

Robert Dziura

Klinika Onkologii Klinicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

Opis przypadku chorego na zaawansowanego czerniaka skóry z mutacją *BRAF V600E* leczonego kilkoma liniami leczenia systemowego, w tym ponownie inhibitorami *BRAF* i *MEK* (*rechallenge*)

A case report of patient with advanced *BRAF V600E*-mutant melanoma treated with a few lines of systemic treatment, including rechallenge with *BRAF* and *MEK* inhibitors

Adres do korespondencji:

Lek. Robert Dziura
Klinika Onkologii Klinicznej
Świętokrzyskie Centrum Onkologii
w Kielcach
ul. Artwińskiego 3, 25–738 Kielce
e-mail: onko.rdz@gmail.com

STRESZCZENIE

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii stanowi podstawę leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry z dodatnim statusem genu *BRAF*. Optymalna sekwencja terapii nie została jednoznacznie rozstrzygnięta. W pracy przedstawiono opis przypadku 51-letniego pacjenta, u którego zastosowano kilka linii leczenia systemowego. Po ponownym wykorzystaniu leczenia celowanego i*BRAF* + i*MEK* chory uzyskał całkowitą remisję.

Słowa kluczowe: czerniak, *rechallenge*, inhibitor *BRAF*, inhibitor *MEK*

ABSTRACT

The usage of molecularly targeted treatment and immunotherapy is the basis of the treatment of patients with advanced *BRAF*-mutant melanoma. The optimal therapy sequence has not still been determined. This is a case report of a 51-year-old patient who had several systemic treatment lines. After the reuse of targeted therapy i*BRAF* + i*MEK*, the patient achieved complete remission.

Key words: melanoma, rechallenge, inhibitor *BRAF*, inhibitor *MEK*

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450-1646

Wstęp

Postęp w leczeniu zaawansowanych czerniaków wiąże się z wprowadzeniem w ostatnich latach nowych metod leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii.

Mimo poprawy mediany czasu do progresji oraz całkowitego przeżycia rokowanie w stadiach zaawansowanych nadal jest złe. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą 20–70% w stadium regionalnego zaawansowania i 5–10% w przypadku uogólnienia [1]. Poszukiwanie czynników predykcyjnych jest nadal konieczne w celu wyboru optymalnej terapii.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 51 lat zgłosił się w grudniu 2015 roku do rejonowej poradni chirurgicznej, w której usunięto zmianę skórną w okolicy prawej łopatki, uzyskując potwierdzenie czerniaka w stadium pT4b. Miesiąc później w tej samej poradni przeprowadzono zabieg poszerzenia marginesów resekcji z pokryciem przeszczepem skórnym z okolicy podbrzusza i skierowano chorego do Świętokrzyskiego Centrum Onkologii (ŚCO) w Kielcach. W marcu 2016 roku w ŚCO pacjent został zakwalifikowany do procedury resekcji węzła chłonnego wartownika.

Śródoperacyjnie oprócz węzła wartowniczego wypreparowano również obok leżący powiększony, rozpadający się węzeł chłonny o charakterze podejrzanym. Oddano węzeł do badania śródoperacyjnego. Po potwierdzeniu obecności komórek czerniaka podjęto decyzję o wykonaniu limfadenektomii pachowej. W badaniu histopatologicznym w jednym z 16 usuniętych węzłów chłonnych stwierdzono obecność komórek czerniaka.

W kwietniu 2016 roku w kontrolnym badaniu USG węzłów chłonnych opisano w prawym dole pachowym hipoehogeniczną, policykliczną zmianę o wymiarach 18 × 6 mm, zweryfikowaną następnie w biopsji cienkoigłowej jako *melanoma malignum*. W maju 2016 roku wykonano badanie PET, w którym opisano węzeł chłonny pachowy prawy o cechach złośliwego rozrostu SUV maks. 6,65 (najpewniej meta) oraz niejednoznaczny obraz łoża po usuniętej zmianie pierwotnej SUV maks. 1,7 — do dalszej kontroli.

W czerwcu 2016 roku chory został zakwalifikowany do reoperacji. Wypreparowano i usunięto w całości ze środkowego piętra pachy jeden węzeł chłonny o średnicy 3 cm. Po uzyskaniu badania histopatologicznego chorego poddano uzupełniającej radioterapii na obszar dołu pachowego prawego (sierpień 2016 r.). We wrześniu tego roku z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu zlecono pacjentowi analizę genu *BRAF*, potwierdzając dodatni status mutacji.

W październiku 2016 roku w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) stwierdzono ponownie niejednoznaczne zmiany — nowe zagęszczenia miąższowe w płucach (zapalne? po leczeniu? inne?) oraz dodatkowo progresję węzłów chłonnych w jamie otrzewnej (węzły chłonne okołoaortalne do 26 mm). Zdecydowano o powtórny badaniu PET.

W grudniu 2016 roku w badaniu PET stwierdzono wzmoczoną aktywność w obrębie licznych zmian ogniskowych w jamie otrzewnej na poziomie śródbrzusza lewego i prawego. Zmiany — o łącznym wymiarze 53 × 29 × 38 mm, SUV maks. 11,4 — wykazywały cechy złośliwego rozrostu. Większość z nich znajdowała się w bezpośrednim sąsiedztwie ścian jelita cienkiego.

Wynik badania PET był konsultowany na konsylium wielodyscyplinarnym ŚCO z uwagi na brak dostępu do weryfikacji biopsyjnej. Uznano, że — biorąc pod uwagę bardzo wysokie ryzyko nawrotu i dużą dynamikę przebiegu procesu nowotworowego — obraz kliniczny odpowiada rozsiewowi czerniaka skóry.

W styczniu 2017 roku chory został zakwalifikowany do leczenia opartego na dabrafenibie z trametynibem. W momencie rozpoczęcia terapii poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) mieścił się w granicach normy. W pierwszych dwóch ocenach obrazowych pacjent uzyskał znaczną częściową remisję choroby, następnie stabilizację. Leczenie kontynuował

przez 10 miesięcy, bez żadnych działań niepożądanych, pozostając w bardzo dobrym stanie sprawności. W listopadzie 2017 roku potwierdzono w badaniu TK progresję zmian węzłowych w jamie otrzewnej.

Zakończono leczenie pierwszej linii i po spełnieniu kryteriów obowiązującego programu lekowego pacjent rozpoczął w grudniu 2017 roku immunoterapię nivolumabem. Tolerancja leczenia była dobra, niemniej po 12 tygodniach od rozpoczęcia (w marcu 2018 r.) w pierwszej ocenie obrazowej stwierdzono obecność nowego węzła chłonnego w okolicy dolnego bieguna lewej nerkki, przy częściowej remisji pozostałych zmian. Wynik uznano za pseudoprogresję i zgodnie z kryteriami iRECIST zaplanowano kolejne badanie po miesiącu. Na początku kwietnia 2018 roku, na tydzień przed kolejną oceną obrazową, chory trafił na oddział neurologiczny z powodu napadu padaczkowego. W badaniu rezonansem magnetycznym (MR, *magnetic resonance*) głowy z 6 kwietnia 2018 roku stwierdzono obecność ogniska meta o średnicy 11,2 mm u podstawy płata czołowego lewego oraz dwie zmiany w prawym płacie ciemieniowym — 14,7 i 7 mm — ze strefą obrzęku wokół.

Pacjent został zakwalifikowany do paliatywnej radioterapii ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Leczenie przeprowadzono w dniach 18–21 kwietnia 2018 roku. Otrzymał na obszar mózgowia 20 Gy w 4 frakcjach.

Z uwagi na utrzymujący się dobry stan kliniczny chorego zakwalifikowano następnie do leczenia trzeciej linii opartego na chemioterapii paliatywnej. Od maja do czerwca 2018 roku otrzymywał leczenie systemowe schematem CVD (cisplatyna, winblastyna, dakarbazyna), zakończone progresją w jamie otrzewnej oraz OUN. Tolerancja chemioterapii była dobra.

W lipcu 2018 roku zdecydowano o ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia iBRAF + iMEK. W wyjściowym badaniu TK głowy z 13 lipca 2018 roku stwierdzono obecność ogniska w płacie czołowym lewym o średnicy 14 mm, ulegającego silnemu wzmocnieniu kontrastowemu — najprawdopodobniej meta. Ponadto dwie mniejsze zmiany o średnicy 4 mm oraz 8,5 mm w płacie ciemieniowym prawym. W TK jamy brzusznej z 28 czerwca 2018 roku wykazano progresję ilości i wielkości węzłów chłonnych krezkowych, zlokalizowanych między pętlami jelitowymi.

Chory w pierwszej ocenie obrazowej we wrześniu 2018 roku po 2 kursach leczenia celowanego uzyskał całkowitą remisję zmian w mózgu oraz otrzewnej. W kolejnym badaniu TK w listopadzie 2018 roku stwierdzono obecność nowego ogniska o średnicy 12 mm w płacie czołowym lewym. W związku z progresją obrazową zakończono leczenie iBRAF + iMEK. Pacjent pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez cech progresji zmian poza OUN. Od momentu rozpoczęcia paliatywnego leczenia systemowego mijają

obecnie 23 miesiące. Z uwagi na bezobjawową pojedynczą zmianę przerzutową w mózgu pacjent rozpoczyna obecnie stereotaktyczną radioterapię.

Dyskusja

W Polsce w 2018 roku funkcjonują dwa programy lekowe umożliwiające dostęp do leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecną mutacją *BRAF* [2].

Leczenie skojarzone wemurafenibem z kobimetynibem jest dostępne w przypadku zaawansowanego czerniaka skóry. Dodatkowo dabrafenib z trametynibem pozwala na kwalifikację chorych z czerniakiem błon śluzowych. Oba leki można zastosować niezależnie od linii leczenia — z zastrzeżeniem, że reindukcja inhibitorami jest możliwa jedynie w przypadku dabrafenibu z trametynibem.

Konieczność uzyskania szybkiej odpowiedzi obiektywnej przemawia za zastosowaniem inhibitorów iBRAF + iMEK w leczeniu pierwszej linii. Leczenie ukierunkowane molekularnie preferuje się u chorych na zaawansowane czerniaki, z dużą masą nowotworu, znaczną dynamiką postępu choroby oraz wysokim LDH. Odpowiedź na immunoterapię następuje później, jednak część pacjentów może odnieść długoterminową korzyść przy dobrym profilu toksyczności [1, 3–5].

Opierając się na pięcioletniej analizie wyników leczenia dabrafenibem z trametynibem chorych z uogólnionym czerniakiem wykazującym mutacje *BRAF*, można stwierdzić, że istnieje podgrupa pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowniczymi, która także może odnieść długotrwały zysk z leczenia skojarzonego iBRAF + iMEK. Odsetek przeżyć pięcioletnich w ogólnej populacji wyniósł tutaj 28%, natomiast u chorych z prawidłową wartością LDH — 45%. Najlepiej rokująca grupa, z przerzutami w mniej niż trzech narządach i prawidłowym poziomem LDH, osiągnęła pięcioletnie przeżycie sięgające 51% [6].

Jednocześnie dla części pacjentów z dużym zaawansowaniem i podwyższoną aktywnością LDH immunoterapia również może być skuteczną opcją terapeutyczną. Dane z badania CHECKMATE 067 wskazują, że łączne zastosowanie nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem pozwala uzyskać odpowiedzi obiektywne sięgające 60% oraz trzyletnie przeżycia na poziomie 30% (wobec 26% dla leczenia skojarzonego iBRAF + iMEK) [7]. Nadal zatem tematem nierozstrzygniętym pozostaje sekwencja stosowania immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji *BRAF* [7].

W omawianym przypadku decyzja o zastosowaniu leczenia skojarzonego inhibitorem iBRAF + iMEK w pierwszej linii podyktowana była obowiązującym

programem lekowym. Do marca 2017 roku możliwość zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie dotyczyła tylko leczenia pierwszej linii. Pacjent uzyskał 10-miesięczny czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) choroby, przy bardzo dobrej tolerancji klinicznej. Mimo braku odpowiedzi na zastosowanie nivolumabu zastosowanie blokady punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1 było tutaj postępowaniem z wyboru.

Wykorzystanie chemioterapii klasycznej może dotyczyć wyłącznie pacjentów po progresji na leczeniu ukierunkowanemu molekularnie i immunoterapii. Decydując się na zastosowanie chemioterapii i dopiero w czwartej linii na powrót do kombinacji iBRAF + iMEK, kierowano się krótkim czasem od zakończenia leczenia celowanego pierwszej linii. Istnieje korelacja między odsetkiem odpowiedzi na ponowną terapię BRAF + MEK a długością czasu interwałowego. U chorych odpowiadających okres przerwy był średnio o 2 miesiące dłuższy (8,8 mies. vs 6,7 mies. przy braku odpowiedzi). Niemniej możliwa jest również odpowiedź u chorych z krótszym okresem przerwy w leczeniu [8]. Chemioterapia okazała się nieskuteczna, dlatego w tej sytuacji być może lepszym wyjściem był powrót do leczenia celowanego bezpośrednio po radioterapii OUN w trzeciej linii.

Skuteczność monoterapii dabrafenibem i terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu udokumentowano w badaniach Break-MB oraz COMBI-MB. W obu z nich pacjenci byli kwalifikowani bez wcześniejszego leczenia lub po terapii miejscowej. Badanie Combi-MB dopuszczało również włączenie pacjentów wcześniej leczonych systemowo (maks. 2 linie), z wyłączeniem terapii iBRAF + iMEK [9, 10].

W retrospektywnej analizie z 2018 roku oceniającej skuteczność ponownego zastosowania terapii celowanej u 116 pacjentów mediana całkowitego przeżycia wyniosła 9,8 miesiąca, a mediana PFS — 5 miesięcy [8].

Wiele osób w tej grupie charakteryzowało się szczególnie złym rokowaniem. Pacjenci z przerzutami do mózgu stanowili 44%. Dodatkowo 83% chorych było w stadium M1c, a 58% wykazywało zwiększone stężenie LDH. W okresie interwałowym 33% chorych otrzymywało więcej niż jedną linię dodatkowego leczenia. Czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na ponowne zastosowanie terapii celowanej były: odpowiedź na leczenie pierwotne iBRAF + iMEK, poziom LDH oraz liczba okolic zajętych. Odpowiedź na terapię interwałową nie stanowiła czynnika predykcyjnego [8].

Jak dotąd brak oddzielnej analizy przeżycia dla chorych z przerzutami do mózgu po zastosowaniu ponownego leczenia inhibitorami iBRAF + iMEK. Niemniej PFS dla grupy już wcześniej leczonych chorych

z licznymi czynnikami niekorzystnego rokowania okazał się zbliżony do tego, który wynikał z samodzielnego stosowania w pierwszej linii dabrafenibu [8]. W opisywanym przypadku chory w pierwszej ocenie obrazowej po ponownym zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie uzyskał całkowitą remisję, która jest opisana u 2,6% pacjentów. Czas do progresji w postaci pojedynczego przerzutu do mózgu wyniósł 4 miesiące.

Ryzyko powstania nowych przerzutów po wcześniejszym leczeniu miejscowym sięga 50%, niemniej nie musi być to sytuacja dyskwalifikująca z dalszego leczenia [11]. O kwalifikacji do stereotaktycznej radioterapii decyduje w naszym przypadku dobry stan ogólny, liczba zmian w mózgu, ich wymiary oraz brak progresji poza OUN.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek dokumentuje korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu kilku linii leczenia. Zastosowanie ponowne leczenia iBRAF + iMEK dla znacznego odsetka pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z dodatnim statusem genu *BRAF* pozostaje wartościową opcją terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Cutaneous melanomas. *Oncol. Clin. Pract.* 2017; 13: 241–258. DOI: 10.5603/OCP.2017.0038.
2. Ministerstwo Zdrowia, Programy lekowe, <https://www.gov.pl/zdrowie/programy-lekowe>.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v. 1. 2016.
4. 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.
5. Grob J.J., Long G.V., Schadendorf D. i wsp. Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. *Lancet Oncol.* 2015; 16: e522–526.
6. Long G.V., Eroglu Z., Infante J. i wsp. Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (7): 667–673. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.1025.
7. Połowiczak-Przybyłek J., Potemski P. Treatment of patients with advanced melanoma harboring the BRAF V600 mutation. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14: 48–52. DOI: 10.5603/OCP.2018.0003.
8. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J. i wsp. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A Multi-institutional retrospective study. *EJC* 2018; 91: 116–124.
9. Long G.V., Trefzer U., Davies M.A. i wsp. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (11): 1087–1095. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X, indexed in Pubmed: 23051966.
10. Davies M.A., Saiag P., Robert C. i wsp. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): 863–873. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1, indexed in Pubmed: 28592387.
11. Rutkowski P., Kiprian D., Dudzisz-Śledź M. i wsp. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol. Clin. Pract.* 2019. DOI: 10.5603/OCP.2018.0031.