

Paweł Rogala

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Opis przypadku pacjentki chorej na czerniaka skóry z mutacją *BRAF V600E* w stadium rozsiewu leczonej dabrafenibem i trametynibem w drugiej linii

A case report of a patient with *BRAF V600E* mutant-positive metastatic malignant melanoma that was treated with dabrafenib and trametinib in the second line

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Rogala

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i CzerniakówCentrum Onkologii — Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie w Warszawie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: progala@coi.pl

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Jest to opis przypadku 63-letniej chorej, u której rozpoznano rozsiew czerniaka skóry grzbietu do płuc, mózgu i prawego nadnercza. Pacjentka była leczona pembrolizumabem. Terapia została przerwana ze względu na hepatotoksyczność. Po ustąpieniu działania niepożądanego pacjentka otrzymała dabrafenib i trametynib. W badaniach obrazowych odnotowano częściową odpowiedź według RECIST 1.1. Odpowiedź na leczenie się utrzymuje.

Słowa kluczowe: czerniak, dabrafenib, trametynib**ABSTRACT**

This is a case report of a 63-year old woman who was diagnosed with melanoma of the back with metastasis to the lungs, brain and right adrenal gland. The patient was initially treated with pembrolizumab. Therapy had to be discontinued due to hepatotoxicity. After the adverse event has resolved the patient received dabrafenib and trametinib. The imaging studies showed a partial response according to the RECIST 1.1. Response to treatment is ongoing.

Key words: melanoma, dabrafenib, trametinib**Opis przypadku**

W dniu 21.03.2010 roku pacjentce wycięto zmianę skóry grzbietu. W badaniu histopatologicznym postawiono rozpoznanie czerniaka typu guzkowego, grubość nacieku w skali Breslow wyniosła 3,2 mm; stwierdzono owrzodzenie (pT3b). Z niejasnych przyczyn nie wykonano docięcia blizny, ani biopsji węzła wartowniczego (Nx).

W lutym 2017 roku pojawiły się silne dolegliwości bólowe głowy o wzrastającym natężeniu; dołączył się niedowład lewej kończyny górnej. W wykonanym badaniu rezonansu magnetycznego mózgu (MR OUN) w dniu 18.03.2017 roku stwierdzono pojedynczy przerzut do prawego płata czo-

łowego o wielkości 13 × 13 × 11 mm, z niewielką strefą obrzęku. W dniu 10.04.2017 roku wykonano kraniotomię prawostronną i wycięcie guza. Na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono przerzut czerniaka. Pacjentka przebyła uzupełniającą radioterapię stereotaktyczną na obszar łoża po wyciętym przerzucie w dniu 09.06.2017 roku. Pacjentka leczy się przewlekłe z powodu nadciśnienia tętniczego oraz cukrzycy typu 2 leczonej doustnie.

Pacjentka została skierowana do Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w czerwcu 2017 roku z powodu rozsiewu choroby. W dniu 11.07.2017 roku wykonano tomografię komputerową głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. W ba-

daniu wykazano zmiany przerzutowe w płucach, nadnerczu prawym oraz w prawym płacie czołowym — stopień zaawansowania M1d(0) według 8 edycji AJCC. Wykonano oznaczenie mutacji *BRAF V600E* — wykryto mutację. Po wykonaniu badań laboratoryjnych (prawidłowy poziom dehydrogenazy mleczanowej) i ocenie stanu ogólnego (stan sprawności wg ECOG 0) nie stwierdzono przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego. Pacjentka otrzymała pierwszy kurs pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg mc. w dniu 08.08.2017 roku.

Po 3 tygodniach pacjentka zgłosiła się do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w celu kontynuacji leczenia. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono toksyczność wątrobową IV stopnia według CTCAEv4 (wzrost aktywności ALT > 20 × GGN, AST ~18 × GGN). Przy przyjęciu pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości. W zleconych dodatkowo badaniach wykluczono zakażenie HBV/HCV/HIV oraz obecność zmian przerzutowych w wątrobie (USG jamy brzusznej). Do leczenia włączono metylprednizolon w dawce 1 mg/kg mc. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych po 7 dniach stosowania sterydoterapii stwierdzono obniżenie aktywności ALT/AST do < 3 × GGN. Ze względu na uszkodzenie wątroby w czasie hospitalizacji odstawiono doustne leki hipoglikemizujące i włączono intensywną insulinoterapię, mimo to nie uzyskano satysfakcjonującej kontroli glikemii (obserwowano glikemie rzędu 300–400 mg/dl). Pacjentka została wypisana z zaleceniem kontynuowania sterydoterapii prednizonem doustnie, w dawkach redukowanych przez kolejny miesiąc. Następnie była hospitalizowana na oddziale endokrynologicznym w celu wyrównania cukrzycy. Ze względu na wystąpienie działania niepożądanego w stopniu IV została zdyskwalifikowana z dalszego leczenia pembrolizumabem.

Po normalizacji parametrów wątrobowych i wyrównaniu cukrzycy pacjentka rozpoczęła kwalifikację do leczenia dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego. W dniu 22.09.2017 roku wykonano tomografię komputerową głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. W badaniu tym stwierdzono guzki w płucach, przerzut w nadnerczu prawym oraz zmianę w prawym płacie czołowym bez istotnej dynamiki w porównaniu z badaniem wykonanym w lipcu 2017 roku — SD wg RECIST 1.1 (ryc. 1, 2). W dniu 26.09.2017 roku chora rozpoczęła leczenie dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy dziennie oraz trametynibem w dawce 2 mg raz dziennie.

W dniu 21.11.2017 roku w tomografii kontrolnej stwierdzono regresję wymiarów guzków w płucach, stabilizację zmian w nadnerczu prawym i w OUN — ogólnie stabilizacja choroby według RECIST 1.1 (ryc. 3, 4).

W dniu 30.01.2018 roku w tomografii kontrolnej głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono remisję guzków w płucach. Obraz zmian w nadnerczu prawym i prawej półkuli mózgu nie zmienił się — odnotowano częściową odpowiedź według kryteriów RECIST 1.1.

W następnych badaniach obrazowych wykonywanych w dniach 10.04.2018 roku, 19.06.2018 roku oraz 14.08.2018 roku stwierdzano utrzymującą się częściową odpowiedź na leczenie (PR wg RECIST 1.1) (ryc. 5, 6). Pacjentka kontynuuje terapię bez żadnych działań niepożądanych związanych z dabrafenibem i trametynibem. Toksyczność wątrobowa związana z wcześniejszym leczeniem pembrolizumabem nie nawróciła.

Dyskusja

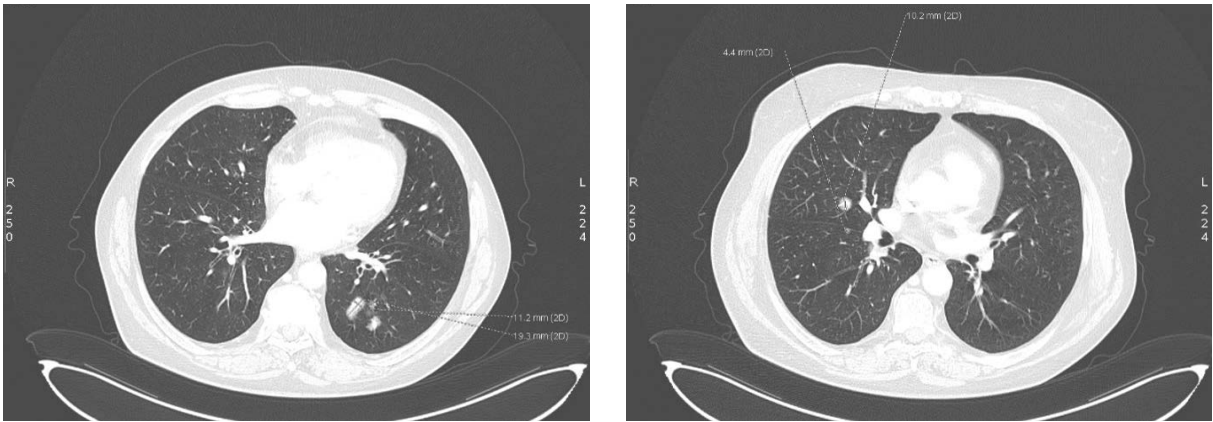
W przypadku chorych na zaawansowane czerniaki z mutacją *BRAF V600* w pierwszej linii leczenia systemowego można zastosować inhibitory BRAF i MEK lub leki anty-PD1 [1, 2]. Obie terapie są refundowane w Polsce zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii, co umożliwia dobranie terapii w zależności od sytuacji klinicznej. Wybór pierwszej terapii jest istotny dla dalszego ciągu leczenia. Przed takim właśnie wyborem stanęliśmy razem z naszą pacjentką.

Dotychczas nie opublikowano wyników żadnego badania klinicznego, porównującego inhibitory BRAF i MEK z przeciwciałami anty-PD1. Wszelkie porównania są zatem pośrednie. Dysponujemy metaanalizą z 2016 roku, do której włączono 15 badań klinicznych z udziałem łącznie 6662 pacjentów. Nie wykazano istotnych różnic w czasie przeżycia całkowitego pomiędzy inhibitorami BRAF i MEK a przeciwciałami anty-PD1 (HR 1,02; 95% CI 0,72–1,45) [3]. W zakresie czasu do progresji choroby i w odsetku obiektywnych odpowiedzi inhibitory BRAF + MEK okazały się najbardziej skuteczne. Przeciwciała anty-PD1 były związane z najmniejszym ryzykiem poważnych działań niepożądanych.

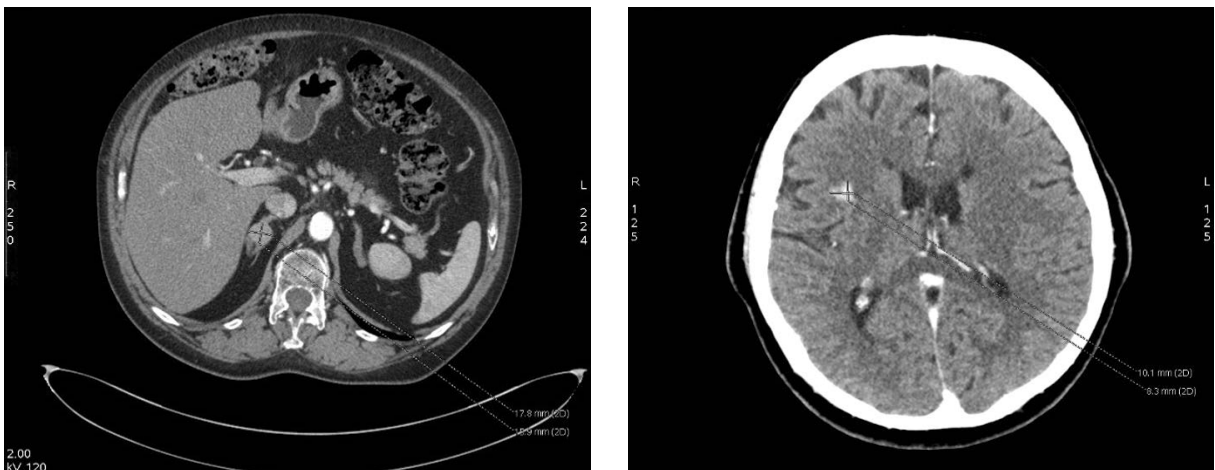
Kryteria wyboru pierwszej linii są oparte na danych klinicznych [4]. W przypadku chorych z powolnym przebiegiem choroby oraz bez objawowych przerzutów czerniaka można rozważyć przeciwciała anty-PD1. Pacjentka otrzymała pembrolizumab w pierwszej linii. Leczenie było powikłane gwałtowną toksycznością wątrobową, podczas gdy najczęstszymi działaniami niepożądanymi przeciwciał anty-PD1 są powikłania skórne. Toksyczność wątrobowa w stopniu 4. według CTC AE zdarza się w mniej niż 1% przypadków. Po wystąpieniu działania niepożądanego w stopniu 4. nie jest zalecany powrót do leczenia pembrolizumabem. Pacjentka rozpoczęła leczenie dabrafenibem i trametynibem.

Podsumowanie

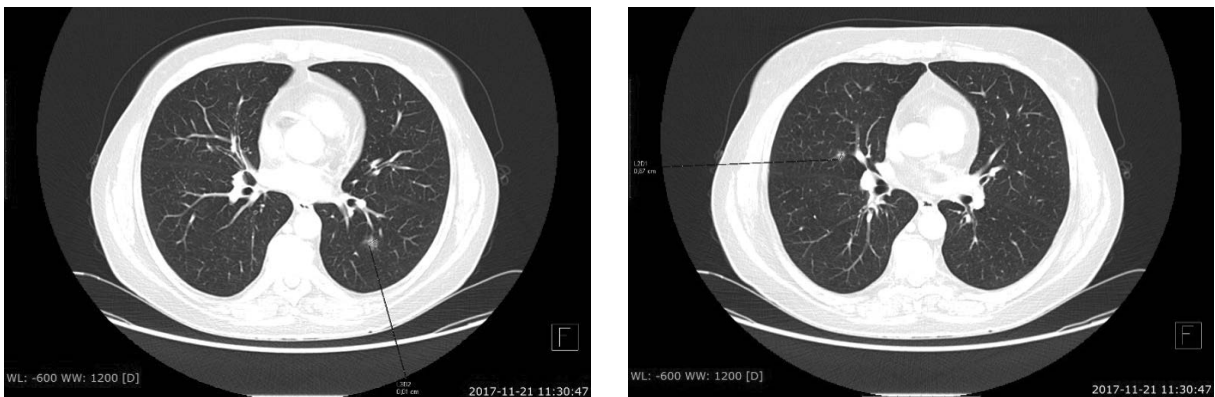
Chora kontynuuje leczenie dabrafenibem i trametynibem w drugiej linii terapii z dobrym efektem terapeutycznym bez działań niepożądanych.



Rycina 1. Tomografia komputerowa wykonana w dniu 11.07.2017 roku — przed rozpoczęciem leczenia systemowego



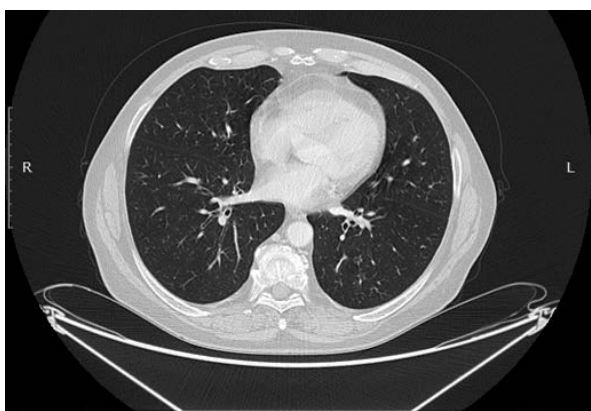
Rycina 2. Tomografia komputerowa wykonana w dniu 11.07.2017 roku — przed rozpoczęciem leczenia systemowego



Rycina 3. Tomografia komputerowa wykonana w dniu 21.11.2017 roku — pierwsza ocena skuteczności leczenia dabrafenibem i trametynibem



Rycina 4. Tomografia komputerowa wykonana w dniu 21.11.2017 roku — pierwsza ocena skuteczności leczenia dabrafenibem i trametynibem



Rycina 5. Tomografia komputerowa wykonana w dniu 14.08.2018 roku — aktualna ocena skuteczności leczenia dabrafenibem i trametynibem



Rycina 6. Tomografia komputerowa wykonana w dniu 14.08.2018 roku — aktualna ocena skuteczności leczenia dabrafenibem i trametynibem

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki PJ i wsp. Czerniaki skóry. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2017; 3 (6): 267–285.
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, indexed in Pubmed: 26037941.
3. Devji T, Levine O, Neupane B, et al. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2017; 3(3): 366–373. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4877.
4. Grob JJ, Long GV, Schadendorf D, et al. Disease kinetics for decision-making in advanced melanoma: a call for scenario-driven strategy trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e522–526.