

**Aneta Dobrzyńska-Rutkowska**

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

# Długotrwała odpowiedź na leczenie z zastosowaniem inhibitorów BRAF+MEK u pacjenta z czerniakiem skóry w stadium rozsiewu

Long-term response to treatment with BRAF+MEK inhibitors in a patient with metastatic cutaneous melanoma

#### Adres do korespondencji:

lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska  
 Oddział Onkologii Klinicznej,  
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
 im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie  
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
 tel.: +48 81 454 10 28  
 e-mail: aneta.rut77@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

#### STRESZCZENIE

Leczenie chorych na czerniaka złośliwego skóry i błon śluzowych, u których doszło do rozsiewu choroby, zawsze było poważnym wyzwaniem dla onkologów na całym świecie. W ostatnim dziesięcioleciu naukowcy odkryli obecność zmian genetycznych przyczyniających się do rozwoju i progresji czerniaka. Wykazano, że czerniak to niejednorodna grupa nowotworów, której rozwojem kierują różne mutacje onkogenne. Udowodniono, że punktami uchwytu działania niektórych leków są u części chorych na czerniaka aktywujące mutacje w kinazie serynowej/treoninowej BRAF i kinazie tyrozynowej receptora KIT [1]. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem przerzutowego czerniaka skóry z obecnością mutacji w genie BRAF, u którego zastosowanie dabrafenibu i trametynybu spowodowało długotrwałą korzyść kliniczną.

**Słowa kluczowe:** czerniak, leczenie celowane, inhibitory BRAF+MEK

#### ABSTRACT

The treatment of melanoma patients with malignant skin and mucous membranes, that have spread disease, has always been a major challenge for oncologists around the world. In the last decade, scientists have discovered the presence of genetic changes contributing to the development and progression of melanoma. It has been shown, that melanoma is a heterogeneous group of tumors, the development of which is directed by various oncogenic mutations. It has been proven, that some of the melanoma patients have activating mutations in the BRAF serine/threonine kinase and KIT receptor tyrosine kinase, which are the target points of action for some drugs [1]. The paper describes the case of a patient diagnosed with metastatic cutaneous melanoma with the presence of a mutation in the BRAF gene, in which the use of dabrafenib and trametinib resulted in a long-term clinical benefit.

**Key words:** melanoma, targeted treatment, BRAF+MEK inhibitors

#### Wstęp

Czerniak złośliwy (*melanoma malignum*) jest jednym z najgroźniejszych nowotworów złośliwych. Wywodzi się z melanocytów, czyli komórek produkujących barwnik skóry i włosów, to jest melaninę. Czerniaki mogą rozwijać się wszędzie tam, gdzie występują melanocyty: w skórze (ponad 90% przypadków czerniaka), gałce ocznej,

błonach śluzowych przewodu pokarmowego i narządów płciowych [2]. Transformacja nowotworowa melanocytów polega na sekwencyjnej akumulacji wielu genetycznych i molekularnych zmian, co powoduje konieczność poznania procesów biologicznych i identyfikację szlaków sygnalizacyjnych biorących udział w inicjacji i progresji czerniaka. Jest to pomocne w opracowywaniu nowych, bardziej skutecznych klinicznie terapii dla pacjentów

z zaawansowanym czerniakiem [3]. Można powiedzieć, że czerniak jest heterogenną grupą nowotworów, różniących się od siebie wzorem onkogennych mutacji. Mutacje w szlaku RAS/RAF/MEK/ERK kinazy MAP (MAPK) występują w około 75% przypadków czerniaka skóry, a głównym mechanizmem prowadzącym do nadaktywności szlaku RAS/RAF/MEK w czerniaku skóry jest mutacja genu kodującego kinazę BRAF [4]. Obecnie w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych zarejestrowanych jest kilka nowoczesnych leków, które w badaniach klinicznych wykazały się dużą skutecznością, są one pewnym „przełomem” w nowoczesnej onkologii. Można tu wymienić przeciwciała anti-PD1, czyli niwolumab i pembrolizumab, przeciwciała anti-CTLA-4, czyli ipilimumab, inhibitory BRAF+MEK, czyli dabrafenib z trametynibem i wemurafenib z kobimetynibem. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego leczonego z powodu przerzutowego czerniaka skóry, który w pierwszej linii leczenia został zakwalifikowany do zastosowania inhibitorów BRAF+MEK — dabrafenibu z trametynibem — i odnosi z tej terapii niewątpliwie korzyści kliniczne.

## Opis przypadku

W dniu 24 września 2013 roku 30-letniemu wówczas mężczyźnie usunięto podejrzane znamię barwnikowe z okolicy grzbietu. W wyniku badania histopatologicznego opisano: *melanoma malignum nodulare cutis*. W dniu 22 października 2013 roku poszerzono granice wycięcia zmiany i nie stwierdzono utkania nowotworowego, dodatkowo wykonano procedurę usunięcia węzła wartownika i również nie wykryto komórek czerniaka. W badaniach obrazowych [tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej] nie stwierdzono wówczas żadnej dodatkowej patologii. Chory pozostawał w obserwacji w warunkach poradni onkologicznej. W maju 2015 roku zgłosił się na rutynową kontrolę — w badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększony węzeł chłonny w prawym nadobojczyku średnicy 15 mm. W dniu 4 maja 2015 roku wykonano rezonans magnetyczny (RM) szyi, gdzie opisano powiększony węzeł nadobojczykowy po stronie prawej o średnicy 19 × 14 mm — jego charakter określono jako „podejrzany o metastatyczny”, dodatkowo wzdłuż naczyń szyjnych były widoczne węzły chłonne do 12 mm średnicy ze wzmocnieniem kontrastowym. Ponieważ nie było pewności co do przerzutowego charakteru opisywanych zmian, zdecydowano o wykonaniu biopsji cienkoigłowej węzła chłonnego nadobojczykowego — w badaniu histopatologicznym opisano: *cellulae neoplasmaticae malignae nonnullare dispersae probabiliter melanoma malignum metastaticum*. Podjęto decyzję o usunięciu węzłów chłonnych prawych nadobojczykowych i w dniu

30 czerwca 2015 roku wykonano zabieg limfadenektomii. W badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie *metastatis neoplasmatica melanoma malignum ad lymphonodum*. Wyniki pozostałych obrazowych badań diagnostycznych pozostawały w granicach normy. W dniu 30 września 2016 roku wykonano kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy — w porównaniu do badania poprzedniego wątroba o znacznie obniżonej densyjności, z obecnością licznych, hiperechogenicznych zmian w obu płatach, największa w segmencie V wielkości 22 × 30 mm z rozpadem, o charakterze metastatycznym. Dodatkowo w śledzienie opisywano mnogie, hiperechogeniczne zmiany podejrzane o metastatyczne, największa z nich miała średnicę 15 mm. Rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego z 6 października 2016 roku nie wykazywał patologii. Oznaczono mutację *BRAF V600E* — stwierdzono obecność mutacji w badanym genie. Wobec powyższego, biorąc pod uwagę dynamikę schorzenia nowotworowego, wrażliwość na inhibitory kinaz oraz stan ogólny i wyniki badań dodatkowych diagnostycznych, ze względu na rozsiew schorzenia do wątroby i śledziona zdecydowano o włączeniu leczenia dabrafenibem.

W dniu października 2016 roku chory otrzymał pierwszy kurs terapii dabrafenibem. Leczenie było dobrze tolerowane, pacjent nie zgłaszał żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowanym lekiem. Po trzech kursach terapii dabrafenibem oceniono leczenie w badaniu tomograficznym — stwierdzono znaczną częściową regresję zmian metastatycznych w wątrobie i śledzienie — według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v. 1.1*. o ponad 50% — opisywane wówczas zmiany miały maksymalną wielkość do 11 mm w wątrobie i 10 mm w śledzienie. Nie stwierdzono obecności nowych zmian przerzutowych w przebiegu czerniaka. U chorego kontynuowano leczenie według dotychczasowego planu terapeutycznego.

W marcu 2017 roku wobec możliwości dołączenia do leczenia inhibitora MEK chory rozpoczął dodatkowo leczenie trametynibem w dawce standardowej. Po kolejnych trzech kursach terapii, 24 maja 2017 roku wykonano ponownie ocenę skuteczności leczenia w badaniu tomograficznym i stwierdzono całkowitą regresję zmian w wątrobie i śledzienie przy nieobecności nowych zmian przerzutowych. Pacjent kontynuował leczenie według dotychczasowego schematu dabrafenib + trametynib w należnych dawkach. Nie obserwowano toksyczności związanych ze stosowanym leczeniem. Kolejne kontrolne badania tomograficzne potwierdzały całkowitą remisję w przebiegu rozsianego czerniaka. Obecnie chory otrzymuje 26. kurs terapii dabrafenibem i 20. kurs terapii trametynibem. Czuje się dobrze. Wyniki badań laboratoryjnych pozostają w granicach normy. Ponowną ocenę skuteczności leczenia za pomocą TK zaplanowano na koniec października 2018 roku.

## Podsumowanie

Zastosowanie terapii celowanych w leczeniu nowotworów złośliwych wydaje się być przyszłością onkologii. Ogromnym wyzwaniem dla naukowców jest poprawa w zakresie metod diagnostycznych. Powinna ona uwzględniać zarówno różnice genetyczne między tymi samymi nowotworami u różnych pacjentów, jak i heterogenność genetyczną i fenotypową w nowotworze występującą u tego samego chorego. Jak wynika z badań klinicznych, ale również z własnej praktyki klinicznej, inhibitory zmutowanego białka BRAF są i będą ważnym elementem terapii skojarzonych przeciw różnym typom nowotworów zależnym od szlaku sygnałowego RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) [5].

## Piśmiennictwo

1. Smalley K.S.M., McArthur G.A. Targeted treatment for melanoma patients: this time it's personal. *Semin. Oncol.* 2012; 39: 204–214.
2. Agarwala S.S. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9: 587–595.
3. Hodi F.S. Well-defined melanoma antigens as progression markers for melanoma: insights into differential expression and host response based on stage. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 673-678.
4. ChapmanPB., Hauschild A., Robert C. i wsp.; BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
5. Zaleśna I., Hartman M., Czyż M. Znaczenie mutacji BRAF dla progresji i terapii czerniaka, raka brodawkowego tarczycy i raka jelita grubego. *Postepy Hig. Med. Dośw.* 2016; 70: 471–488.