

**Dominik Haus, Emilia Filipczyk-Cisarż**

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

# Pacjent w wieku 57 lat z przerzutowym czerniakiem skóry o bardzo dużej dynamice leczony dabrafenibem z trametynibem — opis przypadku

57-year old patient with metastatic skin melanoma with very fast dynamic, treated with Dabrafenib and Trametinib — case report

## Adres do korespondencji:

Lek. Dominik Haus  
 Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii  
 Dolnośląskie Centrum Onkologii  
 we Wrocławiu  
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław  
 tel.: 695 333 096  
 e-mail: haus.d@dco.com.pl

Copyright © 2019 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

## STRESZCZENIE

Dabrafenib z trametynibem to obecnie jedna z metod efektywnego leczenia przerzutowego czerniaka z obecną mutacją *BRAF V600*. Pacjent z nawrotowym czerniakiem skóry z obecną mutacją *BRAF*, po kilku zabiegach operacyjnych, został przyjęty na oddział onkologii klinicznej z powodu rozsiewu choroby o dużej dynamice. Po spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) chory został zakwalifikowany do leczenia dabrafenibem z trametynibem. W trakcie leczenia początkowo obserwowano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie wyrażoną znacznym zmniejszeniem się wymiarów zmian węzłowych. Po pół roku stosowania leku zaobserwowano progresję choroby pod postacią pojawienia się zmiany w kości krzyżowej naciekającej na rdzeń kręgowy, objawiającą się niedowładem kończyn dolnych. Po zakończeniu leczenia anty-BRAF zastosowano radioterapię paliatywną na obszar zmiany kości krzyżowej. Dynamika progresji choroby była na tyle duża, że przed włączeniem immunoterapii anty-PD1 nastąpił zgon pacjenta. Niniejszy przypadek potwierdza, że czerniaki z obecną mutacją *BRAF V600* charakteryzują się dużą dynamiką choroby, a po zakończeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie progresja choroby jest bardzo szybka.

**Słowa kluczowe:** dabrafenib, trametynib, nawrotowy, skóra, czerniak, mutacja, BRAF

## ABSTRACT

Dabrafenib and trametinib treatment is one of methods of the effective treatment of the metastatic carcinoma with *BRAF V600* mutation. Patient with recurrent skin melanoma with *BRAF V600* mutation, after multiple surgical treatment, was admitted to Clinical Oncology Department because of dissemination of disease with high dynamic of progression. After fulfilling the qualification criteria, he was qualified to dabrafenib and trametinib treatment. During the therapy, firstly a high response was observed. It was indicated by significant partial regression of metastatic lesions. After six months of treatment, the progression of the disease was diagnosed. It was indicated by revealing a new lesion in sacral bone with infiltration of spinal chord, causing paralysis of lower extremities. After finishing anti-BRAF treatment, palliative radiotherapy of crucial bone lesion was performed. The dynamic of the progression of the disease was so big, that before start immunotherapy with anti-PD1 antibody, the patient died. This case seems to confirm, that for melanoma with presence of *BRAF V600* mutation, a high dynamic of progression is typical. Moreover, after the ending of molecular-directed therapy, the progression of the disease is very fast.

**Key words:** dabrafenib, trametinib, recurrent, skin, melanoma, mutation, BRAF

## Wstęp

W dzisiejszych czasach zachorowalność na czerniaka skóry wykazuje stałą tendencję wzrostową [1, 2]. Około 40% guzów wykazuje mutacje w genie *BRAF* o działaniu onkogennym. Obecność tej mutacji prowadzi do aktywacji szlaku sygnałowego MAPK [1, 3, 4]. Wyniki badań III fazy COMBI-d i COMBI-v wykazały niezależnie od siebie, że pacjenci z przerzutowym lub nieoperacyjnym czerniakiem z obecną mutacją V600E lub V600K w genie *BRAF* odnoszą korzyść ze skojarzonego leczenia inhibitorem *BRAF* — dabrafenibem z inhibitorem MEK — trametynibem. Korzyść ta wyraża się w istotnym wydłużeniu okresu całkowitego przeżycia [1, 5, 6]. Wykazano również, że skuteczność leczenia dubletem inhibitora *BRAF* z inhibitorem MEK jest istotnie wyższa niż skuteczność leczenia inhibitorem *BRAF* w monoterapii [6].

W Polsce możliwość leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem jest określona programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Do leczenia tymi lekami mogą być kwalifikowane osoby z czerniakiem w stopniu IIIC lub IV ze stwierdzoną za pomocą zwalidowanego testu mutacją V600 w genie *BRAF* w komórkach nowotworu. Konieczna jest obecność mierzalnych zmian nowotworowych możliwych do oceny według kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Istniejące zmiany przerzutowe w ośrodkowym układzie nerwowym muszą być bezobjawowe, a stan pacjenta umożliwiający kwalifikację do leczenia — oceniony na 0 lub 1 według klasyfikacji Zubroda-WHO lub Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Niezbędna jest również odpowiednia wydolność narządowa oceniona w badaniach laboratoryjnych wyszczególnionych w zapisie programu lekowego [7].

## Opis przypadku

Pacjent w wieku 57 lat, bez istotnej przeszłości chorobowej, bez chorób współistniejących, zgłosił się na rejonowy oddział chirurgii onkologicznej z powodu zmiany skórnej powłok brzusznych. W badaniu fizykalnym stwierdzono kopulasto-wyniosły guz skóry powłok brzusznych o średnicy 2 cm. W listopadzie 2016 roku przeprowadzono zabieg usunięcia zmiany. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *Melanoma Malignum Exulceratum* (7 mm wg skali Breslowa). Marginesy resekcji wynosiły: 6, 5, 4 i 5 mm. Wycięcie określono jako kompletne. W związku z powyższym rozpoznaniem oraz wysokim stopniem zaawansowania T4 zdecydowano o wykonaniu zabiegu poszerzenia wycięcia oraz biopsji węzła wartowniczego. Zabieg przeprowadzono w styczniu 2017 roku — bez powikłań. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono obecności komórek

nowotworowych. Pacjent pozostawał w kontroli onkologicznej, jednak już w maju 2017 roku stwierdzono rozsiew do węzłów chłonnych pachy lewej. W związku z tym w tym samym miesiącu przeprowadzono radykalną limfadenektomię pachową lewostronną. W badaniu histopatologicznym stwierdzono rozsiew czerniaka do węzłów chłonnych.

W czerwcu 2017 roku chory zgłosił się do poradni chemioterapii w rejonie w celu konsultacji i dalszych decyzji terapeutycznych. Jego stan oceniono na ECOG 0. W badaniu fizykalnym uwagę zwracał czerwony naciek skóry w okolicy gojącej się rany pooperacyjnej, przechodzący na ścianę klatki piersiowej i górną część brzucha. Zlecono badania dodatkowe. Po czterech tygodniach pacjent zgłosił się z wynikami, w których stwierdzono obecność mutacji *BRAF* w kodonie V600; w badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej w lipcu 2017 roku stwierdzono ognisko nacieku guzowatego na poziomie górnego otworu klatki piersiowej po stronie lewej o przybliżonej wartości  $8 \times 10$  cm. W lewym dole pachowym — obraz budzący podejrzenie ropnia o wielkości  $11 \times 8$  cm z pasmami zapalenia i naczyńnienia. Obok widoczne patologiczne węzły chłonne —  $2,6 \times 2$  cm, niektóre z cechami rozpadu. Ponadto stwierdzono nacieki mięśni piersiowych, mięśni międzybrownych lewych z dużym obrzękiem tkanki tłuszczowej podskórnej i liczne zmiany o charakterze przerzutowym w obu płucach. W badaniu fizykalnym uwagę zwróciła zmiana guzowata badana w rzucie lewego nadobojcza, nieruchoma, o dużej spoiwości i średnicy 6 cm.

Pacjent został skierowany do poradni chirurgicznej w celu leczenia ropnia. Po zastosowaniu antybiotykoterapii i ustąpieniu nacieku zapalnego okolicy rany pooperacyjnej chorego skierowano do ośrodka referencyjnego z planem kwalifikacji do leczenia inhibitorami *BRAF* i MEK. W lipcu 2017 roku chory zgłosił się do poradni chemioterapii w Dolnośląskim Centrum Onkologii (DCO) we Wrocławiu, gdzie po wstępnym zakwalifikowaniu do leczenia skierowano go na oddział onkologii klinicznej.

Pacjent zgłosił się na Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii DCO w sierpniu 2017 roku. Podczas przyjęcia był w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1), zorientowany w czasie i przestrzeni, w kontakcie logicznym. Uskarżał się na dolegliwości bólowe w obrębie dołu pachowego lewego. W badaniu fizykalnym stwierdzono nacieki skóry klatki piersiowej po stronie lewej z towarzyszącymi zmianami guzowatymi na obszarze około 20 cm; ponadto w nadobojczu lewym badalny twardy, nieruchomy, okrągły guz o średnicy 8 cm. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niewielkiego stopnia niedokrwistość (hemoglobina  $11,2$  g/dL) oraz znacznie podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), który wynosił  $929$  U/L. Po spełnieniu wszystkich kryteriów programu terapeutycznego



Rycina 1. Zmiana resztkowa w tomografii komputerowej szyi z października 2017 roku



Rycina 2. Dalsza regresja zmiany okolicy górnego otworu klatki piersiowej w tomografii komputerowej klatki piersiowej z grudnia 2017 roku

tycznego NFZ pacjenta zakwalifikowano do leczenia dabrafenibem z trametynibem w dawkach standardowych. Chory rozpoczął leczenie w 4 sierpnia 2017 roku.

Już podczas pierwszej wizyty kontrolnej (1.09.2017 r.) zauważono znaczną poprawę kliniczną. Pacjent zgłosił ustąpienie dolegliwości bólowych w zakresie dołu pachowego lewego. W badaniu fizykalnym stwierdzono zejściowy naciek, obecnie bez wyczuwalnych zmian guzowatych. Stwierdzona poprzednio zmiana w nadobojczyku lewym na tym etapie była niewyczuwalna. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano izolowany wzrost fosfatazy alkalicznej do 239 U/L, poza tym bez istotnych odchyleń w badaniach laboratoryjnych. Pacjent kontynuował leczenie z dobrą tolerancją.

W badaniu TK wykonanym 5 października 2017 roku (ryc. 1) stwierdzono znaczną regresję zmian węzłowych w lewym dole nadobojczykowym przy otworze górnym klatki piersiowej. Stwierdzono obecność resztkowej masy  $4 \times 2,3 \times 1,7$  cm. Nie uwidoczniono opisujących poprzednio zmian w płucach.

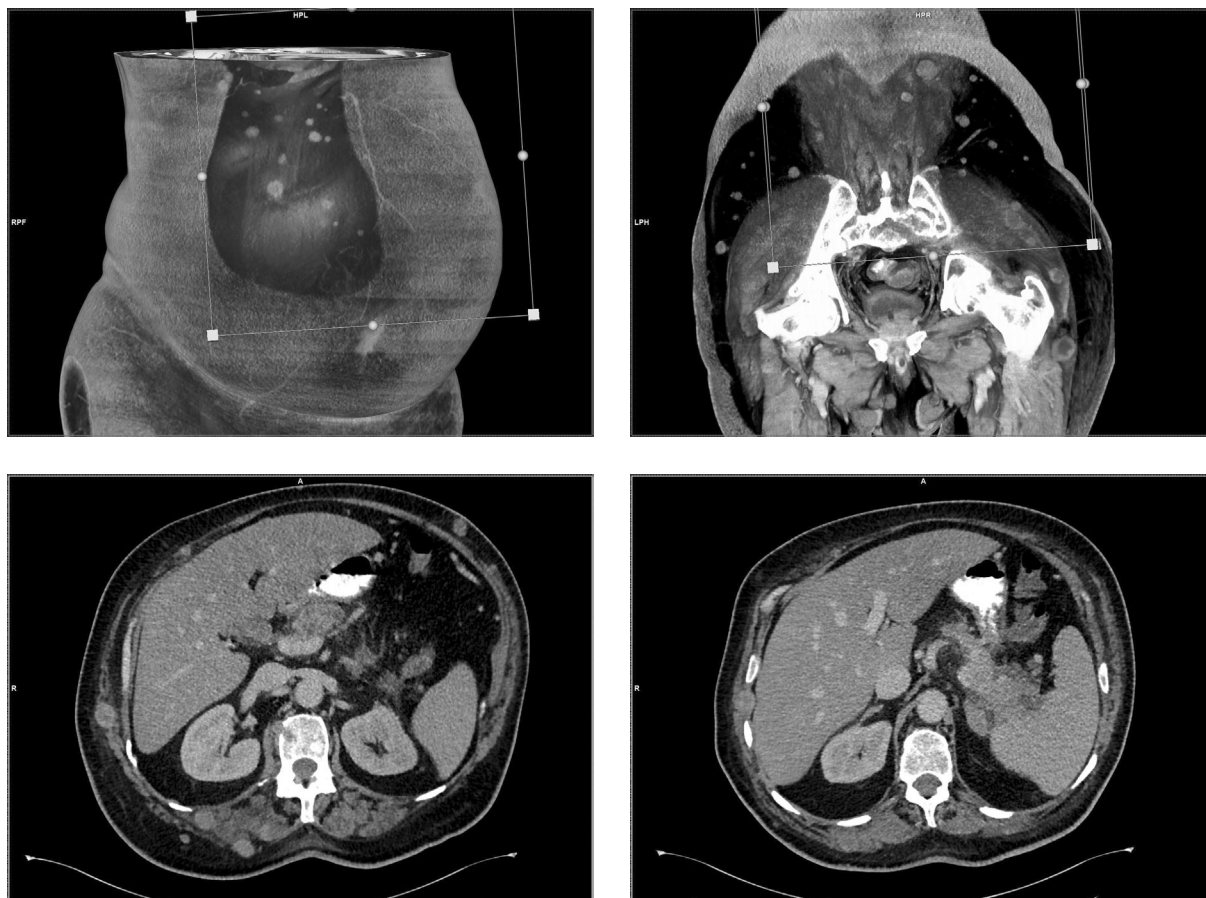
W związku ze stwierdzoną bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną pacjenta zakwalifikowano do kontynuacji leczenia. Tolerancję leczenia określono jako dobrą. W dniu 21 grudnia 2017 roku wykonano kontrolne badania TK (ryc. 2), w których stwierdzono dalszą odpowiedź na leczenie. W związku z dalszą odpowiedzią kontynuowano leczenie — z dobrą tolerancją.

W dniu 2 lutego 2018 roku pacjent zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy w rejonie z powodu silnego bólu kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, poślodka prawego i prawej kończyny dolnej z obrzękiem. Dzień później wykonano badanie TK, w którym stwierdzono kompresyjne złamanie Th9, zmiany przerzutowe w obrębie centralnej i prawej części kości krzyżowej, z rozległą lizą części kostnych i miękkotkankowym naciekiem o grubości do 35 mm w obrębie tkanek miękkich do przodu od kości krzyżowej. Nacieki obejmował nerwy

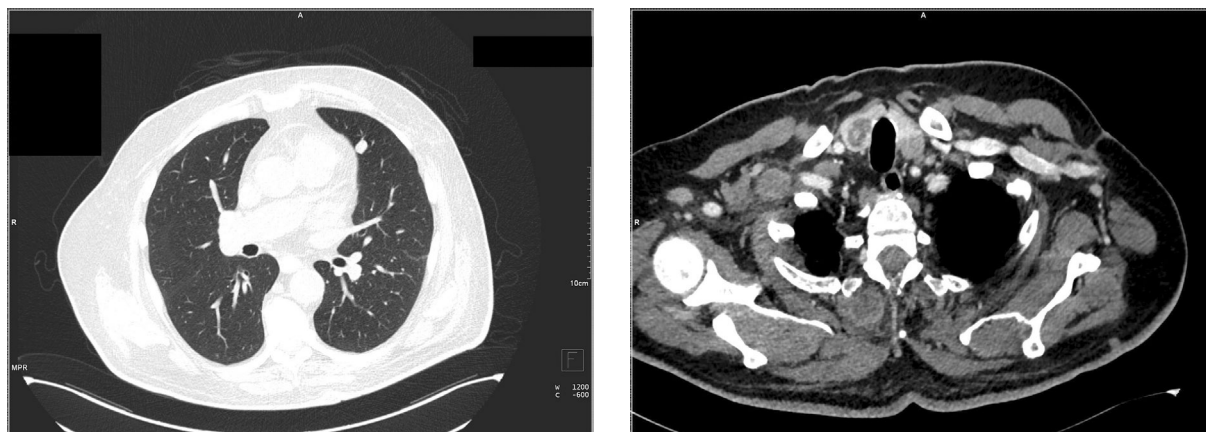
rdzeniowe S1–3 po stronie prawej; nacieki wewnątrz kanału krzyżowego były trudny do oceny. Kolejną zmianę przerzutową wykazano w obrębie trzonu Th3. Przypadek chorego był konsultowany przez neurochirurga, który zdyskwalifikował go z leczenia operacyjnego i zalecił konsultację chemioterapeutyczną i radioterapeutyczną pod kątem dalszego leczenia.

W dniu 21 lutego 2018 roku pacjent zgłosił się do poradni chemioterapii DCO z postępującym pogarszaniem stanu i narastaniem dolegliwości bólowych. Zgłosił również, że od 2 tygodni nie ma władzy w nogach i porusza się na wózku inwalidzkim. Z uwagi na progresję choroby zakończono leczenie dabrafenibem z trametynibem. Przypadek chorego został skonsultowany przez radioterapeutę, który zakwalifikował go do paliatywnej radioterapii w miejscu zamieszkania. Zalecono natychmiastowe zgłoszenie się po zakończonej radioterapii w celu kwalifikacji do immunoterapii jako drugiej linii leczenia.

W dniu 23 lutego 2018 roku pacjent otrzymał radioterapię paliatywną w dawce 8 Gy na obszar kości krzyżowej. Na konsultację do rejonowej poradni chemioterapii zgłosił się dopiero w kwietniu 2018 roku mimo otrzymanych przed radioterapią zaleceń o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się po zakończeniu napromieniania. Pacjent tłumaczył swoją decyzję tym, że pilniejsze uznał rehabilitację i chęć wejścia do poradni na własnych nogach. Przy przyjęciu jego stan był lepszy, ale w dalszym ciągu chory poruszał się na wózku inwalidzkim. Stwierdzono, że wstępnie kwalifikuje się do leczenia przeciwciałami anti-PD1 i skierowano go w trybie pilnym do DCO. W dniu 17 kwietnia 2018 roku pacjent zgłosił się do poradni chemioterapii DCO. Zlecono pilnie wykonanie badań obrazowych niezbędnych do kwalifikacji do immunoterapii. Dziewięć dni później wykonano badanie TK (ryc. 3 i 4), w którym stwierdzono liczne guzki przerzutowe o wymiarach do  $4 \times 3$  cm w za-



Rycina 3. Tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy z kwietnia 2018 roku — zmiany przerzutowe w trzustce, lewym nadnerczu oraz tkankach miękkich



Rycina 4. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z kwietnia 2018 roku — zmiany przerzutowe w płucach, węzłach chłonnych i tkankach miękkich

kresie tkanek miękkich całej jamy brzusznej, a ponadto zmianę guzkową o wielkości  $3 \times 1,8$  cm w trzonie lewego nadnercza sugerującą zmianę przerzutową. Obraz głowy i trzonu trzustki o niejednorodnej strukturze budził podejrzanie rozsiewu choroby. W prawym dole pachowym

uwidoczniono strukturę  $2,3 \times 2$  cm — patologiczny węzeł chłonny lub miękkotkankowy guzek przerzutowy. W mięśniach przykręgosłupowych po stronie prawej na wysokości Th2–3 znajdowała się miękkotkankowa zmiana z hipodensyjnym centrum  $3,7 \times 3,2$  cm — przerzut



z rozpadem w części centralnej. Pojedyncze mniejsze zmiany o tym charakterze były widoczne w mięśniach grzbietu i międzyżebrowych. Również w obrębie tkanek miękkich klatki piersiowej i grzbietu oraz obręczy barkowej pojawiły się liczne miękkotkankowe guzki o wielkości do  $1,8 \times 1,4$  cm przemawiające za ich przerzutowym charakterem. Ponadto w obu płucach zaobserwowano liczne guzki przerzutowe do  $1,4 \times 1$  cm (w opcji Lung Care — ok. 20 zmian).

Pacjent został wstępnie zakwalifikowany do leczenia niwolumabem i skierowany do Oddziału Onkologii Klinicznej/Chemioterapii DCO. Jego stan pogarszał się jednak w bardzo szybkim tempie i 11 maja 2018 roku chory zmarł.

## Dyskusja

Dwa niezależne badania kliniczne III fazy — COMBI-d i COMBI-v — wykazały skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem i potwierdzoną obecnością mutacji V600 w genie BRAF [5, 6].

Long i wsp. w swojej pracy porównali terapię skojarzoną dabrafenib + trametynib z leczeniem dabrafenibem w monoterapii. Było to badanie III fazy z randomizacją, do którego zakwalifikowano 426 pacjentów z czerniakiem w stadium IIIC lub IV, którzy wcześniej nie otrzymywali żadnego leczenia. Grupa badana otrzymywała dabrafenib z trametynibem w standardowych dawkach, a grupa kontrolna — dabrafenib z placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*), odsetek odpowiedzi (RR, *response rate*), czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia. Analiza wyników wykazała w grupie badanej mediana PFS — 9,3 miesiąca przy 8,8 miesiąca w grupie kontrolnej ( $p = 0,03$ ). W podgrupie pacjentów, u których stwierdzono wyjściowo podwyższone stężenie LDH mediana PFS wynosiła 7,1 miesiąca w grupie badanej i 3,8 miesiąca w grupie kontrolnej. W podgrupie z wyjściowo podwyższonym stężeniem LDH mediana OS wyniosła 13,7 miesiąca w grupie badanej oraz 8,9 miesiąca w grupie kontrolnej. Z kolei mediana RR miała wartość 67% w grupie badanej i 51% w grupie kontrolnej [5].

Z kolei Robert i wsp. w swojej pracy porównali terapię skojarzoną dabrafenib + trametynib z monoterapią wemurafenibem. Było to badanie III fazy z randomizacją, do którego zostało zakwalifikowanych 704 pacjentów z przerzutowym czerniakiem i mutacją V600 w genie BRAF. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali dabrafenib z trametynibem w dawkach standardowych, natomiast

z grupy kontrolnej — wemurafenib w dawkach standardowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek OS po 12 miesiącach. Analiza wyników pokazała, że odsetek OS po 12 miesiącach wyniósł 72% w grupie badanej i 65% w grupie kontrolnej ( $p = 0,005$ ). Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie badanej przy 7,3 miesiąca w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ). U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone zmiany skórne pod postacią rogów skórnych i raków kolczystokomórkowych wystąpiło jedynie w 1% przypadków, a w grupie leczonej inhibitorem BRAF w monoterapii odsetek powyższych powikłań wyniósł 18% [6].

## Podsumowanie

Niniejszy przypadek pokazuje bardzo szybką dynamikę choroby u pacjenta z obecnością mutacji BRAF w kodonie V600 komórek guza. Podczas analizy historii leczenia przed rozpoczęciem terapii dabrafenibem z trametynibem uwagę zwraca przede wszystkim bardzo krótki czas od zabiegów usunięcia zmiany oraz biopsji węzła wartowniczego do rozsiewu choroby. Również po stwierdzeniu rozsiewu i usunięciu zajętych węzłów chłonnych pachowych obserwowano bardzo dużą dynamikę wzrostu zmian przerzutowych. Jednocześnie przypadek pacjenta pokazuje bardzo szybką i intensywną odpowiedź na leczenie inhibitorami BRAF i MEK: już po miesiącu stosowania zaobserwowano całkowitą regresję zmian dostępną w badaniu fizykalnym i znaczną regresję zmian już w pierwszej kontroli obrazowej. Całkowity czas leczenia pacjenta wyniósł 6 miesięcy, po czym nastąpił rozsiew do kręgosłupa objawiający się paralizem i silnymi dolegliwościami bólowymi. Chory dobrze tolerował leczenie. Szybko zastosowano radioterapię paliatywną na obszar kręgosłupa, jednak chory mimo zaleceń zgłosił się do poradni chemioterapii dopiero po upływie prawie 2 miesięcy. W związku z tym zaobserwowano bardzo dynamiczną progresję choroby i jej mnogi rozsiew, co w efekcie doprowadziło do zgonu pacjenta.

Wnioski, które nasuwa analiza niniejszego przypadku, powinny przede wszystkim uwzględniać potwierdzenie tendencji do dużej dynamiki choroby przy obecnej mutacji BRAF w kodonie V600. Ponadto u pacjentów z obecną mutacją BRAF i dużą dynamiką choroby korzystne jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia inhibitorami BRAF i MEK, gdyż umożliwia to uzyskanie szybkiej i intensywniej odpowiedzi przy szybko progresującej chorobie. Jest to również leczenie dobrze tolerowane i bezpieczne. Przy progresji choroby w trakcie leczenia, po zakończeniu terapii dubletem anty-BRAF + anty-MEK, dynamika postępu choroby jest bardzo duża, w związku z czym bardzo istotne jest szybkie włączenie drugiej linii leczenia w postaci immunoterapii przeciwciałami anty-PD1.

## Piśmiennictwo

1. Long G.V., Hauschild A., Santinami M. i wsp. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N. Eng. J. Med.* 2017; 377: 1813–1823.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology melanoma. V1. 2017 ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf)).
3. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M. i wsp. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1239–1246.
4. Jakob J.A., Bassett R.L. Jr., Ng C.S. i wsp. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012; 118: 4014–4023.
5. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1877–1888.
6. Robert C., Karaszewska B., Schachter J. i wsp. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 30–39.
7. Program Lekowy, Załącznik B72. Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem.