

Bartosz Dąbek

Onkologia Kliniczna, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

Dylematy kliniczne na przykładzie pacjentki z czerniakiem złośliwym z graniczną progresją po leczeniu pembrolizumabem

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D18–D19

Opis przypadku

Kobieta w wieku 58 lat, z obciążeń internistycznych — nadciśnienie tętnicze. Lokalizacja ogniska pierwotnego: okolica ramienia lewego (grudzień 1996 r.). Przeprowadzono całkowitą resekcję R0; opis histopatologiczny: *melanoma malignum* III według Clarka, grubość 3 mm według Breslowa; granice bez zmian — *excisio completa*. Pierwotne zaawansowanie: T3aN0M0.

W latach 2012 i 2013 doszło do wznowy miejscowej. W 2012 roku przeprowadzono całkowitą resekcję R0; opis histopatologiczny: *infiltratio neoplasmatica, melanoma malignum*, usunięta z marginesem tkanek zdrowych (wąskim). W 2013 roku — resekcja R1; opis histopatologiczny: zmiana ramienia lewego — przerzut czerniaka, utkanie nowotworu dochodzi do jednej z bocznych granic, ale jej nie przekracza.

Na początku 2014 roku stwierdzono liczne zmiany przerzutowe: skóra — pośladek lewy (66 × 30 mm), pośladek prawy (9 mm), okolica karku (7 mm), klatka piersiowa po stronie prawej (14 × 17 mm); pierś prawa (16 mm); płuca — płuco prawe, dwie zmiany: segment 6. (3 mm) i podopłucnowy na granicy segmentów 6. i 9. (21 × 14 mm); węzły chłonne: kregkowe (10 mm), biodrowe (18 × 11 mm), okołoaortalne (10 mm). Marzec 2014 rok: mutacja *BRAF V600E* — rozpoczęto terapię inhibitorem BRAF wemurafenibem. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 424 U/l. Pozostałe parametry laboratoryjne w normie. Stwierdzono zaawansowanie M1C IV.

W grudniu 2014 roku odnotowano najlepszą odpowiedź kliniczną, stężenie LDH wynosiło 172 U/l. Zaobserwowano całkowity zanik zmian skórnych, węzłów chłonnych i w segmencie 6. płuca prawego oraz częściowe zmniejszenie się zmian w piersi prawej (10 mm) i podopłucnowo na granicy segmentów 6. i 9. płuca prawego (3 mm) — częściowa remisja.

W październiku 2016 roku doszło do progresji klinicznej. Pojawiła się nowa zmiana przerzutowa w płucu prawym płacie środkowym (18 × 9 mm). Pacjentka została zdyskwalifikowana z dalszej terapii inhibitorem BRAF. W listopadzie 2016 roku zakwalifikowano ją do leczenia pembrolizumabem.

Na początku 2017 roku stwierdzono progresję kliniczną: PD (*progressive disease*) 21,7% według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). Odnotowano zwiększenie się zmiany w płucu prawym (24 × 19 mm). Pacjentkę zdyskwalifikowano z dalszego leczenia pembrolizumabem. Obecnie zakwalifikowana do chemioterapii według schematu CVD (cyklofosfamid, winblastyna, dakarbazyna).

Dyskusja

Pacjentkę poddano terapii wemurafenibem w dawce maksymalnej 960 mg 2 × dziennie przez 31 miesięcy. Nie zgłaszała ona żadnych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Ze względu na pojawienie się nowej zmiany w płucu prawym odstąpiono od leczenia inhibitorem

BRAF i rozpoczęto kwalifikację pacjentki do immunoterapii.

Zastosowano immunoterapię — pembrolizumab — w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia przez 3 miesiące w dawce 2 mg/kg w schemacie co 3 tygodnie. Ze względu na progresję choroby pod postacią wzrostu zmiany w płucu prawym o 21,7% (PD wg RECIST 1.1) zdyskwalifikowano pacjentkę z dalszego leczenia pembrolizumabem.

Obecnie kobieta otrzymuje chemioterapię według schematu CVD. Jest w stanie ogólnym dobrym — WHO 1.

Wnioski

Tylko 5% pacjentów zachoruje ponownie na czerniaka złośliwego po 2,7 roku od rozpoznania stadium III choroby [1].

Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) pacjentów otrzymujących wemurafenib w badaniu BRIM-3 [2] wynosił średnio 5–7 miesięcy. W przypadku opisanej chorej istotnie przekroczony został PFS (ok. 5–6-krotnie) dla pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry bez przerzutów do mózgu, pomimo podwyższonego złego czynnika rokowniczego LDH wynoszącego 427 U/l — M1c.

Czas PFS osób otrzymujących pembrolizumab w badaniu Keynote-006 wynosił 5,5 miesiąca [3], natomiast średni czas do uzyskania odpowiedzi (*median time to response*) w badaniu Keynote-002 to 13 tygodni (12–18) [4].

Ze względu na konstrukcję badań Keynote-001, -002 i -006, a także wymagania programu lekowego pacjentka była oceniana według ostrzejszych kryteriów RECIST [5] w porównaniu z irRC [6], gdzie PD wynosi kolejno 20% i 25%.

Biorąc pod uwagę:

- przypadki częściowych bądź całkowitych odpowiedzi pacjentów, u których pierwotnie nastąpiła progresja choroby leczonych przeciwciałami anty-PD-1;
 - średni czas do uzyskania odpowiedzi (13 tygodni) przekraczający okres pierwszej radiologicznej oceny;
 - progresję choroby opartą na zwiększeniu tylko jednej zmiany przerzutowej, która powstała jako wynik oporności na leczenie inhibitorem BRAF, sygnalizując wykształcenie się nowego klonu poprzez a) ewolucję, b) wyindukowanie mutacji
- sugeruje się następujące rozwiązania dopasowane do pacjenta:
- przedłużenie terapii pembrolizumabem o kolejne 12 tygodni dla pacjenta z „szarej” strefy PD — pomiędzy 20% a 25% w celu bezwzględnego zdefiniowania odpowiedzi na leczenie; wykluczenie pseudoprogresji;
 - resekcję zmiany odpornej na leczenie, zakładając wykonalność (możliwość wykonania) zabiegu.

Piśmiennictwo

1. Garbe C, Paul A, Kohler-Spáth H, et al. Prospective Evaluation of a Follow-Up Schedule in Cutaneous Melanoma Patients: Recommendations for an Effective Follow-Up Strategy. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 520–529.
2. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2507–2516.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2521–2532.
4. 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.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
6. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 7412–7420.