

Adrianna Gęga-Czarnota

Oddział Onkologiczny, Beskidzkie Centrum Onkologii — Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej

Opisy przypadków pacjentów leczonych pembrolizumabem w Beskidzkim Centrum Onkologii w Bielsku-Białej

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D23–D25

Opis przypadku 1

Siedemdziesięciosiedmioletni pacjent po przebytych w 2013 roku radykalnym leczeniu raka odbytnicy, z przerostem gruczołu krokowego, zgłosił się do lekarza z powodu zmiany na skórze prawej pięty. Zalecono wówczas stosowanie leków przeciwalergicznych i antybiotyków miejscowo przez kilka tygodni. W styczniu 2016 roku w przychodni rejonowej usunięto zmianę pierwotną ze skóry prawej pięty. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego ze stycznia 2016 roku rozpoznano: *melanoma malignum typus exulceratum*, grubość według Breslowa 7 mm, stopień nacieku według Clarka V, IM 22M/10 HPF, pT4b.

Z powodu wznowy miejscowej pacjenta skierowano na konsultację do Centrum Onkologii — Instytut (COI) im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach, gdzie w maju 2016 roku oprócz wznowy miejscowej wycięto węzły chłonne pachwinowe prawe i biodrowe prawe. W ocenie histopatologicznej opisano:

- guz prawej pięty — obraz odpowiada wznowie czerniaka;
- węzły chłonne pachwinowe po prawej stronie — znaleziono 16 węzłów chłonnych (przerzuty czerniaka w 6 z nich);
- węzły chłonne biodrowe po prawej stronie — zidentyfikowano 5 węzłów chłonnych (przerzuty czerniaka w 2 z nich);
- guz przerzutowy podudzia prawego — przerzut czerniaka *in-transit* usunięty w całości;
- guz przerzutowy okolicy kostki przyśrodkowej prawej — przerzut czerniaka *in-transit*;

— utkanie nowotworu dochodzi do brzegu cięcia operacyjnego.

Podczas diagnostyki stwierdzono brak obecności mutacji genu *BRAF*, w badaniu metodą pozytonowej emisyjnej tomografii (PET, *positron emission tomography*) potwierdzono aktywną lokalizację choroby zasadniczej w skórze okolicy pięty, tkanki podskórnej 1/3 bliższej uda prawego i miednicy. Bez cech rozsiewu do narządów miękkich. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) pozostawało w granicach normy.

Następnie z Oddziału COI w Gliwicach pacjenta skierowano na konsultację i kwalifikację do leczenia systemowego do COI w Warszawie. Po konsultacji chory zgłosił się do Beskidzkiego Centrum Onkologii — Szpitala Miejskiego (BCO–SM) im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej w celu rozpoczęcia leczenia paliatywnego pierwszej linii.

W lipcu 2016 roku pacjent stawił się na wizytę w celu zakwalifikowania go do immunoterapii pembrolizumabem w ramach programu lekowego leczenia czerniaka skóry w Poradni Onkologicznej BCO–SM.

Pacjent uskarżał się wówczas na dolegliwości bólowe w obrębie owrzodzenia nowotworowego na prawej stopie. Nasilenie bólu według numerycznej skali bólu (NRS, *Numerical Rating Scale*) wynosiło 8. Chory poruszał się za pomocą kul łokciowych.

W badaniu przedmiotowym z odchylen od normy stwierdzono obecność: owrzodzenia wielkości 8 × 10 cm, drażącego, bez wycieku ropnego, guzków satelitarnych średnicy do 0,5 cm w tkance podskórnej stopy i podudzia, a także obrzęk prawej kończyny dolnej.

Do leczenia włączono oksykodon w dawce 2×5 mg oraz heparynę drobnocząsteczkową.

W dniu 21 lipca 2017 rozpoczęto leczenie pembrolizumabem w należytnej dawce. W premedykacji zastosowano klemastynę (2 mg *i.v.*) oraz paracetamol (1000 mg *i.v.*). Wlew zakończył się bez powikłań. Włączone wcześniej leki przeciwbólowe zmniejszyły nasilenie dolegliwości bólowych do NRS 3, bóle przebijające występowały przeważnie 2 razy dziennie, dobrze reagowały na metamizol.

W dniu kolejnego podania w badaniu przedmiotowym stwierdzono ponad 50-procentową regresję owrzodzenia nowotworowego (jego średnica wynosiła $4,5 \times 4$ cm w trakcie ziarninowania). W tkance podskórnej stopy i podudzia były obecne guzki satelitarne do 0,5 cm. Pacjent nie zgłasza żadnych dolegliwości, nadal porusza się o kulach łokciowych, ból został opanowany.

Kolejną dawkę pembrolizumabu podano 3 tygodnie po 1. dawce, nie obserwowano działań niepożądanych, w badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłań od normy.

W październiku 2016 roku w tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy opisano: pojedynczy węzeł chłonny okołoaortalny wielkości 18×10 mm, pomiędzy żyłą główną dolną a kręgosłupem lędźwiowym (nieznacznie, ok. 1 mm, większy niż poprzednio), kulisty węzeł chłonny przy naczyniach biodrowych wspólnych po prawej stronie wielkości około 8,5 mm (poprzednio do 10 mm). Wymiary węzłów chłonnych grzbietowo od prawych naczyń biodrowych zewnętrznych wynosiły około 21×13 mm oraz 27×10 mm (poprzednio takiej samej wielkości, przy czym aktualnie mają małą gęstość, a poprzednio tkankową). W pachwinie i w górnym odcinku prawego uda, do przodu i przyśrodkowo od pęczka naczyniowego, zaobserwowano zmiany naciekowe o grubości do 17 mm (poprzednio ponad 3 cm). W porównaniu z badaniem wyjściowym stwierdzono stabilizację choroby według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*.

W październiku 2016 roku w badaniu przedmiotowym stwierdzono całkowite zagojenie owrzodzenia okolicy prawej pięty oraz częściową regresję guzków satelitarnych. Pacjent nie wymaga od tego czasu leków przeciwbólowych, porusza się samodzielnie.

Do 8 marca 2017 roku chory otrzymał 11 podań pembrolizumabu z dobrą bezpośrednią tolerancją leczenia. W wynikach badań laboratoryjnych wykonywanych co 6 tygodni nie stwierdza się odchyłań od normy. W badaniach obrazowych podczas pierwszej i drugiej wizyty kontrolnej opisano stabilizację choroby. Obecnie w fazie klinicznej regresji zmian na prawej kończynie dolnej. Do chwili obecnej nie obserwowano działań niepożądanych.

W opisie tego przypadku zwraca uwagę fakt że, pomimo „małej” masy choroby u pacjenta występo-

wały silne dolegliwości bólowe oraz utrudnione było samodzielne poruszanie się. W wyniku zastosowanego leczenia pembrolizumabem uzyskano zauważalną poprawę jakości życia pacjenta. Chory kontynuuje terapię pembrolizumabem.

Opis przypadku 2

Kobieta w wieku 31 lat z rozpoznaniem czerniakiem skóry w IV stopniu zaawansowania klinicznego, o nieznanym ognisku pierwotnym. W wywiadzie z chorób towarzyszących — nadwzroczność.

Pierwsze objawy chora zauważyła w styczniu 2016 roku — zaburzenia widzenia z bliskiej odległości. W badaniu okulistycznym, poza nadwzrocznością w stopniu takim jak poprzednio, nie stwierdzono nieprawidłowości. Badanie dna oka prawidłowe.

W marcu 2016 roku pojawiła się zmiana w tkance podskórnej tułowia, pacjentka była wówczas w 7. miesiącu ciąży. Do czasu porodu w obrębie tkanki podskórnej tułowia i szyi pojawiły się nowe zmiany. Po porodzie jedna z nich została zweryfikowana w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) — wysunięto podejrzenie czerniaka.

Podjęto diagnostykę i kwalifikację do leczenia w Centrum Onkologii — Instytucie (COI) im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Gliwicach.

W badaniu histopatologicznym wycinka skóry z 31 sierpnia 2016 roku rozpoznano: *melanoma malignum metastaticum*. Nie wykryto mutacji V600E genu *BRAF*.

Pacjentka początkowo bezobjawowa, w wysokiej sprawności fizycznej, uprawiająca sport. Na początku września podczas treningu biegowego wystąpił u niej napad padaczkowy.

We wrześniu wykonano następujące badania obrazowe:

- ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej — w obrębie obu płatów wątroby zobrazowano liczne zmiany o zróżnicowanej echogeniczności, zarówno hipoechogeniczne, jak i hiperechogeniczne, z otoczką o obniżonej echogeniczności o wielkości od 10 mm do 30 mm, budzącej podejrzenie obecności zmian przerzutowych;
- magnetyczny rezonans (MR) głowy — w mózgowiu uwidoczniło się liczne, niepoliczalne zmiany o charakterze wtórnym przerzutowym i zmianę przerzutową w tkance podskórnej prawego policzka;
- pozytonową emisyjną tomografię połączoną z tomografią komputerową (PET-TK) — stwierdzono, że obraz odpowiada rozsiewowi choroby nowotworowej do tkanek miękkich podskórnych, do kości, do płuc oraz węzłów chłonnych wnek obu płuc. Największa i najbardziej aktywna zmiana była zlokalizowana w prawym dole podkolanowym.

W związku z objawowym masywnym rozsiewem do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przeprowadzono radioterapię na obszar OUN — do dawki całkowitej 20 Gy w 5 frakcjach. Jednocześnie stosowano steroidoterapię — deksametazon w początkowej dawce 2×2 mg z planowaną redukcją dawki.

Po zakończeniu radioterapii pacjentkę konsultowano w COI w Warszawie i zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem. Z uwagi na sytuację rodzinną chora zdecydowała się na leczenie bliżej miejsca zamieszkania.

W dniu 23 września 2016 roku rozpoczęto immunoterapię z zastosowaniem pembrolizumabu w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia na Oddziale Onkologicznym Beskidzkiego Centrum Onkologii — Szpitala Miejskiego (BCO–SM) im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej.

Stan ogólny pacjentki określono na 1 według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Z dolegliwości chora zgłaszała epizody duszności wysiłkowej. W badaniu przedmiotowym z odchyień od normy stwierdzono: liczne wszczepy podskórne — największy na lewym talerzu biodrowym wielkości 5×6 cm, obecność trudno badalnej zmiany w dole podkolanowym, niezmienną obrys kończyny. Wyjściowe stężenie LDH wynosiło 830 U/l.

Podczas 2. cyklu leczenia pacjentka zgłasza uczucie pełności w jamie brzusznej. W badaniu przedmiotowym wysunięto podejrzenie wodobrzusza. W badaniach biochemicznych bez odchyień od normy.

W dniu 4 listopada 2016 roku podano bez powikłań 3. kurs pembrolizumabu.

W 7. dniu po 3. podaniu leku pacjentka zgłosiła się na Izbę Przyjęć BCO–SM z powodu silnych dolegliwości bólowych obu podudzi [8 w skali numerycznej (NRS, *Numerical Rating Scale*)] o charakterze rwania, pieczenia. Ból słabo reagował na ibuprofen i metamizol.

Stan ogólny pacjentki według WHO 1. Tętno na obu kończynach dolnych zachowane, skóra ucieplona symetrycznie, bez cech stanu zapalnego, bez cech objawu Homansa.

W badaniach biochemicznych stwierdzono hipokalcemię, hiponatremię — stopień nasilenia toksyczności

określono na 1 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Poza tym w badaniach biochemicznych bez odchyień od normy.

Zalecono doraźną suplementację dożylną, do leczenia włączono heparynę drobnocząsteczkową 0,4 ml s.c. raz dziennie, oksykodon z naloksonem w dawce 5 mg $2 \times$ po 1 tabl.; zalecono suplementację wapnia, sodu.

W dniu 24 listopada 2016 roku pacjentka zgłosiła się w celu wykonania badań biochemicznych przed podaniem kolejnego cyklu immunoterapii.

Stan ogólny według WHO 2. Klinicznie podejrzenie progresji. Masywne wodobrzusze. Ze względów rodzinnych pacjentka nie zgodziła się na hospitalizację na Oddziale Onkologicznym w Bielsku-Białej. Zalecono próbę odbarczenia wodobrzusza pod kontrolą USG w szpitalu w miejscu zamieszkania.

W dniu 28 listopada 2016 roku po odbarczeniu jamy brzusznej chora zgłosiła się na 4. kurs pembrolizumabu. W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższenie prób wątrobowych, toksyczność wg CTCAE w stopniu 1., poza tym bez odchyień od normy.

Wśród zgłaszanych dolegliwości były uczucie pełności w jamie brzusznej oraz zmniejszenie wydolności fizycznej. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wodobrzusze oraz liczne wszczepy podskórne jak w badaniu wyjściowym.

W terminie 5. podania pembrolizumabu pacjentka zgłosiła się z wynikami TK wykonanymi poza BCO–SM. W badaniach obrazowych uwidoczniono cechy progresji zmian w obrębie jamy brzusznej i OUN.

W badaniu przedmiotowym stan ogólny według WHO 3, wodobrzusze wymagające stałego odbarczenia. Masywna progresja zmiany w dole podkolanowym. W badaniach laboratoryjnych podwyższone były stężenia aminotransferaz, LDH 2521 U/l, hiperkaliemia — toksyczność według CTCAE 1.

Ze względu na stan ogólny wynikający z progresji choroby odstąpiono od podania 5. cyklu. Na prośbę chorej skierowano ją do Poradni Medycyny Paliatywnej najbliższego miejsca zamieszkania. Po 2 tygodniach lekarz prowadzący otrzymał informację o zgonie pacjentki.