

Jacek Calik

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

Skuteczność terapii niwolumabem u 92-letniego pacjenta z rozsiewem narządowym czerniaka *BRAF*-ujemnego skóry okolicy odbytu

Effectiveness of nivolumab in an elderly patient with metastatic *BRAF*-negative melanoma originating from the anal region

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Calik J. Effectiveness of nivolumab in an elderly patient with metastatic *BRAF*-negative melanoma originating from the anal region. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 308–310. DOI: 10.5603/OCP.2017.0032.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jacek Calik
 Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii
 Dolnośląskiego Centrum Onkologii
 pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław
 Tel. +48 502 479 582
 e-mail: calik.j@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Czerniak skóry w stadium rozsiewu narządowego z towarzyszącym wysokim stężeniem dehydrogenazy mleczanowej (LDH) jest nowotworem o złym rokowaniu. Przedstawiono przypadek leczenia 92-letniego pacjenta z czynnikami złego rokowania, którego poddano terapii przeciwciałem anti-PD-1 (niwolumab). U pacjenta uzyskano bardzo dobry efekt kliniczny w postaci znacznej regresji zmian przerzutowych oraz poprawy stanu klinicznego. Opisany przypadek pokazuje, podobnie jak obserwacje innych autorów, iż leczenie chorych w podeszłym wieku jest równie skuteczne jak młodszych pacjentów.

Słowa kluczowe: czerniak, podeszły wiek, anti-PD-1, niwolumab

ABSTRACT

High serum concentration of lactate dehydrogenase (LDH) is associated with poor prognosis in patients with metastatic cutaneous melanoma. Herein, we present a case of a 92-year-old patient with metastatic melanoma and negative prognostic factors treated with anti-PD-1 antibody nivolumab. The therapy yielded excellent clinical results: significant regression of metastatic lesions and improvement in the patient's performance status. The presented case confirms previously reported observations regarding high clinical activity and acceptable safety profile of nivolumab in elderly patients.

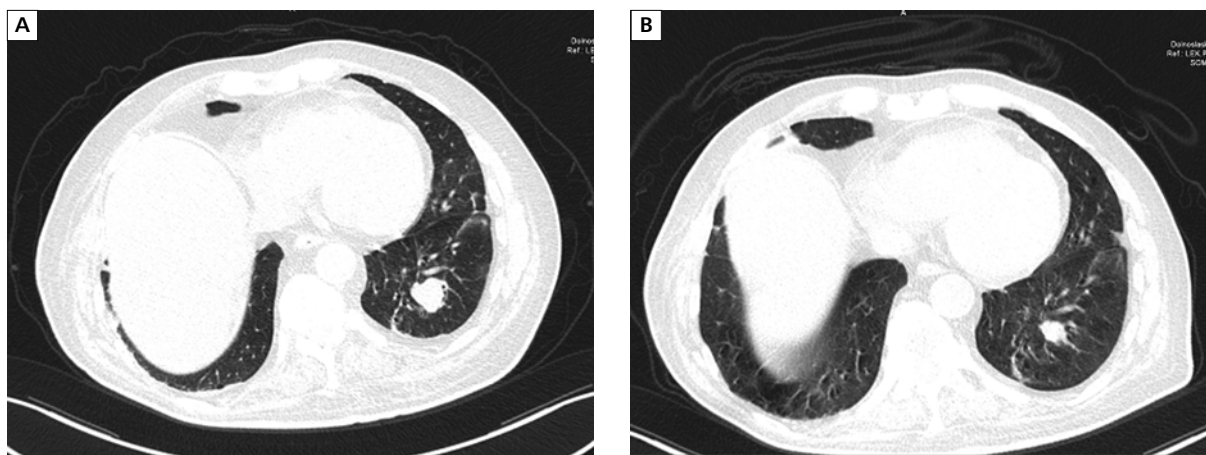
Key words: melanoma, senior age, anti-PD-1, nivolumab

Copyright © 2017 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Czerniak (MM, *malignant melanoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów. Najczęściej lokalizuje się na skórze; rzadsze lokalizacje obejmują błonę śluzową, gałkę oczną (naczyniówkę oka, ciało rzęskowe, tęczówkę) czy też ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [1, 2]. Umiejscowienie czer-

niaka na skórze okolicy odbytu należy do rzadkości i można wnioskować, iż powstał on na podłożu skóry bez przewlekłego uszkodzenia przez promieniowanie słoneczne — tzw. *non-chronic sun damage (non-CSD)*. Ten podtyp nowotworu cechuje się zazwyczaj bardziej burzliwym przebiegiem niż czerniaki na skórze z przewlekłym uszkodzeniem przez promieniowanie słoneczne [3].



Rycina 1. Obraz zmian przerzutowych w płucach przed leczeniem (A) i po 3 miesiącach terapii (B)

Opis przypadku

Przedstawiono przypadek 92-letniego pacjenta z objawieniami internistycznymi jedynie w postaci stabilnego nadciśnienia tętniczego, u którego 19 grudnia 2012 roku usunięto czerniaka skóry okolicy odbytu. W badaniu histopatologicznym rozpoznano: czerniak skóry, grubość nacieku według Breslowa 2,3 mm, stopień naciekania według Clarka IV, indeks mitotyczny 3/mm². W badaniach radiologicznym (RTG) klatki piersiowej i ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono cech rozsiewu. Pacjent był poddany poszerzeniu z biopsją węzła wartowniczego (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) w dniu 19 lutego 2013 roku, która nie wykazała zmian nowotworowych zarówno w bliźnie, jak i dwóch wartowniczych węzłach chłonnych. Pacjent regularnie odbywał wizyty kontrolne. W kwietniu 2014 roku u chorego wykryto guza naciekającego odbytnicę, który po pobraniu wycinka podczas badania endoskopowego okazał się czerniakiem. W dniu 14 maja 2014 roku wykonano brzuszdno-krzyżowe usunięcie odbytnicy metodą TME (*total mesorectal excision*) (z wyłonieniem przetoki skórnej na jelicie grubym). W pobranym do badania histopatologicznego materiale rozpoznano cechy nacieku czerniaka w odbytnicy oraz przerzuty w 1 z 5 usuniętych okołodbytniczych węzłów chłonnych. W styczniu 2016 roku zaobserwowano zmiany przerzutowe w obu pachwinach. Z tego też powodu wykonano obustronną limfadenektomię pachwinową. W lewej pachwinie stwierdzono w badaniu histopatologicznym przerzuty czerniaka w 7 na 10 zbadanych węzłach chłonnych, a w pachwinie prawej — w 4 na 6. Z uwagi na obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych z naciekiem torebek przeprowadzono uzupełniającą radioterapię obu pachwin w dawce 36 Gy/9 fr.

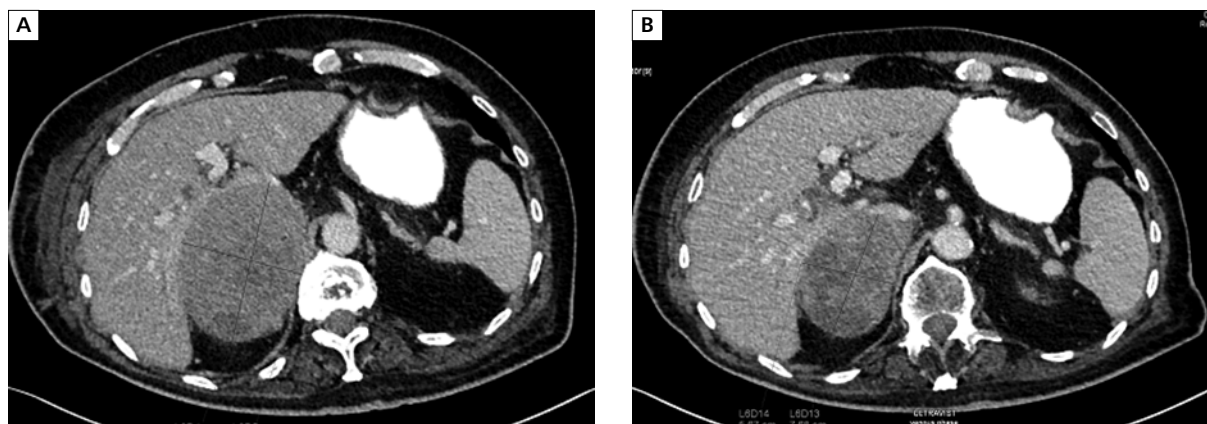
Pacjent pozostawał pod obserwacją do kwietnia 2017 roku, gdy w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy małej uwi-

doczniono aktywne zmiany przerzutowe w nadnerczu, zmiany naciekowe w łoży po odbytnicy oraz w węzłach chłonnych wzdłuż naczyń biodrowych. W TK klatki piersiowej uwidoczniło zmiany przerzutowe w obu płucach o średnicy do 2,5 cm. Obraz TK głowy nie wykazywał zmian związanych z chorobą zasadniczą. W badaniach molekularnych nie stwierdzono mutacji *BRAF* w tkance czerniaka.

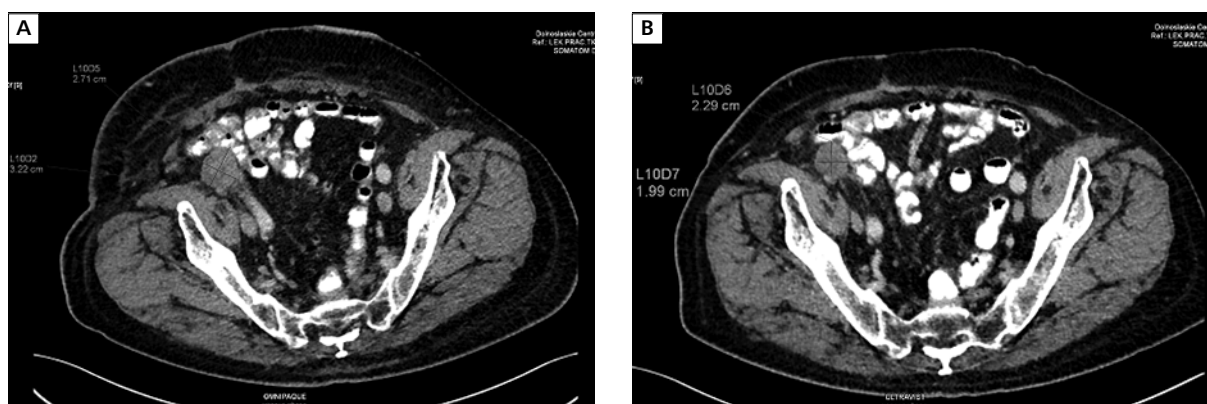
Pacjenta zakwalifikowano do immunoterapii niwolumabem. Pierwszy kurs podano 27 kwietnia 2017 roku, kolejne wlewy w regularnych odstępach co 2 tygodnie. Wyjściowo obserwowano leukopenię (2,12 tys./ μ l), granulopenię (1,18 tys./ μ l), stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło 890 U/l przy normie do 240 U/l, stężenia enzymów wątrobowych 1,5-krotnie przekraczały górną granicę normy. W trakcie leczenia obserwowano normalizację zarówno parametrów morfotycznych, jak i biochemicznych, a także poprawę stanu ogólnego chorego. Podczas pierwszej kontroli w badaniach obrazowych wykonanych 25 lipca 2017 roku w TK klatki piersiowej stwierdzono regresję wielkości guzków przerzutowych w płucach (ryc. 1), w TK jamy brzusznej i miednicy małej (ryc. 2) — częściową regresję guza nadnercza prawego oraz guza okolicy naczyń biodrowych (ryc. 3). Pacjent bardzo dobrze toleruje leczenie niwolumabem i je kontynuuje.

Podsumowanie

Czerniak skóry u chorego w podeszłym wieku, nawet z niekorzystnymi czynnikami ryzyka, z wielokrotnie podwyższonym stężeniem LDH, może być skutecznie leczony za pomocą przeciwciał anty-PD-1. Dane literaturowe pokazują, iż odpowiedź na leczenie immunoterapią pacjentów w wieku powyżej 70. roku życia nie jest gorsza niż w przypadku pacjentów w młodszym wieku [4, 5]. Powyż-



Rycina 2. Obraz zmian przerzutowych w nadnerczu przed leczeniem (A) oraz po 3 miesiącach terapii (B)



Rycina 3. Obraz zmian przerzutowych wzdłuż naczyń biodrowych przed leczeniem (A) oraz po 3 miesiącach terapii (B)

szy opis przypadku pokazuje, że leczenie czerniaka u osób starszych niwolumabem cechuje się dobrą tolerancją i wysoką skutecznością. Obecnie leczenie przerzutowego czerniaka *BRAF*-ujemnego immunoterapią w pierwszym rzucie jest opcją terapeutyczną z wyboru [2, 6, 7].

Piśmiennictwo

1. Brudnik U, Wojas-Pelc A, Branicki W. Genetyczne uwarunkowania czerniaka. *Post Dermatol Alergol.* 2006; 1: 21–25.
2. Ruka W, Nowecki Z, Rutkowski P. Czerniaki skóry u dorosłych monografia. Medipage, Warszawa 2005.
3. Scolyer RA, Long GV, Thompson JF. Evolving concepts in melanoma classification and their relevance to multidisciplinary melanoma patient care. *Mol Oncol.* 2011; 5(2): 124–136, doi: [10.1016/j.molonc.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.03.002), indexed in Pubmed: [21482206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482206/).
4. Callahan MK, Wolchok JD. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J Leukoc Biol.* 2013; 94(1): 41–53, doi: [10.1189/jlb.1212631](https://doi.org/10.1189/jlb.1212631), indexed in Pubmed: [23667165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23667165/).
5. Elias R, Morales J, Rehman Y, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(8): 47, doi: [10.1007/s11912-016-0534-9](https://doi.org/10.1007/s11912-016-0534-9), indexed in Pubmed: [27287329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287329/).
6. Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Via Medica, Gdańsk* 2013: 422.
7. Mackiewicz J, Kwinta Ł. Nowe terapie celowane stosowane u chorych na czerniaka uogólnionego. *Współczesna Onkologia.* 2010; 14(1): 15–22.
8. Rutkowski P. Nowotwory złośliwe skóry. *Via Medica, Gdańsk* 2014.