

Bożena Cybulska-Stopa, Marek Ziobro

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Chory na czerniaka w IV stopniu zaawansowania z obecną mutacją *BRAF* — immunoterapia czy inhibitory *BRAF* i *MEK*?

Patient with stage IV melanoma with *BRAF* mutation — immunotherapy or *BRAF* and *MEK* inhibitors?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cybulska-Stopa B, Ziobro M. Patient with stage IV melanoma with *BRAF* mutation — immunotherapy or *BRAF* and *MEK* inhibitors? *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa
 Klinika Nowotworów Układowych
 i Uogólnionych
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 Oddział w Krakowie
 e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

STRESZCZENIE

Leczenie onkologiczne chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby lub w stopniu nieoperacyjnym uległo w ostatnich latach ogromnej zmianie. Pojawienie się nowych terapii (immunoterapia, terapie celowane przy zastosowaniu inhibitorów *BRAF/MEK*) znacznie wydłużyło czas przeżycia chorych na czerniaki. Ogromnym wyzwaniem pozostaje jednak sekwencja stosowanych terapii, szczególnie w grupie chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących wydłużenia przeżycia chorych *BRAF*(+) w zależności od zastosowania w pierwszej linii immunoterapii lub terapii celowanych.

W pracy zaprezentowano przypadek 44-letniego chorego na czerniaka skóry z obecnością mutacji *BRAF*, w fazie rozsiewu choroby. Z uwagi na wolny dotychczasowy przebieg choroby, prawidłową aktywnością LDH, brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego zdecydowano o zastosowaniu w pierwszej linii leczenia immunoterapii niwolumabem. Po 24 tygodniach leczenia zanotowano częściową remisję zmian. Leczenie przebiegało bez powikłań. Obecnie chory kontynuuje immunoterapię. Podjęcie leczenia niwolumabem w opisywanym przypadku okazało się skutecznym postępowaniem.

Decyzja o wyborze określonego postępowania musi być zgodna z aktualnym stanem chorego i należy ją zawsze przedyskutować z chorym.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, sekwencja leczenia, niwolumab

ABSTRACT

Treatment of patients with non-operative or metastatic melanoma has changed. New therapies (immunotherapy, targeted therapies — *BRAF/MEK* inhibitors) significantly prolonged the survival of melanoma patients. The therapy sequence has not been determined, especially in the group of patients with *BRAF* mutation-positive melanoma. We present a case of a 44-year-old patient with *BRAF* mutation-positive metastatic. Due to the slow current course of the disease, normal LDH activity, lack of metastases to the central nervous system, it was decided to use nivolumab immunotherapy in the first line of treatment. After 24 weeks of treatment, a partial remission was observed. The treatment was without complications. Currently, the patient continues immunotherapy. Treatment with nivolumab in the described case proved to be effective.

Wstęp

Leczenie onkologiczne chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby lub w stopniu nieoperacyjnym uległo w ostatnich latach ogromnej zmianie. Pojawienie się nowych terapii (immunoterapia, terapie celowane przy zastosowaniu inhibitorów BRAF/MEK) znacznie wydłużyło czas przeżycia chorych na czerniaki.

Ogromnym wyzwaniem pozostaje jednak nadal sekwencja stosowanych terapii, szczególnie w grupie chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących wydłużenia przeżycia chorych *BRAF*(+) w zależności od zastosowania w pierwszej linii immunoterapii lub terapii celowanych. Ciągłe poszukuje się czynników, które mogą pomóc w kwalifikacji chorych do najlepszej opcji leczenia.

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek chorego na czerniaka skóry z obecnością mutacji *BRAF* w fazie rozsiewu choroby, u którego z dobrym efektem zastosowano immunoterapię w pierwszej linii leczenia.

Opis przypadku

Chory w wieku 44 lat był leczony z powodu czerniaka skóry. W wywiadzie nie odnotowano chorób towarzyszących, nie przyjmował żadnych leków, wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych był ujemny.

Początek choroby miał miejsce w sierpniu 2012 roku: usunięto guzka z owłosionej skóry głowy pacjenta, w badaniu histopatologicznym (hist.-pat.) stwierdzono *melanoma malignum* — grubość wg Breslowa 0,5 mm. We wrześniu 2012 roku usunięto kolejny guzek z okolicy czołowej po stronie lewej, w badaniu hist.-pat. stwierdzono *melanoma malignum* — grubość wg Breslowa 2,5 mm. Zastosowano dalsze standardowe leczenie — usunięcie blizny z węzłem wartowniczym po stronie lewej szyi (październik 2012), w badaniu hist.-pat. z blizny oraz z węzła wartownika nie znaleziono komórek czerniaka.

W czerwcu 2013 roku stwierdzono wznowę w bliźnie — usunięto zmianę, potwierdzając czerniaka w badaniu hist.-pat. Wykonano badanie PET-TK (pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej), nie stwierdzając cech rozsiewu. We wrześniu 2013 roku usunięto kolejną wznowę w bliźnie, badanie hist.-pat. wykazało *melanoma malignum*. W październiku 2013 roku pojawiły się trzy kolejne zmiany na skórze owłosionej głowy, które zostały usunięte. W badaniu hist.-pat. we wszystkich zmianach stwierdzono obecność komórek czerniaka. Zdecydo-

wano o radioterapii na łożę po usuniętych zmianach (grudzień 2013). Chory pozostawał pod kontrolą.

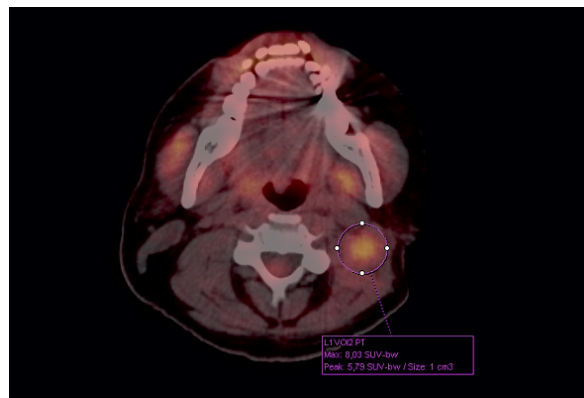
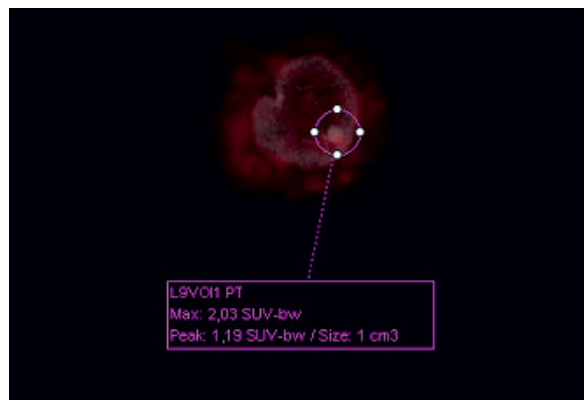
W kwietniu 2015 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych szyjnych lewych, badanie PET-TK potwierdziło izolowany rozsiew w tej okolicy. Wykonano limfadenektomię szyjną lewostronną (maj 2015), w badaniu hist.-pat. wykazano przerzuty czerniaka w 4/40 węzłów. Ze względu na liczbę zajętych węzłów chłonnych zdecydowano o radioterapii uzupełniającej (lipiec 2015) na okolicę węzłów chłonnych szyjnych, przyusznych i zausznych po stronie lewej.

W lipcu 2015 roku stwierdzono kolejną wznowę, tym razem w bliźnie w okolicy czołowo-ciemieniowej po stronie lewej. Zmianę usunięto, wykazując w badaniu hist.-pat. *melanoma malignum*. Następnie napromieniono łożę po wznowie (50 Gy w 25 frakcjach). Chory pozostawał pod kontrolą.

W lipcu 2016 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększony węzeł chłonny okolicy podżuchwowej lewej. Badanie PET-TK wykazało rozsiew do węzła podżuchwowego lewego i tkanki podskórnej prawego dołu podkolanowego oraz pojedynczy przerzut do płuca prawego. Ze względu na pojedyncze ogniska rozsiewu i możliwość radykalnego wycięcia zmian zdecydowano o usunięciu guzka płata górnego płuca prawego (wrzesień 2016; hist.-pat. — *melanoma malignum*), usunięciu guza okolicy podżuchwowej lewej (październik 2016) i podkolanowej prawej (październik 2016; hist.-pat. *melanoma malignum*). Następnie, w grudniu 2016 roku, zastosowano radioterapię uzupełniającą dołu podkolanowego prawego (50 Gy w 25 frakcjach).

W lutym 2017 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono guzek na skórze głowy w okolicy ciemieniowej prawej (2 cm), guzek na skórze głowy w okolicy ciemieniowej lewej (1 cm), powiększone węzły chłonne przyuszne po stronie prawej (2 cm) oraz powiększone węzły chłonne szyjne po stronie lewej (1 cm) (ryc. 1). W badaniu PET-TK wykonanym w lutym 2017 roku stwierdzono przerzuty czerniaka do tkanki podskórnej głowy okolicy ciemieniowej prawej (12 mm) i lewej (5 mm) oraz węzłów chłonnych przedusznych prawych (12 mm) i szyjnych lewych (13 mm) (ryc. 2).

W badaniu w kierunku obecności mutacji w genie *BRAF* wykryto mutację w kodonie V600 genu *BRAF*. Chory był w bardzo dobrym stanie ogólnym (PS/ECOG 0), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) pozostawała w normie.



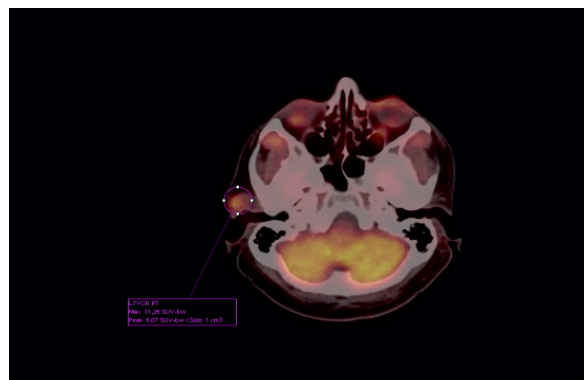
Rycina 1. Zmiany przerzutowe na skórze głowy — luty 2017

Ze względu na brak możliwości resekcji chirurgicznej zmian, bardzo dobry stan ogólny pacjenta oraz prawidłową aktywność LDH zdecydowano — po rozmowie z chorym — o rozpoczęciu immunoterapii niwolumabem.

W marcu 2017 roku podano 1. cykl immunoterapii: niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Chory kontynuuje leczenie, w grudniu 2017 roku podano 21. cykl terapii. Dotychczas nie odnotowano powikłań związanych z leczeniem niwolumabem. W badaniach obrazowych po 12 tygodniach leczenia stwierdzono niewielką remisję zmian skórnych oraz węzłowych. W kolejnych badaniach wykonanych po 24 tygodniach odnotowano częściową remisję zmian (ryc. 3). Chory kontynuuje immunoterapię.

Dyskusja

Leczenie chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub rozsiewu stanowi znaczny problem, mimo że w ostatnich latach miał miejsce niezwykle postęp w tym zakresie. Najwięcej kontrowersji i dyskusji budzi postępowanie u chorych z obecnością mutacji *BRAF* w komórkach czerniaka, ponieważ nieznana



Rycina 2. Badanie PET TK — luty 2017

jest optymalna sekwencja terapii w tej grupie chorych. Obecnie w Polsce dostępne są w pierwszej i drugiej linii leczenia zarówno terapie celowane inhibitorami *BRAF*/*MEK* (wemurafenib z kobimetynibem oraz dabrafenib z trametynibem), jak i immunoterapia anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab), w drugiej linii leczenia zaś immunoterapia anty-CTLA-4 (ipilimumab), co daje duże możliwości i dowolność w prowadzeniu leczenia u chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub rozsiewu z obecnością mutacji *BRAF*.

Zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie inhibitorami *BRAF* lub *BRAF*/*MEK* daje u większości chorych bardzo szybkie odpowiedzi na leczenie —



Rycina 3. Remisja zmian przerzutowych na głowie — listopad 2017

zmiany zmniejszają się już po kilku dniach od rozpoczęcia przyjmowania leków, a same odpowiedzi na leczenie są obserwowane w monoterapii u ponad 50% chorych, natomiast w terapii podwójnej u ponad 75% chorych [1–6]. Odpowiedzi utrzymują się około 12 miesięcy przy leczeniu skojarzonym — mediana czasu wolnego od progresji wynosi 5–12 miesięcy w przypadku terapii inhibitorami BRAF/inhibitorami BRAF i MEK, a progresja choroby następuje u większości chorych i może mieć gwałtowny przebieg [1–6]. Inaczej jest podczas stosowania immunoterapii, w przypadku której odpowiedź na leczenie następuje po kilku, a czasem nawet kilkunastu tygodniach. W zależności od rodzaju terapii (anty-CTLA-4, anty PD-1) oraz linii leczenia odpowiedź na terapię jest notowana u 10–45% chorych, natomiast jeśli ona nastąpi, najczęściej ma charakter długotrwały [1]. Inną ważną kwestią stanowi możliwość wystąpienia zu-

pełnie odmiennego profilu powikłań podczas stosowania terapii celowanych lub immunoterapii. Z tego względu podczas kwalifikacji chorych do leczenia należy zawsze przeprowadzić wywiad w kierunku chorób dodatkowych, w szczególności chorób autoimmunologicznych, które mogą być przeciwwskazaniem do zastosowania immunoterapii.

W każdym przypadku do kwalifikacji chorego do leczenia należy podchodzić indywidualnie. Za zastosowaniem terapii celowanych w pierwszej linii leczenia przemawiają szybka dynamika choroby, znacznie podwyższona aktywność LDH oraz obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U chorych z powolnym przebiegiem choroby, prawidłową aktywnością LDH, bez przerzutów do OUN należy rozważyć zastosowanie immunoterapii w pierwszej linii leczenia [1, 6].

W opisywanym przypadku podjęcie decyzji o zastosowaniu immunoterapii w pierwszej linii leczenia było podyktowane wolnym przebiegiem choroby, prawidłową aktywnością LDH, brakiem przerzutów do OUN oraz nastawieniem chorego do dalszej terapii. W trakcie rozmowy pacjentowi przedstawiono dostępne opcje leczenia oraz związane z nimi możliwe powikłania. Chory był niezwykle zmotywowany do rozpoczęcia immunoterapii. Można stwierdzić, że podjęcie leczenia niwolumabem w opisywanym przypadku było dobrą decyzją.

Brak w tej chwili jednoznacznych danych na temat przewagi jednej terapii nad drugą w pierwszej linii leczenia [1, 6], dlatego decyzja o wyborze określonego postępowania musi być zgodna z aktualnym stanem chorego i należy ją przedyskutować z chorym.

Piśmiennictwo

1. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, et al. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(8): 463–482, doi: [10.1038/nrclinonc.2017.43](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.43), indexed in Pubmed: [28374786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374786/).
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011; 364(26): 2507–2516, doi: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782), indexed in Pubmed: [21639808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/).
3. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839): 358–365, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X), indexed in Pubmed: [22735384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22735384/).
4. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(2): 107–114, doi: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421), indexed in Pubmed: [22663011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22663011/).
5. 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(18): 1694–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1210093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093), indexed in Pubmed: [23020132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020132/).
6. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer*. 2014; 120(11): 1695–1701, doi: [10.1002/cncr.28620](https://doi.org/10.1002/cncr.28620), indexed in Pubmed: [24577748](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577748/).
7. Long GV, Weber JS, Infante JR, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2016; 34(8): 871–878, doi: [10.1200/JCO.2015.62.9345](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.9345), indexed in Pubmed: [26811525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811525/).