

Anna Mariuk-Jarema

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Opis przypadku chorego na przerzutowego czerniaka skóry leczonego wemurafenibem i kobimetynibem po niepowodzeniu immunoterapii

Case report of patient with metastatic malignant melanoma treated with vemurafenib and cobimetinib after immunotherapy failure

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Mariuk-Jarema
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie
e-mail: mariuk.anna@gmail.com

STRESZCZENIE

Rokowanie chorych na czerniaka w stadium rozsiewu pozostaje złe, aczkolwiek zastosowanie nowoczesnych leków pozwala obecnie na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego do około 2 lat. Jest to spektakularny wynik w porównaniu z danymi sprzed kilku lat, kiedy to mediana czasu przeżycia wynosiła około 6 miesięcy [1]. W pracy prezentowany jest przypadek 78-letniego mężczyzny chorego na czerniaka skóry w stadium rozsiewu do płuc. Chory otrzymywał chemioterapię z dakarbazyną, a następnie immunoterapię. Z powodu progresji choroby nowotworowej zmieniono leczenie na terapię z użyciem inhibitorów BRAF i MEK.

Uzyskano częściową remisję zmian. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się już ponad 2 lata.

Słowa kluczowe: czerniak, inhibitory BRAF i MEK, wemurafenib, kobimetynib

ABSTRACT

Patients with metastatic malignant melanoma have a very poor prognosis. However, modern treatment can extend the survival rate to approx 2 years. It is an exceptional result compared to data from a few years ago when survival rate was around 6 months. The author presents a case of a 78-year-old man diagnosed with a malignant melanoma with metastasis to lungs. Patient was treated with dacarbazine-based chemotherapy followed by immunotherapy. Due to rapid progression of the disease, the treatment was changed to BRAF and MEK inhibitors therapy. It resulted in partial remission and the disease has remained.

Key words: malignant melanoma, BRAF and MEK inhibitors, vemurafenib, cobimetinib

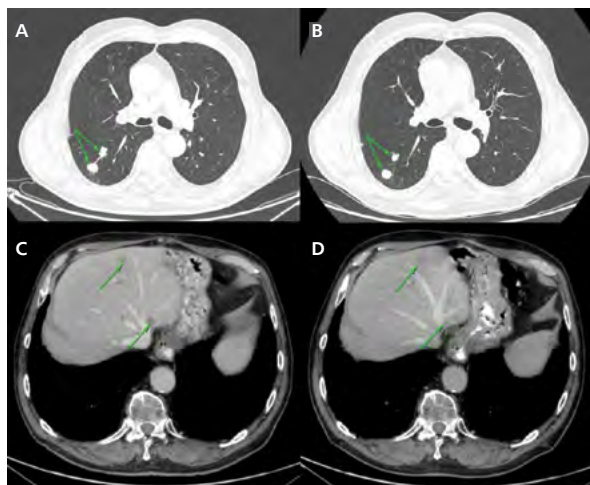
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 168–169

Opis przypadku

W kwietniu 2014 roku 78-letni mężczyzna przeżył usunięcie zmiany barwnikowej w okolicy prawej łopatki. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka o typie guzkowym, 4 mm w skali Breslow, z owrzodzeniem. Biopsja węzła wartowniczego nie wykazała zmian przerzutowych. Pacjent pozostawał w obserwacji. W listopadzie 2015 roku wykonano kontrolną tomografię komputerową (TK), która uwidoczniała przerzuty do

płuc. Chory otrzymał jeden kurs chemioterapii (dakarbazyne w monoterapii), ale ze względu na złą tolerancję (pod postacią nasilonych nudności i wymiotów, drętwienia kończyn dolnych z zaburzeniami chodu) nie kontynuowano tego leczenia. Od marca do maja 2016 roku pacjent otrzymał pełen cykl leczenia ipilimumabem. W kontrolnym badaniu TK uwidoczniono progresję choroby nowotworowej pod postacią powiększenia zmian ogniskowych w płucach oraz uwidocznienia nowych zmian przerzutowych w wątrobie. Z uwagi na progresję



Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej. Widoczne przerzuty w płucach i wątrobie przed rozpoczęciem leczenia (A, C) oraz po 12 miesiącach terapii z zastosowaniem inhibitorów BRAF i MEK (B, D)

choroby po zastosowaniu chemioterapii i immunoterapii oraz pozytywny wynik mutacji w genie *BRAF* zaproponowano choremu leczenie inhibitorami BRAF i MEK w ramach badania klinicznego (ta kombinacja lekowa nie była wówczas w Polsce dostępna w ramach programu lekowego). W badaniu tym chorzy otrzymywali leki w standardowych dawkach: wemurafenib (960 mg 2 × dziennie) i kobimetynib (60 mg/dobę) [2].

Po miesiącu leczenia odnotowano pojawienie się działań niepożądanych. U chorego na skórze tułowia obserwowano grudkową wysypkę 2. stopnia z towarzyszącym świądem oraz zmiany uczuleniowe w jamie ustnej. Z powodu zmian skórnych leczenie przerwano na 7 dni, a następnie po ustąpieniu zmian wznowiono podawanie wemurafenibu (w zredukowanej dawce 2 × dziennie po 720 mg) i kobimetynibu (w zredukowanej dawce 40 mg/dobę). Po miesiącu doszło do kolejnego nawrotu wysypki i zdecydowano wówczas o kolejnej redukcji dawki wemurafenibu do 480 mg 2 × dziennie. W pierwszej ocenie radiologicznej po 3 miesiącach leczenia stwierdzono zmniejszenie zmian przerzutowych w płucach i wątrobie. Kolejne oceny radiologiczne wykonywane co 12 tygodni wykazywały utrzymującą się częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 (ryc. 1). W czerwcu 2017 roku z uwagi na spadek frakcji wyrzutowej lewej komory do 47% (przy kwalifikacji do leczenia LVEF wynosiła 60%) zdecydowano o odstawieniu kobimetynibu. Pacjent kontynuuje

leczenie wemurafenibem w monoterapii, w zredukowanej dawce. Ostatnie kontrolne badanie TK wykonane w czerwcu 2018 roku nie wykazało progresji choroby nowotworowej.

Dyskusja

Opisany przypadek stanowi dobry przykład uzyskania długotrwałego przeżycia u pacjenta z rozpoznaniem czerniaka w stadium rozsiewu przy użyciu nowoczesnych terapii. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK nie jest jednak pozbawione działań niepożądanych. Powikłania dotyczące skóry są jednymi z najczęstszych. Do toksyczności skórnych obserwowanych w trakcie terapii inhibitorami BRAF i MEK należą: wysypka, fototoksyczność, świąd skóry, brodawki skórne, utrata owłosienia, sucha skóra, wystąpienie raka kolczystokomórkowego oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa [3]. Działania niepożądane dotyczące skóry są częstym powodem redukcji dawek leków. Z racji złej tolerancji pacjent wymagał przerw w leczeniu, dwukrotnej redukcji dawek leków i ostatecznie całkowitego odstawienia inhibitora MEK. Mimo to odpowiedź na leczenie u chorego jest dobra, a tolerancja terapii pozostaje zadowalająca. Opisany przypadek pokazuje, że możliwe jest uzyskanie długotrwałej korzyści terapeutycznej przy zastosowaniu zredukowanych dawek leków.

Podsumowanie

Ostatnie lata w terapii chorych na uogólnionego czerniaka są przełomowe. Rozwój immunoterapii oraz wprowadzenie inhibitorów BRAF i MEK do codziennej praktyki klinicznej pozwoliły na wydłużenie czasu do progresji i czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka.

Piśmiennictwo

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30(supl.): 8502.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Wemurafenib.
3. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): e11–e18, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70413-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70413-8), indexed in Pubmed: 23276366.