

Dominik Haus, Łukasz Hajac, Tomasz Kuniej

Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Nawrotowy czerniak skóry w rozsiewie do żołądka i ośrodkowego układu nerwowego, leczony inhibitorem BRAF i immunoterapią — opis przypadku

Recurrent skin melanoma with metastases in the stomach and central nervous system, treated with anti-BRAF and immunotherapy — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Dominik Haus
Dolnośląskie Centrum Onkologii
we Wrocławiu
e-mail: haus.d@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Częstość występowania czerniaka skóry wykazuje obecnie tendencję wzrostową. W większości przypadków czerniaków stwierdza się obecność mutacji w genie kinazy *BRAF*. U tych chorych wykazano skuteczność leczenia inhibitorami BRAF oraz immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD1. Niniejszy artykuł opisuje przypadek pacjenta z czerniakiem skóry, początkowo leczonego radykalnie, z rozpoznaniem następnie rozsiewem do żołądka i ośrodkowego układu nerwowego, leczonego początkowo wemurafenibem, a po stwierdzeniu progresji choroby — pembrolizumabem.

Słowa kluczowe: czerniak, BRAF, immunoterapia, wemurafenib, pembrolizumab, leczenie celowane

ABSTRACT

Nowadays, frequency of skin melanoma is increasing. In most of cases the presence of BRAF mutation is presented. In this patients, the efficiency of anti-BRAF treatment and immunotherapy with anti-PD1 antibodies was revealed. In this paper, the case of patient with skin melanoma was described. In the patient the radical treatment was initially performed. In further course, a dissemination of disease was diagnosed. Metastases were revealed in the stomach and central nervous system. The patient was initially treated with vemurafenib, and after confirmed progression of the disease, with pembrolizumab.

Key words: melanoma, BRAF, immunotherapy, vemurafenib, pembrolizumab, anti-BRAF treatment

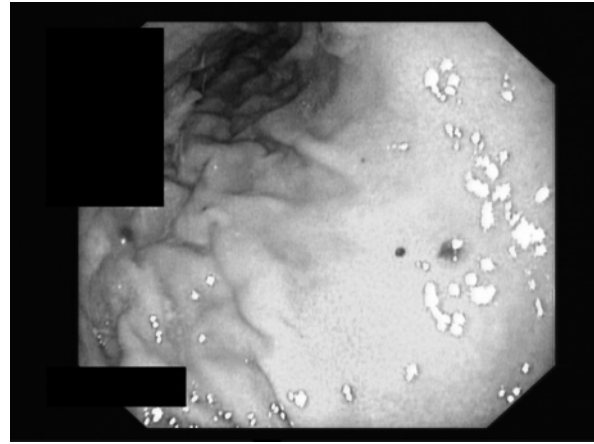
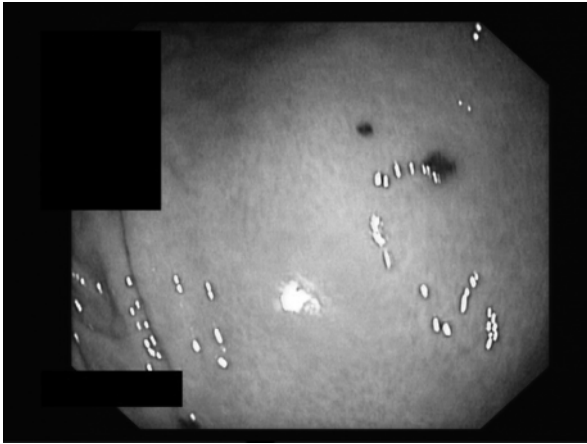
Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 418-424

Wstęp

Czerniaki skóry należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. W ostatnich czasach obserwuje się znaczny wzrost zachorowań na te nowotwory [1, 2]. W większości przypadków czerniaka skóry stwierdza się mutację genu kinazy *BRAF* (najczęściej *V600*), która jest dominującym zaburzeniem genetycznym w tym nowotworze. Badania wykazują, że u chorych z czerniakiem z obecną mutacją *BRAF*

skutecznym leczeniem jest zastosowanie inhibitorów BRAF, które powodują wydłużenie okresu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), czasu wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) oraz odsetka odpowiedzi całkowitych [3]. Drugą metodą leczenia czerniaków, będącą swego rodzaju przełomem terapeutycznym, jest immunoterapia przeciwciałami przeciwko punktom kontrolnym (anty-PD1), do których zaliczają się pembrolizumab i niwolumab. Leki te powodują istotne wydłużenie OS i PFS [4].



Rycina 1. Zmiany w obrębie błony śluzowej żołądka w gastroskopii z 18.03.2015 roku

Informacje wstępne i leczenie radykalne

Pacjent JS to 67-letni mężczyzna, bez istotnych obciążeń zawodowych i rodzinnych, z nadciśnieniem tętniczym, chorobą refluksową przełyku oraz łagodnym przerostem gruczołu krokowego. W czerwcu 2013 roku zgłosił się do dermatologa z powodu zmiany skórnej w obrębie grzbietu. W dniu 2.07.2013 roku zmianę usunięto chirurgicznie. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka skóry — IV stopień wg Clarka, grubość wg Breslowa 4 mm. W związku z powyższym rozpoznaniem w dniu 26.07.2013 roku wykonano poszerzenie marginesów zabiegu z biopsją węzła wartowniczego. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian nowotworowych. Stopień zaawansowania ustalono na T3bN0M0 (IIB). Pacjent został objęty ścisłą obserwacją onkologiczną. W dniu 11.02.2014 roku przeprowadzono zabieg usunięcia blizny z marginesem z powodu podejrzenia wznowy miejscowej. W badaniu histopatologicznym makroskopowo stwierdzono na przekrojach blizny kilkadziesiąt guzków o średnicy 1–12 mm, a mikroskopowo — we wszystkich guzkach przerzuty czerniaka. Odnotowano obecność mutacji *BRAF V600*. W dniu 23.09.2014 roku przeprowadzono kolejny zabieg radykalnego usunięcia zmiany skóry okolicy łędźwiowej lewej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *melanoma malignum — recidiva localis*.

W dniu 13.10.2014 roku chory został przyjęty na Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu w celu kwalifikacji do leczenia uzupełniającego. Przy przyjęciu stwierdzono stan ogólny dobry — w skali sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1, bez istotnych dolegliwości. W badaniu przedmiotowym nie występowały istotne klinicznie odchylenia od normy. W badaniach laboratoryjnych: WBC 5,59 K/ μ l, ANC 3,59 K/ μ l, hemoglobina 13,2 g/dl, płytki krwi 176 K/ μ l, wapń 4,88 mmol/l. Poza tym nie

odnotowano istotnych klinicznie odchyień od normy. W wykonanych badaniach obrazowych — tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej oraz badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej — nie stwierdzono cech rozsiewu choroby. Wobec tendencji do nawrotów lokalnych chorego zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego interferonem- α w dawce 18 mln jednostek w dniu 1., 3. i 5. co 7 dni, z planem leczenia przez rok. Do 18.03.2015 roku chory otrzymał 56 dawek. W tym dniu została wykonana kontrolna gastroskopia, w której w obrębie całej błony śluzowej żołądka stwierdzono obecność czarnych punktowych przebarwień o wymiarach 3–5 mm (ryc. 1). Ze zmian pobrano wycinki.

W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność przerzutów czerniaka. W związku z powyższym zakończono leczenie interferonem- α .

Leczenie celowane

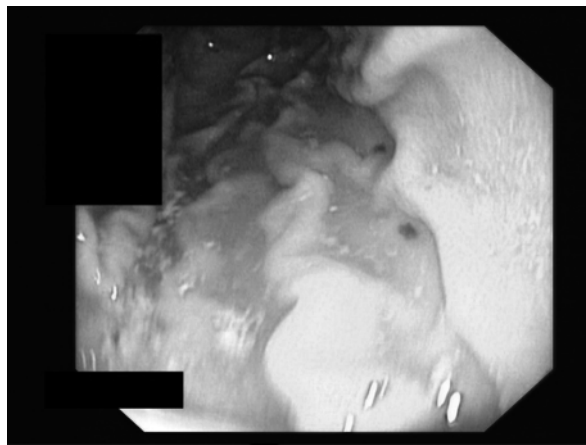
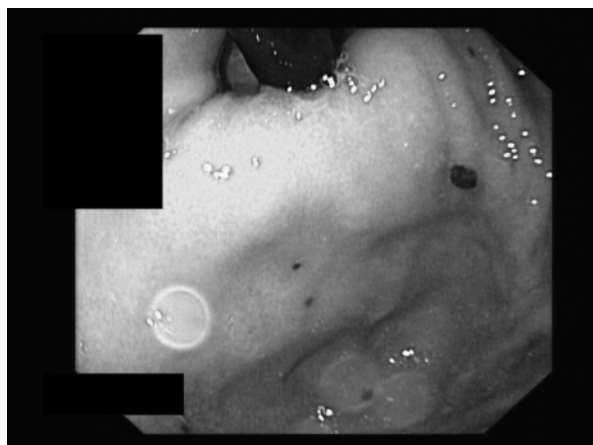
Ze względu na obecność mutacji *BRAF V600* 27.03.2015 roku chory został przyjęty na Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu w celu kwalifikacji do leczenia celowanego. Przy przyjęciu odnotowano, że chory był w stanie ogólnym dobrym — ECOG 1, zorientowany w czasie i przestrzeni, pozostawał w kontakcie logicznym. Pacjent skarżył się na niespecyficzne dolegliwości bólowe żołądka oraz nudności bez wymiotów. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność licznych brodawek łojotokowych na skórze całego ciała. Poza tym nie występowały istotne klinicznie odchylenia od normy. W badaniach laboratoryjnych: WBC 4,36 K/ μ l, ANC 2,23 K/ μ l, hemoglobina 10,6 g/dl, płytki krwi 157 K/ μ l, wapń 4,76 mmol/l. W wykonanych w dniu 25.03.2015 roku badaniach TK głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy mniejszej nie stwierdzono cech rozsiewu

choroby w innych narządach. Po spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego i uzyskaniu pisemnej zgody chorego zakwalifikowano go do leczenia wemurafenibem w dawce 2×960 m/d. Po około tygodniu leczenia na skórze pojawiła się osutka plamista, której nasilenie stopniowo ulegało sukcesywnemu zmniejszaniu. Poza tym tolerancja leczenia była dobra. Po podaniu 3 kursów wemurafenibu w dniu 11.05.2015 roku usunięto zmiany skórne z okolicy barku lewego, przedramienia lewego, mostka i uda prawego. W badaniu histopatologicznym rozpoznano brodawki łojotokowe oraz rogowiaki kolczystokomórkowe. W dniu 13.05.2015 roku wykonano gastroskopię, w której stwierdzono stabilizację choroby (ryc. 2).

W wykonanych w dniu 12.06.2015 roku kontrolnych badaniach TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej nie stwierdzono cech progresji choroby. Co prawda opisano powiększenie się węzłów chłonnych śródpiersia górnego do 2,1 cm, ale nie stwierdzono ich patologicznego charakteru (ryc. 3).

Chorego zakwalifikowano do kontynuacji leczenia. W dniu 17.07.2015 roku podczas kolejnej planowej hospitalizacji rozpoznano małopłytkowość — płytki krwi $84 \text{ K}/\mu\text{l}$. W związku z tym przerwano leczenie i włączono terapię objawową etamsylatem, uzyskując normalizację liczby płytek krwi. Ze względu na wystąpienie małopłytkowości leczenie kontynuowano w dawce zredukowanej do 75%. Chory otrzymał łącznie 14 kursów wemurafenibu, przy dobrej tolerancji. Ostatnie podanie nastąpiło 20.04.2016 roku. W wykonywanych zgodnie z rytmem nadanym przez program terapeutyczny kontrolnych gastroskopii oraz TK obserwowano stabilizację zmian w żołądku. W okresie leczenia kilkakrotnie usuwano zmiany skórne w obrębie kończyn, twarzy oraz tułowia. W badaniach histopatologicznych rozpoznawano brodawczaki, rogowiaki kolczystokomórkowe i brodawki łojotokowe.

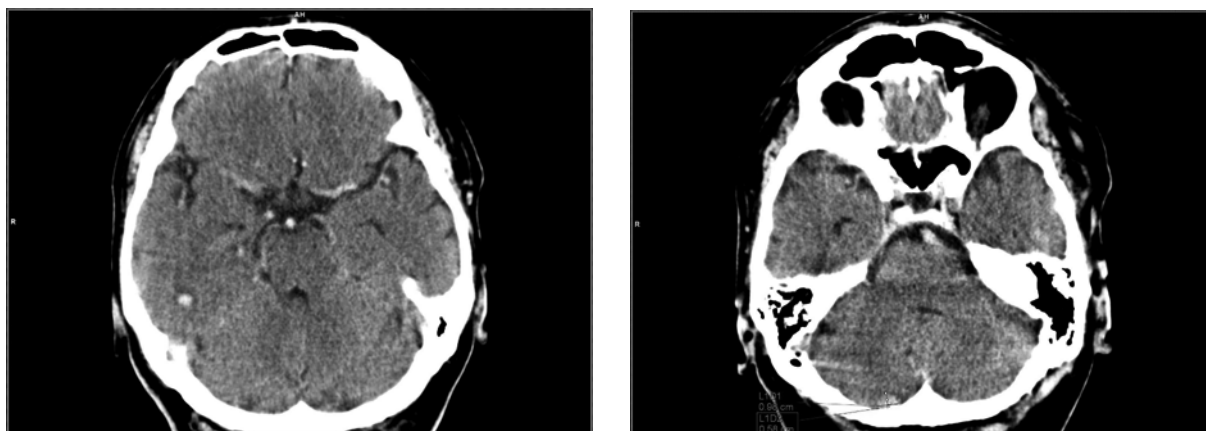
W dniu 20.04.2016 roku podczas 14. kursu wemurafenibu pacjent zgłosił utrzymujące się od około 2 tygodni postępujące zawroty głowy. W związku z tym



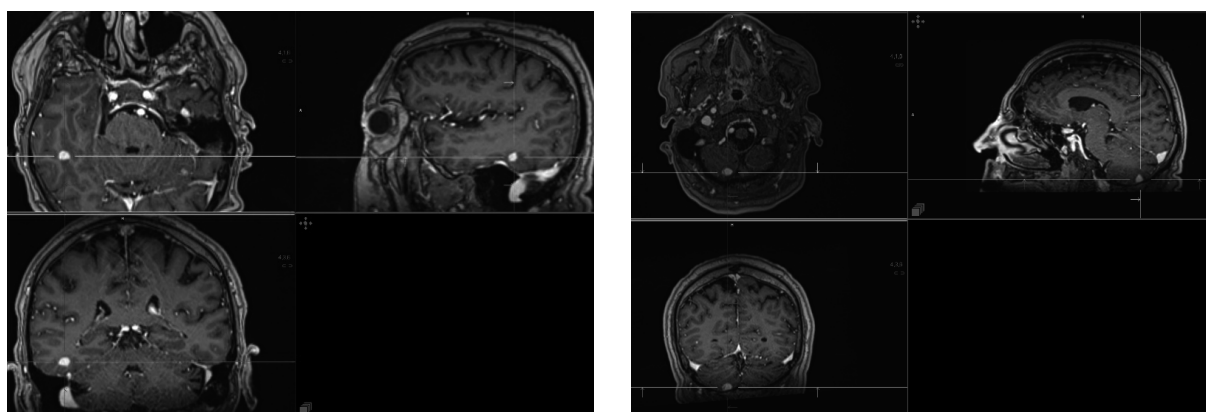
Rycina 2. Stabilizacja choroby w gastroskopii z 13.05.2015 roku



Rycina 3. Stabilizacja choroby i powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia w TK klatki piersiowej z 12.06.2015 roku



Rycina 4. Rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego w TK głowy z 20.04.2016 roku



Rycina 5. Rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego w MRI głowy z 19.05.2016 roku

28.04.2016 roku w trybie pilnym wykonano TK głowy, w którym w prawym płacie skroniowym stwierdzono obecność hiperdensyjnego ogniska o wymiarze 0,6 cm, otoczonego niewielką strefą obrzęku. Podobne ognisko o wymiarach 1,2 × 0,6 cm było widoczne w tylnym dole czaszki przy tylnej powierzchni tylnego płata prawej półkuli mózdzku, opierające się szeroką podstawą o opony mózgowie. Ponadto stwierdzono drobne ogniska o hiperdensyjnym charakterze i wymiarach do 0,3 cm, widoczne przysierpowo w płacie czołowym prawym, na poziomie śródkomorowym w płacie czołowym lewym oraz w obrębie prawej półkuli mózdzku. Całość obrazu przemawiała za rozsiewem czerniaka do mózgowia oraz opon mózgowo-rdzeniowych (ryc. 4).

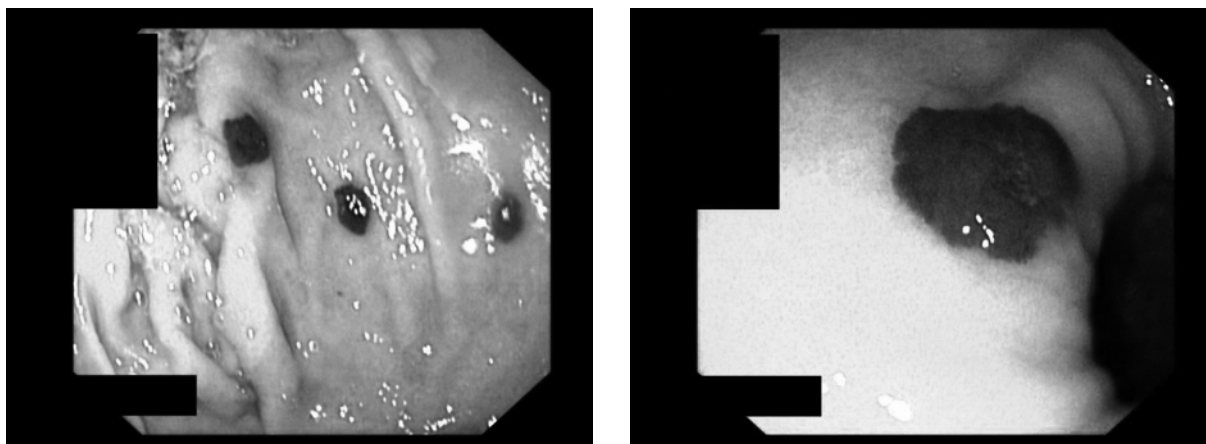
W celu potwierdzenia rozsiewu w dniu 19.05.2016 roku wykonano badanie rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, stwierdzając kilkanaście niedużych zmian guzkowych o charakterze meta w mózdzku i obu półkulach mózgu. Największy guzek lokalizował się u podstawy prawej półkuli mózdzku i osiągał wymiary 1,2 × 1 × 0,9 cm. Kolejny

pod względem wielkości guzek znajdował się w prawym płacie skroniowym i miał wielkość 0,9 × 0,7 × 0,7 cm. Pozostałe zmiany guzkowe były mniejsze (ryc. 5).

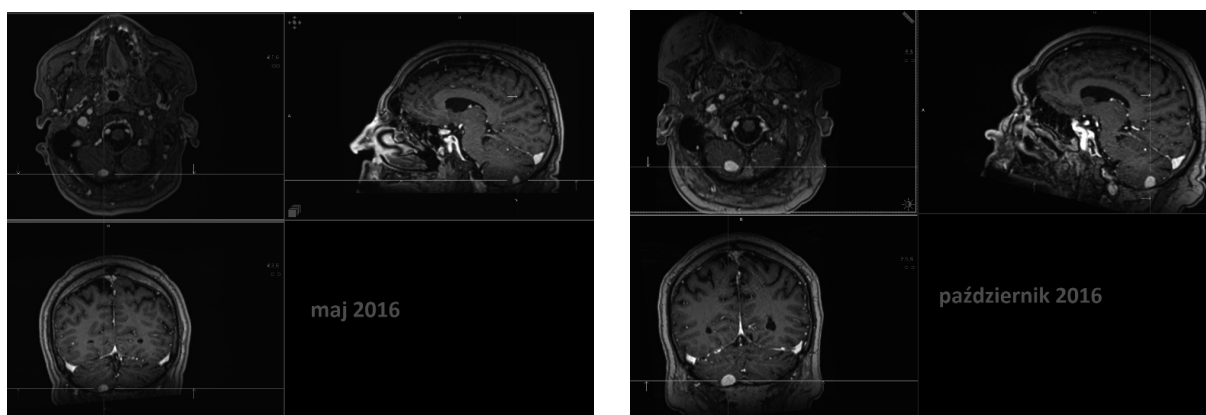
Ze względu na rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego w dniach 7–18.06.2016 roku chorego poddano radioterapii paliatywnej na obszar mózgowia. Pacjent otrzymał dawkę całkowitą 30 Gy w 10 frakcjach. Włączono steroidoterapię. Uzyskano wycofanie się objawów neurologicznych. W kontrolnej gastroscopii wykonanej 6.07.2016 roku zaobserwowano znaczną progresję zmian przerzutowych w żołądku (ryc. 6).

Immunoterapia

W dniu 12.07.2016 roku chory został przyjęty na Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii w celu włączenia immunoterapii jako drugiej linii leczenia paliatywnego. Przy przyjęciu chory był w stanie ogólnym dobrym — ECOG 0, zorientowany w czasie i przestrzeni, pozostawał w kontakcie logicznym.



Rycina 6. Progresa zmian w żołądku w gastrokopii z 6.07.2016 roku



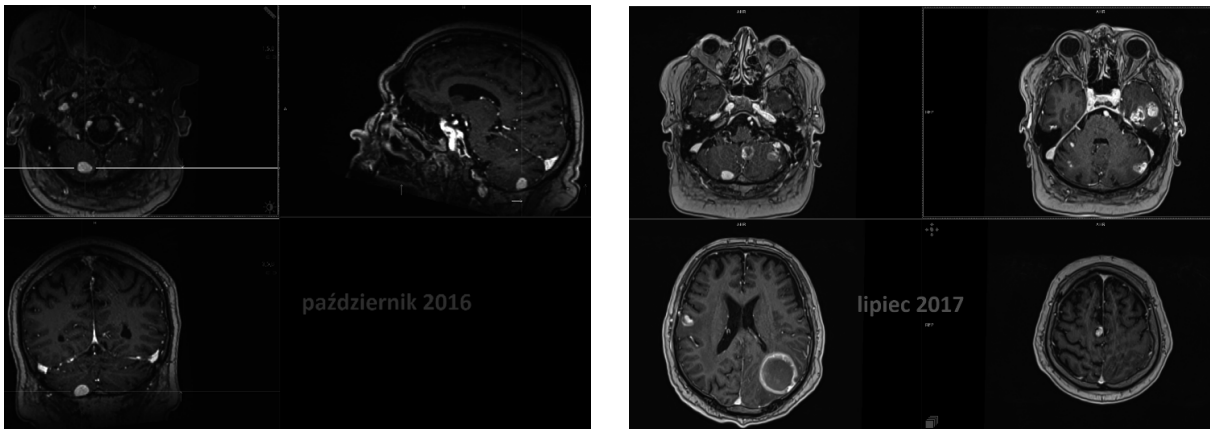
Rycina 7. Stabilizacja zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w MRI głowy z 7.10.2016 roku

W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono istotnych klinicznie odchyleń od normy. W badaniach laboratoryjnych: WBC 7,98 K/ μ l, ANC 4,34 K/ μ l, hemoglobina 14,3 g/dl płytki krwi 252 K/ μ l. Parametry biochemiczne nie wykazywały istotnych klinicznie odchyleń od normy, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) 248 j./l. Po spełnieniu kryteriów programu terapeutycznego i uzyskaniu pisemnej zgody pacjenta, został on zakwalifikowany do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc., co 21 dni. Po 4 kursach pembrolizumabu, które były dobrze tolerowane przez chorego, przeprowadzono badania kontrolne. W dniu 29.09.2016 roku wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w których nie stwierdzono cech rozsiewu choroby, a w dniu 7.10.2016 MRI głowy, w którym stwierdzono stabilizację zmian w mózgowiu (ryc. 7).

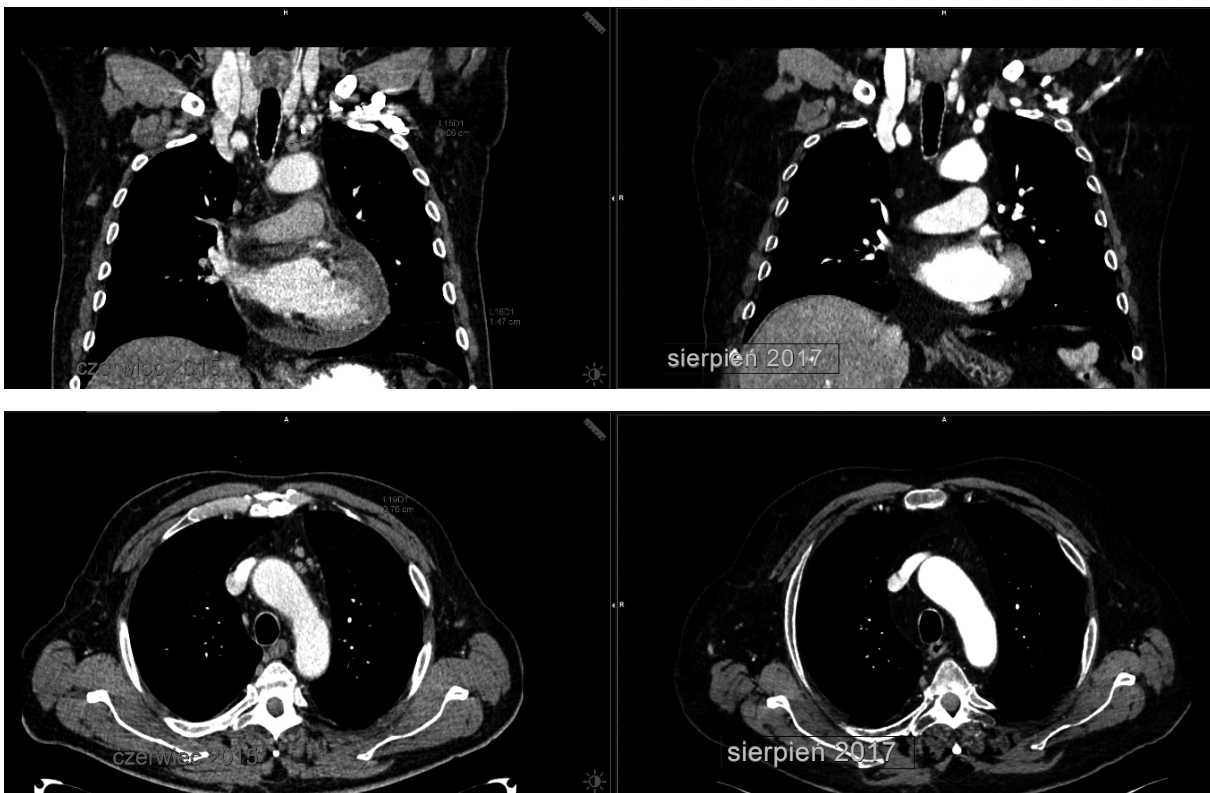
W związku z powyższym chory został zakwalifikowany do kontynuacji leczenia. Pacjent otrzymał łącznie 18 kursów pembrolizumabu, które dobrze tolerował. Nie zaobserwowano toksyczności wymagających przerwania leczenia.

W dniu 31.07.2017 roku wykonano kontrolne badanie MRI głowy, w którym stwierdzono znaczną progresję liczby i wielkości zmian meta. Pojawiły się nowe ogniska w lewej okolicy ciemieniowej, w warstwach nadkomorowych i górnokomorowych widoczna była guzowata zmiana meta otoczona strefą obrzęku o wielkości 4 × 3,5 cm, w lewym płacie skroniowym pojawiły się dwa nowe ogniska 2,9 × 1,6 cm i 2,1 × 1,6 cm, w lewej półkuli mózdzku trzy nowe zmiany wielkości do 1,6 × 1,3 cm, powodujące ucisk komory IV. Część zmian widocznych w obrębie obu półkul uległa progresji, wokół większych zmian pojawiły się strefy obrzęku (ryc. 8).

Badanie TK klatki piersiowej wykonane 18.08.2017 roku ujawniło obecność płynu w jamie opłucnej w warstwie do 2 cm, a także niewielkie guzkowe zgrubienie ściany opłucnej wzdłuż tylnej ściany klatki piersiowej, głównie na poziomie płata dolnego płuca prawego — obraz budził podejrzenie rozsiewu do opłucnej. W prawym dole pachowym widoczne były węzły chłonne o wymiarach 1,6 × 0,8 cm, które uległy progresji i budziły podejrzenie zmian meta w przebiegu choroby zasadniczej (ryc. 9).



Rycina 8. Progresa zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w MRI głowy z 31.07.2017 roku



Rycina 9. Progresa choroby w klatce piersiowej w TK klatki piersiowej z dnia 18.08.2017 roku

W dniu 29.08.2017 roku chory został przyjęty na Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu z wynikami wyżej opisanych badań w celu podjęcia dalszych decyzji terapeutycznych. Przy przyjęciu odnotowano stan ogólny średni — ECOG 2, nasilającą się afazję, bóle głowy, osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych. W badaniu przedmiotowym w tkance podskórnej tułowia oraz pachwiny prawej stwierdzono drobne

guzki o czarnym zabarwieniu i wymiarze do 1 cm. W badaniach laboratoryjnych nie odnotowano istotnych klinicznie odchyśleń od normy. Ze względu na progresję kliniczną oraz radiologiczną choroby, a także pogarszający się stan neurologiczny pacjenta zakończono leczenie systemowe. Chory nie został zakwalifikowany do ponownej radioterapii na obszar mózgowia. Włączono leczenie objawowe. W dniu 29.10.2017 roku pacjent zmarł.

Podsumowanie

Niniejszy przypadek pokazuje, że immunoterapia w czerniaku skóry może być skuteczna i powodować długotrwały czas wolny od progresji choroby, nawet w przypadku licznych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Ponadto jest to leczenie bezpieczne, dobrze tolerowane przez pacjentów. U chorych na czerniaka z obecną mutacją *BRAF V600* o dużej dynamice choroby korzystne wydaje się zastosowanie inhibitora BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK w pierwszej linii leczenia z następczą immunoterapią po stwierdzeniu progresji choroby.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P, Nowecki Z, et al. Czerniak skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2013 roku. *Onkol Prakt Klin.* 2012; 8: 219–233.
2. Rutkowski P. (red). *Złośliwe nowotwory skóry.* Via Medica, Gdańsk 2014.
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364(26): 2507–2516, doi: [10.1056/NEJMoa1103782](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782), indexed in Pubmed: [21639808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21639808/).
4. Ziobro M, Cybulska-Stopa B, Uaktualnione wyniki badań KEYNOTE 001 i KEYNOTE 006 — ich wpływ na naszą wiedzę o immunoterapii czerniaka i praktykę kliniczną. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY* 2018; 3: 170–174.