

Natasza Kempa-Kamińska

Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Przypadek pacjenta długotrwale leczonego dabrafenibem oraz trametynibem z powodu rozsiewu czerniaka

Patient treated with dabrafenib and trametinib on a long-term basis for metastatic melanoma

Adres do korespondencji:

lek. Natasza Kempa-Kamińska
Oddział Onkologii Klinicznej,
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Plac Hirsfelda 12, 53-413 Wrocław
e-mail: kempa.n@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Przedstawiono opis przypadku 65-letniego mężczyzny leczonego dabrafenibem oraz trametynibem z powodu masywnego rozsiewu czerniaka skóry prawego podudzia do narządów jamy brzusznej, który korelował z podwyższoną wartością aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Prowadzona terapia pozwoliła na uzyskanie korzyści klinicznej zgodnie z danymi, jakie przedstawiono w badaniu COMBI-d. Leczenie nie było obciążone toksycznością, która wymagałaby przerwania terapii.

Słowa kluczowe: opis przypadku, czerniak, dabrafenib, trametynib, dehydrogenaza mleczanowa, COMBI-d

ABSTRACT

Case study of a 65-year-old man treated with dabrafenib and trametinib due to metastatic malignant melanoma of the right leg shin up to abdominal cavity, which correlated with elevated lactate dehydrogenase (LDH) values. Provided therapy enabled to achieve clinical benefits according to the data presented in COMBI-d study. Treatment was not burdened with toxicity, which required discontinuation of the treatment.

Key words: case study, melanoma, dabrafenib, trametinib, lactate dehydrogenase, COMBI-d

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Czerniak jest nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych [1]. W Polsce nadal pozostaje rzadkim nowotworem, jednak zachorowalność wzrasta w szybkim tempie. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,9/100 000 [2]. W ostatnich latach zwiększyła się świadomość społeczeństwa dotycząca czynników ryzyka zachorowania na czerniaka: promieniowanie ultrafioletowe naturalne (promieniowanie słoneczne) oraz sztuczne (solaria), predyspozycje genetyczne, na przykład rodzinny zespół znamion atypowych (FAMS, *familial atypical mole syndrome*) czy przewlekłe drażnienie skóry [2]. Obserwuje się również rozwój licznych

nowych terapii pozwalający na osiągnięcie wydłużenia zarówno czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), jaki czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*).

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni mężczyzna, obciążony nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu 2, z czerniakiem skóry prawego podudzia w czerwcu 2017 roku trafił na Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii z powodu rozsiewu do węzłów chłonnych miednicy małej, śledziony, prawego nadnercza oraz z podejrzeniem rozsiewu do płuc.

W 2009 roku u chorego usunięto znamię barwnikowe — zmianę obecną od około 30 lat. Od początku 2009 roku zaczęły się pojawiać guzki w jej obrębie, co skłoniło mężczyznę do zgłoszenia się do chirurga. W dniu 23 listopada 2009 roku zmianę usunięto w rejonie z następowym przeszczepem siatkowym skóry. W badaniu histopatologicznym uzyskano rozpoznanie: *melanoma malignum nodulare*, Clark III, Breslow 3,5 mm, na powierzchni zmiany stwierdzono owrzodzenie. Zmiana w wertykalnej fazie wzrostu, w sąsiedztwie utkania guza stwierdzono skąpy naciek limfocytarny, aktywność mitotyczna < 1 mitozy na 10 dużych pól widzenia (HPF, *high power field*), zmiana usunięta w całości.

W dniu 28 stycznia 2010 roku wykonano poszerzenie zakresu pierwotnego wycięcia tkanek prawego podudzia wraz z biopsją węzła chłonnego wartowniczego prawej pachwiny (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*). W usuniętym fragmencie skóry nie stwierdzono utkania czerniaka, w 1 z 4 węzłów chłonnych wartowniczych stwierdzono naciek czerniaka. W związku z wynikiem SLNB pacjenta zakwalifikowano do limfadenektomii pachwinowej prawostronnej, którą wykonano w Dolnośląskim Centrum Onkologii dnia 1 marca 2010 roku. Usunięto 18 węzłów chłonnych bez utkania czerniaka. W wykonanych wówczas badaniach obrazowych nie stwierdzono cech rozsiewu. Pacjentowi zaproponowano leczenie uzupełniające interferonem. Chory otrzymał jedną dawkę leku ze złą tolerancją. Zrezygnował z dalszej immunoterapii i pozostawał w ścisłej obserwacji.

W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym 9 maja 2017 roku, które wykonano z powodu pojawienia się wyczuwalnego oporu w prawym podbrzuszu, stwierdzono masywny rozsiew czerniaka: zmiany przerzutowe w śledzionie, w nadnerczu prawym z naciekiem tkanki tłuszczowej przylegającym do odnogi przepony, górnego bieguna prawej nerki i prawego płata wątroby. Zmiany przerzutowe były również obecne w tkance tłuszczowej krezki na wysokości pępka, przylegały do sąsiadujących pętli jelita cienkiego, 3 następne ogniska w tkance okołodbytnicznej po prawej stronie, duży pakiet węzłowy w przebiegu dystalnego odcinka tętnicy biodrowej zewnętrznej. W TK klatki piersiowej z 8 maja 2017 roku opisano pojedyncze drobne niespecyficzne zagęszczenia guzkowe do 4 mm, pojedynczy powiększony węzeł chłonny do 1,6 cm, natomiast w częściach miękkich grzbietu po lewej stronie w obrębie tkanki tłuszczowej na poziomie Th2 zobrazowano ognisko miękkotkankowe o średnicy do 1 cm mogące odpowiadać zmianie przerzutowej. Oznaczono wówczas również status mutacji V600 *BRAF*. Szacuje się, iż występuje ona u około 50% chorych leczonych z powodu rozsianego czerniaka [3]. Uzyskano wynik dodatni. Biorąc pod uwagę masywny rozsiew czerniaka, potwierdzoną obecność mutacji *BRAF*, dobry stan ogólny chorego

[1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)] oraz prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zdecydowano o włączeniu u chorego leczenia skojarzonego dabrafenibem z trametynibem.

Przed rozpoczęciem terapii przeprowadzono również konsultację kardiologiczną oraz okulistyczną. Nie stwierdzono przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia. W TK głowy także nie stwierdzono cech rozsiewu czerniaka. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) przy pierwszym podaniu leków wynosiła 349 j./l. Dnia 26 maja 2017 roku chory otrzymał pierwszy kurs dabrafenibu i trametynibu. W momencie zgłoszenia się na drugi kurs stan chorego oceniono jako dobry, stabilny, opór badalny w prawym podbrzuszu uległ wyraźnemu zmniejszeniu, bez toksyczności terapii poza nieznacznym wzrostem aktywności transaminaz [G1 wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest konieczne dostosowywanie dawki leków przy łagodnych zaburzeniach czynności wątroby, w związku z powyższym zdecydowano o kontynuacji terapii. Przy kolejnych kursach obserwowano normalizację parametrów wątrobowych. W dniu 1 sierpnia 2017 roku wykonano pierwszą kontrolę obrazową. W TK klatki piersiowej stwierdzono stabilizację choroby (SD, *stable disease*) według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Natomiast w TK jamy brzusznej oraz miednicy małej zobrazowano znaczne zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych, co pozwoliło zakwalifikować odpowiedź na leczenie jako odpowiedź częściową (PR, *partial response*) według RECIST. Tolerancja leczenia była dobra, nie obserwowano toksyczności skórnych. Zdecydowano o kontynuacji terapii.

Kolejne badanie obrazowe wykonano w październiku 2017 roku w czasie 5. kursu. W TK klatki piersiowej obraz zmian płuc pozostawał stabilny, natomiast w TK jamy brzusznej oraz miednicy małej obserwowano dalszą PR. Stężenie LDH również uległo zmniejszeniu i wynosiło 183 j./l. Chory kontynuował leczenie. Przy kolejnym kursie zaobserwowano wzrost stężenia LDH do 243 j./l, bez klinicznych cech progresji choroby w związku z powyższym zdecydowano o dalszym leczeniu według dotychczasowego schematu.

W styczniu 2018 roku podczas kontroli obrazowej w TK klatki piersiowej obserwowane zmiany były nadal stabilne, a w TK jamy brzusznej i miednicy małej stwierdzono cechy dalszej PR. Na tym etapie (10. kurs) stężenie LDH wynosiło 230 j./l.

Stan ogólny pacjenta cały czas pozostaje stabilny, 1 w skali ECOG, a w badaniach laboratoryjnych nie obserwowano odchyień od normy. Leczenie jest kontynuowane. W TK wykonanych w kwietniu 2018 roku zmiany w płucach nadal stabilne, po raz pierwszy opisane jako zmiany pozapalne, bez związku z chorobą podstawową, natomiast w TK jamy brzusznej i miednicy

również pierwszy raz opisano stabilizację zmian (po 11 miesiącach leczenia). Stężenie LDH wynosiło 274 j./l. Zdecydowano o dalszej terapii. W ostatnio wykonanym badaniu obrazowym wykonanym w lipcu 2018 roku w jamie brzusznej i miednicy małej następowała dalsza PR, natomiast w TK klatki piersiowej nie uwidoczniło cech rozsiewu choroby, a opisywane zmiany pozapalne pozostają stabilne. Stężenie LDH wynosiło wówczas 236 j./l. Ostatni raz pacjent zgłosił się na Oddział Dnienny Dolnośląskiego Centrum Onkologii dnia 22 sierpnia 2018 roku w stanie dobrym, poza drobnymi zmianami o charakterze osutki grudkowej na skórze twarzy, G1 według CTCAE. Do terapii włączono doustne leki antyhistaminowe, zalecono dalsze unikanie ekspozycji na słońce oraz stosowanie filtrów ochronnych przeciw-słonecznych (SPF +50) [4]. Chory oczekuje na kolejne badania obrazowe. Klinicznie bez cech progresji choroby, naciek badalny przy rozpoczęciu terapii w prawym podbrzuszu obecnie jest niewyczuwalny. W bliźnie po zabiegu, jak również na całej skórze, nie stwierdzono zmian podejrzanych onkologicznie. Obserwuje się natomiast trend wzrostowy aktywności LDH — obecnie 256 j./l. Chory kontynuuje terapię.

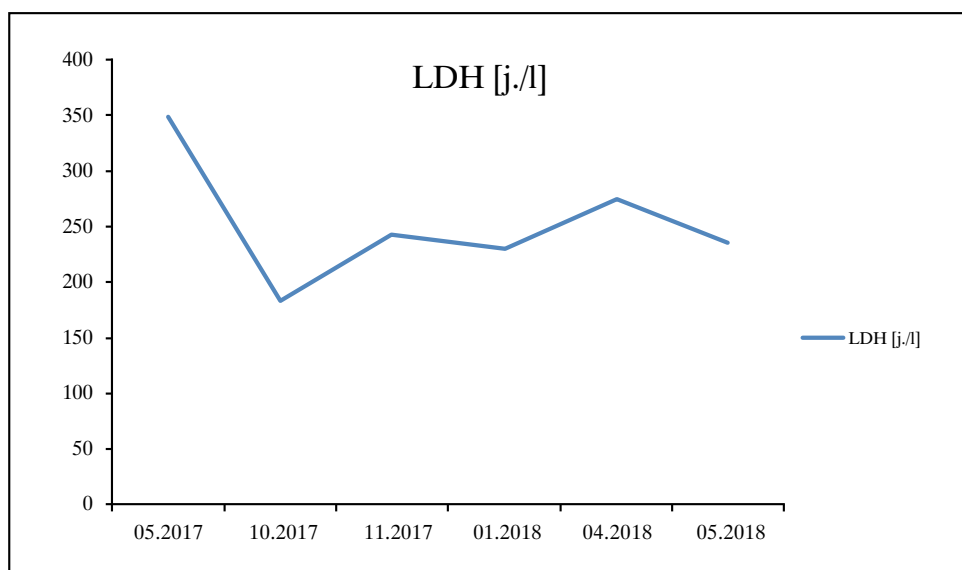
Wartość poziomów LDH w trakcie terapii dabrafenibem + trametynibem przedstawiono na rycinie 1.

Omówienie

Przedstawiony opis przypadku pokazuje, iż w erze nowych terapii leczenie czerniaka w stadium

rozsiewu jest możliwe z bardzo dobrym efektem. Z przeprowadzonych badań wynika, że w trakcie monoterapii anty-BRAF stosunkowo szybko dochodziło do progresji choroby (PFS 6–7 miesięcy), która była spowodowana reaktywacją szlaku MAPK. Dopiero dołączenie do terapii anty-BRAF inhibitora MEK pozwoliło na wydłużenie zarówno PFS, jak i OS oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*). Wyniki badania COMBI-d porównującego zastosowanie dabrafenibu w monoterapii z dabrafenibem i trametynibem potwierdziły lepszą odpowiedź w przypadku terapii skojarzonej anty-BRAF i anty-MEK (PFS 11 miesięcy, OS 25,1 miesiąca) [3]. Nowe terapie wiążą się również z nowymi objawami toksyczności, które wymagają postępowania według ustalonych zasad. Połączenie 2 terapii, anty-BRAF i anty-MEK, zmniejszyło liczbę zdarzeń niepożądanych głównie związanych ze zmianami skórnymi [3]. Leczenie zdarzeń niepożądanych (AE, *adverse events*) powinno być prowadzone w centrach o najwyższym stopniu referencyjności.

W przedstawionym opisie przypadku czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia terapii dabrafenibem z trametynibem z powodu rozsiewu czerniaka do chwili obecnej, to 15 miesięcy. Nadal nie obserwuje się progresji choroby, a więc obecnie PFS wynosi już ponad rok. Analizując opisany przypadek i wyniki badania III fazy COMBI-d, można już stwierdzić, iż chory odniósł korzyść kliniczną z prowadzonej terapii. W trakcie całego leczenia nie stwierdzono pogorszenia ogólnego stanu



Rycina 1. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w trakcie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem

sprawności (ECOG 1) ani poważnych AE. Prowadzone leczenie pozwala również chorem na normalne funkcjonowanie w życiu codziennym.

Dehydrogenaza mleczanowa jest markerem odpowiedzi na prowadzone leczenie. Niewielkie wzrosty jej stężenia nie muszą świadczyć o braku odpowiedzi na terapię, co widać na przykładzie przedstawionego przypadku.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K. i wsp. (red.). Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015.
2. Rutkowski P., Wysocki P., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp., Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. Onkol. Prak. Klin. 2015; 1: 37–53.
3. Połowniczak-Przybyłek J., Potemski P. Leczenie chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją V600 genu BRAF. Onkol. Prak. Klin. 2018; 4: 1–6.
4. Kozak K., Rutkowski P., Świtaj T. Dabrafenib i trametynib, . Onkol. Prak. Klin. 2015; 9: 17–25.