

Małgorzata Wachowiak

Kliniczny Oddział Onkologii, Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze

Przypadek pacjentki z czerniakiem w stadium choroby uogólnionej leczonej pembrolizumabem — postępująca odpowiedź na leczenie pomimo krótkotrwałej terapii

Case of a female patient with metastatic melanoma being treated with pembrolizumab — persistent response for therapy despite short term treatment

Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Wachowiak
 Kliniczny Oddział Onkologii,
 Szpital Uniwersytecki
 im. K. Marcinkowskiego
 w Zielonej Górze
 ul. Zyty 26, 65-045 Zielona Góra
 e-mail: wachowiak@onkologiakliniczna.pl

DOI: 10.5603/OCP.2018.0068
 Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Immunoterapia jest obecnie główną metodą leczenia chorych na czerniaka w stadium choroby uogólnionej, szczególnie pacjentów bez stwierdzonej mutacji *BRAF*. Leki, takie jak ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab, są inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego. Działają na antygen CTLA-4 (ipilimumab) oraz receptor programowanej śmierci komórki PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) znajdujący się na powierzchni limfocytów T. Pembrolizumab to pierwsze przeciwciało anti-PD-1, które zostało zarejestrowane w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka. Przedstawiono opis przypadku chorej leczonej pembrolizumabem, z utrzymującą się odpowiedzią na terapię, pomimo przerwania leczenia po 3 podaniach z powodu hepatotoksyczności.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, pembrolizumab, działania niepożądane

ABSTRACT

Immunotherapy is currently main method of treating patients suffering from metastatic melanoma, especially for patients without BRAF mutation. Drugs such as ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab are immune checkpoint inhibitors. They interfere with antigen CTLA-4 (ipilimumab) and with the programmed cell death receptor-1 (nivolumab, pembrolizumab) located on the surface of T-lymphocyte. Pembrolizumab is a first antibody anti-PD-1, which was registered in the treatment of patients suffering from advanced melanoma. Description shows a case of a female patient being treated with pembrolizumab with persistent response for therapy, despite discontinuation of treatment caused by hepatotoxicity.

Key words: melanoma, immunotherapy, pembrolizumab, adverse events

Wstęp

Immunoterapia jest obecnie główną metodą leczenia chorych na czerniaka w stadium choroby uogólnionej, szczególnie pacjentów bez stwierdzonej mutacji *BRAF*. Leki, takie jak ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab, są inhibitorami punktów kontrolnych układu immuno-

logicznego [1]. Działają na antygen CTLA-4 (ipilimumab) oraz receptor programowanej śmierci komórki PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) znajdujący się na powierzchni limfocytów T [2].

Pembrolizumab to pierwsze przeciwciało anti-PD-1, które zostało zarejestrowane w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka. Jest to humanizowane

przeciwciała monoklonalne IgG4, które, wiążąc się z receptorem programowanej śmierci komórki, prowadzi do stymulacji limfocytów T, a następnie do odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko komórkom nowotworowym [2, 3].

Skuteczność pembrolizumabu została potwierdzona między innymi w badaniu III fazy KEYNOTE-006 [4].

Terapia jest na ogół dobrze tolerowana, ale mogą występować działania niepożądane związane z układem immunologicznym (najczęściej niedoczynność i nadczynność tarczycy, zmiany skórne, zapalenie jelit, immunologiczne zapalenie wątroby i płuc), niektóre z wymienionych wymagają zaprzestania terapii.

Poniżej przedstawiono opis przypadku chorej leczonej pembrolizumabem, z utrzymującą się odpowiedzią na terapię pomimo przerwania leczenia po 3 podaniach (terapię zakończono z powodu hepatotoksyczności w stopniu G3) [5].

Opis przypadku

Sześćdziesięciodziewięcioletnia pacjentka z wywiadem cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, niedoczynności tarczycy (po usunięciu tarczycy w 1983 r.) znajdowała się pod stałą kontrolą poradni onkologicznej od maja 2014 roku, kiedy to z powodu raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania II B według *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) (w raporcie histopatologicznym opisano: rak płaskonabłonkowy G2), przeżyła radio-chemioterapię radykalną (teleradio-terapia 50,4 Gy skojarzona z chemioterapią cisplatyną, następnie brachyterapia 4 × 7,0 Gy). W badaniach kontrolnych bez cech wznowy choroby nowotworowej.

W lutym 2016 roku chora przeżyła zabieg wycięcia zmiany skóry grzbietu. W wyniku badania histopatologicznego opisano czerniaka skóry w zaawansowaniu pT1b (grubość wg Breslowa 0,8 mm, bez owrzodzenia, indeks mitotyczny 15/mm², obecny naciek limfocytarny). W wykonanych wówczas badaniach obrazowych [radiologicznym (RTG) klatki piersiowej, ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej i obwodowych węzłów chłonnych] bez cech uogólnienia choroby. W kwietniu 2016 roku chorą ponownie operowano, przeprowadzono radykalne wycięcie blizny z procedurą węzła wartowniczego. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono komórek czerniaka w bliźnie, w procedurze węzła wartowniczego nie potwierdzono obecności zmian przerzutowych, pN0(Sn). Chora pozostawała pod obserwacją.

W wykonanym kontrolnym badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej (18 sierpnia 2016 r.) stwierdzono obecność zmian przerzutowych w obu płucach. Z uwagi na wywiad chorobowy (rak szyjki macicy leczony radykalnie w 2014 r., czerniak skóry leczony radykalnie w 2016 r.) pacjentkę zakwalifikowano

do wycięcia zmiany z płuca w celu ustalenia rozpoznania histopatologicznego. W dniu 12 października 2016 roku przeżyła resekcję klinową guzka PS6 metodą VATS. W badaniu histopatologicznym, na podstawie wyników badań immunohistochemicznych, rozpoznano przerzut czerniaka. Materiał wysłano do badania molekularnego, w którym nie wykryto mutacji w kodonie V600 genu *BRAF*.

Chorą zakwalifikowano do immunoterapii pembrolizumabem.

W wykonanym w dniu 28 listopada 2016 roku, tj. przed rozpoczęciem terapii, badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono: zmiany przerzutowe w obu płucach (ognisko nr 1 — 61 mm, ognisko nr 2 — 56 mm), przerzut w ścianie klatki piersiowej z destrukcją żebra II (ognisko nr 3 — 57 mm, masę węzłową w oknie aortalno-płucnym (ognisko nr 4 — 21 mm), przerzut w okolicy prawej odnogi przepony (ognisko nr 5 — 36 mm), przerzut w nadnerczu lewym (ognisko nr 6 — 29 mm), przerzut w segmencie VIII wątroby (13 mm) oraz drobne ogniska osteolityczne w trzonach kręgów Th, L, żebrach i prawej kości biodrowej.

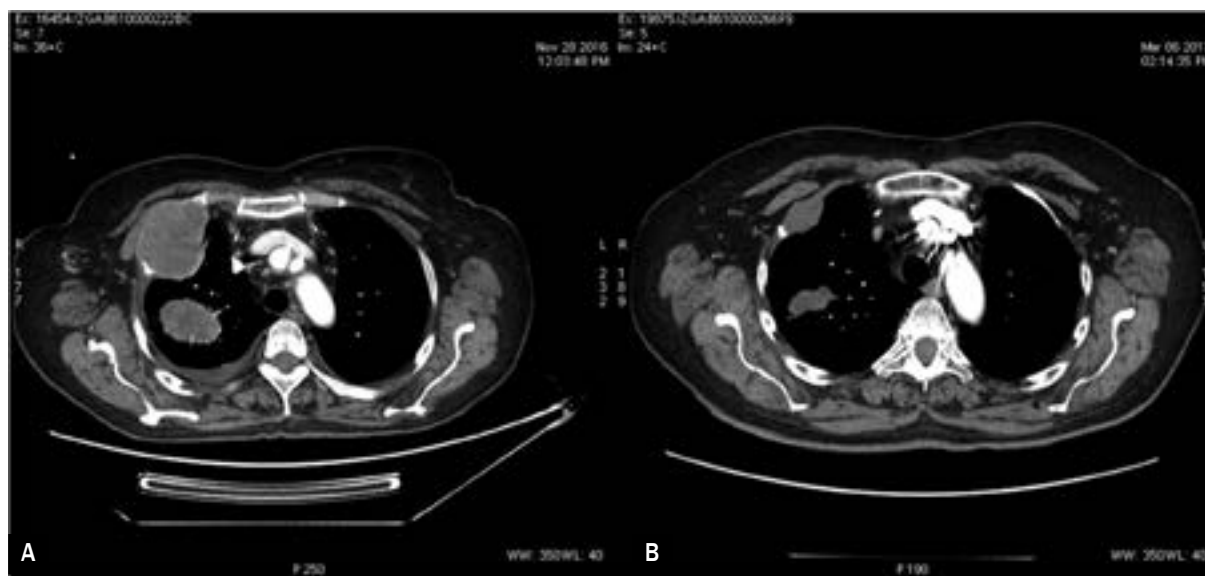
Przy rozpoczęciu leczenia stan ogólny chorej został oceniony jako dobry [stan sprawności (PS, *performance status*) wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) 1], ale pacjentka zgłaszała duszność przy większym wysiłku, dolegliwości bólowe okolicy nacieku ściany klatki piersiowej [w skali Visual Analogue Scale (VAS) 6–8 pkt, wymagała leczenia opioidami], brak apetytu (z ubytkiem masy ciała ok. 6 kg w okresie 6 miesięcy), stany podgorączkowe. W badaniu przedmiotowym obecny twardy, nieruchomy naciek ściany klatki piersiowej w okolicy podobojczykowej prawej o średnicy około 8 cm.

W badaniach laboratoryjnych stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) utrzymywało się w normie.

W dniu 9 grudnia 2016 roku chora otrzymała 1. podanie pembrolizumabu z dobrą tolerancją. Przy przyjęciu do 3. cyklu chora zgłosiła poprawę samopoczucia, lepszą tolerancję wysiłku, mniejsze dolegliwości bólowe (zredukowano dawki leków przeciwbólowych), ustąpienie stanów podgorączkowych. Tolerancja leczenia była dobra.

W wykonanych w dniu 10 lutego 2017 roku badaniach laboratoryjnych (przed planowanym podaniem 4. cyklu pembrolizumabu) stwierdzono wzrost aktywności transaminaz [aminotransferazy asparaginianowej (AST, aspartate aminotransferase) > 5 × górna granica normy (GGN), aminotransferazy alaninowej (ALT, *alanine aminotransferase*) > 2 × GGN]. Stan ogólny chorej był dobry, pacjentka odczuwała znaczną poprawę samopoczucia, w badaniu przedmiotowym stwierdzono regresję nacieku ściany klatki piersiowej.

Z uwagi na cechy uszkodzenia wątroby w stopniu toksyczności G3 przerwano leczenie immunoterapią,



Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej z dnia 28 listopada 2016 r. (przed leczeniem) (A) i z dnia 6 marca 2017 r. (w trakcie 3. kursu pembrolizumabu); (B) widoczna regresja zmian w zakresie nacieku ściany klatki piersiowej

włączono glikokortykosteroidy, zlecono kontrolę transaminaz oraz kontrolne badanie TK. W badaniach laboratoryjnych wykonanych po 3 dniach stwierdzono obniżenie stężeń AST i ALT, a w kontroli po 7 dniach — normalizację parametrów. Stopniowo redukowano dawkę, a następnie odstawiono glikokortykosteroidy. Obraz kliniczny przemawiał za immunologicznym zapaleniem wątroby związanym ze wzrostem aktywności transaminaz powyżej $5 \times$ GGN, stąd trwale zakończono terapię pembrolizumabem.

W wykonanym w dniu 6 marca 2017 roku badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy stwierdzono częściową remisję zmian przerzutowych: ognisko nr 1 (z 61 mm na 29 mm), ognisko nr 2 (z 56 mm na 34 mm), ognisko nr 3 (z 57 mm na 29 mm), ognisko nr 4 (z 21 mm na 12,6 mm), ognisko nr 5 (z 36 mm na 11 mm), ognisko nr 6 (z 29 mm na 18 mm), ognisko w segmencie VIII wątroby stało się niemierzalne, regresja zmian w kościec. Stan ogólny chorej był dobry, nie zgłaszała dolegliwości, odstawiła leki przeciwbólowe. Zdecydowano o dalszej obserwacji pacjentki.

Wykonywane kolejne badania TK (30 maja 2017 r., 1 sierpnia 2017 r., 30 października 2017 r.) wskazywały na stopniową dalszą regresję ognisk przerzutowych, natomiast w badaniu TK z dnia 15 stycznia 2018 roku stwierdzono całkowitą remisję zmian (opisano jedynie zmiany bliznowate).

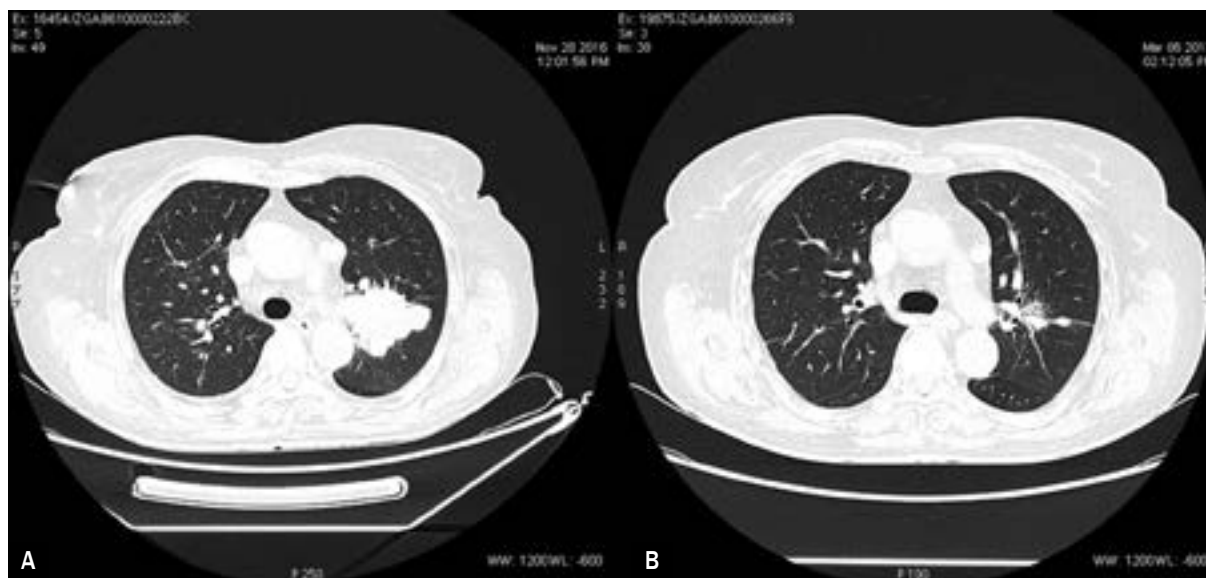
Obecnie (ostatnia wizyta w poradni onkologicznej w dniu 27 lutego 2018 r.) pacjentka znajduje się w bardzo dobrym stanie ogólnym (PS 0 wg WHO), bez poczucia choroby. Zaplanowano dalsze kontrolne badania obrazowe.



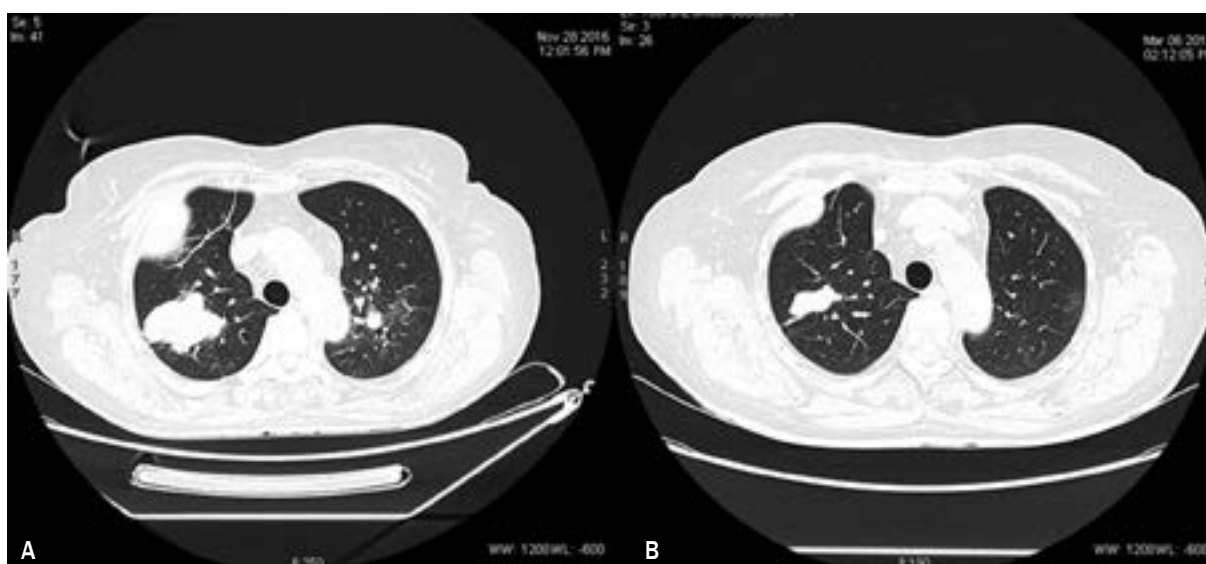
Rycina 2. Obraz kontrolnej tomografii komputerowej z dnia 15.01.2018 — całkowita regresja zmian przerzutowych

Omówienie

Poprawa jakości życia i uzyskanie maksymalnej kontroli objawów związanych z chorobą to podstawowe cele leczenia systemowego pacjentów z uogólnionym nowotworem. Odpowiedź objawowa przy stosowaniu pembrolizumabu występuje stosunkowo szybko, bo po około 9 tygodniach terapii — w opisanym przypadku korzyść kliniczna pojawiła się już po 2. podaniu leku.



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej z dnia 28 listopada 2016 r. (przed leczeniem) (A) i z dnia 6 marca 2017 r. (w trakcie 3. kursu pembrolizumabu); (B) widoczna regresja zmian przerzutowych w płucach



Rycina 4. Obraz tomografii komputerowej z dnia 28 listopada 2016 r. (przed leczeniem) (A) i z dnia 6 marca 2017 r. (w trakcie 3. kursu pembrolizumabu); (B) widoczna regresja zmian przerzutowych w płucach

Leczenie immunologiczne anty-PD-1 jest zwykle dobrze tolerowane. Uszkodzenie wątroby występuje u około 5–10% chorych, w tym u około 1% jest to toksyczność w 3. lub 4. stopniu. Często ma przebieg bezobjawowy, natomiast w stopniu ciężkim, w przypadku wzrostu aktywności transaminaz powyżej $5 \times$ GGN wiąże się z koniecznością trwałego odstawienia leku [3, 5, 6].

Stwierdzono, że u większości chorych, którzy odnieśli korzyść z terapii, odpowiedź immunologiczna utrzymuje się po zaprzestaniu aktywnego leczenia. U chorych na

przerzutowego czerniaka w wyniku leczenia uzyskano *plateau* krzywej przeżycia na poziomie około 20% — pacjenci ci odnoszą długotrwałą korzyść z immunoterapii. Pozostaje pytanie, czy możliwa jest opcja zaprzestania terapii po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie oraz czy możliwe jest wyleczenie lub utrzymanie długotrwałej remisji bez leczenia, a tym samym bez narażania chorego na działania niepożądane związane z prowadzoną terapią [7, 8].

W opisanym przypadku chora otrzymała jedynie 3 podania pembrolizumabu (od 9 grudnia 2016 r. do

20 stycznia 2017 r.), po roku obserwacji w wykonanym w dniu 15 stycznia 2018 roku kontrolnym badaniu TK stwierdzono całkowitą remisję zmian przerzutowych (opisano jedynie zmiany bliznowate w obszarach poprzednio widocznych zmian przerzutowych). Obrazy wykonanych badań TK przedstawiono na rycinach 1–4.

Chora nadal jest pod kontrolą poradni onkologicznej, samopoczucie pacjentki jest bardzo dobre, bez poczucia choroby. W wykonanym kontrolnych badaniach TK (z dnia 29 maja 2018 r.) nadal utrzymuje się całkowita remisja zmian.

W dniu 22 czerwca 2018 roku przeprowadzono kontrolę ginekologiczną (po przebyciu z powodu raka szyjki macicy w 2014 roku leczeniu radykalną radio-chemioterapią) — nie stwierdzono cech nawrotu choroby.

Pacjentka miała zaplanowaną kolejną wizytę w poradni onkologicznej na wrzesień 2018 roku.

Piśmiennictwo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma v.3.2018.
2. Rutkowski P. (red.). Nowe terapie w czerniakach. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2017.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (pembrolizumab) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
4. Robert C., Schachter J., Lang G.V. i wsp. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 published: May 28, 2009 U.S. Department Of Health And Human Services National Institutes of Health, National Cancer Institute.
6. Haanen J., Carbonnel F., Robert C. i wsp. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28: iv119–iv142.
7. Robert C., Ribas A., Hamid O. i wsp. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.): abstr. 9503.
8. Robert C., Lang G.V., Schachter J. i wsp. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: abstr. 9504.