

## Paweł Rogala

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Opis przypadku chorej na przerzutowego czerniaka skóry leczonej niwolumabem

A patient with metastatic malignant melanoma treated with nivolumab:  
case report

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rogala P. A patient with metastatic malignant melanoma treated with nivolumab: case report. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 230–232.  
DOI: 10.5603/OCP.2017.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Rogala  
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
Kości i Czerniaków  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
e-mail: progala@coi.pl

### STRESZCZENIE

Jest to opis przypadku 41-letniej chorej, u której w 2012 roku rozpoznano czerniaka skóry policzka prawego. Pacjentka była leczona chirurgicznie. W 2013 roku wykonano u niej limfadenektomię szyjną prawostronną z powodu przerzutów czerniaka. Następnie stwierdzono przerzuty w płucach, wątrobie i kościach. Chora była leczona niwolumabem. Uzyskano częściową remisję zmian przerzutowych. Odpowiedź na leczenie się utrzymuje.

**Słowa kluczowe:** czerniak, niwolumab, immunoterapia

### ABSTRACT

This is a case report of a 41-year-old female patient diagnosed in 2012 with malignant melanoma of the right cheek. She was treated surgically. In 2013 right-sided cervical lymphadenectomy was performed due to melanoma metastases. Subsequently, new metastases were found in the lungs, liver, and bones. She was treated with nivolumab. A partial remission of the disease was noted and response is currently ongoing.

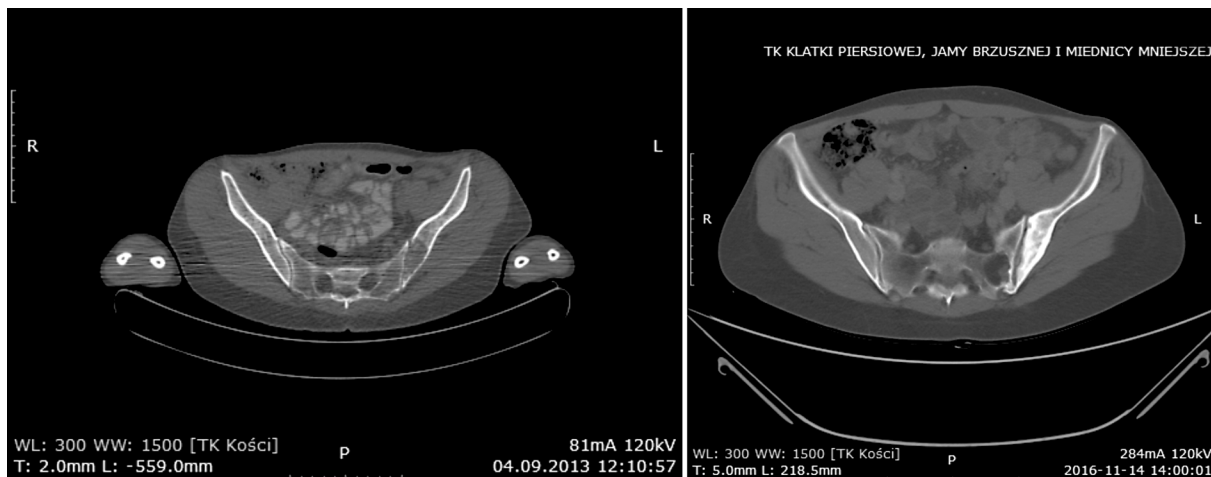
**Key words:** malignant melanoma, nivolumab, immunotherapy

## Opis przypadku

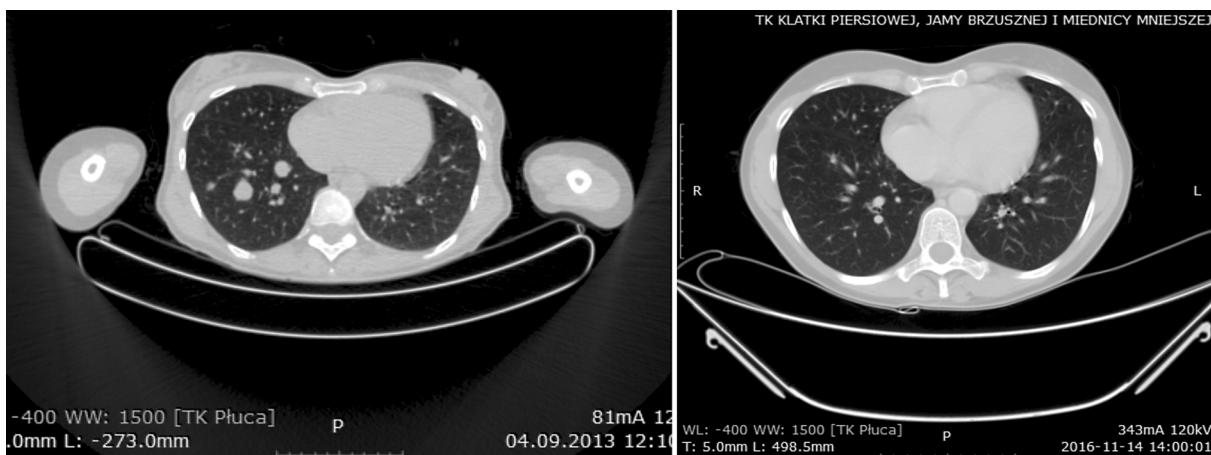
Kobieta w wieku 41 lat zauważyła w 2012 roku niepokojącą zmianę barwnikową prawego policzka. W kwietniu 2012 roku zmiana została wycięta. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka o typie guzkowym, 5 mm w skali Breslow, z owrzodzeniem, z indeksem mitotycznym wynoszącym 11/mm<sup>2</sup>. W maju 2012 roku wykonano docięcie blizny. W badaniu histopatologicznym nie znaleziono nowotworu. Zaawansowanie patologiczne zostało ocenione na pT4b. Po zabiegu chora pozostawała w obserwacji, bez leczenia uzupełniającego.

W czerwcu 2013 roku pacjentka wyczuła powiększone węzły chłonne szyi po prawej stronie; w badaniu fizykalnym stwierdzono również podejrzenie wznowy

miejscowej w okolicy policzka prawego. W lipcu 2013 roku wykonano radykalne usunięcie układu chłonnego szyi po stronie prawej oraz wycięcie wznowy miejscowej czerniaka z pokryciem ubytku wolnym płatem skóry. Badanie histopatologiczne potwierdziło wznowę miejscową; przerzuty czerniaka stwierdzono w pięciu na 11 wyciętych węzłów chłonnych. Ze względu na liczbę zajętych węzłów chłonnych i wiążącym się z tym wysokim ryzykiem rozsewu choroby w sierpniu 2013 roku wykonano badanie mutacji *BRAF V600*. Mutacji nie stwierdzono. W kolejnym miesiącu wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem (ryc. 1, 2). Stwierdzono przerzuty do płuc, kości (kręgosłup L2, talerz kości biodrowej lewej, kość krzyżowa) oraz wątroby. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej



Rycina 1. Tomografia komputerowa miednicy: stan na wrzesień 2013 roku (po lewej) oraz listopad 2016 roku (po prawej). Widoczne uwapnienie zmiany przerzutowej w kości biodrowej lewej



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: stan na wrzesień 2013 roku (po lewej) oraz listopad 2016 roku (po prawej). Widoczna remisja zmian w płucach

(LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło wtedy 423 IU/l (przy normie do 265). Występowały dolegliwości bólowe kręgosłupa, wymagające terapii oksykodonem. Zaawansowanie choroby zostało ocenione na T4bN3M1c.

We wrześniu 2013 roku pacjentka została włączona do badania BMS CA-209 066. Było to wieloośrodkowe, randomizowane i zaślepione badanie porównujące niwolumab do dakarbazyny; do badania włączano chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka bez mutacji *BRAF V600*. Niwolumab stosowano w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a dakarbazynę — w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie. U pacjentki nie występowały choroby przewlekłe; w momencie włączania do badania stan sprawności według ECOG oceniono na 1.

W pierwszej ocenie radiologicznej po 3 miesiącach leczenia stwierdzono stabilizację choroby według kryteriów RECIST 1.1. Stan sprawności według ECOG poprawił się do 0 — dolegliwości bólowe kręgosłupa ustąpiły i pacjentka odstawiła leki przeciwbólowe. Dwie kolejne oceny radiologiczne wykonywane co 3 miesiące wykazywały utrzymującą się stabilizację choroby według kryteriów RECIST 1.1. W ocenie radiologicznej po 12 miesiącach stwierdzono częściową remisję zgodnie z RECIST 1.1.

Po „odślepieniu” badania uzyskano informację, że pacjentka otrzymuje niwolumab. Nie stwierdzono działań niepożądanych terapii. Pacjentka pozostaje w dobrym stanie sprawności (ECOG 0).

Ostatnia wizyta chorej odbyła się w sierpniu 2017 roku — po niemal 4 latach leczenia niwolumabem.

## Dyskusja

Obecnie podstawą leczenia pacjentów z zaawansowanymi czerniakami bez mutacji *BRAF V600* jest immunoterapia. Jednym z dostępnych leków, wpływających na układ immunologiczny, jest niwolumab — przeciwciało monoklonalne anty-PD1. W rejestracyjnym badaniu CheckMate-066 porównywano ten lek do wcześniejszego złotego standardu leczenia — dakarbazyny. Włączano chorych wcześniej nieleczonych, bez mutacji *BRAF V600* (na podstawie później zaprezentowanego badania CheckMate-067 wiadomo, że niwolumab jest aktywny także u chorych z mutacją *BRAF*).

Pierwotnie badanie było zaślepienie. W czerwcu 2014 roku, po okresowej analizie danych, stwierdzono znaczącą różnicę między przeżyciami całkowitymi na korzyść niwolumabu. Badanie zostało odsłepione; chorzy, którzy przyjmowali dakarbazynę, mogli rozpocząć leczenie niwolumabem. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 5,1 miesiąca dla niwolumabu i 2,2 miesiąca dla dakarbazyny ( $p < 0,001$ ). W ramieniu z dakarbazyną mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wyniosła 10,8 miesiąca, dla niwolumabu natomiast nie została osiągnięta.

Zaobserwowano istotną statystycznie poprawę OS w grupie z niwolumabem w porównaniu do grupy z dakarbazyną — ryzyko względne dla zgonu 0,42 ( $p < 0,001$ ). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie otrzymującej niwolumab wyniósł 40,0%, a w grupie dakarbazyny — 13,9% ( $p < 0,001$ ). Niwolumab był dobrze tolerowany; jego najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (u 19,9% chorych), świąd skóry (17%) i nudności (16,5%). Działania niepożądane związane z leczeniem

w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 11,7% chorych leczonych niwolumabem.

Nierozwiązanym do dziś problemem terapii jest brak czynników predykcyjnych. Posługując się kryteriami kliniczno-laboratoryjnymi, można było pacjentkę zaliczyć do grupy o najgorszym rokowaniu: choroba objawowa, lokalizacja zmian przerzutowych (wątroba i kości jako niekorzystne lokalizacje) oraz podwyższone stężenie LDH w momencie rozpoczęcia leczenia. Mimo to pacjentka uzyskała dobry i długotrwały efekt leczenia w postaci częściowej remisji (wg RECIST 1.1) zmian przerzutowych, ponadto ustąpiły u niej dolegliwości bólowe.

## Podsumowanie

Pacjentka z rozpoznaniem czerniaka policzka prawego w stadium rozsiewu jest leczona niwolumabem przez niemal 4 lata. Leczenie to jest efektywne oraz dobrze tolerowane.

## Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego. Niwolumab. EMA 2015.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
3. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11: 216–231.
4. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2006–2017, doi: [10.1056/NEJMoa1414428](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428), indexed in Pubmed: [25891304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891304/).