

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

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

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

Adres do korespondencji:

lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska
 I Oddział Onkologii Klinicznej
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 tel.: 81 454 10 34
 e-mail: adobrzyńska@cozl.pl

STRESZCZENIE

Immunologiczne punkty kontrolne są receptorami na powierzchni komórek, które po związaniu ze swoim pokrewnym ligandem modulują odpowiedź immunologiczną. Najbardziej znanymi obecnie punktami kontrolnymi są PD-1 i CTLA-4. Blokada PD1 jest ważną strategią immunoterapeutyczną w przypadku wielu nowotworów złośliwych. Jednym z nich jest czerniak złośliwy skóry i błon śluzowych, który jeszcze do niedawna u chorych w stadium rozsiewu nie dawał szans na długie przeżycie. W przypadku czerniaka z przerzutami, kiedy konwencjonalna chemioterapia jest nieskuteczna, mediana całkowitego przeżycia wynosi < 12 miesięcy, a 10-letnie przeżycie < 10%. Przedstawiony w pracy przypadek pacjenta leczonego w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli z powodu czerniaka skóry w st. IV pokazuje korzyści z zastosowania immunoterapii anti-PD1 w takim rozpoznaniu.

Słowa kluczowe: czerniak złośliwy, PD-L1, PD-1, pembrolizumab

ABSTRACT

Immunological checkpoints are cell surface receptors that modulate the immune response when bound to their cognate ligand. The best known checkpoints at present are PD-1 and CTLA-4. PD1 blockade is an important immunotherapeutic strategy for many malignancies. One of them is malignant melanoma of the skin and mucous membranes, which until recently did not give long-term survival in patients with dissemination. In metastatic melanoma, when conventional chemotherapy is ineffective, the median overall survival is < 12 months, and the 10-year survival is < 10%. The presented below case of a patient treated at the St. John of Dukla Cancer Center for skin melanoma in stage IV shows the benefits of using anti-PD1 immunotherapy in such diagnosis.

Key words: malignant melanoma, PD-L1, PD-1, pembrolizumab

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646
 e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, supl. B: B29–B30

Wstęp

Białko zaprogramowanej śmierci komórki 1 (PD1, *programmed cell death 1*) jest jednym z punktów kontrolnych regulujących odpowiedź immunologiczną i receptorem transbłonowym [1–4]. Wiąże się z 2 ligandami: PDL1 i PDL2, które są również białkami transbłonowymi. Pembrolizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG4 kappa anti-PD1, który ma potwierdzone działanie przeciwnowotworowe, między

innymi w zaawansowanym, przerzutowym czerniaku złośliwym. W czerniaku opornym na inne terapie celowane, pembrolizumab indukował całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) wynoszący 21–34%. Lek ten został przetestowany klinicznie w serii badań KEY-NOTE. Obecnie skuteczność kliniczna pembrolizumabu jest oceniana w wielu nowotworach złośliwych, takich jak rak pęcherza moczowego, piersi, jelita grubego, przełyku, żołądka, głowy i szyi, płuc, jajnika, w czerniaku złośliwym, nowotworach hematologicznych oraz w nowotworach

złośliwych u dzieci [5]. Czerniak złośliwy jest jednym z najbardziej agresywnych nowotworów. Częstość jego występowania wzrasta i szacuje się, że około 20% pacjentów rozwinię zaawansowaną, przerzutową chorobę [6]. W pracy zaprezentowano przypadek pacjenta leczonego od 2016 roku immunoterapią anty-PD1- pembrolizumabem z powodu przerzutowego czerniaka skóry.

Opis przypadku

Pacjent, aktualnie 79-letni, pozostający w dobrym stanie ogólnym, adekwatnym do wieku, ECOG-1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*). Wywiad chorób przewlekłych: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, subkliniczna nadczynność tarczycy oraz przerost gruczołu krokowego, chory negował obecność nałogów. W 2013 roku przebył zabieg usunięcia podejranej zmiany skórnej z okolicy ciemieniowo-czołowej prawej z następowym przeszczepem skóry. W badaniu histopatologicznym potwierdzono obecność czerniaka złośliwego — *melanoma malignum exulcerans cutis* (Clark 4, Breslow 3 mm). W badaniach obrazowych wykonanych po zabiegu chirurgicznym nie stwierdzono zmian przerzutowych. Pacjent pozostawał pod obserwacją w warunkach poradni onkologicznej. W badaniu tomograficznym ośrodkowego układu nerwowego, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym w czerwcu 2016 roku stwierdzono wznówę choroby pod postacią zmian metastatycznych w obu płucach wielkości do 19 mm (zostały potwierdzone histopatologicznie jako przerzut czerniaka złośliwego). Wykonano badanie molekularne i nie wykryto mutacji *BRAF* w kodonie V600E. Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii według schematu BOLD. W dniu 27 czerwca 2016 roku podano 1A kurs tego leczenia. Chory kontynuował leczenie do października 2016 roku i otrzymał 4 pełne kursy chemioterapii według powyższego schematu. Wynik badania tomograficznego oceniającego skuteczność leczenia chemioterapią wykazał progresję zmian przerzutowych w płucach według Recist 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*): wielkość zmian targetowych w płucu prawym w segmencie 2 — 22 x 21 mm, w płucu lewym w segmencie 1/2 — 10 x 11 mm, w segmencie 6 — 14 x 11 mm. W grudniu 2016 roku chory rozpoczął leczenie immunoterapią pembrolizumabem według programu lekowego ministerstwa zdrowia. Spełniał wszystkie kryteria włączenia do programu i nie spełniał kryteriów wyłączenia. Początkowo lek podawano w dawce przeliczanej na kilogram masy ciała — 2 mg na kilogram, a w późniejszym okresie w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie. W pierwszej ocenie tomograficznej po 4 podaniach pembrolizumabu stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*) sumarycznie o około 50% według skali Recist 1.1. W następnej

ocenie skuteczności leczenia w badaniu tomograficznym stwierdzono dalszą częściową regresję zmiany przerzutowej w płucu prawym z całkowitą regresją (CR, *complete response*) zmian przerzutowych płuca lewego według Recist 1.1 — sumaryczna regresja ocenianych zmian to około 75%. W badaniu tomograficznym dnia 18 sierpnia 2021 roku wykazano zmianę przerzutową w segmencie 2 płuca prawego — 12,5 mm z utrzymującą się całkowitą regresją zmian przerzutowych w segmencie 1/2 i 6 płuca lewego. Stabilizacja od stwierdzonego w maju 2017 roku nadiru nadal się utrzymuje. Chory kontynuuje immunoterapię pembrolizumabem — od 2020 roku przyjmuje lek co 42 dni — obecnie pacjent jest w trakcie 67. kursu pembrolizumabu (ostatnie 16 kursów podawano co 6 tygodni). W trakcie stosowanej immunoterapii nie obserwowano żadnych powikłań związanych z prowadzonym leczeniem. Chory pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym, odnosi niewątpliwie korzyści z zastosowanego leczenia pembrolizumabem. Kolejna ocena skuteczności leczenia zaplanowana jest na koniec listopada 2021 roku.

Wnioski

Wyniki dostępnych badań klinicznych z zastosowaniem pembrolizumabu jednoznacznie wskazują, że jest on aktywny w zaawansowanym, przerzutowym czerniaku złośliwym, opornym na leczenie chemioterapią oraz inhibitorami BRAF/MEK [7]. Doświadczenia autorów niniejszej pracy z immunoterapią pembrolizumabem potwierdzają te doniesienia. Jak wynika z zaprezentowanego przypadku, leczenie jest bezpieczne i skuteczne, a jakość życia u chorego pozostaje na bardzo wysokim poziomie. Pacjent może być kandydatem do "wakacji terapeutycznych" (przyp. Red. Wyd.).

Piśmiennictwo

1. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(4): 252–264, doi: [10.1038/nrc3239](https://doi.org/10.1038/nrc3239), indexed in Pubmed: [22437870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22437870/).
2. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008; 224: 166–182, doi: [10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x), indexed in Pubmed: [18759926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18759926/).
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6199–6206, doi: [10.1200/JCO.2009.23.4799](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799), indexed in Pubmed: [19917835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917835/).
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 677–704, doi: [10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331](https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331), indexed in Pubmed: [18173375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18173375/).
5. Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3—potential mechanisms of action. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(1): 45–56, doi: [10.1038/nri3790](https://doi.org/10.1038/nri3790), indexed in Pubmed: [25534622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25534622/).
6. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)*. 2009; 23(6): 488–496, indexed in Pubmed: [19544689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19544689/).
7. Topalian S, Drake C, Pardoll D. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2015; 27(4): 450–461, doi: [10.1016/j.ccell.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001).