

Paweł Rogala

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

Opis przypadku chorej na przerzutowego czerniaka skóry leczonej niwolumabem

A patient with metastatic malignant melanoma treated with nivolumab:
case report**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**Rogala P. A patient with metastatic malignant melanoma treated with nivolumab: case report. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 230–232.
DOI: 10.5603/OCP.2017.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:Lek. Paweł Rogala
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: progala@coi.pl**STRESZCZENIE**

Jest to opis przypadku 41-letniej chorej, u której w 2012 roku rozpoznano czerniaka skóry policzka prawego. Pacjentka była leczona chirurgicznie. W 2013 roku wykonano u niej limfadenektomię szyjną prawostronną z powodu przerzutów czerniaka. Następnie stwierdzono przerzuty w płucach, wątrobie i kościach. Chora była leczona niwolumabem. Uzyskano częściową remisję zmian przerzutowych. Odpowiedź na leczenie się utrzymuje.

Słowa kluczowe: czerniak, niwolumab, immunoterapia**ABSTRACT**

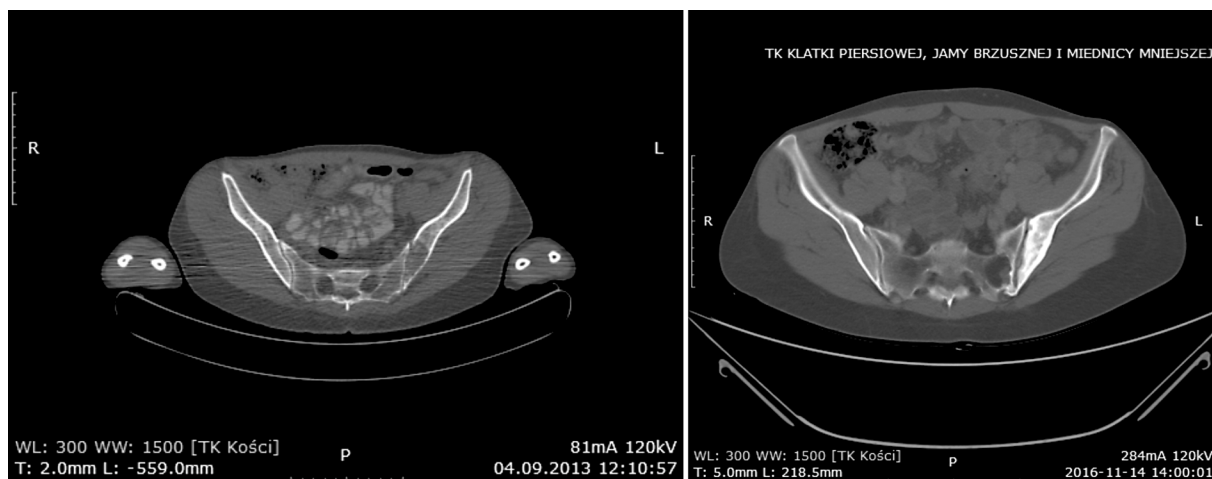
This is a case report of a 41-year-old female patient diagnosed in 2012 with malignant melanoma of the right cheek. She was treated surgically. In 2013 right-sided cervical lymphadenectomy was performed due to melanoma metastases. Subsequently, new metastases were found in the lungs, liver, and bones. She was treated with nivolumab. A partial remission of the disease was noted and response is currently ongoing.

Key words: malignant melanoma, nivolumab, immunotherapy**Opis przypadku**

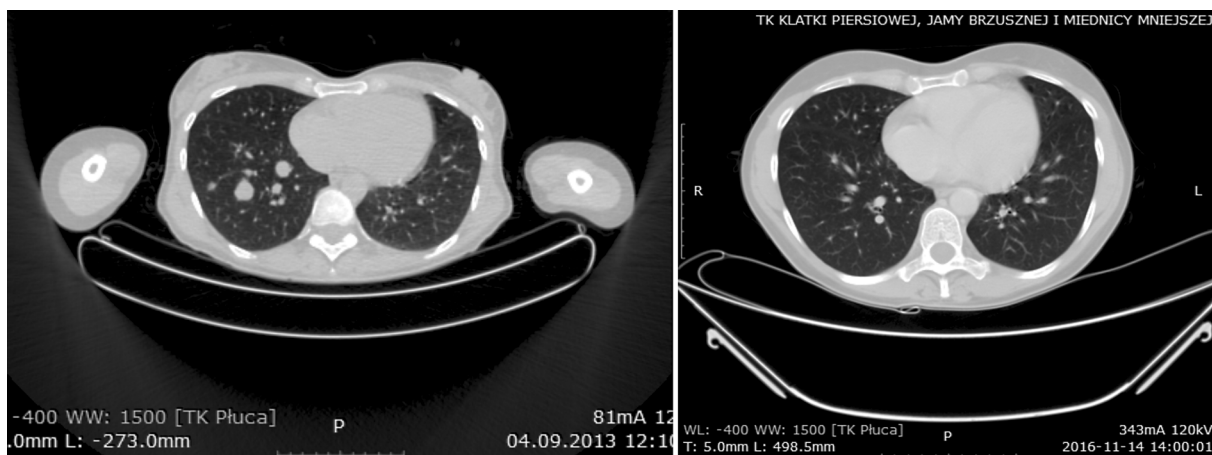
Kobieta w wieku 41 lat zauważyła w 2012 roku niepokojącą zmianę barwnikową prawego policzka. W kwietniu 2012 roku zmiana została wycięta. W badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka o typie guzkowym, 5 mm w skali Breslow, z owrzodzeniem, z indeksem mitotycznym wynoszącym 11/mm². W maju 2012 roku wykonano docięcie blizny. W badaniu histopatologicznym nie znaleziono nowotworu. Zaawansowanie patologiczne zostało ocenione na pT4b. Po zabiegu chora pozostawała w obserwacji, bez leczenia uzupełniającego.

W czerwcu 2013 roku pacjentka wyczuła powiększone węzły chłonne szyi po prawej stronie; w badaniu fizykalnym stwierdzono również podejrzenie wznowy

miejscowej w okolicy policzka prawego. W lipcu 2013 roku wykonano radykalne usunięcie układu chłonnego szyi po stronie prawej oraz wycięcie wznowy miejscowej czerniaka z pokryciem ubytku wolnym płatem skóry. Badanie histopatologiczne potwierdziło wznowę miejscową; przerzuty czerniaka stwierdzono w pięciu na 11 wyciętych węzłów chłonnych. Ze względu na liczbę zajętych węzłów chłonnych i wiążącym się z tym wysokim ryzykiem rozsewu choroby w sierpniu 2013 roku wykonano badanie mutacji *BRAF V600*. Mutacji nie stwierdzono. W kolejnym miesiącu wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem (ryc. 1, 2). Stwierdzono przerzuty do płuc, kości (kręgosłup L2, talerz kości biodrowej lewej, kość krzyżowa) oraz wątroby. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej



Rycina 1. Tomografia komputerowa miednicy: stan na wrzesień 2013 roku (po lewej) oraz listopad 2016 roku (po prawej). Widoczne uwapnienie zmiany przerzutowej w kości biodrowej lewej



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej: stan na wrzesień 2013 roku (po lewej) oraz listopad 2016 roku (po prawej). Widoczna remisja zmian w płucach

(LDH, *lactate dehydrogenase*) wynosiło wtedy 423 IU/l (przy normie do 265). Występowały dolegliwości bólowe kręgosłupa, wymagające terapii oksykodonem. Zaawansowanie choroby zostało ocenione na T4bN3M1c.

We wrześniu 2013 roku pacjentka została włączona do badania BMS CA-209 066. Było to wieloośrodkowe, randomizowane i zaślepione badanie porównujące niwolumab do dakarbazyny; do badania włączano chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka bez mutacji *BRAF V600*. Niwolumab stosowano w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie, a dakarbazynę — w dawce 1000 mg/m² co 3 tygodnie. U pacjentki nie występowały choroby przewlekłe; w momencie włączania do badania stan sprawności według ECOG oceniono na 1.

W pierwszej ocenie radiologicznej po 3 miesiącach leczenia stwierdzono stabilizację choroby według kryteriów RECIST 1.1. Stan sprawności według ECOG poprawił się do 0 — dolegliwości bólowe kręgosłupa ustąpiły i pacjentka odstawiła leki przeciwbólowe. Dwie kolejne oceny radiologiczne wykonywane co 3 miesiące wykazywały utrzymującą się stabilizację choroby według kryteriów RECIST 1.1. W ocenie radiologicznej po 12 miesiącach stwierdzono częściową remisję zgodnie z RECIST 1.1.

Po „odślepieniu” badania uzyskano informację, że pacjentka otrzymuje niwolumab. Nie stwierdzono działań niepożądanych terapii. Pacjentka pozostaje w dobrym stanie sprawności (ECOG 0).

Ostatnia wizyta chorej odbyła się w sierpniu 2017 roku — po niemal 4 latach leczenia niwolumabem.

Dyskusja

Obecnie podstawą leczenia pacjentów z zaawansowanymi czerniakami bez mutacji *BRAF V600* jest immunoterapia. Jednym z dostępnych leków, wpływających na układ immunologiczny, jest niwolumab — przeciwciało monoklonalne anty-PD1. W rejestracyjnym badaniu CheckMate-066 porównywano ten lek do wcześniejszego złotego standardu leczenia — dakarbazyny. Włączano chorych wcześniej nieleczonych, bez mutacji *BRAF V600* (na podstawie później zaprezentowanego badania CheckMate-067 wiadomo, że niwolumab jest aktywny także u chorych z mutacją *BRAF*).

Pierwotnie badanie było zaślepienie. W czerwcu 2014 roku, po okresowej analizie danych, stwierdzono znaczącą różnicę między przeżyciami całkowitymi na korzyść niwolumabu. Badanie zostało odsłepione; chorzy, którzy przyjmowali dakarbazynę, mogli rozpocząć leczenie niwolumabem. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 5,1 miesiąca dla niwolumabu i 2,2 miesiąca dla dakarbazyny ($p < 0,001$). W ramieniu z dakarbazyną mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) wyniosła 10,8 miesiąca, dla niwolumabu natomiast nie została osiągnięta.

Zaobserwowano istotną statystycznie poprawę OS w grupie z niwolumabem w porównaniu do grupy z dakarbazyną — ryzyko względne dla zgonu 0,42 ($p < 0,001$). Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie otrzymującej niwolumab wyniósł 40,0%, a w grupie dakarbazyny — 13,9% ($p < 0,001$). Niwolumab był dobrze tolerowany; jego najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (u 19,9% chorych), świąd skóry (17%) i nudności (16,5%). Działania niepożądane związane z leczeniem

w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 11,7% chorych leczonych niwolumabem.

Nierozwiązanym do dziś problemem terapii jest brak czynników predykcyjnych. Posługując się kryteriami kliniczno-laboratoryjnymi, można było pacjentkę zaliczyć do grupy o najgorszym rokowaniu: choroba objawowa, lokalizacja zmian przerzutowych (wątroba i kości jako niekorzystne lokalizacje) oraz podwyższone stężenie LDH w momencie rozpoczęcia leczenia. Mimo to pacjentka uzyskała dobry i długotrwały efekt leczenia w postaci częściowej remisji (wg RECIST 1.1) zmian przerzutowych, ponadto ustąpiły u niej dolegliwości bólowe.

Podsumowanie

Pacjentka z rozpoznaniem czerniaka policzka prawego w stadium rozsiewu jest leczona niwolumabem przez niemal 4 lata. Leczenie to jest efektywne oraz dobrze tolerowane.

Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego. Niwolumab. EMA 2015.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: [10.1056/NEJMoa1412082](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082), indexed in Pubmed: [25399552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25399552/).
3. Rutkowski P, Wsocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. *Oncol Clin Pract.* 2015; 11: 216–231.
4. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(21): 2006–2017, doi: [10.1056/NEJMoa1414428](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428), indexed in Pubmed: [25891304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891304/).