

Jacek Calik

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Pacjent leczony inhibitorami BRAF i MEK oraz elektrochemioterapią

A patient treated with iBRAF/iMEK combination and electrochemotherapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Calik
 Dolnośląskie Centrum Onkologii
 Pl. Hirszfelda 12, 53-412 Wrocław
 e-mail: calik.j@dco.com.pl

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Czerniaki guzkowe są najbardziej agresywnym podtypem nowotworów wywodzących się z melanocytów. Większość czerniaków guzkowych powstaje *de novo* na skórze niezmienionej i cechuje się szybkim wzrostem. Nowotwory te charakteryzują się obecnością częstych mutacji w genie *BRAF* oraz wysokim indeksem mitotycznym, co warunkuje ich gorsze rokowanie i bardziej burzliwy przebieg. Dane literaturowe podają, iż podtyp guzkowy czerniaka może rosnąć nawet z prędkością 4 mm na miesiąc, natomiast inne podtypy czerniaka, na przykład *lentigo melanoma malignum*, mogą towarzyszyć pacjentowi latami, rosnąc bardzo powoli i nie dając przerzutów [1].

Terapią z wyboru w leczeniu czerniaka jest chirurgia, niezależnie od podtypu histologicznego. Część pacjentów niekwalifikujących się do leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia) jest poddawana leczeniu systemowemu. Pacjenci z dużą dynamiką choroby oraz z potwierdzoną mutacją w kodonie V600 genu *BRAF* są kwalifikowani z wyboru do terapii z zastosowaniem iBRAF w połączeniu z iMEK [2].

Niewiele jest danych dotyczących korzyści płynących z połączenia leczenia systemowego z innymi terapiami. Połączenie immunoterapii z radioterapią jest już uznaną formą kojarzenia różnych metod leczenia [3]. Takie połączenie zwiększa jej efektywność przy akceptowalnej toksyczności. Istnieją także doniesienia o nasileniu działań niepożądanych u części pacjentów przy zastosowaniu radioterapii w skojarzeniu z iBRAF. Takie połączenie może wywołać nasiloną zapalną reakcję skórą [4].

Opisany poniżej przypadek pacjenta, u którego skojarzono leki molekularne (iBRAF oraz iMEK) z elektrochemioterapią, pokazuje, iż być może są to metody działające synergistycznie i nienasilające wzajemnie swoje efekty uboczne terapii.

Słowa kluczowe: czerniak, iBRAF, iMEK, elektrochemioterapia

ABSTRACT

Nodular melanoma is the most aggressive subtype of tumours originating from melanocytes. Most nodular melanomas develop *de novo* in the normal skin and are characterized by rapid growth. These tumours are characterized by frequent presence of mutations in the *BRAF* gene and a high mitotic index, which determines their worse prognosis and more severe and rapid course. Literature data indicate that nodular subtype of melanoma can grow even 4 mm per month, whereas patients with other subtypes, e.g. *lentigo melanoma malignum*, may live for years with the tumour growing very slowly and without spreading [1].

The treatment of choice for melanoma is surgery, regardless of the histological subtype. These patients who are not eligible for local treatment (surgery, radiotherapy) undergo systemic treatment. Those with high disease dynamics and with a confirmed mutation within V600 codon of the *BRAF* gene are qualified for the treatment with iBRAF in combination with iMEK, which is a first-choice therapy [2].

There is little data on the benefits of combining systemic treatment with other therapies. The combination of immunotherapy and radiotherapy is already a recognized form of combining different methods of treatment [3]. This combination of therapies increases its effectiveness with acceptable toxicity. There are also reports of increased adverse effects in some patients when using radiotherapy in combination with iBRAF. This combination may cause an increased inflammatory skin reaction [4].

The case of the patient described below who was treated with a combination of molecular drugs (iBRAF and iMEK) and electrochemotherapy shows that these methods may act synergistically without increasing adverse effects.

Key words: melanoma, iBRAF, iMEK, electrochemotherapy

Wstęp

Czerniak skóry w populacji kaukaskiej stanowi prawie 1% wszystkich nowotworów złośliwych. Zachorowalność na ten groźny nowotwór systematycznie rośnie mimo prowadzonych licznych kampanii profilaktycznych [5].

Mimo że grubość nacieku wykrywanego w Polsce czerniaka skóry ma obecnie tendencję malejącą, to śmiertelność tego nowotworu jest nadal wysoka i mocno niezadawalająca. Obecnie około 30% pacjentów chorujących na czerniaka umrze z jego powodu.

W ostatnich latach odkryto wiele nowych terapii, które poprawiły znacznie przeżywalność pacjentów z tym nowotworem. Ciągłe trwają badania nad nowymi lekami oraz nowymi połączeniami stosowanych obecnie metod terapeutycznych.

Duża część pacjentów z zaawansowanym czerniakiem manifestuje progresję choroby rozsiewem do skóry i tkanki podskórnej.

W sytuacji pojawienia się oporności na leczenie systemowe w przypadku lokalizacji skórnej często dochodzi do powstania owrzodzeń, dolegliwości bólowych, zakażenia ran, krwawienia, które stanowią pogarszają jakość życia pacjenta i mogą być bezpośrednią przyczyną zgonu.

U chorych, u których istnieje duże zagrożenie pojawienia się owrzodzeń na skórze, zasadne jest wykonywanie paliatywnych zabiegów chirurgicznych, elektrochirurgii czy radioterapii.

Niniejszy opis przypadku chorego na czerniaka wskazuje na skuteczność połączenia dwóch uznanych metod terapeutycznych, stosowanych zazwyczaj niezależnie.

Pacjent kontynuuje leczenie i nadal obserwuje się dobry efekt leczniczy przy akceptowalnych objawach toksyczności.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni pacjent bez istotnej przeszłości chorobowej w czerwcu 2016 roku zauważył powiększający się guzek skóry okolicy spojenia łonowego. Do lekarza zgłosił się dopiero w grudniu 2016 roku, kiedy guz osiągnął średnicę około 10 mm.

Zmiana została usunięta chirurgicznie 16 grudnia 2017 roku. Badanie histopatologiczne potwierdziło podtyp guzkowy czerniaka, Clark III, Breslow 10 mm, *BRAF*-pozytywny, indeks mitotyczny 9 mitoz/mm², marginesy resekcji były wolne od nacieku nowotworu.

Wykonano badania obrazowe w celu oceny stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Jedynie badanie ultrasonograficzne potwierdziło patologię w postaci powiększonego węzła chłonnego zlokalizowanego w lewej pachwinie.

W dniu 10 stycznia 2018 roku u pacjenta wykonano zabieg chirurgiczny poszerzenia blizny po ognisku pierwotnym oraz limfadenektomię pachwinowo-biodrowo-zasłonową.

Badanie histopatologiczne pooperacyjne nie potwierdziło utkania nowotworu w bliźnie, natomiast wykazało jeden zmieniony przerzutowo węzeł chłonny, bez zajęcia torebki węzła na 14 przebadanych węzłów chłonnych biodrowych lewych, dodatkowo potwierdzono zmiany przerzutowe w 3 z 9 węzłów chłonnych pachwinowych lewych. W jednym z opisywanych węzłów chłonnych stwierdzono nacieki torebki.

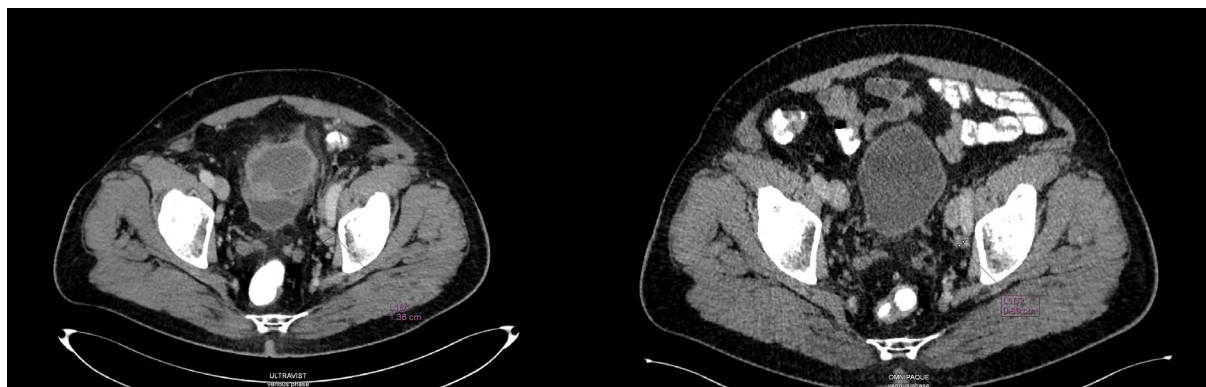
Z uwagi na regionalne zaawansowanie choroby rozważano możliwość leczenia uzupełniającego. Pacjent nie został zakwalifikowany do uzupełniającej radioterapii z powodu nasilonego obrzęku lewej kończyny dolnej. Po uwzględnieniu potencjalnych powikłań związanych z jedyną dostępną w tamtym czasie terapią, czyli INF-alfa, pacjent nie wyraził zgody na takie leczenie w związku z tym pozostał w ścisłym nadzorze onkologicznym.

W badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) wykonanym 1 marca 2018 r. uwidoczniło aktywne metabolicznie węzły chłonne biodrowe wspólne lewe, biodrowe zewnętrzne lewe oraz pachwinowe prawe. Pacjent był przygotowywany do ponownego zabiegu operacyjnego, gdy pojawiły się bardzo liczne zmiany przerzutowe w skórze o charakterze *in transit* (ryc. 1).

W ocenie chirurgicznej zmiany zostały uznane jako nieoperacyjne z uwagi na ich rozległość i dynamikę wzrostu.



Rycina 1. Obraz kliniczny pacjenta w trakcie leczenia systemowego



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej miednicy przed leczeniem i po 3 miesiącach terapii

Z powodu szybkiego rozsiewu choroby oraz obecności mutacji w kodonie V600 genu *BRAF* pacjent został zakwalifikowany do leczenia inhibitorami *BRAF* (i*BRAF*, *BRAF inhibitors*) i inhibitorami *MEK* (i*MEK*, *MEK inhibitors*).

Pierwszy kurs dabrafenu z trametynibem pacjent rozpoczął 23 maja 2018 roku. W pierwszej kontrolnej tomografii komputerowej (TK) 18 lipca 2018 roku stwierdzono regresję wielkości w obu opisywanych wcześniej przerzutowych węzłach chłonnych (ryc. 2), w pozostałych narządach nie potwierdzono rozsiewu choroby.

Pacjent kontynuował leczenie bez istotnych objawów toksyczności, a w kolejnych kontrolnych badaniach TK wykonywanych co około 10 tygodni, obserwowano stabilizację choroby. Zmiany na skórze uległy regresji w porównaniu z wyjściowym badaniem dermatoskopowym (ryc. 3).

Z uwagi na długą stabilizację choroby oraz dalszy brak możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego zdecydowano o wdrożeniu elektrochemioterapii zmian skórnych.

Pacjent w dniu 4 września 2018 roku został poddany zabiegowi elektrochemioterapii z dożylnym podaniem bleomycyny przed zabiegiem oraz przy użyciu elektrody heksagonalnej. Po zabiegu w kontrolnej ocenie dermatoskopowej obserwowano dużą, ale nie całkowitą regresję zmian przerzutowych w skórze.

Kontrolne badanie TK potwierdziło dalszą stabilizację choroby. Pacjent kontynuuje leczenie systemowe z planem powtórzenia zabiegu elektrochemioterapii na zmiany resztkowe w skórze.

Dyskusja

Wszystkie nowotwory, w tym również czerniak, zazwyczaj mają heterogenny charakter histologiczny, co może warunkować mieszany typ odpowiedzi na leczenie molekularne. U opisywanego pacjenta zmiany węzłowe



Rycina 3. Obraz dermatoskopowy odpowiedzi na leczenie zmian przerzutowych w skórze

w okolicy biodrowej uległy znacznej regresji, natomiast zmiany w obrębie skóry jedynie regresji częściowej. Znacząc biologię tego typu nowotworów, istnieje obawa, iż przy progresji na terapii dwulekowej – iBRAF z iMEK – może dojść do owrzodzenia skóry zajętej przez nowotwór.

Zniszczenie zmian przerzutowych na skórze może zabezpieczyć przed późnymi konsekwencjami niekontrolowanego rozrostu nowotworu, a uwolnienie antygenów nowotworowych z rozpadających się komórek może potęgować reakcję immunologiczną, ukierunkowaną na stymulację układu odpornościowego. Wielokrotnie w literaturze opisywano, iż po radioterapii jednego ogniska przerzutowego dochodziło do remisji innych ognisk, które były poza obszarem napromieniowania. Zjawisko to nosi nazwę efektu abscopalnego, czyli efektu poza celem terapeutycznym [6].

Doświadczenie pokazuje, iż indywidualizowanie procesów terapeutycznych u pacjentów daje im największe szanse na dłuższe życie.

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek pacjenta leczonego dabrafenibem z trametinibem poddanego elektrochemioterapii

zmian przerzutowych w skórze pokazuje, iż skojarzenie tych dwóch metod leczenia może przynieść dobry efekt terapeutyczny przy minimalnych objawach toksyczności.

Podczas kojarzenia tych terapii nie zaobserwowano istotnych powikłań, poza ogólnie występującymi objawami toksyczności występującymi podczas stosowania każdej metody osobno.

Piśmiennictwo

1. Pawłęga J (red.). UICC International Union Against Cancer. Podręcznik Onkologii Klinicznej. Tłumaczenie VII wydania. Wydawnictwo Przegląd Lekarski, Kraków 2001: 309–323.
2. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S: Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123. DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2.
3. Wang Y, Liu Z, Yuan H et al. The reciprocity between radiotherapy and cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 9. pii: clincanres.2581.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2581. [Epub ahead of print].
4. Walter L, Heinzerling L. BRAF Inhibitors and Radiation Do Not Act Synergistically to Inhibit WT and V600E BRAF Human Melanoma. *Anticancer Res.* 2018; 38 (3): 1335–1341.
5. Rutkowski P (red.). Nowotwory złośliwe skóry. Via Medica, Gdańsk 2011.
6. Tsui JM, Mihalciou C. Abscopal Effect in a Stage IV Melanoma Patient who Progressed on Pembrolizumab. *Cureus.* 2018; 10 (2): e2238. doi: 10.7759/cureus.2238.