

Natasza Kempa-Kamińska

Oddział Onkologii Klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Przypadek pacjenta długotrwale leczonego z powodu rozsiewu czerniaka skóry tułowia

Long-term treatment of patient with metastatic melanoma of the trunk

Adres do korespondencji:

Lek. Natasza Kempa-Kamińska
 Oddział Onkologii Klinicznej,
 Dolnośląskie Centrum Onkologii
 we Wrocławiu
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
 e-mail: kempa.n@dco.com.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0063

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Obecnie nastąpił ogromny rozwój w terapii czerniaka. Pojawiły się leki o dużej skuteczności, ale również o zupełnie nowym profilu toksyczności. Poniżej przedstawiono opis przypadku chorego leczonego z powodu rozsiewu czerniaka skóry tułowia. W leczeniu zastosowano wemurafenib oraz immunoterapię w postaci pembrolizumabu, przeciwciała monoklonalnego blokującego receptor PD-1. Wśród toksyczności obserwowano głównie powikłania dermatologiczne w przypadku leczenia wemurafenibem oraz hepatotoksyczność w trakcie stosowania immunoterapii. Zastosowane leczenie pozwoliło na uzyskanie kilkuletniego przeżycia chorego w dobrym stanie ogólnym.

Słowa kluczowe: immunoterapia, czerniak, wemurafenib, hepatotoksyczność

ABSTRACT

Currently there has been a huge development in melanoma therapy. There are drugs with high efficacy, but also with a completely new toxicity profile. Below is a case report of a patient treated for metastatic melanoma of the body. Treatment included vemurafenib and immunotherapy in the form of pembrolizumab, a monoclonal antibody blocking PD-1 receptor. Among toxicity, dermatological effects of vemurafenib treatment and hepatotoxicity during immunotherapy were observed mainly in case of treatment with vemurafenib. The applied treatment allowed for several years of survival of the patient in good general condition.

Key words: immunotherapy, melanoma, vemurafenib, hepatotoxicity

Wstęp

Czerniak skóry nadal pozostaje w Polsce rzadkim nowotworem, jednak zachorowalność w ostatnich latach wzrasta. Znane są czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry, z których najbardziej istotne to ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe. Nie bez znaczenia pozostają inne przyczyny, takie jak obciążenia genetyczne — rodzinny zespół znamion atypowych/zespół FAMS

(FAMS, *familial atypical mole syndrome*) [1]. Jeszcze niedawno leczenie czerniaka ograniczało się do chirurgii, leczenia systemowego oraz radioterapii w wybranych przypadkach, co nie przynosiło oczekiwanego efektu. W ostatnich latach nastąpił ogromny rozwój w terapii chorych na czerniaka. Pojawiły się liczne leki o dużej skuteczności, ale również z zupełnie nowym spektrum toksyczności, których wystąpienie wymaga odpowiedniego postępowania.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioczeroletni wówczas mężczyzna z wieloletnim kontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym, po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu w 2011 roku, bez obciążającego wywiadu rodzinnego, będący od lat palaczem tytoniu zgłosił się na Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii w listopadzie 2014 roku w celu rozpoczęcia leczenia z powodu rozsiewu czerniaka skóry tułowia do płuc, prawych węzłów chłonnych podobojczykowych oraz lewego nadnercza.

Dwa lata wcześniej, w sierpniu 2012 roku, u chorego usunięto krwawiący guzek okolicy międzyłopatkowej. W wyniku histopatologicznym: *melanoma malignum nodularis exulcerans*, Clark IV, Breslow 7 mm, wycięcie kompletne, granice boczne po 0,5 mm, granica dolna 4,5 mm. Następnie chorego zakwalifikowano do poszerzenia wycięcia blizny z biopsją węzła wartownika, które wykonano we wrześniu 2012 roku, również w ośrodku w rejonie. W wyniku histopatologicznym: węzeł chłonny wartowniczy prawej pachy z przerzutem czerniaka, z ogniskowym naciekaniem torebki włóknistej. W pozostałych wycinkach (tj. węzle chłonnym wartowniczym lewej pachy oraz wycinku skóry po poszerzeniu) nie stwierdzono zmian nowotworowych. W związku z obecnością przerzutu w węzle chłonnym wartowniczym w październiku 2012 roku wykonano limfadenektomię prawego dołu pachowego. W usuniętych 22 węzłach chłonnych nie stwierdzono zmian przerzutowych. Chory pozostawał pod ścisłą obserwacją. W czerwcu 2013 roku pojawił się guzek w dole pachowym prawym. Zmianę usunięto: *melanoma malignum metastaticum*, margines < 1 mm. W sierpniu 2013 roku chorego skierowano do Dolnośląskiego Centrum Onkologii, gdzie zakwalifikowano go do radioterapii na obszar pachy, nadbojczyka oraz okolicy prawej podobojczykowej z powodu wąskiego marginesu. Chory pozostawał pod ścisłą obserwacją z uwagi na brak cech rozsiewu choroby.

W lipcu 2014 roku pojawił się guz w tkance podskórnej prawej pachy, który usunięto, potwierdzając dalszy rozsiew czerniaka. Oznaczono wówczas również status mutacji genu *BRAF*, uzyskując wynik dodatni. W kontrolnych badaniach obrazowych stwierdzono rozsiew do płuc, węzłów chłonnych podobojczykowych oraz lewego nadnercza. Biorąc pod uwagę dobry stan chorego (1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) oraz dodatni wynik mutacji *BRAF*, pacjenta zakwalifikowano do terapii wemurafenibem (zgodnie z dostępną na dzień 19 listopada 2014 r. terapią). Chory kontynuował leczenie z dobrą tolerancją, poza pojawieniem się podczas 3. kursu licznych zmian skórnych. Zmiany oceniono dermatoskopem; największe z nich zakwalifikowano do usunięcia, utrzymując terapię wemurafenibem. W wyniku histopatologicznym uzyskano: *cornu cutaneum*, *kera-*

toacanthoma. Na tym etapie wykonano również pierwsze kontrolne badanie metodą tomografii komputerowej (TK). W TK klatki piersiowej uzyskano częściową odpowiedź na prowadzoną terapię, także w TK jamy brzusznej wymiary zmian przerzutowych zmniejszyły się, co pozwoliło ocenić odpowiedź jako częściową regresję. Pacjent kontynuował terapię wemurafenibem z dobrą tolerancją, poza stale pojawiającymi się nowymi zmianami skórnymi, które wymagały ciągłej interwencji chirurgicznej. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych uzyskiwano stabilizację, która utrzymywała się do sierpnia 2016 roku. Wówczas w TK klatki piersiowej zobrazowano ponownie stabilizację zmian przerzutowych, natomiast w obrazie jamy brzusznej i miednicy malej stwierdzono progresję zmiany guzowatej lewego nadnercza. Na tym etapie po 22 kursach zakończono leczenie wemurafenibem.

Z uwagi na bardzo dobry stan ogólny pacjenta (ECOG 1), brak cech rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w kontrolnej TK głowy oraz powolny przebieg choroby — chorego zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem, przeciwciałem monoklonalnym blokującym receptor PD-1 [2].

W dniu 5 sierpnia 2016 roku pacjent otrzymał 1. podanie pembrolizumabu z dobrą wczesną tolerancją. Nie odnotowywano powikłań. Pierwsza kontrola obrazowa odbywa się w czasie 5. podania leku, w październiku 2016 roku. Uzyskano wówczas dalszą stabilizację zmian w klatce piersiowej oraz częściową regresję wymiarów zmiany przerzutowej lewego nadnercza z ujawnieniem się w części centralnej cech rozpadu. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło wówczas 203 U/l. Z uwagi na uzyskaną odpowiedź oraz brak toksyczności zdecydowano o kontynuacji terapii.

W styczniu 2017 roku ponownie wykonano kontrolne badania obrazowe, w których potwierdzono dalszą częściową odpowiedź zmiany lewego nadnercza. W TK klatki piersiowej obraz resztkowych zmian w płucach pozostawał stabilny, natomiast stwierdzono regresję w podobojczykowych prawych węzłach chłonnych. Oznaczono stężenie LDH (179 U/l). Chory kontynuował leczenie pembrolizumabem do czasu kolejnej kontroli obrazowej w kwietniu 2017 roku. W TK klatki piersiowej opisano stabilizację zarówno zmian resztkowych, jak i węzłowych oraz stabilizację zmian w okolicy lewego nadnercza w badaniu obrazowym jamy brzusznej i miednicy malej; LDH 179 U/l. Kolejne kontrolne badania obrazowe wykonano w czerwcu, wrześniu, grudniu 2017 roku — wskazywały na stabilizację zmian przerzutowych. Wartość LDH cały czas pozostawała stabilna i nie przekraczała górnej granicy normy. Stan chorego był dobry, bez żadnych toksyczności w związku z prowadzoną terapią. W lutym 2018 roku pacjent zgłosił się na kolejne podanie leku z cechami infekcji górnych dróg oddechowych.

Z uwagi na stan kliniczny zdecydowano o włączeniu antybiotykoterapii. Podanie leku przesunięto o 7 dni. Po zastosowanym leczeniu objawy ustąpiły. Chory powrócił do immunoterapii. W wykonanych badaniach TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy małej w marcu 2018 roku ponownie obserwowano stabilizację zmian przerzutowych. Stężenie LDH na tym etapie leczenia wynosiło 189 U/l. W dniu 21 czerwca 2018 roku chory przyjął 33. kurs pembrolizumabu. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych zaobserwowano wzrost aktywności transaminaz: aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) do 125 U/l, aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) 72 U/l, bilirubina 0,8 mg/dl, LDH 207 U/l. Z uwagi na drugi stopień toksyczności (G2 wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* — CTCAE) wstrzymano podanie kolejnego kursu.

W kontrolnych badaniach nie obserwowano spadku aktywności aminotransferaz, w związku z powyższym włączono prednizon w dawce 0,5 mg/kg doustnie [3] (tab. 1). Po 7 dniach steroidoterapii chory był w stanie ogólnym dobrym, bez dolegliwości. W kontrolnych badaniach odnotowano spadek stężeń ALT do 98 U/l, AST 33 U/l, bilirubina 0,7 mg/dl, LDH 193 U/l. W wykonanych wówczas kontrolnych badaniach TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej stwierdzono stabilizację choroby. Rozpoczęto stopniową redukcję dawki prednizonu,

aż do całkowitego odstawienia. Po kolejnych 7 dniach nastąpił dalszy spadek aktywności transaminaz (G1 wg CTCAE). Zdecydowano o powrocie do immunoterapii. W tym czasie wykonano również badania w celu wykluczenia infekcji wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B i C. Nie stwierdzono zakażenia.

Chory otrzymał łącznie 35 podań pembrolizumabu. W kolejnych kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano dalszy spadek wartości stężeń ALT oraz AST (do G1). Ponowne badania obrazowe są zaplanowane. Stan pacjenta cały czas jest określany jako ECOG 1. Stężenia LDH w trakcie terapii pembrolizumabem przedstawiono na rycinie 1.

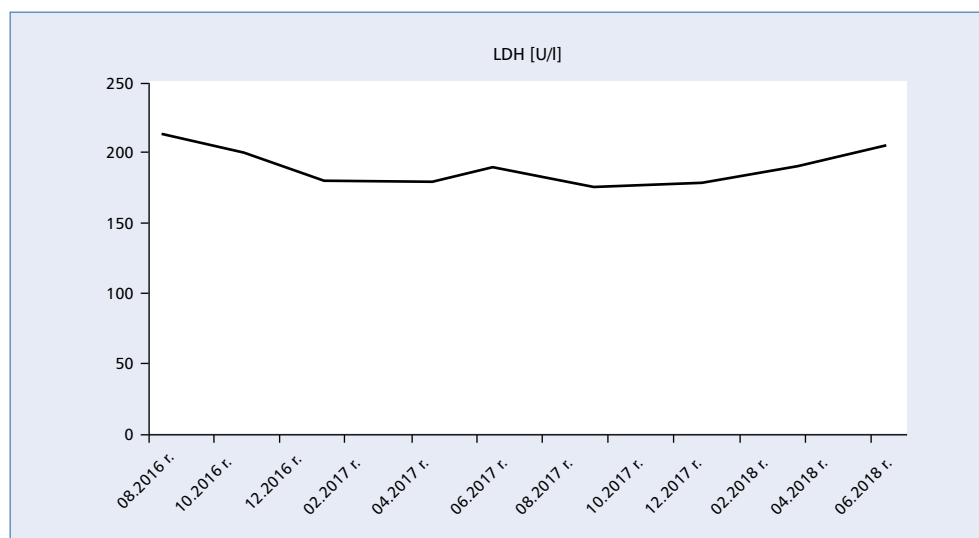
Omówienie

Przedstawiony chory z rozsianą chorobą nowotworową żyje obecnie 4 lata, natomiast od czasu pierwszej diagnozy czerniaka upłynęło 6 lat. Nie należy zapominać o specyficznych toksycznościach związanych z immunoterapią (irAE, *immuno-related adverse events*). Ich wystąpienie może prowadzić do zgonu nawet u 10% pacjentów [3]. Leczenie irAE zostało ściśle określone i tylko postępowanie zgodne z wytycznymi prowadzone w ośrodkach o najwyższym stopniu referencyjności pozwala na ich wyeliminowanie. Nie bez znaczenia po-

Tabela 1. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych związanych z immunoterapią (irAE, *immuno-related adverse events*) w zakresie wątroby [3]

Stopień nasilenia (G)	Aktywność transaminaz	Postępowanie
G1	< 3 × norma	Kontynuacja leczenia Kontrola parametrów co 3–6 tygodni
G2	3–5 × norma	Wstrzymać leczenie Kontrola parametrów co 2–3 dni Po uzyskaniu parametrów analogicznych jak w badaniach wyjściowych należy podjąć próbę wdrożenia immunoterapii Jeżeli po 5–7 dniach przerwy w leczeniu nie udaje się uzyskać poprawy lub jest pogorszenie, należy włączyć GKS Po uzyskaniu poprawy należy stopniowo zmniejszać ich dawkę w okresie nie krótszym niż 28–30 dni Po zredukowaniu dawki GKS do 10 mg prednizonu (lub ekwiwalentnej) i przy utrzymującej się poprawie parametrów wątrobowych można ponownie próbować włączyć immunoterapię
G3	5–20 × norma	Zaleca się zakończenie immunoterapii i zastosowanie GKS 1–2 razy dziennie metyloprednizonu
G4	> 20 × norma	w dawce 1–2 mg/kg W razie braku poprawy oraz w razie ponownego zwiększenia stężeń enzymów wątrobowych po odstawieniu GKS i braku reakcji na zwiększenie dawki stosuje się np. mykofenolan mofetylu w dawce 1–1,5 g p.o. 2 razy dziennie, ewentualnie takrolimus w dawce 0,10–0,15 mg/kg mc.
Stopień 3. G3	< 8 × norma Bilirubina < 5 × norma	Po uzyskaniu zmniejszenia stężeń transaminaz do wartości wyjściowych można rozważyć powrót do niwolumabu lub pembrolizumabu

G (grade) — stopień nasilenia; GKS — glikokortykosteroidy; p.o. (*per os*) — doustnie



Rycina 1. Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) [w U/l] w trakcie leczenia pembrolizumabem

zostaje również wartość LDH w trakcie leczenia. Przez cały okres terapii pozostawała w normie, co koreluje z odpowiedzią na prowadzoną terapię ocenianą w badaniach obrazowych.

Przedstawiony opis przypadku jest dowodem na to, iż w erze nowoczesnych leków rozsiały czerniak może stać się chorobą przewlekłą, która wymaga stałej terapii, dzięki której możliwe jest pełne funkcjonowanie w życiu codziennym.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory. Via Medica, Gdańsk 2013.
2. Rawa T., Reguła J. Postępowanie w przypadku wystąpienia gastroenterologicznych działań niepożądanych przy stosowaniu niwolumabu. Onkol. Prakt. Klin. 2017; 3: 1–5.
3. Ziobro M. Ogólne zasady postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu immunologicznego u chorych na zaawansowanego czerniaka poddawanych immunoterapii. Archipelag Onkologia 2017; 5–11.