

# Zastosowanie powtórnej immunoterapii po leczeniu uzupełniającym u 47-letniego chorego na czerniaka skóry w wyjściowym stadium IIC

## The use of second immunotherapy after adjuvant immunotherapy of cutaneous melanoma diagnosed at initial stage IIC in 47-years-old patient

Anna Mariuk-Jarema<sup>1</sup>, Sylwia Kopeć<sup>1</sup>, Hanna Koseła-Paterczyk<sup>1</sup>, Piotr Rutkowski<sup>1</sup>

*Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie*

### STRESZCZENIE

Dzięki pojawieniu się nowych terapii, takich jak inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego czy inhibitory BRAF i MEK, w ostatniej dekadzie wyniki leczenia chorych z rozpoznaniem czerniaka uległy znacznej poprawie.

W poniższej pracy prezentowany jest przypadek mężczyzny z rozpoznaniem czerniaka skóry grzbietu, u którego doszło do progresji choroby nowotworowej mimo stosowania leczenia uzupełniającego niwolumabem. Chorego następnie zakwalifikowano do immunoterapii skojarzonej (nivolumab i ipilimumab), która zapewnia największą szansę na powodzenie leczenia czerniaka w stadium rozsiewu, jest jednak związana z dużym ryzykiem działań niepożądanych. U chorego wystąpiła toksyczność wątrobowa. Leczenie systemowe przerwano, a w badaniach obrazowych stwierdzono nową zmianę przerzutową w pęcherzyku żółciowym. W kolejnym badaniu tomografii komputerowej opisano dalszy wzrost zmiany w pęcherzyku żółciowym, przy jednoczesowej znacznej regresji wszystkich pozostałych zmian przerzutowych. Wykonano cholecystektomię i pozostawiono chorego w ścisłej obserwacji. Mimo zakończenia leczenia systemowego wciąż utrzymuje się odpowiedź na leczenie.

**Forum Derm. 2022; 8, 1: 36–39**

**Słowa kluczowe:** czerniak, immunoterapia, niwolumab, ipilimumab, toksyczność

### ABSTRACT

Over the last decade, new therapy options such as immune checkpoint inhibitors or BRAF and MEK inhibitors significantly improved treatment outcomes in group of patients with melanoma.

The authors present a case of a man diagnosed with cutaneous melanoma of his back and initially treated with adjuvant therapy. The disease progressed despite the treatment, and the patient was qualified for combined immunotherapy (nivolumab + ipilimumab), which provides the highest chance of responding in patients with metastatic melanoma. However it is associated with a high risk of side effects. Therapy was discontinued due to hepatotoxicity and computed tomography (CT) scans showed a new metastatic lesion in the gallbladder. The next CT scan detected increased gallbladder lesion with remission of all other metastatic lesions. A cholecystectomy was performed and the patient was closely monitored. While immunotherapy was discontinued because of hepatotoxicity, the response to therapy persists without further treatment.

**Forum Derm. 2022; 8, 1: 36–39**

**Key words:** malignant melanoma, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab, hepatotoxicity

### WPROWADZENIE

W ciągu ostatnich lat na całym świecie obserwuje się wzrost zachorowalności na czerniaka. W Polsce rocznie rozpoznaje się czerniaka u około 4000 osób, z czego 80% to czerniaki o charakterze zmiany miejscowej, a 15% naj-

duje się w stadium regionalnego zaawansowania. U około 5% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się przerzuty odległe [1]. Mimo wzrostu liczby zachorowań na czerniaka zauważa się poprawę przeżyć u chorych z tym rozpoznaniem. Jest to wynik zarówno rozpowszechnienia się badań

### Adres do korespondencji:

lek. Anna Mariuk-Jarema, Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: mariuk.anna@gmail.com

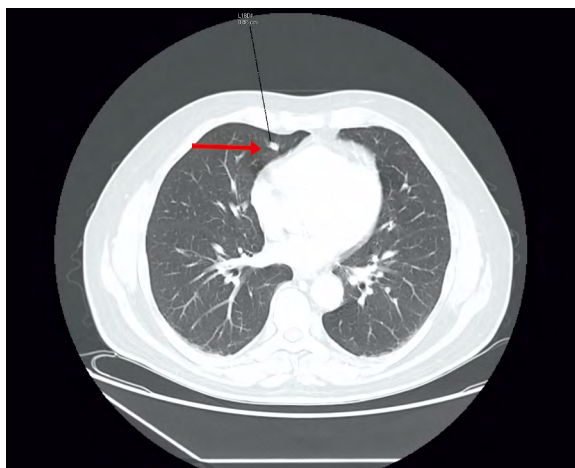
diagnostycznych (dermoskopia, wideodermoskopia) umożliwiających szybsze rozpoznanie choroby, jak i ogromnego postępu w leczeniu systemowym ostatnich lat. Przełomem okazało się wprowadzenie immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie zarówno w leczeniu uzupełniającym jak i w stadium uogólnienia choroby.

## OPIS PRZYPADKU

W listopadzie 2020 roku 47-letni mężczyzna zgłosił się do Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie z powodu czerniaka skóry pleców w stadium pT4b. W ośrodku regionalnym chory miał przeprowadzony zabieg poszerzenia marginesów wycięcia blizny z biopsją węzła wartowniczego, której wynik był ujemny. W ramach oceny zaawansowania choroby wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) mózgowia, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, w którym nie wykryto zmian przerzutowych. Stopień zaawansowania choroby nowotworowej odpowiadał stopniowi IIC według 8. edycji klasyfikacji AJCC (*American Joint Committee on Cancer*).

Chory został pozostawiony w ścisłej kontroli onkologicznej. W wykonanym w kwietniu 2021 roku kontrolnym badaniu TK stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych pachowych prawostronnych, które zostały potwierdzone w materiale z biopsji cienkoigłowej. Nie wykryto innych zmian przerzutowych w badaniach obrazowych. W maju 2021 roku przeprowadzono limfadenektomię pachową prawostronną, a następnie chory otrzymał leczenie uzupełniające. W momencie kwalifikacji do leczenia stopień zaawansowania choroby odpowiadał stopniowi IIIC. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność mutacji w genie *BRAF*. Chory mógł zostać zakwalifikowany do rocznego leczenia inhibitorami *BRAF* i *MEK* lub do immunoterapii. Ostatecznie zdecydowano o rozpoczęciu terapii z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego anti-PD-1 niwolumabu w dawce 480 mg co cztery tygodnie. Po trzech miesiącach leczenia wykonano kontrolne badanie obrazowe, w którym opisano nowe zmiany przerzutowe w płucach (ryc. 1) oraz w lewym dole pachowym. W związku z tym zakończono leczenie uzupełniające niwolumabem oraz rozpoczęto immunoterapię skojarzoną z wykorzystaniem inhibitorów anti-PD-1 oraz anti-CTLA-4 (niwolumab + ipilimumab) w ramach programu lekowego dostępnego w Polsce od 1 września 2020 roku. Pierwszy wlew podano 3 września 2021 roku.

Chory otrzymał cztery kursy leczenia. Każdorazowo wykonywano określone programem lekowym kontrolne badania laboratoryjne, których wyniki nie stanowiły przeciwwskazań do kontynuacji leczenia. Po 15 tygodniach leczenia w badaniach laboratoryjnych stwierdzono wzrost wartości transaminaz ALT 318 U/l (norma do 50 U/l), AST 296 U/l (norma do 55 U/l) w stopniu G3 według CTCAE v.3.0 (> 5,20–

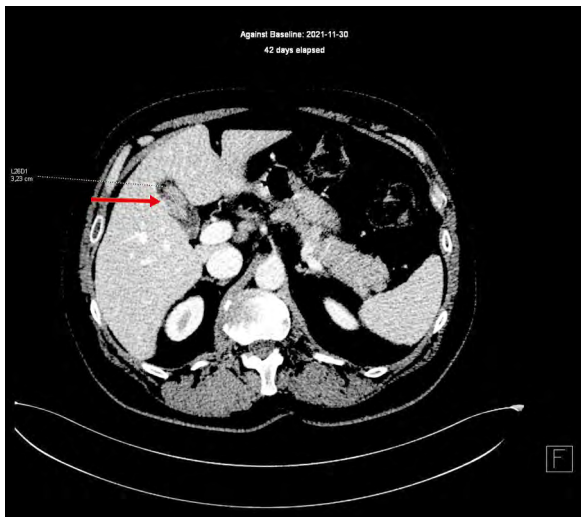


**Rycina 1.** Tomografia klatki piersiowej wykonana w czasie kwalifikacji do immunoterapii skojarzonej: widoczny jeden z guzków przerzutowych w płucu prawym

–20,00 × ULN), oraz bilirubiny całkowitej 22,5 μmol/l (norma do 21,0 μmol/l) G1 (> ULN–1,5 × ULN). Z powodu podejrzenia wystąpienia toksyczności immunoterapii chory był hospitalizowany. W leczeniu stosowano metylprednizolon dożylnie w dawce 2 mg/kg mc. Z powodu braku poprawy po zastosowaniu glikokortykosteroidów zdecydowano o dołączeniu mykofenolanu mofetylu w dawce 2 × 1,0 g doustnie. Po kilku dniach w badaniach kontrolnych odnotowano obniżenie aktywności transaminaz. Pełna normalizacja parametrów uszkodzenia wątroby nastąpiła po ponad dwóch miesiącach, podczas których powoli zredukowano dawki stosowanych leków immunosupresyjnych. Przez cały okres leczenia chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości.

W ramach diagnostyki zaburzeń parametrów wątrobowych w pierwszych dniach hospitalizacji, to jest w listopadzie 2021 roku, wykonano badanie TK, w wyniku którego stwierdzono obecność nowych zmian przerzutowych w pęcherzyku żółciowym oraz powiększone węzły chłonne we wnętrzu wątroby. W styczniu 2022 roku wykonano kontrolne badanie obrazowe (chory pozostawał wówczas od ponad dwóch miesięcy bez leczenia systemowego). W badaniu opisano powiększenie zmiany guzkowej w pęcherzyku żółciowym (ryc. 2) oraz znaczną regresję wszystkich opisywanych wcześniej zmian przerzutowych (ryc. 3) wraz z węzłami chłonnymi wątroby. Z uwagi na niepewny charakter zmiany w pęcherzyku żółciowym oraz jej dynamiczny wzrost zdecydowano o wykonaniu cholecystektomii. W badaniu histopatologicznym usuniętego pęcherzyka żółciowego stwierdzono zmiany przerzutowe czerniaka.

Chory pozostaje w ścisłej kontroli, wykonuje regularnie badania laboratoryjne i obrazowe. W aktualnym badaniu TK (luty 2022 r.) nie stwierdzono progresji choroby nowotworowej.



**Rycina 2.** Tomografia komputerowa jamy brzusznej; zmiana w pęcherzyku żółciowym



**Rycina 3.** Tomografia klatki piersiowej wykonana po zastosowaniu immunoterapii skojarzonej; znaczna regresja guzka w płucu prawym

## OMÓWIENIE I Dyskusja

W Polsce, w ciągu ostatnich lat, liczba nowych zachorowań na czerniaka istotnie wzrosła. Jednocześnie zauważalna jest poprawa przeżyć chorych na czerniaka skóry, co związane jest z postępowaniem, jaki dokonał się w leczeniu tego nowotworu. Główną metodą leczenia pozostaje wciąż postępowanie chirurgiczne. Jednak nawet po doszczętniej resekcji u części chorych, ryzyko nawrotu czerniaka jest wysokie. Aktualnie standardem postępowania jest zastosowanie uzupełniającego leczenia systemowego u chorych w III stadium zaawansowania, czyli u chorych u których stwierdzono obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych i brak przerzutów odległych. Dostępne w Polsce, w ramach programu lekowego B.59, opcje terapeutyczne

to immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab) lub leczenie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK — dabrafenibem i trametynibem (tylko dla chorych z potwierdzoną mutacją w genie *BRAF*).

W opisanym przypadku chory po przebyciu limfadenektomii został zakwalifikowany do leczenia uzupełniającego przeciwciałem monoklonalnym anti-PD-1 — niwolumabem. Skuteczność niwolumabu w tym wskazaniu została potwierdzona w badaniu CheckMate 238 [2]. Do badania włączono 906 chorych po radykalnej resekcji czerniaka w stadiach zaawansowania IIIB, IIIC lub IV. Pacjenci byli losowo przydzielani do ramienia z niwolumabem lub ipilimumabem. Leczenie stosowano przez 12 miesięcy. Zastosowanie niwolumabu spowodowało 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu. Zaktualizowane dane przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w leczeniu uzupełniającym. Odsetek 4-letnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 52% w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu do 41% dla grupy z ipilimumabem.

Warto wspomnieć, że podczas ostatniego kongresu ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) w czerwcu 2021 zaprezentowano wyniki badań dotyczące zastosowania leczenia uzupełniającego w nowej populacji chorych — bez przerzutów do węzłów chłonnych [3]. Do badania przedstawionego podczas zjazdu (KEYNOTE-716) włączono chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC (grubość nacieku powyżej 4 mm według Breslowa lub powyżej 2 mm z owrzodzeniem). Chorzy przez 12 miesięcy otrzymywali pembrolizumab lub placebo. Wykazano, że stosowanie pembrolizumabu powoduje 35-procentowe zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. Na tej podstawie FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziło tę terapię w Stanach Zjednoczonych. Warto podkreślić, że — w świetle nowych danych — opisywany w artykule chory mógłby być kwalifikowany do leczenia uzupełniającego na wcześniejszym etapie — gdy u chorego usunięto zmianę pierwotną, w badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka pT4b, a biopsja węzła wartowniczego była ujemna (stadium IIC).

Niestety mimo dużej skuteczności leczenia uzupełniającego u części chorych obserwowany jest nawrót choroby. W opisywanym przypadku nawrót czerniaka stwierdzono jeszcze w trakcie leczenia uzupełniającego niwolumabem. Zgodnie z najnowszą wiedzą u chorego zastosowano najskuteczniejszą terapię w leczeniu 1. linii chorych na przerzutowego czerniaka — terapię skojarzoną za pomocą przeciwciał anti CTLA-4 i anti-PD1 (ipilimumab i niwolumab) [4]. Kombinacja ta może być stosowana u chorych uprzednio leczonych niwolumabem lub pembrolizumabem w ramach leczenia uzupełniającego [5].

Stosowanie immunoterapii wiąże się niestety z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od

nadmiernej aktywacji układu immunologicznego. W listopadzie 2021 roku u chorego przerwano leczenie z powodu hepatotoksyczności. Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego jest dość częstym powikłaniem podczas stosowania niwolumabu z ipilimumabem. Najczęściej chorzy początkowo nie zgłaszają żadnych dolegliwości, a rozpoznanie jest stawiane na podstawie badań laboratoryjnych krwi. Wystąpienie toksyczności w stopniu G3 lub G4 wiąże się z trwałym zakończeniem immunoterapii. Nie oznacza to jednak, że brak aktywnego leczenia systemowego spowoduje gwałtowną progresję choroby. Odpowiedź na leczenie przeciwciałami anti-PD-1 i anti-CTLA-4 często jest długotrwała. Opisujący chory pozostaje pod ścisłą obserwacją w poradni onkologicznej. W wykonanym kontrolnym badaniu TK (luty 2022 roku) nie stwierdzono progresji choroby nowotworowej. Istotnym jest, że w przypadku progresji choroby nadal można u tego chorego zastosować inhibitory BRAF/MEK w kolejnej linii leczenia.

## PODSUMOWANIE

Obserwowany w ostatnich latach postęp w leczeniu uogólnionego czerniaka jest związany z dostępem do immunoterapii za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) i anti-CTLA-4 (ipilimumab) odpowiedzialnych za nieswoistą odpowiedź przeciwnowotworową związaną z aktywacją limfocytów T, a także z wprowadzeniem do leczenia inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych BRAF i MEK, będących leczeniem ukierunkowanym molekularnie. O ile zastosowanie tych

ostatnich jest możliwe jedynie u chorych z wykrytą mutacją *BRAF V600* w komórkach nowotworowych i wiąże się z szybkim zmniejszeniem nasilenia objawów choroby nowotworowej, o tyle w przypadku immunoterapii odsetki odpowiedzi w pierwszej fazie leczenia są mniejsze, ale długotrwałe — nawet po zakończeniu aktywnego leczenia.

## Konflikt interesów

Hanna Koseła-Paterczyk otrzymała honoraria za wykłady od firmy Merck, Novartis, BMS, MSD, Pierre Fabre oraz wsparcie finansowe udziału w konferencjach od firm Roche, Novartis, MSD i BMS. Piotr Rutkowski otrzymał honoraria za wykłady i Advisory Boards od BMS, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi, Merck, Philogen i Blueprint Medicines.

## PIŚMIENNICTWO

1. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract.* 2022, doi: [10.5603/2021.0042](https://doi.org/10.5603/2021.0042).
2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824–1835, doi: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030), indexed in Pubmed: [28891423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28891423/).
3. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. LBA3 Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial. *Annals of Oncology.* 2021; 32: S1314–S1315, doi: [10.1016/j.annonc.2021.08.2116](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2116).
4. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345–1356, doi: [10.1056/NEJMoa1709684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684), indexed in Pubmed: [28889792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889792/).
5. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Program lekowy.