

Łukasz Hajac

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

Leczenie pembrolizumabem chorego na czerniaka w stadium rozsiewu po uprzednim leczeniu interferonem alfa i wemurafenibem

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D26–D27

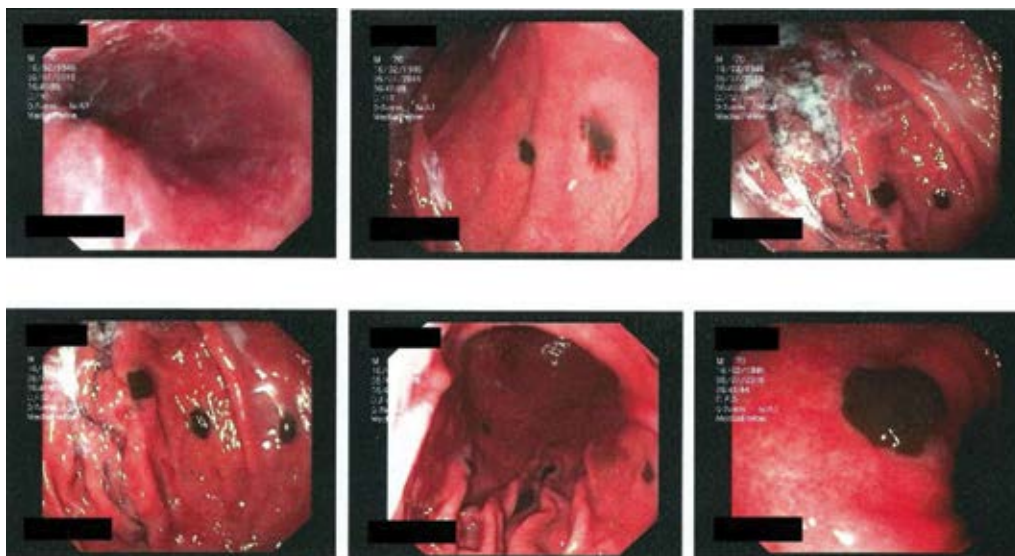
Sześćdziesięciosiedmioletni chory w czerwcu 2013 roku zauważył rosnącą zmianę barwnikową na skórze pleców po prawej stronie. Z dotychczasowego wywiadu chorobowego pacjenta: refluks żołądkowo-przełykowy, nadciśnienie tętnicze łagodne, stan po operacji przepukliny przed laty, przerost prostaty. Pacjent zgłosił się do dermatologa, który zdecydował o wycięciu zmiany, co miało miejsce w lipcu 2013 roku. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego rozpoznano czerniaka skóry, stopień naciekę IV według Clarka, grubość 4 mm według Breslowa. Wykonano badania kontrolne — badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, radiologiczne (RTG) klatki piersiowej, morfologiczne i biochemiczne krwi — nie stwierdzono cech rozsiewu choroby. Zdecydowano o wycięciu poszerzającym blizny oraz biopsji węzła wartowniczego. W raporcie patomorfologicznym z preparatów: brak zmian nowotworowych. Chory pozostał w ścisłej obserwacji po leczeniu.

Na początku 2014 roku doszło do nawrotu choroby — rozsiew lokoregionalny w okolicy blizny po usunięciu zmiany pierwotnej. W wykonanych badaniach obrazowych i laboratoryjnych ponownie nie stwierdzono cech dalszego rozsiewu. Wobec tego w lutym 2014 roku chirurgicznie usunięto wznowę — w preparacie liczne zmiany przerzutowe czerniaka do 12 mm, bez ewidentnych cech nieradykalności zabiegu. Następnie wykonano ponownie badania kontrolne: tomografię komputerową

(TK) oraz pozytonową emisyjną tomografię przy użyciu 18-fluorodeosyglukozy (FDG-PET, *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) — bez cech aktywności choroby nowotworowej, zaobserwowano jedynie drobne zmiany w płucach o charakterze raczej łagodnym. Chorego obserwowano. Dodatkowo oznaczono mutację *BRAF* V600E (obecna) oraz przeprowadzono gastroskopię z uwagi na objawy dyspeptyczne, stwierdzając zmiany zapalne błony śluzowej żołądka.

We wrześniu 2014 roku pojawił się nowy guzek w okolicy około 10 cm od blizny po poprzednim zabiegu — potwierdzono kolejną wznowę choroby. Ponownie w TK i badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono innych cech rozsiewu. Z uwagi na zasięg choroby i jej nawrotowy charakter, a także brak ewidentnych zmian mierzalnych zdecydowano o wdrożeniu leczenia interferonem alfa (*IFN- α* , *interferon alpha*), które rozpoczęto w październiku 2014 roku. Chory leczenie tolerował dość dobrze, z okresowymi niewielkimi spadkami parametrów morfologii krwi oraz umiarkowanymi objawami paragrypowymi.

Na początku 2015 roku wystąpiły poboлевания w nadbrzuszu. Wykonano TK — w ścianie jamy brzusznej stwierdzono obecność zmian guzkowych do 8 mm (podejrzenie dalszego rozsiewu), w klatce piersiowej bez cech progresji, w TK głowy bez zmian przerzutowych. W gastroskopii: obraz ognisk przerzutowych czerniaka



Rycina 1. Obraz zmian chorobowych w gastroscopii sugerujący nacieki czerniaka

do ścian żołądka do wielkości 5 mm, histopatologicznie: pomiędzy fałdami nabłonka gruczołowego w podścielisku łącznotkankowym błony śluzowej skupiska komórek obładowanych melanicą — całość sugeruje nacieki czerniaka (ryc. 1).

Z uwagi na progresję i rozsiew choroby zakończono leczenie IFN- α i przeprowadzono kwalifikację do leczenia w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia z zastosowaniem wemurafenibu, które rozpoczęto w marcu 2015 roku.

W czerwcu w kontrolnej TK nie stwierdzano już zmian w ścianie jamy brzusznej, ale pojawił się płyn w osierdziu oraz podejrzenie rozsiewu do węzłów chłonnych śródpiersia. Po konsultacji kardiologicznej i echokardiografii (ECHO) serca nie stwierdzono hemodynamicznie istotnych odchyleń, zdecydowano o kontynuacji leczenia. W kolejnych badaniach obrazowych zaobserwowano wycofanie się płynu, nastąpiła stabilizacja choroby. W gastroscopii stwierdzano stopniową regresję zmian przerzutowych w żołądku. Tolerancja leczenia była bardzo dobra.

W kwietniu 2016 roku chory zgłosił nasilające się osłabienie i zawroty głowy. W TK, a następnie w rezonansie magnetycznym potwierdzono obecność kilkunastu zmian przerzutowych w mózgowiu (do 12 mm). Wobec progresji zakończono leczenie wemurafenibem i przeprowadzono paliatywną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego (OUN) do dawki 30 Gy w 10 frakcjach w osłonie steroidoterapii. Objawy neurologiczne ustąpiły. W badaniach kontrolnych z lipca 2016 roku stwierdzono dalszą stopniową

progresję zmian w mózgowiu do 14 mm oraz znaczną progresję zmian naciekowych w żołądku do 9 mm. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) pozostawało w normie. Z uwagi na to chorego zakwalifikowano do leczenia systemowego przeciwciałem anti-PD1 — pembrolizumabem. W kolejnych kontrolnych badaniach obrazowych stwierdzono stabilizację zmian z tendencją do ich regresji. Odnotowywano przejściowe niewielkie wzrosty aktywności LDH minimalnie ponad normę laboratoryjną, ale uległy one z czasem normalizacji. Ostatnia wizyta miała miejsce w marcu 2017 roku, stan chorego pozostaje stabilny, leczenie pembrolizumabem jest kontynuowane. Tolerancja terapii pozostaje bardzo dobra. Nie stwierdza się istotnych objawów toksyczności leczenia.

Podsumowując, mimo bardzo zaawansowanej choroby (mnogi rozsiew), niekorzystnych czynników rokowniczych (przerzuty do OUN) u chorego pozytywny wpływ na walkę z chorobą miała niemal każda interwencja terapeutyczna. Nowoczesne leczenie celowane jest przy tym dobrze tolerowane (najgorzej tolerowany był IFN- α) i pozwala na długotrwałą, dobrą kontrolę choroby zasadniczej: czas wolny od progresji choroby wynosił 13 miesięcy w przypadku leczenia wemurafenibem i co najmniej 8 miesięcy podczas terapii pembrolizumabem. Ostatni wynik jest imponujący, biorąc dodatkowo pod uwagę fakt, iż jest to leczenie kolejnej linii oraz że jest ono skuteczne także w kontroli zmian w mózgowiu mimo bariery krew-mózg.