

Ewa Chmielowska

Oddział Kliniczny Onkologii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Klinika Brachyterapii i Onkologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Długotrwała odpowiedź na leczenie ipilimumabem u pacjentki z rozpoznaniem czerniaka złośliwego w stadium rozsiewu

Prolonged response to treatment with ipilimumab in a patient with a diagnosis of disseminated malignant melanoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Chmielowska
 Oddział Kliniczny Onkologii, Centrum Onkologii w Bydgoszczy
 ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
 tel.: +48 523 743 534
 e-mail: chmielowskae@co.bydgoszcz.pl

STRESZCZENIE

Ipilimumab jest lekiem immunologicznym, należącym do nowej grupy immunoterapii typu „checkpoints”, który wykazał skuteczność w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych. W Polsce refundacja obejmuje jedynie czerniaka skóry w II linii leczenia. W niniejszej pracy opisano przypadek kobiety w wieku średnim, u której po rozpoznaniu rozsiewu czerniaka złośliwego (pierwotna diagnoza: rak gruczołowy) podano w II linii ipilimumab. Uzyskano 2,5-letnią kontrolę choroby.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, rozsiew, ipilimumab

ABSTRACT

Ipilimumab is a first immune checkpoints inhibitors. Ipilimumab is a standard therapy for advanced melanoma. In Poland the reimbursement of this drug includes only melanoma of the skin in the second line systemic therapy. We describe a case of a middle-age woman with a diagnosis of malignant disseminated melanoma (primary diagnosis was adenocarcinoma) in which the use of ipilimumab induction in second line treatment resulted long-term clinical benefit — 30 months free of the disease symptoms.

Key words: malignant melanoma, dissemination, ipilimumab

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2015, tom 11, supl. H, H7–H10
 Copyright © 2015 Via Medica
 ISSN 1734-3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2015; 11, supl. H: H7–H10

Wstęp

Czerniak to najczęściej występujący nowotwór skóry powstający z melanocytów migrujących do warstwy podstawnej naskórka podczas embriogenezy [1]. Do czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą: ekspozycja na promienie ultrafioletowe (UV), obecność zmian dysplastycznych, w 5–10% występuje rodzinie, podłoże genetyczne można wykazać w 40% przypadków [2]. Czerniak stanowi jeden z najlepszych przykładów guzów immunogennych. Dlatego w jego leczeniu zawsze stosowano leczenie immunologiczne — interferony, zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak

i w stadium rozsiewu z 15-procentową odpowiedzią, interleukinę 2 (IL-2) w leczeniu choroby rozsianej, uzyskując 16% odpowiedzi, w tym 6% odpowiedzi całkowitych i trwałych, a także szczepionki z modyfikowanych antygenów czerniaka (obecnie z komórek dendrytycznych) [2].

Ipilimumab — monoklonalne przeciwciało IGG1 — jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4. W wyniku jego działania wzrasta liczna aktywowanych limfocytów T i możliwe jest bezpośrednie niszczenie nowotworu przez układ immunologiczny. Odsetek chorych, u których uzyskano tą drogą kontrolę choroby, waha się w granicach 25–35%. Korzyść

kliniczna ujawnia się powoli, zależy od limfocytów CD8+, może wiązać się ze zwiększeniem objętości guza, efekt obserwuje się najczęściej pomiędzy 24. tygodniem od zakończenia indukcji a 24 miesiącami. Reindukcja nie jest jeszcze metodą zaaprobowaną. Lek zarejestrowano w 2011 roku na podstawie wyników 2 dużych badań III fazy obejmujących chorych z chorobą w III lub IV stadium po niepowodzeniu chemioterapii. Istotnym aspektem w terapii ipilimumabem jest ryzyko wystąpienia chorób z autoagresji jako objawu ubocznego [3, 4]. Leki immunologiczne pozwalają uzyskać kontrolę choroby mimo zaprzestania terapii.

Opis przypadku

W chwili zachorowania pacjentka miała 59 lat, nie paliła tytoniu, nie występowały u niej istotne schorzenia współistniejące. Diagnozowano ją z powodu narastającego osłabienia i kaszlu. W zdjęciu RTG klatki piersiowej z maja 2012 roku zaobserwowano zmianę guzową we wnętrzu lewej. Wykonano bronchoskopię, stwierdzając wytapetowanie drzewa oskrzelowego melaniną (czarna śluzówka) w zakresie całego drzewa oskrzelowego płata górnego płuca lewego, bez widocznego guza w świetle oskrzeli. Wykonano biopsję widocznego w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) guza wnęki lewej i postawiono rozpoznanie raka gruczołowego, stwierdzając jednocześnie zmiany przerzutowe w wątrobie na podstawie badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej. Chorą poddano chemioterapii według schematu PG (cisplatyna, gemcytabina) w warunkach regionalnej placówki od czerwca do sierpnia 2012 roku. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie i z rozpoznaniem progresji chorą skierowano do leczenia hospicyjnego.

W październiku 2012 roku pacjentka zgłosiła się na konsultację do Centrum Onkologii w Bydgoszczy z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca z przerzutami do wątroby bez uzyskania poprawy po I linii chemioterapii. Podczas badania przedmiotowego w lewym nadobojczyku w tkance podskórnej stwierdzono obecność charakterystycznego czarnego guzka, który nakłuto, uzyskując rozpoznanie czerniaka złośliwego. Skonsultowano wynik poprzedniej biopsji z nacieku w płucu i zmieniono rozpoznanie na uogólnioną postać czerniaka złośliwego z przerzutami do płuc, wątroby i tkanki podskórnej. W CT płuc zaobserwowano guz w lewej wnęcie o średnicy 30 mm, liczne węzły w śródpiersiu obustronnie do 16 mm oraz w wątrobie w obu płatach liczne zmiany do 26 mm. Opisany guzek tkanki podskórnej miał 10 mm średnicy. Zaobserwowano również zmiany w piersi lewej — liczne drobne guzki do 10 mm.

Przeprowadzone badania pozwoliły na ustalenie zaawansowania choroby — TX N3 M1C [stężenie dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydro-*

genase) w normie]. Ognisko pierwotne prawdopodobnie uległo samoistnej regresji, pacjentka poinformowała, że wcześniej miała zmianę barwnikową na plecach, która po pewnym czasie zniknęła.

Uwzględniając dobry stan ogólny, brak schorzeń współistniejących, prawidłowy poziom LDH i wreszcie zmianę rozpoznania, w listopadzie 2012 roku chorą zakwalifikowano do monoterapii dakarbazyną. W listopadzie i grudniu otrzymała 2 cykle chemioterapii, po których oceniono odpowiedź na leczenie. Stwierdzono wzrost zmian, głównie w obrębie wątroby, gdzie ogniska były liczniejsze i zwiększyły się do 36 mm. Po potwierdzeniu progresji choroby zdecydowano o zastosowaniu u chorej ipilimumabu jako II linii leczenia czerniaka, po niepowodzeniu chemioterapii.

Pierwszy kurs ipilimumabu podano 21 grudnia 2012 roku. Pacjentka otrzymała lek w dawce 3 mg/kg mc. (przy wadze 68 kg łącznie 200 mg). Bezpośrednia tolerancja leczenia była bardzo dobra. Pod koniec grudnia 2012 roku chorą hospitalizowano na oddziale chirurgicznym blisko miejsca zamieszkania z powodu krwawienia do przewodu pokarmowego, stan pacjentki był ciężki. Wykonano badanie endoskopowe i stwierdzono guz brodawki Vatera. W wycinkach pobranych rozpoznano przerzut czerniaka złośliwego do brodawki Vatera. W dniu 15 stycznia 2013 roku pacjentka w stanie dobrym, bez cech krwawienia zgłosiła się przyjęcie 2. kursu ipilimumabu. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyżeń od normy, żadnych cech zaburzeń o podłożu autoimmunologicznym — poziom hormonów tarczycy w normie. Przeprowadzono rozmowę z chorą o potencjalnym ryzyku ponownego krwawienia do przewodu pokarmowego, jednak nie uznano opisanego zdarzenia jako powikłania związanego bezpośrednio z lekiem. Pacjentka wyraziła zgodę na przyjęcie 2. kursu ipilimumabu (200 mg). Po podaniu leku nie wystąpiły już cechy nasilonego krwawienia do przewodu pokarmowego, chora wymagała jedynie przetoczenia 4 jednostek krwi (zalecono regularną kontrolę morfologii). Trzeci kurs chora otrzymała 7 lutego 2013 roku, czuła się dobrze, ale ponownie wymagała przetoczenia 5 jednostek krwi w okresie pomiędzy podaniami leku. Ostatni, 4. kurs podano 28 lutego 2013 roku. Nie wystąpiła wówczas anemizacja i pacjentka nie wymagała później przetoczenia krwi.

W badaniach oceniających odpowiedź na leczenie wykonanych w maju 2013 roku we wszystkich obszarach stwierdzano stabilizację zmian, wykonano bronchoskopię, CT płuc i CT jamy brzusznej. Różnice wymiarów nie przekraczały kilku milimetrów na korzyść okresu po leczeniu. Chora czuła się bardzo dobrze. Zarówno podczas samej terapii, jak i po jej zakończeniu nie wykazano żadnych typowych objawów związanych z podaniem ipilimumabu — zmian endokrynologicznych, toksyczności skórnej lub biegunek. Pacjentka czuła się dobrze

i mogła podjąć w pełni aktywne życie zawodowe i rodzinne. Badania kontrolne wykonano jeszcze 2-krotnie — w grudniu 2013 roku i w maju 2014 roku, stwierdzając stabilizację choroby. W badaniu przedmiotowym guzek przerzutowy do tkanki podskórnej nadal był widoczny, widoczne było również uczerwienie drzewa oskrzelowego w bronchoskopii. Z uwagi na sytuację osobistą chora nie kontynuowała badań kontrolnych w Centrum Onkologii.

W sierpniu 2015 roku pacjentkę hospitalizowano na oddziale neurologii w miejscu zamieszkania z powodu niedowładu wywołanego obecnością krwawiącego guza w prawym płacie czołowym. Po leczeniu przeciwobrzętkowym objawy neurologiczne uległy wycofaniu, z uwagi na rozmiary guza nie zakwalifikowano chorej do leczenia operacyjnego. Przyjęto, że jest to izolowany przerzut do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i zastosowano radioterapię — 20 Gy/g w 5 frakcjach. W wykonanych badaniach podstawowych (RTG płuc i USG jamy brzusznej) nie uwidoczniiono zmian nowotworowych w wątrobie, okolicy brodawki Vatera i wnęce płuca lewego.

Leczenie immunologiczne za pomocą ipilimumabu umożliwiło uzyskanie od czasu zakończenia leczenia (luty 2013) do nawrotu choroby (sierpień 2015) 30 miesięcy stabilizacji choroby przy bardzo dobrej jakości życia, z powrotem pacjentki do normalnej zawodowej i społeczno-rodzinnej aktywności. Nie stwierdzano żadnych objawów ubocznych zastosowanego leczenia, a incydent krwawienia w obrębie przerzutu do mózgu podobnie jak wcześniej z ogniska w brodawce Vatera potwierdza dodatkowo zasadność wcześniejszego utrzymania leczenia ipilimumabem w postępowaniu indukcyjnym.

W badaniu kontrolnym po radioterapii (w październiku 2015 roku) stwierdzono zły stan ogólny chorej i nie zakwalifikowano jej do leczenia systemowego.

Omówienie

W leczeniu rozsialego czerniaka złośliwego zašlo wiele zmian [5]. Przynajmniej w części ogranicza się rolę chemioterapii, stosuje się ją jedynie w sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania innych metod terapii. Zaleca się oznaczanie mutacji *BRAF* w celu rozważenia zastosowania wemurafenibu albo dabrafenibu w I linii leczenia. Ten rodzaj leczenia celowanego charakteryzuje się stosunkowo wysokim odsetkiem odpowiedzi, ale też stosunkowo krótkim okresem jej utrzymywania się [6]. Toksyczność terapii celowanej, choć o zdecydowanie innym profilu niż chemioterapii, jest jednak również wysoka (np. fotodermatozy czy rak skóry) [6]. Ostatnio zarejestrowane do leczenia czerniaka inhibitory BRAF/MEK — połączenie dabrafenibu i trametyny, pozwalające na uzyskanie dłuższych odpowiedzi i niższej toksyczności nie jest

jeszcze w Polsce dostępne [5]. Immunoterapię można stosować u wszystkich chorych. Obecnie zarejestrowane są 3 leki — omawiany powyżej ipilimumab, pembrolizumab oraz przeciwciało antyPD-1 — niwolumab, również rekomendowane w leczeniu skojarzonym z uwagi na uzyskiwane wyniki leczenia.

Immunoterapia pozwala na uzyskanie odpowiedzi trwającej po zakończeniu terapii [7]. Opisana pacjentka jest właśnie tego przykładem — uzyskano 30-miesięczny efekt terapeutyczny w wyniku 12-tygodniowej terapii, bez konieczności stosowania leczenia podtrzymującego. Warto zwrócić uwagę na fakt, że u chorej nie obserwowano żadnych istotnych powikłań typowych dla leku, nawet w stopniu I czy II. W związku z nietypową reakcją, jaka występowała pomiędzy podaniami leku pod postacią krwawień z jednego z ognisk, pacjentka wymagała jednak dość aktywnego postępowania wspomagającego, bez którego przeprowadzenie całościowej terapii wraz z uzyskaniem tak dobrego efektu leczenia nie byłoby możliwe. Wskazuje to bardzo wyraźnie na potrzebę ścisłego monitorowania i szybkiego reagowania na jakiegokolwiek pogorszenie stanu zdrowia chorego. W Charakterystyce Produktu Leczniczego [8] wśród głównych powikłań ze strony przewodu pokarmowego wymieniono biegunkę oraz zapalenia różnych odcinków jelita, zwiększone ryzyko perforacji, częste krwawienia do przewodu pokarmowego, choć nie jest to tak zwany objaw typowy czy najczęstszy. Zwraca się uwagę na bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania leków przeciwkrzepliwych oraz przedłużającej się niekiedy steroidoterapii jako przyczyn krwawień. W przypadku opisanej chorej krwawienie pochodziło z guza nowotworowego, a nie zmienionego zapalnie odcinka jelita, co potwierdzono w badaniu histopatologicznym. Ponadto w czasie immunoterapii nie obserwowano zespołu lizy guza, który występuje po chemioterapii i może się przyczyniać do krwawienia z rozpadłych mas nowotworowych. Przeciwnie — stwierdza się niekiedy powiększenie objętości zmian z obrzękiem. Nie można wykluczyć, że krwawienie z guza u pacjentki miało charakter przypadkowy lub mogło być wynikiem obserwowanej po chemioterapii progresji choroby i było ujawnieniem nowego ogniska przerzutowego. Do zatrzymania krwawienia doszło w momencie, kiedy w wyniku immunoterapii doszło do uzyskania kontroli nad procesem chorobowym. W niniejszym opisie przypadku przedstawiono nie tylko doskonałe efekty leczenia i nowe możliwości immunoterapii, ale również podkreślono, jak wnikliwa powinna być opieka nad pacjentem pomiędzy kolejnymi kursami leku. Ponadto zaakcentowano, jak trudno różnicować incydenty medyczne i objawy w trakcie leczenia oraz że decyzja o tym, czy przerwać, czy kontynuować terapię musi być podejmowana po dogłębnej analizie sytuacji, z poczuciem odpowiedzialności za pacjenta.

Pismienictwo

1. Clark W.H. Jr., From L., Bernardino E.A. i wsp. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of skin. *Cancer Res.* 1969; 29: 705.
2. Hegde U.P., Agarwala S.S., Skin Cancers and Melanoma Chapter 22. *Handbook of clinical oncology.* Bethesda 2014: 298–306.
3. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 711–723.
4. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2517–2526.
5. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A. i wsp. Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013 (supl. 9): 419–438.
6. Chapman P.B., Hauschild A., Robert T. i wsp. Improve survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2507–2516.
7. Naidoo J., Page D.B., Wolchok J.D. Immune modulation for cancer therapy. *Minireview. BJ Cancer* 2014; online publication.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy. Aneks IV.