

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

Oddział Onkologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

Przypadek pacjenta z czerniakiem złośliwym w IV stopniu zaawansowania leczonego pembrolizumabem

Onkol. Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D20–D22

Wstęp

Czerniak złośliwy (*melanoma malignum*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek barwnikowych — melanocytów, które rozwijają się z tkanki nerwowej powłok. Stanowi około 2% wszystkich zachorowań na nowotwory. Najczęstszym punktem wyjścia czerniaka jest skóra, ale może on powstawać także w obrębie błon śluzowych przewodu pokarmowego lub w gałce ocznej.

Czerniak jest nowotworem wyleczalnym we wczesnym stadium rozwoju. Przeżycie w czerniaku o grubości do 0,75 mm sięga blisko 100%. Warunkiem wyleczalności jest jednak wczesne wykrycie nowotworu i jego szybkie wycięcie, dlatego bardzo ważną rolę odgrywa profilaktyka.

Obecnie w ocenie patomorfologicznej czerniaka wykorzystuje się dwie klasyfikacje, z których jedna ocenia głębokość naciekania poszczególnych warstw skóry (klasyfikacja Clarka), zaś druga ocenia głębokość naciekania skóry w milimetrach (klasyfikacja według Breslowa) i ta jest standardem w ocenie zaawansowania miejscowego czerniaka.

W klasyfikacji Clarka wyróżnia się pięć stopni:

- I — czerniak ograniczony do naskórka;
- II — czerniak nacieka warstwę brodawkowatą skóry;
- III — czerniak dochodzi do warstwy siateczkowatej skóry, ale bez jej naciekania;
- IV — czerniak nacieka warstwę siateczkowatą;
- V — czerniak nacieka tkankę podskórną.

W ocenie rokowania ważniejsze znaczenie ma klasyfikacja Breslowa, która jest bardziej wiarygodna niż

Clarka. Ta ostatnia jest pomocna przy ocenie czerniaka do 1 mm grubości (różnicowanie pomiędzy stopniami II i III wg Clarka).

Pembrolizumab to nowe humanizowane przeciwciało monoklonalne zarejestrowane w Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych w leczeniu zaawansowanego czerniaka i raka płuc. Stanowi nową, optymistyczną opcję terapeutyczną zarówno dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, jak i dla tych, którzy jeszcze nie byli poddani terapii.

W dniu 4 września 2014 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała pembrolizumab w leczeniu chorych z zaawansowanym czerniakiem. Z kolei niespełna rok później w dniu 30 lipca 2015 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała pembrolizumab w leczeniu czerniaka złośliwego. Rejestracji dokonano na podstawie danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem ponad 1500 pacjentów. Podczas badania skuteczności leku odsetek odpowiedzi był tak korzystny, że jedno z badań klinicznych (Keynote-006) zostało przerwane przed planowanym terminem zakończenia.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 52 lat, w stanie ogólnym ocenionym na 1 według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), w skali Karnofsky'ego — 80. Z dolegliwości zgłaszanych przez chorego można wymienić okresowo

występującą duszność wysiłkową, o miernym nasileniu, niewielkie dolegliwości bólowe w klatce piersiowej — występujące przy poruszaniu się i głębszym oddychaniu, niegorączkujący. Nasilenie bólu w skali *Visual Analog Scale* (VAS) — 2, ból reaguje na leki przeciwbólowe (pacjent przyjmuje długotrwale diklofenak w dawce 2×75 mg i oksykodon w dawce 2×10 mg).

Z chorób towarzyszących występuje nadciśnienie tętnicze (od 5 lat leczone ramipilem w dawce 1×10 mg i indapamidem w dawce $1 \times 1,5$ mg). W wywiadzie onkologicznym: w dniu 23 października 2013 roku wycięcie zmiany skórnej lewego uda. Pobrany materiał poddano badaniu histopatologicznemu i rozpoznano: *melanoma malignum desmoplasticum nodulare exulcerans, excisio radicalis*, Clark V, głębokość nacieku według Breslowa 7 mm. Odczyn immunohistochemiczne: CK MNF116(-), CKAE1/AE3(-), CD34(-), SMA(-), DES(-), S100(+), HMB 45(+), MELAN A(+), MIB-1 około 40%.

W dniu 25 listopada 2013 roku wykonano tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej z kontrastem. W wątrobie uwidoczono pojedyncze torbielki o średnicy do 10 mm, w segmencie 7. — do 8 mm, w segmencie 2. — do 8 mm. Poza tym nie stwierdzono patologicznych zmian ogniskowych w wątrobie, narząd był jedynie powiększony w zakresie lewego płata. Przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe i przewód żółciowy wspólny — nieposzerzone. Pęcherzyk żółciowy bezkamiczy. Trzustka jednorodna niepowiększona. Śledziona jednorodna niepowiększona. Nerki prawidłowej wielkości i struktury bez zastoju i złogów. W pachwinie lewej pojedyncze węzły chłonne wielkości 29×15 mm. Poza tym węzły chłonne jamy brzusznej nie wykazują cech patologicznego powiększenia. Struktury kostne bez zmian.

W dniu 27 listopada 2013 roku wykonano biopsję węzła wartowniczego z poszerzeniem granic cięcia. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność komórek czerniaka w węzle chłonnym wartowniczym. W dniu 12 grudnia 2013 roku wykonano limfadenektomię pachwinową lewostronną, histopatologicznie nie stwierdzono wówczas obecności komórek czerniaka.

Następnie chory został poddany radioterapii okolicy pachwinowej lewej i uda lewego (dawka napromieniania, jaką otrzymał wówczas to 30 Gy — do 13 marca 2014 r.). W dniu 8 października 2014 r. pacjent miał usuniętą podejrzaną zmianę w bliźnie po wcześniejszym usunięciu czerniaka. W ocenie histopatologicznej preparatu stwierdzono obecność komórek czerniaka złośliwego. Wznowę miejscową usunięto radykalnie.

W TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z listopada 2014 roku nie opisywano zmian podejrzanych o metastazy.

Od grudnia 2014 roku chory otrzymywał interferon alfa (IFN- α , *interferon alpha*) w dawce standardowej przez 6 miesięcy.

Od maja 2015 roku pozostawał w obserwacji w poradni onkologicznej.

W dniu 25 maja 2016 roku wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK i stwierdzono ognisko patologicznego metabolizmu glukozy w zmianie guzowatej w segmencie 10. lewego płuca.

W dniu 20 czerwca 2016 roku wykonano resekcję klinową guza lewego płuca. W badaniu histopatologicznym rozpoznano przerzut czerniaka złośliwego. Guz został usunięty w całości. W obrazie mikroskopowym zwracało uwagę szerzenie się nowotworu drogą podśluzówkową oskrzelików spoza głównej masy guza. Węzły chłonne z niespecyficznym odczynem zapalnym, bez przerzutów nowotworowych. Nie wykryto mutacji *BRAF*.

W TK klatki piersiowej z 28 listopada 2016 roku stwierdzono obecność płynu w lewej opłucnej, wykonano upust płynu, który następnie poddano badaniu cytologicznemu — w wyniku badania opisano obecność komórek nowotworowych.

W dniu 7 grudnia 2016 roku przeprowadzono pleurodezę chemiczną lewej opłucnej, a 2 tygodnie później wykonano badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, stwierdzając w lewej jamie opłucnowej obecność dużej ilości płynu w zrostach, z wytworzeniem mniejszych zbiorników i guzkowym pogrubieniem otrzewnej w dolnej części jamy opłucnowej, opłucna pogrubiała ze zwapnieniami, ulega wzmocnieniu pokontrastowemu. Całość obrazu przemawiała za naciekiem nowotworowym. W lewym płucu zobrazowano zmiany włókniste. W prawym bez cech zmian. Jama brzuszna również bez zmian podejrzanych o przerzuty.

W dniu 21 grudnia 2016 roku pacjent został przyjęty na Oddział Onkologii Klinicznej w celu kwalifikacji do rozpoczęcia leczenia w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) — „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem”.

Podczas hospitalizacji 22 grudnia wykonano TK klatki piersiowej i stwierdzono: w górnej części jamy opłucnowej widoczne ograniczone zbiorniki płynu o ograniczonej grubości warstwy do 50 mm. Przyściennie w lewej jamie opłucnowej widoczne słabo odgraniczone lite nacieki grubości 15–20 mm o charakterze przerzutowym. Niedodma większej części lewego płuca. Prawe płuco bez zmian naciekowych.

Pacjent spełniał wszystkie kryteria włączenia do programu terapeutycznego NFZ: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem”, żadne kryteria wyłączenia nie były spełnione, wobec powyższego w dniu 28 grudnia 2016 roku podano 1. kurs pembrolizumabu w dawce należnej (2 mg/kg mc., masa ciała pacjenta = 83 kg). Chory otrzymał łącznie 166 mg pembrolizumabu w 30-minutowym wlewie dożylnym.

Pacjent kontynuuje leczenie. Obecnie jest w trakcie 11. kursu terapii pembrolizumabem.

W badaniu klinicznym obserwuje się poprawę samopoczucia, mniejszą częstość występowania duszności wysiłkowej, poprawę apetytu, masa ciała pacjenta utrzymuje się cały czas na tym samym poziomie.

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się żadnych istotnych odchyleń od normy.

Pacjent dobrze znosi leczenie i nie zgłasza żadnych działań niepożądanych związanych z terapią.

Po 4. kursie pembrolizumabu oceniono skuteczność leczenia w badaniu tomograficznym klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej — stwierdzono stabilizację choroby według kryteriów *Response Evaluation*

Criteria In Solid Tumours (RECIST v. 1.1), dodatkowo zaobserwowano zmniejszenie się ilości płynu w lewej opłucnej.

Po 8. kursie pembrolizumabu ponownie oceniono skuteczność leczenia w badaniu tomograficznym klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej — stwierdzono częściową regresję zmian w opłucnej lewej według kryteriów RECIST v. 1.1, a dodatkowo dalsze zmniejszenie się ilości płynu w lewej opłucnej.

Planowana jest kontynuacja dotychczasowego leczenia u pacjenta z kontrolnym badaniem tomograficznym według wymogów programu terapeutycznego NFZ.