

Bożena Cybulska-Stopa, Marek Ziobro

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

Leczenie rozsialego czerniaka immunoterapią w drugiej linii po chemioterapii

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D14–D15

Wstęp

W ostatnich latach leczenie chorych z rozpoznaniem czerniaka uległo ogromnej zmianie. W szczególności dotyczy to leczenia chorych z czerniakami w fazie rozsiewu. Z jednej strony wyróżniono kilka nowych podtypów czerniaków (np. z obecnością różnych mutacji), z drugiej, pojawiły się zupełnie nowe terapie — leki ukierunkowane molekularnie czy immunoterapia. Ciągłe jednak, ze względu na brak dostępności czy refundacji, u części chorych na rozsialego czerniaka stosowane są inne metody leczenia.

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek chorej leczonej z powodu rozsiewu czerniaka najpierw z zastosowaniem chemioterapii, a następnie immunoterapii z dobrym efektem.

U chorej (kobieta, urodzona w 1955 r.) z rozpoznaniem czerniaka skóry ściany klatki piersiowej w kwietniu 2012 roku usunięto zmianę ze ściany klatki piersiowej, w badaniu histopatologicznym stwierdzono *melanoma malignum*, Breslow 5 mm (zabieg nieradykalny). Następnie w czerwcu 2012 roku wycięto bliznę z usunięciem węzła wartownika (SN) — zabieg radykalny [SN ujemny (0/1)]. W listopadzie 2012 roku stwierdzono przerzut do pachy lewej i wykonano limfadenektomię pachową lewostronną (hist.-pat. *melanoma malignum* 6/10). W grudniu 2012 roku nastąpił rozsiew do tkanek

podskórnych — bez możliwości usunięcia chirurgicznego zmian ze względu na brak możliwości klinicznej lokalizacji zmian. Chora w czasie od lutego 2013 do lipca 2013 roku otrzymała 6 cykli chemioterapii DTIC (brak wówczas możliwości zastosowania innej metody leczenia). W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) w czerwcu 2013 roku stwierdzono regresję całkowitą zmian. Chora pozostawała pod kontrolą.

W maju 2016 roku pacjentkę operowano z powodu wgłobienia jelita cienkiego. W badaniu histopatologicznym stwierdzono *melanoma malignum*, przerzut do jelita cienkiego (dwa ogniska nowotworowe). W wykonanym badaniu PET-TK po zabiegu operacyjnym wykazano rozsiew choroby do wątroby. W badaniach genetycznych stwierdzono obecność mutacji *BRAF V600* (czerwiec 2016 r.).

Chora w bardzo dobrym stanie ogólnym — PS1, bez chorób dodatkowych. W wyjściowych badaniach laboratoryjnych morfologia krwi prawidłowa, stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w normie; czynność wątroby i nerek zachowana. Chorą zakwalifikowano do terapii pembrolizumabem. W lipcu 2016 roku otrzymała ona pierwszy cykl leczenia pembrolizumabem. W badaniach obrazowych wykonanych w październiku 2016 roku stwierdzono częściową remisję zmian (PR, *partial remission*), w kolejnych badaniach obrazowych (styczeń 2017 r.) utrzymuje się częściowa odpowiedź. Chora kontynuuje leczenie pembrolizumabem bez powikłań. W marcu 2017 roku otrzymała

13. cykl pembrolizumabu. W badaniach laboratoryjnych stężenie LDH cały czas w normie.

Dyskusja

Mimo że obecnie jest zarejestrowanych szereg nowych, aktywnych preparatów w terapii czerniaków, to leczenie chorych z tym rozpoznaniem stanowi ciągle ogromne wyzwanie. Wiąże się to z ograniczoną skutecznością tych leków i występowaniem powikłań, które ograniczają ich stosowanie, jak również z barierami refundacyjnymi, które często wymuszają podawanie danych leków w określonych sekwencjach, co miało miejsce w prezentowanym przypadku. Ze względu na brak innych możliwości u opisanej chorej zastosowano w pierwszej linii leczenia chemioterapię DTIC z bardzo dobrym skutkiem, a następnie immunoterapię, również z dobrym efektem. I tu kluczowe pozostaje pytanie o tę bardzo dobrą i długą odpowiedź na chemioterapię

DTIC, pomimo obecności mutacji *BRAF V600* w komórkach czerniaka; czy jest to może jeszcze jeden zupełnie inny podtyp czerniaka?

W dalszej kolejności zastosowano w drugiej linii immunoterapię pembrolizumabem (ze względu na ograniczenia refundacyjne — w ówczesnym czasie program terapeutyczny Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczący terapii chorych na czerniaki inhibitorami *BRAF* nie przewidywał możliwości stosowania ich w drugiej linii leczenia) i tu również osiągnięto dobry efekt leczenia pomimo obecności mutacji *BRAF* w komórkach czerniaka. Tym razem rodzi się kolejne pytanie o sekwencje stosowania terapii u chorych z obecną mutacją *BRAF*, co powinno być stosowane pierwsze: inhibitory *BRAF* czy immunoterapia? Brak w chwili obecnej danych, które pozwoliłyby jednoznacznie określić sekwencje stosowanych terapii w leczeniu chorych z rozsiewem czerniaka. Być może prowadzone badania pozwolą w najbliższym czasie odpowiedzieć na to pytanie.