

Časná oční toxicita cílené léčby metastazujícího melanomu

Miroslav Důra¹, Johana Glezgová², Ivana Krajsová¹

¹Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

²Oční klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Autoři popisují klinický případ pacientky s metastazujícím melanomem, u níž se v samém počátku cílené léčby enkorafenibem a binimetinibem objevila oční toxicita ve formě bilaterálního odloučení zevních vrstev sítnice. Subjektivní obtíže se zrakem odezněly do 2 měsíců a kontrolní OCT potvrdilo reparaci odloučení. Cílená léčba dabrafenibem a trametinibem v další linii léčby nevykázala příznaky oční toxicity.

Diskutována je oční toxicita cílené léčby u melanomu, její typy, závažnost a management.

Při každé návštěvě pacienta léčeného cílenou léčbou BRAF a MEK inhibitory měl být pacient tázán na subjektivní obtíže se zrakem. Pro včasnou a správnou diagnostiku oční toxicity je nutná úzká spolupráce se specialistou v oboru oftalmologie.

Klíčová slova: cílená léčba, enkorafenib, binimetinib, melanom, oční toxicita, retinopatie.

Early ocular toxicity of targeted therapy in metastatic melanoma

The authors describe a clinical case of a patient with metastatic melanoma treated with the targeted therapy by encorafenib and binimetinib. In the very beginning of the treatment, the ocular toxicity in the form of the bilateral detachment of the outer retinal layers was detected. Subjective symptoms disappeared in 2 months and follow-up OCT confirmed the restoration of the detachment. The targeted therapy with dabrafenib and trametinib in the subsequent line of the treatment was not complicated by the symptoms of the ocular toxicity.

The article discusses the ocular toxicity of the targeted therapy in melanoma, its types, grading, and management.

During each patient's visit in case the patient is treated with the targeted therapy by BRAF and MEK inhibitor, the patient should be asked about any subjective vision impairment. The close cooperation with the ophthalmology specialist is crucial for the early and correct diagnosis of the ocular toxicity.

Key words: targeted therapy, encorafenib, binimetinib, melanoma, ocular toxicity, retinopathy.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Úvod

Článek se zabývá případem časně oční toxicity u pacientky léčené cílenou léčbou enkorafenibem a binimetinibem s následnou úpravou stavu při vysazení cílených léků. Diskuze shrnuje základní informace o typech, četnosti, hodnocení závažnosti a zvládání této formy toxicity.

Kazuistika

Pacientkou byla žena (*1971) bez významné rodinné anamnézy. Léčena byla telmisartanem pro lehkou arteriální hypertenzi. Kromě toho užívala kloubní výživu.

Pacientka podstoupila v 4/2019 excizi nodulárního melanomu (pT3a, Breslow 2,3 bez ulcerace) na zadní straně pravého stehna.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(5):325-329

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.068>

Článek přijat redakcí: 13. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 8. 2024

MUDr. Miroslav Důra, Ph.D.

miroslav.dura@vfn.cz

Mapování sentinelové lymfatické uzliny v pravém třísele v 5/2019 prokázalo přítomnost mikrometastáz v jedné uzlině (pN1a). Následné vyšetření neprokázalo vzdálené metastázy (M0), jednalo se tedy o stadium IIIB. Potvrzena byla somatická mutace BRAF V600E.

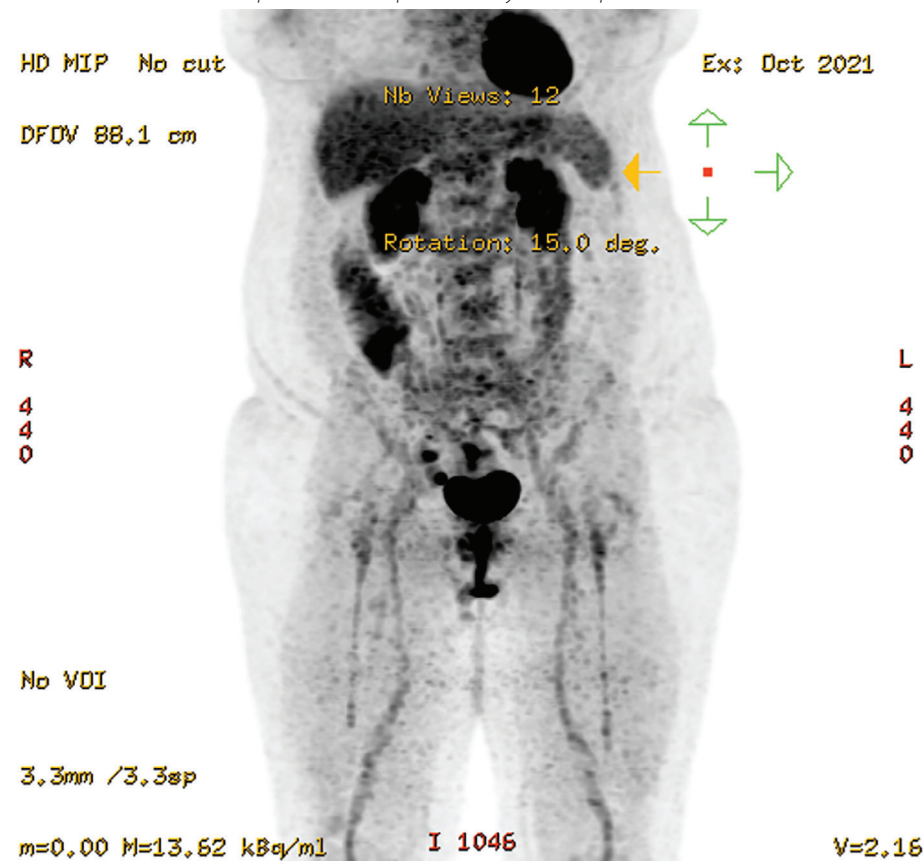
Pacientka byla zařazena do klinického hodnocení COMBI-APlus. Jednalo se o otevřenou klinickou studii fáze III hodnotící přínos a toxicitu adjuvantní cílené léčby dabrafenibem 150 mg dvakrát denně a trametinibem 2 mg jednou denně. Pacientka splnila veškerá vstupní kritéria a absolvovala celou roční studijní léčbu od 6/2019 do 7/2020. Kromě opakovaných pyrexii stupně 1–2 nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky léčby. Po ukončení terapie byla pacientka pravidelně sledována.

V 10/2021, 16 měsíců po poslední dávce dabrafenibu s trametinibem, se na kontrolním PET/CT vyšetření objevila inoperabilní pravostranná parailická lymfadenopatie (Obr. 1). Vzhledem k tomu, že relaps vznikl až v delším časovém odstupu od adjuvantní léčby, jsme se rozhodli iniciovat opět cílenou léčbu BRAF a MEK inhibitory, pouze se změnou preparátu. Ve druhé polovině října 2021 byla zahájena cílená léčba enkorafenibem 450 mg jednou denně a binimetinibem 45 mg dvakrát denně.

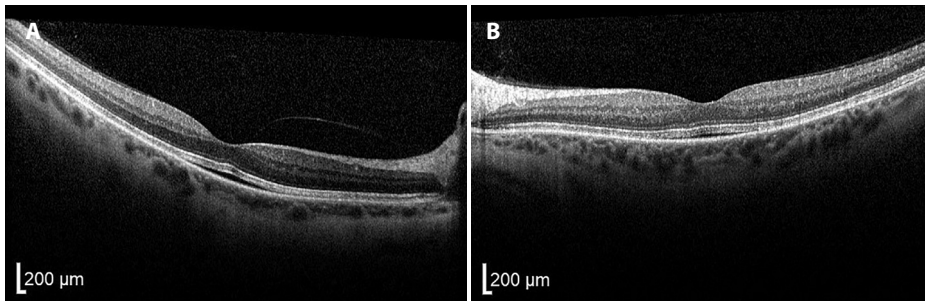
Již během prvních 2 dnů užívání pacientka zaregistrovala rozmazané vidění. Popisovala též, že jí obraz na televizi „plave“ a „vše kolem je šedé“. Provedeno bylo statimové oční vyšetření, které při OCT (optická koherentní tomografie) potvrdilo ablaci sítnicového smyslového epitelu v makulách obou očí (Obr. 2a, b). Zahájena byla terapie nepafenakem ve formě očních kapek a celkově pacientka užívala aescin. Cílená léčba enkorafenibem s binimetinibem byla přerušena. Subjektivní obtíže s vizem se upravily *ad integrum* do 2 měsíců od jejich vzniku a kontrolní OCT v 1/2022 potvrdilo oboustrannou reparaci odloučené sítnice (Obr. 3a, b).

Pro přetrvávající inoperabilní infiltraci parailických uzlin vpravo jsme v 11/2021 zvolili změnu léčby za imunoterapii nivolumabem v dávce 480 mg à 4 týdny. Na PET/CT vyšetření v tříměsíčním odstupu v 2/2022 došlo k částečné remisi (PR) nálezu (Obr. 4), avšak na kontrolním PET/CT v 5/2022 (Obr. 5)

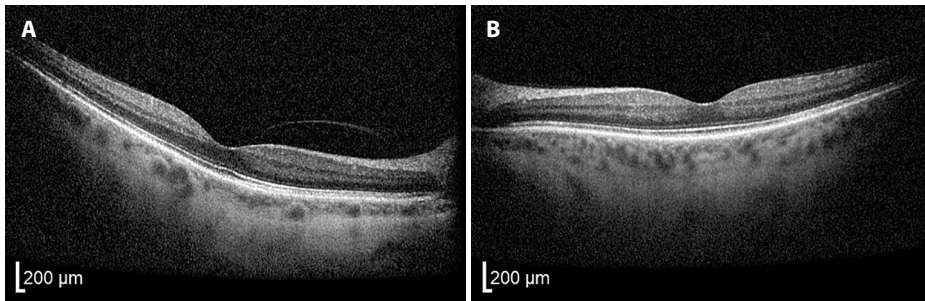
Obr. 1. PET/CT z 10/2021 s pravostrannou parailickou lymfadenopatií



Obr. 2. OCT (optická koherentní tomografie) s nálezem odloučení zevních vrstev sítnice v době příznaků oční toxicity; **A** – pravé oko, **B** – levé oko



Obr. 3. OCT po 2 měsících s úpravou odloučení; **A** – pravé oko, **B** – levé oko



a následně v 8/2022 byla opakovaně potvrzena morfometabolická progresie parailické lymfadenopatie i se vznikem nově infiltrovaných uzlin.

Indikovali jsme proto chirurgický zákrok, při kterém bylo odstraněno celkem 19 lymfatických uzlin z tříselné a iliakální oblasti vpra-

vo. Histopatologicky však v žádné lymfatické uzlině nebyly metastázy melanomu přítomny, zjištěna byla pouze přítomnost melaninového pigmentu v parenchymu uzlin. Nález jsme tedy hodnotili jako potvrzenou pseudoprogresi a pokračovali jsme v imunoterapii nivolumabem až do 2/2023, kdy byla na CT potvrzena

nová progredující pravostranná parailická lymfadenopatie.

Terapii nivolumabem jsme ukončili a zažádali o schválení a úhradu cílené léčby dabrafenibem a trametinibem v klasickém dávkování v další, tedy v 2. linii léčby. Terapie byla schválena a zahájena v 3/2023. Již po 2 měsících léčby byla na CT popsána výrazná parciální remise a v 2/2024 došlo ke kompletní remisi (CR) uzlinového postižení, která přetrvává nadále, poslední CT bylo provedeno v 7/2024. Pokračujeme v terapii dabrafenibem s trametinibem. Pacientka nepozoruje žádné nežádoucí účinky léčby ani poruchy vizu. Prováděna jsou pravidelná oční vyšetření.

Diskuze

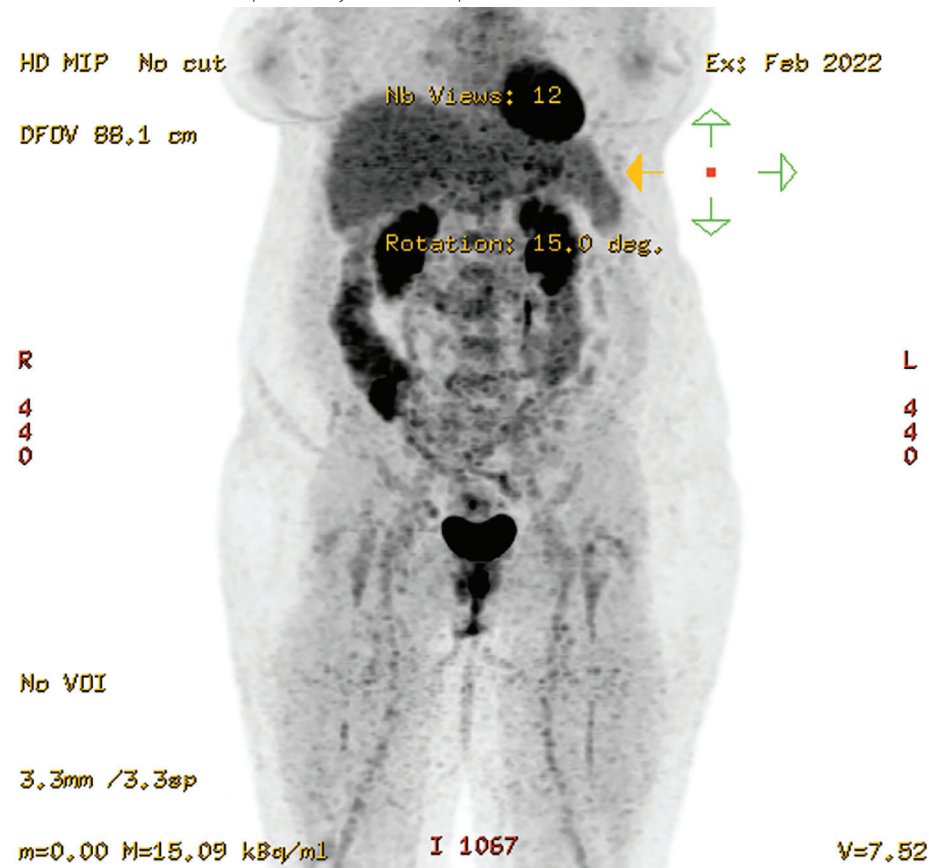
Oční toxicita cílené léčby inhibitory mutované BRAF kinázy v kombinaci s inhibitory MEK kinázy je dobře známou a dokumentovanou komplikací léčby.

U BRAF inhibitorů jsou v rámci oční toxicity popisovány nejčastěji konjunktivitidy, fotosenzitivita, syndrom suchého oka a uveitidy ve formě iridocyklitidy či iritidy (1). Jejich typ a četnost se odvíjí od konkrétního BRAF inhibitoru. Např. fotosenzitivita je signifikantně častější u vemurafenibu nežli u dabrafenibu (2).

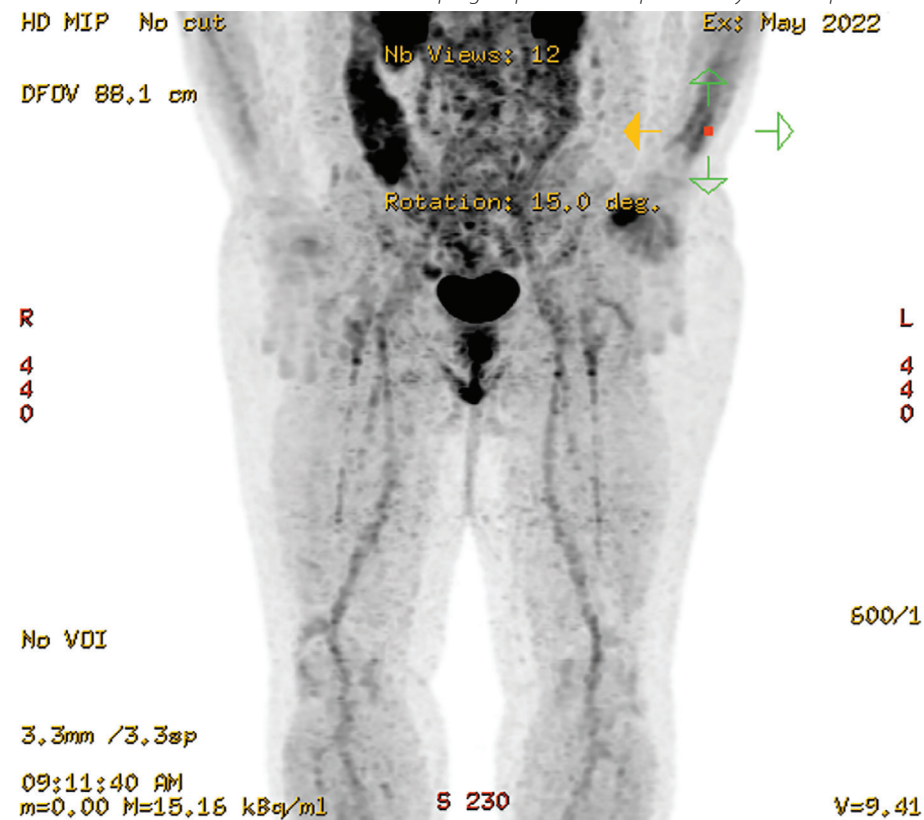
Oproti tomu oční toxicita MEK inhibitorů je v porovnání s BRAF inhibitory častější a potencionálně závažnější. Zahrnuje různé formy retinopatií (v této souvislosti souhrnně označované jako **MEKAR** – MEKi-Associated Retinopathy), odchlípení sítnice (**RPED** – Retinal Pigment Epithelial Detachment), okluzi retinální žíly (**RVO** – Retinal Vein Occlusion) a keratitidu. I u MEK inhibitorů se do jisté míry odvíjí typ oční toxicity od konkrétní molekuly. Např. u trametinibu je v rámci MEKAR častěji popisována tzv. centrální serózní chorioretinopatie (**CSCR**) (2, 3, 4).

Typickým příznakem MEKAR a RPED je neostře vidění, záblesky, „stahování“ či „plavání“ zorného pole a vznik vícečetných fokálních výpadků vizu. Klinické projevy RVO jsou většinou jednostranné a zahrnují rozmazané vidění, výpadky zorného pole či úplnou ztrátu zraku. Mezi příznaky uveitidy patří tupá bolest, fotosenzitivita, zamlžené vidění a případně slzení.

Obr. 4. PET/CT z 2/2022 s přechodným obrazem parciální remise



Obr. 5. PET/CT z 5/2022 s morfometabolickou progresí pravostranné parailické lymfadenopatie



Etiopatogeneze oční toxicity u cílené léčby BRAF a MEK inhibitory není zcela známa. Zvažována je blokáda signální kaskády MAPK

včetně MEK v sítnicových pigmentových buňkách, kde je tato signální kaskáda zodpovědná za udržování integrity sítnicového pigmento-

vého epitelu (5). Blokáda této cesty vede ke vzniku hyperpermeability a porušení hematoretinální bariéry. Konkrétní typ a frekvence oční toxicity jsou závislé jak na určitém BRAF a MEK inhibitoru, tak i na jeho dávce. Roli hrají farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, kterými se mohou významně lišit. Např. eliminační poločas trametinibu je 90 hodin, binimetinibu je 8,7 hodiny.

Závažnost jednotlivých typů oční toxicity je hodnocena na základě kritérií CTCAEv5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5) z roku 2017, která jsou široce používána pro hlášení nežádoucích účinků v onkologických studiích (6). Hodnotí rozmazané vidění, retinopatii, RPED a uveitidu.

Závažnost rozmazaného vidění a retinopatie může nabývat stupně 1 až 4 dle tíže. Oproti tomu RPED může dosahovat pouze dvou stupňů závažnosti, a to 3 (není-li postižena makula) nebo 4 (s postižením makuly).

Hodnocení závažnosti uveitidy je čtyřstupňové, přičemž stupně 1 a 2 se týkají pouze přední uveitidy. V případě stupně 1 je dále přítomno pouze minimální množství zánětlivých buněk, u stupně 2 je intenzita zánětlivých buněk + až ++, u stupně 3 je tato intenzita minimálně +++ či se jedná o zadní či panuveitidu. Stupeň 4 je rezervován pro případy, kdy korigovaná zraková ostrost dosáhla max. 20/200 dle Snellenova optotypu.

Bezpečnost enkorafenibu a binimetinibu byla hodnocena ve sloučené populaci 274 pacientů, kteří užívali enkorafenib 450 mg jednou denně a binimetinib 45 mg dvakrát denně. Tito pacienti pocházeli ze tří klinických studií, z nichž dvě byly fáze II (CMEK162X2110 a CLGX818X2109) a jedna fáze III (CMEK162B2301, část 1) (7, 8).

RPED byla zjištěna u 81 pacientů (29,6%), z nichž se stupeň 1 vyskytoval u 58 pacientů (21,2%), stupeň 2 u 18 pacientů (6,6%) a stupeň 3 u 5 pacientů (1,8%). U 13 pacientů (4,7%) bylo nutné přerušení léčby či úprava dávky. Medián do vzniku této toxicity (jakéhokoli stupně) byl **1,5 měsíce** (rozsah 0,03–17,5 měsíce). Je tedy zřejmé, že příznaky oční toxicity vznikly i během prvního dne cílené léčby. Poruchy zraku zahrnující rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti se vyskytly u 59 (21,5 %) pacientů. Hlášené poruchy zra-

Tab. 1. Algoritmus redukce dávky enkorafenibu a binimetinibu dle doporučení držitele licence

enkorafenib					
klasická dávka	→	první redukce	→	druhá redukce	→
450 mg 1x denně		300 mg 1x denně		225 mg 1x denně	vysazení

binimetinib			
klasická dávka	→	první redukce	→
45 mg 2x denně		30 mg 2x denně	vysazení

ku byly v obecné rovině ve většině případů reverzibilní.

Oproti tomu ve skupině 257 pacientů užívajících enkorafenib v nižší dávce 300 mg jednou denně a binimetinib v obvyklé dávce 45 mg dvakrát denně byla diagnóza RPED pozorována u 32 pacientů (12,5%), z nichž stupeň 4 byl přítomen u jednoho pacienta (0,4%).

Při použití binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem v klasickém dávkování bývá popisována uveitida, a to ve formě iridocyklitidy či iritidy. Ve výše zmíněné analýze 274 pacientů byla uveitida hlášena u 12 pacientů (4,4%), a to stupeň 1 u jednoho pacienta (0,4%), stupeň 2 u 10 pacientů (6%) a stupeň 3 u jednoho pacienta (0,4%).

Predisponujícími faktory vzniku oční toxicity je nekontrolovaný glaukom, oční hypertenze, nekontrolovaný diabetes mellitus a hyperviskózní či hyperkoagulační syndrom v anamnéze. U těchto pacientů se má binimetinib podávat s opatrností. U pacientů s anamnézou RVO se léčba binimetinibem nedoporučuje.

Pacient by měl být při každé návštěvě v průběhu léčby BRAF a MEK inhibitory cíleně tázán na možné příznaky nově vzniklé poruchy zraku nebo zhoršení zraku, včetně snížení rozsahu centrálního vidění, rozmazaného vidění nebo ztráty zraku. V takových případech je doporučeno neodkladné oftalmologické vyšetření. Základem diagnostiky je vyšetření fundu v mydiáze a OCT.

V managementu symptomatické RPED stupně 2 nebo 3 se uplatňuje přerušení léčby binimetinibem až na 2 týdny a zopakování oftalmologického vyšetření včetně posouzení ostrosti zraku. V případě zlepšení na stupeň 0 nebo 1 je možno znovu zahájit léčbu stejnou dávkou binimetinibu. V případě zlepšení na stupeň 2 je možno s opatrností znovu zahájit léčbu sníženou dávkou binimetinibu. Pokud nedojde ke zlepšení na stupeň 2, je třeba léčbu binimetinibem trva-

le ukončit. U symptomatické RPED stupně 4 je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem. V případě vzniku RVO je nutné trvale ukončit léčbu binimetinibem.

V případě uveitidy stupně 1 nebo 2 nereagující na specifickou (např. topickou) oční léčbu nebo uveitidy stupně 3 je zapotřebí léčbu enkorafenibem přerušit a po 2 týdnech je doporučeno zopakovat oftalmologické vyšetření. Pokud se uveitida stupně 1 zlepšila na stupeň 0, může se znovu zahájit léčba stejnou dávkou. Pokud se uveitida stupně 2 nebo 3 zlepšila na stupeň 0 nebo 1, může se léčba znovu zahájit sníženou dávkou. Pokud nedojde ke zlepšení do 6 týdnů, je třeba trvale ukončit léčbu enkorafenibem a zopakovat oftalmologické kontroly. V případě uveitidy stupně 4 je nutno léčbu enkorafenibem trvale ukončit a pokračovat s oftalmologickými kontrolami (7, 8). Doporučenou redukcí dávky těchto cílených léků uvádí **tabulka 1**.

V literatuře se uvádí i fakt, že ve většině případů retinopatie, provázející léčbu MEK inhibitory, dochází ke spontánnímu zhojení v průběhu 1 až 2 měsíců dokonce i bez nutnosti přerušení či vysazení terapie (9).

V léčbě oční toxicity se v závislosti na jejím typu uplatňuje antiedematózní a protizánětlivá léčba pomocí nesteroidních antiflogistik a kortikosteroidů ve formě očních kapek.

U naší pacientky došlo k velmi časněmu vzniku oční toxicity, bilaterálnímu odloučení zevních vrstev sítnice s typickou symptomatologií, a to již po jedné či dvou dávkách enkorafenibu s binimetinibem. Přerušení léčby vedlo k rychlému ústupu subjektivních potíží a postupnému odeznění klinické symptomatologie. Naše pacientka příznaky snášela subjektivně velmi špatně a z pokračování léčby měla obavy, proto jsme podávání enkorafenibu s binimetinibem ukončili a zahájili imunoterapii nivolumabem.

Obecně je možné říci, že oční toxicita provázející terapii BRAF a MEK inhibitory je,

zejména při včasném rozpoznání, reverzibilní a nevyžaduje trvalé ukončení terapie. Vždy je

ale nezbytná úzká spolupráce onkologa s oftalmologem a také podrobná edukace pacienta.

LITERATURA

1. Fortes BH, Tailor PD, Dalvin LA. Ocular toxicity of targeted anticancer agents. *Drugs*. 2021;81(7):771-823.
2. Stjepanovic N, Velazquez-Martin JP, Bedard PL. Ocular toxicities of MEK inhibitors and other targeted therapies. *Ann Oncol*. 2016;27(6):998-1005.
3. Urner-Bloch U, Urner M, Jaberg-Bentele N, Frauchiger AL, Dummer R, Goldinger SM. MEK inhibitor-associated retinopathy (MEKAR) in metastatic melanoma: Long-term ophthalmic effects. *Eur J Cancer*. 2016;65:130-138.
4. Jeng-Miller KW, Miller MA, Heier JS. Ocular effects of MEK inhibitor therapy: literature review, clinical presentation, and best practices for mitigation. *Oncologist*. 2024;29(5):e616-e621.
5. Fasolino G, Awada G, Moschetta L, et al. Assessment of retinal pigment epithelium alterations and chorioretinal vascular network analyses in patients under treatment with BRAF/MEK inhibitor for different malignancies: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(3):1214.
6. U.S. department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
7. Příloha souhrn údajů o přípravku. (n.d.). Retrieved July 14; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_cs.pdf.
8. Příloha souhrn údajů o přípravku. (n.d.). Retrieved July 14; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_cs.pdf.
9. Augustyn K, Joseph J, Patel AB, et al. Treatment experience with encorafenib plus binimetinib for BRAF V600-mutant metastatic melanoma: management insights for clinical practice. *Melanoma Research*. 2023;33:406-416.