

Łukasz Galus, Jacek Mackiewicz

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Całkowita odpowiedź w wyniku zastosowanego leczenia inhibitorami BRAF i MEK u chorego na czerniaka z przerzutami do mózgu

A patient with multiple metastases to the central nervous system treated with BRAF and MEK inhibitors with complete response

Adres do korespondencji:

Łukasz Galus
 Oddział Onkologii Klinicznej
 i Doświadczalnej, Szpital Kliniczny
 im. Heliodora Święcickiego
 Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,
 ul. Grunwaldzka 16/18, 60-101 Poznań,
 tel.: 61 854 79 11,
 e-mail: lukasz_galus@wp.pl

STRESZCZENIE

Przerzuty czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są poważnym problemem i znacznie pogarszają rokowanie chorych. Według doniesień naukowych zmiany w omawianej lokalizacji występują u około 30–40% chorych, a według danych autopsyjnych ich częstość jest jeszcze większa. Pomimo znacznego rozwoju w ostatnich latach nowoczesnych terapii, takich jak terapia celowana i immunoterapia, oraz możliwości ich łączenia z metodami miejscowymi — leczeniem chirurgicznym czy radioterapią, wyniki leczenia chorych na czerniaka z przerzutami do OUN wciąż pozostają niesatysfakcjonujące. W niniejszej pracy opisano przypadek 61-letniego chorego na czerniaka z mnogimi przerzutami do OUN będącego pod opieką Kliniki Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Chory w pierwszej kolejności został poddany skojarzonej immunoterapii ipilimumabem z niwolumabem, jednak w kontrolnej tomografii komputerowej wykonanej po czterech podaniach leków stwierdzono progresję i jednocześnie pierwotną oporność na zastosowaną terapię. W ramach drugiej linii leczenia chorego zakwalifikowano do leczenia dabrafenibem z trametynibem. W pierwszym kontrolnym tomografie komputerowym stwierdzono częściową odpowiedź w wyniku zastosowanego leczenia, natomiast w kolejnym całkowitą odpowiedź. Chory pozostaje w leczeniu z utrzymującą się całkowitą odpowiedzią i czasem wolny od progresji dłuższym niż mediana dla chorych z przerzutami w OUN poddanych terapii celowanej. Leczenie chorych z przerzutami czerniaka do OUN obecnie opiera się na immunoterapii oraz terapii celowanej inhibitorami BRAF i MEK. Dane dotyczących skuteczności wspomnianych leków pochodzą często z małych badań klinicznych przeznaczonych tylko dla tych chorych. W celu poprawy wyników leczenia konieczna jest identyfikacja biomarkerów, na podstawie których chorzy będą otrzymywali skuteczną terapię. Istotne jest również przeprowadzenie odpowiednich, dużych badań klinicznych z randomizacją, oceniających skuteczność terapii u tych chorych.

Słowa kluczowe: czerniak, OUN, przerzuty, terapia celowana, immunoterapia

ABSTRACT

Melanoma metastasis to the CNS (central nervous system) is a serious problem and significantly worsens the prognosis of patients. According to the literature data, metastases in the discussed location occur in about 30–40% of patients, and according to the autopsy data, their frequency is even higher. Despite the significant development of modern therapies in recent years, such as targeted therapy and immunotherapy, and the possibility of combining them with local methods such as surgery or radiotherapy, the results of treatment of patients with melanoma with metastases to the CNS are still unsatisfactory. The subject of this study is a 61-year-old patient with melanoma with multiple CNS metastases under the care of the Clinical and Experimental Oncology Clinic of the Medical University in Poznań. The patient was first treated with the combined immunotherapy of ipilimumab with nivolumab, but the control CT scan performed after four drug administrations showed progression and, at the same time, primary resistance to the applied therapy. As part of the second line of treatment, the patient was qualified

for treatment with dabrafenib and trametinib. The first follow-up CT scan showed partial remission of the disease, while the next — complete remission. The patient remains in treatment with a complete remission of lesions and a response time exceeding the median PFS for patients with CNS metastases. Treatment of patients with metastases of melanoma to the CNS is currently based on immunotherapy as well as targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. Data on the effectiveness of these drugs often come from small clinical trials dedicated only to such patients. In order to improve treatment outcomes, it is necessary to identify biomarkers on the basis of which patients will receive effective therapy. It is also important to conduct appropriate, large randomized clinical trials to assess the effectiveness of therapy in these patients.

Copyright © 2022 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Key words: melanoma, CNS, metastases, targeted therapy, immunotherapy

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. E: E7-E10

Wprowadzenie

Obecność przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka jest częstym i poważnym problemem w sposób istotny pogarszającym rokowanie. Szacuje się, że częstość ich występowania wynosi 30–40%, natomiast według danych pochodzących z autopsji odsetek ten jest znacznie większy [1]. W terapii chorych na czerniaka w takim właśnie stadium wykorzystywane są metody miejscowe tj. radioterapia oraz leczenie operacyjne oraz nowoczesne metody leczenia systemowego w postaci immunoterapii oraz terapii celowanej. U pacjentów z rozsiewem choroby w mózgowiu poddanych wyłącznie napromienianiu całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*) mediana przeżycia wynosi 12–20 tygodni, a odsetek przeżyć rocznych nie przekracza 13% [1]. Metoda ta ze względu na brak pozytywnego wpływu na długość przeżycia i powikłania leczenia nie jest obecnie standardowym postępowaniem. W wyselekcjonowanej grupie chorych z ograniczonymi zmianami w mózgowiu długość przeżycia zwiększała się w wyniku zastosowania leczenia operacyjnego, radioterapii stereotaktycznej oraz w wyniku stosowania leczenia farmakologicznego [1].

Opis przypadku

W maju 2021 roku do Kliniki Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu został przyjęty 61-letni chory po biopsji wycinającej czerniaka skóry pleców. W badaniu histopatologicznym stopień zaawansowania został określony na pT4b według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC 8). Głębokość nacieku według skali Breslow wynosiła 10 mm. Chory był poddany radykalizacji miejscowej oraz biopsji węzła wartowniczego dołu pachowego prawego. W badaniu histopatologicznym przeprowadzonym po wymienionym zabiegu stwierdzono przerzut czerniaka w 1. węzle chłonnym, wielkości 3 mm, nienaciekający torebki węzła. Stan ogólny chorego był dobry, nie zgłaszał on żadnych dolegliwości, a jego wywiad chorobowy był obciążony jedynie dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. W związku z tym chory został poddany procedurom

kwalifikacji do leczenia uzupełniającego. W wykonanej tomografii komputerowej stwierdzono rozsiew choroby nowotworowej w postaci mnogich zmian przerzutowych w strukturach nadnamiotowych mózgowia, wielkości do 12 mm oraz pojedyncze ognisko w mózdku wielkości 6 mm. W związku ze stwierdzeniem obecności mutacji *BRAF V600E* u chorego były możliwe dwie ścieżki terapeutyczne — immunoterapia i terapia celowana inhibitorami BRAF i MEK (BRAFi/MEKi). Przez cały okres kwalifikacji do leczenia chory pozostawał bezobjawowy, a stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 225 U/l, co stanowiło górną granicę normy dla tego parametru. Chorego zakwalifikowano do immunoterapii ipilimumabem z niwolumabem, którą rozpoczął w lipcu 2021 roku. Otrzymał 4 kursy. Podczas leczenia chory czuł się dobrze, nie wystąpiły u niego żadne niepokojące objawy ani odchylenia w badaniach laboratoryjnych. Pomimo dobrej tolerancji i braku jakichkolwiek objawów w kontrolnym tomografie komputerowym stwierdzono progresję choroby. Uwidoczniono więcej zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zarówno w strukturach nadnamiotowych, jak i podnamiotowych. Ponadto obecne już wcześniej ogniska powiększyły się do wymiaru 16 mm. W związku z tym zdecydowano o kwalifikacji chorego do leczenia drugiej linii BRAFi/MEKi (dabrafenib, trametinib). W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych oraz na podstawie przeprowadzonej konsultacji kardiologicznej i okulistycznej u chorego nie stwierdzono przeciwwskazań do wdrożenia leczenia. Chory rozpoczął terapię we wrześniu 2021 roku. Już w pierwszym miesiącu terapii wystąpiło najbardziej charakterystyczne działanie niepożądane, czyli gorączka do 39°C. Objaw ten ustąpił w ciągu 3 dni po odstawieniu dabrafenibu z trametinibem i zastosowaniu paracetamolu. ze względu na 3-krotne wystąpienie wysokiej gorączki w ciągu jednego miesiąca, zdecydowano jednak o redukcji dawki dabrafenibu od drugiego kursu leczenia o 1. stopień, czyli do 100 mg co 12 godzin. Od momentu zmiany dawkowania do chwili obecnej u chorego gorączka nie powtórzyła się oraz nie wystąpiły żadne inne działania niepożądane. Chory dobrze toleruje leczenie. W pierwszym kontrol-

nym tomografie komputerowym wykonanym w styczniu 2022 roku stwierdzono znaczną regresję ilości i wielkości opisywanych wcześniej zmian przerzutowych. W kolejnych dwóch kontrolnych badaniach, czyli w kwietniu i lipcu 2022 stwierdzono całkowitą odpowiedź w wyniku zastosowanego leczenia.

Dyskusja

Pomimo dynamicznego rozwoju możliwości terapeutycznych u chorych na zaawansowanego czerniaka obecność zmian przerzutowych w mózgowiu wyraźnie pogarsza rokowanie. Istotnym elementem jest wybór sekwencji terapii u chorych z obecną mutacją w genie *BRAF V600*, czyli immunoterapia vs. terapia celowana w pierwszej linii leczenia. Negatywny wpływ przerzutów do OUN na rokowanie był często powodem wykluczenia chorych z głównych, rejestracyjnych badań klinicznych. Wiedza na temat skuteczności immunoterapii czy terapii celowanych wśród takich populacji pochodzi z wyników badań przeznaczonych dla takich chorych. Jest ich niewiele i najczęściej są przeprowadzone w niewielkich grupach chorych.

Jednym z badań dla chorym z przerzutami do OUN jest ABC — II fazy, z randomizacją porównującą skuteczność niwolumabu ze skojarzeniem niwolumabu i ipilimumabu. Włączono do niego 72 chorych, którzy zostali zrandomizowani do 1 z 3 ramion. Pierwszą grupę stanowiło 35 bezobjawowych chorych, nieleczonych za pomocą chirurgii ani radioterapii, którzy otrzymali ipilimumab z niwolumabem. Do drugiego ramienia zrandomizowano 25 bezobjawowych chorych, również nieleczonych metodami miejscowymi, którzy zostali zakwalifikowani do terapii niwolumabem w monoterapii. Pozostałych 16 chorych prezentujących objawy przerzutów w OUN i/lub poddanych leczeniu miejscowemu i/lub z rozpoznaniem zajęcia opon mózgowo rdzeniowych tworzyło trzecie ramię badania, w którym również był podawany niwolumab w monoterapii. W analizie wyników uzyskanych z pierwszych dwóch wymienionych ramion wykazano zdecydowaną przewagę skojarzenia ipilimumabu z niwolumabem nad monoterapią niwolumabem w zakresie odsetka odpowiedzi wewnątrzczaszkowych. U chorych otrzymujących skojarzoną immunoterapię wyniósł on 59%. Jest to wynik porównywalny z odsetkiem odpowiedzi uzyskanym w badaniu rejestracyjnym ipilimumabu z niwolumabem, Chekmate 067, które było dedykowane chorym bez przerzutów do OUN. Odsetek odpowiedzi w ramieniu, w którym chorzy otrzymywali monoterapię niwolumabem, wyniósł już tylko 21%. Dodatkowo istotna przewaga została również zanotowana w zakresie 5-letniego odsetka przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*), który był wyższy u chorych otrzymujących terapię skojarzoną — 52% vs. 14%. Odsetek 5-letniego przeżycia całko-

witego (OS, *overall survival*) również był wyższy u tych chorych — 54% i 34%. Omawiane badanie wskazuje na potencjalnie dużą korzyść ze stosowania immunoterapii ipilimumabem z niwolumabem w porównaniu do monoterapii niwolumabem u chorych z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN [2, 3].

Następnym ważnym badaniem dotyczącym immunoterapii chorych na czerniaka z przerzutami do OUN jest niewielkie badanie Ca209-204, w którym chorzy otrzymywali połączenie ipilimumabu z niwolumabem. Do jednego ramienia włączano chorych bez objawów neurologicznych, do drugiego z objawami — w tej grupie dozwolone było otrzymywanie dodatkowo maksymalnie 4 mg deksametazonu. Odsetek odpowiedzi wewnątrzczaszkowych w pierwszej z wymienionych podgrup wyniósł 54,4%, natomiast w drugiej 22,2%. Różnica została wykazana również w zakresie wewnątrzczaszkowego PFS. W pierwszym z ramion mediana wewnątrzczaszkowego PFS nie została osiągnięta (20-miesięczna mediana okresu obserwacji), natomiast w drugim wyniosła 1,2 miesiąca. Powyższe dane wskazują na szczególną skuteczność ipilimumabu z niwolumabem u chorych z bezobjawowymi przerzutami do OUN [4].

Kolejnym ważnym badaniem u chorych z przerzutami czerniaka do OUN jest wieloośrodkowe, otwarte badanie drugiej fazy Combi-MB bez randomizacji. Poddano w nim ocenie skuteczność terapii celowanej dabrafenibem w połączeniu z trametynibem. Z badania byli wykluczeni chorzy z przerzutami do opon mózgowo-rdzeniowych oraz ze zmianami o średnicy powyżej 4 cm. U chorych bez objawów neurologicznych, niepoddanych wcześniej leczeniu miejscowemu odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 58%, w grupie chorych bezobjawowych, ale poddanych dodatkowo leczeniu miejscowemu — 56%, natomiast u chorych z objawami ze strony przerzutów do OUN (zarówno poddanych wcześniej leczeniu miejscowemu, jak i bez takiej terapii) był podobny i wynosił 59% [5]. Długość trwania odpowiedzi w poszczególnych podgrupach wynosiła odpowiednio 6,5 miesiąca, 7,3 miesiąca oraz 4,5 miesiąca [5]. Należy zwrócić uwagę na znacznie krótszy czas trwania odpowiedzi u wyżej wymienionych chorych, w porównaniu z wynikami uzyskanymi w badaniach COMBI-d i COMBI-v oceniających również skuteczność leczenia dabrafenibu z trametynibem u chorych na zaawansowanego czerniaka, ale z wyłączeniem badanych z przerzutami do OUN. Mediana trwania odpowiedzi we wspomnianych badaniach wyniosła około 11 miesięcy, a odsetek odpowiedzi — 68% [6].

Podsumowanie

Opisywany chory, od momentu rozpoznania zmian przerzutowych w OUN, pozostaje w leczeniu 14. mie-

siąc. Mimo niekorzystnego rokowania i początkowego niepowodzenia leczenia tj. pierwotnej progresji po zastosowaniu pierwszej linii leczenia, czas przeżycia już znacznie przekroczył wyniki uzyskiwane tylko za pomocą metod miejscowych. Ponadto czas trwania odpowiedzi na BRAFi/MEKi na chwilę obecną prawie dwukrotnie przekroczył medianę czasu trwania odpowiedzi w badaniu Combi MB. Co ważne, u chorego utrzymuje się OS w wyniku zastosowanego leczenia.

W celu poprawy wyników leczenia chorych z przerzutami czerniaka do OUN i obecną mutacją w genie *BRAF* konieczne jest przeprowadzenie badań klinicznych z randomizacją porównujących skuteczność terapii celowanej i immunoterapii, z wykorzystaniem metod leczenia miejscowego, zarówno u chorych prezentujących objawy neurologiczne, jak i u chorych bezobjawowych. Ponadto konieczna jest identyfikacja biomarkerów w celu wyselekcjonowania grupy chorych odnoszących korzyść z odpowiedniej terapii.

Piśmiennictwo

1. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol.* 2002; 29(5): 518–524, doi: 10.1053/sonc.2002.35247, indexed in Pubmed: 12407517.
2. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(15_suppl): 9508–9508, doi: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9508.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535–1546, doi: 10.1056/NEJMoa1910836, indexed in Pubmed: 31562797.
4. Tawbi HA i wsp. Nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma metastatic to the brain. Presented at: 2019 ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2019; Chicago, Illinois.
5. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 863–873, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1, indexed in Pubmed: 28592387.
6. Luther C, Swami U, Zhang J, et al. Advanced stage melanoma therapies: Detailing the present and exploring the future. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 133: 99–111, doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.11.002, indexed in Pubmed: 30661664.