

Beata Markiewicz-Białek, Piotr Białek, Maria Błasińska-Morawiec

Oddział Chorób Rozrostowych Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Leczenie celowane chorego na zaawansowanego czerniaka z następową immunoterapią

Targeted therapy followed by immunotherapy in a patient with advanced malignant melanoma

Adres do korespondencji:

Lek. Beata Markiewicz-Białek
Oddział Chorób Rozrostowych
WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
e-mail: bialek32@poczta.onet.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0065
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych dotyczącym przede wszystkim skóry, ale także gałki ocznej (najczęściej naczyńówki) oraz błon śluzowych. Zapadalność na czerniaka wykazuje tendencję wzrostową. Przerzuty odległe czerniaka wiążą się z niepomyślnym rokowaniem, jednak w ciągu ostatnich 5 lat nastąpił istotny postęp w leczeniu chorych na czerniaka w stadium rozsiewu. Przedstawiono przypadek chorej, u której po progresji w trakcie immunoterapii z zastosowaniem inhibitorów BRAF i MEK, w drugiej linii leczenia zastosowano przeciwciało monoklonalne przeciw PD-1 — pembrolizumab, uzyskując stabilizację choroby.

Słowa kluczowe: leczenie celowane, czerniak złośliwy, przerzuty

ABSTRACT

Malignant melanoma is a cancer which stems from neuroectodermal melanocytic cells and occurs mostly in skin but also in an eyeball (uvea) and mucosa. Malignant melanoma morbidity tends to increase. Metastases are associated with poor prognosis, although in the last 5 years there has been significant progress in the management of metastatic malignant melanoma. We report a case of a patient who, after progression in the course of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors, obtained second-line treatment with monoclonal antibody against PD-1-pembrolizumab and reached stabilization.

Key words: targeted therapy, malignant melanoma, metastases

Wstęp

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych [1], lokalizującym się przede wszystkim w skórze, ale także w gałce ocznej (najczęściej naczyńówce) oraz błonach śluzowych [2]. Zapadalność na czerniaka wykazuje tendencję wzrostową [2].

Przerzuty odległe czerniaka wiążą się z niepomyślnym rokowaniem. W ciągu ostatnich 5 lat nastąpił jednak istotny postęp w leczeniu czerniaka w stadium rozsiewu [3]. Wprowadzono wiele nowoczesnych leków — inhi-

bitory kinazy BRAF (dabrafenib, wemurafenib), kinazy MEK (trametynib, kobimetynib), przeciwciała monoklonalne przeciw PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) oraz przeciw CTLA-4 (ipilimumab) [2].

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletnia kobieta, paląca tytoń, przez 20 lat leczona operacyjnie z powodu choroby wrzodowej żołądka, zgłosiła się do lekarza we wrześniu 2016 roku z powodu zmiany barwnikowej wielkości około 3 cm

w okolicy międzyłopatkowej oraz licznych guzków w skórze i tkance podskórnej całego tułowia wielkości od 0,5 do 2 cm.

W dniu 9 września 2016 roku wycięto zmiany barwnikowe w okolicy międzyłopatkowej i w badaniu histopatologicznym rozpoznano lity guz o wymiarach $1,8 \times 1,0 \times 1,4$ cm z wylewami krwi, w którym obraz mikroskopowy i profil immunohistochemiczny odpowiadały przerzutowi czerniaka złośliwego. Breslow III, TNM: T2aN2bM1c, co odpowiada IV stopniowi zaawansowania klinicznego. W dniu 4 października 2016 roku wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (TK), w którym stwierdzono zaburzenia metabolizmu fluorodeoksyglukozy (FDG) wskazujące na obecność rozsianego procesu nowotworowego w obrębie węzłów chłonnych, tkanki podskórnej, mięśniowej, otrzewnej oraz w rzucie lewych przydatków.

W dniu 3 listopada 2016 roku stwierdzono obecność mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*. Chora została przyjęta na Oddział Chorób Rozrostowych Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi w celu włączenia leczenia systemowego. W chwili przyjęcia była w stanie ogólnym bardzo dobrym (0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG), z odchylen od normy w badaniu przedmiotowym stwierdzono liczne zmiany guzowate w skórze i tkance podskórnej całego ciała, niebolesne, twarde, ruchome, o średnicy od 0,5 do 2 cm. W badaniach laboratoryjnych stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 203 U/l. W dniu 4 grudnia 2016 roku po obserwacji klinicznej, wykonaniu koniecznych badań obrazowych, laboratoryjnych, badania elektrokardiograficznego (EKG) chorą zakwalifikowano do leczenia w programie lekowym z zastosowaniem inhibitorów kinazy białkowej — dabrafenibu w dawce 2 razy dziennie po 3 kapsułki 150 mg, i inhibitora kinazy MEK — trametynybu w dawce 2 mg 1 raz dziennie *p.o.*, który dołączono kilka dni później.

Po 2 cyklach leczenia 30 stycznia 2017 roku wykonano kontrolne badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono częściową regresję zmian nowotworowych: zmniejszenie wielkości wszczepów w tkance podskórnej; nie uwidoczono powiększonych węzłów chłonnych w jamie brzusznej, zmniejszyły się wymiary guzowato zmienionego jajnika lewego. Chora dobrze tolerowała leczenie, nie zgłaszała dolegliwości, a badania laboratoryjne nie wykazywały odchylen od normy.

Reakcja na leczenie utrzymywała się przez 7 miesięcy, do 24 lipca 2017 roku, kiedy to w wykonanym kontrolnym badaniu tomograficznym klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono progresję zmian nowotworowych w tkance podskórnej oraz opisano nową zmianę międzypętlową w śródbrzuszu.

W dniu 10 sierpnia 2017 roku chorą zakwalifikowano do drugiej linii leczenia przeciwciałem monoklo-

nalnym wiążącym się z receptorem zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1) — pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc. (120 mg) we wlewie dożylnym przez 30 minut co 3 tygodnie.

W wykonywanych co 12 tygodni badaniach obrazowych potwierdzano stabilizację zmian nowotworowych, utrzymująca się do 11 maja 2018 roku, czyli przez 10 miesięcy.

Po 2. podaniu pembrolizumabu u chorej wystąpił klinicznie bezobjawowy wzrost stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) oraz spadek stężenia hormonów fT3 i fT4. Rozpoznano niedoczynność tarczycy jako powikłanie immunoterapii pembrolizumabem. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi postępowania włączono terapię substytucyjną lewotyroksyną w dawce 25 μ g, uzyskując normalizację stężeń hormonów tarczycy. Zarówno leczenie substytucyjne, jak i terapia pembrolizumabem są kontynuowane pod kontrolą badań klinicznych, laboratoryjnych i obrazowych. Chora otrzymała do tej pory 13 cykli pembrolizumabu.

Omówienie

Pacjentka z rozsianym czerniakiem skóry wykazującym mutację V600 genu *BRAF* otrzymała w pierwszej linii leczenia skojarzone z zastosowaniem inhibitorów kinaz białkowych *BRAF* i *MEK*, uzyskując częściową regresję choroby, która trwała 7 miesięcy.

Po progresji zmieniono terapię, włączając w drugiej linii pembrolizumab. Uzyskano stabilizację choroby, która trwa 10 miesięcy. Oznacza to, że czas przeżycia chorej od momentu włączenia nowoczesnego leczenia systemowego wynosi 17 miesięcy. Według danych z badań klinicznych mediana czasu przeżycia całkowitego u leczonych w ten sposób chorych wynosi 2 lata [2].

Warto podkreślić, że oprócz dobrej odpowiedzi na leczenie nie uległa pogorszeniu jakość życia chorej, co ma istotne znaczenie w leczeniu paliatywnym, a jatrogena niedoczynność tarczycy, stanowiąca dość częste powikłanie immunoterapii, jest leczona substytucyjnie według zaleceń panelu ekspertów. Konieczne jest skrupulatne monitorowanie skuteczności immunoterapii, gdyż powikłania tego leczenia nie zawsze manifestują się objawami klinicznymi [2].

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. Postępy w leczeniu systemowym czerniaków skóry. *Onkol. Prakt. Klin. Edu.* 2017; 3 (supl. D): D1–D4.
2. Rutkowski P, Świtaj T. Czerniak i inne nowotwory skóry. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). *Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk* 2015: 837–876.
3. Chrzanowska-Kapica A. Leczenie pembrolizumabem chorego na czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego. *Onkol. Prakt. Klin. Edu.* 2017; 3 (supl. D): D9–D10.