

Bożena Cybulska-Stopa, Marek Ziobro

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Immunoterapia czy inhibitory BRAF i MEK w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaki w fazie rozsiewu z obecną mutacją w genie *BRAF*?

Patients with stage IV melanoma with *BRAF* mutation
— immunotherapy or BRAF and MEK inhibitors in first line therapy?

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa
Klinika Nowotworów Układowych
i Uogólnionych,
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0060
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Leczenie onkologiczne chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby lub w stopniu nieoperacyjnym uległo w ostatnich latach ogromnej zmianie. Pojawienie się nowych terapii (immunoterapia, terapie celowane anty-BRAF/MEK) znacznie wydłużyło czas przeżycia chorych na czerniaki.

Ogromnym wyzwaniem pozostaje jednak nadal sekwencja stosowanych terapii, szczególnie w grupie chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących wydłużenia przeżycia chorych BRAF dodatnich w zależności od zastosowania w pierwszej linii immunoterapii lub terapii celowanych. W dalszym ciągu są poszukiwane czynniki, które mogą pomóc w kwalifikacji chorych do najlepszej opcji leczenia. Wydaje się, że najważniejszym z nich powinna być ocena dynamiki choroby.

Niezwykle ważne jest również zwrócenie uwagi na prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne oraz dokładną ocenę mutacji w genie *BRAF*.

Zaprezentowano dwa przypadki chorych na czerniaki skóry z obecnością mutacji BRAF w fazie rozsiewu choroby, u których, po przeanalizowaniu danych, zdecydowano o zastosowaniu pembrolizumabu jako pierwszej linii leczenia.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, linia leczenia, pembrolizumab

ABSTRACT

The treatment of patients with metastatic or unresectable melanomas has undergone a huge change in recent years. The emergence of new therapies (immunotherapy, targeted therapies using BRAF/MEK inhibitors) has significantly prolonged the survival of melanoma patients. A major challenge remains, however: the sequence used in therapy, especially in patients with the presence of mutations in the *BRAF* gene. There is no unequivocal evidence for improved survival in BRAF(+) patients depending on the application in the first line of immunotherapy or targeted therapies. We are still looking for the factors that can help in the selection of patients for the best treatment options. This paper presents two cases of patients with metastatic skin melanoma with the presence of the BRAF mutation, in whom immunotherapy in the first line of treatment was successfully applied.

Key words: melanoma, immunotherapy, treatment line, pembrolizumab

Wstęp

Leczenie onkologiczne chorych na czerniaki w fazie rozsiewu choroby lub w stopniu nieoperacyjnym uległo w ostatnich latach ogromnej zmianie. Wprowadzenie nowych metod terapii (immunoterapia, terapie celowane anty-BRAF/-MEK) znacznie wydłużyło czas przeżycia chorych na czerniaki.

Ogromnym wyzwaniem pozostaje jednak nadal sekwencja stosowanych terapii, szczególnie w grupie chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących wydłużenia przeżycia chorych *BRAF*-dodatnich w zależności od zastosowania w pierwszej linii immunoterapii lub terapii celowanych. W dalszym ciągu poszukiwane są czynniki, które mogą pomóc w kwalifikacji chorych do najlepszej opcji leczenia. Wydaje się, że najważniejszym z nich powinna być ocena dynamiki choroby.

Niezwykle ważną rolę odgrywa również zwrócenie uwagi na prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne oraz dokładną ocenę mutacji w genie *BRAF*.

Prezentujemy dwa przypadki chorych na czerniaki skóry z obecnością mutacji *BRAF* w fazie rozsiewu choroby, u których zdecydowano o zastosowaniu pembrolizumabu jako leczenia pierwszej linii.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Osiemdziesięcioletni chory (ur. 1933) po zabiegu usunięcia dwóch zmian ze skóry pleców w sierpniu 2016 roku. W badaniu histopatologicznym w obu zmianach stwierdzono komórki czerniaka. Pierwsza zmiana: *nodular melanoma*, Breslow 7,5 mm pT4b-NxMx, druga zmiana: *melanoma malignum*, Breslow 1,8 mm, pT2aNxMx (nie można wykluczyć charakteru przerzutowego zmiany). Następnie wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (TK) — PET-TK — w celu oceny stopnia zaawansowania choroby. Uwidoczniono zmianę w jelicie grubym wymagającą dalszej diagnostyki endoskopowej. Wykonano kolonoskopię, nie potwierdzono jednak obecności zmian nowotworowych.

Choremu zaproponowano wykonanie zabiegu poszerzenia marginesów oraz biopsję węzła wartownika. Ten nie wyraził zgody na powyższe procedury i pozostawał pod obserwacją.

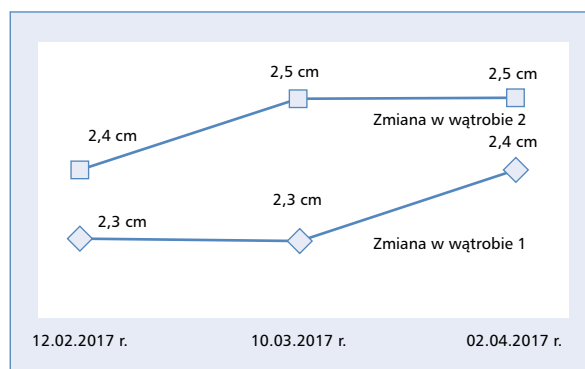
W lutym 2017 roku w kontrolnym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej zaobserwowano podejrzane zmiany w wątrobie. W wykonanym badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono liczne zmiany przerzutowe w wątrobie do 2,5 cm. W badaniach laboratoryjnych wartości morfologii krwi

były prawidłowe, prawidłowe były również aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), próby wątrobowe i nerkowe. Chory znajdował się w stanie ogólnym bardzo dobrym, bez chorób dodatkowych. Wykonano oznaczenie mutacji *BRAF* w obu zmianach. W pierwszej potwierdzono mutację, w drugiej nie. Pacjentowi zaproponowano biopsję zmiany w wątrobie w celu oceny mutacji w zmianie przerzutowej, ale chory wolał uniknąć procedur inwazyjnych.

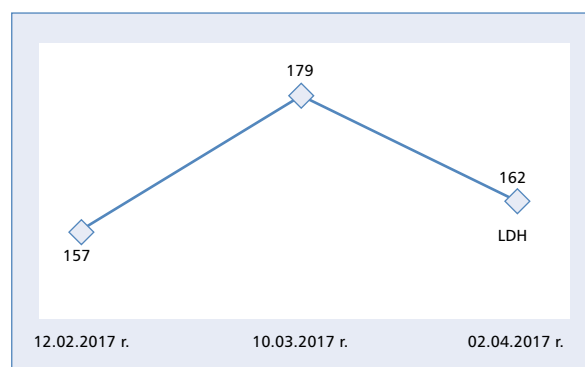
Przeanalizowano dotychczasowy przebieg choroby i stwierdzono, że od około miesiąca zmiany w wątrobie są stabilne, a stężenie LDH utrzymuje się w normie (ryc. 1 i 2).

Z uwagi na dość powolny przebieg choroby, wiek i preferencje chorego zdecydowano o rozpoczęciu leczenia pembrolizumabem. Pierwsze podanie leku pacjent otrzymał w kwietniu 2017 roku. Po 12 tygodniach w badaniach obrazowych zaobserwowano częściową regresję zmian w wątrobie.

Chory kontynuuje leczenie, we wrześniu 2018 roku otrzymał 25. cykl leczenia, utrzymuje się częściowa remisja zmian. W trakcie terapii nie zanotowano powikłań związanych ze stosowaniem immunoterapii.



Rycina 1. Ocena dynamiki wzrostu wielkości zmian w wątrobie



Rycina 2. Ocena dynamiki wzrostu aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*)

Przypadek 2

Pięćdziesięciosiedmioletnia chora (ur. 1961) po usunięciu zmiany z kończyny dolnej lewej w sierpniu 2016 roku. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *clear cell sarcoma of soft tissue*.

W październiku 2016 roku stwierdzono wznowę miejscową choroby oraz rozsiew do lewych węzłów chłonnych pachwinowych. Wykonano limfadenektomię pachwinową lewostronną oraz usunięto wznowę miejscową. Następnie chora otrzymywała doksorubicynę w monoterapii (od listopada 2016 do stycznia 2017). W lutym 2017 roku stwierdzono kolejną wznowę choroby w okolicy lewej kończyny dolnej, zmiany usunięto radykalnie i chora pozostawała pod obserwacją. W sierpniu 2017 roku w badaniu PET-TK zauważono liczne guzki wysiewu skórniego w okolicy blizny po zabiegu pierwotnym, na kończynie dolnej prawej oraz w powłokach brzucha.

Z uwagi na rzadkość występowania mięsaka jasnokórnego konsultowano preparaty w innym ośrodku, potwierdzono utkanie czerniaka. Oznaczono mutację w genie *BRAF V600* — była obecna.

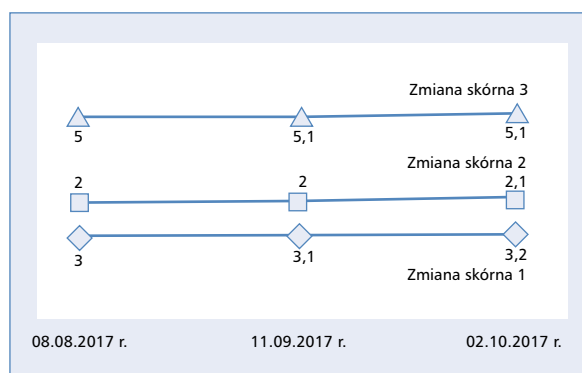
Chora znajdowała się w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób dodatkowych. W badaniach laboratoryjnym morfologia prawidłowa, podwyższone stężenie LDH, próby wątrobowe i nerkowe w normie. Oceniono dynamikę choroby (badania obrazowe, stężenie LDH), nie stwierdzając gwałtownego wzrostu nowotworu (ryc. 3 i 4).

Decyzją konsylium — po uwzględnieniu stanu sprawności chorej, prawidłowej aktywności LDH, braku cech gwałtownej progresji oraz braku cech rozsiewu do narządów mięszkowych — zdecydowano o rozpoczęciu leczenia przeciwciałem anti-PD1: pembrolizumabem. W październiku 2017 roku rozpoczęto terapię. Po 12 tygodniach w badaniach obrazowych stwierdzono częściową remisję zmian.

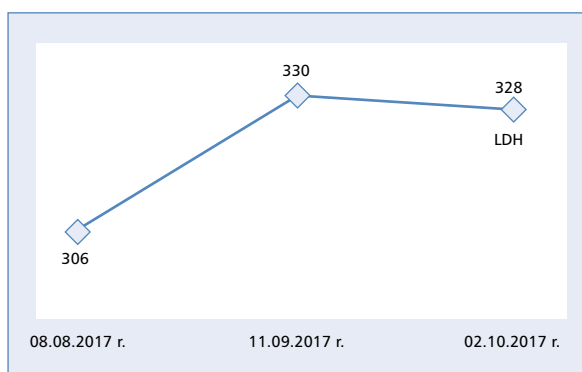
Chora kontynuuje leczenie, w sierpniu 2018 roku otrzymała 15. cykl leczenia, utrzymuje się remisja choroby.

Omówienie

Leczenie chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub rozsiewu stanowi znaczny problem, pomimo że w ostatnich latach zanotowano niezwykle postęp w leczeniu tych pacjentów. Najwięcej kontrowersji i dyskusji budzi leczenie chorych z obecnością mutacji *BRAF* w komórkach czerniaka, ponieważ nieznana jest optymalna sekwencja terapii w tej grupie chorych. Obecnie w Polsce dostępne są w pierwszej i drugiej linii leczenia zarówno terapie celowane anti-BRAF/anti-MEK (wemurafenib z kobimetynibem oraz dabra-



Rycina 3. Ocena dynamiki wzrostu zmian skórnych

Rycina 4. Ocena dynamiki wzrostu stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*)

fenib z trametynibem), jak i immunoterapia anti-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz w drugiej linii leczenia immunoterapia anti-CTLA-4 (ipilimumab) [1–4]. Dodatkowo pojawiła się opcja ponownego zastosowania (*rechallenge*) inhibitorów BRAF i MEK. To daje duże możliwości i dowolność w prowadzeniu leczenia u chorych na czerniaki w stadium nieoperacyjnym lub rozsiewu z obecnością mutacji *BRAF*.

Zastosowanie terapii celowanych anti-BRAF lub anti-BRAF i anti-MEK daje w większości chorych bardzo szybkie odpowiedzi na leczenie (zmiany zmniejszają się już po kilku dniach od rozpoczęcia przyjmowania leków), a same odpowiedzi na leczenie obserwowane są: w monoterapii u ponad 50% i w terapii podwójnej u ponad 75% chorych [5–7]. Odpowiedzi na leczenie utrzymują się różnie długo — mediana czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosi od 5 do 12 miesięcy, a progresja choroby następuje u większości chorych i może mieć bardzo gwałtowny przebieg. Inaczej jest podczas stosowania immunoterapii, gdzie odpowiedź na leczenie następuje po kilku, a czasem nawet kilkunastu tygodniach [1–7]. W zależności o rodzaju terapii (anti-CTLA-4, anti-PD-1) oraz linii leczenia

odpowiedź na terapię odnotowuje się u 10–60% chorych, natomiast jeśli ona nastąpi, najczęściej jest długotrwała. Inną ważną sprawą pozostaje możliwość wystąpienia zupełnie odmiennego profilu powikłań podczas stosowania terapii celowanych lub immunoterapii [1–7]. Z tego względu podczas kwalifikacji chorych do leczenia należy zawsze przeprowadzić wywiad w kierunku chorób dodatkowych, w szczególności występowania chorób autoimmunologicznych, które mogą stanowić przeciwwskazanie do rozpoczęcia immunoterapii.

Wydaje się, że należy w każdym przypadku podchodzić indywidualnie do kwalifikacji chorego do leczenia. Zastosowanie w pierwszej linii leczenia terapii celowanych jest uzasadnione w przypadku szybkiej dynamiki choroby, znaczne podwyższonego stężenia LDH oraz obecności przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U chorych z powolnym przebiegiem choroby, prawidłowym LDH, bez przerzutów do OUN należy rozważyć zastosowanie immunoterapii w pierwszej linii leczenia.

W opisywanych przypadkach skupiono się na ocenie dynamiki choroby, co było głównym czynnikiem kwalifikującym chorych do rozpoczęcia leczenia od immunoterapii.

Obecnie brak jest jednoznacznych danych na temat przewagi jednej terapii nad drugą w pierwszej linii leczenia, dlatego decyzja o wyborze którejś z nich musi uwzględniać aktualny stan chorego oraz być przedyskutowana z chorym.

Piśmiennictwo

1. Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., Long G.V. Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017; 14: 463–482. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.43.
2. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. i wsp. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
3. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. i wsp. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–365.
4. Flaherty K.T., Robert C., Hersey P. i wsp. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 107–114.
5. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A. i wsp. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1694–1703.
6. Ackerman A., Klein O., McDermott D.F. i wsp. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer* 2014; 120: 1695–1701. doi: 10.1002/cncr.28620.
7. Long G.V., Weber J.S., Infante J.R. i wsp. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 871–878. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9345.