

Anna Polakiewicz-Gilowska

II Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Leczenie zaawansowanego czerniaka przeciwciałem anti-PD1 — opis przypadku 60-letniej chorej

Onkol Prakt Klin Edu 2017; 3, supl. D: D36–D38

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletnia pacjentka została zakwalifikowana do leczenia systemowego przeciwciałem anti-PD1 w przebiegu rozsianego czerniaka we wrześniu 2016 roku w II Klinice Radioterapii i Chemioterapii Centrum Onkologii — Instytutu (COI) im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziału w Gliwicach.

U chorej występowały schorzenia towarzyszące: nadciśnienie tętnicze leczone od 15 lat, otyłość prosta. W 1988 roku pacjentka przeżyła operację kolana prawego z powodu złamania rzepki, a w 1998 roku — usunięcia guzka prawej piersi (zmiana łagodna). W momencie rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem pacjentka przyjmowała Indix Combi 5 + 1,25 (peryndopryl + indapamid), amlodypinę 10 mg i preparat żelaza Tardyferon.

Przebieg dotychczasowego leczenia był następujący. Od 2009 roku pacjentka obserwowała stopniowo powiększającą się zmianę skóry okolicy łędźwiowej koloru brązowego. W dniu 15 grudnia 2011 roku wykonano zabieg operacyjny usunięcia guza okolicy łędźwiowej (poza COI — w Szpitalu w Nowym Targu). W badaniu histopatologicznym wycinka skóry grzbietu okolicy łędźwiowej: *melanoma malignum nodulare* stopień IV według Clarka; grubość 2 mm wg Breslowa, bez cech owrzodzenia zmiany. W badaniu brak było informacji na temat indeksu mitotycznego. Marginesy: górny 10 mm, dolny 17 mm, głęboki około 17 mm. W ramach stopniowania 19 stycznia 2012 roku wykonano badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emis-*

sion tomography) połączonej z tomografią komputerową (PET-TK), w którym nie stwierdzono jednoznacznych cech procesu rozrostowego przebiegającego ze zwiększonym metabolizmem glukozy. Stopień zaawansowania określono jako T2aN0M0 — IB. Chorej zaproponowano dalszą obserwację. Na tym etapie pacjentka zgłosiła się dodatkowo na kontrolę do Poradni Chirurgicznej w COI Gliwice, od 2014 roku odbywała wizyty kontrolne jedynie w miejscu zamieszkania.

Chora zgłosiła się ponownie do COI w Gliwicach w sierpniu 2016 roku. W wywiadzie podawała: postępujące osłabienie i pogłębiający się na przestrzeni 5 miesięcy ubytek wagi (w sumie 26 kg), występowanie dolegliwości bólowych w okolicy międzyłopatkowej i po prawej stronie klatki piersiowej. Z powodu zgłaszanych objawów w ośrodku w miejscu zamieszkania wykonano badanie PET-TK (22 lipca 2016 r.), w którym uwidoczniło się cechy rozsiewu choroby w postaci aktywnych metabolicznie ognisk w tkance podskórnej bocznej ściany brzucha po prawej stronie o średnicy 1 cm [maksymalna wartość znormalizowanego wskaźnika wychwyty (SUV_{max} , *standardized uptake value*) wynosiła 28,7], w nadnerczu prawym o wymiarach 38 × 24 mm (SUV_{max} 24,7), aktywnego metabolicznie nacieku w środkowej części nadbrzusza i śródbrzusza obejmującego pętle jelitowe i przylegającą część sieci z zagęszczeniami tkanki tłuszczowej wewnątrztrzewnowej (SUV_{max} 39,2). Ponadto ogniska wzmożonego wychwyty glukozy widoczne były w zakresie pętli jelita cienkiego w podbrzuszu prawym (SUV_{max} 17,0) oraz na wysokości kątnicy (SUV_{max} 10,0).

Diagnostykę uzupełniono o oznaczenie mutacji — nie wykryto mutacji p.V600E genu *BRAF*, wykonano badania laboratoryjne i zaktualizowano badania obrazowe zgodnie z kryteriami programu leczenia czerniaka przeciwciałami anti-PD1. W TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej z 22 sierpnia 2016 roku uwidoczono guzowate masy w śródbrzuszu i podbrzuszu, najpewniej o przerzutowym charakterze, oraz guz nadnercza prawego niespełniający kryteriów bogatotłuszczowego gruczolaka (ryc. 1). Nie stwierdzono rozsiewu do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (TK głowy 5 września 2016 r.). W badaniu przedmiotowym z nieprawidłowości odnotowano tachykardię (110 ud./min), obecność masywnych żyłaków podudzi i w tkance podskórnej w linii pachowej tylnej w okolicy prawego łuku żebrowego nieostro odgraniczone zgrubienie $6 \times 2,5$ cm. W badaniach laboratoryjnych podczas kwalifikacji do leczenia z odchyień stwierdzono niewielką hipalbuminemię (32,9 g/l), podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) ($2,66 \times$ GGN) oraz niedokrwistość mikrocytową ze stężeniem hemoglobiny (Hb) 8,6 g/dl przy średniej objętości krwinek czerwonych (MCV, *mean corpuscular volume*) wynoszącej 71,6 fl. Stan ogólny chorej był dość dobry (PS 1), choć zgłaszała ograniczenie tolerancji wysiłku. Mając na uwadze planowane leczenie i objawy nieskompensowanej niedokrwistości, przetoczono 1 jednostkę koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Uzyskano poprawę tolerancji wysiłku i wzrost parametrów morfologii. W dniu 16 września 2016 roku pacjentka otrzymała 1. dawkę pembrolizumabu. Już przy kolejnym pobycie chorea zgłosiła poprawę samopoczucia, lepszy apetyt, przybrała na wadze, tolerancja wysiłku była dobra, a parametry morfologii stabilne.

Przy kolejnych wizytach stan chorej ulegał dalszej poprawie, po 4. cyklu stężenie Hb znormalizowało

się, aktywność LDH zmniejszyła się do $2,3 \times$ GGN. Zmiana w tkance podskórnej była po 3. podaniu pembrolizumabu niewyczuwalna. W ocenie efektu leczenia w badaniach obrazowych po 4. podaniu stwierdzono niewielkie zmniejszenie części opisywanych zmian, przy niewielkim zwiększeniu wymiarów zmian wewnątrzotrzewnowych — w ocenie porównawczej według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST v. 1.1)* całość obrazu odpowiadała stabilizacji (ryc. 2). Chora kontynuowała leczenie.

W badaniach laboratoryjnych przed 7. dawką pembrolizumabu stwierdzono podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) ($39 \mu\text{IU/ml}$, norma: 0,35–4,94) oraz obniżenie stężeń fT3 ($1,33 \text{ pg/ml}$, norma: 1,71–3,71) i fT4 ($0,49 \text{ ng/dl}$, norma: 0,7–1,48); chorea nie zgłaszała objawów sugerujących niedoczynność tarczycy. Nie obserwowano innych działań niepożądanych prowadzonego leczenia. Włączono substytucję lewotyrosyną (Letrox w dawce $125 \mu\text{g}$) i kontynuowano terapię przeciwciałem anti-PD1. W kolejnym badaniu TK oceniającym efekt (po 8 podaniach) stwierdzono zmniejszenie opisywanych wcześniej zmian, część z nich z cechami rozpadu, odpowiedź oceniono jako stabilizację według RECIST (ryc. 3). W badaniach laboratoryjnych obserwowano dalszy spadek aktywności LDH (do $1,7 \times$ GGN w marcu 2017 r.), a po włączeniu leczenia niedoczynności tarczycy — normalizację stężeń fT3 i fT4, spadek stężenia TSH (do $14 \mu\text{IU/ml}$).

Chora otrzymała dotychczas 9 podań pembrolizumabu, kontynuuje leczenie.

Dyskusja

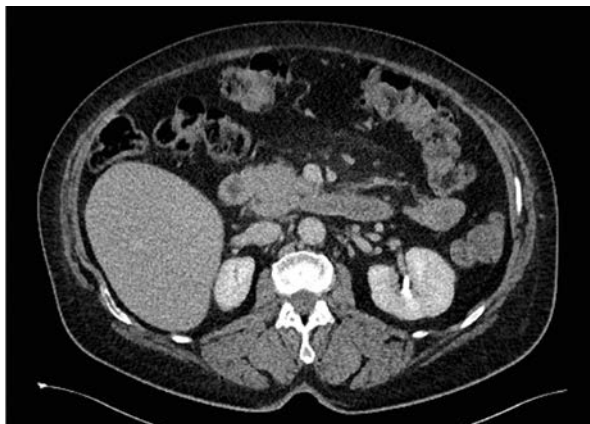
Uzyskanie maksymalnej kontroli objawów choroby i poprawa jakości życia to podstawowe cele leczenia



Rycina 1. Widoczne w tomografii komputerowej guzowate masy w śródbrzuszu i podbrzuszu — badanie przed rozpoczęciem leczenia



Rycina 2. Stabilizacja choroby po 4 podaniach pembrolizumabu



Rycina 3. Zmniejszenie opisywanych wcześniej zmian po 8 podaniach pembrolizumabu

systemowego zaawansowanej choroby nowotworowej. W opisanym przypadku dzięki zastosowaniu przeciwciała anti-PD1 udało się uzyskać skuteczną i dość szybką poprawę stanu ogólnego, mimo braku spektakularnej odpowiedzi na leczenie w badaniach obrazowych. Zaprezentowany przypadek chorej z masywnym rozsiewem w przebiegu czerniaka skóry potwierdza, że zastosowanie pembrolizumabu jest wartościową opcją terapeutyczną w tym wskazaniu klinicznym.