

Agata Chrzanowska-Kapica

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

Leczenie pembrolizumabem chorego na czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D9–D10

Wstęp

Czerniak skóry jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Najczęściej dotyczy skóry, rzadziej gałki ocznej i błon śluzowych. Spotykane są również czerniaki o nieznanym ognisku pierwotnym.

Za najistotniejszy czynnik ryzyka zachorowania na czerniaka uznaje się promieniowanie UV naturalne i sztuczne. Pomimo rosnącej świadomości szkodliwości promieniowania ultrafioletowego liczba zachorowań na czerniaka nadal rośnie.

Opis przypadku

Pacjent, lat 66, chory na czerniaka w IV stopniu zaawansowania klinicznego. Ognisko pierwotne było zlokalizowane w okolicy łędźwiowej. Choroby dodatkowe — naciśnienie tętnicze kontrolowane lekami — pacjent przyjmuje amlodypinę w dawce 5 mg na dobę.

W wywiadzie: W dniu 18 stycznia 2016 roku chory przeszedł zabieg usunięcia guza okolicy łędźwiowej. W wycinku pobranym do badania histopatologicznego rozpoznano: *melanoma malignum* typu guzkowego, z owrzodzeniem. Głębokość naciekania 3 mm według Breslowa, IV stopień według Clarka IV. Obecna inwazja naczyń. Naciek z limfocytów umiarkowany w guzie, dość znaczny okołonaczyniowy poza guzem. Indeks mitotyczne wynosił 14/1 mm². Jeden boczny margines mikroskopowy 0,1 cm.

Miesiąc później (18 lutego) 2016 roku chory trafił na Oddział Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) im. św. Jana z Dukli w Lublinie — przeprowadzono wówczas biopsję węzła wartowniczego i wykonano radykalne docięcie blizny okolicy łędźwiowej.

W ocenie histopatologicznej węzła chłonnego wartowniczego pachowego lewego stwierdzono obecność przerzutu czerniaka — *melanoma malignum metastaticum. Infiltratio neoplastmatica capsulae et telae lipomatosae regionalis* (sn+). W badaniu immunohistochemicznym (IHC): S-100(+), HMB 45(+). Granice cięcia bez komórek nowotworowych.

W dniu 10 marca 2016 roku pacjent przeszedł uzupełniającą radykalną limfadenektomię pachową lewostronną (na Oddziale Chirurgii Onkologicznej COZL). W badaniu histopatologicznym opisano: węzły chłonne pachowe lewe — *melanoma malignum metastaticum*, IHC: S100(+), HMB45(+). W świetle przestrzeni naczyniowych obecne komórki nowotworowe. Utkanie nowotworu obecne w tkance tłuszczowej.

Cechy przerzutu stwierdzono w 1 z 4 badanych węzłów chłonnych, z których największy miał wymiar około 2 mm. W tkance tłuszczowej wykryto liczne ogniska nowotworu. Opisano cechy angioinwazji naczyń torebki węzła. Stopień zaawansowania klinicznego określono na N2a.

W dniach 25–29 kwietnia 2016 roku w Zakładzie Teleradioterapii COZL pacjent otrzymał radioterapię na obszar lewej pachy. W przeprowadzonym w lipcu badaniu molekularnym nie wykryto mutacji w kodonie V600 BRAF w badanym materiale.

W dniu 18 sierpnia 2016 roku w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Klinicznym Nr 4 w Lublinie wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK), którego wynik wskazywał na obecność aktywnych metabolicznie zmian przerzutowych w płucach, wątrobie, kościach, skórze i tkance podskórnej oraz mięśniach w przebiegu czerniaka.

W dniu 29 września 2016 roku wykonano kontrole badanie TK w COZL. Zobrazowano progresję zmian przerzutowych w obu płucach (największe w segmencie 2./3. PP wielkości 17 mm, poprzednio 6 mm; i w segmencie 8. wielkości 12 mm, poprzednio 4 mm). Pojawiły się również nowe zmiany.

W kolejnym badaniu TK uwidoczniono dalszą progresję zmian przerzutowych w wątrobie, największe zmiany wynosiły:

- w segmencie 7. zmiana wielkości 22 mm (poprzednio 7 mm);
- w segmencie 8. zmiana wielkości 21 mm (poprzednio 6 mm);
- w segmencie 6. zmiany wielkości 23 i 24 mm (poprzednio obie liczące 10 mm).

Wielkość węzłów chłonnych podostrogowych wynosiła 38 × 21 mm, poprzednio węzły chłonne były małe, niemierzalne.

W lewej pasze zobrazowano zbiornik płynowy (pooperacyjny?) wielkości 34 × 18 mm, długości 55 mm (obraz porównywalny z poprzednim badaniem). Podwyższeniu uległa gęstość tkanki tłuszczowej w prawym dole pachowym (zmiany pooperacyjne? — brak informacji), umiejscowiony poniżej węzeł chłonny wielkości 10 × 6 mm, poprzednio 7 × 4 mm.

Chorego zakwalifikowano do immunoterapii pembrolizumabem w ramach programu lekowego. Masa ciała pacjenta wynosiła 85 kg, a wzrost 174 cm.

W okresie od 27 września do 30 listopada 2016 roku pacjent otrzymał 4 podania leku (w dawce 2 mg/kg mc., co 3 tygodnie — łączna dawka jednorazowa 170 mg).

Po 4. kursie w kontrolnej TK z 14 grudnia 2016 roku opisano resztkowe zmiany przerzutowe w płucach

oraz znaczne zmniejszenie zmian w wątrobie — suma zmian zmniejszyła się o 50% (częściowa odpowiedź na zastosowaną terapię wg kryteriów RECIST 1.1).

Podjęto decyzję o kontynuowaniu leczenia. Od 21 grudnia 2016 do 28 lutego 2017 roku podano kolejne 4 kursy pembrolizumabu. W kontrolnym badaniu TK wykonanym 14 marca 2017 roku po 8. podaniu leku opisano dalszą regresję zmian przerzutowych zarówno w płucach, jak i w wątrobie. Z uwagi na bardzo dobrą tolerancję leczenia i brak działań ubocznych oraz bardzo dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie w badaniu obrazowym podjęto decyzję o kontynuacji terapii pembrolizumabem.

Od 22 marca do 24 maja 2017 roku chory otrzymał kolejne 4 kursy leczenia i w kontrolnej TK z 12 czerwca 2017 roku obserwowano dalszą regresję zmian przerzutowych. Chory kontynuuje immunoterapię. W dniu 12 września 2017 roku pacjent otrzymał 17. kurs pembrolizumabu i oczekuje na kontrolne badanie TK, które zaplanowano na 19 września 2017 roku.

Niezwykle ważnym faktem jest to, że nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych w trakcie leczenia. Parametry badań laboratoryjnych zarówno przed, jak i w trakcie leczenia utrzymują się w normie. Chory w trakcie terapii czuje się bardzo dobrze i nie zgłasza żadnych dolegliwości. Brak działań ubocznych związanych z prowadzoną terapią umożliwia mu normalne funkcjonowanie w życiu codziennym.

Podsumowanie

Obecność przerzutów odległych w czerniakach nadal wiąże się ze złym rokowaniem. Immunoterapia stanowi obecnie podstawowy rodzaj terapii u chorych na zaawansowane czerniaki. Zastosowanie w terapii przeciwciał anty-PD-1 pozwoliło na znaczną poprawę mediany OS sięgającą kilkunastu miesięcy. Odpowiedzi na leczenie sięgające nawet 50% następują szybko, są trwałe, a leczenie charakteryzuje się akceptowalną toksycznością.