

## Bożena Cybulska-Stopa

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

# Wieloletnie przeżycia u 80-letnich chorych na czerniaki w stopniu IV leczonych pembrolizumabem

Long-term survival in 80-year-old metastatic melanoma patients treated with pembrolizumab

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Bożena Cybulska-Stopa  
Narodowy Instytut Onkologii  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
Państwowy Instytut Badawczy  
Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków  
e-mail: bcybulskastopa@vp.pl

### STRESZCZENIE

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym i bardzo podeszłym wieku stanowi znaczny problem w codziennej praktyce klinicznej. Brakuje danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii w tej grupie pacjentów, ponieważ chorzy w podeszłym wieku często nie są kwalifikowani do badań klinicznych. Również osoby w podeszłym wieku są nierzadko obciążone wieloma chorobami współistniejącymi, co wiąże się z przyjmowaniem wielu dodatkowych leków. Budzi to wiele obaw w momencie kwalifikacji do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych, ponieważ wiążą się one ze specyficznymi toksycznościami immunologicznymi.

W publikacji przedstawiono opisy przypadków dwóch chorych na czerniaki w stopniu IV w wieku powyżej 80 lat, u których z powodzeniem stosowano immunoterapię przeciwciałem anti-PD-1 (pembrolizumab).

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, pembrolizumab, czerniak, chorzy w podeszłym wieku

### ABSTRACT

Elderly and very elderly patients are a significant problem in everyday clinical practice. Because elderly patients are often not qualified for clinical trials, there is a lack of data on the efficacy and safety of the new therapies in this group of patients. Also, elderly patients often have multiple comorbidities and take many medications. In addition, ICIs are associated with specific immune toxicity, and therefore there are many problems when initiating checkpoint inhibitors in elderly patients.

The publication presents case reports of two 80-years patients with metastatic melanoma who have been successfully treated with anti-PD-1 antibody immunotherapy (pembrolizumab).

**Key words:** immunotherapy, pembrolizumab, melanoma, elderly patients

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, supl. B: B4–B6

## Wstęp

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym i bardzo podeszłym wieku stanowi znaczny problem w codziennej praktyce klinicznej. Brakuje danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii w tej grupie pacjentów, ponieważ chorzy w wieku podeszłym często nie są kwalifikowani do badań klinicznych. Również osoby w podeszłym wieku są nierzadko obciążone wieloma chorobami współistniejącymi, co wiąże się

z przyjmowaniem wielu dodatkowych leków. Budzi to wiele obaw w momencie kwalifikacji do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*), ponieważ wiążą się one ze specyficznymi toksycznościami immunologicznymi (*irAEs, immune related adverse events*), które w określonych przypadkach mogą wymagać stosowania glikokortykosteroidów w dużych dawkach oraz leczenia immunosupresyjnego [1]. Na uwagę zasługuje też fakt, że starsi pacjenci prezentują odmienną biologię choroby, która wynika ze związanego

z wiekiem wyczerpania układu odpornościowego, określanego jako immunosenescencja, co może wpływać na skuteczność i toksyczność immunoterapii [2, 3]. Dlatego tak ważne są wszelkie informacje dotyczące prowadzenia terapii ICIs w tej grupie chorych, szczególnie że chorzy w podeszłym wieku to coraz liczniejsza grupa pacjentów w codziennej praktyce lekarskiej. Z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) wynika, że w 2013 i 2020 roku liczba osób powyżej 65. roku życia w Polsce stanowiła odpowiednio 14,7% i 18,9% populacji. Natomiast według prognoz GUS na lata 2035 i 2050 roku osoby powyżej 65. roku życia będą stanowiły, odpowiednio 24,5% i 32,7% polskiej populacji [4]. Wydłuża się również oczekiwana długość życia i według danych GUS wynosiła ona w Polsce w 1996 roku dla mężczyzn 68,1 roku, a dla kobiet 76,6 roku, natomiast w 2019 roku oczekiwana długość życia w Polsce wynosiła już 74,1 roku dla mężczyzn i 81,8 roku dla kobiet [5].

W publikacji przedstawiono opisy przypadków dwóch chorych na czerniaki w stopniu IV w wieku powyżej 80 lat, u których z powodzeniem stosowano immunoterapię przeciwciałem anti-PD-1 (pembrolizumabem).

## Opisy przypadków

### Przypadek 1, mężczyzna lat 84

Chory lat 84 (ur. 1933 rok) był leczony z powodu czerniaka skóry od sierpnia 2016 roku. Wówczas wykonano jednoczasową resekcję dwóch zmian skórnych tułowia, okolicy łędźwiowej prawej (his-pat.: *melanoma malignum*, pT4a) oraz okolicy łopatki prawej (hist-pat.: *melanoma malignum*, pT2a, nie można było wykluczyć wówczas przerzutowego charakteru zmiany). Chory pozostał w obserwacji. W marcu 2017 roku w badaniach obrazowych wykazano rozsiew choroby do wątroby i węzłów chłonnych pachowych prawych. Wykonano oznaczenie mutacji w genie *BRAF* w obu usuniętych zmianach pierwotnych, stwierdzając obecność mutacji *BRAF* tylko w jednej z nich. W związku z tym chorego zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem, które rozpoczął w kwietniu 2017 roku. W badaniach obrazowych po 3 i następnie 6 miesiącach stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie. Kontynuowano terapię, nie stwierdzając powikłań immunologicznych poza bielactwem w stopniu G2. We wrześniu 2019 roku w kontrolnych badaniach obrazowych pojawiła się niejednoznaczna zmiana w okolicy. Wykonano badanie kolonoskopowe wraz z biopsją tej zmiany i otrzymano informację, że jest to pierwotny rak jelita grubego. W związku z tym w listopadzie 2019 roku wykonano prawostronną hemikolektomię, w której otrzymano wynik badania histopatologicznego — rak gruczolowy okrężnicy G2, pT3N0. Z uwagi na brak czynników ryzyka chory

nie wymagał systemowego leczenia uzupełniającego z powodu raka jelita grubego. Zdecydowano natomiast o wznowieniu terapii i obecnie chory kontynuuje leczenie pembrolizumabem (ostanie podanie czerwiec 2021) z bardzo dobrą tolerancją. W chwili obecnej, pomimo długotrwałej terapii (5. rok leczenia) oraz stwierdzanej w badaniach obrazowych odpowiedzi na leczenie, chory nie decyduje się na „wakacje terapeutyczne”.

### Przypadek 2, kobieta lat 83

Chora, lat 83 (ur. 1934 rok), z rozpoznaniem czerniaka skóry policzka lewego bez obecności mutacji w genie *BRAF* została zakwalifikowana do leczenia systemowego pembrolizumabem z uwagi na pierwotnie uogólniony proces nowotworowy (obecność przerzutów do tkanek miękkich, węzłów chłonnych szyjnych, płuc, wątroby, śledziony i kości). Leczenie rozpoczęła w lipcu 2017 roku. W kontrolnych badaniach obrazowych po 3 i następnie 6 miesiącach stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, w związku z tym terapię kontynuowano, nie stwierdzając powikłań immunologicznych. Wyniki wykonanych na początku 2020 roku badań obrazowych wykazały natomiast obecność guza piersi lewej. W wykonanej biopsji zmiany potwierdzono inwazyjnego zrazikowego raka piersi lewej o podtypie luminalnym B, HER2-ujemnym (cT2N0) i zdecydowano o przeprowadzeniu radykalnego leczenia operacyjnego. Z uwagi na profil molekularny, stopień zaawansowania raka piersi (pT2N0) oraz całość obrazu klinicznego zakwalifikowano chorą do leczenia uzupełniającego inhibitorem aromatazy oraz wznowiono leczenie pembrolizumabem. Nie zanotowano pojawienia się nowych działań niepożądanych związanych z tymi terapiami. Obecnie chora kontynuuje leczenie inhibitorem aromatazy oraz pembrolizumabem (ostanie podanie w lipcu 2021 roku) i nie decyduje się na „wakacje terapeutyczne” od immunoterapii pomimo długotrwałej terapii (5. rok leczenia) oraz stwierdzanej w badaniach obrazowych odpowiedzi na leczenie.

## Dyskusja

W pracy przedstawiono opisy przypadków dwóch chorych na czerniaki, którzy rozpoczęli terapię przeciwciałem anti-PD-1 (pembrolizumabem) z powodu rozsiewu choroby w wieku powyżej 80 lat. W obu przypadkach uzyskano częściową odpowiedź na zastosowane leczenie oraz długoletnie przeżycie. Również w analizie wielośrodkowej obejmującej 80- i 90-letnich chorych na czerniaki w stopniu III nieoperacyjnym i IV leczonych przeciwciałami anti-PD-1 nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz czasu do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) pomiędzy grupami chorych w wieku < 65,

65–79 i 80–100 lat [6]. Podobne dane uzyskano także w analizie chorych na czerniaki w wieku  $\geq 70$  leczonych ICIs z powodu zaawansowanych czerniaków [7] i w metaanalizie dotyczącej immunoterapii u chorych w wieku  $> 65$  lat [8]. Na uwagę zasługuje również fakt, że w obu prezentowanych przypadkach, pomimo zaawansowanego wieku chorych nie stwierdzono występowania poważnych działań niepożądanych podczas terapii przeciwciałem anti-PD-1 (pembrolizumabem). W badaniach obejmujących grupy chorych w wieku podeszłym leczonych ICIs również nie obserwowano wzrostu ilości irAEs u starszych chorych [6–8].

Ważną obserwacją jest natomiast pojawienie się u obu chorych w trakcie terapii anti-PD-1 drugiego niezależnego nowotworu. Obecnie brak jednoznacznych dowodów, które potwierdziłyby związek występowaniem drugiego niezależnego nowotworu a terapią anti-PD-1. W jednej z największych analiz dotyczących związku pomiędzy drugim pierwotnym nowotworem a terapią ICIs, wskazuje się nawet na zmniejszenie ilości występowania wtórnych nowotworów podczas terapii ICIs [9]. Natomiast w analizie obejmującej tylko chorych na czerniaki otrzymujących ICIs wykazano zwiększenie występowania ilości drugiego niezależnego nowotworu [10]. Możliwe jest jednak, że to nie stosowanie ICIs, ale coraz dłuższe przeżycia chorych są przyczyną występowania wtórnych nowotworów. Wymaga to jednak dalszych badań i obserwacji.

Ciekawą obserwacją jest również fakt, że w obu prezentowanych przypadkach chorzy pomimo długotrwałej terapii oraz dobrej odpowiedzi na leczenie, jak również wystąpienia kolejnego nowotworu nie zdecydowali się na wakacje terapeutyczne i leczenie kontynuują. Z pewnością jest to związane z obawą przed progresją choroby w razie zaprzestania terapii, ale jednocześnie świadczy także o niewielkiej uciążliwości terapii anti-PD-1 dla tych chorych.

## Wnioski

Terapia pembrolizumabem okazała się skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u prezentowanych chorych w wieku bardzo podeszłym. Należy jednak zawsze zwracać uwagę na możliwość pojawiania się drugiego niezależnego nowotworu i nie zaniedbać prawidłowego jego leczenia.

## Piśmiennictwo

- Weinmann SC, Pisetsky DS. Mechanisms of immune-related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors. *Rheumatology*. 2019; 58(Suppl 7): 59–67.
- Hegde UP, Chakraborty N, Kerr P, et al. Melanoma in the elderly patient: relevance of the aging immune system. *Clin Dermatol*. 2009; 27(6): 537–544, doi: [10.1016/j.clindermatol.2008.09.012](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.09.012), indexed in Pubmed: [19880041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880041/).
- Pera A, Campos C, López N, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015; 82(1): 50–55, doi: [10.1016/j.maturitas.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.05.004), indexed in Pubmed: [26044074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044074/).
- [file:///C:/Users/User/Downloads/prognoza\\_ludnosci\\_na\\_lata\\_2014\\_-\\_2050\\_\(7.10.2020\).](file:///C:/Users/User/Downloads/prognoza_ludnosci_na_lata_2014_-_2050_(7.10.2020).)
- [file:///C:/Users/User/Downloads/trwanie\\_zycia\\_2020.pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/trwanie_zycia_2020.pdf) (7.10.2020).
- Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Kamińska-Winciorek G, et al. Anti-programmed cell death-1 therapy in octogenarian and nonagenarian advanced/metastatic melanoma patients. *Melanoma Res*. 2021; 31(1): 49–57, doi: [10.1097/CMR.0000000000000705](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000705), indexed in Pubmed: [33165240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165240/).
- Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Jagodzińska-Mucha P, et al. Immune checkpoint inhibitors therapy in older patients ( $\geq 70$  years) with metastatic melanoma: a multicentre study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(5): 566–571, doi: [10.5114/ada.2018.79940](https://doi.org/10.5114/ada.2018.79940), indexed in Pubmed: [31839773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31839773/).
- Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, et al. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 26, doi: [10.1186/s40425-018-0336-8](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0336-8), indexed in Pubmed: [29618381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618381/).
- Heudel P, Chabaud S, Perol D, et al. Immune checkpoint inhibitor treatment of a first cancer is associated with a decreased incidence of second primary cancer. *ESMO Open*. 2021; 6(1): 100044, doi: [10.1016/j.esmoop.2020.100044](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100044), indexed in Pubmed: [33516148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516148/).
- Deng W, Wang Y, Liu X, et al. Assessment of Trends in Second Primary Cancers in Patients With Metastatic Melanoma From 2005 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(12): e2028627, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.28627](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.28627), indexed in Pubmed: [33295975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295975/).