

Skórne działania niepożądane w trakcie leczenia czerniaka wemurafenibem

Cutaneous side-effects during therapy of melanoma by vemurafenib

Anna Ankudowicz¹, Urszula Brzezicka-Ciach¹, Bożena Wenska²

¹Oddział Dermatologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Elblągu

²Oddział Onkologiczny Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Elblągu

Przeł Dermatol 2015, 102, 221–226

DOI: 10.5114/dr.2015.51923

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

wemurafenib, reakcje polekowe, inhibitor kinazy serynowo-treoninowej, czerniak, mutacja BRAF.

KEY WORDS:

wemurafenib, drug reactions, inhibitor of serine-threonine kinase, melanoma, BRAF mutation.

Wprowadzenie. Wemurafenib to selektywny inhibitor kinazy serynowo-treoninowej BRAF, stosowany w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF. Jego skuteczność potwierdzono w dużym badaniu klinicznym, w związku z czym jest on coraz częściej stosowany. W trakcie leczenia wemurafenibem należy zwrócić szczególną uwagę na liczne objawy uboczne, między innymi te, które dotyczą skóry. Zmiany skórne występujące podczas terapii czerniaka tym lekiem można podzielić na wczesne (stwierdzone pomiędzy 3. a 6. tygodniem od rozpoczęcia leczenia), późne (stwierdzone po 6. tygodniu od rozpoczęcia terapii) oraz reakcje nadwrażliwości na wemurafenib.

Cel pracy. Przedstawienie obrazu klinicznego toksycznego działania wemurafenibu na skórę i działań niepożądanych, które może wywoływać.

Opis przypadku. U 58-letniej kobiety leczonej wemurafenibem z powodu rozsianego czerniaka stwierdzono liczne działania niepożądane dotyczące skóry, m.in.: guzy zapalne o charakterze zapalenia tkanki podskórnej, wysiew licznych znamion melanocytowych, rogi skórne, łysienie skóry owłosionej głowy, nadmierne rogowacenie dłoni i stóp oraz erytrodistezję dłoniową. U chorej zastosowano leczenie przeciwzapalne, antybiotykowe, poprawiające krążenie, natłuszczające oraz keratolityczne. Chora jest pod opieką onkologów i dermatologów.

Wnioski. Leki przeciwnowotworowe najnowszej generacji dają nadzieję na wyleczenie lub przedłużenie życia chorych, ale mogą także znacząco obniżać jakość życia przez wywoływanie zarówno ogólnych, jak i miejscowych działań niepożądanych. Wemurafenib charakteryzuje się dużą toksycznością względem skóry. Pacjenci leczeni onkologicznie powinni być również pod opieką dermatologów.

ABSTRACT

Introduction. Vemurafenib is a selective inhibitor of serine-threonine kinase BRAF used in the treatment of advanced melanoma with BRAF mutation. Effectiveness of this drug was confirmed in a large clinical trial, which led to the increase of its usage. During treatment with vemurafenib, particular attention should be paid to the numerous side effects, including those concerning the skin. Vemurafenib is highly toxic to the skin. Skin lesions occurring during the treatment of melanoma with this medicament can be divided into: early (observed 3 to 6 weeks

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Anna Ankudowicz
Oddział Dermatologii
Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Królewiecka 146
82-300 Elbląg
e-mail: bagina@wp.pl

after beginning treatment), late (observed 6 weeks after beginning treatment) and hypersensitivity reactions to vemurafenib.

Objective. Presentation of vemurafenib toxic effects on the skin and side effects that can be caused by this drug.

Case report. We present a 58-year-old woman with metastatic melanoma who was treated with vemurafenib. During the course of therapy, numerous adverse reactions, including inflammatory tumors, emergence of a number of melanocytic naevi, skin horns, alopecia, hyperkeratosis of the palms and soles, and palmar erythrodysesthesia were observed. She was treated with anti-inflammatory drugs, an antibiotic, circulation-improving preparations and local moisturizing and keratolytic treatment. The patient remains under the care of oncologists and dermatologists.

Conclusions. The new generation anti-cancer drugs bring hope for a cure or prolongation of life, but can also significantly reduce the quality of life by inducing both general and local adverse side effects. Oncological patients should also be taken care of by dermatologists.

WPROWADZENIE

Leki przeciwnowotworowe mogą powodować liczne działania niepożądane, wśród których częste są zmiany skórne. Pacjenci onkologiczni to duża grupa chorych konsultowanych dermatologicznie i dlatego poznanie stosowanych leków, ich mechanizmów działania, reakcji nadwrażliwości oraz działań niepożądanych, które mogą występować w trakcie leczenia chemioterapeutycznego, jest niezwykle ważne dla dermatologów.

Vemurafenib jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF stosowanym w monoterapii u dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub rozsianego czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600 [1]. Lek ten może powodować objawy ogólne, takie jak zmęczenie, bóle i zapalenie stawów, zmniejszenie apetytu, bóle głowy, zaburzenia smaku, gorączka, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, reakcje oczne, a także zmiany skórne, które dzieli się na wczesne, późne oraz reakcje nadwrażliwości [2].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki leczonej vemurafenibem z powodu czerniaka oraz toksycznego działania tego leku na skórę.

OPIS PRZYPADKU

Chorą, lat 58, leczoną z powodu rozsianej choroby nowotworowej konsultowano dermatologicznie

w Poradni Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Elblągu z powodu zmian skórnych, które wystąpiły w trakcie terapii vemurafenibem. U pacjentki w 2006 roku rozpoznano czerniaka okolicy łódzkiej, w badaniu histopatologicznym stwierdzono: *melanoma malignum typus nodularis* (NM), typ komórkowy epitelioidalny, stopień zaawansowania wg Clarka IV, wg Breslowa III (> 3 mm). Nowotwór powstał na podłożu znamienia barwnikowego. W 2014 roku u chorej zaobserwowano nawrót choroby - zmiany w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej. Rozszerzono diagnostykę, wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, biopsję aspiracyjną cienkoigłową płuca lewego oraz badanie histopatologiczne, w którym stwierdzono komórki czerniaka. Wyszukiwano również podejrzenie przerzutów do wątroby i kości. W czerwcu 2014 roku u chorej wykazano obecność mutacji w kodonie V600 genu BRAF i włączono leczenie vemurafenibem w dawce 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę. U pacjentki zauważono stopniową regresję zmian nowotworowych.

W badaniu dermatologicznym w dniu konsultacji zaobserwowano owrzodzenie podudzia prawego (3 × 2 cm, płytkie, pokryte dużą ilością włókniaka, otoczenie owrzodzenia lekko zapalne, brzeg równy) (ryc. 1) oraz zmiany troficzne podudzia. Ponadto u chorej stwierdzono liczne podskórne, słabo odgraniczone, bolesne guzy barwy od czerwonej do sinej, o wzmożonym uciepleniu i znacznej bolesności, zajmujące kończyny górne i dolne, o cechach zapalenia tkanki podskórnej (ryc. 2). W badaniu



Rycina 1. Owrzodzenie podudzia prawego pokryte włóknikiem
 Figure 1. Right leg ulceration covered by fibrin



Rycina 2. Zapalenie tkanki podskórnej – liczne czerwono-sine, bolesne guzy
 Figure 2. Panniculitis – numerous painful red-bluish tumors

dermatologicznym obserwowano również łysienie skóry owłosionej głowy (ryc. 3), nadmierne rogowacenie dłoni i stóp (ryc. 4) i pogrubienie płytek paznokciowych stóp (paznokcie były uniesione ku górze wskutek rogowacenia podpaznokciowego). U pacjentki rozpoznano również tzw. erytrodystezję dloniową – rumień dłoni z nasiloną bolesnością i uczuciem drętwienia, oraz dwa rogi skórne – na powiece oka prawego (ryc. 5) i na skórze pleców. Skóra całego ciała była bardzo sucha, stwierdzono także wysiew licznych znamion melanocytowych (ryc. 6). Dodatkowo chora podawała w wywiadzie nadwrażliwość na światło słoneczne, którą obserwowała w początkowej fazie leczenia wemurafenibem.

Włączono leczenie owrzodzenia lekami antyseptycznymi oraz sulfatiazolem dwa razy dziennie. Zalecono okłady z roztworu ichtiolu na guzy tkanki podskórnej dwa razy dziennie oraz zastosowanie preparatów keratolitycznych ze względu na wzmożone rogowacenie dłoni i stóp oraz zmiany w obrębie płytek paznokciowych. Włączono leki krążeniowe, maści natłuszczające oraz zalecono kontrolę i dalsze leczenie w warunkach ambulatoryjnych (m.in. usunięcie rogów skórnych, kontrolę dermatoskopową znamion, kontynuowanie leczenia owrzodzenia). Pacjentka jest pod opieką onkologów i dermatologa.



Rycina 3. Łysienie
 Figure 3. Alopecia



Rycina 4. Rogowacenie stóp
Figure 4. Keratosis of feet



Rycina 5. Róg skórny powieki oka prawego
Figure 5. Cutaneous horn of right eyelid



Rycina 6. Wysiew licznych znamion melanocytowych
Figure 6. Numerous melanocytic naevi

OMÓWIENIE

Wemurafenib jest nowoczesnym, selektywnym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF, stosowanym w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF. BRAF jest składnikiem szlaku kinazy MAP, podobnie jak ARAF i CRAF, natomiast MEK jest najlepiej opisanym substratem BRAF. Mutacje BRAF występują w takich nowotworach, jak czerniak (50%), rak brodawkowy tarczycy (40%), rak przewodu żółciowego (15%), rak jelita grubego (8%) i niedrobnokomórkowy rak płuca [3, 4]. BRAF jest najczęściej zmutowanym białkiem w czerniakach. W ognisku pierwotnym i w zmianach przerzutowych obserwuje się mutację BRAF z porównywalną częstością. Zaobserwowano ją także w łagodnych znamionach, co sugeruje, że do uzyskania profilu nowotworu złośliwego w znamieniu muszą zajść dodatkowe zmiany molekularne [5, 6]. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że poza mutacją BRAF w powstaniu czerniaka dużą rolę odgrywa mutacja białka p53 [7]. Ochronną funkcję w rozwijaniu się

melanoma pełni białko p16 (INK4a) [8, 9]. Dotychczas opisano około 75 somatycznych mutacji, które występują w genie kodującym BRAF. W zmutowanym BRAF najczęstsza jest mutacja V600E (74–90%) oraz mutacja V600K (16–29%) [10, 11].

Czerniaki z mutacją w genie kodującym BRAF mają charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny, m.in. młodszy wiek chorego w chwili zachorowania, ognisko chorobowe częściej zlokalizowane na skórze tułowia, mniej cech uszkodzenia słonecznego w skórze otaczającej ognisko pierwotne [5, 12–14], większa liczba znamion barwnikowych, charakterystyczny obraz histopatologiczny – czerniaki guzkowe albo szerzące się powierzchownie.

Najczęstszą mutacją BRAF, stanowiącą nawet 90%, jest mutacja, w której następuje podstawienie glutaminianu zamiast waliny w pozycji 600. Wemurafenib jest odwracalnym ATP – kompetycyjnym inhibitorem kinazy w domenie BRAF. Lek ten hamuje aktywację MEK. Zahamowanie wzrostu lub niszczenie przez wemurafenib dotyczy wyłącznie komórek z mutacją BRAF. Paradoksalnie, w komór-

kach z dzikim typem BRAF lek może również zwiększać aktywację MEK poprzez stymulację aktywności kinazy dimerów BRAF. Zwiększona aktywacja MEK w komórkach normalnych może mieć związek z występowaniem działań niepożądanych i toksycznością wemurafenibu. Skuteczność tego leku u chorych na zaawansowanego czerniaka stwierdzono w dużym randomizowanym badaniu klinicznym BRIM-3 (*BRAF in melanoma*) w 2011 roku [15]. Badanie obejmowało grupę 675 chorych z przerzutowym czerniakiem, wcześniej nieleczonych, z potwierdzoną mutacją BRAF V600E. W badaniu tym oceniano skuteczność wemurafenibu w porównaniu z dakarbazyną. Stwierdzono, że zastosowanie wemurafenibu w dawce 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę wydłużało czas całkowitego przeżycia oraz czas do progresji i było skuteczniejsze niż leczenie dakarbazyną [15].

Cechą wemurafenibu jest jego duża toksyczność względem skóry. Zmiany skórne występujące podczas terapii wemurafenibem można podzielić na wczesne (stwierdzane pomiędzy 3. a 6. tygodniem od rozpoczęcia leczenia) i późne (stwierdzane po 6. tygodniu od rozpoczęcia terapii) oraz na reakcje nadwrażliwości na wemurafenib [2]. Do wczesnych zmian skórnych zalicza się świąd (od łagodnego do umiarkowanego), często także suchość skóry, nadwrażliwość na światło słoneczne, rumień, zapalenie tkanki podskórnej (liczne, bolesne guzy w tkance podskórnej, często z współistniejącymi objawami ogólnymi). Wśród zmian wczesnych obserwuje się osutki skórne (jedno- lub wielopostaciowe, plamisto-grudkowe i grudkowo-krostkowe), łysienie i/lub zmianę struktury włosów (włosy kręcone, cienkie), zapalenie mieszków włosowych, rogowacenie mieszkowe oraz nadmierne rogowacenie. Dodatkowo może występować zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (zmiany o charakterze rumienia, bolesne, z uczuciem drętwienia, czasem współistnieje wzmożone rogowacenie, pęcherze), jak również inne zmiany zapalne, tj. ropnie, mnogie gruczolów apokrynowych, zapalenie wałów paznokciowych, bielactwo, powikłania bakteryjne i wirusowe. Wśród późnych zmian skórnych wyróżnia się brodawki zwykle, rogowacenie słoneczne, raki skóry – podstawnomórkowy i płaskonabłonkowy, rogowiaki kolczystkomórkowe oraz rogi skórne. U części chorych następuje wysiew licznych znamion melanocytowych, a także mogą się pojawić nowe pierwotne ogniska czerniaka.

Reakcje nadwrażliwości w trakcie terapii wemurafenibem to przede wszystkim reakcje anafilaktyczne (pokrzywka ostra, obrzęk naczynioruchowy Quinckego, wstrząs anafilaktyczny), osutki plamisto-grudkowe, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, TEN) oraz zespół

DRESS – jako zespół polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi.

W części przypadków leczenia wemurafenibem niezbędna może być modyfikacja dawki leku według kryteriów CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Event*) oraz pomoc dermatologa. Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [1].

WNIOSKI

Dzięki rozwojowi współczesnej medycyny coraz częściej mamy możliwość stosowania leków przeciwnowotworowych, które precyzyjnie oddziałują na pojedyncze cząsteczki i enzymy. Dają one nadzieję na powodzenie leczenia, ale jednocześnie uświadamiają nam, że każdy lek ma działania niepożądane. W przypadku wemurafenibu z pewnością należy zwrócić uwagę na jego toksyczne działanie w stosunku do skóry i zapewnić pacjentom odpowiednią opiekę dermatologiczną.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf.
2. **Owczarek W.:** Postępowanie w przypadku wystąpienia zmian skórnych w trakcie leczenia wemurafenibem. *VM Media* 2014, 1-36.
3. **Smalley K.S., Xiao M., Villanueva J., Nguyen T.K., Flaherty K.T., Letrero R. i inni:** CRAF inhibition induces apoptosis in melanoma cells with non-V600E BRAF mutations. *Oncogene* 2009, 28, 85-94.
4. **Bollag G., Hirth P., Tsai J., Zhang J., Ibrahim P.N., Cho H. i inni:** Clinical efficacy of a BRAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature* 2010, 467, 596-599.
5. **Kosela H., Świtaj T., Rutkowski P.:** Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. *Onkol Prakt Klin* 2011, 7, 246-253.
6. **Wellbrock C., Hurlstone A.:** BRAF as therapeutic target in melanoma. *Biochem Pharmacol* 2010, 80, 561-567.
7. **Patton E., Widlund H., Kutok J.:** BRAF mutations are sufficient to promote nevi formation and cooperate with p53 in the genesis of melanoma. *Curr Biol* 2005, 15, 249-254.
8. **Miller J.A., Mihm C.M.:** Melanoma, mechanisms of disease. *N Engl J Med* 2006, 355, 51-65.
9. **Haluska F., Nageatte I.:** Therapeutic target in melanoma MAP kinase pathway. *Curr Oncol Rep* 2006, 8, 400-405.
10. **Arkenau H.T., Kefford R., Long G.V.:** Targeting BRAF for patients with melanoma. *Br J Cancer* 2011, 104, 392-398.
11. **Casula M., Colombino M., Satta M.:** BRAF gene is somatically mutated but does not make a major contribution to malignant melanoma susceptibility: the Italian Melanoma Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2004, 22, 286-291.
12. **Curtin J., Fridlyand J., Kageshita T.:** Distinct sets of genetic alteration in melanoma. *N Engl J Med* 2005, 353, 2135-2147.
13. **Bauer J., Buttner P., Murali R.:** BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age,

anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011, 24, 345-351.

14. **Romano E., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchock J.D., Carvajal R.D.**: Treatment implications of the emerging mo-

lecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 2011, 9, 913-922.

15. **Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J. i inni**: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364, 2507-2516.

Otrzymano: 9 XII 2014 r.

Zaakceptowano: 31 III 2015 r.