

Łukasz Galus

Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny UM im. H. Święcickiego w Poznaniu
 Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Chory z przerzutami czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego z długotrwałą odpowiedzią na zastosowane leczenie inhibitorami BRAF i MEK — opis przypadku

Patient with metastases of melanoma to the central nervous system with a long response to the treatment with BRAF and MEK inhibitors — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Galus
 Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej
 Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego
 Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
 ul. Grunwaldzka 16/18, 60–101 Poznań
 tel.: 61 854 79 85,
 e-mail: lukasz_galus@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Przerzuty czerniaka skóry do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są poważnym problemem klinicznym znacznie pogarszającym rokowanie. Mimo pojawienia się możliwości stosowania nowoczesnych terapii, w tym leczenia inhibitorem BRAF w połączeniu z inhibitorem MEK oraz łączenia takiego postępowania z metodami leczenia miejscowego, takimi jak neurochirurgia czy radiochirurgia, obecność takich zmian przerzutowych znacznie pogarsza rokowanie w porównaniu z chorymi z rozsiewem czerniaka bez zajęcia OUN. Na Oddziale Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu pozostaje pod opieką 56-letni mężczyzna z przerzutami czerniaka do OUN. U pacjenta zastosowano paliatywną radioterapię całego mózgowia, a następnie terapię inhibitorem BRAF i inhibitorem MEK. Podczas leczenia uzyskano częściową remisję choroby. Czas wolny od progresji obecnie przekroczył 22 miesiące (maj 2019 r.), co znacznie przekracza medianę uzyskaną w badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty, ośrodkowy układ nerwowy, radioterapia, terapia celowana, inhibitory BRAF, inhibitory MEK

ABSTRACT

Metastasis of skin melanoma to the central nervous system is a serious clinical problem that significantly worsens the prognosis. Despite the possibility of using modern therapies, including treatment with a BRAF inhibitor in combination with a MEK inhibitor and combining such treatment with local treatment methods such as neurosurgery or radiosurgery, the presence of metastatic lesions significantly worsens the prognosis of patients compared to patients with melanoma without CNS involvement. At the Department of Medical and Experimental Oncology in Poznan University Hospital, a 56-year-old man with metastatic melanoma brain metastases is treated. The patient received palliative whole-brain radiation therapy, followed by targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. Following systemic treatment partial response was observed. The progression-free survival is 22 months and is still ongoing (May 2019) and significantly exceeds the median obtained in clinical trials.

Key words: melanoma, metastases, central nervous system, radiotherapy, targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors

Opis przypadku

W maju 2017 roku na Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu trafił 54-letni pacjent z rozsiewem czerniaka do struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w celu kwalifikacji do leczenia systemowego. Chorego w lipcu 2014 roku poddano biopsji wycinającej ogniska pierwotnego czerniaka z okolicy łądźwiowej. W badaniu histologicznym rozpoznano czerniaka skóry, podtyp guzkowy w stopniu zaawansowania pT4a, o grubości nacieku według kwalifikacji Breslow 8,5 mm. Dodatkowo w tkance podskórnej wyciętej zmiany uwidoczono ogniska satelitarne o średnicy do 1 mm. Następnie, we wrześniu tego samego roku, wykonano poszerzenie marginesów biopsji wycinającej oraz limfadenektomię pachową lewostronną z powodu uwidocznienia w badaniu ultrasonograficznym przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. W badaniu histopatologicznym wykazano przerzuty w 3 z 22 usuniętych węzłów chłonnych. W dalszej kolejności u pacjenta zastosowano radioterapię uzupełniającą na okolicę dołu pachowego lewego. Chory otrzymał 25 frakcji po 2 Gy — napromienianiem wykorzystującym modulację intensywności wiązki (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*). Po zastosowanym leczeniu chory pozostawał w obserwacji aż do maja 2017 roku, kiedy to z powodu dolegliwości bólowych głowy wykonano tomografię komputerową mózgowia, w której uwidoczono kilka niejednorodnych zmian guzowatych w OUN, które w związku ze stopniem zaawansowania wcześniej leczonego czerniaka uznano za zmiany przerzutowe. Największa ze zmian, w górnej części płata czołowego, była wielkości 40 x 29 x 40 mm. U pacjenta zastosowano paliatywną radioterapię całego mózgowia — 5 frakcji po 4 Gy. Materiał histopatologiczny z ogniska pierwotnego poddano badaniu molekularnemu w celu oceny statusu mutacji w genie *BRAF*. Wykazano obecność mutacji *BRAF V600E*. W tomografiach komputerowych klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy nie wykazano innych zmian przerzutowych. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej zawierało się w granicach normy. W związku z lokalizacją przerzutów, wielkością zmian i wynikającym z tego niekorzystnym rokowaniem oraz z powodu konieczności uzyskania wczesnej odpowiedzi na leczenie zdecydowano się na rozpoczęcie terapii od zastosowania inhibitora *BRAF* w połączeniu z inhibitorem *MEK*.

W sierpniu 2017 roku pacjentowi podano pierwszy kurs dabrafenibu i trametynibu w standardowych dawkach. Chory dobrze toleruje leczenie, nie występują u niego jakiegokolwiek działania niepożądane, kontynuuje terapię do chwili obecnej (maj 2019 r.) z uzyskaniem częściowej remisji choroby. W pierwszej kontrolnej tomografii komputerowej, wykonanej we wrześniu 2017 roku, wykazano regresję wielkości wszystkich zmian

z redukcją maksymalnego wymiaru dominującej zmiany do 27 mm. W kolejnych tomografiach obraz był stabilny. Podczas całego dotychczasowego leczenia inhibitorami stan ogólny chorego był dobry, a jedynymi objawami zgłaszanymi przez pacjenta były zaburzenia pamięci, które wynikają prawdopodobnie z choroby podstawowej lub są działaniem niepożądanym zastosowanej wcześniej radioterapii całego mózgowia. W związku z powyższym u pacjenta planowana jest dalsza terapia inhibitorami aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia.

Dyskusja

Przerzuty czerniaka do mózgu są poważnym i częstym problemem klinicznym, znacznie pogarszającym rokowanie. Według danych z piśmiennictwa u 30–40% chorych w uogólnionym stadium choroby rozwijają się takie zmiany (wg danych pochodzących z pośmiertnych autopsji odsetek jest jeszcze większy) [1]. Przed pojawieniem się nowoczesnych terapii systemowych, które są obecnie powszechnie stosowane, rokowanie takich chorych było złe. Mniej niż 40% chorych z rozpoznaniem zmian przerzutowych w OUN przeżywało 3 miesiące. U pacjentów z rozsiewem choroby w mózgowiu poddanych wyłącznie napromienianiu całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*) mediana przeżycia wynosiła 12–20 tygodni, a odsetek przeżyć rocznych był mniejszy niż 13% [1]. W wyselekcjonowanej grupie chorych z ograniczonymi zmianami w mózgowiu długość przeżycia zwiększała się w wyniku zastosowania neurochirurgii czy radioterapii stereotaktycznej [1]. Obecnie, dzięki wprowadzeniu nowych leków, w tym inhibitorów *BRAF* oraz inhibitorów *MEK*, rokowanie takich pacjentów znacznie się poprawiło, jednak nadal obecność zmian w OUN jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a czas przeżycia i trwania odpowiedzi na leczenie jest krótszy w porównaniu z chorymi z uogólnionym czerniakiem bez przerzutów w mózgowiu.

W wieloośrodkowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu klinicznym drugiej fazy Combi-MB poddano ocenie skuteczność terapii celowanej dabrafenibem w połączeniu z trametynibem, u chorych z rozsiewem czerniaka do OUN. Z badania byli wykluczeni chorzy z przerzutami choroby do opon mózgowo-rdzeniowych oraz ze zmianami o średnicy powyżej 4 cm. U chorych bezobjawowych, bez wcześniejszego leczenia miejscowego (radiochirurgia, neurochirurgia) odsetek obiektywnych odpowiedzi na zastosowaną terapię wyniósł 58%, w grupie pacjentów bezobjawowych, ale poddanych dodatkowo leczeniu miejscowemu — 56%, natomiast wśród chorych z objawami ze strony przerzutów do OUN (zarówno poddanych wcześniej leczeniu miejscowemu, jak i bez takiej terapii) był podobny i wyniósł 59% [2]. Odsetek

uzyskania kontroli wewnątrzczaszkowej nad chorobą (całkowita remisja, częściowa remisja, stabilizacja choroby) wyniósł odpowiednio 78%, 88% oraz 82% [2]. Długość trwania odpowiedzi w poszczególnych grupach przedstawiała się następująco: 6,5 miesiąca, 7,3 miesiąca oraz 4,5 miesiąca [2]. Należy zwrócić uwagę na znacznie krótszy czas odpowiedzi na zastosowaną kombinację inhibitorów BRAF i MEK u wyżej wymienionych chorych w porównaniu z chorymi leczonymi w ten sam sposób z powodu rozsiewu czerniaka bez zajęcia OUN. Dla porównania, w wynikach badań COMBI-d i COMBI-v oceniających skuteczność leczenia kombinacji dabrafenib i trametynib u chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z wyłączeniem pacjentów z przerzutami do OUN mediana trwania odpowiedzi wyniosła 11,1 miesiąca, a odsetek odpowiedzi 68% [3].

Podsumowanie

Omawiany chory z rozsiewem czerniaka do OUN, u którego zastosowano terapię celowaną dabrafenibem w połączeniu z trametynibem, pozostaje w procesie

terapeutycznym przez 22 miesiące, z utrzymującą się częściową remisją choroby. Na chwilę obecną czas wolny od progresji u tego pacjenta jest blisko 4 razy dłuży od mediany czasu wolnego od progresji uzyskanej w omawianym wyżej badaniu klinicznym wśród chorych z przerzutami do OUN niepoddanych wcześniej leczeniu miejscowemu oraz ponad 3 razy dłuższy w stosunku do chorych poddanych takiej terapii. Dalszym krokiem powinno być poszukiwanie czynników prognostycznych pozwalających wyodrębnić spośród chorych z rozsiewem czerniaka do OUN grupę pacjentów tak dobrze odpowiadających na zastosowaną terapię celowaną, jak omawiany chory.

Piśmiennictwo

1. Douglas J.G., Margolin K. The Treatment of Brain Metastases From Malignant Melanoma. *Semin. Oncol.* rok 29 (5): 518–524.
2. Davies M.A., Saiag P., Robert C. i wsp. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): 863–873.
3. Luther C., Swami U., Zhang J. i wsp. Advanced stage melanoma therapies: Detailing the present and exploring the future. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019; 133: 99–111.