

## Anna Mariuk-Jarema

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

# Długotrwała odpowiedź na leczenie drugiej linii pembrolizumabem u chorego na przerzutowego czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF

Prolonged response to treatment with second-line pembrolizumab in a patient with a diagnosis of BRAF-mutated metastatic melanoma

### Adres do korespondencji:

lek. Anna Mariuk-Jarema  
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,  
 Kości i Czerniaków  
 Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 — Państwowy Instytut Badawczy  
 e-mail: mariuk.anna@gmail.com

### STRESZCZENIE

Chorzy na czerniaka w IV stopniu zaawansowania choroby mają złe rokowanie. Nowe terapie, takie jak inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego czy inhibitory BRAF i MEK, poprawiły wyniki leczenia w tej grupie chorych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek kobiety, u której rozpoznano czerniaka skóry podudzia prawego z obecnością mutacji *BRAF* i stwierdzono przerzuty do płuc i lewego nadnercza. Chora początkowo otrzymywała inhibitory BRAF i MEK, jednak terapię zakończono z powodu toksyczności. W listopadzie 2016 roku pacjentka rozpoczęła leczenie pembrolizumabem. Uzyskano częściową remisję zmian przerzutowych. Odpowiedź na leczenie się utrzymuje.

**Słowa kluczowe:** czerniak, immunoterapia, pembrolizumab

### ABSTRACT

Patients with stage IV malignant melanoma have poor prognosis. New therapies such as immunotherapy or BRAF and MEK inhibitors therapy have improved the outcomes of treatment in this patient group. The author presents a case of a woman diagnosed with *BRAF*-mutated melanoma of the skin of the right leg and metastases in lungs and adrenal gland. Patient was initially treated with BRAF and MEK inhibitors. Therapy was discontinued due to toxicity. In November 2016, she started treatment with pembrolizumab. A partial remission of metastatic lesions was achieved. The response to treatment persists.

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

Copyright © 2021 Via Medica  
 ISSN 2450-1646  
 e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, supl. B: B17–B19

## Wstęp

Czerniaki należą do nowotworów o dużej dynamice wzrostu zachorowań. Przed wprowadzeniem immunoterapii mediana przeżycia na uogólnionego czerniaka wynosiła 6–10 miesięcy, a 5 lat przeżywało mniej niż 10% chorych. Zastosowanie przeciwciał anty-PD-1 oraz anty-CTLA-4 kilkukrotnie wydłużyło przeżycia w tej grupie pacjentów.

## Opis przypadku

We wrześniu 2010 roku 74-letnia kobieta zgłosiła się do Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie po wycięciu zmiany skórnej na prawym podudziu. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka pT2b, 1,4 mm w skali Breslow, z owrzodzeniem. Wynik biopsji węzła wartowniczego nie wykazał zmian przerzutowych. Pacjentka regularnie odbywała wizyty kontrolne. W grud-

niu 2012 roku u chorej pojawiły się guzki *in transit* na skórze podudzia, które usunięto chirurgicznie. Pacjentka pozostawała pod obserwacją do kwietnia 2016 roku, gdy w kontrolnym badaniu tomografii komputerowej uwidoczono przerzuty do płuc i lewego nadnercza. W badaniach molekularnych wykryto mutację *BRAF*. Chora rozpoczęła terapię inhibitorami *BRAF* i *MEK* (wemurafenibem i kobimetynibem), ale ze względu na złą tolerancję (osłabienie, nefrotoksyczność, wysokie stężenie kinazy kreatyninowej) po 5 miesiącach zakończono terapię. W listopadzie 2016 roku pacjentkę zakwalifikowano do immunoterapii pembrolizumabem. Pierwszy kurs podano 7 listopada 2016 roku, kolejne wlewy w regularnych odstępach co 3 tygodnie. W czasie przyjmowania pembrolizumabu odnotowano pojawienie się skórnych, endokrynologicznych (zaburzenia funkcji tarczycy) oraz wątrobowych działań niepożądanych. Wszystkie występowały w łagodnym stopniu 1–2 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) i nie wymagały zaprzestania terapii.

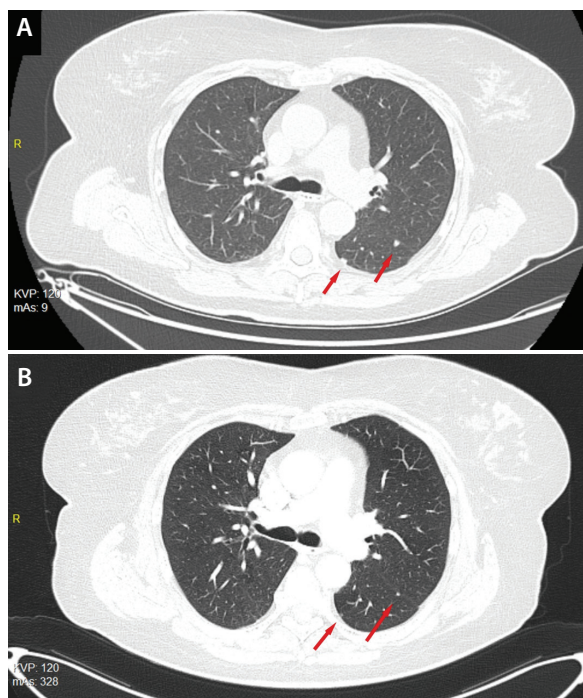
W pierwszej ocenie radiologicznej po 3 miesiącach leczenia przeciwciałem anti-PD-1 stwierdzono regresję wielkości zmian przerzutowych w płucach. Wielkość guza nadnercza lewego nie uległa zmianie. Kolejne oceny radiologiczne wykonywane co 12 tygodni wykazywały utrzymującą się odpowiedź na leczenie.

W listopadzie 2020 roku, zgodnie z obowiązującym od 1 września 2020 roku programem lekowym dopuszczającym zawieszenie immunoterapii, u opisywanej pacjentki zakończono leczenie pembrolizumabem. W czasie „wakacji terapeutycznych” pacjentka pozostaje pod ścisłą kontrolą w poradni\*. Wynik ostatniego kontrolnego badania tomografii komputerowej (TK), wykonanego w kwietniu 2021 roku, nie wykazał progresji choroby nowotworowej (ryc. 1).

## Dyskusja

Jeszcze kilka lat temu chorzy na czerniaka w stadium rozsiewu mogli otrzymać jedynie leczenie cytostatyczne, które było mało skuteczne. Ostatnie lata w onkologii okazały się przełomowe. Obecnie u chorych z obecną mutacją *BRAF* znajdują zastosowanie leki ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia [1]. Zastosowanie inhibitorów *BRAF* i *MEK* wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi i szybką poprawą stanu chorego, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 (*programmed cell death 1 receptor*) przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe [2].

W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań klinicznych potwierdzających uzyskanie długotrwałej kontroli choroby u chorych na zaawansowane czerniaki leczonych przeciwciałami anti-PD-1. Istotną aktywność przeciwnowotworową pembrolizumabu potwierdzono



Rycina 1. Obraz zmian przerzutowych w płucach przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem (A) oraz po zaprzestaniu immunoterapii (B)

w badaniu klinicznym KEYNOTE 001. Wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie 5-letniego przeżycia u 41% pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii oraz u 34% chorych otrzymujących wcześniej co najmniej jedną linię leczenia [3]. Opisywany przypadek stanowi przykład trwałej odpowiedzi na leczenie przerzutowego czerniaka za pomocą immunoterapii anti-PD-1.

W momencie rozpoczęcia terapii pembrolizumabem z powodu uogólnionego rozsiewu czerniaka omawiana pacjentka miała 80 lat. Jej przypadek potwierdza, że czerniak skóry u chorego w podeszłym wieku może być skutecznie leczony za pomocą przeciwciał anti-PD-1. Stosowanie nowych terapii onkologicznych może być problematyczne w grupie pacjentów geriatrycznych, ze względu na współistnienie wielu chorób oraz interakcje z innymi lekami. Dane w piśmiennictwie pokazują jednak, że immunoterapia u chorych w wieku podeszłym jest równie skuteczna jak u młodszych pacjentów [4, 5].

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od nadmiernej aktywacji układu immunologicznego. Większość toksyczności związanych z immunoterapią ustępuje lub zmniejsza swoje nasilenie po wdrożeniu właściwego leczenia [6]. Rzadko dochodzi do sytuacji, gdy należy przerwać immunoterapię z powodu powikłań zagrażających życiu. U chorej wystąpiły działania niepożądane pod postacią swędzącej wysypki, zaburzeń endokry-

nologicznych oraz hepatotoksyczności. Pojawienie się powyższych objawów nie wymagało jednak odstawienia leczenia, tak jak miało to miejsce podczas stosowania inhibitorów BRAF i MEK.

W listopadzie 2020 roku u chorej przerwano terapię pembrolizumabem. Pacjentka pozostaje pod ścisłą obserwacją, wykonuje kontrolne badanie obrazowe co 12 tygodni. W przypadku stwierdzenia progresji choroby nowotworowej będzie możliwy powrót do immunoterapii. Taki krok jest możliwy dzięki aktualizacji programu lekowego, którą wprowadzono 1 września 2020 roku. Zmiany w programie lekowym aktualnie pozwalają na zawieszenie terapii pembrolizumabem po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii i uzyskania stabilizacji choroby, częściowej lub całkowitej odpowiedzi według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) [7]*\*. Chorzy pozostają pod stałą obserwacją onkologiczną, a w przypadku progresji choroby mogą znów być leczeni w programie lekowym. Dzięki wprowadzeniu „wakacji terapeutycznych” chory jest mniej narażony na wystąpienie skutków ubocznych długotrwałego leczenia.

## Podsumowanie

Ostatnie lata są przełomowe w terapii chorych na uogólnionego czerniaka. Rozwój immunoterapii oraz wprowadzenie inhibitorów BRAF i MEK do codziennej praktyki klinicznej, pozwoliły na wydłużenie czasu do progresji i czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych

na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka. Co więcej — immunoterapia jest możliwa do zastosowania u chorych niezależnie od statusu genu *BRAF* oraz daje możliwość długotrwałej aktywności nawet po zaprzestaniu aktywnego leczenia.

\*W oparciu o CHPL Ketruda: Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

## Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Czerniaki skóry – wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Onkol Prakt Klin Edu. 2019; 5(1): 1–20.
2. Rutkowski P. Czerniak. Współczesne podejście 2, W gabinecie lekarza specjalisty. Onkologia. 2021; 2(10): 96.
3. 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/).
4. Cybulska-Stopa B, Ługowska I, Jagodzińska-Mucha P, et al. Immune checkpoint inhibitors therapy in older patients (≥ 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/).
5. Archibald WJ, Victor AI, Strawderman MS, et al. Immune checkpoint inhibitors in older adults with melanoma or cutaneous malignancies: The Wilmot Cancer Institute experience. J Geriatr Oncol. 2020; 11(3): 496–502, doi: [10.1016/j.jgo.2019.07.005](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.07.005), indexed in Pubmed: [31303463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303463/).
6. Ziobro M, Cybulska-Stopa B, Kamińska-Winciorek G. Bezpieczeństwo immunoterapii — zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Via Medica, Gdańsk 2018: 81.
7. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Program lekowy.