

Bartosz Dąbek

Onkologia Kliniczna, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

Częściowa odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u pacjenta z czerniakiem złośliwym bez mutacji *BRAF*

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D16–D17

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 52 lat, z obciążeń internistycznych — nadciśnienie tętnicze. W 1997 roku przebył zabieg operacyjny — appendektomię. Lokalizacja ogniska pierwotnego: okolica klatki piersiowej (lipiec 2015 r.). Pierwotne zaawansowanie: pT4aN3Mx LVI; *BRAF*: *wild-type*.

W lipcu 2015 roku u pacjenta przeprowadzono biopsję węzłów chłonnych jamy pachowej prawej. Opis histopatologiczny: przerzut *melanoma malignum* do węzła chłonnego. W sierpniu 2015 roku dokonano resekcji R0 zmiany skórnej klatki piersiowej wraz z nieradykalną limfadenektomią jamy pachowej prawej. Opis histopatologiczny: *melanoma malignum*; grubość nacieku według Breslowa = 6,1 mm, poziom nacieku według Clarka V, indeks mitotyczny (IM) = 34 mitozy/mm, w 15/19 znalezionych węzłów stwierdza się przerzuty czerniaka; utkanie czerniaka nacieka torebkę węzłów oraz tkankę tłuszczową okołowęzłową; angioinwazja obecna, pT4aN3MxLVI.

W wykonanej w sierpniu 2015 roku pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK) stwierdzono wznówę miejscową w bliźnie po limfadenektomii pachowej po stronie prawej, ognisko przerzutowe w węzłach chłonnych nad- i podobojczykowych prawych, wątrobie i kośćcu.

W okresie od października 2015 roku do kwietnia 2016 roku podano 8 cykli CVD (cyklofosamid, winbla-

styna, dakarbazyna). W wykonanej w maju 2016 roku TK klatki piersiowej uwidoczniło się progresję zmian przerzutowych w węzłach chłonnych nad- i podobojczykowych prawych. Stwierdzono pojawienie się nowej zmiany przerzutowej w prawej jamie pachowej o wymiarach 26 × 23 mm. W obu łopatkach, w kręgach: VC7, VTh2 i 3, VTh5–Th7, VTh10 - VL1 oraz obustronnie w żebrach uwidoczniło się mnogie zagęszczenia struktury kostnej o wyglądzie meta. W czerwcu 2016 roku stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 273 U/l.

W lipcu 2016 roku rozpoczęto podawanie pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg w schemacie co 3 tygodnie. Na podstawie przeprowadzonej w marcu 2017 roku TK klatki piersiowej stwierdzono, że wymiar zmiany docelowej w porównaniu z długością wyjściową zmniejszył się o 74% i wynosi nadal 6 mm, długość ta jest stabilna (częściowa remisja).

Podsumowanie

Pacjent jest w trakcie immunoterapii pembrolizumabem — 2 mg/kg w schemacie co 3 tygodnie — w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia od lipca 2016 roku. Podczas leczenia nie występowały powikłania 3./4. stopnia. Stężenie LDH spadło z 273 U/l do 193 U/l; liczba białych krwinek w czasie leczenia pozostawała w granicach normy.

Wnioski

Stężenie dehydrogenazy mleczanowej jest negatywnym czynnikiem rokowniczym u pacjentów z czerniakiem złośliwym [1]. Analiza oparta na badaniach Keynote 001 i 006 [2, 3] wykazała, że poziom odpowiedzi u pacjentów z podwyższonym stężeniem LDH (mniej niż 2-krotnie) wynosił 20–34%. Interesującym odkryciem jest brak istotnej różnicy w długości odpowiedzi w grupach pacjentów stratyfikowanych ze względu na stężenie LDH (norma, $< 2 \times$ normy LDH, $> 2 \times$ normy LDH).

Przeciwciała anty-PD1 są obecnie najlepszą opcją dla pacjentów bez mutacji w genie *BRAF*. Ekspresja PD-1 na powierzchni komórek czerniaka złośliwego nie jest wskaźnikiem prognostycznym. Odpowiedź na neoepitopy (antygeny nowotworowe) pozostaje wciąż niewyjaśniona, a diagnostyka jest we wczesnej fazie rozwoju [4]. Wysoki poziom mutacji w komórkach, a zarazem niska klonalność zdają się być jednym z ważniejszych czynników odpowiedzi na immunoterapię [5]. Różnorodność (heterogeniczność) guzów nowotworowych zarówno pacjentów, jak i komórek układu

immunologicznego (limfocytów T, B i NK) sprawia, że znalezienie biomarkera wrażliwości na leczenie będzie sprawą indywidualną, wymagającą głębokiej analizy i zrozumienia biologii odpowiedzi immunologicznej. Dotychczasowe badania [5, 6] pokazują, że tzw. *cancer-drivers* i neoepitopy najczęściej nie należą do tej samej grupy zmian w kodzie DNA.

Piśmiennictwo

1. Diem S, Kasenda B, Spain L, et al. Serum lactate dehydrogenase as an early marker for outcome in patients treated with anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2016; 114: 256–261.
2. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2521–2532.
3. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 908–918.
4. Philips D, van den Braber M, Schumacher TN, Kvistborg P. pMHC Multiplexing Strategy to Detect High Numbers of T Cell Responses in Parallel. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2017; 1514: 93–101.
5. McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016; 351: 1463–1469.
6. Van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J Am Soc Clin Oncol*. 2013; 31: e439–e442.