
Neželeni učinki pri zdravljenju z BRAF in MEK zaviralci – prikaz primera

Adverse effects in treatment with BRAF and MEK inhibitors -- a case report

Alja Drobnič^{1,2}, Marko Boc^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Povzetek

Zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji je močno izboljšalo preživetje bolnikov z BRAF mutiranim malignim melanomom. Neželeni stranski učinki ob terapiji z BRAF in MEK inhibitorji so pogosti in lahko vodijo v prekinitev zdravljenja. Pri različnih kombinacijah zdravil so najpogostejši neželeni stranski učinki podobni in so mrzlica, povišana telesna temperatura, kožna toksičnost, hepatotoksičnost, driska, arterijska hipertenzija in artralgijske. V nadaljevanju je predstavljen primer bolnice, pri kateri smo morali zaradi resnih neželenih stranskih učinkov prekiniti zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji.

Ključne besede: melanom, BRAF in MEK inhibitorji, neželeni stranski učinki

Abstract

Treatment with BRAF and MEK inhibitors greatly improved survival of patients with BRAF mutated melanoma. Adverse effects in treatment with BRAF and MEK inhibitors are common and can lead to discontinuation of treatment. Different combinations of drugs have similar adverse effects, which include chills, pyrexia, skin toxicity, hepatotoxicity, diarrhoea, hypertension and arthralgia. In this article I present a case of a patient who had to stop treatment with BRAF and MEK inhibitors due to severe adverse effects.

Key words: melanoma, BRAF and MEK inhibitors, adverse effects

1. Uvod

Razvoj BRAF in MEK inhibitorjev je bistveno izboljšal preživetje bolnikov z BRAF mutiranim malignim melanomom. Neželeni stranski učinki ob terapiji z BRAF in MEK inhibitorji so pogosti, približno 34-37% bolnikov ima resne neželene stranske učinke, 13-15% jih mora zaradi tega prekiniti zdravljenje. Najpogostejši neželeni stranski učinki so podobni pri obeh kombinacijah BRAF in MEK inhibitorjev, se pa nekateri pojavljajo pogosteje pri eni oziroma drugi kombinaciji. Pri zdravljenju s dabrafenibom in trametinibom se pogosteje pojavljajo povišana telesna temperatura, mrzlica, hipertenzija in kašelj. Pri kombinaciji vemurafeniba in kobimetiniba pa se pogosteje pojavljajo fotosenzitivnost, kožni izpuščaji, driska, artralgijske in hepatotoksičnost. Neželene stranske učinke lahko večinoma dobro obvladujemo s podporno simptomatsko terapijo in prilagoditvijo odmerkov oziroma krajšo pavzo z zdravljenjem, včasih pa moramo zaradi njih tudi prekiniti zdravljenje.

2. Prikaz primera

35-letni bolnici so decembra 2017 odstranili melanom na hrbtu levo (Clark III, Breslow 1 mm, 5 mitoz/mm², blaga pigmentacija, brez ulceracije, zmerna limfocitna infiltracija, brez znakov regresije tumorja ali satelitskih mikroinfiltratov). Marca 2018 je imela narejeno reekscizijo ležišča primarnega tumorja in biopsijo varovalne bezgavke. V odstranjeni brazgotini ni bilo rezidualnega tumorja, v bezgavki ni bilo zasevkov. Avgusta 2022 je prišlo do progressa bolezni z zasevki v pljučih, jetrih, bezgavkah v trebuhu in v podkožju levega stegna, po CT so opisali tudi sumljivo formacijo v cerviksu ter za litične zasevke sumljive lezije v skeletu. Citološka punkcija zatrdline na stegnu je potrdila, da gre za zasevek BRAF mutiranega malignega melanoma. V laboratorijskih izvidih so bile prisotne levkocitoza, anemija in trombocitoza, povišani so bili ALT ter oba tumorska markerja, LDH in S-100.

Bolnica je bila ob prvem pregledu v dobrem psihofizičnem stanju (PS po WHO 1), uvedli smo sistemsko zdravljenje s tarčno terapijo z BRAF in MEK inhibitorjem, dabrafenibom in trametinibom. Kmalu po uvedbi zdravljenja so se pojavile težave z mrzlico in povišano telesno temperaturo, ki so ob prekinitvi terapije izzvenele in se ob ponovni uvedbi terapije znova pojavile. Težave so vztrajale kljub terapiji s paracetamolom, nekajkrat je tudi bruhala. Ob kontrolnem pregledu je bilo klinično stanje nekoliko boljše, trebuh je bil manj napet, sprememba v podkožju na levem stegnu je izginila. V laboratorijskih izvidih sta LDH in S-100 upadla, slednji je bil v mejah normale. Zaradi neželenih stranskih učinkov smo zdravljenje sprva nadaljevali samo s trametinibom, ob čemer bolnica ni imela težav z neželenimi stranskimi učinki, tako da smo po treh dneh priključili še dabrafenib v znižanem odmerku (75 mg na 12 ur). Kmalu zatem so se ponovno pojavile mrzlice in povišane telesne temperature, ki so izzvenele ob prekinitvi terapije, zato smo se odločili za menjavo sistemskega terapije. Uvedli smo terapijo z vemurafenibom in kobimetinibom. Med prvim ciklusom bolnica ni imela večjih težav, opazila je le srbečico in izpuščaj po telesu. V laboratorijskih izvidih so nekoliko porasle transaminaze, vendar ne do takih vrednosti, da ne bi mogli nadaljevati s terapijo. Med drugim ciklusom je imela znova več težav z neželenimi stranskimi učinki, večkrat je imela povišano telesno temperaturo in bruhala. Po prekinitvi terapije so vse težave izzvenele. V laboratorijskih izvidih sta porasla LDH in S-100, dodatno porasle transaminaze, zaradi česar nadaljevanje zdravljenja s tarčno terapijo ni bilo možno.

Ob kontrolnem pregledu čez 10 dni se je bolnica počutila bolje, izboljšali so se laboratorijski izvidi, tako da smo začeli zdravljenje z imunoterapijo s pembrolizumabom. Kontrolne CT preiskave so pokazale regres sprememb v jetrih in stagnacijo na preostalih lokalizacijah zasevkov. Pred začetkom drugega ciklusa je bolnica prišla na predčasno kontrolo zaradi težav s slabostjo, bruhanjem in bolečinami pod desnim rebrnim lokom. V laboratorijskih izvidih so se ponovno povišale transaminaze ter tudi bilirubin, zato je opravila kontrolni UZ trebuha. Ta je pokazal napredovanje bolezni, predvsem infiltrata v oziroma ob glavi trebušne slinavke, ki je povzročal tudi holestazo. Po ERCP in vstavitvi opornice v žolčni vod je bilirubin ustrezno upadel, tako da je dobila drugo aplikacijo pembrolizumaba. Tudi tokrat je prišla na predčasno kontrolo zaradi hudih bolečin v trebuhu, bruhanja in ikterusa. Po ERCP in zamenjavi opornice v žolčnem vodu so se težave le delno izboljšale. Kontrolni CT je pokazal nadaljnji progres bolezni v jetrih ter v področju trebušne slinavke, na novo so bile vidne tudi patološke bezgavke retroperitonealno in manjša količina proste tekočine. Pri bolnici zaradi fulminantnega progressa bolezni v jetrih nadaljnje specifično onkološke zdravljenje ni bilo več mogoče, tako da smo prešli na podporno paliativno zdravljenje ter jo predali paliativnemu timu Onkološkega inštituta.

3. Zaključek

Ob zdravljenju z BRAF in MEK inhibitorji pogosto pride do neželenih stranskih učinkov, najpogostejši do mrzlica in povišana telesna temperatura, driska, kožna toksičnost, arterijska hipertenzija, artralgijske in hepatotoksičnosti. Pri 13-15% bolnikov moramo zaradi resnejših neželenih stranskih učinkov prekiniti zdravljenje z BRAF in MEK inhibitorji. V prispevku je opisan primer bolnice, ki je imela resne neželene stranske učinke tako ob zdravljenju z dabrafenibom in trametinibom kot tudi ob zdravljenju z vemurafenibom in kobimetinibom, zaradi česar smo morali prekiniti zdravljenje.

Viri

- Hamid, O., Cowey, C. L., Offner, M., Faries, M., & Carvajal, R. D. (2019). Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for *BRAF*-Mutant Melanoma. *Cancers*, *11*(11), 1642.
- Larkin, J., Ascierto, P. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liszkay, G., Maio, M., Mandalà, M., Demidov, L., Stryakovskiy, D., Thomas, L., de la Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Sovak, M. A., Chang, I., Choong, N., Hack, S. P., McArthur, G. A., & Ribas, A. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*, *371*(20), 1867–1876.

- Welsh, S. J., & Corrie, P. G. (2015). Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Therapeutic advances in medical oncology*, 7(2), 122–136.