. A beteg általános állapota egyenes arányosságot mutatott a kezelés hatékonyságával. Néhány, teljes koponya besugárzásban részesülő betegnél sugárzás indukálta dermatitis lépett fel (8). A felsorolt vizsgálatokban a már korábban ismert mellékhatásokról számoltak be, melyek csak kis százalékban vezettek a kezelés megszakításához, vagy a dózis csökkentéséhez.

Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a vemurafenib hatékony az agyi metastázisoknál. A kezelés során felmerül a vemurafenib jól ismert, és sokszor problémát okozó mellékhatása, a fényérzékenység. Jól ismert, hogy UVA sugárzással szemben fokozott reakciót tapasztalunk a gyógyszer szedése során. *Boussemart és mtsai* ismertették két beteg esetét, akiknél a vemurafenib kezelés megkezdés előtt alkalmazott sugárkezelés helyén, 10 és 30 nappal, a BRAF inhibitor terápia bevezetése után dermatitis

lépett fel, melyet „reaktivációs, recall dermatitistnek” neveztek el, és lokális szteroid készítmények hatására regrediált (9).

Narayane és mtsai retrospektív pilot vizsgálatukban a vemurafenib és a sugárkezelés együttes hatását értékelték, agyi metastázisok esetében, 12, a vemurafenib kezelése előtt vagy alatt teljes koponya besugárzásban részült betegeknél. Az esetek 64%-nál a neurológiai tünetek javulását tapasztalták. A radiológiai válaszarány 75%, az index lézió 48%-ban komplett, 27%-ban részleges választ figyeltek meg. Mellékhatásként négy esetben állományi bevérzést, két esetben szteroid dependenciát és egy esetben radionekrózist észleltek. Eredményeik alapján a BRAF pozitív, agyi metastázisos betegeket speciális csoportnak tartják, amelyben a kombinált, vemurafenib és radiológiai terápiára adott válasz kedvező, a mellékhatások elfogadhatók (10).

Lee és mtsai leptomeningeális metastatikus melanoma sikeres szekvenális sugár és vemurafenib kezeléséről számoltak be. A sugárkezelés előtt és után hét napos vemurafenib terápiás szünetet tartottak. Mellékhatást nem észleltek, és a sugárkezelés után a túlélés 18 hónapos volt (11). A sugárkezelés és a BRAF inhibitorok agyi metastázisokra gyakorolt szinergista hatásnak több magyarázata is lehet.

Az első elképzelés szerint a sugárkezelés érzékenyíti a tumor sejteket a vemurafenibvel szemben (12). Második elképzelés szerint a sugárkezelés a vér-agy gát roncsolásával magasabb vemurafenib szintet eredményez a központi idegrendszerben (13). A létrejött mechanikai roncsolás képes gátolni a multidrug rezistens protein kiáramlási funkcióját (14). A szimultán alkalmazott kezelések esetében több és kifejezettebb mellékhatásokkal számolhatunk, de nincs semmi féle szabály arra vonatkozóan hogy kinél és milyen mértékű mellékhatás lép fel.

Saját, bemutatott betegünkönél ismeretlen primér tumor nélküli disszeminált agyi metastázisok léptek fel, melyek neurológiai tüneteket okoztak. A multiplicitás miatt teljes koponya besugárzás után, BRAFW600E mutáció igazolását követően, vemurafenib kezelés indult, mely mellett áttétei regrediáltak. A kezelés minimális Grade 1 tünetekkel társult. Progresszió után sztereotaxiás besugárzás ismét stabil állapotot eredményezett. A vemurafenib fényérzékenyítő hatása a sugárkezelés során mellékhatást nem okozott, és a szteroid kezelés is teljesen leépíthető volt. Mellékhatásként a sztereotaxiás kezelést követően egy év múlva a metastázis bevérzése jelentkezett. Betegünk a kombinált kezelés mellett 39 hónapja tünet és panaszmentes. Kitűnő példa az agyi metastázisok, normális életminőség melletti sikeres kezelésére.

IRODALOM

1. *Davies M. A. és mtsai*: Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* (2011) 117(8), 1687-1696.
2. *Sampson J. H., Carter J. H., Friedman A. H., és mtsai*: Demographics prognosis and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J. Neurosurg.* (1998) 88(1), 11-20.

3. Long G. V., Trefzer U., Davies M. A. *és mtsai*: Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF- mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB), a multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* (2012) 13, 1087-95.
4. Hauschild A., Grob J. J., Demidov L. V. *és mtsai*: Dabrafenib in BRAF mutated melanoma: a multicentre, open-label phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* (2012) 380, 358-65.
5. Dummer R., Goldinger S. M., Turtchi C. P. *és mtsai*: Vemurafenib in patients with BRAF^{W600} mutation positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *European J. of Cancer.* (2014) 50, 611-621.
6. Fennira F., Page C., Schneider P. *és mtsai*: Vemurafenib in French temporary authorization for use metastatic melanoma cohort. a single-centre trial. *Melanom Res.* (2014) 24, 75-82.
7. Flaherty L., Hamid O., Linette G. *és mtsai*: A single-arm, open label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States. *Cancer J.* (2014) 20, 18-24.
8. Harding J. J., Catalanotti F., Munhoz R. R. *és mtsai*: A retrospective evaluation of vemurafenib as treatment for BRAF-mutant melanoma brain metastases, *The Oncologist* (2015) 20, 1-10.
9. Boussemart L., Boivin C., Claveau J. *és mtsai*: Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol.* (2013) 22(5) on line <http://arcderm.jamanetwork.com>.
10. Narayana A., Mathew M., Tam M. *és mtsai*: Vemurafenib and radiation therapy in melanom brain metastases. *J. Neurooncol.* (2013) 113, 411-416.
11. Lee J. M., Menha U. N., Dsouza L. H. *és mtsai*: Long term stabilization of leptomeningeal disease with whole-brain radiation therapy in a patient with metastatic melanom treated with vemurafenib: a case report. *Melanoma Research* (2013) 23, 175-178.
12. Sambade M. U., Peters E. C., Kaufmann W. K. *és mtsai*: Melanoma cells show a heterogeneous range of sensitivity to ionizing radiation and are radiosensitized by inhibition of BRAF with PLX4032. *Radiother.Oncol.* (2011) 98, 394-399.
13. d'Avella, Ciciarello R., Mesiti M. *és mtsai*: Quantitative study of blood- brain barrer permeability changes after experimental whole brain radiation *Neurosurgery*(1992) 30, 30-34.
14. Mittapali R. K., Vaidhyathan S., Sane R. *és mtsai*: P-glycoprotein (ABCB1) an breast cancer resistance protein(ABCG2) on the brain distribution of a novel BRAF inhibitor, vemurafenib. *J Pharmacol. Exp. Ther.* (2012) 342, 33-40.

Érkezett: 2017. 01. 04.

Közlésre elfogadva: 2017. 01. 11.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685