

Bożena Cybulska-Stopa, Marek Ziobro

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Immunoterapia w rozsianym czerniaku skóry u chorego w podeszłym wieku

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D11–D13

Wstęp

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym wieku stanowi duży problem dla lekarzy, ponieważ u starszych pacjentów nie wszystkie stosowane terapie poprawiają samopoczucie, łagodzą dolegliwości czy korzystnie wpływają na rokowanie. Dodatkowym problemem u pacjentów geriatrycznych jest współistnienie innych chorób oraz równoczesne przyjmowanie wielu leków. Szczególnym problemem pozostaje w tej grupie chorych stosowanie nowych leków i terapii onkologicznych, ponieważ w niektórych przypadkach mogą pojawić się trudne do przewidzenia działania niepożądane oraz interakcje z innymi lekami. To budzi znaczny niepokój oraz często niechęć lekarzy do kwalifikacji chorych starszych do leczenia za pomocą nowych terapii.

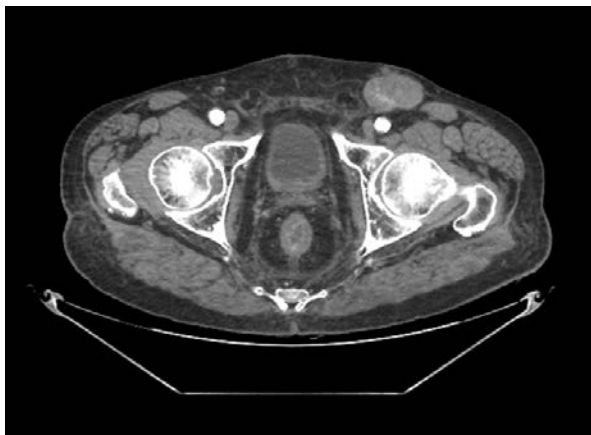
Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem czerniakiem skóry, który w momencie rozpoczęcia immunoterapii z powodu uogólnionego rozsiewu czerniaka miał 80 lat.

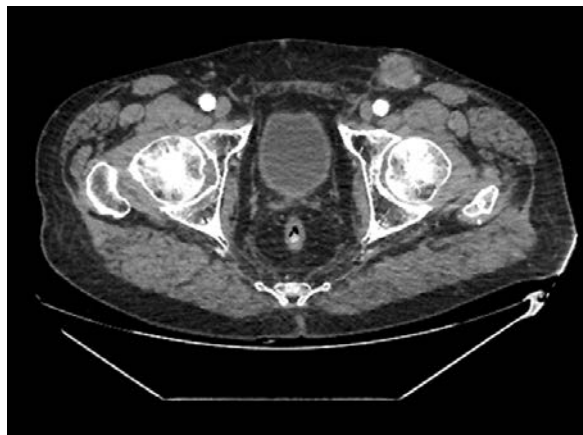
Chory (mężczyzna, urodzony w 1936 r.) był leczony onkologicznie od listopada 2001 roku, wówczas usunięto znamię z okolicy łędźwiowej lewej, stwierdzając czerniaka skóry (hist.-pat. *melanoma malignum*; Breslow 1 mm; indeks mitotyczny 0/5 HPF), następnie w grudniu 2001 roku wykonano standardowy zabieg wycięcia blizny z marginesem (hist.-pat. bez komórek czerniaka), po czym chory pozostawał pod kontrolą.

W lutym 2007 roku stwierdzono znacznie podwyższone stężenie antygenu specyficznego dla prostaty (PSA, *prostate specific antigen* — 50 ng/ml) i wykonano biopsję prostaty, stwierdzając raka prostaty [hist.-pat. *adenocarcinoma* G3, Gleason 9 (5+4)]. W badaniach obrazowych nie uwidoczniło cech rozsiewu i zakwalifikowano chorego do hormonoterapii (flutamid z gosereoliną), a następnie radykalnej radioterapii. W okresie od października i lutego 2008 roku chory był napromieniany radykalnie na obszar gruczołu krokowego dawką 50 Gy w 25 frakcjach z podwyższeniem dawki na stercz do 74 Gy. Kontynuowano hormonoterapię przez okres 2 lat, a następnie chory pozostawał pod kontrolą.

W marcu 2016 roku stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych po stronie lewej. Wykonano biopsję cienkoigłową zmiany, wykazując *cellulae carcinomatosae* — *carcinoma male differentiatum*. Oznaczono PSA: 0,038 ng/ml. W przeprowadzonym badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych: 40 × 24 mm i 21 × 21 mm oraz przy naczyniach biodrowych zewnętrznych po stronie lewej: 31 × 21 mm. Ze względu na niskie stężenie PSA zdecydowano o wykonaniu biopsji gruboigłowej, stwierdzając w badaniu histopatologicznym przerzut z komórek czerniaka (BRAF–) do węzłów chłonnych. W maju 2016 roku wykonano pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) połączoną z tomografią komputerową — PET-TK (przed planowanym zabiegiem radykalnym), stwierdzając mnogi rozsiew do węzłów chłonnych pachwinowych prawych, pachwinowych lewych, okołoaortalnych, biodrowych



Rycina 1. Badanie tomografii komputerowej (TK) przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem (13.09.2016) — widoczny powiększony węzeł chłonny pachwinowy po stronie lewej



Rycina 2. Badanie tomografii komputerowej (TK) w trakcie leczenia pembrolizumabem (14.03.2017) — widoczne zmniejszenie się węzła chłonnego pachwinowego po stronie lewej

wspólnych i zewnętrznych oraz za odnogami przepony. Na podstawie tego samego badania PET-TK wykazano również podwyższony metabolizm glukozy w jelicie grubym, budzący podejrzenie procesu nowotworowego pierwotnego lub wtórnego. Wykonano kolonoskopię i stwierdzono kolejny nowotwór, tym razem raka jelita grubego, w badaniu histopatologicznym *foci adenocarcinomatosis G1exulcerati*. Chory w bardzo dobrym stanie ogólnym — 0 w skali sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), bez istotnych chorób dodatkowych (w wywiadzie nadciśnienie tętnicze kontrolowane lekami hipotensyjnymi oraz padaczka pourazowa kontrolowana od 2008 r. lekami przeciwpadaczkowymi) — został, po konsultacji zespołowej, zakwalifikowany do usunięcia fragmentu jelita grubego z guzem. Warunkiem wykonania przez chirurgów zabiegu operacyjnego było zapewnienie, że stan chorego umożliwi zastosowanie dalszego leczenia systemowego z powodu czerniaka. W sierpniu 2016 roku wykonano zabieg operacyjny — usunięcie esicy sposobem Hartmana. W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym stwierdzono raka gruczołowego jelita grubego G1, pT3N0. W trakcie zabiegu pobrano również do badania histopatologicznego węzeł chłonny okołoaortalny i stwierdzono w nim utkanie czerniaka przekraczające torebkę węzłową, co potwierdziło obecność uogólnionego rozsiewu czerniaka skóry.

Stan ogólny chorego bardzo dobry — ECOG 0. W wyjściowych badaniach laboratoryjnych morfologia krwi była prawidłowa, dehydrogenaza mleczanowa (LDH, *lactate dehydrogenase*) w normie; czynność wątroby, nerek i tarczycy — prawidłowe. Chorego zakwalifikowano do terapii pembrolizumabem. We wrześniu 2016 roku otrzymał on pierwsze podanie tego leku. W badaniach obrazowych po 3 cyklach leczenia

(grudzień 2016 r.) stwierdzono częściową remisją zmian (ryc. 1 i 2). Kontynuowano terapię pembrolizumabem. W kolejnej ocenie w badaniach obrazowych (marzec 2017 r.) utrzymuje się remisja zmian węzłowych. Stężenie LDH jest w granicach normy, morfologia prawidłowa, próby wątrobowe, nerkowe prawidłowe; czynność tarczycy zachowana. Chory kontynuuje terapię, w kwietniu 2017 roku podano 9. cykl pembrolizumabu. Do tej pory nie zanotowano powikłań związanych z leczeniem pembrolizumabem.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek chorego porusza kilka ważnych kwestii związanych z leczeniem chorych onkologicznych, nie tylko w wieku podeszłym.

Pierwsza z nich to coraz częściej obserwowane zjawisko występowania nowotworów meta i synchronicznych. Jest to niezwykle ważna sprawa, aby nie przyjmować od razu za pewnik, że opisywane zmiany w badaniach obrazowych są zmianami przerzutowymi z wcześniej rozpoznanego nowotworu, ale spróbować wyjaśnić sprawę, wykonując na przykład oznaczenie określonych markerów lub dodatkowe badania histopatologiczne. Stwierdzenie drugiego niezależnego nowotworu może diametralnie zmienić postępowanie, a przez to wydłużyć i poprawić jakość życia chorego.

Drugą niezwykle ważną kwestią jest wielodyscyplinarne podejście do leczenia chorych onkologicznych. W opisywanym przypadku podjęcie decyzji przez chirurgów o usunięciu guza z jelita zależało nie tylko od stanu chorego, ale również od planowania dalszego leczenia systemowego związanego z rozsiewem czerniaka. To wspólne konsylium i wymiana informacji

otworzyła opisywanemu choremu drogę do dalszego leczenia.

Trzecią sprawą jest leczenie onkologiczne chorych geriatrycznych, które z uwagi na starzenie się populacji jest niewątpliwie coraz częstszym i coraz większym problemem. To, co wydaje się najważniejsze, to odpowiednia kwalifikacja chorych starszych do leczenia onkologicznego. Pomocne może tu być zastosowanie na przykład Całościowej Oceny Geriatrycznej, dzięki

której można wyodrębnić chorych, którzy potencjalnie odniosą największą korzyść z leczenia przy stosunkowo niewielkich powikłaniach, oraz tych, u których leczenie nie będzie skuteczne, a tylko narazi chorego na niepotrzebne cierpienia.

Podsumowując, stosowanie immunoterapii u chorych w podeszłym wieku może być skuteczne i bezpieczne pod warunkiem odpowiedniej, rozważnej i interdyscyplinarnej kwalifikacji chorych do leczenia.