

Łukasz Hajac¹, Martyna Głońska²

¹Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii We Wrocławiu

²SKN „Rentgen” Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Spektakularna odpowiedź na leczenie celowane u chorej na zaawansowanego czerniaka z mutacją **BRAF**

Spectacular response to targeted therapy in patient with BRAF-mutated melanoma

Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Hajac
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Dolnośląskie Centrum Onkologii
 We Wrocławiu
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
 e-mail: hajac.l@dc.o.com.pl

STRESZCZENIE

Możliwości terapeutyczne postępowania w leczeniu zaawansowanego czerniaka przeszły w ostatnich latach znaczącą rewolucję, dzięki czemu można znacznie wydłużyć życie osób dotkniętych tą chorobą. Wachlarz wyboru terapii u pacjentów z mutacją BRAF obejmuje leczenie celowane oraz immunoterapię, które można zastosować w różnej kolejności. Warto w tej kwestii brać pod uwagę personalizację postępowania z uwzględnieniem dynamiki choroby. Opisany przypadek prezentuje spektakularną odpowiedź na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych BRAF + MEK, prowadzącą do znacznej poprawy jakości życia chorej, która wróciła do normalnego funkcjonowania i pracy zawodowej mimo choroby nowotworowej o bardzo agresywnym naturalnym przebiegu.

Słowa kluczowe: czerniak, leczenie celowane, dabrafenib + trametinib

ABSTRACT

Therapeutic improvements in treatment of advanced melanoma shown some revolutionary changes over the last few years creating possibilities of significant prolongation of survival in these patients. Choice of options in BRAF-mutated group includes targeted therapy as well as immunotherapy. It seems reasonable to personalize therapeutic decision according to some patients' characteristics, like the disease dynamics. We describe a case report of a woman with spectacular response to BRAF + MEK tyrosine kinase inhibitors which led to better quality of life and allowed her to return to both normal spread of social activities and work despite of having advanced cancer with very aggressive natural course.

Key words: melanoma, targeted treatment, dabrafenib + trametinib

Wstęp

Czerniak jest typem nowotworu złośliwego skóry lub błony śluzowej wywodzącym się z melanocytów — komórek produkujących pigment. Ognisko pierwotne choroby u kobiet znajduje się zwykle na kończynach, najczęściej dolnych, natomiast u mężczyzn — na tułowie, głównie na plecach [1]. Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest uważane za jeden z głównych czynników karcynogenezy, szczególnie w populacjach predysponowanych do tego genetycznie.

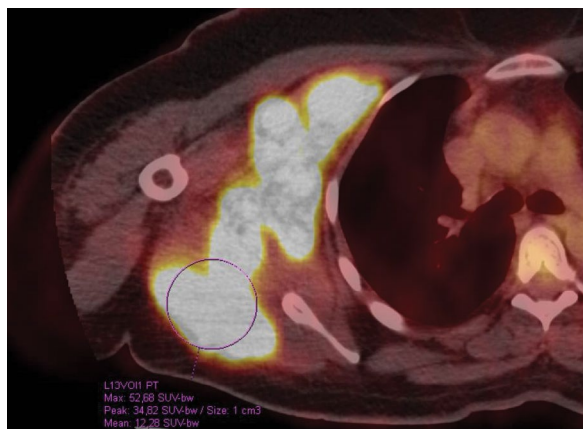
Dlatego też zachorowania w populacji śródziemnomorskiej są kilkukrotnie rzadsze niż w populacji skandynawskiej — mimo znacznie większego naturalnego narażenia na promieniowanie UV [2]. Niestety dysproporcje te dotyczą też stosunku śmiertelności do zachorowalności, który należy do jednego z najwyższych w Europie Środkowej i Wschodniej, co wiąże się między innymi z zasobami poszczególnych krajów. Wraz z dostępnością metod diagnostycznych oraz nowoczesnych, skutecznych metod leczenia szanse chorych na przeżycie wyraźnie wzrastają [3].

Opis przypadku

Kobieta w wieku 45 lat z wywiadem tachyarytmii nadkomorowej kontrolowanej przyjmowaniem beta-blokerów zgłosiła się do swojego lekarza rodzinnego w marcu 2018 roku z powodu niebolesnego guzka w piersi prawej. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) stwierdzono w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi prawej obecność dwóch zmian o wymiarach 30 i 24 mm oraz węzły chłonne pachowe o niejednorodnej strukturze osiągające do 9 mm po tej samej stronie. W radiologicznej skali BIRADS do oceny zmian w piersiach wynik został opisany na 4 punkty, czego następstwem było poszerzenie diagnostyki onkologicznej. W tym celu pacjentka zgłosiła się do Poradni Chorób Sutka Dolnośląskiego Centrum Onkologii w kwietniu 2018 roku. W przeprowadzonym badaniu fizykalnym na granicy kwadrantów zewnętrznych i dołu pachowego wykazano duży, słabo ruchomy guzowaty pakiet do około 140 mm w największym wymiarze; w nadobojczu prawym — węzły patologiczne do około 20 mm. W trybie pilnym chorej wykonano mammografię (opisaną jako BIRADS 2), w której nie znaleziono ewidentnej patologii w piersi prawej, natomiast w dole pachowym widoczne były liczne patologiczne węzły chłonne do 54 mm. Wobec różnych wyników badań powtórzono badanie USG, w którym potwierdzono obecność patologicznych węzłów nadobojcza, oraz wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, dzięki której zaobserwowano ponadto rozsiew do węzłów chłonnych szyi (do 18 mm) oraz wykazano niejasną litortorbielowatą zmianę w tarczycy do 17 mm.

W celu określenia charakteru zmiany wykonano biopsję patologicznego pakietu węzłowego z jamy pachowej prawej. W badaniu uzyskano wynik: przerzut czerniaka. Przeprowadzono badanie dermatoskopowe skóry, wytypowano zmianę skóry pleców jako najprawdopodobniejszą lokalizację pierwotną. Podejrzana o wyjściowe ognisko zmiana została usunięta, a w materiale tkankowym potwierdzono rozpoznanie czerniaka. Wykonano badania molekularne z przerzutu do węzła i potwierdzono obecność mutacji *BRAF* V600E. W celu oceny zasięgu choroby dotychczasowe badania uzupełniono o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z fluorodeoksyglukozą (FDG) — oprócz zmian podejrzewanych wcześniej w węzłach chłonnych szyjnych, nadobojczykowych, pachowych stwierdzono także nacieki w mięśniu obłym większym i najszerszym grzbietu oraz w tkance podskórnej (ryc. 1). Całość obrazu opisano jako obecność licznych zmian rozrostowych o wysokiej aktywności proliferacyjnej, z wartościami wychwytu (SUV, *standardized uptake value*) sięgających rzędu 52,7.

Biorąc pod uwagę rozpoznanie, dużą dynamikę naturalną choroby, wysoką aktywność proliferacyjną zmian w FDG-PET, zasięg zmian i status mutacji



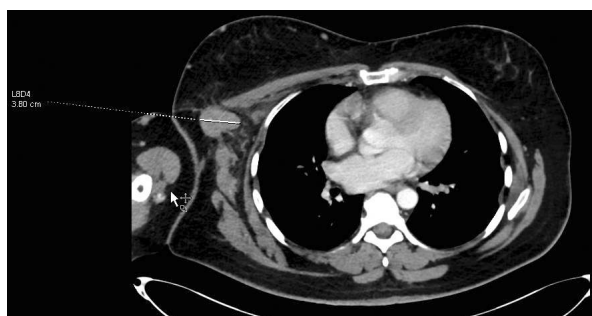
Rycina 1. Rozkład aktywności zmian w badaniu FDG-PET przed rozpoczęciem leczenia systemowego

BRAF, przeprowadzono kwalifikację w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) do paliatywnego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych. Przy rozpoczęciu terapii badania laboratoryjne wykazały dodatkowo podwyższony ponaddwukrotnie poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), a w wyjściowym badaniu obrazowym (TK klatki piersiowej) największy wymiar zmian węzłowych wynosił już 71 mm. Konsultacja okulistyka nie wykazała istotnych odchyłeń ani obecności ubytków w polu widzenia. W opinii kardiologa frakcja wyrzutowa wynosiła 62%, odstęp QT w elektrokardiografii (EKG) był w normie. Chorej wdrożono we wrześniu 2018 roku leczenie dabrafenibem (300 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych) i trametynibem (2 mg na dobę w pojedynczej dawce). W momencie rozpoczęcia leczenia zmiana w dole pachowym była naciekiem obejmującym prawą połowę ściany klatki piersiowej o granicach trudnych do określenia, z kolei zmiana w nadobojczu osiągała wymiary 6 × 3 cm. Z uwagi na nasilone dolegliwości bólowe do farmakoterapii dołączono analgetyki z drugiego stopnia drabiny Światowej Organizacji Zdrowia (WHO PS, *World Health Organization Performance Scale*) — tramadol w połączeniu z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. Stan ogólny chorej w momencie rozpoczęcia leczenia WHO PS został oceniony na 1.

Już po pierwszym miesiącu leczenia bóle ustąpiły całkowicie, stan ogólny uległ poprawie do WHO PS 0. W badaniu fizykalnym zaobserwowane zmniejszenie się wymiarów zmian do 40 × 20 mm, a więc o około 50%. W wykonanych po 3 miesiącach leczenia badaniach TK potwierdzono bardzo dobrą odpowiedź na leczenie systemowe ze znaczną regresją wymiarów patologicznych zmian węzłowych z 71 mm do 38 mm (ryc. 2 i 3). Towarzyszyła temu normalizacja poziomu LDH w surowicy krwi.



Rycina 2. Obraz tomografii komputerowej przy kwalifikacji do terapii



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej odpowiedzi na leczenie celowane

Wobec spektakularnych efektów terapii przy bardzo dobrej tolerancji leczenie kontynuowano. W marcu 2019 roku u pacjentki wykonano kolejne kontrolne badanie TK, w którym wykazano stabilizację wymiarów zmian. Obecnie chora z powodzeniem kontynuuje leczenie, jakość życia poprawiła się w sposób umożliwiający powrót do pracy zawodowej.

Dyskusja

Zgodnie z obecną wiedzą medyczną w pierwszej linii leczenia u chorych z rozpoznaniem zaawansowa-

nego czerniaka z obecną mutacją *BRAF* V600E można wybierać między immunoterapią a terapią celowaną inhibitorami kinaz *BRAF* i *MEK* [2]. Wybór ten nie jest łatwy, gdyż istnieją liczne doniesienia o lepszej skuteczności i wydłużeniu przeżycia całkowitego zarówno przy immunoterapii [4], jak i przy leczeniu celowanym, szczególnie u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi i dużą aktywnością choroby [5]. W niedawno publikowanym badaniu *real-world*, w którym specyfika chorych i doboru terapii jest jednak nieco inna niż w randomizowanych badaniach klinicznych, w grupie chorych wysokiego ryzyka leczenie celowane *BRAF* + *MEK* wykazało istotnie lepszą obiektywną odpowiedź na leczenie, przede wszystkim w zakresie regresji zmian, nawet w stosunku do leczenia anty-*CTLA-4* + anty-*PD-1*, które jest uznawane za bardziej aktywne pod tym kątem niż monoterapia anty-*PD-1* stosowana jako jedna z opcji refundacyjnych terapii w Polsce.

Podsumowanie

W przypadku bardzo dynamicznej, objawowej choroby *BRAF*(+) leczenie celowane inhibitorami kinaz tyrozynowych wydaje się postępowaniem z wyboru. Wśród chorych, podobnie jak u opisywanej pacjentki, można liczyć na szybką i efektywną odpowiedź na terapię, której zwykle towarzyszy znacząca regresja zmian nowotworowych przy jednocześnie dobrej tolerancji stosowanych leków.

Piśmiennictwo

1. Stanienda-Sokół K., Salwowska N., Sławińska M. i wsp. Primary Locations of Malignant Melanoma Lesions Depending on Patients' Gender and Age. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017; 18 (11): 3081–3086.
2. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N. i wsp. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26 (supl. 5): v126–v132.
3. Forsea A.M., Del Marmol V., Stratigos A. i wsp. Melanoma prognosis in Europe: far from equal. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171 (1): 179–182.
4. Schilling B., Martens A., Geukes Foppen M.H., Gebhardt C., Hassel J.C., Rozeman E.A. First-line therapy-stratified survival in *BRAF*-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019; 68 (5): 765–772.
5. Luke J.J., Ghate S.R., Kish J., Lee C.H., McAllister L., Mehta S. Targeted agents or immuno-oncology therapies as first-line therapy for *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a real-world study. *Future Oncol.* 2019; doi: 10.2217/fo-2018-0964.