

Łukasz Galus^{1,2}¹Oddział Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu²Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Powtórne zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia u chorych na uogólnionego czerniaka z obecną mutacją w genie *BRAF*

Rechallenge BRAF and MEK inhibitors after the initial failure of this kind therapy in metastatic melanoma patient with *BRAF* gene mutation

Adres do korespondencji:

lek. Łukasz Galus

Oddział Onkologii Klinicznej
i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny
im. Heliodora Świącickiego
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 16/18, 60–101 Poznań
tel.: 61 854 79 85
e-mail: lukasz_galus@wp.pl

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Leki ukierunkowane molekularnie stosowane w terapii chorych na uogólnionego czerniaka z obecną mutacją w genie *BRAF* przyczyniły się do wydłużenia czasu wolnego od progresji oraz czasu przeżycia chorych. W literaturze można znaleźć opisy przypadków, wyniki badania prospektywnego II fazy oraz wyniki badania retrospektywnego, wskazujące na korzyść z powtórzonego zastosowania inhibitorów BRAF i MEK po wcześniejszym niepowodzeniu takiej terapii. Na Oddziale Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej w Poznaniu takie postępowanie zastosowano u chorej na uogólnionego czerniaka. Pacjentka otrzymuje inhibitory BRAF i MEK w piątej linii leczenia, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wemurafenibem i kobimetynibem w pierwszej linii leczenia. Pozostaje w częściowej remisji choroby 12. miesiąc. Wydaje się, że przy odpowiednim doborze chorych takie postępowanie może być optymalnym wyborem terapii w kolejnych liniach leczenia.

Słowa kluczowe: czerniak, inhibitor BRAF, inhibitor MEK, *rechallenged*, leczenie celowane

ABSTRACT

Target therapy used in metastatic melanoma with *BRAF* gene mutation showed significant improvement in progression-free survival as well overall survival. Literature show promising results (case descriptions, prospective examination II phase and retrospective examination) of rechallenge BRAF and MEK inhibitors after the initial failure of this kind therapy. In Poznan Clinical and Experimental Oncology Ward this kind procedure has been introduced to a patient who suffers from metastatic melanoma. The patient receives BRAF and MEK inhibitors in the fifth line of treatment, after an earlier failure of such procedure. The disease stays in partial remission for 12 months. It seems that this kind procedure can be an optimal choice of further treatment lines, for appropriately selected patients.

Key words: melanoma, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, rechallenge, target therapy

Wstęp

Wprowadzenie inhibitorów BRAF (iBRAF), a następnie kombinacji iBRAF i inhibitorów MEK (iMEK) niewątpliwie zrewolucjonizowało możliwości terapii chorych na uogólnionego czerniaka z obecną mutacją

w genie *BRAF*. Od samego początku powszechnego stosowania wyżej wymienionego leczenia celowanego w literaturze zaczęły się także pojawiać opisy przypadków pacjentów, u których z sukcesem powracano do iBRAF lub iBRAF + iMEK po wcześniejszym przerwaniu leczenia z powodu niepowodzenia takiej terapii

(wyrażonego jako progresja lub wystąpienie objawów nieakceptowalnej toksyczności). W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku chorej na uogólnionego czerniaka skóry z obecną mutacją *BRAFV600*, u której powrócono do leczenia dabrafenibem i trametynibem w ramach piątej linii leczenia po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wemurafenibem i kobimetynibem w pierwszej linii leczenia.

Opis przypadku

Na Oddziale Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej w Poznaniu 70-letnia chora na uogólnionego czerniaka skóry otrzymuje kombinację iBRAF + iMEK w ramach piątej linii leczenia.

W styczniu 2015 roku pacjentka była poddana resekcji ogniska pierwotnego czerniaka skóry okolicy łędźwiowej, którego stopień zaawansowania określono na pT4b. Następnie w lutym tego samego roku przebyła zabieg poszerzenia marginesów oraz biopsję węzła wartowniczego — w badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność przerzutu czerniaka. W związku z powyższym pacjentka była poddana limfadenektomii pachwinowej prawostronnej.

W 2016 roku wykonano resekcję ogniska w tkance podskórnej podbrzusza oraz limfadenektomię pachwinowo-biodrową lewostronną z powodu zmian uwidocznionych w badaniu ultrasonograficznym (USG). W badaniu histopatologicznym stwierdzono ognisko czerniaka w tkance podskórnej, natomiast w węzle chłonnym po konsultacjach preparatów rozpoznano niezróżnicowanego mięsaka wrzecionowatokomórkowego, nie wykluczono czerniaka. W wykonanych badaniach molekularnych stwierdzono obecność mutacji *V600 E*. W niedługim czasie u chorej nastąpił rozsiew choroby. W tomografii komputerowej (TK) uwidoczniło zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych śródpiersia, wnek płuc, zaotrzewnowych, w śledzionie oraz w tkance podskórnej powyżej poziomu pachwiny.

W czerwcu 2016 roku chora rozpoczęła leczenie skojarzone iBRAF + iMEK w ramach badania klinicznego. We wrześniu 2016 roku ze względu na hepatotoksyczność w stopniu G4 zostało ono przerwane. Następnie od listopada 2016 roku do stycznia 2017 roku stosowano immunoterapię pembrolizumabem, bez objawów toksyczności, jednakże w pierwszym kontrolnym badaniu TK stwierdzono progresję choroby. Do kwietnia 2017 roku chora w trzeciej linii leczenia otrzymywała chemioterapię dakarbazyną w monoterapii w dawkach standardowych, również bez uzyskania odpowiedzi, oraz w dalszej kolejności chemioterapię paklitakselem z karboplatiną, którą przerwano po podaniu 2 kursów ze względu na nietolerancję hematologiczną.

W lipcu 2017 roku włączono leczenie celowane iBRAF w połączeniu z iMEK (dabrafenib, trametynib) w ramach piątej linii leczenia. W wykonanych badaniach TK rozsiew czerniaka obejmował wówczas węzły chłonne śródpiersia, obu wnek płuc, pakiet węzłów chłonnych w okolicy resekcji ogniska pierwotnego oraz śledzionę. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) była nieznacznie podwyższona i wynosiła 237 U/l. Stosunek neutrofilów do limfocytów wynosił 1:11. Stan ogólny chorej był dobry, nie zgłaszała istotnych dolegliwości. W pierwszym kontrolnym badaniu TK wykonanym po 2 kursach leczenia stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST) v. 1.1, która utrzymywała się w kolejnych badaniach. W czerwcu 2018 roku na podstawie obrazu kolejnej TK stwierdzono utrzymywanie się częściowej remisji choroby, jednakże w bliżnie po limfadenektomii pojawiło się ognisko wielkości 1 cm o niejednoznacznym charakterze. Pacjentka przebyła resekcję tej zmiany poza ośrodkiem autora, jednakże do chwili obecnej nie dostarczyła wyniku badania histopatologicznego.

Chora nadal kontynuuje leczenie (lipiec 2018 r.) z dalszą dobrą tolerancją (parametry kliniczne oraz laboratoryjne pozostają w normie) oraz utrzymującą się częściową remisją w kolejnym badaniu TK. Jedynym obserwowanym powikłaniem terapii jest wysypka w stopniu nasilenia G1. Podczas leczenia dabrafenibem i trametynibem u chorej od samego początku obserwowano wzrost aktywności LDH, która osiągnęła maksymalną wartość w 4. miesiącu leczenia i wyniosła 375 j./l, a następnie utrzymywała się na poziomie > 300 j./l (do chwili obecnej), a także wzrost aktywności fosfatazy zasadowej z wyjściowej wartości 235 j./l do maksymalnie 309 j./l.

Dyskusja

Według wiedzy autora pierwsze doniesienia o sukcesie powtórnego zastosowania iBRAF po wcześniejszej udokumentowanej progresji w trakcie leczenia dabrafenibem u dwóch chorych pojawiły się w 2012 roku. U obu pacjentów po powrocie do leczenia po odpowiednio 4 i 8 miesiącach przerwy odnotowano kliniczną odpowiedź i odpowiedź w badaniach obrazowych według kryteriów RECIST (częściową remisję oraz mieszaną odpowiedź) [1].

Kolejny ciekawy opis przypadku powrotu do leczenia celowanego po wcześniejszym niepowodzeniu ukazał się w 2014 roku. Opisywana chora otrzymywała wemurafenib z powodu rozsiewu czerniaka do płuc, węzłów chłonnych i tkanki podskórnej lewej kończyny dolnej. Po 11 miesiącach skutecznej terapii iBRAF w monoterapii stwierdzono jednak progresję choroby. W związku z po-

wyższym zakończono leczenie, a następnie zastosowano chemioterapię dakarbazyną z progresją w pierwszym badaniu kontrolnym, a następnie w trzecim rzucie leczenia chemioterapię paklitaksel + karboplatyna, którą przerwano ze względu na nietolerancję hematologiczną. Z powodu dalszej progresji choroby po 9 miesiącach przerwy podjęto próbę powrotu do terapii wemurafenibem. W momencie powrotu do leczenia za pomocą iBRAF chora była w dobrym stanie ogólnym, 0 punktów według skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), jednak aktywność LDH w surowicy wynosiła 2930 j./l. W trakcie terapii aktywność LDH gwałtownie malała, ale odpowiedź na leczenie była bardzo krótkotrwała i już po 3 tygodniach zaczęła ponownie rosnąć, a w kontrolnej TK wykonanej po 5 tygodniach stwierdzono progresję choroby [2].

W 2014 roku opublikowano wyniki badania obejmującego 25 chorych otrzymujących iBRAF lub terapię skojarzoną iBRAF + iMEK, którzy zakończyli terapię z powodu progresji choroby, a następnie po przynajmniej 12 tygodniach przerwy powrócono u nich do leczenia celowanego z zastosowaniem dabrafenibu i trametynybu w standardowych dawkach. Po ponownym włączeniu inhibitorów u 8 chorych stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, co stanowiło 32% (6 z tych chorych było w pierwszym rzucie leczonych terapią skojarzoną, a 2 iBRAF w monoterapii), a u 10 stabilizację choroby (25%) [3].

W 2018 roku ukazała się publikacja podsumowująca wyniki dużego badania retrospektywnego oceniającego skuteczność powrotu do terapii celowanej u chorych na czerniaka po wcześniejszym niepowodzeniu takiego leczenia. Uwzględniono 116 chorych, z czego 90,77% otrzymywało pierwotną terapię opartą na iBRAF w pierwszej linii leczenia, a pozostałe 9,33% w drugiej linii po wcześniejszej chemioterapii. U 68 pacjentów w pierwszym rzucie terapii celowanej stosowano iBRAF w monoterapii, u 41 kombinację iBRAFi + iMEK, a 5 otrzymywało iBRAF i immunoterapię. Powodem zakończenia pierwotnego leczenia celowanego u 83 chorych była progresja choroby, u 16 toksyczność, u 9 uzyskanie całkowitej remisji choroby, a u pozostałych przyczyny są nieznane. Jak dotąd nie odniesiono się do potencjalnej korelacji pomiędzy przyczyną zakończenia leczenia w pierwszym rzucie terapii z zastosowaniem iBRAF a zakończonym powodzeniem powrotem do takiego leczenia. W przeprowadzonym badaniu średni odstęp czasu pomiędzy zakończeniem terapii iBRAF a powrotem do niej wynosiła 7,7 miesiąca (zakres od 0,9 do 34,9 miesiąca). Co istotne, wykazano, że czas trwania przerwy w stosowaniu iBRAF koreluje z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi przy ponownym zastosowaniu omawianych leków. Mediana czasu trwania przerwy wynosiła 8,8 miesiąca dla chorych, którzy odpowiedzieli na powrót do leczenia, i 6,7 miesiąca dla tych, którzy nie odpowiedzieli, jednakże należy zwrócić uwagę, że opisano także odpowiedzi u pacjentów, u których

przerwa w leczeniu wynosiła minimalnie 4 tygodnie. Odsetek obiektywnych odpowiedzi przy powrocie do leczenia z zastosowaniem iBRAF wyniósł 42,3%, z czego u 2,6% chorych uzyskano całkowitą remisję, a 39,7% częściową remisję. U 24,1% pacjentów stwierdzono stabilizację choroby, a u 31% nie wystąpiła odpowiedź na leczenie. Mediana czasu przeżycia całkowitego przy powrocie do terapii inhibitorami wyniosła 9,8 miesiąca, a mediana czasu wolnego od progresji choroby — 5 miesięcy. Co istotne, nie odnotowano korelacji pomiędzy rodzajem odpowiedzi na terapię celowaną przy pierwotnym ich zastosowaniu a rodzajem odpowiedzi przy powrocie do leczenia. Należy podkreślić, że odnotowano 4 przypadki chorych, którzy wykazali pierwotną oporność na iBRAF/iBRAF + iMEK, ale uzyskali częściową odpowiedź przy powrocie do leczenia celowanego (iBRAF + iMEK). Nie odnotowano także korelacji pomiędzy odpowiedzią na leczenie zastosowane w przerwie pomiędzy terapiami iBRAF (pierwotną i powrotem) a odpowiedzią przy powrocie do leczenia. Opisano natomiast zależność pomiędzy czasem trwania odpowiedzi przy pierwotnym leczeniu z zastosowaniem iBRAF a odsetkiem obiektywnych odpowiedzi przy powtórnym ich zastosowaniu. Tak jak przy pierwotnym leczeniu celowanym przy powrocie na powodzenie leczenia miało wpływ stężenie LDH oraz rodzaj zastosowanego leczenia (iBRAF vs. iBRAF + iMEK) oraz liczba zajętych narządów wewnętrznych [4].

Omówienie

U przedstawionej chorej w momencie rozpoczynania terapii iBRAF i iMEK w ramach piątej linii leczenia były spełnione pozytywne czynniki rokownicze dla powodzenia takiego postępowania, takie jak długi okres przerwy od leczenia pierwotnego leczenia inhibitorami, stężenie LDH nieznacznie przekraczające górną granicę normy, zastosowanie kombinacji obu inhibitorów oraz zajęcie mniej niż 3 narządów mięszowych.

Zastosowane leczenie pozwoliło uzyskać u pacjentki obecnie ponad 2-krotnie dłuży czas wolny od progresji choroby niż wynosi mediana czasu wolnego od progresji odnotowana w badaniu retrospektywnym [4]. Wydaje się, że powrót do terapii iBRAF i iMEK po wcześniejszym niepowodzeniu takiego leczenia jest cenną opcją terapeutyczną. Wskazane są dalsze badania, które umożliwiają właściwą kwalifikację pacjentów do takiego postępowania.

Piśmiennictwo

1. Seghers A.C., Wilgenhof S., Lebbe C., Neyns B. Successful rechallenge in two patients with BRAF-V600-mutant melanoma who experienced previous progression during treatment with a selective BRAF inhibitor. *Melanoma Research* 2012; 22: 466–472.

2. Mackiewicz-Wysocka M., Krokowicz Ł., Kocur J., Mackiewicz M. Resistance to vemurafenib can be reversible after treatment interruption. A case report of a metastatic melanoma patient. *Medicine* 2014; 93: e157.
3. Schreuer M., Jansen Y., Planken S. i wsp. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated with advanced BRAF V600 mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 464–472.
4. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J. i wsp. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *European Journal of Cancer* 2018; 91: 116–124.