

Barbara Ziółkowska

II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta z czerniakiem skóry w stadium rozsiewu

Long-term response to the therapy with pembrolizumab in metastatic cutaneous melanoma

Adres do korespondencji:

dr n. med. Barbara Ziółkowska
 NIO-PIB oddział w Gliwicach
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
 44-100 Gliwice, tel.: 32 278 88 22
 e-mail: barbara.ziolkowska@hotmail.com

STRESZCZENIE

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Obecnie lek ten jest zarejestrowany w leczeniu czerniaka w stadium rozsiewu lub miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym oraz w leczeniu uzupełniającym czerniaka w stopniu III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. Przedstawiony opis przypadku dotyczy pacjenta z czerniakiem skóry w stadium rozsiewu, u którego zostało wdrożone leczenie pierwszej linii pembrolizumabem w monoterapii.

Słowa kluczowe: czerniak, pembrolizumab, anti-PD-1

ABSTRACT

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody that targets programmed cell death 1 receptor (PD-1). The therapy is approved for advanced (unresectable or metastatic) melanoma and for adjuvant treatment with stage III melanoma and lymph node involved after complete resection. The presented case reports long-term survivorship of the patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab in the first-line setting.

Key words: melanoma, pembrolizumab, anti-PD-1

Copyright © 2021 Via Medica

 ISSN 2450-1646
 e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, supl. B: B37–B39

Wstęp

Częstość występowania czerniaka dramatycznie wzrasta w ostatnich latach [1]. W danych historycznych odsetek 10-letnich przeżyć był nie wyższy niż 10% [2]. Pojawienie się nowych możliwości terapeutycznych, takich jak terapia przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen 4*, cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T), pozwoliło na wydłużenie przeżyć do około 22% [3–5]. Ogromnym przełomem w terapii czerniaka okazały się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed cell death 1*) — pembrolizumab i niwolumab [6–10]. W trzech badaniach potwierdzono skuteczność monoterapii pembrolizumabem w leczeniu

zaawansowanego czerniaka zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia (KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006) [11–13], a długotrwała odpowiedź została uzyskana u około 30–40% pacjentów.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni pacjent w stanie ogólnym dobrym według ECOG 1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) zgłosił się do poradni przyklinicznej w lipcu 2015 roku z powodu niepokojącej zmiany skórnej. W wywiadzie zgłaszał choroby współistniejące typowe dla wieku (nadciśnienie tętnicze, przerost prostaty, cukrzyca typu 2), które były dobrze kontrolowane.

W dniu 20 lipca 2015 roku przeprowadzono zabieg resekcji zmiany skórnej okolicy łądźwiowej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność czerniaka, typ epitheloidalny o średnicy 1,5 cm. Guz był owrzodziały z obecną martwicą oraz obfitymi naciekami limfocytarnymi (Breslow 4 mm, Clark III). Został usunięty kompletnie z marginesem 0,8 mm. W wykonanym następnie badaniu scyntygraficznym węzła wartowniczego uwidoczniło się splot chłonny do obu pachwin. W dniu 1 października 2015 roku przeprowadzono zabieg radykalizacji miejscowej oraz obustronnej biopsji węzłów wartowniczych pachwinowych. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność przerzutów czerniaka zarówno do węzłów pachwiny lewej (1/1 oraz obecność nacieku pozatorebkowego), jak i do pachwiny prawej (1/2). W wykonanych badaniach obrazowych tomografii komputerowej (TK) nie uwidoczniło się cech rozsiewu.

Pacjent został zakwalifikowany do limfadenektomii pachwinowo-biodrowej, a zabieg przeprowadzono 30 października 2015 roku. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono zmian przerzutowych czerniaka. Chory pozostawał w okresowych kontrolach w przychodni przyklinicznej.

W listopadzie 2016 roku, w trakcie rutynowej kontroli zaobserwowano pojawienie się podejrzanych onkologicznie zmian w okolicy łądźwiowej talerza kości biodrowej (śr. ok. 15 mm) oraz węzłów chłonnych w obu pachwinach (śr. do ok. 20 mm). Pacjent został skierowany na biopsję cienkoigłową zmian skórnych oraz węzłów chłonnych. Uzyskany wynik histopatologiczny potwierdził obecność komórek czerniaka. W emisyjnej tomografii pozytonowej (PET-CT, *positron emission tomography*) uwidoczniło się obecność patologicznego wychwytu radioznacznika w rzucie dwóch guzków w płucu prawym (śr. 10 mm SUV max 5,6) oraz trzech zagęszczeń podskórnych w okolicy łądźwiowej (śr. 21 mm SUV max 8,2).

W badaniu molekularnym nie wykryto mutacji p.V600E genu *BRAF*.

Pacjent został zakwalifikowany do terapii z zastosowaniem immunoterapii przeciwciałem monoklonalnym anty-PD1 — pembrolizumabem. Leczenie prowadzono w ramach Programu Lekowego NFZ. Terapię rozpoczęto w dniu 8 lutego 2017 roku w dawce 2 mg/kg m.c. i kontynuowano co 3 tygodnie z bardzo dobrą tolerancją. W sierpniu 2018 roku zmieniono dawkowanie na dawkę stałą — 200 mg co 3 tygodnie.

W pierwszej ocenie obrazowej TK opisano regresję zmian w płucach (o 30%) oraz zagęszczeń w obrębie tkanki podskórnej okolicy łądźwiowej. Regresja zmian utrzymywała się w kolejnych badaniach obrazowych, które były powtarzane w odstępach co 12 tygodni. Po trzech latach od rozpoczęcia terapii, w marcu 2020 roku, stwierdzono całkowitą regresję zmian przerzutowych. W trakcie prowadzonego leczenia nie zareportowa-

no żadnych działań niepożądanych. Do 20 sierpnia 2021 roku podano 79 cykli pembrolizumabu. Pacjent był leczony od 1654 dni (4 lata, 6 miesięcy i 12 dni). Obecnie jest to najdłużej leczony pacjent w klinice. Po poinformowaniu chorego o możliwości „wakacji terapeutycznych”, pacjent nie zdecydował się na taką opcję i kontynuuje leczenie.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek dotyczy pacjenta, który od ponad 4,5 roku kontynuuje skuteczną terapię anty-PD1 w monoterapii. W badaniach KEYNOTE-001 i KEYNOTE-006 [11, 13] oceniano skuteczność pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii. W badaniu fazy IB KEYNOTE-001 [11] wykazano, że podobnie jak opisywany pacjent, 25% chorych (wcześniej nieleczonych) uzyskało całkowitą remisję (CR, *complete remission*). W grupie, która uzyskała CR, nie został osiągnięty średni czas trwania odpowiedzi. Pięcioletni czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) dotyczył 41% badanych, a 5-letni okres wolny od progresji choroby — 29%. Pięcioletnia analiza badania III fazy — KEYNOTE-006 [13] wykazała czas przeżycia całkowitego 38,7 miesiąca (95% CI 27,3–50,7) u pacjentów przyjmujących pembrolizumab w pierwszej linii leczenia. Pięcioletni odsetek przeżyć wyniósł 33% (25,8–40,3), a 5-letni czas wolny od progresji nie został osiągnięty. Odpowiedź na leczenie uzyskało 46% osób, w tym 14% — CR. Powyższe wyniki były obserwowane niezależnie od statusu mutacji w genie *BRAF V600*. Toksyczność leczenia jakiegokolwiek stopnia wystąpiła u 80% osób, a w stopniu 3–4 u 17%. Opisywany pacjent nie zgłaszał trakcie całej terapii żadnych dolegliwości.

Podsumowanie

Prezentowany przypadek jest przykładem długotrwałej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem terapii anty-PD1 w monoterapii. Leczenie jest bardzo dobrze tolerowane i nie ma wpływu na pogorszenie jakości życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Corrie P, Hategan M, Fife K, et al. Management of melanoma. *Br Med Bull.* 2014; 111(1): 149–162, doi: [10.1093/bmb/ldu019](https://doi.org/10.1093/bmb/ldu019), indexed in Pubmed: [25190764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25190764/).
2. National Comprehensive Cancer Network I. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, v2.2021.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711–723, doi: [10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466), indexed in Pubmed: [20525992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/).

4. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol.* 2010; 21(8): 1712–1717, doi: [10.1093/annonc/mdq013](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq013), indexed in Pubmed: [20147741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20147741/).
5. Wolchok J, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *The Lancet Oncology.* 2010; 11(2): 155–164, doi: [10.1016/s1470-2045\(09\)70334-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70334-1).
6. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600–1609, doi: [10.1001/jama.2016.4059](https://doi.org/10.1001/jama.2016.4059), indexed in Pubmed: [27092830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092830/).
7. Robert C, Long G, Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *New England Journal of Medicine.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/nejmoa1412082](https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082).
8. Robert C, Hwu WJ, Hamid O, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521–2532, doi: [10.1056/NEJMoa1503093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093), indexed in Pubmed: [25891173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/).
9. Weber J, D'Angelo S, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/s1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70076-8).
10. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34(15_suppl): 9503–9503, doi: [10.1200/jco.2016.34.15_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/jco.2016.34.15_suppl.9503).
11. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011), indexed in Pubmed: [30715153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715153/).
12. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 908–918, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2), indexed in Pubmed: [26115796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115796/).
13. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9): 1239–1251, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2), indexed in Pubmed: [31345627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345627/).