

Karolina Łopacka-Szatan

Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem

Long-term response to pembrolizumab therapy

Adres do korespondencji:

Lek. Karolina Łopacka-Szatan
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 im. św. Jana z Dukli
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 e-mail: karolinaszat@poczta.onet.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0064
 Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pacjentka w wieku 53 lat, ECOG 1, bez istotnych obciążeń internistycznych i chorób autoimmunologicznych. Stan po usunięciu zmiany skóry grzbietu — meleanoma, Clark IV. Z powodu przerzutów do płuc i tkanki podskórnej chorą zakwalifikowano do terapii dabrafenib + trametynib (obecna mutacja BRAFV600). Leczenie zakończono po 5 cyklach z powodu progresji. Od maja 2017 roku rozpoczęto terapię pembrolizumabem, początkowo w dawce 2 mg/kg mc., następnie 200 mg co 21 dni. Nie obserwowano istotnej toksyczności. Pacjentka kontynuuje immunoterapię, w listopadzie 2018 roku otrzymała 26 podanie. Na podstawie badań obrazowych stwierdzono częściową odpowiedź.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, leczenie, dabrafenib i trametynib a pembrolizumab

ABSTRACT

A 53-year-old female patient, ECOG 1, without significant internal health and autoimmune diseases. Removal of the dorsal skin - melanoma, Clark IV. Due to metastases to the lungs and subcutaneous tissue, the patient was qualified for the therapy with dabrafenib + trametinib (the current BRAFV600 mutation). Treatment was terminated after 5 cycles due to progression. From May 2017 Pembrolizumab therapy was started, initially at a dose of 2 mg/kg body weight, then 200 mg every 21 days. No significant toxicity was observed. The patient continues the immunotherapy, in November 2018, the 26th cycle was given. On the basis of imaging tests, a partial response was found.

Key words: malignant melanoma, treatment, dabrafenib and trametinib, pembrolizumab

Wstęp

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek melanocytowych. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,5/100 000, częściej chorują kobiety. Czerniak jest nowotworem o dużej skłonności do tworzenia przerzutów. Rokowanie w chorobie przerzutowej jest bardzo niekorzystne. Wprowadzenie do terapii przerzutowego czerniaka skóry z mutacją BRAF V600 inhibitorów BRAF, początkowo w monoterapii, następnie w połączeniu z inhibitorami MEK oraz immunoterapii inhibitorami CTLA4 oraz PD1, zmieniło rokowanie pacjentów.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 53 lat, bez istotnych obciążeń internistycznych. Stan ogólny odpowiedni do wieku, 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Bez chorób autoimmunologicznych w wywiadzie. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono większych odchyień od normy, blizna po usunięciu czerniaka gładka, bez cech wznowy procesu nowotworowego. Pacjentka była leczona z powodu raka skóry grzbietu. Stan po wycięciu zmiany (amb. dn. 16 lipca 2014 r.). Miejsce pobrania tkanki podskórnej: okolica przykręgosłupowa. Rozpoznanie: *melanoma malignum* typ epitheloidalny. Clark IV, Breslow

1 mm. Faza wzrostu pionowego; pT1b. W podścielisku obecny intensywny naciek z komórek jednojądrowych. Owrzodzenie nieobecne, inwazja naczyń nieobecna. Indeks mitotyczny 12/10 HPF. Margines boczny 0,2 cm. W dniu 5 sierpnia 2014 roku wycięto węzły wartownicze obu pach oraz bliźnę grzbietu. Radykalizacja zabiegu. 01 „Węzeł chłonny pachy lewej”, 02 „Węzeł chłonny pachy prawej”; zmieniony odczynowo węzeł chłonny. W badaniu immunohistochemicznym: S-100(-), HMB 45(-). Lokalizacja: 03 „Blizna po wycięciu zmiany pierwotnej”. Przekroje skóry z bliźną i ogniskowymi naciekami przewlekłego zapalenia. W dniu 17 listopada 2016 roku wykryto mutację w kodonie V600 *BRAF* w badanym materiale.

Z powodu przerzutów do płuc oraz tkanki podskórnej pacjentkę zakwalifikowano do terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem [1, 2]. Otrzymała 5 cykli (od 28 grudnia 2016 r. do 19 kwietnia 2017 r.). Leczenie było dobrze tolerowane, nie odnotowano objawów toksyczności, dlatego nie było konieczności redukcji dawki. Wykonano kontrolne badanie obrazowe metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej. W porównaniu z badaniem poprzednim ognisko przerzutowe w segmencie VI lewego płuca przy szczelinie międzypłatowej obecnie wielkości 20 × 17 mm (poprzednio na tym samym poziomie 17 × 12 mm — tendencja do progresji?). Pozostały miąższ płucny jak poprzednio. Węzeł chłonny we wnęcie lewego płuca wielkości jak poprzednio do 19 × 15 mm. Pozostałe węzły chłonne wielkości do 10–11 mm w prawej wnęcie i w dołach pachowych — jak poprzednio. Jamy opłucnowe wolne od płynu. Wątroba niepowiększona, jednorodna bez zmian ogniskowych. Pęcherzyk żółciowy cienkościenny bez uwapnionych złogów. Drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe i zewnątrzwątrobowe nieposzerzone. Śledziona niepowiększona, jednorodna, przy jej wewnętrznym zarysie śledziona dodatkowa — 6 mm. Trzustka nieposzerzona o jednorodnym wzmocnieniu kontrastowym. Przewód Wirsunga nieposzerzony. Nadnercza niepowiększone bez zmian ogniskowych. Nerki prawidłowej wielkości o zachowanej strukturze korowo-rdzeniowej, bez zastoju i kamicy. Jak poprzednio obecne drobne, pojedyncze torbielki korowe. Pęcherz moczowy słabo wypełniony. Macica powiększona — prawdopodobnie mięśniakowata. Śladowa ilość płynu w jamie Douglasa. Węzły chłonne zaotrzewnowe i krezkowe niepowiększone. W powłokach grzbietu ognisko tkankowe o wymiarach 28 × 29 × 43 mm (jak poprzednio). Struktury kostne bez ewidentnych ognisk destrukcji.

Chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) — *Leczenie czerniaka skóry i błon śluzowych*. Dawkowanie wynosiło 2 mg/kg mc. co 21 dni. W dniu 31 maja 2017 roku podano 1. kurs

pembrolizumabu (156 mg *i.v.*). W chwili rozpoczęcia leczenia bez istotnej toksyczności po poprzedniej terapii. W dniu 30 lipca 2018 roku podstawowe parametry morfologii krwi były następujące: stężenie hemoglobiny (Hgb) wynosiło 13,0 g/dl; bilirubiny 0,58 mg/dl; aktywność transaminaz: aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) 34 U/l, aminotransferazy asparaginianowej (AST, *aspartate aminotransferase*) 29 U/L; szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) według *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI): 108,40; stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) 214 U/l; hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) 1,120 U/ml. Badanie ogólne moczu bez nieprawidłowości.

Pacjentka kontynuuje leczenie. Zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego zmieniono dawkowanie na 200 mg *i.v.* co 21 dni. Do chwili obecnej (tj. 13 listopada 2018 r.) podano 26 cykli pembrolizumabu w dawce 200 mg *i.v.* bez toksyczności i konieczności opóźnienia podania kolejnej dawki.

W dniu 25 sierpnia 2017 roku wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK). Uwidoczniono guzek w segmencie VIII płuca lewego — uległ zmniejszeniu: obecnie o wymiarach około 9 × 6 mm (poprzednio o 20 × 17 mm). Poza tym miąższ płucny prawidłowo powietrzny. Powiększył się węzeł chłonny przednaczyiniowy w śródpiersiu górnym przednim — obecnie o wymiarach 7 mm w osi krótkiej (poprzednio 4 mm). Zmniejszył się węzeł chłonny wnęki lewej — obecnie 9 mm w osi krótkiej (poprzednio 19 mm). Węzeł chłonny we wnęcie prawej 9 mm (jak poprzednio). W lewym dole pachowym węzły chłonne o wymiarach do 7 mm w osi krótkiej (poprzednio do 9 mm). Wątroba powiększona bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe nieposzerzone. Obraz trzustki i śledziony w granicach normy. W tkance podskórnej okolicy łądźwiowej na wysokości L4–L5 ognisko tkankowe o wymiarach około 27 × 26 × 20 mm. Uwidocznione struktury kostne bez cech destrukcji typowych dla procesu nowotworowego. W dniu 24 listopada 2017 roku guzek w segmencie VIII płuca lewego uległ dalszemu niewielkiemu zmniejszeniu, obecnie o wymiarach około 8 × 5 mm (poprzednio o 9 × 6 mm). Poza tym miąższ płucny prawidłowo powietrzny. Zmniejszył się węzeł chłonny przednaczyiniowy w śródpiersiu górnym przednim — obecnie 4 mm w osi krótkiej (poprzednio 7 mm). Węzeł chłonny wnęki lewej 9 × 12 mm w osi krótkiej (jak poprzednio). Węzeł chłonny we wnęcie prawej 9 mm — jak poprzednio. W lewym dole pachowym węzły chłonne o wymiarach do 7 mm w osi krótkiej, jak poprzednio. Wątroba powiększona bez zmian ogniskowych. Drogi żółciowe nieposzerzone. Obraz trzustki i śledziony w granicach normy. W tkance

podskórnej okolicy lędźwiowej na wysokości L4–L5 ognisko tkankowe o wymiarach około $29 \times 24 \times 20$ mm (poprzednio $27 \times 26 \times 20$ mm). Uwidocznione struktury kostne bez cech destrukcji typowych dla procesu nowotworowego.

W kolejnym kontrolnym badaniu obrazowym wykonanym 2 marca 2018 roku: guzek w segmencie VIII lewego płuca bez zmian, podobnie jak zgrubienia opłucnowe w segmencie VIII prawego płuca. Poza tym mięśń płucny prawidłowo powietrzny. Węzeł chłonny wnęki lewej 10×13 mm (było 9×12 mm) — do obserwacji i wczesnej kontroli w TK klatki piersiowej. Węzeł chłonny we wnęcie prawej 9×11 mm (jak poprzednio). W lewym dole pachowym węzły chłonne o wymiarach do 7 mm w osi krótkiej również jak poprzednio. Zaobserwowano śladową ilość płynu w miednicy małej. W mięśniu międzyżebrowym strony prawej w okolicy 10. żebra obszar hipodensyjny 24×11 mm — do kontroli. Wątroba powiększona w segmencie VII, torbielka 5 mm jak poprzednio. Drogi żółciowe nieposzerzone. Obraz trzustki i śledziony w granicach normy. Nieco zmniejszone ognisko tkankowe ($31 \times 26 \times 20$ mm; było $29 \times 24 \times 20$ mm). Uwidocznione struktury kostne bez cech destrukcji typowych dla procesu nowotworowego.

W dniu 28 maja 2018 roku w segmencie VIII lewego płuca guzek wielkości 9×6 mm jak poprzednio. Zgrubienia opłucnowe w segmencie VIII prawego płuca jak poprzednio. Poza tym mięśń płucny prawidłowo powietrzny. Nie zaobserwowano zmian w wielkości węzła chłonnego wnęki lewej, węzła chłonnego wnęki prawej, węzłów chłonnych w lewym dole pachowym.

Ponownie uwidoczniono ślad płynu w miednicy małej. W mięśniu międzyżebrowym strony prawej okolicy 10. żebra obszar hipodensyjny wielkości 17×10 mm (poprzednio 24×11 mm). Wątroba powiększona w segmencie VII, torbielka 5 mm jak poprzednio. Drogi żółciowe nieposzerzone. Obraz trzustki, śledziony i prawego nadnercza w granicach normy. Drobnny guzek 5 mm w odnodze przyśrodkowej nadnercza lewego (jak poprzednio). W nerkach pojedyncze drobne torbiele. Nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych ani krezkowych. Macica powiększona, mięśniakowata. W lewych przydatkach przestrzeń płynowa wielkości 18 mm. W tkance podskórnej okolicy lędźwiowej na wysokości L4–L5 ognisko tkankowe $31 \times 26 \times 20$ mm (jak poprzednio). Uwidocznione struktury kostne bez cech destrukcji typowych dla procesu nowotworowego.

Podsumowanie

Pacjentka kontynuuje terapię pembrolizumabem bez objawów istotnej toksyczności. Dzięki zastosowanej terapii uzyskano częściową odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe.

Piśmiennictwo

1. Aktualna Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar.
2. Aktualna Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist.
3. Aktualna Charakterystyka produktu Leczniczego Keytruda.