

Ewa Wrona

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Terapia czerniaka złośliwego z zastosowaniem pembrolizumabu — opis przypadku

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D42–D45

Opis przypadku

We wrześniu 2016 roku do Kliniki Chemioterapii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi został przyjęty 68-letni pacjent, ze stwierdzoną na podstawie badań obrazowych progresją czerniaka, w celu kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem.

W grudniu 2013 roku chorego przyjęto na Oddział Chirurgii Onkologicznej szpitala rejonowego z powodu znamienia barwnikowego skóry pleców, o średnicy około 17 mm, które w badaniu dermatoskopowym wykazywało cechy rozrostu nowotworowego. Wykonano miejscowe, jednoetapowe wycięcie zmiany. W badaniu histopatologicznym usuniętego znamienia rozpoznano czerniaka, typu grudkowego, bez cech owrzodzenia, o głębokości naciekania 7 mm (IV stopień w skali Breslowa; IV stopień w skali Clarka). W pobranym materiale opisano marginesy wycięcia wolne od nacieku nowotworowego, skąpą infiltrację limfocytarną oraz brak cech inwazji komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych. W momencie rozpoznania pacjent nie zgłaszał żadnych dolegliwości, negował występowanie jakichkolwiek chorób przewlekłych, a jego stan sprawności został oceniony na 0 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Z uwagi na rozpoznanie histopatologiczne w lutym 2014 roku przeprowadzono zabieg wycięcia blizny i poszerzenia marginesów po pierwotnym usunięciu znamienia oraz pobranie węzła wartowniczego dla zmiany. W pobranym materiale nie uwidoczniło komórek nowotworowych. Zaawansowanie choroby oceniono na IIB (pT4apN0cM0) według *American Joint Committee*

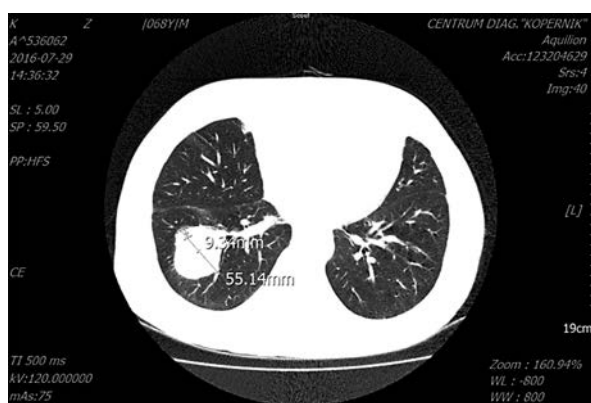
on Cancer/Union for International Cancer Control i zaplanowano obserwację chorego.

W pierwszym miesiącu obserwacji, w trakcie badania przedmiotowego, ujawniono wyczuwalny palpacyjnie pakiet węzłów chłonnych w prawym dole pachowym podejrzany o wznowę. Pacjent nadal negował jakiegokolwiek dolegliwości, a jego stan ogólny nie uległ pogorszeniu i został ponownie oceniony na 0 według ECOG. Diagnostykę rozszerzono o badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, w którym uwidoczniło jedynie torbiel w IV segmencie wątroby o średnicy do 30 mm oraz bezobjawową kamicę pęcherzyka żółciowego. Zmian mogących odpowiadać procesowi nowotworowemu nie zaobserwowano. W badaniu histopatologicznym materiału po przeprowadzonym w marcu 2014 roku wycięciu węzłów chłonnych (CLND, *complete lymph node dissection*) pięter I–III pachy prawej, uwidoczniło przerzuty czerniaka złośliwego. W badaniu genetycznym ognisk przerzutowych czerniaka w węzłach chłonnych stwierdzono obecność mutacji w kodonie V600 genu *BRAF* (CE-IVD Cobas 4800). W badaniach laboratoryjnych nie obserwowano istotnych odchyśleń od wartości prawidłowych, a stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 199 U/l (w granicach normy). Zaplanowano kontynuację nadzoru onkologicznego oraz kontrolne badanie metodą tomografii komputerowej (TK) w warunkach ambulatoryjnych.

W obrazie TK klatki piersiowej oraz jamy brzusznej w pierwszym miesiącu od wykonania CLND uwidoczniło liczne rozsiane ogniska przerzutowe w płucach, największe w prawym płucu w segmencie 9. — wielkości 23 mm, oraz w lewym płucu w segmencie 10. — wielkości 11 mm, bez towarzyszącej adenopatii. W momencie roz-

poznania rozsiewu do płuc w badaniach laboratoryjnych w krwi obwodowej nie stwierdzono istotnych odchyżeń od wartości prawidłowych [LDH 180 U/l, hemoglobina (Hb) 15,4 g/dl, trombocyty (PLT) $244 \times 10^3/\mu\text{l}$]. Z uwagi na wznowę choroby nowotworowej, bardzo dobry stan ogólny pacjenta, brak możliwości wykonania metastazektomii oraz potwierdzoną obecność mutacji V600 genu *BRAF*, pacjenta zakwalifikowano do leczenia systemowego w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia z zastosowaniem wemurafenibu — inhibitora kinazy serotoninowo-treoninowej *BRAF*. Lek stosowano w monoterapii w dawce 960 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych. Pierwszy cykl pacjent otrzymał w maju 2014 roku. Terapię kontynuowano bez przerw oraz bez redukcji dawek, z dobrą tolerancją. W trakcie leczenia stwierdzono okresową nadwrażliwość na światło w postaci łuszczenia drobnopłatkowego i wysypki grudkowej na skórze ekspozowanej na światło oraz epizody biegunki, które nie przekraczały 2. stopnia nasilenia według CTCAE 4.0 i były dobrze kontrolowane terapią wspomagającą. W kolejnych obrazach TK, wykonywanych w ramach monitorowania skuteczności leczenia wemurafenibem, obserwowano utrzymującą się stabilizację choroby według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST v. 1.1), z maksymalnym zmniejszeniem wymiarów zmian mierzalnych o 29% w pierwszych miesiącach stosowania leku.

W rutynowo wykonanym kontrolnym badaniu TK w drugim roku stosowania inhibitora uwidoczniono progresję ognisk w płucach. Wymiary największej zmiany w płucu prawym zwiększyły się do 57×47 mm (ryc. 1), wielkość zmiany w płucu lewym wyniosła 7 mm (najmniejsze ich wymiary w trakcie leczenia wemurafenibem odpowiednio 15 mm i 7 mm); ponadto zaobserwowano nową zmianę — pakiet węzłów chłonnych w okolicy



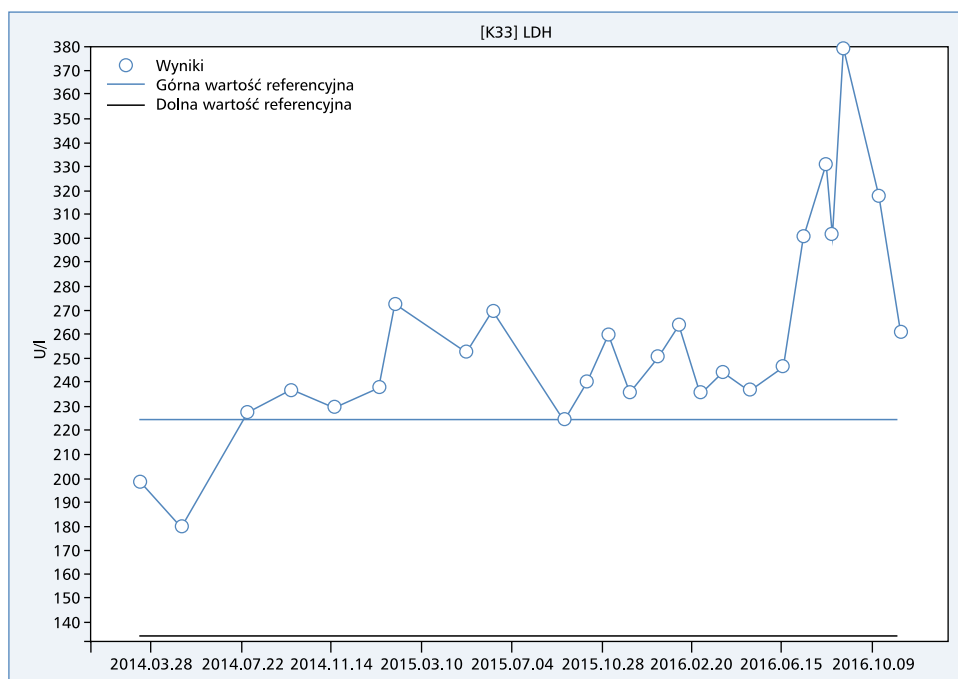
Rycina 1. Obraz tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej przedstawiający zmianę w płucu w momencie stwierdzenia progresji po 27 miesiącach leczenia wemurafenibem w monoterapii

wnęki wątroby wielkości 24×15 mm. Rozpoznano progresję choroby według kryteriów RECIST i tym samym zakończono terapię wemurafenibem w lipcu 2016 roku.

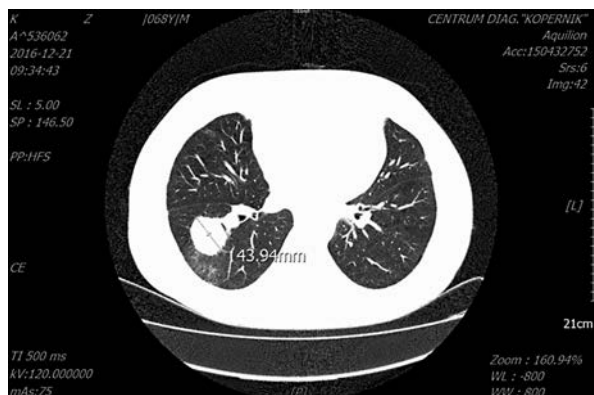
Z uwagi na progresję oraz utrzymujący się dobry stan ogólny pacjenta we wrześniu 2016 roku zakwalifikowano go do drugiej linii leczenia systemowego pembrolizumabem (przeciwciałem anty-PD-1) w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. w podaniach co 21 dni w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Podczas kwalifikacji do leczenia pacjent zgłaszał objawy polidypsji i poliurii, negował występowanie innych dolegliwości. Z uwagi na utrzymujące się epizody biegunki i nadwrażliwości na światło po wcześniejszym leczeniu wemurafenibem jego stan sprawności oceniono na 1 według ECOG. W badaniach laboratoryjnych krwi obwodowej przed włączeniem terapii pembrolizumabem nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości poza zwiększoną aktywnością LDH (379 U/l) i zwiększonym stężeniem glikemii (na czczo 270 mg/dl). Zdiagnozowano cukrzycę typu 2, włączono insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć. Po uzyskaniu dobrej kontroli glikemii rozpoczęto leczenie przeciwnowotworowe.

W trakcie immunoterapii pembrolizumabem obserwowano zmniejszenie aktywności LDH w kolejnych pomiarach do 318 U/l oraz 261 U/l (ryc. 2). Pacjent tolerował leczenie bardzo dobrze i nie zgłaszał żadnych działań niepożądanych. Pomimo braku klinicznych cech progresji oraz utrzymującego się zmniejszenia aktywności LDH w kontrolnym obrazie TK po 4. cyklu immunoterapii uwidoczniono nową zmianę mierzalną w postaci powiększonego węzła chłonnego krezki jelita do 18 mm w osi krótkiej; obserwowano ponadto zmniejszenie wymiarów przerzutu w segmencie 9. lewego płuca do 45×41 mm (ryc. 3) (przy kwalifikacji 57×47 mm) oraz zwiększenie wymiaru pakietu węzłów chłonnych okolicy wężła wątroby z 24×15 mm do 66×29 mm. Z uwagi na progresję choroby immunoterapię pembrolizumabem przerwano w grudniu 2016 roku.

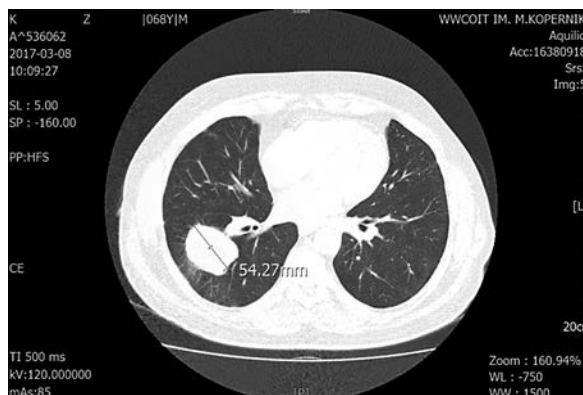
Z uwagi na utrzymujący się bardzo dobry stan ogólny pacjenta (PS 0), brak jakichkolwiek dolegliwości, brak objawów toksyczności po wcześniejszym leczeniu i obraz progresji w badaniu TK pacjenta zakwalifikowano do trzeciej linii leczenia dakarbazyną w monoterapii. W styczniu 2017 roku podano 1. cykl chemioterapii. Pacjent nie zgłasza żadnych objawów toksyczności. Po 3 cyklach chemioterapii, w kontrolnym badaniu obrazowym stwierdzono stabilizację choroby nowotworowej według RECIST 1.1 (zwiększenie wymiarów zmiany w segmencie 9. płuca lewego z 47 mm do 57 mm — ryc. 4, porównywalne wymiary zajętych węzłów chłonnych jamy brzusznej, a także zmniejszenie wielkości ogniska niemierzalnego w segmencie 10. płuca z 7 mm do 4 mm). Do czasu przygotowania niniejszego opisu pacjent przyjął łącznie 4 cykle chemioterapii. Leczenie będzie kontynuowane do momentu progresji choroby lub braku tolerancji cytostatyku.



Rycina 2. Pomiary wartości LDH od momentu włączenia do programu lekowego Ministerstwa Zdrowia z użyciem wemurafenibu (8 maja 2014 r.) do zmiany immunoterapii na leczenie drugiej linii pembrolizumabem (6 września 2016 r.)



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej wykonanej w momencie progresji choroby nowotworowej w trakcie immunoterapii pembrolizumabem w ramach drugiej linii leczenia. Uwidoczniono nową zmianę węzłową w krecce jelita cienkiego oraz zmniejszenie wymiarów zmian w płucach w porównaniu z badaniem przy kwalifikacji



Rycina 4. Obraz kontrolnego badania tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej po 3. cyklu chemioterapii dakarbazyną w ramach trzeciej linii leczenia. Uzyskano stabilizację choroby nowotworowej pomimo wzrostu wymiarów zaznaczonego ogniska w porównaniu z badaniem przy kwalifikacji

Dyskusja

Powyższy opis przypadku wpisuje się w standardowe postępowanie terapeutyczne u chorych na czerniaka i może być przykładem postępowania dla innych pacjentów z mutacją w genie *BRAF* V600. Szczególną uwagę zwraca stosunkowo dynamiczny rozsiew choroby na etapie leczenia chirurgicznego, gdy nowe ogniska choroby nowotworowej uwidaczniano w miesięcznych odstępach.

Opisany przypadek demonstruje dobrą odpowiedź na terapię wemurafenibem — inhibitorem kinazy *BRAF* wśród pacjentów z mutacją w kodonie V600 genu *BRAF*. Czas do progresji w tym przypadku wynosił 27 miesięcy. Co charakterystyczne, po długim okresie stabilizacji choroby nastąpiła dynamiczna progresja monitorowanych zmian.

Zgodnie z obowiązującym standardem postępowania terapeutycznego w ramach drugiej linii leczenia rozpo-

często terapię inhibitorem immunologicznego punktu kontrolni PD-1/PD-L1 — pembrolizumabem, przeciwciałem anti-PD-1. W przypadku opisanego pacjenta interesujący jest fakt, że pomimo uzyskania zmniejszenia wymiarów dotychczas dominującej zmiany ogniskowej w prawym płucu uwidoczono progresję zmian w jamie brzusznej. Czas do progresji w trakcie leczenia pembrolizumabem wynosił w tym przypadku 3 miesiące.

W ramach trzeciej linii leczenia pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii dakarbazyną w monoterapii. Do momentu przygotowania tego opisu osiągnięto 3-miesięczny czas wolny od progresji choroby.

Leczenie cytostatykami było przez wiele lat jedynym postępowaniem terapeutycznym w przypadku nieresekcyjnego rozsiewu czerniaka złośliwego. Terapia

taka wiązała się z niewielkim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (10–15%), a medianę czasu przeżycia całkowitego szacowano na około 6 miesięcy. Wprowadzenie terapii inhibitorami BRAF u chorych z mutacją w V600 genu *BRAF* umożliwiło wydłużenie przeżycia chorych z tym zaburzeniem genetycznym do kilkunastu miesięcy, a w skojarzeniu z inhibitorami MEK do około 2 lat. Odkrycie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolni i wprowadzenie terapii przeciwciałami anti-CTLA-4 i anti-PD1/PD-L1 było przełomowym momentem w leczeniu wielu nowotworów. Choć obiektywną odpowiedź może uzyskać od 10 (dla terapii anti-CTLA4) do 40% (dla terapii anti-PD1) chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania, to uzyskane remisje są często długotrwałe.