

Agnieszka Pietruszka

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

Ponowne zastosowanie (*rechallenge*) inhibitorów anty-BRAF i anty-MEK po progresji na immunoterapii u pacjenta z rozpoznaniem uogólnionego czerniaka

Rechallenge with BRAF and MEK inhibitors, after progression on immunotherapy, in a patient with a diagnosis of advanced melanoma

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Pietruszka

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

ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków

tel.: 126348268

e-mail: pietruszka.agnieszka@gmail.com

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Inhibitory BRAF i MEK są lekami wykazującymi skuteczność w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Wykorzystuje się je w leczeniu sekwencyjnym z immunoterapią. W pracy opisano przypadek pacjenta, u którego udało się uzyskać długotrwałą odpowiedź po ponownym zastosowaniu anty-BRAF i anty-MEK, po progresji na immunoterapii.

Słowa kluczowe: czerniak, dabrafenib, trametynib

ABSTRACT

BRAF and MEK inhibitors are medicines that show anti-tumour activity in a patient with a diagnosis of advanced BRAF-mutant melanoma. BRAFi and MEKi are used in sequential therapy with immunotherapy. In this paper is described a case of a patient, in which the rechallenge with BRAF and MEK inhibitors, after progression on immunotherapy, resulted in long-term response.

Key words: melanoma malignum, dabrafenib, trametinib

Wstęp

Czerniak skóry to nowotwór pochodzenia neuroektodermalnego, wywodzący się z melanocytów. W Polsce stanowi około 1,8% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn oraz 1,9% u kobiet. Trend zachorowalności jest rosnący. Wskaźnik 5-letnich względnych przeżyć dla chorych w Polsce wynosi około 65% [1, 2]. Po wykonaniu biopsji wycinającej ogniska pierwotnego czerniaka pacjenci kwalifikowani są do procedury doszczętnego wycięcia blizny z odpowiednimi marginesami oraz biopsji węzłów wartowniczych [3]. Postęp w leczeniu czerniaka w stadium uogólnienia nastąpił w ciągu ostatnich kilku lat. Do dyspozycji pozostają inhibitory białka BRAF i MEK (w wypadku obecności mutacji genu *BRAF*), przeciwciała anty-PD-1 (*anti-programmed cell death 1*), anty-PDL-1

(*anti-programmed death ligand 1*), anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T cell antigen 4*), które znacznie poprawiły mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) [4–7]. W Polsce leki te są obecnie dostępne w ramach programów lekowych Ministerstwa Zdrowia [8].

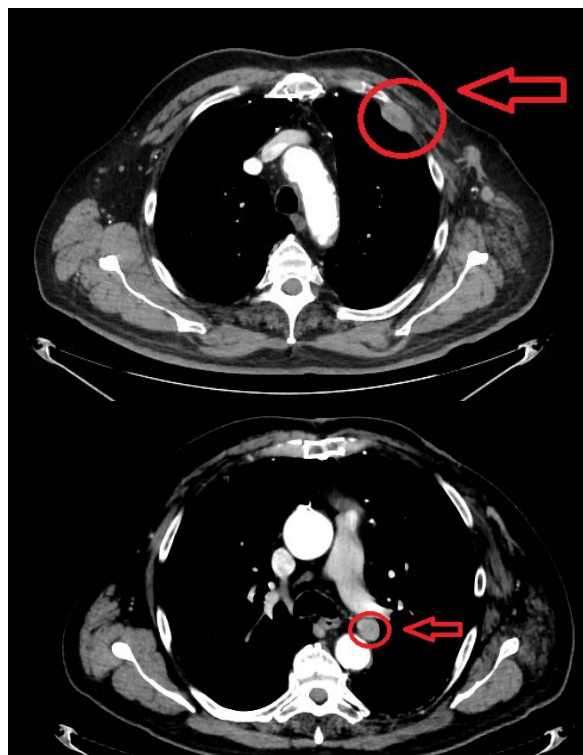
Opis przypadku

W sierpniu 2012 roku do Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Krakowie zgłosił się po raz pierwszy 63-letni pacjent ze zmianą barwnikową na skórze brzucha, którą po konsultacji chirurgicznej zakwalifikowano do resekcji. Badaniem histopatologicznym wyciętej zmiany potwierdzono czer-

niaka skóry (3 mm według skali Breslawa; IV stopień według skali Clarka). Zgodnie ze standardami przeprowadzono procedurę wycięcia blizny z biopsją węzła wartownika (w przebadanym histopatologicznie materiale — bez komórek czerniaka). Chory pozostawał bez objawów w obserwacji onkologicznej. W 2014 roku w badaniu pozytonową tomografią emisyjną (PET, *positron emission tomography*) zobrazowano trzy obszary o podwyższonym metabolizmie glukozy podejrzane o rozsiew czerniaka do skóry grzbietu i węzłów chłonnych pachowych lewych. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (FNA, *fine needle aspiration*) podejrzanych zmian, a badaniem cytologicznym potwierdzono obecność komórek czerniaka. Wszystkie zmiany przerzutowe usunięto radykalnie. Następnie w tomografii komputerowej (TK) w 2015 roku potwierdzono mnogi nieresekcyjny rozsiew choroby do płuc i ściany klatki piersiowej.

W maju 2015 roku, po potwierdzeniu obecności mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*, przy spełnieniu kryteriów kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia „Leczenie czerniaka skóry”, pacjent rozpoczął terapię wemurafenibem w dawce 960 mg dwa razy na dobę. W pierwszej ocenie obrazowej przewidzianej w programie lekowym stwierdzono częściową remisję według kryteriów oceny odpowiedzi w nowotworach litych — RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Pacjent kontynuował terapię przez 12 miesięcy, bez powikłań. W kwietniu 2016 roku w kontrolnym badaniu TK zobrazowano progresję zmian przerzutowych w płucach. Z tego powodu zakończono terapię wemurafenibem, a chorego zakwalifikowano do leczenia ipilimumabem (lek dostępny w Polsce jedynie w drugiej linii leczenia). Pacjent otrzymał cztery serie terapii, z progresją w badaniach obrazowych wykonanych po 12 tygodniach leczenia (rozsiew do węzłów chłonnych śródpiersia oraz nowa zmiana w oskrzeli głównym lewym).

W październiku 2016 roku przeprowadzono brachyterapię nacieku nowotworowego w oskrzeli głównym lewym. W kolejnych badaniach obrazowych nie zaobserwowano dalszej progresji choroby. Pacjent pozostawał bez leczenia systemowego i bez objawów choroby nowotworowej do maja 2017 roku, kiedy w TK stwierdzono progresję czerniaka (ryc. 1). W czerwcu 2017 roku, po konsultacji zespołowej w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych, pacjenta zakwalifikowano do terapii dabrafenibem (150 mg — 2 × na dobę) z trametynibem (2 mg — 1 × na dobę) w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. W 5. dobie od rozpoczęcia terapii pacjent zgłosił się do szpitalnego oddziału ratunkowego z powodu gorączki w stopniu 2 według CTCAE 4.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0*). Odstawiono wówczas dabrafenib oraz włączono leczenie objawowe, po czym uzyskano ustąpienie dolegliwości.



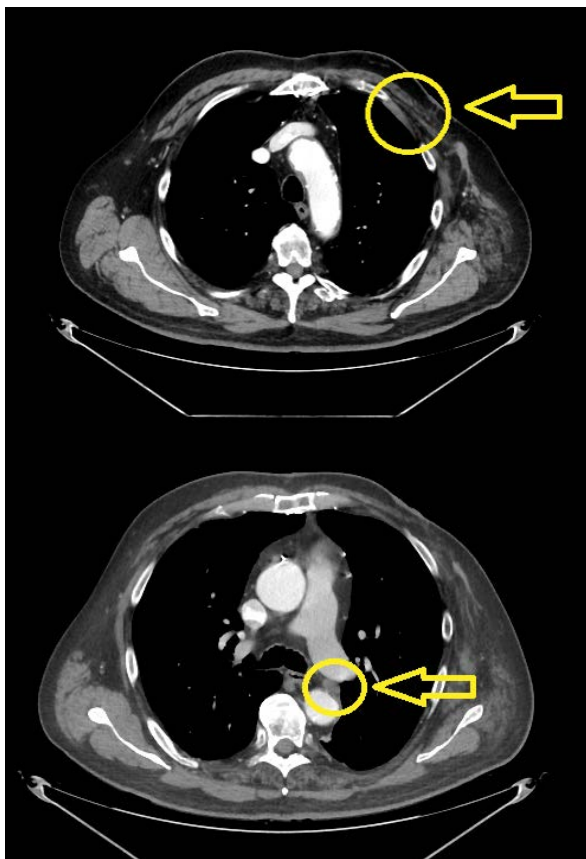
Rycina 1. Obraz zmian targetowych przed rozpoczęciem terapii dabrafenibem i trametynibem

Z uwagi na stopień powikłań nieakceptowany przez pacjenta powrócono do terapii dabrafenibem w dawce zredukowanej o 1 stopień zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego; trametynib utrzymano zaś w dawce początkowej.

W 10. tygodniu leczenia wykonano pierwszą ocenę obrazową — uzyskano częściową remisję zmian (ryc. 2). Chory otrzymał łącznie 10 serii terapii anti-BRAF i anti-MEK; nie zaobserwowano istotnych dalszych powikłań. W ostatnim badaniu obrazowym (w lipcu 2018 r.) stwierdzono progresję, w związku z czym zakończono leczenie dabrafenibem z trametynibem. Obecnie pacjent pozostaje w obserwacji.

Dyskusja

Na podstawie omówionego przypadku autorka przedstawia możliwość ponownego skutecznego zastosowania inhibitorów BRAF i MEK u pacjentów, którzy po progresji w trakcie leczenia anti-BRAF otrzymali immunoterapię. Przedstawiony pacjent rozpoczął leczenie w 2015 roku, gdy w Polsce w pierwszej linii leczenia dostępny był jedynie wemurafenib. Następnie możliwe było tylko zastosowanie ipilimumabu [8]. Terapię trzeciej linii dabrafenibem z trametynibem uzyskano częściową remisję, która trwała 10 miesięcy. W 2017 roku ukazały się wyniki otwartego badania dwuośrodkowego drugiej



Rycina 2. Obraz zmian targetowych — 10. tydzień terapii dabrafenibem i trametynibem

fazy; włączono do niego 25 chorych, u których wystąpiła progresja po wcześniej terapii inhibitorami BRAF (z inhibitorami MEK lub bez). Pacjenci ci otrzymywali dabrafenib w dawce 150 mg dwa razy na dobę i trametynib w dawce 2 mg na dobę. Częściową remisję choroby osiągnięto u 8 osób (32%), a stabilizację — u 10 (40%) z 25 włączonych do badania. Tolerancja leczenia była

dobra, nie zaobserwowano działań niepożądanych w 4. i 5. stopniu nasilenia [9].

Podsumowanie

W Polsce terapia czerniaka w stadium uogólnienia uwarunkowana jest kwalifikacją do programów lekowych Ministerstwa Zdrowia. Wyniki badań pokazują, że zastosowanie dabrafenibu i trametynibu po wcześniejszej terapii anty-BRAF daje szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Obecnie możliwość ponownego zastosowania inhibitorów BRAF i MEK stwarza potencjalnie kolejną skuteczną linię leczenia.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2013.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe zdiagnozowanych w latach 2000–2002. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2009.
3. Rutkowski P., Wysocki P., Nowecki Z. i wsp. Czerniak skóry. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *OwPK* 2012; 8: 219–233.
4. Long G.V., Flaherty K.T., Stroyakovskiy D. i wsp. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology* 2017; 28 (7): 1631–1639.
5. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
6. Robert C., Long G.V., Brady B. i wsp. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 320–330.
7. Robert C., Schachter J., Long G.V. i wsp. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532.
8. Ministerstwo Zdrowia. Programy lekowe, <https://www.gov.pl/zdrowie/programy-lekowe>.
9. Schreuer M., Jansen Y., Planken S. i wsp. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF^{V600}-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18 (4): 464–472.