

Anna M. Czarnecka^{1,2}, Aleksandra Sobiborowicz^{1,3}, Krzysztof Ostaszewski¹, Aneta Borkowska¹

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

²Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego Państwowej Akademii Nauk w Warszawie

³Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Długotrwała skuteczność leczenia pembrolizumabem chorej na czerniaka zatok obocznych nosa w stadium rozsiewu

Long-term efficacy of treatment with pembrolizumab in a patient with disseminated paranasal sinus melanoma

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków;
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 tel.: +48 22 546 20 27
 faks: +48 22 643 93 75
 e-mail: am.czarnecka@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Czerniaki błony śluzowych są rzadkim (1%) podtypem czerniaka i wiążą się ze szczególnie złym rokowaniem — mniej niż 25% przeżyć 5-letnich. Ze względu na rzadkość występowania tego rozpoznania oraz tempo ewolucji leczenia czerniaka skóry w ciągu ostatnich lat opublikowano niewiele prac opisujących postępowanie w tym podtypie czerniaka. Choć immunoterapia może być skuteczna w przypadku czerniaka błon śluzowych, to spodziewane wskaźniki obiektywnych odpowiedzi są niższe niż w przypadku czerniaka skóry. W niniejszej pracy opisano przypadek chorej z czerniakiem lewej zatoki szczękowej długotrwanie leczonej pembrolizumabem z następową całkowitą odpowiedzią po drugiej linii leczenia. Podczas leczenia pembrolizumabem pierwsza ocena radiologiczna ujawniła częściową odpowiedź (PR, *partial response*) która utrzymywał się przez 14 miesięcy do progresji pod postacią nowych zmian płucnych. Po drugiej linii leczenia pacjentka uzyskała całkowitą odpowiedź która utrzymuje się po ponad dwóch latach od zakończenia leczenia. Podczas leczenia pacjentka nie doznała żadnych toksyczności 3 lub 4 stopnia. Niniejszy przypadek potwierdza skuteczność leczenia chorych z czerniakiem błon śluzowych immunoterapią.

Słowa kluczowe: czerniak błon śluzowych, pembrolizumab, całkowita odpowiedź

ABSTRACT

Mucosal melanomas are a rare (1%) subtype of melanoma and are associated with a particularly poor prognosis — less than 25% of 5-year survival. Due to the rarity of this diagnosis and the pace of evolution in the treatment of cutaneous melanoma, few papers describing the management of this type of melanoma have been published in recent years. While immunotherapy may be effective in mucosal melanoma, objective response rates are expected to be lower than in cutaneous melanoma. This study describes a case of a patient with left maxillary sinus melanoma, long-term treated with pembrolizumab, with a subsequent complete response after the second-line treatment. During treatment with pembrolizumab, the first radiological evaluation revealed a partial response (PR) that lasted for 14 months to progression in the form of new pulmonary lesions. After the second line of treatment, the patient obtained a complete response that lasts more than two years after the end of treatment. The patient experienced no Grade 3 or 4 toxicities during treatment. The present case confirms the effectiveness of immunotherapy in treating patients with mucosal melanoma.

Key words: mucosal melanoma, pembrolizumab, complete response

Wstęp

Czerniaki błony śluzowych są rzadkim (1%) podtypem czerniaka i wiążą się ze szczególnie złym rokowaniem — mniej niż 25% przeżyć 5-letnich. Rozkład lokalizacji tego typu czerniaków obejmuje obszar głowy i szyi, żeńskich narządów płciowych, odbytu oraz dróg moczowych odpowiednio w 55,4%, 18,0%, 23,8% i 2,8%. Mediana wieku w chwili rozpoznania przypada na siódmą dekadę życia, a kobiety chorują częściej niż mężczyźni. W przebiegu choroby większość chorych doświadcza wielu wznów miejscowych, a około jedna trzecia pacjentów ma rozsiew węzłowy przy rozpoznaniu [1]. Ze względu na rzadkość występowania tego rozpoznania oraz tempo ewolucji leczenia czerniaka skóry w ciągu ostatnich lat opublikowano niewiele prac opisujących postępowanie w tym podtypie czerniaka. Jedyną potencjalnie leczniczą opcją jest całkowite wycięcie chirurgiczne z ujemnymi szerokimi marginesami. Radioterapia adjuwantowa po operacji może poprawić kontrolę miejscową choroby, ale nie ma dowodów na to, że poprawia ona całkowite przeżycie. Terapia adjuwantowa, w tym immunoterapia, powinna być zawsze rozważana po radykalnym leczeniu operacyjnym [2]. U pacjentów z chorobą w stadium rozsiewu opcje terapii systemowej obejmują immunoterapię, i rzadko wybrane terapie ukierunkowane molekularnie. Immunoterapia choć może być skuteczna w przypadku czerniaka błon śluzowych, to spodziewane wskaźniki obiektywnych odpowiedzi są niższe niż w przypadku czerniaka skóry [3]. Wykazano jednak, że niektórzy chorzy na czerniaka błon śluzowych uzyskują całkowitą odpowiedź na monoterapię pembrolizumabem i mogą powrócić do normalnego życia. Inni chorzy, choć uzyskują częściowe odpowiedzi lub stabilizację choroby, nadal odnoszą korzyść kliniczną z terapii [4]. Podobne wyniki leczenia czerniaków błon śluzowych w stadium rozsiewu wykazała analiza chorych leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii (NIO-PIB) oraz w ośrodkach włoskich [5]. Należy pamiętać, że czerniaki błon śluzowych mogą nieść aktywujące mutacje *KIT* i w tych przypadkach ukierunkowane molekularnie leczenie (np. imatynibem) może być opcją dla wybranych pacjentów, po weryfikacji w badaniu genetycznym statusu mutacji [3]. W niniejszej pracy opisano przypadek chorej długotrwale leczonej pembrolizumabem z następową całkowitą odpowiedzią po drugiej linii leczenia.

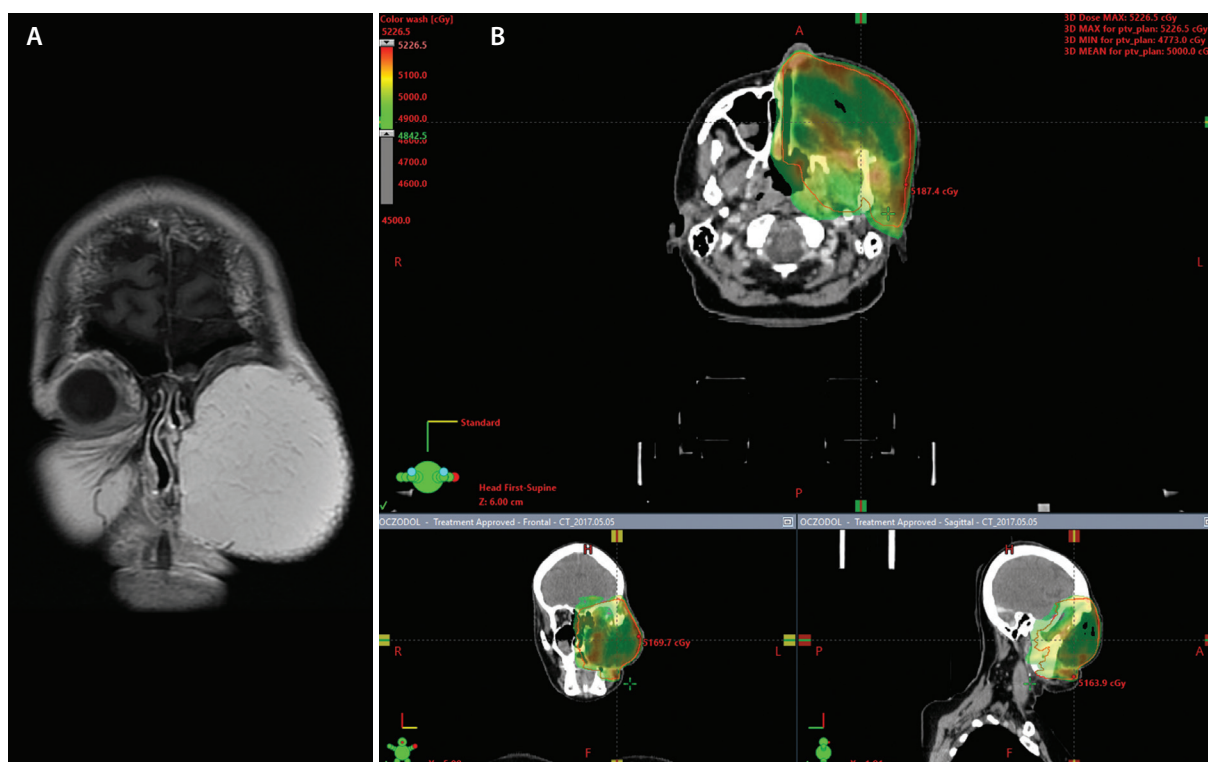
Opis przypadku

Rozpoznanie czerniaka w stadium uogólnienia

Pacjentka, lat 67, zgłosiła się do NIO-PIB w Warszawie 21 lutego 2017 roku skierowana po operacji

otwarcia lewej zatoki szczękowej w klinice chirurgii szczękowo-twarzowej w rejonie zamieszkania. Wówczas po zabiegu rozpoznano u pacjentki czerniaka na podstawie badania histopatologicznego. W badaniu tomografii komputerowej zmianę opisano jako guz wypuklający lewy policzek z naciekiem skóry powodujący niedrożność lewego kanału nosowego i dochodzący do mięśni gałki ocznej. Pacjentka była obciążona napadowym migotaniem przedsionków oraz nadciśnieniem tętniczym i pod kontrolą lekarza POZ przyjmowała bisoprolol i warfarynę. Po ocenie wielodyscyplinarnej pacjentka rozpoczęła leczenie w NIO-PIB z masą ciała 95 kg przy wzroście 172 cm [BSA (*body surface area*) = 2,13; BMI (*body mass index*) = 32,1]. W pierwszej kolejności, po ocenie zespołu wielospecjalistycznego. Czwartego kwietnia 2017 roku pacjentka przeszła zabieg maksilektomii z egzenteracją oczodołu oraz limfadenektomię szyjną po stronie lewej. W czasie zabiegu z cięcia w okolicy podżuchwowej po stronie lewej usunięto zawartość III i II strefy, a także wypreparowano gałkę oczną wraz z zawartością oczodołu. W badaniu śródoperacyjnym oceniono stożek oczodołu, boczną ścianę nosa, wargę górną, dół skrzydłowo-podniebienny, boczną ścianę nosa-od strony guza i wykonano resekcję w granicy zdrowych tkanek. Po zabiegu usunięcia szczęki lewej oraz zawartości oczodołu lewego przeprowadzono rekonstrukcję płatem tłuszczowym. Po zabiegu była żywiona dojelitowo przez sondę nosowo-żołądkową według karty metabolicznej (*Impact Enteral, Novasource GI Advance*). W badaniu histopatologicznym pooperacyjnym w zatoce szczękowej opisano brunatny, rozpadający się guz o wymiarach 5 x 3,5 x 6 cm. W śliniance i węzłach chłonnych nie znaleziono przerzutów czerniaka. Ostateczne postawiono rozpoznanie to *melanoma malignum maxillae pT4a*. Opisano guz zbudowany z małych epitelioidnych komórek, naciekający kość, spojówkę oka oraz mięśnie poprzecznie-prążkowane i tkankę tłuszczową podskórną policzka, bez zatorów w naczyniach ani naciekania przestrzeni okołonerwowych.

Po zabiegu resekcji zespół wielodyscyplinarne (MDT, *multidisciplinary team*) skierował pacjentkę do leczenia metodą teleradioterapii jako uzupełniającą. Chora rozpoczęła ją 4 maja 2017 roku (ryc. 1). Pacjentka otrzymała uzupełniające napromienianie na obszar łoża pooperacyjnej zatoki szczękowej lewej i oczodołu lewego techniką radioterapii wiązką z modulacją intensywności (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) w dawce frakcyjnej 250 cGy/g do dawki całkowitej 5000 cGy/g. W trakcie radioterapii u pacjentki obserwowano odczyny z błon śluzowych w stopniu III według *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), ze skóry w stopniu I wg EORTC, a także nasilające się nudności i wymioty. Po zakończeniu radioterapii pacjentka była hospitalizowana w NIO-PIB (09.06–30.06.2017) z powodu silnych nudności,



Rycina 1. A — stan po usunięciu szczęki lewej oraz zawartości oczodołu lewego z rekonstrukcją płatem tłuszczowym; B — plan radioterapii uzupełniającej po zabiegu operacyjnym

trudności w przyjmowaniu pokarmów i odwodnienia ze spadkiem masy ciała do 78 kg. Pacjentka otrzymała metoklopramid, tietylperazynę, ondansetron oraz inhibitor pompy protonowej. W czasie hospitalizacji wykonano gastroskopię, w której uwidoczniono guz podśluzówkowy w ścianie żołądka będący ogniskiem przerzutowym czerniaka [*melanoma malignum*, HMB-45 (+), 100 (-), CKAE1/3 (-)]. U pacjentki rozpoznano nieorganiczną bezsenność i włączono leczenie mirtazapiną. Z powodu bólu dołączono do leczenia buprenorfinę.

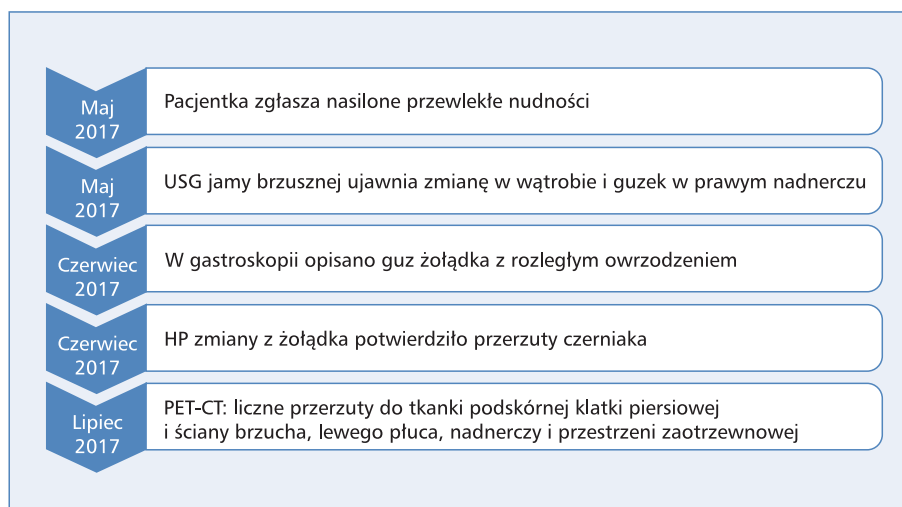
Przebieg diagnostyki choroby przerzutowej opisano na rycinie 2.

Pacjentka została skierowana na badanie PET-CT (*positron emission tomography/computed tomography*), które wykonano 11 lipca 2017 roku i którego wynik wykazał obecność wielogniskowego aktywnego metabolicznie procesu rozrostowego w postaci licznych zmian guzkowych w tkance podskórnej klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz w tkance tłuszczowej przestrzeni wewnątrz- i zaotrzewnowej, pojedynczych patologicznych węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki płuca prawego oraz zmian przerzutowych do płuca lewego, wątroby i obu nadnerczy (ryc. 2). Opisano obecność guzka w przebiegu szczeliny międzypłatowej skośnej płuca lewego 20 x 13 mm, zmian ogniskowych w segmentach 3 i 5 wątroby — 10 mm i 11 mm, nadnercza prawego

36 x 33 mm, nadnercza lewego 24 x 18 mm i 15 x 10 mm oraz licznych zmian guzkowych zlokalizowanych obustronnie w tkance tłuszczowej przestrzeni zaotrzewnowej, w krezce oraz międzypęłtowo o rozmiarach do 29 x 18 mm, a także guzków w tkance podskórnej jamy brzusznej. Wynik badania genetycznego przeprowadzonego za pomocą sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sangera z materiału z guza zatoki szczękowej nie wykazał mutacji genu *BRAF*.

Kwalifikacja do leczenia systemowego I rzutu i leczenie pembrolizumabem

Z wynikiem PET-CT pacjentka została skierowana do specjalisty onkologa klinicznego i następnie zakwalifikowana do leczenia immunoterapią w związku obecnością zmian przerzutowych (*target*). W dniu 4 sierpnia 2017 roku pacjentka rozpoczęła leczenie pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg mc (przy masie ciała 78 kg). Przy rozpoczęciu leczenia wyniki badań dodatkowych pacjentki wykazały miernie podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*): 273 IU/l (< 248), przy braku innych istotnych odchyleń, w tym hemoglobina: 12,8 g/dl (12,0–16,0), liczba płytek krwi: 301 G/l (150–380), liczba neutrocytów: 2,96 G/l (3,00–5,80), liczba limfocytów: 2,53 G/l (1,50–3,00),



Rycina 2. Przebieg diagnostyki choroby przerzutowej

HP — badanie histopatologiczne; PET-CT (*positron emission tomography/computed tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową; USG — ultrasonograf

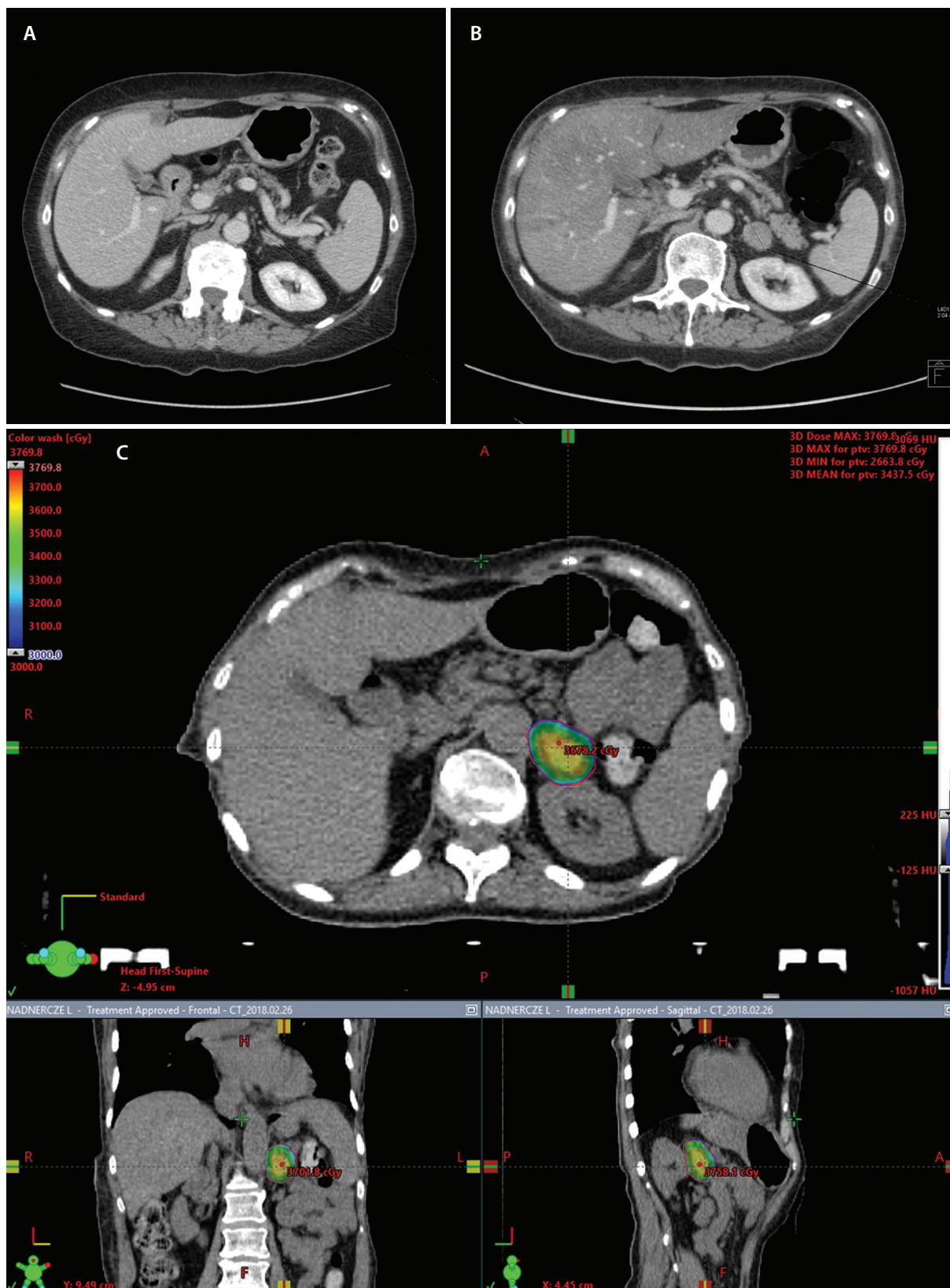
białko całkowite: 67,1 g/l (66,0–83,0) a albuminy: 38,1 g/l (35,0–52,0). U pacjentki kolejne wlewy odbyły się bez powikłań, choć odnotowywano stopniowy spadek masy ciała: 09.2017 — 70 kg, BMI 23,7. Pierwsza ocena radiologiczna (10.10.2017 roku) ujawniła częściową odpowiedź (PR, *partial response*), gdyż opisano obecność zmian ogniskowych: w wątrobie — jednej 10 mm na granicy segmentów 5 i 6, w nadnerczach: 25 x 15 mm w prawym i 18 x 9 mm w lewym. Guzek w płucu uległ regresji, podobnie jak węzły chłonne zaotrzewnowe i międzypłtewne. Opisano jedynie kilka zwapniałych węzłów chłonnych w krezce. Pomimo dobrej odpowiedzi radiologicznej pacjentka nadal traciła na wadze z powodu trudności z połykaniem wynikających z usuniętego podniebienia oraz z powodu występujących nudności i wymiotów i w październiku 2017 roku ważyła już 68 kg (BMI = 23). Choć włączono doustne leczenie żywieniowe przy 5. wlewie pembrolizumabu (06.11.2017) pacjentka ważyła 60 kg, a przy 9. wlewie (05.02.2018) — 50 kg, tj. niecałe 53% swojej masy wyjściowej (ryc. 3). W kolejnej kontrolnej CT zmiana w wątrobie uległa regresji, choć powiększył się guzek nadnercza lewego do wymiarów 20 x 19 mm, a zmiany drugiego nadnercza były stabilne (ryc. 3). Ze względu na powiększanie się pojedynczej zmiany (oligoprogresja) 12 marca 2018 roku chora rozpoczęła radioterapię uzupełniającą na obszar nadnercza lewego techniką IMRT w dawce frakcyjnej 1000/80% cGy, do dawki całkowitej 3000/80% cGy, z frakcjonowaniem co drugi dzień, i kontynuowała leczenie pembrolizumabem, utrzymując wagę 55 kg (19.03.2018 — 11. wlew pembrolizumabu 110 mg).

Kolejna kontrola obrazowa (06.04.2018) pokazała, że zmniejszyły się zmiany przerzutowe w nadnerczu

lewym do wymiarów — 12 x 8 mm, oraz potwierdziła wcześniej opisywaną prawie całkowitą regresję zmian guzkowych w płacie dolnym płuca lewego, a także brak innych zmian ogniskowych podejrzanych, w tym bez zmian wątrobie lub przestrzeni zaotrzewnowej. W lewym oczodole opisano jedynie zmiany pooperacyjne z łagodnymi nawarstwieniami okostnej w obrębie stropu oczodołu. W dalszym przebiegu leczenia z uwagi na infekcję *S. pneumoniae* odroczone kolejny wlew immunoterapii. Po skutecznym leczeniu infekcji i z poprawą stanu ogólnego i apetytu chora kontynuowała leczenie pembrolizumabem, stopniowo zwiększając masę ciała: 28.05.2018 roku — przy 14. kursie pembrolizumabu — 58 kg, 18.06.2018 roku przy 15. kursie pembrolizumabu — 63 kg, 20.08.2018 przy 18. kursie pembrolizumabu — 70 kg, a 03.12.2018 roku przy 23. kursie pembrolizumabu już 79 kg. Od 19. kursu pembrolizumabu pacjentka przyjmowała lek w dawce stałej 200 mg dożylnie. W kolejnym badaniu CT (21.12.2018 roku) opisano progresję choroby pod postacią nowych czterech sąsiadujących guzków śr. do ~6 mm płuca lewego (ryc. 4), nowego ogniska śr. ~7 mm w dolnym biegunie nerki prawej. Poza tym obraz był stabilny w porównaniu ze wszystkimi badaniami od kwietnia 2018 roku. Pacjentka otrzymała 23 kursy pembrolizumabu z dobrą tolerancją i poza suchością skóry CTC1 i uczuciem zmęczenia CTC1 nie odnotowała toksyczności leczenia.

Leczenie II linii

W związku z progresją choroby 31.12.2018 roku pacjentka rozpoczęła 1 kurs ipilimumabu (przy masie ciała 77 kg). Przy rozpoczęciu leczenia wyniki badań dodat-

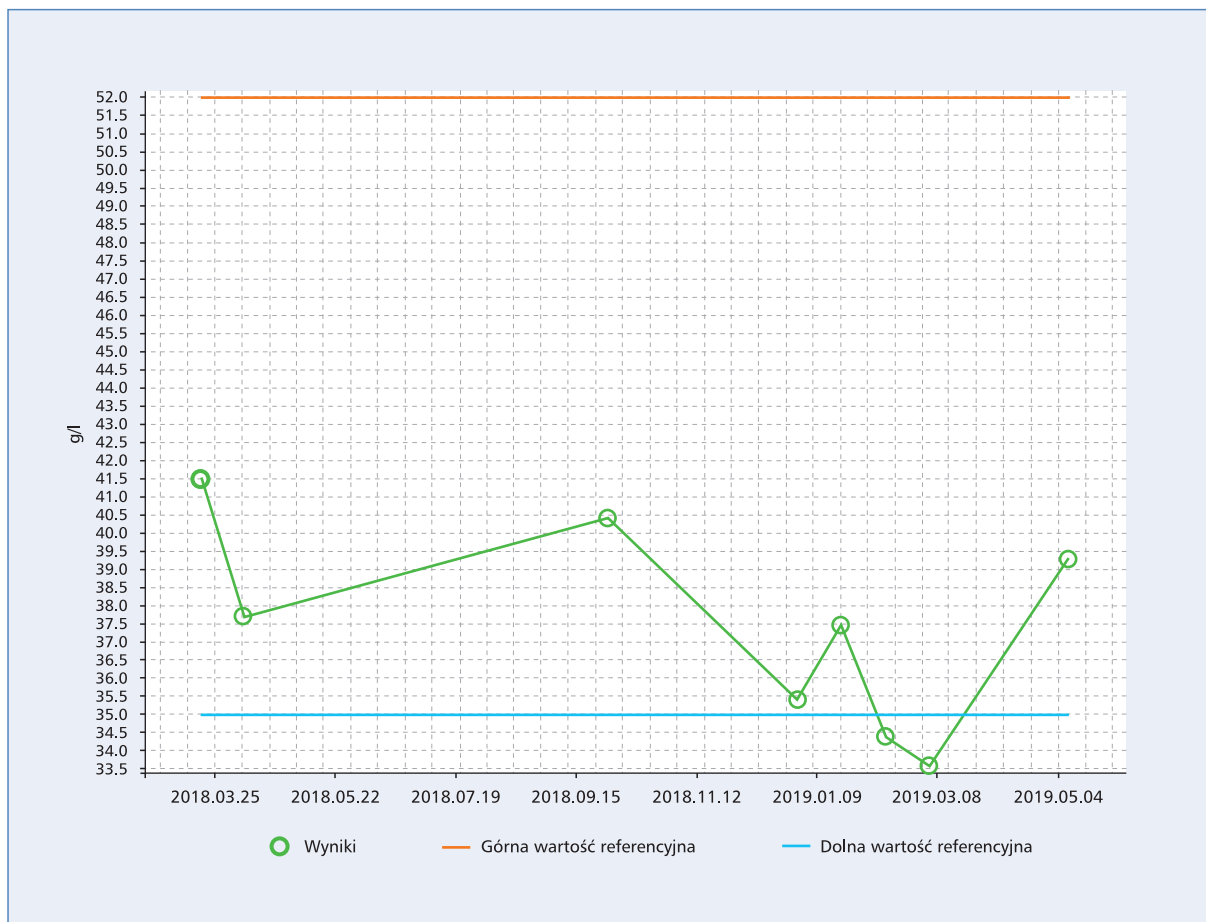


Rycina 3. Zmiana nadnercza lewego: A — listopad 2017 — guz 18 x 9 mm; B — luty 2018 — oligoprogresja — guz 20 x 19 mm; C — plan radioterapii guzka nadnercza j.w.

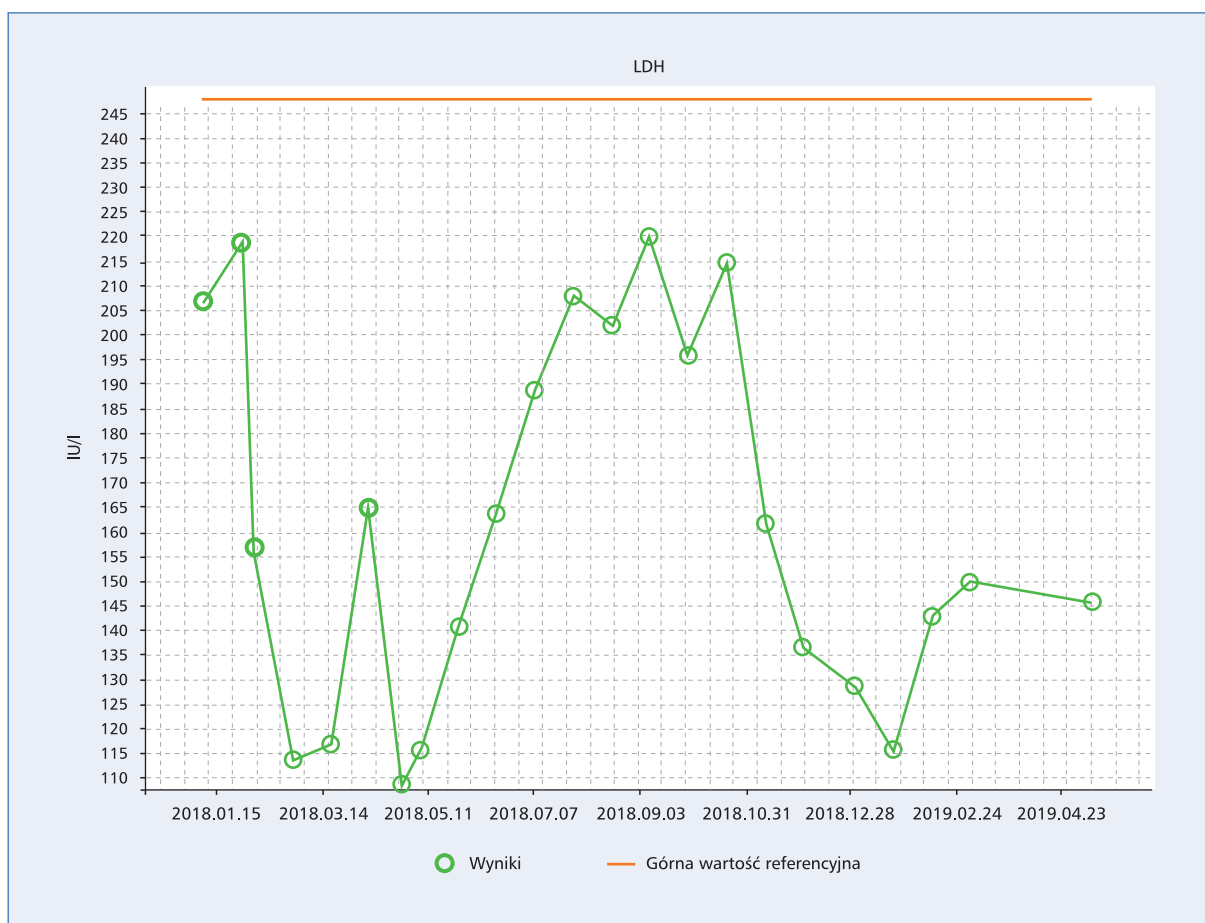


Rycina 4. Progresa choroby w płucu lewym podczas leczenia immunoterapią pierwszej linii — guzek płuca lewego (grudzień 2018 roku)

kowych nie wykazały istotnych odchyleń, w tym krwinki białe (WBC, *white blood cells*): 6,48 G/l (4,00–10,00), krwinki czerwone: 4,27 T/l (4,20–5,40), hemoglobina: 12,4 g/dl (12,0–16,0), płytki krwi: 231 G/l (150–380), liczba neutrocytów: 3,88 G/l (3,00–5,80), Liczba limfocytów: 1,73 G/l (1,50–3,00), a LDH: 129 IU/l (< 248), białko całkowite: 61,4 g/l (66,0–83,0), albuminy: 35,4 g/l (35,0–52,0) (ryc. 5, 6). Dnia 4 marca 2019 roku podano 4. kurs ipilimumabu bez powikłań, po którym wynik kontrolnej tomografii komputerowej wykazał całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*) — w porównaniu z badaniem poprzednim opisywane guzki w seg. 10 PL obecnie były niewidoczne, wątroba bez zmian ogniskowych, trzustka, nerki, nadnercza i śledziona bez zmian podejrzanych, węzły chłonne trzewne i zaotrzewnowe nie były powiększone. Pacjentka pozostaje w obserwacji, a w badaniu po ponad dwóch latach od zakończenia leczenia (29.03.2021) utrzymuje się CR (ryc. 7–8). W badaniu TK obraz zmian w obrębie twarzoczaszki jest stabilny. Na szyi nie widać powiększonych węzłów chłonnych. Obraz płuc jest podobny, bez widocznych zmian podejrzanych o zmiany przerzutowe, jamy



Rycina 5. Stan odżywienia chorej wyrażony poziomem albumin podczas leczenia immunoterapią



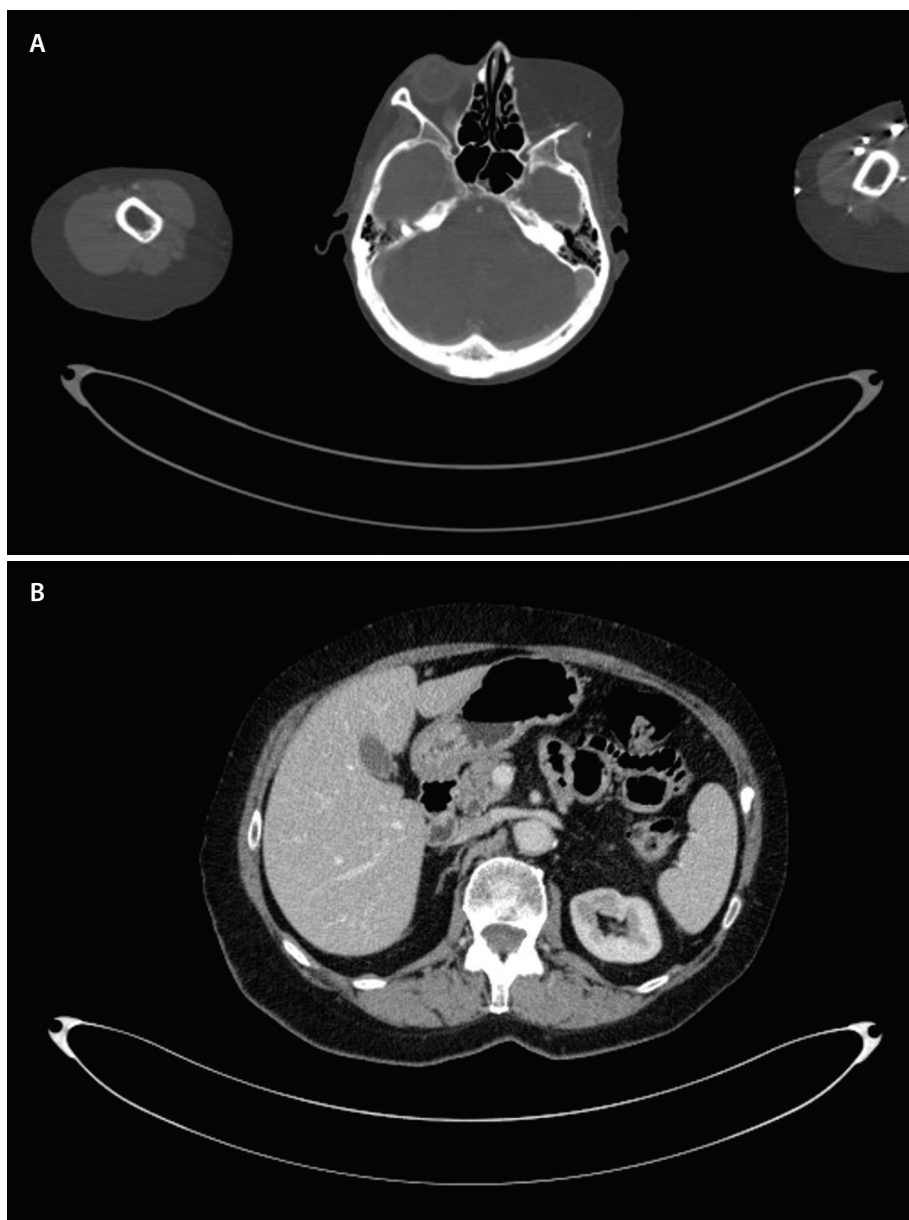
Rycina 6. Zmiany aktywności dehydrogenazy mleczanowej podczas leczenia immunoterapią

opłucnowe są wolne od płynu. W śródpiersiu i wnękach nie widać powiększonych węzłów chłonnych, a pachy pozostają bez widocznych zmian węzłowych. Ponadto obraz narządów jamy brzusznej i miednicy jest podobny, w tym w przestrzeni zaotrzewnowej i w kręzce nie widać powiększonych węzłów chłonnych ani wolnego płynu w jamie otrzewnej.

Omówienie i wnioski

W przebiegu leczenia pembrolizumabem pacjentka uzyskała czas wolny od progresji (PSF, *progression free survival*) o długości 17 miesięcy. Dotychczas pembrolizumab w pierwszej linii leczenia analizowano w badaniu III fazy KEYNOTE-006. W badaniu tym 834 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1: 1: 1 do grup leczonych pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg co dwa tygodnie lub 10 mg/kg co trzy tygodnie lub czterech dawkach 3 mg/kg dożylnie ipilimumab co trzy tygodnie. Leczenie pembrolizumabem kontynuowano przez dwa lata, dopóki nie wystąpiła progresja choroby lub ciężka toksyczność. Wśród leczonych około 35% pacjentów miało mu-

tację BRAF V600, a połowa z tych była wcześniej leczona inhibitorami BRAF/MEK. Pacjenci wcześniej leczeni ipilimumabem lub lekami anty-PD-1/PD-L1 (*programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1*) zostali wykluczeni z badania [6]. W ocenie po czasie 23 miesięcy pembrolizumab był związany z lepszym przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) niż ipilimumab. Nie stwierdzono istotnych różnic w wynikach skuteczności między dwiema grupami leczonymi pembrolizumabem. Dwudziestoczwymiesięczny wskaźnik PFS wyniósł 31% w grupie pembrolizumabu, co 2 tygodnie i 28% w grupie pembrolizumabu co 3 tygodnie, a tylko 14% w grupie ipilimumabu [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) dla pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem 0,61, 95% CI (*confidence interval*) 0,50–0,75] [7]. Dane dotyczące czteroletniego przeżycia potwierdziły skuteczność pembrolizumabu, a czteroletni wskaźnik OS wyniósł 42% w grupach z pembrolizumabem i 34% w grupie z ipilimumabem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) był również znacznie lepszy w grupie pembrolizumabu niż ipilimumabu (42 vs. 17%). Ogółem tylko 103 z 556 pacjentów (19%) ukończyło dwuletni okres leczenia pembrolizumabem,

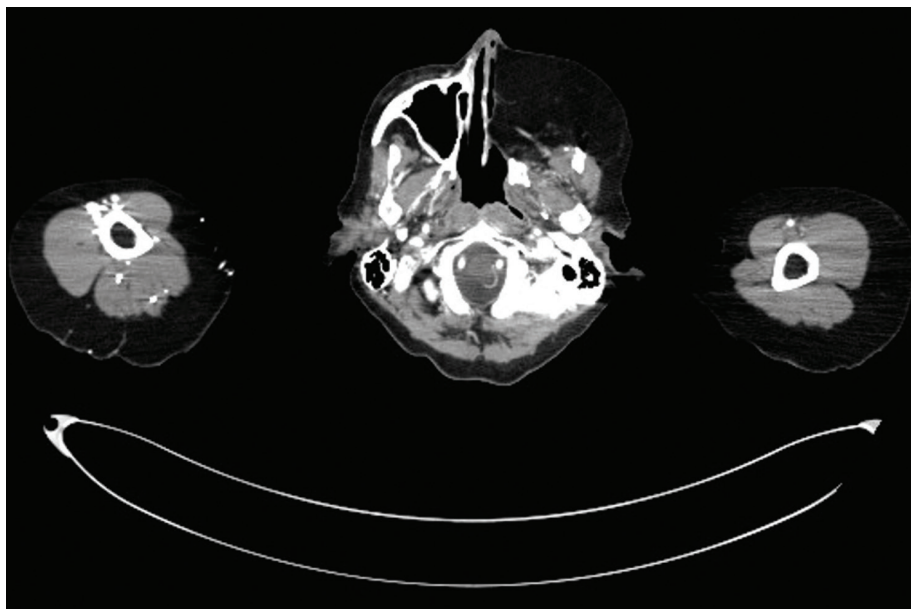


Rycina 7. Całkowita odpowiedź po leczeniu immunoterapią (marzec 2019 roku). A — okolica zmiany pierwotnej; B — jama brzuszna

z czego u 89 (86%) nie stwierdzono progresji po medianie obserwacji wynoszącej 20 miesięcy. Pembrolizumab był też lepiej tolerowany niż ipilimumab. Odsetek działań niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3–5 był niższy w grupach leczonych pembrolizumabem (13,3% i 10,1%) niż w grupie lezonej ipilimumabem (19,9%) [8]. W końcu analiza 5-letnia wykazała, iż szacowany odsetek 5-letnich OS u chorych leczonych pembrolizumabem wyniósł 34% u wszystkich pacjentów i 41% u pacjentów wcześniej nieleczonych; a mediana OS wyniosła odpowiednio 23,8 miesiąca (95% CI 20,2–30,4) i 38,6 miesiąca (95% CI 27,2 — nie osiągnięto)

[8]. Po medianie obserwacji wynoszącej 57,7 miesiąca [IQR (*interquartile range*) 56,7–59,2] u pacjentów, którzy przeżyli, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 32,7 miesiąca (95% CI 24,5–41,6) w grupach leczonych pembrolizumabem oraz 15,9 miesiąca (13,3–22,0) w grupie ipilimumabu (HR 0,73, 95% CI 0,61–0,88, $p = 0,00049$) [9].

Z kolei w badaniu KEYNOTE-001 szacowany 5-letni wskaźnik PFS dla leczenia pembrolizumabem wyniósł 21% u wszystkich pacjentów i 29% u pacjentów wcześniej nieleczonych; mediana PFS wyniosła odpowiednio 8,3 miesiąca (95% CI 5,8–11,1) i 16,9 miesiąca



Rycina 8. Brak wznowy miejscowej po 2 latach od zakończenia leczenia immunoterapią (marzec 2021 roku)



Rycina 9. Brak zmian przerzutowych w płucach — całkowita odpowiedź utrzymująca się 2 lata po zakończeniu immunoterapii (marzec 2021 roku)

(95% CI 9,3–35,5). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w tym badaniu, opisano, że 73% wszystkich chorych i 82% chorych wcześniej nieleczonych utrzymywało odpowiedź w momencie analizy danych; najdłuższa odpowiedź trwała 66 miesięcy [10]. Po pięciu latach obserwacji szacowane 5-letnie OS wyniosło 34% u wszystkich pacjentów i 41% u pacjentów nieleczonych; mediana OS wyniosła odpowiednio 23,8 miesiąca (95% CI 20,2–30,4) i 38,6 miesiąca (95% CI 27,2 — nie osiągnięto). Szacowane 5-letnie wskaźniki PFS wyniosły 21% u wszystkich pacjentów i 29%

u pacjentów nieleczonych. W badaniu tym mediana PFS wyniosła odpowiednio 8,3 miesiąca (95% CI 5,8–11,1) i 16,9 miesiąca (95% CI 9,3–35,5), w powyżej opisanych grupach chorych. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi [11].

Warto pamiętać, że u chorych na czerniaki błon śluzowych pembrolizumab stanowi skuteczną opcję terapeutyczną co wykazała w ostatnim roku zbiorcza analiza danych z badań KEYNOTE-001, 002 i 006. W badaniach tych leczono 1567 pacjentów, a 84 (5%) miało czerniaka błon śluzowych. U pacjentów z czerniakiem błon śluzowych wskaźnik ORR wyniósł 19% (95% CI 11–29%), a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR, *duration of response*) wyniosła 27,6 miesiąca (zakres 1,1 do 27,6). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 22% (95% CI 11–35%) i 15% (95% CI 5–32%) u pacjentów wcześniej nieleczonych ipilimumabem i leczonych ipilimumabem. Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 2,8 miesiąca (95% CI 2,7–2,8), a OS 11,3 miesiąca (7,7–166,6) [12]. U pacjentów, którzy odpowiedzieli, mediana czasu odpowiedzi była podobna między chorymi z czerniakami błon śluzowych i czerniakami skóry, przy czym w momencie analizy odpowiedź trwała odpowiednio u 75% i 72% chorych. Mediana przeżycia całkowitego była istotnie krótsza u pacjentów z czerniakiem błon śluzowych (11,3 miesiąca) w porównaniu z pacjentami z czerniakami skóry (23,5 miesiąca). Z punktu widzenia bezpieczeństwa, częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3/4 związanych z leczeniem była niższa u pacjentów z błoną śluzową (10%) niż u pacjentów z pierwotnym pierwotnym czerniakiem skóry (18%) [13].

Jak wynika z analizy przebiegu leczenia naszej pacjentki oraz cytowanych powyżej danych, chorzy z czerniakiem błon śluzowych mogą odnieść istotną korzyść kliniczną z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (anty-PD1, anty-CTLA4). Pomimo małej ilości danych z badań z randomizacją — rejestracyjnych pembrolizumabu, codzienna praktyka kliniczna potwierdza skuteczność tego leku w terapii pacjentów z czerniakiem błon śluzowych w stadium uogólnienia [5]. W grupie chorych opisanych w analizach zbiorczych nie odnotowano zwiększonego ryzyka toksyczności (irAE, *immune-related adverse event*) w wypadku leczenia pacjentów z czerniakiem błon śluzowych (vs. skóry), a opisywana chora doświadczyła wyłącznie toksyczności skórnej w stopniu 1 według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oraz zmęczenia, także w stopniu 1. Jak wiadomo, pembrolizumab wiąże się z białkiem na powierzchni komórek T zwanym PD-1. Receptor programowanej śmierci 1 wiąże się z ligandami, w tym PD-L1, hamując odpowiedź immunologiczną. Blokując PD-1, pembrolizumab aktywuje komórki T w celu eliminacji komórek czerniaka, a należy pamiętać, że ekspresję PD-L1 obserwowano w 10% czerniaków gałki ocznej, 31% czerniaków akralnych, 44% czerniaków błony śluzowej i 62% czerniaków skóry [14]. Dodatkowo ważnym zjawiskiem, na które należy zwrócić uwagę podczas leczenia chorych immunoterapią, w tym pembrolizumabem, jest pseudoprogresja [15]. Z uwagi na takie zjawisko opisywane w toku leczenia chorych między innymi na czerniaka warto w praktyce klinicznej korzystać ze skali iRECIST [16, 17].

Piśmiennictwo

- Patrick RJ, Fenske NA, Messina JL. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(5): 828–834, doi: [10.1016/j.jaad.2006.06.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.06.017), indexed in Pubmed: [17349716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17349716/).
- Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanoma. *Oncol Clin Pract*. 2020; 16(4): 163–82.
- Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018; 5(3): MMT11, doi: [10.2217/mmt-2018-0003](https://doi.org/10.2217/mmt-2018-0003), indexed in Pubmed: [30459941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30459941/).
- Butler M, Hamid O, Ribas A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with advanced mucosal melanoma enrolled in the KEYNOTE-001, 002, and 006 studies. *European Journal of Cancer*. 2017; 72: S123, doi: [10.1016/s0959-8049\(17\)30483-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(17)30483-5).
- Tetrycz P, Czarnecka AM, Indini A, et al. Multimodal Treatment of Advanced Mucosal Melanoma in the Era of Modern Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(11), doi: [10.3390/cancers12113131](https://doi.org/10.3390/cancers12113131), indexed in Pubmed: [33114734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114734/).
- Robert C, Schachter J, Long GV, 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/).
- Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017; 390(10105): 1853–1862, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X), indexed in Pubmed: [28822576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822576/).
- Long G, Schachter J, Ribas A, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(15_suppl): 9503–9503, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9503](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.9503).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. *Br J Cancer*. 2018; 119(6): 670–674, doi: [10.1038/s41416-018-0207-6](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0207-6), indexed in Pubmed: [30202085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30202085/).
- Yentz S, Lao CD. Immunotherapy for mucosal melanoma. *Ann Transl Med*. 2019; 7(Suppl 3): S118, doi: [10.21037/atm.2019.05.62](https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.62), indexed in Pubmed: [31576325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31576325/).
- Kaunitz GJ, Cottrell TR, Lilo M, et al. Melanoma subtypes demonstrate distinct PD-L1 expression profiles. *Lab Invest*. 2017; 97(9): 1063–1071, doi: [10.1038/labinvest.2017.64](https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.64), indexed in Pubmed: [28737763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737763/).
- Ahmed FS, Dercle L, Goldmacher GV, et al. Comparing RECIST 1.1 and iRECIST in advanced melanoma patients treated with pembrolizumab in a phase II clinical trial. *Eur Radiol*. 2021; 31(4): 1853–1862, doi: [10.1007/s00330-020-07249-y](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07249-y), indexed in Pubmed: [32995974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995974/).
- Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2015; 33(31): 3541–3543, doi: [10.1200/JCO.2015.61.6870](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870), indexed in Pubmed: [26261262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261262/).
- Sobczuk P, Czarnecka A, Spalek M, et al. Treatment beyond progression with immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(15_suppl): e21541–e21541, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e21541](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e21541).