

Kamil Karpowicz¹, Karolina Winsko-Szczęsnowicz¹, Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej im. Dr Ewy Pileckiej, Białostockie Centrum Onkologii

²Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Skuteczność terapii inhibitorami BRAF i MEK u chorego z dynamicznym rozsiewem skórny czerniaka — opis przypadku

Efficacy of iBRAF and iMEK therapy in a patient with dynamic cutaneous dissemination of melanoma — a case report

Adres do korespondencji:

Lek. Kamil Karpowicz
 Oddział Onkologii Klinicznej
 z Pododdziałem Chemioterapii Diennej,
 Białostockie Centrum Onkologii
 ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
 Tel.: 85 664 67 14
 e-mail: kamil.karpowicz88@gmail.com

STRESZCZENIE

Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry, u których potwierdzono obecność mutacji *BRAF*, mają możliwość otrzymania terapii pierwszej linii z wykorzystaniem dwóch odmiennych strategii leczenia (immunoterapia anti-PD1 lub inhibitory kinazy tyrozynowej BRAF i/lub MEK). Wybór leczenia uzależniony jest przede wszystkim od dynamiki choroby, stanu ogólnego pacjenta oraz parametrów biochemicznych — aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Niezwykle istotne znaczenie mają wybór spersonalizowanej terapii oraz umiejętność opanowania działań niepożądanych towarzyszących leczeniu. W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek chorego, u którego uzyskano bardzo dobrą i długotrwałą odpowiedź na leczenie inhibitorami BRAF i MEK, kosztem powikłań typowych dla tego typu leczenia celowanego.

Słowa kluczowe: czerniak, dabrafenib, trametynib

ABSTRACT

Patients with advanced skin melanoma, who have been confirmed to have the *BRAF* mutation, have an option of receiving first-line therapy using two different treatment strategies (immunotherapy anti-PD1 or tyrosine kinase inhibitors anti-BRAF and/or anti-MEK). This choice depend primarily on disease dynamics, the patient's performance status and biochemical parameters like lactate dehydrogenase (LDH). The choice of personalized therapy and the ability to control side effects that accompany treatment are extremely important. We present below the case of a patient who obtained a very good and long-term response to treatment with iBRAF and iMEK, despite of complications typical for this type of targeted treatment.

Key words: melanoma, dabrafenib, trametinib

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 3: 188-192

Wprowadzenie

Czerniak skóry nie jest w Polsce częstym nowotworem, natomiast w ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwuje się intensywny wzrost liczby nowych zachorowań (aktualnie ok. 3600 rocznie). Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi ok. 20–30% przy zastosowaniu nowoczesnego le-

czenia systemowego w chorobie uogólnionej. Obserwuje się stopniowy wzrost przeżywalności chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry na skutek wprowadzenia do leczenia nowych terapii, m.in. terapii celowanej [1]. U około połowy chorych obecna jest mutacja somatyczna w genie *BRAF*, co stanowi punkt uchwytu dla leczenia lekami takimi jak np. dabrafenib, natomiast wyniki wie-

loosrodkowego badania III fazy COMBI-d udowodniły, że zastosowanie skojarzenia inhibitorów BRAF i MEK (dabrafenib z trametynibem) przynosi lepsze efekty niż monoterapia, przy poprawie tolerancji leczenia [2].

Opis przypadku

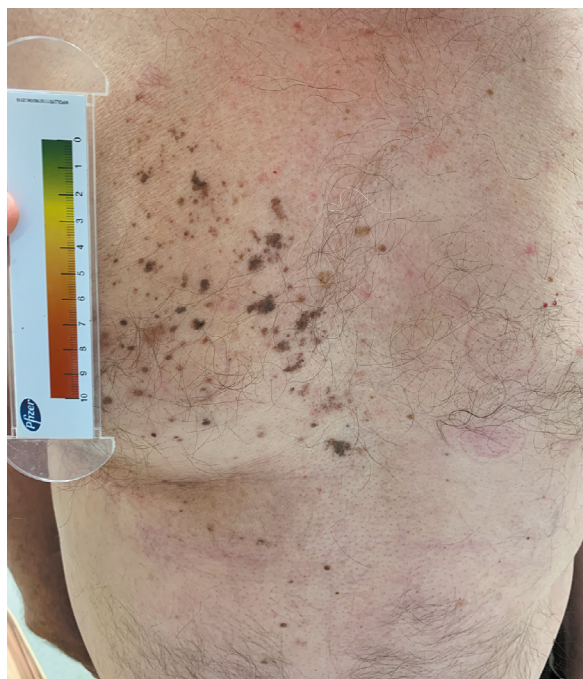
Chory w wieku 70 lat, z wywiadem nadciśnienia tętniczego i dny moczaniowej, zgłosił się w 2017 roku do Białostockiego Centrum Onkologii po usunięciu zmiany ze skóry klatki piersiowej (okolica boczna) w poradni chirurgicznej w miejscu zamieszkania w celu ustalenia dalszego postępowania. W raporcie histopatologicznym zanotowano: *melanoma malignum exulcerans* pT4aNxMx. Stopień naciekania V wg Clarka, 6 mm wg Breslowa. Typ guzowaty, nabłonkowatokomórkowy. Cechy angioinwazji, mitozy liczne, nacieki limfocytarne, naciekania okołonerkowe nie stwierdzono. W preparacie mikrosatelity nieobecne. W dostarczonych przez chorego badaniach obrazowych nie uwidoczono rozsiewu choroby. Wykonano procedurę wycięcia węzłów wartowniczych pachy prawej oraz wycięcia blizny (01.03.2017). Nie stwierdzono obecności przerzutów w węzłach wartowniczych (3/3 odczynowe) ani w bliźnie po wycięciu guza pierwotnego (zmiany odczynowe regeneracyjne). Pacjent pozostawał pod ścisłą obserwacją, okresowo wykonywano dermatoskopię, ultrasonografię (USG) węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych, rentgenogram (RTG) klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej, nie uwidaczniając patologii. Po 10 miesiącach stwierdzono wznówę miejscową czerniaka i wykonano wycięcie wznowy ze skóry okolicy łuku żebrowego prawego z plastyką płatów skórnych (09.01.2018). Badanie histopatologiczne potwierdziło wznówę oraz resekcję w granicy zdrowych tkanek. Po 4 miesiącach doszło do kolejnej wznowy pod postacią ograniczonego drobno-guzkowego rozsiewu w miejscu uprzednio operowanym oraz przerzutu w węzle chłonnym pachy prawej (potwierdzone metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, BAC). Podjęto ponowną próbę całkowitego usunięcia zmian skórnych oraz limfadenektomię pachową prawostronną (17.05.2018). W raporcie histopatologicznym: wycinki skóry i tkanki podskórnej z rozproszonymi 5 ogniskami utkania czerniaka średnicy do 5 mm. Neuroinwazja obecna. Angioinwazja obecna. Marginesy 1 mm. Przerzut chłoniaka (3 mm) w 1/7 węzłów chłonnych pachowych z przekraczaniem torebki węzła. Chory został zakwalifikowany do radioterapii radykalnej na obszar pachy prawej, jednak w trakcie 2 tygodni pobytu na oddziale radioterapii zaobserwowano pojawianie się nowych zmian skórnych w okolicy blizny. Ze względu na kolejną kliniczną progresję choroby zakończono radioterapię przy dawce całkowitej 28 Gy. Po konsultacji wielodyscyplinarnej z chirurgiem oraz onkologiem

klinicznym stwierdzono konieczność kwalifikacji do leczenia systemowego wobec nieoperacyjności nowych zmian oraz dynamiki choroby. W badaniach molekularnych stwierdzono obecność substytucji w kodonie 600 genu *BRAF*. W październiku 2018 roku wykonano tomografię komputerową (TK), nie uwidaczniając zmian mierzalnych mogących być podstawą do kwalifikacji do leczenia w programie lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) nie wskazywało na obecność procesu rozrostowego z wysokim metabolizmem fluorodeoksyglukozy (FDG). Klinicznie stwierdzono kilkadziesiąt drobnych (2–3 mm) sinoczerwonych guzków wzdłuż łuku żebrowego prawego. Pacjent pozostawał pod obserwacją. W grudniu 2018 roku podczas kolejnej oceny chory zgłosił ewidentną dynamikę zmian skórnych. W jego opinii nowe zmiany zauważał każdego dnia, poprzednie zaczęły się powiększać, obejmowały skórę klatki piersiowej, pleców i kończyny górnej prawej, towarzyszył im obrzęk tkanki podskórnej z rumieniem oraz towarzyszącym świądem i sporadycznym sączeniem podbarwionej krwiście wydzieliny. Wykonano ponowne badania kwalifikujące. W TK opisano ogniska patologicznego wzmocnienia odpowiadające rozsiewowi w tkance podskórnej poniżej dołu pachowego o wymiarze ok. 5 mm oraz powiększony węzeł chłonny prawej wnęki płuca (15 mm w osi krótkiej). W TK ośrodkowego układu nerwowego nie zobrazowano zmian patologicznych. Wykonano również ocenę USG rozsiewu skórnego: w tkance podskórnej klatki piersiowej, głównie po stronie prawej, widoczne drobne obszary hipoechogenne, największe o wymiarze 12 × 3 mm oraz 10 × 3 mm. Za podstawę kwalifikacji do leczenia w programie lekowym uznano powyższe dane i obraz kliniczny (monitorowanie możliwe poprzez wykonywanie dokumentacji fotograficznej) (ryc. 1). Z powodu znacznej dynamiki choroby w okresie poprzedzających tygodni pacjent został zakwalifikowany do pierwszej linii leczenia paliatywnego inhibitorami BRAF i MEK. Choremu przedstawiono możliwe opcje leczenia pierwszej linii u chorych z zaawansowanym czerniakiem z obecnością mutacji *BRAF* — immunoterapia lub leczenie celowane anty-BRAF/MEK. Po analizie możliwości terapeutycznych i ich profilu działań niepożądanych pacjent miał możliwość współuczestniczenia w wyborze terapii i wyraził chęć leczenia w formie doustnej.

W dniu 21 stycznia 2019 roku chory rozpoczął leczenie dabrafenibem (2 × 150 mg/d.) i trametynibem (1 × 2 mg/d.) w ramach programu lekowego NFZ. Przy kwalifikacji klinicznie stwierdzono stopień sprawności wg *World Health Organization* (WHO) 0, prawidłowe parametry morfotyczne krwi oraz wydolności nerek i wątroby, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) 385 (N < 480), w elektrokardio-



Rycina 1. Zmiany skórne u chorego przy kwalifikacji do leczenia (21.01.2019)



Rycina 2. Zmiany skórne u chorego po 2 miesiącach leczenia (28.03.2019)

gramie (EKG) rytm zatokowy miarowy 68/min, QTc 360 ms, w badaniu okulistycznym pole widzenia i dno oka bez odchyień. Po tygodniu terapii kliniczna nastąpiła regresja zmian skórnych oraz wystąpił pierwszy epizod gorączki i dreszczy (temperatura ciała 39°C), chory zgłosił się na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) szpitala w miejscu zamieszkania. Pacjent bez innych objawów infekcji — białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) w normie — otrzymał profilaktycznie antybiotykoterapię (amoksycylina z kwasem klawulanowym), jednak gorączka i dreszcze nie ustępowały w ciągu kolejnego dnia pomimo stosowania paracetamolu i ibuprofenu. Po kontakcie telefonicznym zalecono tymczasowe odstawienie inhibitorów BRAF/MEK. Chory zgłosił ustąpienie dolegliwości, normalizację temperatury ciała, wobec czego zalecono wznowienie leczenia z utrzymaniem początkowego dawkowania. Po kolejnych 2 tygodniach ponownie wystąpił epizod gorączek (powyżej 39°C) i dreszczy bez innych objawów klinicznych infekcji. Pacjent był diagnozowany na SOR szpitala w miejscu zamieszkania, stwierdzono podwyższone parametry zapalne (CRP 69 mg/l; N < 5 mg/l), hipopotasemię (2,7 mmol/l), neutropenię G3 ($0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$), ujemny test w kierunku grypy A i B. Chory nie wyraził zgody na hospitalizację. Zlecono leczenie objawowe, steroidy (deksametazon w schemacie 2–1–0 mg) oraz antybiotykoterapię cefuroksysem. Następnego dnia pacjent zgłosił się na Oddział Chemioterapii Diennej BCO w wyznaczonym terminie wizyty i planowanego rozpoczęcia II kursu leczenia. Leczenie odroczone do

zakończenia antybiotykoterapii i całkowitego ustąpienia gorączek. Podczas kolejnej wizyty po 2 tygodniach chory zgłosił dalszą regresję zmian skórnych, mimo czasowego odstawienia leków. W tym okresie gorączki nie występowały, a pacjent przyjmował profilaktycznie paracetamol 2 × dziennie po 500 mg oraz zalecone steroidy z redukcją dawki do całkowitego odstawienia. Z uwagi na powyższe powikłania zdecydowano o redukcji dawki dabrafenibu do 2 × 100 mg/d. (pierwszy stopień redukcji) od II kursu leczenia, utrzymując dawkowanie trametynibu. W ocenie TK po dwóch kursach stwierdzono prawie całkowitą regresję guzkowych zmian podskórnych oraz stabilizację w zakresie węzła węzła płuca. W ocenie USG zmiany w tkance podskórnej były trudne do zmierzenia. Klinicznie nastąpiła bardzo dobra odpowiedź — ewidentna regresja zmian skórnych tułowia (ryc. 2). Kontynuowano leczenie z dość dobrą tolerancją. Okresowo pacjent zgłaszał zmęczenie i osłabienie o umiarkowanym nasileniu. Na poziomie VIII kursu wystąpił ponowny epizod gorączek G3/G4, bez innych cech infekcji, chory przyjmował leki przeciwgorączkowe i steroidy zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami. Przy braku zadowalającego efektu odstawił inhibitory BRAF/MEK do ustąpienia gorączki. Zlecono drugi stopień redukcji dawek: dabrafenib 2 × 75 mg, trametynib 1 × 1 mg. Tolerancja leczenia po redukcji dawek leków była bardzo dobra. Obserwowano dalszą regresję zmian skórnych (ryc. 3). W badaniach obrazowych zmiany w tkance podskórnej były niemierzalne, opisywane jako 1-milimetrový nacieł/zgrubienie, regresja węzła



Rycina 3. Zmiany skórne u chorego po 9 miesiącach leczenia (18.10.2019)

wnęki płuca (10 mm w osi krótkiej). Po 10 miesiącach leczenia wystąpiła wysypka trądzikopodobna G1/G2 na ścianie klatki piersiowej oraz owłosionej skórze głowy (ryc. 4). Kontynuowano leczenie inhibitorami BRAF/MEK, włączono doksycylinę 2×100 mg oraz betametazon zewnętrznie. Po zakończonej antybiotykoterapii zmiany trądzikopodobne ustąpiły. Obecnie chory czuje się bardzo dobrze, kontynuuje leczenie w ramach programu lekowego NFZ oraz ma wyznaczone kolejne badania kontrolne zgodnie z wymogami płućnika.

Dyskusja

W przypadku stwierdzenia mutacji *BRAF* u chorych na zaawansowanego czerniaka w leczeniu pierwszej linii terapii paliatywnej w Polsce dostępne są: leczenie celowane inhibitorami BRAF i MEK oraz immunoterapia. Badania kliniczne COMBI-v I COMBI-d potwierdziły skuteczność terapii dubletem anty-BRAF i anty-MEK u pacjentów z rozpoznaniem nieoperacyjnym i przerzutowym czerniakiem z potwierdzoną obecnością mutacji V600 w genie *BRAF*. Udowodniono wpływ tej terapii na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) oraz



Rycina 4. Wysypka trądzikopodobna po trametynibie (18.10.2019)

czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [3]. Decyzja o wyborze leczenia u opisywanego pacjenta nie była łatwa. Istnieją liczne doniesienia o skuteczności immunoterapii w czerniakach z obecnością mutacji *BRAF* V600. Choremu udzielono informacji o możliwościach terapeutycznych, poziomie ich skuteczności, schematach leczenia, a także o najczęściej występujących następstwach i powikłaniach, które mogą wystąpić w związku z proponowanym leczeniem. O wyborze terapii zdecydowały w głównej mierze znaczna dynamika progresji choroby oraz wybór pacjenta. Obecnie chory, uzyskując niemal całkowitą remisję choroby, z powodzeniem kontynuuje leczenie przy dobrej tolerancji. Rozważane są możliwości skojarzenia terapii miejscowej zmian resztkowych (radioterapia, chirurgia) w celu wydłużenia skuteczności leczenia. W kolejnych liniach leczenia niezwykle ważne są wczesne rozpoznanie progresji choroby i niezwłoczne rozpoczęcie immunoterapii. Należy również pamiętać o możliwości powrotu do leczenia celowanego po stwierdzeniu progresji choroby [4]. Obecnie opcją postępowania po resekcji przerzutów czerniaka jest kwalifikacja nie do radioterapii, ale do systemowego leczenia uzupełniającego.

Podsumowanie

Opisywany przypadek potwierdza konieczność indywidualnego rozpatrywania wskazań do leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których wykryto mutację *BRAF*. Wskazuje również na

bezpieczeństwo terapii i dosyć przewidywalny profil działań niepożądanych. Czas trwania odpowiedzi jest różny u poszczególnych pacjentów. Przypadek chorego opisanego w niniejszej pracy pokazuje około 10-miesięczną odpowiedź w granicach prawie całkowitej remisji zmian skórnych, przy obecności powikłań leczenia, z którymi pacjent może sobie poradzić przy prawidłowej współpracy z lekarzem. U opisywanego chorego w przypadku progresji nadal istnieje możliwość immunoterapii oraz *rechallenge* z ponownym wykorzystaniem dabrafenibu i trametynybu w trzeciej linii leczenia, przy tak spektakularnej i długo utrzymującej się odpowiedzi na terapię.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15(1): 1–19, doi: [10.5603/OCP.2018.0055](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0055).
2. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9992): 444–451, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4), indexed in Pubmed: [26037941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037941/).
3. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015; 372(1): 30–39, doi: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690), indexed in Pubmed: [25399551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399551/).
4. Schreuer M, Jansen Y, Planken S, et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(4): 464–472, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7), indexed in Pubmed: [28268064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28268064/).