

Beata Markiewicz-Białek¹, Piotr Białek²

¹Oddział Chorób Rozrostowych Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

²Zakład Radiologii Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Norberta Barlickiego w Łodzi

Pięcioletnia obserwacja pacjentki leczonej z powodu zaawansowanego czerniaka pembrolizumabem w drugiej linii leczenia

Five-year follow-up of a patient receiving pembrolizumab as second-line treatment for advanced melanoma

Adres do korespondencji:

lek. Beata Markiewicz-Białek
 Oddział Chorób Rozrostowych
 WWCOiT im. M. Kopernika
 ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź
 e-mail: bialek32@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Czerniak złośliwy nie jest najczęstszym nowotworem złośliwym skóry. Mimo to odpowiada za zdecydowaną większość zgonów z powodu nowotworów skóry. Wprowadzenie leków opartych na mechanizmach molekularnych i immunologicznych w ostatnich latach przyczyniło się do zdecydowanej poprawy rokowania chorych na zaawansowanego czerniaka skóry. W pracy przedstawiono przypadek 5-letniej obserwacji pacjentki leczonej z powodu zaawansowanego czerniaka pembrolizumabem w drugiej linii leczenia, u której osiągnięto radiologiczno-kliniczną stabilizację choroby nowotworowej trwającą na dzień pisanie pracy niecałe 5 lat, przy dobrej tolerancji leczenia i dobrej jakości życia. U pacjentki w trakcie leczenia zdiagnozowano niedoczynność tarczycy. Opisany przypadek jest przykładem tego, jak istotną rolę pełni immunoterapia w poprawie przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy skóry, zaawansowany czerniak, leczenie systemowe, immunoterapia, pembrolizumab, druga linia leczenia, przeżycie całkowite, 5-letnie przeżycie, niedoczynność tarczycy

ABSTRACT

Malignant melanoma is not the most frequent skin neoplasm. Although, it is responsible for the vast majority of deaths due to skin neoplasms. The introduction of drugs based on molecular and immunological mechanisms has contributed to significant improvement of the prognosis of patients suffering from malignant skin melanoma in recent years. We present a case of 5-year observation of the patient who has been treated for advanced skin melanoma with pembrolizumab in the 2nd line. Radiological-clinical stabilization has been achieved and lasts up to the time of writing, with good tolerance of treatment and good quality of life. The patient was diagnosed with new-onset hypothyroidism. The case is an example of the role of immunotherapy in improvement of overall survival in patients with advanced skin melanoma.

Key words: skin malignant melanoma, advanced malignant melanoma, systemic treatment, immunotherapy, pembrolizumab, 2nd line treatment, overall survival, 5-year survival, hypothyroidism

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, supl. B: B20-B22

Wstęp

Czerniak nie jest najczęstszym nowotworem złośliwym skóry. Mimo to odpowiada jest za zdecydowaną większość zgonów z powodu nowotworów skóry [1, 2]. Inną możliwą lokalizacją czerniaka są błony śluzowe, gałka oczna czy opona miękka [3].

Około 20% chorych na czerniaka rozwija jego zaawansowaną postać [4], która wiąże się ze złym rokowaniem [5]. Wprowadzenie leków opartych na mechanizmach molekularnych i immunologicznych w ostatnich latach przyczyniło się do zdecydowanej poprawy rokowanie chorych na zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry [2, 5–7]. Należą do nich inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib) [8], MEK (trametinib, kobimetynib, binimetynib) [9], przeciwciała przeciw CTLA-4 (ipilimumab) [10, 11] oraz przeciwciała anty-PD-1 (pembrolizumab, ipilimumab) [11, 12].

W 5-letniej obserwacji pacjentów z badania klinicznego KEYNOTE-001 oszacowane 5-letnie przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) wynosiło 41% dla pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia i 34% dla wszystkich analizowanych pacjentów [6]. W pracy przedstawiono przypadek 5-letniej obserwacji pacjentki leczonej z powodu zaawansowanego czerniaka pembrolizumabem w drugiej linii leczenia.

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem immunoterapii należą ednokrynopatie dotyczące najczęściej tarczycy i przysadki [13]. Postaciami dotyczącymi tarczycy mogą być zapalenie tarczycy wywołane pembrolizumabem o charakterze przemijającym lub wykazujące progresję do niedoczynności tarczycy lub nowo wykryta niedoczynność tarczycy [13].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 63, była we wrześniu 2016 roku diagnozowana z powodu zmiany barwnikowej około 3 cm w okolicy międzyopatkowej oraz guzków w tkance podskórnej wielkości do 2 cm. Zmianę barwnikową poddano resekcji i badaniu histopatologicznemu, które wykazało przerzut czerniaka (Breslow — III, TNM: T2a N2b M1c, co odpowiada IV stopniowi zaawansowania klinicznego). Następnie 4 października 2016 roku wykonano badanie PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*), w którym stwierdzono zaburzenia metabolizmu fluorodeoksyglukozy (FDG) wskazujące na obecność rozlanego procesu nowotworowego w obrębie węzłów chłonnych, tkanki podskórnej, mięśniowej, otrzewnej oraz w rzemie lewych przydatków. W badaniu genetycznym wykazano również mutację w kodonie V600 genu *BRAF*. Podjęto decyzję o leczeniu systemowym. Chora została zakwalifikowana do leczenia w programie lekowym z zastosowaniem inhibitorów

kinazy białkowej — dabrafenibu (Tafinlar) w dawce 2 razy dziennie po 3 kapsułki 150 mg i inhibitora kinazy MEK — trametinibu (Mekinist) w dawce 2 mg 1 raz dziennie doustnie, który dołączono kilka dni później. Uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*) przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

Po 7 miesiącach, w lipcu 2017 roku, wykonano bandanie CT klatki piersiowej i jamy brzusznej, w którym stwierdzono progresję — powiększenie się zmian w tkance podskórnej oraz nową zmianę w śródbrzuchu międzypętlowo. W dniu 10 sierpnia 2017 roku chora została zakwalifikowana do II rzutu leczenia pembrolizumabem (Keytruda), przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed cell death 1*) w dawce 2 mg/kg m.c. (120 mg) we wlewie dożylnym przez 30 min co 3 tygodnie.

W trakcie leczenia pembrolizumabem po drugim cyklu leczenia zaobserwowano wzrost stężenia TSH (*thyroid stimulating hormone*) przy prawidłowych stężeniach fT3 i fT4. Pacjentka nie odczuwała przy tym żadnych dolegliwości. Po konsultacji endokrynologicznej rozpoznano bezobjawową niedoczynność tarczycy. Rozpoczęto leczenie lewotyroksyną w dawce początkowej 25 mikrogramów, nadal modyfikowaną pod kontrolą badań laboratoryjnych do dawki docelowej 100 mikrogramów kontynuowanej do dnia dzisiejszego. Uzyskano stabilizację stężeń hormonów tarczycy.

Na dzień pisania pracy pacjentka otrzymała już 68 cykli pembrolizumabu. We wrześniu 2021 roku upłynęło niecałe 5 lat od rozpoczęcia leczenia, w tym ponad 4 lata leczenia pembrolizumabem w drugiej linii leczenia. W wykonywanych regularnie co 12 tygodni badaniach obrazowych (CT klatki piersiowej, brzucha i miednicy mniejszej) obserwowano utrzymującą się stabilizację choroby nowotworowej. Ostatnie badanie CT potwierdzające stabilizację wykonano 2 czerwca 2021 roku. W czasie trwającego 4 lata leczenia chorej chora była w stanie ogólnym dobrym (wg *World Health Organization*), przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

Omówienie i wnioski

U pacjentki leczonej w drugiej linii pembrolizumabem z powodu zaawansowanego czerniaka złośliwego skóry osiągnięto radiologiczno-kliniczną stabilizację choroby nowotworowej trwającą na dzień pisania pracy niecałe 5 la, przy dobrej tolerancji leczenia i dobrej jakości życia. Opisany przypadek jest przykładem istotnej roli immunoterapii w poprawie przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego czerniaka skóry. Jedynym zaobserwowanym działaniem niepożądanym była bezobjawowa niedoczynność tarczycy o prawdopodobnym związku z leczeniem pembrolizumabem.

Piśmiennictwo

1. Simiczyjew A, Dratkiewicz E, Mazurkiewicz J, et al. The Influence of Tumor Microenvironment on Immune Escape of Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21), doi: [10.3390/ijms21218359](https://doi.org/10.3390/ijms21218359), indexed in Pubmed: [33171792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171792/).
2. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant immunotherapy of melanoma and development of new approaches using the neoadjuvant approach. *Clin Dermatol*. 2013; 31(3): 237–250, doi: [10.1016/j.clindermatol.2012.08.012](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2012.08.012), indexed in Pubmed: [23608443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23608443/).
3. Corrêa DG, Dos Santos RQ, Hygino da Cruz LC. Primary intramedullary malignant melanoma: can imaging lead to the correct diagnosis? *J Int Med Res*. 2020; 48(10): 300060520966152, doi: [10.1177/0300060520966152](https://doi.org/10.1177/0300060520966152), indexed in Pubmed: [33103574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103574/).
4. Corrie P, Hategan M, Fife K, et al. Management of melanoma. *British Medical Bulletin*. 2014; 111(1): 149–162, doi: [10.1093/bmb/ldu019](https://doi.org/10.1093/bmb/ldu019).
5. Ricci F, Fania L, Paradisi A, et al. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(12): e778–e779, doi: [10.1111/jdv.16874](https://doi.org/10.1111/jdv.16874), indexed in Pubmed: [32780876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780876/).
6. 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/).
7. Jouary T. Quoi de neuf en cancérologie cutanée? [What's new in skin cancers?]. *Ann Dermatol Venerol*. 2014; 141(supl. 4): S630–S642.
8. Proietti I, Skroza N, Bernardini N, et al. Mechanisms of Acquired BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(10), doi: [10.3390/cancers12102801](https://doi.org/10.3390/cancers12102801), indexed in Pubmed: [33003483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33003483/).
9. Cheng Y, Tian H. Current Development Status of MEK Inhibitors. *Molecules*. 2017; 22(10), doi: [10.3390/molecules22101551](https://doi.org/10.3390/molecules22101551), indexed in Pubmed: [28954413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954413/).
10. Kosela H, Rutkowski P. Niwolumab — perspektywy w leczeniu nowotworów złośliwych. *Oncology in Clinical Practice*. 2016; 12(2).
11. Kwok G, Yau T, Chiu J, et al. Pembrolizumab (Keytruda). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016; 12(11): 2777–2789, doi: [10.1080/21645515.2016.1199310](https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1199310).
12. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789–1801, doi: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357), indexed in Pubmed: [29658430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658430/).
13. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(8): 2770–2780, doi: [10.1210/jc.2017-00448](https://doi.org/10.1210/jc.2017-00448), indexed in Pubmed: [28609832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28609832/).