

Marlena Sikora-Jopek, Jarosław Nieckula, Izabela Laprus,
 Magdalena Wiśniewska, Marcin Kowalski, Anna Bał, Wiesław Bał

Oddział Chemioterapii Diennej Centrum Onkologii — Instytut imienia Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Przypadek długotrwałej terapii dabrafenibem oraz trametynibem w rozsianym czerniaku skóry

The case of long-term therapy with dabrafenib and trametinib in disseminated melanoma

Adres do korespondencji:

Lek. Marlena Sikora-Jopek,
 Oddział Chemioterapii Diennej
 Centrum Onkologii w Gliwicach,
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15,
 44-101 Gliwice,
 e-mail: marlena.sikora7@gmail.com

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku 60-letniego mężczyzny leczonego za pomocą dabrafenibu z trametynibem z powodu rozsiewu czerniaka skóry do płuc. Prowadzona terapia pozwoliła na uzyskanie odpowiedzi na leczenie zgodnie z wynikami otrzymanymi w badaniach COMBI-d i COMBI-v. Leczenie nie było obciążone toksycznością, która wymagałaby przerwania prowadzonej terapii.

Słowa kluczowe: opis przypadku, czerniak, dabrafenib, trametynib

ABSTRACT

Case study of 60 year old man treated with dabrafenib and trametinib due to metastatic malignant melanoma to the lungs. Provided therapy enabled to achieve a response to treatment in accordance with the results obtained in the COMBI-d and COMBI-v trials. The treatment was not affected by toxicity which would require discontinuation of therapy.

Key words: case report, melanoma, dabrafenib, trametinib

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Czerniak należy do rzadkich nowotworów w Polsce, jednak zachorowalność na niego wzrasta w dość szybkim tempie (standaryzowany współczynnik zachorowalności — 4,9/100 000) [1]. Dominującym zaburzeniem molekularnym w czerniaku skóry jest mutacja genu kinazy BRAF (głównie V600). Wyniki badań nad leczeniem skojarzonymi inhibitorami BRAF (iBRAF) i MEK (iMEK) wykazały u chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji *BRAF*, że zastosowanie kombinacji iBRAF i iMEK przynosi lepsze efekty terapeutyczne niż monoterapia iBRAF bez zwiększenia toksyczności leczenia. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, overall survival) zwiększyła się o około 2 lata przy zastosowaniu kombinacji tych leków [2].

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni mężczyzna, bez obciążeń internistycznych, z rozpoznaniem w 2012 roku czerniakiem skóry okolicy nadobojcza prawego trafił w 2016 roku do Instytutu Onkologii w Gliwicach z powodu rozsiewu choroby do płuc.

W 2012 roku chory zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu guzka w okolicy nadobojcza prawego. Guzek usunięto na oddziale chirurgicznym w miejscu zamieszkania. W badaniu histopatologicznym uzyskano następujące wyniki: Melanoma malignum — typ *superficial spreading*; stopień zaawansowania według Clarka III oraz według Breslow — 1,3 mm; obecne nacieki zapalne bez angioinwazji; typ komórki — nabłonkowata; aktywność mitotyczna 1/1 mm². Zmiana została usunięta

w całości (marginesy boczne — po ok. 0,8 cm; głębokość — ok. 0,7 cm); ogniskowo pokryta zmienionym martwiczo naskórkiem, jednak bez wytwarzania wyraźnego owrzodzenia. Od tego momentu pacjent pozostawał pod opieką chirurga w miejscu zamieszkania.

W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) w 2016 roku stwierdzono mnogie zmiany o charakterze meta o następującej lokalizacji: w segmencie II płuca prawego — dwie zmiany wielkości 17 mm i 5 mm; obwodowo w płacie środkowym — dwie zmiany wielkości do 6 mm; obwodowo w segmencie IX płuca lewego — zagęszczenie okrągłe wielkości 5 mm; podopłucnowo w segmencie języczkowym — guzek wielkości 5 mm. Z tego powodu chory zgłosił się do Centrum Onkologii — Instytutu w Gliwicach. Wykonano u niego badania mutacji genu *BRAF*, w których to stwierdzono obecność mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*. Dodatkowo u pacjenta wykonano badania obrazowe (TK głowy oraz TK jamy brzusznej i miednicy małej) w celu oceny stopnia zaawansowania — nie stwierdzono rozsiewu choroby. Biorąc pod uwagę masywny rozsiew czerniaka do płuc, potwierdzoną obecność mutacji *BRAF*, dobry stan ogólny chorego oraz prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, zdecydowano o włączeniu go do leczenia dabrafenibem zgodnie z obowiązującym w tamtym czasie programem terapeutycznym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzono konsultację okulistyczną oraz kardiologiczną, podczas których nie stwierdzono przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia. Poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) przed rozpoczęciem leczenia wynosił 185 U/l.

Rozpoczęto pierwszy cykl leczenia. W momencie zgłoszenia się do drugiego kursu stan chorego oceniono jako dobry. Po 2 tygodniach przyjmowania leków wystąpił epizod gorączki do 39,5°C (CTCAE — G2) z dobrą reakcją na paracetamol. Z tego powodu chory pominął

2 dawki dabrafenibu; po wznowieniu leczenie odbywało się bez dalszych powikłań.

W pierwszych kontrolnych badaniach obrazowych stwierdzono stagnację procesu npl w obrębie płuc. Z uwagi na dobry stan ogólny i brak istotnych objawów ubocznych zdecydowano o kontynuacji leczenia.

Po trzecim cyklu na skórze pojawiły się pojedyncze zmiany o charakterze brodawek o średnicy około 2–3 mm pozostawione w obserwacji, po czwartym zaś — kolejna nowa zmiana o takim charakterze i średnicy 2 mm, w okolicy policzka lewego, do obserwacji. W kolejnych badaniach obrazowych stwierdzono dalszą stabilizację choroby według kryteriów RECIST.

W 2017 roku włączono do leczenia trametynib zgodnie z aktualnym programem terapeutycznym NFZ. W kontrolnej TK stwierdzono częściową regresję zmian w płucach według kryteriów RECIST. Z uwagi na dobrą tolerancję leczenia i odpowiedź w badaniach obrazowych zdecydowano o dalszej kontynuacji leczenia skojarzonego.

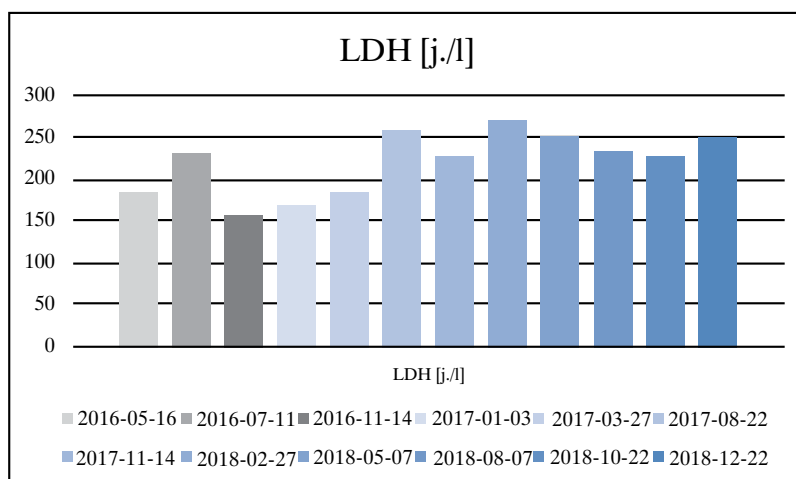
Obecnie chory oczekuje na kolejne kontrolne badanie obrazowe. Klinicznie nie ma cech progresji choroby, obserwuje się natomiast trend wzrostowy LDH — aktualnie 250 U/l. Tolerancja leczenia jest dobra, bez istotnych działań niepożądanych. Chory kontynuuje terapię.

Wartości poziomów LDH w trakcie leczenia przedstawiono na rycinie 1.

Dyskusja

W zaprezentowanym opisie przypadku przedstawiono nowe możliwości leczenia chorych z rozpoznaniem czerniakiem skóry w stadium rozsiewu z obecnością mutacji *BRAF*.

W badaniach nad leczeniem skojarzonym iBRAF i iMEK (COMBI-d i COMBI-v) wykazano, że zastoso-



Rycina 1. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w trakcie leczenia

wanie kombinacji iBRAF i iMEK (dabrafenibu z trametynibem) przynosi lepszy efekt niż monoterapia iBRAF, nie występuje też zwiększenie toksyczności takiego leczenia. Mediana OS przy kombinacji tych leków osiąga około 25 miesięcy, a odsetek 2-letnich OS wynosi 51% (w monoterapii jest o ok. 10% mniejszy). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby wyniosła 11 miesięcy (w monoterapii — 8,8 mies.). Obiektywne odpowiedzi wyniosły 70% w przypadku terapii skojarzonej w porównaniu z 50% w przypadku monoterapii. W 2016 roku przedstawiono zaktualizowane wyniki tych samych badań: w badaniu COMBI-d odsetek 3-letnich OS wyniósł 44% (leczenie skojarzone) vs 32% (monoterapia), a 3-letni PFS — 22% vs 12%. W badaniu COMBI-v 3-letni OS wyniósł 45%, a PFS — 31%. Najlepsze wyniki osiągnięto u chorych z prawidłowym stężeniem LDH i mniej niż 3 ogniskami przerzutowymi choroby.

W 2017 roku ukazały się wyniki badania II fazy z zastosowaniem kombinacji dabrafenib + trametynib u chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF*. Odsetek 5-letnich OS wyniósł 28% ze stabilizacją krzywych przeżyć. Przebieg PFS w 5. roku wyniósł 13%, co

wskazuje nam na to, że u niektórych chorych możemy uzyskać długotrwałą korzyść z leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Podsumowanie

W przedstawionym opisie przypadku czas, jaki upłynął do tej pory od momentu rozpoczęcia terapii, wynosi 32 miesiące. Nadal nie obserwujemy progresji choroby (PFS — ponad 2 lata). W trakcie całego leczenia nie obserwuje się istotnego pogorszenia stanu ogólnego oraz toksyczności tego leczenia. Również niewielkie wzrosty stężenia LDH nie mogą świadczyć w tym wypadku o progresji choroby.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Gultmejer A i wsp. Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Onkol. Prakt. Klin.* 2015; 1: 37–53.
2. Cybulska-Stopa B., Kamińska-Wińciorek G., Ziobro M., Rutkowski P. Działania niepożądane związane z terapią inhibitorami BRAF i MEK. *Onkol. Prakt. Klin.* 2017; 1–3.