

Magdalena Piesik¹, Agnieszka Koper^{1, 2}, Krzysztof Koper^{1, 3}

¹Oddział Kliniczny Onkologii A, Centrum Onkologii w Bydgoszczy

²Katedra Onkologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra Chirurgii Onkologicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Zastosowanie długotrwałej terapii systemowej dabrafenibem z trametynibem u 72-letniego pacjenta z przerzutami czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego

Long-term systemic therapy with dabrafenib and trametinib on a 72-year-old patient with CNS melanoma

Adres do korespondencji:

Krzysztof Koper
 Oddział Kliniczny Onkologii A
 Centrum Onkologii w Bydgoszczy
 ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
 e-mail: krzysztof.koper@cm.umk.pl

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy opisano przypadek 72-letniego pacjenta z czerniakiem skóry rozpoznany w stadium IV. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia inhibitorami BRAF/MEK po uprzedniej radioterapii stereotaktycznej. Pomimo złego rokowania związanego z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, wiekiem pacjenta oraz obecnością mutacji BRAF, pacjent przyjmował terapię systemową dabrafenibem z trametynibem przez okres ponad dwóch lat. Zastosowana u chorego linia leczenia pozwoliła na dobrą kontrolę objawów choroby oraz akceptowalną przez pacjenta jakość życia. W badaniach obrazowych wykonywanych w celu monitorowania leczenia obserwowano zmniejszanie się wymiarów zmian przerzutowych przez ponad rok. Terapia skojarzona inhibitorami BRAF/MEK była przez pacjenta dobrze tolerowana, a jedyne zgłaszane przez chorego objawy niepożądane były gorączka, zmęczenie oraz bezsenność. Dolegliwości te nie skutkowały koniecznością redukcji dawki leków lub przerwaniem leczenia.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, OUN, dabrafenib, trametynib, inhibitory BRAF/MEK

ABSTRACT

The described case concerns a 72-year-old patient with skin melanoma diagnosed in stage IV. Despite a poor prognosis related to the presence of CNS metastases, the patient's age and the presence of BRAF mutations, the patient has been treated with Dabrafenib and Trametinib for over two years. The line of treatment applied to the patient allowed for good control of the symptoms of the disease and a quality of life acceptable to the patient. In imaging studies performed to monitor treatment, a reduction in the size of metastatic lesions has been observed for over a year. The combination of BRAF/MEK inhibitors was well tolerated by the patient, and the only side effects reported by the patient were fever and fatigue. However, the complaints reported by the patient did not result in the necessity to reduce the dose of drugs or discontinuing the treatment.

Key words: skin melanoma, CNS, dabrafenib, trametinib, BRAF/MEK inhibitors

Wprowadzenie

Czerniak skóry jest nowotworem złośliwym wytwarzającym się na podłożu komórek melanocytarnych. W Polsce jego współczynnik zachorowalności wynosi 5/100 000. Rocznie wykrywanych jest około 3100 przypadków, z czego około 1500 nowych zachorowań rozpoznaje się w stadiach zaawansowanym lub rozsianym [1]. Każdego roku liczba chorych wzrasta o 3–7% [2]. Czynniki predysponującymi do zachorowania na czerniaka są: rodzinny zespół znamion atypowych, jasna karnacja skóry, promieniowanie UV pochodzenia naturalnego oraz sztucznego [3]. Wskaźniki 5-letnich przeżyć w przypadku stadium miejscowego choroby wynosi 70–95%, w stadium regionalnego zaawansowania — 20–70%, a w procesie uogólnionym — 5–10%. W miejscowym zaawansowaniu choroby podstawą terapii jest chirurgiczne usunięcie zmiany nowotworowej. W przypadku stadium zaawansowania regionalnego dodatkowo stosuje się limfadenektomię. W chorobie uogólnionej, charakteryzującej się rozsiewem do odległych narządów, najczęściej kwalifikuje pacjenta do terapii paliatywnej. Obecność rozsiewu do mózgowia stanowi szczególnie niekorzystny czynnik prognostyczny. Potwierdzenie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) znacznie pogarsza rokowanie, skracając medianę przeżycia całkowitego do 5–7 miesięcy [3]. Do niedawna jedyną możliwością zastosowania paliatywnego leczenia systemowego była chemioterapia, która cechuje się znikomą odpowiedzią w przypadku tego nowotworu. Jediną formą leczenia z zastosowaniem chemioterapii mającą uzasadnienie do stosowania u tych chorych był schemat z dakarbazyną (DTIC). Leczenie to charakteryzowało się jednak niskim stopniem odpowiedzi, a co za tym idzie, słabymi wynikami dotyczącymi przeżycia. Z uwagi na złe rokowanie oraz oporność dotychczasowych schematów leczenia kluczowym było poszukiwanie nowych, skuteczniejszych terapii. Celem stosowania terapii systemowej jest dobra kontrola objawów choroby oraz wydłużenie życia przy zachowaniu jego dobrej jakości [4]. Immunoterapia oraz inne terapie celowane w przedstawianych kolejnych rezultatach badań zapoczątkowały trend w kierunku istotnej poprawy przeżycia przy zachowanym akceptowalnym bezpieczeństwie. Odkrycie szlaku kinaz aktywowanych mitogenami oraz poznanie wpływu zaburzeń tego szlaku na rozwój nowotworów dało początek terapii inhibitorami kinaz. W około 52% czerniaków występuje mutacja somatyczna w genie *BRAF* [5]. Obecność tej mutacji nie tylko nieprzerwanie aktywuje szlak MEK/ERK (*MAP kinase kinase/extracellular signal-regulated kinase*), dając tym samym ciągły sygnał do wzrostu komórkom, ale także wpływa na angiogenezę, inwazję tkanek oraz zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej nowotworu [6]. Obecność mutacji *BRAF* wiąże się z gorszym rokowaniem [7].

Dabrafenib jest selektywnym inhibitorem zmutowanych kinaz BRAF 600, BRAF oraz RAF1 typu dzikiego, natomiast trametinib jest odwracalnym inhibitorem kinazy MEK1 i MEK2. Aktywacja szlaku MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) bierze udział w powstawaniu około 30% wszystkich nowotworów. Nieprzerwana aktywacja kinaz MEK odpowiada za transformację nowotworową na poziomie komórkowym [8]. Zastosowanie obu leków w terapii łączonej przyniosło pozytywny skutek w postaci znacznego wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów oraz wydłużenia okresu bez progresji choroby [9]. Według dostępnych danych literaturowych 52% chorych poddanych leczeniu skojarzonemu przeżyło ponad 2 lata [10]. Jednym z największych wyzwań terapeutycznych jest grupa chorych z rozsiewem czerniaka do mózgowia. W tym przypadku najbardziej optymalnym wydaje się być połączenie radioterapii stereotaktycznej z terapią systemową. Mediana całkowitego przeżycia wzrasta dwukrotnie u pacjentów poddawanych leczeniu radiochirurgicznemu [11]. Terapia celowana z wykorzystaniem inhibitorów BRAF/MEK (BRAFi/MEKi) wyróżnia się na tle pozostałych form leczenia systemowego dobrymi wynikami leczenia pacjentów z przerzutami do OUN [12].

Opis przypadku

Mężczyzna, w wieku 72 lat, został skierowany do Centrum Onkologii w Bydgoszczy z powodu rozpoznanego czerniaka skóry. Zabieg chirurgiczny usunięcia zmiany pierwotnej wykonano w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym im. Ludwika Rydygiera w Toruniu. Ponadto w tym ośrodku wykonano biopsję z węzła wartowniczego. Uzyskany wynik patomorfologiczny potwierdził rozpoznanie: *histmelanoma malignum metastaticum axillae sinistare*.

W dokumentacji z ośrodka pierwotnego, w wykonanych badaniach obrazowych klatki piersiowej, brzucha oraz miednicy uwidoczniło zmianę przerzutową w nadnerczu prawym oraz podejrzenie przerzutów w płucach. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy uwidoczniło 4 zmiany przerzutowe wielkości do 2 cm. Z chorób współtowarzyszących odnotowano dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze. W badaniu przedmiotowym nie wykazano istotnych odchyleń. Pacjent nie prezentował objawów neurologicznych. Stan ogólny według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oceniono na 1. W maju 2019 roku wykonano magnetyczny rezonans (MR) głowy z kontrastem i bez niego, w którym zobrazowano obustronnie liczne ogniska przerzutowe, z czego największe do 18 mm w płacie skroniowym prawym.

Decyzją Komisji ds. Leczenia Nowotworów Ośrodkowego Układu Nerwowego pacjent został zakwali-

fikowany do radiochirurgii radykalnej przerzutów do mózgowia. Następnie w maju 2019 roku w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii w Bydgoszczy napromieniono ogniska T01-T10 jedną frakcją o mocy 6 MeV 20 Gy.

W przeprowadzonej analizie genetyczno-molekularnej tkanki nowotworowej wykryto w wyizolowanym DNA mutację w genie *BRAF* p. Val600Glu (c.1799T>A). Decyzją Komisji ds. Leczenia Nowotworów Skóry i Czerniaka z maja 2019 roku pacjenta zakwalifikowano do paliatywnego leczenia systemowego w ramach programu lekowego.

W czerwcu 2019 roku rozpoczęto terapię. Ze względu na obecność przerzutów do OUN oraz obecność mutacji w genie *BRAF* pacjenta zakwalifikowano do leczenia dabrafenibem z trametynibem. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przed pierwszym podaniem nie wykazano istotnych odchyłań. Nieprawidłowości w wyjściowej morfologii:

- niedokrwistość normocytarna z poziomem hemoglobiny 11,9 g/dl,
- leukocytoza 12,72 G/l z neutrofilią 9,24 G/l,
- trombofilia 362 G/l.

Dawkowanie poszczególnych leków w terapii było zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Pacjent spełniał wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego, nie spełnił żadnego kryterium wyłączenia.

Monitorowanie leczenia odbywało się zgodnie z zapisem programu lekowego co 14–18 tygodni w przypadku TK klatki piersiowej oraz TK jamy brzusznej, oraz co 8–14 tygodni w przypadku MR głowy.

W trakcie trzeciego miesiąca terapii lekami wykonano pierwsze badania oceniające skuteczność prowadzonej terapii. W MR głowy wyznaczono TARGETY wynoszące odpowiednio: TARGET 1 — 11 mm oraz TARGET 2 — 6 mm. Odpowiedź według obowiązujących kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) oceniono jako częściową remisję (PR, *partial remission*). W badaniu TK jamy brzusznej oraz klatki piersiowej, w porównaniu do badania z maja 2019 roku wyszczególniono kolejno: w płucu prawym — prawie całkowita regresja zmian, prawdopodobnie zmiany pozapalne; w lewym dole pachowym węzeł chłonny 12 mm — wcześniej 25 mm (TARGET 1); nadnerczu prawym guzek oceniono jako stabilny.

Według skali RECIST 1.1 odpowiedź oceniono jako PR. Klinicznie podczas wizyty stan pacjenta oceniano jako dobry. Chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości związanych z leczeniem. Kontynuowano terapię bez modyfikacji dawki. W tabeli 1 i na rycinach 1–3 przedstawiono wyniki wszystkich wykonanych w trakcie trwania leczenia kontrolnych badań obrazowych.

W trakcie kolejnej wizyty w maju 2020 roku pacjent zgłosił ogólne osłabienie oraz okresowe wzrosty temperatury do 37,5°C. Z relacji rodziny wynika, że objawy te

rozpoczęły się tuż po włączeniu leczenia i występowały z częstością co kilka tygodni oraz ustępowały samoistnie po około trzech dniach — bez konieczności stosowania leków przeciwgorączkowych. W trakcie wykonywanych pomiarów temperatury podczas badania przedmiotowego ciepłota ciała pacjenta wynosiła 36,7°C. Nie zaobserwowano przeciwwskazań do podania leków ani wskazań do zmniejszenia ich dawki.

Ze względu na sytuację epidemiologiczną związaną z wirusem SARS-CoV-2 podjęto decyzję o wydaniu pacjentowi leków na kolejne 2 miesiące. Następnie w czerwcu 2020 roku odbyła się zaplanowana konsultacja kardiologiczna w celu oceny ewentualnej kardiotoxyczności leku. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła 65%, nie określono przeciwwskazań do dalszej terapii oraz negatywnego wpływu leczenia na mięsień sercowy.

Pacjent pierwszy raz zgłosił problem ze snem podczas wizyty we wrześniu 2020 roku. Otrzymał lek nasenny z grupy imidazopirydyn. Ponadto zgłosił utrzymujące się od dłuższego czasu umiarkowane osłabienie oraz zmęczenie. Podawane przez chorego dolegliwości nie skutkowały przerwaniem leczenia oraz koniecznością redukcji dawki. Dobra tolerancja leczenia pozwoliła na stosowanie terapii bez zmiany dawki oraz bez przerwy od leku do września 2021 roku.

W trakcie wizyty w września 2021 roku zakończono leczenie z uwagi na progresję w badaniach obrazowych. W wykonanym badaniu TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej wymiary wyznaczonych TARGETÓW wynosiły odpowiedni: TARGET 1 — 5 mm, TARGET 2 — 17 × 14 mm, dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, *superoxide dismutase*) — 22 mm. W badaniu MR głowy uwidoczniono nowe ognisko przerzutowe. Wobec powyższego choremu przedstawiono dalsze możliwości terapeutyczne. Na wyraźną prośbę pacjenta podjęto decyzję o zaniechaniu kwalifikacji do kolejnej linii systemowej terapii paliatywnej. Pacjent uzasadniał swoją decyzję osłabieniem oraz obawą przed pogorszeniem stanu ogólnego i utratą dobrej jakości życia.

Podczas kolejnej wizyty w Poradni Onkologicznej CO w październiku 2021 roku ponownie przeprowadzono rozmowę z pacjentem odnośnie do możliwości dalszego postępowania terapeutycznego. Pomimo argumentów przemawiających za próbą podjęcia terapii drugiej linii — immunoterapii, pacjent ponownie wyraził wolę odstąpienia od dalszego systemowego leczenia onkologicznego. Decyzję tę uzasadnił poprawą samopoczucia od czasu zakończenia terapii oraz obawą przed pogorszeniem ogólnej sprawności. Wobec powyższego pacjenta skierowano do Poradni Onkologicznej CO w celu konsultacji oraz ewentualnej kwalifikacji do ponownej radioterapii paliatywnej.

W listopadzie 2021 roku odbyła się konsultacja w Poradni Onkologicznej CO, w trakcie której pacjenta

Tabela 1. Badania obrazowe oceniające skuteczność terapii oraz wnioski

TK klatki piersiowej oraz brzucha	Sierpień 2019	TARGET 1 — 12 mm TARGET 2 — 23 × 16 mm SOD — 35 mm odpowiedź PR
MR głowy	Sierpień 2019	TARGET 1 — 11 mm TARGET 2 — 6 mm SOD — 17 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Październik 2019	TARGET 1 — 9 mm TARGET 2 — 18 × 11 mm SOD — 27 mm odpowiedź PR
MR głowy	Październik 2019	TARGET 1 — 7 mm TARGET 2 — 5 mm SOD — 12 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Grudzień 2019	TARGET 1 — 9 mm TARGET 2 — 18 × 8 mm SOD — 27 mm odpowiedź PR
MR głowy	Grudzień 2019	TARGET 1 — 6 mm TARGET 2 — 5 mm SOD — 11 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Marzec 2020	TARGET 1 — 7 mm TARGET 2 — 17 × 8 mm SOD — 24 mm odpowiedź PR
MR głowy	Marzec 2020	TARGET 1 — 4,5 mm TARGET 2 — 4 mm SOD — 8,5 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Maj 2020	TARGET 1 — 6 mm TARGET 2 — 15 × 6 mm SOD — 21 mm odpowiedź PR
MR głowy	Maj 2020	TARGET 1 — 4 mm TARGET 2 — 3,6 mm SOD — 7,6 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Sierpień 2020	TARGET 1 — 6 mm TARGET 2 — 15 × 6 mm SOD — 21 mm odpowiedź PR
MR głowy	Sierpień 2020	TARGET 1 — 3 mm TARGET 2 — 3,5 mm SOD — 6,5 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Listopad 2020	TARGET 1 — 4 mm TARGET 2 — regresja zmiany SOD — 4 mm odpowiedź PR
MR głowy	Listopad 2020	TARGET 1 — 3 mm TARGET 2 — 3,5 mm SOD — 6,5 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Luty 2021	TARGET 1 — 5 mm TARGET 2 — regresja zmiany SOD — 5 mm odpowiedź PR

MR głowy	Luty 2021	TARGET 1 — 3 mm TARGET 2 — 3,5 mm SOD — 6,5 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Czerwiec 2021	TARGET 1 — 5 mm TARGET 2 — 9 × 8 mm Odnowiła się zmiana T2 w prawym nadnerczu SOD — 14 mm odpowiedź PR
MR głowy	Maj 2021	TARGET 1 — 4 mm TARGET 2 — 4 mm SOD — 8 mm Nie uwidoczniono nowych zmian
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Sierpień/Wrzesień 2021	TARGET 1 — 5 mm TARGET 2 — 17 × 14 mm SOD — 22 mm progresja
MR głowy	Sierpień/Wrzesień 2021	TARGET 1 — 9 mm TARGET 2 — 8 mm W korze lewego płata czołowego widoczne ognisko śr. 4,5 mm o wysokim sygnale w T1 — może odpowiadać świeżej zmianie ogniskowej Progresja
TK klatki piersiowej oraz brzucha	Grudzień 2021	TARGET 1 — 5 mm TARGET 2 — 30 × 23 mm SOD — 30 mm, progresja
MR głowy	Grudzień 2021	TARGET 1 — 20 mm TARGET 2 — 10 mm Uwidoczniono nowe zmiany Progresja

MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; SOD (*superoxide dismutase*) — dysmutaza ponadtlenkowa; TK — tomografia komputerowa

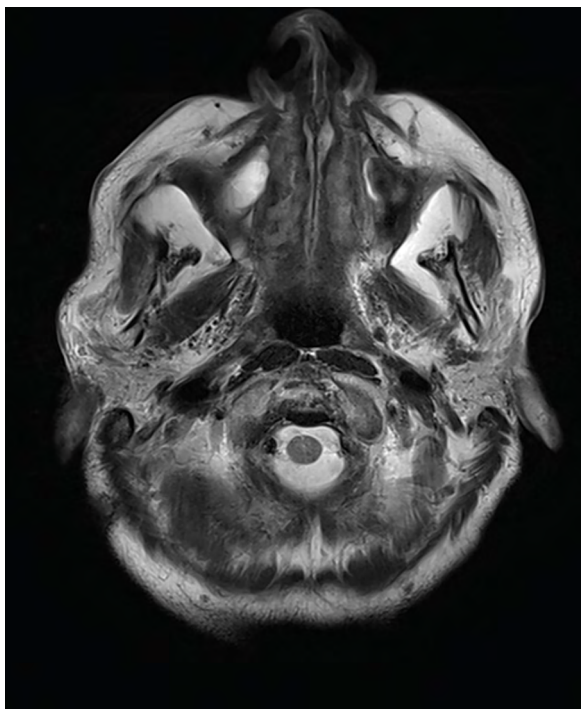
zakwalifikowano do radioterapii nowych zmian przerzutowych w OUN. Chorego hospitalizowano na Oddziale Klinicznym Radioterapii CO, w którym wykonano zabieg radioterapii stereotaktycznej w jednej frakcji. Po zabiegu wykonano kolejne badania obrazowe (grudzień 2021), w których uwidoczniono progresję choroby. W badaniu MR głowy uwidoczniono nowe zmiany przerzutowe oraz powiększenie wymiarów zmian wyjściowych. W badaniu TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej suma największych wymiarów zmian uległa dwukrotnemu powiększeniu (SOD — 30 mm).

Następnie w grudniu 2021 roku pacjent zgłosił się do Poradni Onkologicznej CO. W trakcie wizyty przedyskutowano wyniki aktualnych badań obrazowych oraz potwierdzono dalszą progresję choroby. W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym stwierdzono pogorszenie stanu ogólnego, pacjent zgłosił konieczność pomocy osób trzecich przy codziennych czynnościach oraz postępujące zmęczenie. W związku z powyższym utrzymano decyzję o zaniechaniu dalszego leczenia przyczynowego. Zalecono dalsze leczenie objawowe w ramach zespołu domowej opieki paliatywnej. Rodzina poinformowała o zgonie pacjenta w styczniu 2022 roku.

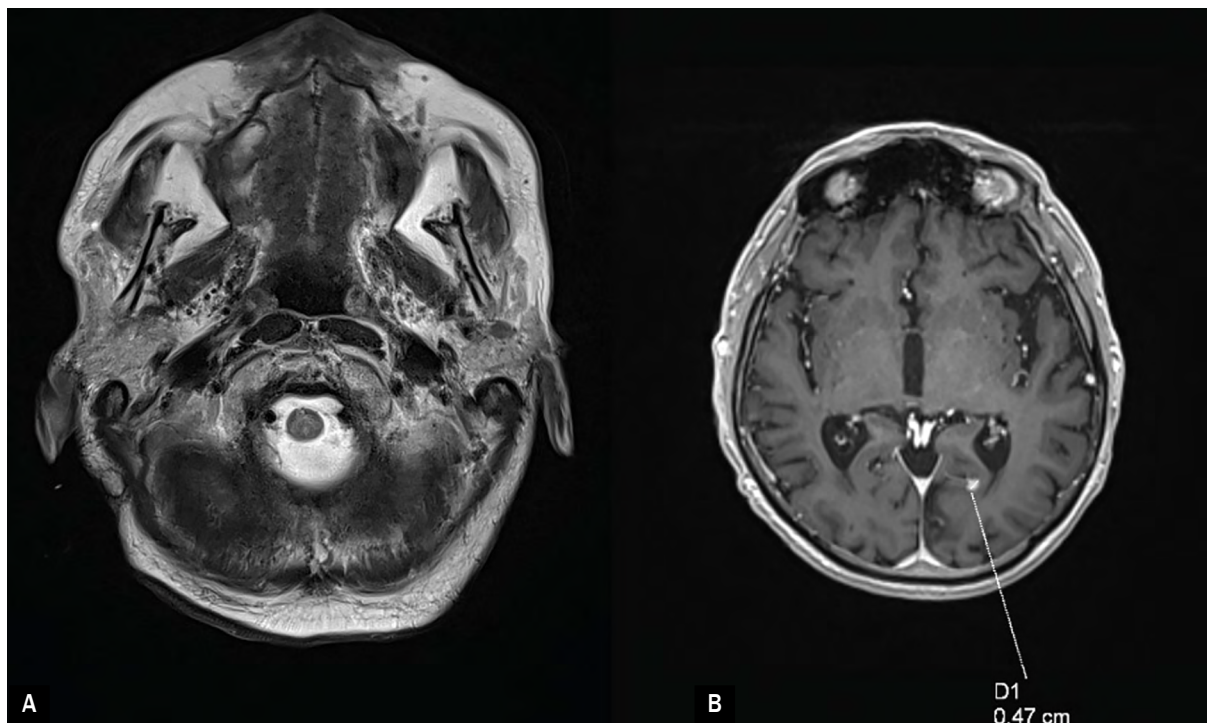
Podawane przez pacjenta objawy, czyli gorączka oraz osłabienie, najprawdopodobniej związane były z zastosowanymi w terapii lekami dabrafenib [13] oraz trametynib [14]. W trakcie terapii skojarzonej prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki u pacjenta jest wyższe niż w monoterapii. W badaniu klinicznym BRF113220 porównującym terapię skojarzoną lekami z monoterapią dabrafenibem gorączkę częściej obserwowano u chorych poddanych terapii skojarzonej [15]. W badaniu klinicznym COMBI-d gorączka również była najczęściej występującym działaniem niepożądanym [10]. Według danych z charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) terapię należy przerwać, gdy temperatura ciała pacjenta osiągnie wartość co najmniej 38°C (leczenie dabrafenibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz leczenie dabrafenibem i trametynibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu). W przypadku nawrotu terapię można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy wówczas rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak: ibuprofen, acetaminofen bądź paracetamol. Ponadto należy ocenić stan chorego pod kątem występowania infekcji oraz wznowić podawanie leku po ustąpieniu



Rycina 1. Magnetyczny rezonans głowy z kontrastem i bez niego, wykonany w sierpniu 2019 roku w trakcie trzeciego miesiąca leczenia



Rycina 2. Magnetyczny rezonans głowy z kontrastem i bez niego, wykonany w listopadzie 2020 roku — najmniejszy obrazowany wymiar zmian



Rycina 3A, B. Magnetyczny rezonans głowy z kontrastem i bez niego, wykonany we wrześniu 2021 roku — progresja

gorączki, a w uzasadnionych przypadkach dokonać redukcji dawki.

W trakcie całego procesu terapeutycznego opisywanego pacjenta nie wystąpiła konieczność przerwania podawania leków. Chorego dwukrotnie konsultowano kardiologicznie w celu oceny pod kątem ewentualnej kardiotoxyczności terapii. Zarówno w sierpniu 2020 roku, jak i lutym 2021 roku LVEF pacjenta wynosiła 65%. Terapia skojarzona preparatami dabrafenibem z trametynibem predysponuje do wystąpienia incydentów zakrzepowo zatorowej. Ze względu na dobry stan ogólny pacjenta oraz brak objawów choroby profilaktykę żylną choroby zakrzepowo-zatorowej, w postaci podskórnych iniekcji heparyną drobnocząsteczkową, włączono dopiero w czerwcu 2021 roku. Również zgłaszane przez pacjenta zmęczenie oraz osłabienie występują w piśmiennictwie jako jedno z najczęściej pojawiających się działań niepożądanych terapii skojarzonej [10]. Inną grupą możliwych do wystąpienia działań niepożądanych terapii inhibitorami BRAF/MEK są powikłania ze strony szpiku kostnego. Niedokrwistość określana jest jako częste działanie niepożądane terapii (dane z ChPL). Przy rozpoczęciu leczenia przez chorego oraz przez cały okres trwania terapii w kontrolnych wynikach laboratoryjnych obserwowano niedokrwistość o zmiennym stopniu nasilenia, jednak największy spadek hemoglobiny zaobserwowano we wrześniu 2021 (hemoglobina 9,1 g/dl). W badaniu morfologii z rozmazem z grudnia 2021 roku zaobserwowano leukocytozę ze wzrostem odsetka neutrofilów, mogła być związana z przyjmowaniem w tym okresie zwiększonej dawki glikokortykosteroidów zażywanych w celu zmniejszenia obrzęku OUN.

Dyskusja

Wybór metody leczenia systemowego, na podstawie stadium choroby, sygnatury molekularnej oraz obecności przerzutów do mózgowia, najprawdopodobniej wpłynął pozytywnie na długość okresu odpowiedzi na leczenie opisywanego pacjenta. Wyniki badań porównujących terapię skojarzoną lekami z monoterapią lub z chemioterapią dakarbazyną wykazują, że połączenie dabrafenibu z trametynibem znacznie wydłuża przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) pacjentów. W badaniu BREAK-3 III fazy porównano skutki leczenia dabrafenibem z dakarbazyną. Mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS, *progression free survival*) była niemal dwukrotnie dłuższa w przypadku leczenia dabrafenibem [16]. W badaniu METRIC zaobserwowano trzykrotny wzrost PFS u pacjentów leczonych trametynibem w porównaniu do leczenia chemioterapią [14]. Połączenie obu leków w porównaniu do monoterapii dabrafenibem zostało opisane w badaniu

klinicznym COMBI-d. Zarówno długość życia bez progresji jak i przeżycie całkowite były nieporównywalnie dłuższe w przypadku terapii łączonej. Terapia skojarzona pozwala uzyskać szybszą odpowiedź na leczenie oraz poprawę jakości życia u dużego odsetka pacjentów. Szybko narastająca odporność na leczenie często nie pozwala jednak utrzymać efektu terapeutycznego w sposób długotrwały [12].

Obecność przerzutów do OUN wpływa negatywnie na rokowanie. W porównaniu z innymi ścieżkami terapii systemowej, leczenie kombinowane inhibitorami BRAF oraz MEK wydaje się dla tych pacjentów najkorzystniejszą opcją. W badaniu III fazy, z którego wyłączeni byli pacjenci z rozsiewem do OUN, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 12–14 miesięcy. Z kolei u pacjentów z potwierdzonym rozsiewem do OUN mediana wyniosła 6 miesięcy [17, 18]. Wynik badania II fazy BREAK-MB oceniające 172 chorych na czerniaka skóry z przerzutami do mózgowia poddawanych leczeniu dabrafenibem określił medianę przeżycia całkowitego na ponad 8 miesięcy [19]. Do tego badania włączano jedynie pacjentów bezobjawowych. W badaniu klinicznym II fazy COMBI-MB, w którym oceniono skuteczność dabrafenibu z trametynibem, określono wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie na poziomie 56–59%, a medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie jako 6 miesięcy [10]. Badanie COMBI-MB pozwalało na uczestnictwo pacjentów objawowych oraz bezobjawowych. Zakwalifikowanie pacjenta do radioterapii stereotaktycznej najprawdopodobniej pozytywnie wpłynęło na PFS opisywanego przypadku. Według piśmiennictwa, u odpowiednio zakwalifikowanych do radiochirurgii chorych skuteczność miejscową w postaci braku progresji w obrębie napromienianej objętości udaje się osiągnąć u 90–95% pacjentów [20]. Występowanie objawowych przerzutów do mózgowia wiąże się ze szczególnie poważnym rokowaniem, mediana OS u tych pacjentów wynosi średnio od 3 do 4 miesięcy [12].

Podsumowanie

Przedstawiony powyżej przypadek kliniczny podkreśla znaczenie nowoczesnej diagnostyki, w szczególności wykonywania badań genetyczno-molekularnych w celu kwalifikacji do odpowiedniej terapii biologicznej. W przypadku potwierdzenia *BRAF* najbardziej optymalnym wydaje się być zastosowanie inhibitorów BRAF/MEK. Ostateczna decyzja o kształcie leczenia systemowego zależna jest jednak od całościowego profilu pacjenta. Zastosowanie inhibitorów BRAF oraz MEK w terapii paliatywnej pacjentów znacząco wydłużyło PFS oraz OS przy zachowanej dobrej jakości życia.

Opisywany przypadek pokazuje także, że w odniesieniu do zaawansowanego czerniaka z przerzutami

do OUN terapia skojarzona BRAFi/MEKi daje jedne z najlepszych odpowiedzi na leczenie. Ponadto zastosowanie dabrafenibu oraz trametynibu nie wiąże się z wysoką toksycznością, może być dobrze tolerowane nawet przez osoby starsze co wpływa na utrzymanie dobrej jakości życia.

Piśmiennictwo

- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanomas. *Oncology in Clinical Practice*. 2017; 13: 241–258.
- Erdei E, Torres SM. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10(11): 1811–1823, doi: 10.1586/era.10.170, indexed in Pubmed: 21080806.
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanoma-diagnostic guidelines in 2016. *Oncology in Clinical Practice*. 2015; 11: 216–231.
- Adamowicz K. Skuteczność terapii anty-BRAF i anty-MEK w leczeniu czerniaka z przerzutami wielonarządowymi — opis przypadku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2019; 5: 1–4.
- Rajkumar S, Watson IR. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 2015; 161(7): 1681–1696, doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044, indexed in Pubmed: 26091043.
- Maurer G, Tarkowski B, Baccarini M. Raf kinases in cancer-roles and therapeutic opportunities. *Oncogene*. 2011; 30(32): 3477–3488, doi: 10.1038/onc.2011.160, indexed in Pubmed: 21577205.
- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29(10): 1239–1246, doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327, indexed in Pubmed: 21343559.
- Sullivan RJ. *Anticancer Research. BRAF Targets in Melanoma. Biological Mechanisms, Resistance, and Drug Delivery*. Springer Science + Business Media, New York 2015: 204.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372(1): 30–39, doi: 10.1056/NEJMoa1412690, indexed in Pubmed: 25399551.
- Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology*. 2017; 28(7): 1631–1639, doi: 10.1093/annonc/mdx176.
- Davies MA, Liu P, McIntyre S, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011; 117(8): 1687–1696, doi: 10.1002/cncr.25634, indexed in Pubmed: 20960525.
- Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Sledz M, et al. Management of melanoma metastases in the brain. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2019; 69(3-4): 86–96, doi: 10.5603/njo.2019.0018.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839): 358–365, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X, indexed in Pubmed: 22735384.
- Robert C, Flaherty K, Nathan P, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*. 2019; 109: 61–69, doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.015.
- Long GV, Eroglu Z, Infante J, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma who received dabrafenib combined with trametinib. *J Clin Oncol*. 2018; 36(7): 667–673, doi: 10.1200/JCO.2017.74.1025, indexed in Pubmed: 28991513.
- Hauschild A, Grob J, Demidov L, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15_suppl): 9013–9013, doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9013.
- Tawbi HA, Boutros C, Kok D, et al. New era in the management of melanoma brain metastases. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38: 741–750, doi: 10.1200/EDBK_200819, indexed in Pubmed: 30231345.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2016; 27: vi575, doi: 10.1093/annonc/mdw435.37.
- Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(11): 1087–1095, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70431-X, indexed in Pubmed: 23051966.
- Yu C, Chen JCT, Apuzzo MLJ, et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(5): 1277–1287, doi: 10.1016/s0360-3016(01)02772-9, indexed in Pubmed: 11955740.