

Zarządzanie toksycznością immunologiczną podczas skojarzonej chemioimmunoterapii niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii w leczeniu raka płuca

Tomasz Jankowski

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin

Immunoterapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii jest wartościową opcją leczenia zaawansowanego i przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z niską ekspresją receptora PD-L1 na komórkach guza (< 50%). Toksyczność immunologiczna takiego schematu jest akceptowalna, przy prawidłowym zarządzaniu toksycznością leczenie takie można prowadzić długotrwale z dobrymi efektami w zakresie odpowiedzi. Poniżej przedstawiam opis leczenia takim schematem pacjentki z rakiem płaskonabłonkowym płuca z ekspresją PD-L1 < 1%, u której wystąpiły powikłania immunologiczne pod postacią zapalenia wątroby i zapalenia jelit, które po leczeniu pozwoliły na kontynuowanie leczenia.

Słowa kluczowe: rak płuca, niwolumab, ipilimumab, immunoterapia, toksyczność

Opis przypadku

Pacjentka, lat 58, zgłosiła się do Poradni Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie. Skierował ją lekarz rodzinny, który podejrzewał raka płuca, celem diagnostyki i kwalifikacji do leczenia. Z uwagi na utrzymujący się u kobiety uporczywy kaszel, duszność wysiłkową, spadek masy ciała o 6 kg wykonano badanie rentgenowskie klatki piersiowej, stwierdzając cień okrągły w płucu prawym. W wywiadzie nikotynizm – 30 paczkolet, reumatoidalne zapalenie stawów obecnie niewymagające leczenia, wcześniej metoteksat, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca typu 2. Wywiad rodzinny bez znaczenia.

Wykonano badanie tomografii komputerowej i stwierdzono: w segmencie 3P niejednorodna masa tkankowa najprawdopodobniej z przylegającym obszarem niedodmy o łącznym wymiarze 45 × 55 mm. Powiększone węzły chłonne przytchawicze P do wielkości 13 × 12 mm, na poziomie rozwidlenia

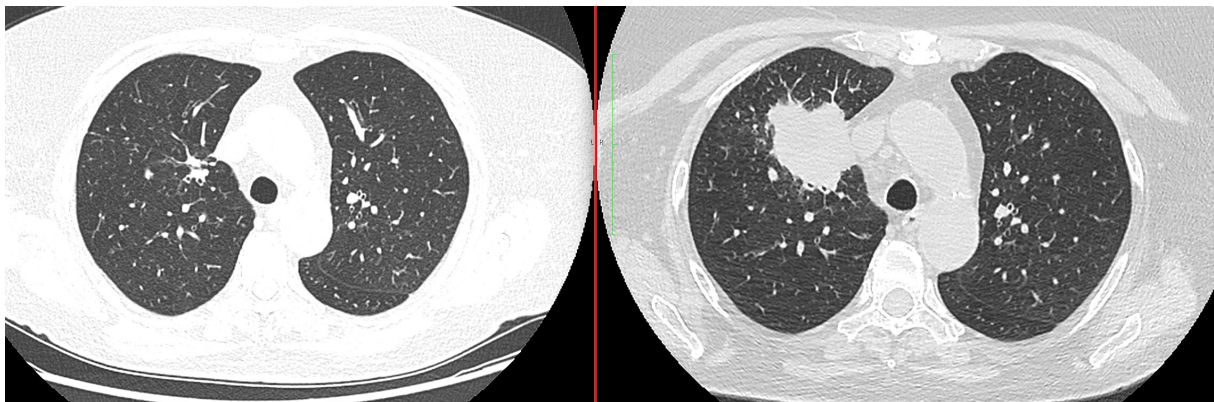
tchawicy o wymiarach 17 × 13 mm, podostrogowy o wymiarach 21 × 13 mm, we wnęcie P o wymiarach 23 × 20 mm. Płyn w prawej jamie opłucnowej. Ustalono zaawansowanie na T3N2M1a (IVA).

Pacjentkę skierowano do Oddziału Chorób Płuc Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie, gdzie podczas hospitalizacji wykonano badanie bronchoskopowe z biopsją węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą USG. W badaniu histopatologicznym: rak płaskonabłonkowy, oceniono ekspresję receptora PD-L1 na komórkach guza, wynik < 1%.

Pacjentka została skierowana i przyjęta ponownie do Oddziału Chorób Płuc celem wykonania badań i kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego. Pacjentka spełniała wszystkie kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego, zarówno badania laboratoryjne jak i elektrokardiogram w normie – bez odchyleń wykluczających z terapii. Pacjentka nie miała istotnych chorób towarzyszących

Jak cytować / How to cite:

Jankowski T. Zarządzanie toksycznością immunologiczną podczas skojarzonej chemioimmunoterapii niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii w leczeniu raka płuca. *Biuletyn PTO NOWOTWORY* 2024; 9, supl. 2: 32–34.



Rycina 1. Odpowiedź na leczenie po 15 miesiącach terapii (po prawej)

i nie zgłaszała uczuleń czy nietolerancji leków. Zakwalifikowano ją do leczenia z wykorzystaniem schematu: niwolumab i ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel) oraz profilaktycznie czynnik wzrostu granulocytów. Podczas leczenia zaobserwowano objawy toksyczności chemioterapii pod postacią granulopenii w stopniu 2 i anemii w stopniu 1, a także nudności i wymioty w stopniu 2 i wyśsienie w stopniu 2.

Po 14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia u pacjentki stwierdzono wzrost stężenia transaminaz asparaginowej i alaninowej w surowicy krwi bez wzrostu stężenia bilirubiny. Rozpoznano immunologiczne zapalenie wątroby w stopniu 2, wstrzymano podanie immunoterapii, wykluczono inne przyczyny, w tym zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C. Zastosowano sterydoterapię prednizolonem w dawce 10 mg/dz. oraz leki hepatoprotekcyjne.

Po 7 miesiącach od rozpoczęcia leczenia pacjentka zgłosiła się do Klinicznego Oddziału Ratunkowego USK4 w Lublinie z powodu nasilonych od 4 dni objawów ze strony przewodu pokarmowego (3–4 luźne stolce dziennie, dolegliwości bólowe w śródbzruszu), wstępnie rozpoznano immunologiczne zapalenie jelit w stopniu 2, wstrzymano leczenie immunokompetentne, pacjentkę hospitalizowano w Oddziale Chorób Płuc USK4. W wykonanym badaniu kolonoskopowym: błona śluzowa jelita grubego na całym odcinku obrzęknięta, zaczerwieniona, pozbawiona rysunku naczyniowego z wybroczynami oraz owrzodzeniami. Pobrano wycinki z błony śluzowej jelita grubego (obraz mikroskopowy odpowiada *focal active colitis*). Wykluczono infekcję *Clostridium difficile* i inne.

Z uwagi na rozpoznanie powikłania immunologicznego zastosowano sterydoterapię prednizolonem w dawce wstępnie 50 mg/dz., następnie zredukowano ją o 10 mg co 7 dni. Po 4 tygodniach takiego leczenia i ustąpieniu objawów zdecydowano o kontynuacji leczenia z zastosowaniem niwolumabu w monoterapii, rezygnując z ipilimumabu.

W kontrolnym badaniu TK po 3 miesiącach stwierdzono uzyskanie częściowej odpowiedzi wg. kryteriów RECIST 1.1 (guz 21 mm). Odpowiedź utrzymuje się w kolejnych badaniach

obrazowych, obecnie po 15 miesiącach — prawie całkowita odpowiedź (ryc. 1).

Dyskusja

W otwartym, wieloośrodkowym, badaniu z randomizacją III fazy CheckMate 9LA [1] porównywano skuteczność podwójnej immunoterapii w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii vs. chemioterapia. Udokumentowano korzyść z zastosowania podwójnej immunoterapii w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii w odniesieniu do założonych punktów końcowych badania w całej analizowanej populacji. Wyniki tego badania doprowadziły do zarejestrowania schematu niwolumab + ipilimumab w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii u chorych na zaawansowanego bądź przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Poza skutecznością przedmiotem oceny badania było także bezpieczeństwo. Profil bezpieczeństwa podwójnej immunoterapii w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii odpowiadał znanym profilom bezpieczeństwa immunoterapii i chemioterapii stosowanych w leczeniu pierwszej linii chorych na NDRP. Działania niepożądane prowadzące do odstawienia jednego ze składników terapii wystąpiły w obu badanych grupach. U pacjentów otrzymujących podwójną immunoterapię w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii działania niepożądane prowadzące do zgonu stanowiły niewielki odsetek (2%), a poważne działania niepożądane dotyczyły około 30% chorych [1]. Porównując profil bezpieczeństwa i toksyczności w obu grupach pacjentów, można zauważyć, że działania niepożądane związane ze stosowaniem chemioterapii, takie jak niedokrwistość, neutropenia, łysienie, małopłytkowość czy neuropatia obwodowa, znacznie częściej występowały u osób poddanych samej chemioterapii. W grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone odnotowywano przeważnie działania niepożądane związane z immunoterapią w stopniu 1 i 2, rzadziej w stopniu 3 i 4. Obejmowały one głównie działania niepożądane ze strony skóry, zaburzenia endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe oraz wątrobowe.

W zaprezentowanym podczas tegorocznego zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) abstrakcie [2] przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji z badania III fazy CheckMate 9LA. Zawierały one uaktualnione dane dotyczące profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności leczenia u pacjentów, u których leczenie zostało przerwane z powodu działań niepożądanych. Okazało się, że w zakresie czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych, u których konieczne było zakończenie leczenia z powodu objawów toksyczności, wyniki były początkowo porównywalne, a wraz z czasem trwania badania znacznie lepsze niż wyniki pacjentów, którzy ukończyli zaplanowaną terapię, i u których nie odnotowano działań niepożądanych.

Wnioski

Immunoterapia niwolumabem i ipilimumabem skojarzona z dwoma cyklami chemioterapii jest wartościową opcją leczenia zaawansowanego i przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z niską ekspresją receptora PD-L1 na komórkach

guza (< 50%). Toksyczność immunologiczna takiego schematu jest akceptowalna. Przy prawidłowym zarządzaniu toksycznością leczenie takie można prowadzić długotrwale z dobrymi efektami w zakresie odpowiedzi. Opisane powyżej postępowanie przy toksycznościach wykazuje, że możliwe jest długotwale utrzymywanie immunoterapii pomimo występujących działań niepożądanych, a co za tym idzie uzyskanie dobrych efektów terapeutycznych.

Tomasz Jankowski

e-mail: tjankowski.onkolog@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Reck M, Ciuleanu TE, Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl): 9501–9501, doi: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9501.
2. Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Five-year outcomes with first-line (1L) nivolumab + ipilimumab + chemotherapy (N + I + C) vs C in patients (pts) with metastatic NSCLC (mNSCLC) in CheckMate 9LA. *J Clin Oncol.* 2024; 42(16_suppl): 8560–8560, doi: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.8560.