

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory



KOMPETENTNI W IMMUNOTERAPII

— program edukacyjny Sekcji
Immuno-onkologii Polskiego
Towarzystwa Onkologicznego

Zeszyt 1 — leczenie skojarzone
w przypadkach klinicznych

pod redakcją
Bożeny Cybulskiej-Stopy



Suplement
2/2024

Nowotwory. Journal of Oncology – indeksacja:
Scopus, EMBASE, Google Scholar, CrossRef, 100 punktów MEiN

OPDIVO
(niwolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

**+ 2 CYKLE CHEMIOTERAPII
W PIERWSZEJ LINII LECZENIA NDRP***

ASCO
2024

Badanie CheckMate 9LA 5-letnie dane

**Potwierdzona skuteczność w populacji
pacjentów z ekspresją PD-L1<1%**

5-letni
wskaźnik OS**

22%

vs. 8%
(chemioterapia)

Mediana OS***

17,7 m-ca

vs. 9,8 m-ca
(chemioterapia)

Co 5. pacjent żyje nadal po 5 latach

Reck et al. Five-Year outcomes CheckMate 9LA; ASCO 2024, Poster Number 8560
* Niedrobnokomórkowy rak płuca
** OS - przeżycie całkowite
*** Mediana czasu przeżycia całkowitego

7356-PL-2400183_06.2024

Skrócona informacja
o leku OPDIVO®



Skrócona informacja
o leku YERVOY®



Bristol Myers Squibb®

Al. Armii Ludowej 26, 00-609 Warszawa

tel. 22 260 64 00
e-mail: kontakt.bmspoland@bms.com
Informacja medyczna: tel. 22 260 64 04
e-mail: informacja.medyczna@bms.com
bmsportal.pl

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

Redaktor naczelny

Wojciech M. Wysocki

Redaktorzy sekcji

Marta Mańczuk — *Epidemiologia nowotworów*

Paweł Koczkodaj — *Profilaktyka nowotworów i zdrowie publiczne*

Andrzej L. Komorowski — *Nowotwory wątroby*

Aleksandra Kapała — *Żywność kliniczne w onkologii*

Konsultant ds. statystyki: Michał Ordak

Rada redakcyjna

M. Baum (Wielka Brytania)

B. Bobek-Billewicz

L. Cataliotti (Włochy)

M. Dębiec-Rychter (Belgia)

J. Didkowska

R. Duchnowska

R. Dziadziuszko

A. Eggermont (Francja)

J. Fijuth

K. Herman

S. Grodecka-Gazdecka

J. Jassem

A. Jeziorski

A. Kawecki

R. Kordek

M. Krawczyk

M. Krzakowski

J. Kuźdżał

M. Litwiniuk

A. Maciejczyk

B. Maciejewski

S. Mrowiec

A. Nasierowska-Guttmejer

Z.I. Nowecki

J. Overgaard (Dania)

J. Piekarski

W. Polkowski

J. Reguła

R. Rosell (Hiszpania)

P. Rutkowski

B. Sas-Korczyńska

M.I. Saunders (Wielka Brytania)

J.A. Siedlecki

E. Sierko

K. Składowski

I.E. Smith (Wielka Brytania)

H.D. Suit (Kanada)

R. Suwiński

I. Tannock (Kanada)

A. Turrisi (USA)

C.J.H. van de Velde (Holandia)

J.B. Vermorken (Belgia)

J. Walewski

M. Wełnicka-Jaśkiewicz

P. Wysocki

Redaktor honorowy

Edward Towpik

Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Nowotwory

dwumiesięcznik

oficjalny organ



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
ONKOLOGICZNEGO



Narodowy
Instytut
Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy

czasopismo



POLSKIEGO TOWARZYSTWA
CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ

Redaktor prowadząca: Aleksandra Cielecka

Journal Club: Anna Kowalczyk, Ewa Szutowicz-Zielińska, Magdalena Dróżka

Adres redakcji:

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Adres korespondencyjny:

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1
30-705 Kraków
pokój 309
tel. 512 177 774
e-mail: redakcja@nowotwory.edu.pl
www.nowotwory.edu.pl

Adres wydawcy:

VM Media Group sp. z o.o.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk
tel. (48) 58 320 94 94, faks (48) 58 320 94 60
e-mail: viamedica@viamedica.pl, www.viamedica.pl

ISSN: 2543-5248

e-ISSN: 2543-8077



23-0660.011.001

**KOMPETENTNI
W IMMUNOTERAPII**
— program edukacyjny Sekcji Immunoonkologii
Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

**Zeszyt 1 — leczenie skojarzone
w przypadkach klinicznych**

pod redakcją
Bożeny Cybulskiej-Stopy

1588N Opdivo

OPDIVO
(nivolumab)



YERVOY
(ipilimumab)

SZACH I MAT

REKORDOWY OS PO 8 LATACH OBSERWACJI^{1,2,3}

**NIESKOŃCZENIE
DOBRA WIADOMOŚĆ
DLA PACJENTÓW Z RCC**



Skrócona informacja
o leku OPDIVO®



Skrócona informacja
o leku YERVOY®

7356-PL-2400241_08-2024

1. Motzer RJ et al. N Engl J Med 2018;378:1277-1290

2. Motzer RJ et al. Cancer 2022;128:2085-2097

3. Tannir NM et al. J Clin Oncol 2024;42: (suppl 4; abstr 363)

OS - Overall survival; całkowite przeżycie

RCC - Renal cell carcinoma; rak nerkowokomórkowy

Spis treści

KOMPETENTNI W IMMUNOTERAPII — program edukacyjny Sekcji Immunoonkologii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego	1
Sekcja Immunoonkologii	2
Wprowadzenie / Introduction	3
<i>Bożena Cybulska-Stopa</i>	
Opisy przypadków / Case reports	
Chory na zaawansowanego raka żołądka z przerzutami do wątroby w trakcie terapii folfox + niwolumab	7
<i>Zbyszko Chowaniec</i>	
Komentarz / Commentary	10
<i>Jacek Mackiewicz</i>	
Długotrwała odpowiedź na niwolumab, ipilimumab i dwa cykle chemioterapii u chorej na gruczolakoraka płuca	11
<i>Katarzyna Stencel</i>	
Komentarz / Commentary	15
<i>Adam Maciejczyk</i>	
Całkowita remisja przerzutowego raka żołądka u pacjentki z mutacją germinalną XPC i współistniejącym rakiem odbytnicy, leczonej niwolumabem	16
<i>Paweł M. Potocki, Patrycja Mrowczyk, Maria Rozpłoch-Sapa, Anna Grochowska</i>	
Komentarz / Commentary	21
<i>Bożena Cybulska-Stopa</i>	
Bezpieczeństwo stosowania skojarzonej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych według schematu: niwolumab + relatlimab (anty-PD-1/anty-LAG-3) czerniaka skóry (PD-L1 < 1%, z dodatnią mutacją BRAFV600) w stadium rozsiewu	22
<i>Katarzyna Hetman</i>	
Komentarz / Commentary	25
<i>Anna M. Czarnecka</i>	
Skuteczne zastosowanie ipilimumabu z niwolumabem w 1. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	27
<i>Daria Tusień-Malecka, Jacek Mackiewicz</i>	
Komentarz / Commentary	30
<i>Anna M. Czarnecka</i>	
Zarządzanie toksycznością immunologiczną podczas skojarzonej chemioimmunoterapii niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii w leczeniu raka płuca	32
<i>Tomasz Jankowski</i>	
Komentarz / Commentary	35
<i>Adam Maciejczyk</i>	

Zastosowanie ipilimumabu z niwolumabem w 1. linii leczenia rozlanego jasnokomórkowego raka nerki	36
<i>Adriana Stryczyńska-Mirocha, Martyna Mirocha</i>	
Komentarz / Commentary	39
<i>Jacek Mackiewicz</i>	
Skuteczność leczenia ipilimumabem z niwolumabem u 47-letniej pacjentki z zaawansowanym czerniakiem skóry i zapaleniem wątroby indukowanym immunoterapią	40
<i>Ewa Pasieka, Marek Ziobro</i>	
Komentarz / Commentary	43
<i>Grażyna Kamińska-Winciorek</i>	



KOMPETENTNI W IMMUNOTERAPII

— program edukacyjny Sekcji Immunoonkologii Polskiego Towarzystwa Onkologicznego

Szanowni Państwo,

oddajemy w Państwa ręce pierwszy zeszyt zawierający opisy przypadków chorych poddawanych immunoterapii. Mamy nadzieję, że materiał ten — napisany przez lekarzy praktyków, którzy na co dzień stosują inhibitory punktów kontrolnych i borykają się z różnymi problemami z tym związanymi — będzie stanowił cenne źródło informacji i pomoże w skutecznym i bezpiecznym prowadzeniu chorych w trakcie immunoterapii.

Jednocześnie serdecznie zapraszamy wszystkich zainteresowanych do współpracy i pomocy w ramach działalności naszej Sekcji Immunoonkologii PTO. Sekcja Immunoonkologii jest pierwszą sekcją powstałą w strukturach Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Sekcja działa i rozwija się dzięki uprzejmości prof. dr. hab. n. med. Piotra Rutkowskiego — Przewodniczącego PTO, za co jesteśmy niezmiernie wdzięczni.

Do zadań sekcji należy:

- tworzenie zaleceń i wytycznych dotyczących immunoterapii u chorych na nowotwory, w szczególności w zakresie bezpieczeństwa immunoterapii;
- prowadzenie działań edukacyjnych w zakresie wskazań do stosowania immunoterapii, kwalifikacji do leczenia oraz postępowania w przypadku działań niepożądanych;
- ocena możliwości poddawania immunoterapii chorych na nowotwory w Polsce, w szczególności badanie wykorzystania oraz zakresu stosowania immunoterapii w Polsce w stosunku do refundacji i rekomendacji przygotowanych przez towarzystwa naukowe.

Jeszcze raz serdecznie zapraszamy do współpracy w ramach naszej Sekcji.

Z wyrazami szacunku
Przewodnicząca Sekcji Immunoonkologii
dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa, prof. Politechniki Wrocławskiej
bozena.cybulska@dcopih.pl

Sekcja Imunoonkologii

Przewodnicząca Sekcji



dr hab. n. med. Bożena Cybulska-Stopa,
prof. Politechniki Wrocławskiej; onko-
log kliniczny
*Katedra Onkologii i Hematologii, Wydział
Medyczny Politechniki Wrocławskiej
Oddział Onkologii/Chemioterapii, Dolno-
śląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii
i Hematologii we Wrocławiu*

Członkowie Zarządu Sekcji



prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel;
hematolog, transplantolog kliniczny
*Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohema-
tologii, Narodowy Instytut Onkologii im.
Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy
Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach*

Zastępca Przewodniczącej



prof. dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka;
biolog molekularny, onkolog kliniczny
*Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Narodowy Insty-
tut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-
Curie — Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie
Polska Akademia Nauk*



prof. dr hab. n. med. Adam Maciejczyk;
radioterapeuta onkolog
*Klinika Radioterapii, Uniwersytet Medycz-
ny we Wrocławiu
Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Cen-
trum Onkologii, Pulmonologii i Hemato-
logii we Wrocławiu*

Sekretarz Sekcji



prof. dr hab. n. med. Grażyna Kamińska-
Winciołek; specjalista dermatolog,
dermatoonkolog
*Zespół ds. Raka i Czerniaka Skóry, Klini-
ka Transplantacji Szpiku i Onkohema-
tologii, Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy
Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach*



prof. dr hab. n. med. Jacek Mackiewicz;
onkolog kliniczny
*Klinika Onkologii Klinicznej i Doświad-
czalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet
Medyczny w Poznaniu
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowo-
tworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii
w Poznaniu*

Bożena Cybulska-Stopa

Katedra Onkologii i Hematologii, Wydział Medyczny Politechniki Wrocławskiej
Oddział Onkologii/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu

Wiek XXI przyniósł przełom w leczeniu onkologicznym z uwagi na zmianę strategii leczenia polegającej na walce z chorobą nowotworową poprzez aktywację układu odpornościowego. Okrycia związane z działaniem inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*) spowodowały rewolucję w leczeniu onkologicznym i przyczyniły się do znacznego wydłużenia czasu przeżycia chorych na nowotwory, a w części przypadków nawet do ich całkowitego wyleczenia. Obecnie przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) lub/i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zostały zarejestrowane przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) oraz anty-PD-1/PD-L1 (*anti-programmed cell death 1/ligand 1*), do których należą:

- anty-CTLA-4: ipilimumab, tremelimumab;
- anty-PD-1: niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab, retifanlimab, tislelizumab, toripalimab;
- anty-PD-L1: atezolizumab, atezolizumab podskórny, awelumab, durwalumab;
- połączenie anty-CTLA-4 z anty-PD-1: ipilimumab z niwolumabem;
- połączenie anty-PD-1 z LAG-3: niwolumab z relatlimabem [1].

Wskazania rejestracyjne poszczególnych leków przedstawiono w tabeli 1.

Tym co należy podkreślić jest fakt, że w ciągu niespełna 7 lat zastosowanie ICIs zwiększyło się ponad 28 razy — z 1,54% w 2011 roku do 43,63% w 2018 roku. Zwiększył się również odsetek odpowiedzi na ICIs u chorych na nowotwory — w 2011 roku

(tylko ipilimumab) wynosił on 0,14%, w 2015 roku wzrósł do 5,86%, a w 2018 roku do 12,46% [2].

Niestety, stosowanie ICIs wiąże się również z występowaniem swoistych toksyczności — tak zwanych powikłań immunologicznych (irAEs, *immune-related adverse events*). Uważa się, że za rozwój irAEs są odpowiedzialne te same mechanizmy, za pomocą których ICIs wywierają działanie przeciwnowotworowe — a mianowicie aktywowane limfocyty T wymykające się ośrodkowej kontroli z powodu zahamowania punktów kontrolnych układu odpornościowego [1, 3, 4]. Rozważane są również inne mechanizmy powstawania irAEs, w tym rozprzestrzenianie się epitopów i dysbioza (zmiana mikroflory naturalnej), które powodują, że produkty pochodzące z mikrobioty są ekspozowane na wrodzone komórki odpornościowe, prowadząc do samoaktywacji tych ostatnich [5]. Powikłania immunologiczne, związane z aktywacją układu immunologicznego, mogą dotyczyć każdego narządu lub układu. Nierzadko zdarza się również, że irAEs pojawiają się w kilku narządach równocześnie. Dodatkowo irAEs mogą występować na różnym etapie leczenia (często nawet po zakończeniu immunoterapii), co stanowi znaczny problem terapeutyczny [6]. Niezwykle ważne jest więc stałe monitorowanie chorych pod kątem wystąpienia irAEs i podejmowanie odpowiednich działań natychmiast w momencie ich wystąpienia. Szczególnie wobec potwierdzenia w najnowszych badaniach, że wystąpienie irAE w trakcie terapii jest dobrym czynnikiem rokowniczym, co stanowi wyzwanie dla całego personelu medycznego, aby jak najbezpieczniej przeprowadzić chorego przez ten trudny czas, kiedy dochodzi do rozwoju toksyczności immunologicznej.

Tabela 1. Obecnie zarejestrowane inhibitory punktów kontrolnych (ICIs, immune checkpoint inhibitors) wraz ze wskazaniami

WSKAZANIE/ROK	2011	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Czerniak	IPI (2L)	PEMBRO (2L), NIVO (2L)	NIVO + IPI (1L), PEMBRO (1, 2L)	PEMBRO (2L), ATEZO (2L)	NIVO (adj. III) PEMBRO + CHT (1L)	DURVA (adj.) PEMBRO + CHT (1L) ATEZO + BEVA + CHT (1L)	PEMBRO (adj. III) ATEZO + CHT (1L)	ATEZO + COBI + VEMU (1L) NIVO + IPI + CHT (1L) NIVO + IPI (1L)	PERMBRO (adj. IIB, C) ATEZO (adj.)	NIVO + RELA(1L) TEBENTA FUSP (czerniak gałki ocznej)	NIVO (adj. IIB, C) PEMBRO (adj.)	
NSCLC		NIVO (2L), PEMBRO (2L)	NIVO (2L), PEMBRO (2L)	ATEZO (2L)	PEMBRO (1L) ATEZO (2L)	DURVA (adj.) PEMBRO + CHT (1L) ATEZO + BEVA + CHT (1L)	PEMBRO (1L) ATEZO + CHT (1L)	NIVO + IPI + CHT (1L) NIVO + IPI (1L)	CEMPLIMAB (1L) ATEZO (adj.)	NIVO + CHT (adj.) DURVA + TREME + CHT (1L) CEMI + CHT (1L)	PEMBRO (adj.) PEMBRO (adj.) /neoadj.)	
Chłoniak złośliwy				NIVO (2L)	PEMBRO (2L)	PEMBRO (2L)		PEMBRO (2L)				
HNSCC				PEMBRO (2L) NIVO (2L)			PEMBRO (1L) PEMBRO + CHT (1L)					
Rak Merkla					AVELUMAB (2L) PEMBRO (2L)	PEMBRO (1L)					RETIFANLIMAB (1L)	
Nowotwory MSI-H lub dMMR					PEMBRO (2L)							
Rak jelita grubego					NIVO (2L)	NIVO + IPI (3L)		PEMBRO (1L)				
Rak żołądka					PEMBRO (3L) — wycofany				NIVO + CHT (1L) PEMBRO + TRANSTUZUMAB + CHT (1L)			
Rak wątrobowo-komórkowy					NIVO (2L) — wycofany	PEMBRO (2L)		NIVO + IPI (2L) ATEZO + BEVA (1L)		DURVA + TREME (1L)		
Rak szyjki macicy					PEMBRO (2L)	PEMBRO (2L)			PEMBRO + CHT ± BEVA (1L)		PEMBRO + CHT (III-IVA)	
SCLC						NIVO (3L)	ATEZO + CHT (1L)	DURVA + CHT (1L)				
Rak płaskonabłonkowy skóry						CEMPLIMAB (1L)	PEMBRO (3L) — wycofany	PEMBRO (1L)				



Tabela 1 cont. Obecnie zarejestrowane inhibitory punktów kontrolnych (ICIs, immune checkpoint inhibitors) wraz ze wskazaniami

WSKAZANIE/ROK	2011	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
<i>Alveolar soft part sarcoma</i>										ATEZO (1L)		
Rak podstawnokomórkowy skóry									CEMPILIMAB (2L)			
Rak dróg żółciowych										DURVA + CHT (1L)	PEMBRO + CHT (1L)	
Rak pęcherza moczowego				ATEZO (2L) — wycofany	NIVO (2L) ATEZO (1L)			AVELUMAB (1L) PEMBRO (2L)	PEMBRO (1L) NIVO (adj)	PEMBRO + + ENFORTUMAB (1L)		NIVO + CHT (1L)
Rak piersi							ATEZO + CHT(1L) — wycofany		PEMBRO + CHT (1L) PEMBRO + CHT (adj)			
dMMR									DOSTARLIMAB (2L)			
Rak endometrium									DOSTARLIMAB (2L) PEMBRO + LENNA (2L)	PEMBRO (2L)	DOSTARLIMAB + + CHT (1L)	PEMBRO + + CHT(1L)
Rak przetyku									NIVO + RTH-CHT (adj) PEMBRO + CHT (1L) NIVO + CHT (1L)	NIVO (2L)		TISLELIZUMAB (2L)
Międzybłoniak												
Rak nosogardła												TORIPALMAB + + CHT (1L)
Chłoniaki niezłaznicze												
Rak nerki												

Tabela 1 cont. Obecnie zarejestrowane inhibitory punktów kontrolnych (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*) wraz ze wskazaniami

WSKAZANIE/ROK	2011	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
TMB-high cancer												

1L — pierwsza linia leczenia; 2L — druga linia leczenia; 3L — trzecia linia leczenia; IPI — ipilimumab; PEMBO — pembrolizumab; NIVO — nivolumab; ATEZO — atezolizumab; CHT — chemioterapia; DURVA — durwalumab; adj. — adjuwant; neoadj. — neoadjuwant; VEMU — wemurafenib; COBI — kobimezynib; RELA — relatlimab; TREME — tremelimumab; CEMI — cemiplimumab; NSCLC (*non small cell lung cancer*) — rak niedrobnokomórkowy płuca; HNSCC (*head and neck squamous cell carcinoma*) — rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; dMMR/MSI-H (*deficient mismatch repair/microsatellite instability*) — niedobór funkcji naprawy niedopasowań DNA/wysoka niestabilność mikrosatelitarna; TMB-high cancer (*tumor mutation burden-high cancer*) — obciążenie mutacjami nowotworowymi

Piśmiennictwo

1. Cybulska-Stopa B, Czarnecka A, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P. Bezpieczeństwo immunoterapii – zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Biblioteka czasopisma „Onkologia w praktyce klinicznej”, wydanie 3. Via Medica, Gdańsk 2024.
2. Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(5): e192535, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2535, indexed in Pubmed: 31050774.
3. Cybulska-Stopa B, Ziętek M, Czarnecka AM, et al. Development of immunity-related adverse events correlates with baseline clinical factors, survival and response to anti-PD-1 treatment in patients with inoperable or metastatic melanoma. *J Dermatolog Treat*. 2022; 33(4): 2168–2174, doi: 10.1080/09546634.2021.1937477, indexed in Pubmed: 34057374.
4. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 306, doi: 10.1186/s40425-019-0805-8, indexed in Pubmed: 31730012.
5. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: 10.1093/annonc/mdx225, indexed in Pubmed: 28881921.
6. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16(9): 563–580, doi: 10.1038/s41571-019-0218-0, indexed in Pubmed: 31092901.

Chory na zaawansowanego raka żołądka z przerzutami do wątroby w trakcie terapii folfox + niwolumab

Zbyszko Chowaniec

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii, Wrocław

Rak żołądka stanowi istotny problem kliniczny w Polsce, a możliwości terapeutyczne pacjentów — szczególnie w IV stopniu zaawansowania tej choroby, w ostatnich latach uległy poprawie. Ma to związek z wprowadzeniem do terapii leków celowanych oraz inhibitorów punktów kontrolnych. Lekiem o udowodnionej skuteczności w pierwszej linii leczenia w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny oraz fluoropirymidynę jest niwolumab (inhibitor punktu kontrolnego). W poniższym artykule przedstawiono opis przypadku chorego z rozpoznaniem niskozróżnicowanego raka gruczołowego żołądka w IV stopniu zaawansowania w rozsiewie do wątroby oraz węzłów chłonnych, u którego po zastosowaniu chemioterapii w połączeniu z immunoterapią uzyskano znaczną korzyść terapeutyczną.

Słowa kluczowe: rak żołądka, niwolumab, immunoterapia

Wprowadzenie

Szacuje się, że zachorowalność na nowotwór złośliwy żołądka w Polsce wynosi ok. 5000 przypadków rocznie [1]. Nowotwór ten zajmuje 5. miejsce pod względem zachorowalności na choroby nowotworowe na świecie i jest 4. co do częstości przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych. Niemal 2-krotnie częściej występuje u mężczyzn. Choć w ostatnich latach zachorowalności i umieralności z powodu raka żołądka ma tendencję spadkową, to nadal stanowi poważny problem społeczny i ekonomiczny. Wśród czynników ryzyka wymienia się m.in. zakażenie *H.pylori*, czynniki dietetyczne, palenie papierosów oraz nadużywanie alkoholu [2].

Najczęstszym typem tego nowotworu jest gruczolakorak, stanowi 95% nowotworów wywodzących się z żołądka [3]. Z uwagi na brak wczesnych objawów, najczęściej rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym [4]. Najczęstszymi miejscami występowania przerzutów raka żołądka jest wątroba, otrzewna, płuca i kości [5]. Dokonania współczesnej medycyny znacznie poprawiły rokowanie pacjentów z zaawansowanym

rakiem żołądka, a wprowadzenie do leczenia przeciwciał monoklonalnych oraz immunoterapii zrewolucjonizowało sposób prowadzenia terapii tego nowotworu.

Opis przypadku

W artykule przedstawiono opis przypadku chorego z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka, u którego zastosowanie chemioterapii w połączeniu z immunoterapią pozwoliło uzyskać częściową odpowiedź na leczenie i znacznie zmniejszyć objawy związane z chorobą.

67-letni pacjent od około roku zgłaszał ból oraz pieczenie w nadbrzuszu. Dolegliwościom towarzyszyła utrata masy ciała około 12 kilogramów w ciągu roku bez uchwytnej przyczyny. W związku ze zgłaszanymi objawami w czerwcu 2023 roku wykonano gastroskopię, w której stwierdzono rozległy, okrężny naciek obejmujący trzon żołądka sięgający do okolicy podwypustowej. W wykonanej wówczas biopsji stwierdzono nacieki niskozróżnicowanego *HER2*-ujemnego gruczolakoraka żołądka o stopniu złośliwości G3. W wykonanych dodatkowych

Jak cytować / How to cite:

Chowaniec Z. *Chory na zaawansowanego raka żołądka z przerzutami do wątroby w trakcie terapii folfox + niwolumab*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2024;9, supl. 2: 7–9.

badaniach molekularnych CPS wyniósł 100. W tomografii komputerowej z lipca 2023 roku stwierdzono pogrubienie ściany żołądka do 21 mm na długości około 70 mm, ponadto powiększone węzły chłonne wnęki wątroby, okołotrzustkowe, wzdłuż krzywizny żołądka oraz okołoaortalne o wymiarach maksymalnie do 22 mm. W wątrobie opisano dwie zmiany przerzutowe o wielkości 28 mm w segmencie 2 oraz 38 mm w segmencie 8 wątroby.

Z uwagi na zaawansowanie choroby pacjent zakwalifikowany został do paliatywnej chemioterapii folfox w połączeniu z niwolumabem. We wrześniu 2023 roku wykonano tomografię komputerową celem monitorowania leczenia. Wykazano w niej dalszą progresję zasięgu nacieku trzonu żołądka — okrężne pogrubienie trzonu żołądka do 21 mm na długości 85 mm z naciekiem okolicznej tkanki tłuszczowej. Nadal opisywane były powiększone węzły chłonne w obszarze badania do 22 mm oraz dwie zmiany przerzutowe w wątrobie o wymiarach 3,6 cm × 2,6 cm w segmencie 2 oraz 4 cm × 2,3 cm w segmencie 8 — co wskazywało na dalszą progresję choroby. W badaniach laboratoryjnych notowano niedokrwistość z poziomem hemoglobiny 11,4 g/dl (norma 14–18 g/dl) oraz leukocytozę 11,4 tys. g/l (norma 4–10 g/l).

We wrześniu 2023 roku pacjent otrzymał pierwszy kurs terapii folfox z niwolumabem. Tolerancja leczenia była dobra. W 3. kursie terapii w badaniach laboratoryjnych notowano normalizację poziomu leukocytów, wzrost wartości Hgb do 12,6 g/dl. W wykonanym w listopadzie 2023 roku badaniu kontrolnym TK stwierdzono stabilny obraz nacieku żołądka, węzły chłonne uległy zmniejszeniu do 17 mm, zmiany w wątrobie były wyraźnie mniejsze: w segmencie 2 o wymiarach 2,2 cm × 1,8 cm (poprzednio 3,6 × 2,6 cm), w segmencie 8 — 1,9 cm × 1,5 cm (poprzednio 4 cm × 2,3 cm) — w ocenie radiologicznej stwierdzono częściową odpowiedź (PR, *partial response*). Z uwagi na korzyść z zastosowanej terapii pacjent zakwalifikowany został do jej kontynuacji. W wykonanym kontrolnie badaniu tomografii w lutym 2024 roku nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z badaniem z listopada 2023 roku. Pacjent kontynuuje leczenie.

Podczas 9. kursu chemioterapii pacjent rozwinął objawy nadwrażliwości na oksaliplatynę. W trakcie podawania leku po około 50 ml wlewu odczuwał dreszcze, wystąpiło zaczerwienienie skóry twarzy oraz dekoltu. Ponadto zgłaszał uczucie ucisku w klatce piersiowej. Z uwagi na objawy nadwrażliwości wlew oksaliplatyny wstrzymano. Podano leki przeciwhistaminowe, 50 mg hydrokortyzonu, paracetamol dożylnie oraz intensywnie nawadniano chorego, uzyskując ustąpienie objawów. Z uwagi na stabilizację choroby w badaniach obrazowych, przy równoczesnych powikłaniach chemioterapii, zdecydowano o kontynuacji leczenia niwolumabem w monoterapii.

W badaniach laboratoryjnych notowano stabilną niedokrwistość z wartością Hgb około 12 g/dl. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej w maju 2024 roku stwierdzono

dalszą niewielką regresję wielkości węzłów chłonnych do 16 mm (poprzednio do 17 mm) oraz stabilny obraz nacieku w obrębie tronu żołądka. Zmiana segmentu 2 wątroby pozostaje stabilna o wielkości 22 mm, w segmencie 8 opisano dalsze zmniejszenie się wymiarów zmiany przerzutowej do 15 mm (poprzednio 19 mm). Tolerancja leczenia pozostaje dobra, nie obserwuje się powikłań związanych z prowadzoną immunoterapią.

Dyskusja

Rekomendowany schemat leczenia zaawansowanego raka żołądka opiera się o chemioterapię zawierającą pochodne preparatów platyny oraz fluoropirymidynę. U pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami celem optymalnego doboru leczenia w pierwszej linii terapii systemowej, należy ocenić status receptora *HER2* i ekspresję białka PD-L1, biorącego udział w odpowiedzi immunologicznej, którą wyraża się wskaźnikiem CPS (*combined positive score*) [6, 7]. Badania te umożliwiają ocenę czy zastosowanie leków celowanych lub immunoterapii w połączeniu z klasyczną chemioterapią może pozytywnie wpłynąć na efekty terapeutyczne [8]. Przy optymalnym wyborze 1. linii terapii zaawansowanego raka żołądka należy brać pod uwagę nie tylko skuteczność, ale również ewentualne przeciwwskazania, stan ogólny chorego oraz jakość życia i akceptowalność przez niego sposób leczenia [6].

Profil bezpieczeństwa leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych jest znany, a połączenie leków z tej grupy z chemioterapią jest skuteczne, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [9]. Reakcja nadwrażliwości na oksaliplatynę jest dobrze znana i występuje wg różnych doniesień u 10–25% pacjentów [10]. Nadwrażliwość może wystąpić w każdym momencie leczenia, jednak najczęściej występuje po otrzymaniu 6 cykli terapii [11]. W momencie wystąpienia nadwrażliwości na oksaliplatynę stosuje się leki antyhistaminowe oraz kortykosteroidy [12]. W przypadku braku możliwości kontynuacji chemioterapii zastosowanie podtrzymującej immunoterapii w monoterapii może wiązać się z wydłużeniem odpowiedzi na 1. linię leczenia systemowego, korzystnie wpływać na OS, PFS oraz wydłużyć czas do momentu konieczności zastosowania chemioterapii kolejnej linii leczenia [9].

Wnioski

W opisanym przypadku stosowanie niwolumabu w połączeniu z chemioterapią wiązało się ze zmniejszeniem zmian przerzutowych, ustąpieniem objawów związanych z chorobą, przy dobrej tolerancji leczenia. Wystąpienie nadwrażliwości na oksaliplatynę skłoniła lekarzy do zakończenia leczenia chemioterapią klasyczną i kontynuacji immunoterapii. Takie postępowanie było bezpieczne dla pacjenta, w tym przypadku umożliwiło kontynuację leczenia i wiąże się z uzyskaniem dalszej kontroli choroby.

Zbyszko Chowaniec

e-mail: zbyszko.chowaniec@dcopih.pl

Piśmiennictwo

1. <https://onkologia.org.pl/>.
2. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(12): 1187–1203, doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187, indexed in Pubmed: 35431510.
3. Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(16): 2452–2468, doi: 10.3748/wjg.v29.i16.2452, indexed in Pubmed: 37179585.
4. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38, doi: 10.5114/pg.2018.80001, indexed in Pubmed: 30944675.
5. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(32): 52307–52316, doi: 10.18632/oncotarget.10740, indexed in Pubmed: 27447571.
6. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1005–1020, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004, indexed in Pubmed: 35914639.
7. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(2): 167–192, doi: 10.6004/jnccn.2022.0008, indexed in Pubmed: 35130500.
8. Guan WL, He Ye, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol.* 2023; 16(1): 57, doi: 10.1186/s13045-023-01451-3, indexed in Pubmed: 37245017.
9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398(10294): 27–40, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2, indexed in Pubmed: 34102137.
10. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014; 15: 1, doi: 10.1186/2050-6511-15-1, indexed in Pubmed: 24417770.
11. Rogers BB, Cuddahy T, Briscella C, et al. Oxaliplatin: Detection and Management of Hypersensitivity Reactions. *Clin J Oncol Nurs.* 2019; 23(1): 68–75, doi: 10.1188/19.CJON.68-75, indexed in Pubmed: 30682002.
12. Selcuk A, Yıldız B. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions: risk factors and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27(6): 2640–2645, doi: 10.26355/eurrev_202303_31801, indexed in Pubmed: 37013782.

Jacek Mackiewicz

*Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań*

Wprowadzenie terapii anti-PD1 istotnie poprawiło rokowanie chorych na raka żołądka. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią XELOX/FOLFOX został zarejestrowany do leczenia pierwszej linii chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka gruczołowego połączenia przelykowo-żołądkowego lub żołądka z łącznym wynikiem pozytywnym (CPS, *combined positive score*) PD-L1 większym lub równym 5. Rejestracji dokonano na podstawie wyników badania III fazy (CheckMate 649), w którym wykazano wyższą korzyść schematu składającego się z niwolumabu w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z samodzielą chemioterapią. U chorych poddawanych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią zanotowano wyższy odsetek powikłań w stopniach 3. i 4. (60% vs. 49%) oraz częściej kończono leczenie z powodu działań niepożądanych (36% vs. 24%). Do najczęstszych powikłań należały niedokrwistość, neutropenia oraz małopłytkowość. Obserwowano również zarówno neuropatię, jak i nadwrażliwość na oksaliplatynę. Wspomniane działania niepożądane były związane z zastosowaniem chemioterapii. Zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego związane z zastosowaniem niwolumabu obserwowano rzadziej niż powikłania po chemioterapii. W powyższym opisie przypadku chemioterapię przerwano z po-

wodu istotnej toksyczności, co zmusiło lekarza prowadzącego do zakończenia chemioterapii, przy kontynuacji monoterapii niwolumabem. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych przy zastosowaniu skojarzenia chemioterapii z anti-PD1/PD-L1 należy ustalić, który z leków spowodował powikłanie. Wystąpienie reakcji nadwrażliwości pojawiło się w trakcie wlewu oksaliplatyny i lekarz prowadzący nie miał wątpliwości, że to ten lek spowodował zdarzenie niepożądane zmuszające go do zakończenia chemioterapii. Jest to częsta praktyka, gdyż w przypadku każdego kolejnego podania oksaliplatyny reakcja nadwrażliwości może być jeszcze silniejsza i zagrażająca życiu.

W pozostałych przypadkach po stwierdzeniu powikłania po chemioterapii często należy przerwać zarówno ją, jak również immunoterapię. Chemioterapię wraz z immunoterapią można wznowić, gdy działanie niepożądane ustąpi lub ograniczy się do stopnia G1. Jeśli zdarzenie niepożądane będzie wywołane przez anti-PD1/PD-L1, wówczas z reguły przerywa się immunoterapię (w zależności od ciężkości powikłania) i w miarę możliwości kontynuuje chemioterapię. Decyzja odnośnie powrotu do kontynuacji terapii anti-PD1/PD-L1 zależy od wielu czynników, między innymi rodzaju oraz ciężkości działania niepożądanego.

Długotrwała odpowiedź na niwolumab, ipilimumab i dwa cykle chemioterapii u chorej na gruczolakoraka płuca

Katarzyna Stencel

Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii
im. Eugenii i Janusza Zaylandów, Poznań

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej, a rokowanie w przypadku rozpoznania w IV stopniu zaawansowania pozostaje wyjątkowo niekorzystne. Podwójna immunoterapia w skojarzeniu z dwoma cyklami chemioterapii jest jedną z opcji terapeutycznych dostępnych w ramach programu lekowego B6 do stosowania u chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 < 50%. W opracowaniu opisano przypadek 69-letniej chorej z rozsiewami raka gruczolowego płuca po zabiegu operacyjnym, u której zastosowano karboplatinę z pemetreksedem w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem i uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie.

Słowa kluczowe: niwolumab, ipilimumab, podwójna immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca

Wprowadzenie

W 2021 roku na raka płuca zachorowało ponad 8,2 tysiące kobiet oraz ponad 12,3 tysiąca mężczyzn, podczas gdy liczba zgonów wyniosła łącznie ponad 20,8 tysiąca chorych [1]. Rokowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca, zwłaszcza u chorych, u których rozpoznanie stawia się w stadium rozsiewu lub miejscowego zaawansowania uniemożliwiającego leczenie radykalne, pozostaje bardzo niekorzystne. Dodatkowo kwalifikację do leczenia utrudniają choroby współistniejące, w tym obciążenia kardiologiczne, będące przeciwwskazaniami do chemioterapii, zwłaszcza opartej na pochodnych platyny lub przeciwwskazaniami do immunoterapii.

W badaniu klinicznym CheckMate 9LA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 2 cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z podwójną immunoterapią (niwolumab co 3 tygodnie i ipilimumab co 6 tygodni) stosowanymi do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności z 4 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny (z możliwością stosowania leczenia podtrzymującego

pemetreksedem u chorych na raka niepłaskonabłonkowego). Do badania włączono 719 chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikowali się do leczenia radykalnego i chorych w 4. stopniu zaawansowania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*), skuteczność leczenia w zależności od ekspresji PD-L1, a także bezpieczeństwo terapii. W badaniu wykazano istotne klinicznie i statystycznie wydłużenie mediany OS u chorych poddanych podwójnej immunoterapii w skojarzeniu z ograniczoną chemioterapią wobec standardowej chemioterapii (mOS wynosiła odpowiednio 15,8 miesiąca oraz 8 miesięcy) z redukcją ryzyka zgonu (HR, *hazard ratio*) o 26%, 0,74. Po 3 latach odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił odpowiednio 27% i 19%, a po 5 latach 18% i 11% [2, 3]. Zastosowanie podwójnej immunoterapii z ograniczoną

Jak cytować / How to cite:

Stencel K. Długotrwała odpowiedź na niwolumab, ipilimumab i dwa cykle chemioterapii u chorej na gruczolakoraka płuca. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2024; 9, supl. 2: 11–14.

chemioterapię cechuje się wyższym odsetkiem odpowiedzi niż zastosowanie samodzielnej chemioterapii (odpowiednio 38% i 25,1%) oraz wyraźnie dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, *duration of response*), odpowiednio 12,4 miesiąca i 5,6 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE, *treatment related adverse events*) w stopniu 3. i 4. zaawansowania choroby występowały u 48% chorych w ramieniu z immunoterapią i u 38% chorych w ramieniu z samodzielną chemioterapią. Odsetek chorych, u których zakończono leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił odpowiednio 17% i 6%. U chorych poddanych chemioimmunoterapii dominowały działania niepożądane chemioterapii, najczęstszym powikłaniem immunoterapii była niedoczynność tarczycy (16%), a najczęstsze powikłania immunoterapii w stopniu 3. lub 4. obejmowały powikłania żołądkowo-jelitowe (6%), skórne (4%) i wątrobowe (4%) [2].

Opis przypadku

W maju 2021 roku pacjentka, lat 69, zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu uporczywego kaszlu, który utrzymywał się od dwóch miesięcy. Chora nie paliła papierosów od 20 lat, w wywiadzie 30 paczkołat. Pacjentka nie zgłaszała chorób współistniejących, nie przyjmowała na stałe żadnych leków. W wykonanym zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej nie uwidoczniło się nieprawidłowości, ale wobec utrzymujących się objawów chorą skierowano na badanie tomografii komputerowej z kontrastem. Po przeprowadzeniu dalszej diagnostyki obejmującej badanie pozytonowej tomografii emisyjnej, tomografię komputerową mózgowia, bronchofiberoskopię oraz badania czynnościowe (spirometria, test chodu) chorą zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. Drugiego sierpnia 2021 roku przeprowadzono VATs (*video assisted thoracotomy*), bilobektomię prawostronną z limfadenektomią, uzyskując rozpoznanie histopatologiczne raka gruczołowego płuca w stopniu zaawansowania IIB (T2bN1M0) wg 8. Edycji UICC (*Union for International Cancer Control*). Zabieg chirurgiczny był radykalny (cecha R0). Wobec braku przeciwwskazań chorą zakwalifikowano do chemioterapii uzupełniającej – 24 września 2021 roku otrzymała 1. cykl według schematu PN 80/30 (cisplatyna w dawce 80 mg/m² w dniu 1. oraz winorelbina w dawce 30 mg/m² w dniu 1. i 8. cyklu trwającego 21 dni).

W czasie 2. cyklu chemioterapii uzupełniającej chora zgłosiła ból w klatce piersiowej, który nie ustępował po odpoczynku. Wykonano EKG, oznaczono stężenie troponiny, pacjentkę skonsultowano kardiologicznie i rozpoznano zawał ściany dolnej mięśnia sercowego STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*). Chorą pilnie przekazano na oddział kardiologii interwencyjnej, gdzie przeprowadzono PCI (*percutaneous coronary intervention*) z angioplastyką gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej (LAD, *left anterior descending*). Z uwagi na powikłania kardiologiczne zakończono chemioterapię uzupełniającą, a chorą pozostawiono w ścisłej obserwacji onkologicznej.

W styczniu 2023 roku chora zgłosiła się do poradni onkologicznej z wynikiem tomografii komputerowej, w której uwidoczniło się zmiany przerzutowe w opłucnej, powiększone węzły chłonne w śródpiersiu oraz zmianę przerzutową w wątrobie. Drogą biopsji przezklatkowej pobrano materiał do badania histopatologicznego potwierdzając rozpoznanie gruczolakoraka płuca. Wykluczono obecność mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1*, nie stwierdzono ekspresji PD-L1 (PD-L1 — bez ekspresji). Chorą, w stanie ogólnym dobrym, ECOG 0, ponownie skonsultowano kardiologicznie nie stwierdzając przeciwwskazań do leczenia onkologicznego. Chorą zakwalifikowano do 1. linii paliatywnego leczenia systemowego — 29 stycznia 2024 roku otrzymała pierwszy z dwóch zaplanowanych podań chemioterapii wg schematu karboplatyna AUC 5 (*area under curve*) w skojarzeniu z pemetreksedem w dawce 500 mg/m² oraz pierwsze podanie podwójnej immunoterapii: niwolumab w dawce 360 mg (co 3 tygodnie) oraz ipilimumab w dawce 1 mg/kg masy ciała (co 6 tygodni).

Po każdym z dwóch cykli chemioterapii u chorej zastosowano profilaktykę pierwotną gorączki neutropenicznej w postaci długodziałającego czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*). Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych chemioterapii. W pierwszej ocenie obrazowej wykonanej po 12 tygodniach terapii stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (tab. I).

Po 8 miesiącach leczenia u chorej wystąpiła biegunka G2 (zwiększenie liczby stolców oddawanych na dobę o 2 do 6 w stosunku do liczby wyjściowej), pacjentka negowała występowanie bólu brzucha, domieszki krwi lub śluzu w kale. Z uwagi na zgłaszane objawy wstrzymano immunoterapię, włączono prednizon w dawce 1 mg/kg masy ciała, a po ustąpieniu objawów dawkę glikokortykosteroidu stopniowo redukowano do < 10 mg na dobę. Chora powróciła do terapii po czterotygodniowej przerwie. Po 5 kolejnych miesiącach terapii u chorej ponownie wystąpiła biegunka G2, ponownie wstrzymano immunoterapię, a chorą skierowano na kolonoskopię. W badaniu histopatologicznym wycinka błony śluzowej jelita grubego stwierdzono zmiany zapalne mogące odpowiadać zmianom polekowym w przebiegu immunoterapii. Ponownie zastosowano sterydoterapię w dawce należącej, uzyskując bardzo szybką poprawę kliniczną. Po stopniowej redukcji dawki prednizonu, po 6 tygodniach przerwy w leczeniu, zdecydowano o kontynuacji immunoterapii samym niwolumabem. Chora pozostaje w terapii od 17 miesięcy, w zachowanym bardzo dobrym stanie sprawności i z utrzymującą się częściową odpowiedzią na leczenie.

Dyskusja

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych chirurgicznie w 2. stopniu zaawansowania odsetek nawrotów choroby w ciągu 5 lat sięga 62% [4]. Jak wskazują dane z metaanalizy LACE, zastosowanie 3 do 4 cykli chemioterapii

Tabela I. Ocena skuteczności leczenia

	TL1	TL2	TL3	TL4	TL5	nTL
	guzek na opłucnej śródpiersiowej	guzek na opłucnej przy ścianie kl. piersiowej	węzły chłonne pod cariną	węzły chłonne wnęki prawej	przerzut w wątrobie	węzły chłonne wnęki wątroby
27.01.2023	16 mm	16 mm	27 × 20 mm	23 × 18 mm	68 × 54 mm	32 × 17 mm
20.04.2023	16 mm	8 mm	15 × 7 mm	20 × 8 mm	31 × 23 mm	19 × 7 mm
13.07.2023	5 mm	5 mm	14 × 6 mm	17 × 8 mm	27 × 21 mm	5 mm
29.09.2023	5 mm	5 mm	14 × 5 mm	13 × 6 mm	20 × 17 mm	5 mm
15.12.2023	5 mm	5 mm	14 × 5 mm	11 × 5 mm	19 × 16 mm	5 mm
15.03.2024	5 mm	5 mm	13 × 5 mm	8 × 5 mm	13 × 10 mm	5 mm
07.06.2024	5 mm	5 mm	13 × 5 mm	8 × 5 mm	13 × 10 mm	5 mm

uzupełniającej opartej na pochodnych platyny pozwala na zwiększenie odsetka pięcioletnich przeżyć o 5% [5]. U omawianej chorej zastosowano tylko jeden cykl chemioterapii z uwagi na powikłania kardiologiczne pod postacią zawału mięśnia sercowego. W momencie rozsiewu choroby nowotworowej i wobec braku przeciwwskazań kardiologicznych i zachowanego bardzo dobrego stanu sprawności (ECOG 0) pacjentkę zakwalifikowano do leczenia systemowego z udziałem immunoterapii.

U chorej zastosowano schemat oceniany w badaniu klinicznym CheckMate 9LA z uwagi na konieczność podania jedynie dwóch cykli chemioterapii, którą zdecydowano się ograniczyć z powodu jej potencjalnej kardiotoxyczności. Dodatkowym argumentem przemawiającym za wyborem tego schematu była jego wyjątkowa skuteczność u chorych bez ekspresji PD-L1. W badaniu klinicznym CheckMate 9LA u chorych PD-L1-ujemnych mOS wynosiła 17,7 miesiąca wobec 9,8 miesiąca — odpowiednio dla chemioimmunoterapii i samodzielnej chemioterapii. Dodatkowo w ramieniu eksperymentalnym stwierdzono wydłużenie mDoR (odpowiednio 17,5 miesiąca wobec 4,3 miesiąca), a po upływie 5 lat przy życiu pozostawało 25% chorych, którzy odpowiedzieli na chemioimmunoterapię. Nie żył żaden chory, u którego odpowiedź na leczenie stwierdzono po samodzielnej chemioterapii [3].

Z uwagi na wcześniejsze powikłania kardiologiczne oraz wiek chorej zdecydowano o zastosowaniu G-CSF w profilaktyce pierwotnej gorączki neutropenicznej po każdym z 2 cykli chemioterapii. U chorych poddawanych chemioimmunoterapii w ramach badania klinicznego CheckMate 9LA biegunkę jakiegokolwiek stopnia stwierdzono u 17% chorych (11% w ramieniu z chemioterapią), a zapalenie jelita u 2% chorych (< 1% w ramieniu z chemioterapią) [3]. Ponieważ u opisywanej chorej biegunka w stopniu 2. pojawiła się w 8. miesiącu leczenia, stwierdzono związek przyczynowo-skutkowy między jej wystąpieniem i stosowaniem immunoterapii i postępowano zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia powikłań immunoterapii. Po drugim epizodzie biegunki w stopniu 2.

zdecydowano o rezygnacji z ipilimumabu, jako leku o potencjalnie większej toksyczności jelitowej. W badaniu klinicznym CheckMate 9LA 5% chorych w ramieniu chemioterapii i podwójnej immunoterapii przerwanej z uwagi na działania niepożądane kontynuowało leczenie jedynie niwolumabem. Takie postępowanie jest dopuszczalne w przypadku, kiedy związku przyczynowo-skutkowego upatruje się w działaniu ipilimumabu, przy czym nie jest dozwolona kontynuacja terapii ipilimumabem przy odstawieniu niwolumabu.

Wnioski

Podwójna immunoterapia z ograniczoną chemioterapią jest dostępną i skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na miejscowo zaawansowanego, niekwalifikującego się do leczenia radykalnego lub rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wobec standardowej chemioterapii jest to opcja pozwalająca na wydłużenie mOS, mPFS, na wyższy ORR i znaczne wydłużenie mDOR. Jest opcją leczenia, która u chorych bez ekspresji PD-L1, bez przeciwwskazań do immunoterapii powinna być rozważana w pierwszej kolejności. Jest także opcją z wyboru u chorych w dobrym stanie sprawności, u których istnieje potrzeba ograniczenia chemioterapii. Działania niepożądane są przewidywalne, a podstawą jest ich szybka identyfikacja i zastosowanie leczenia zgodnie z wytycznymi postępowania w przypadku wystąpienia powikłań immunoterapii. Istotną klinicznie opcją jest także możliwość rezygnacji z ipilimumabu w przypadku nawracających powikłań, co do których istnieje istotne podejrzenie, że mają związek z zastosowaniem przeciwciała anty-CTLA-4.

Katarzyna Stencel

e-mail: kstencel@wcpit.org

Piśmiennictwo

- <https://onkologia.org/pl>.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 198–211, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0, indexed in Pubmed: 33476593.

3. 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.
4. Deslypere G, Gullentops D, Wauters E, et al. Immunotherapy in non-metastatic non-small cell lung cancer: Can the benefits of stage IV therapy be translated into earlier stages? *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1758835918772810, doi: 10.1177/1758835918772810, indexed in Pubmed: 29774061.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030, indexed in Pubmed: 18506026.

Adam Maciejczyk

*Klinika Radioterapii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu*

W opisie przypadku pt. „Długotrwała odpowiedź na niwolumab, ipilimumab i dwa cykle chemioterapii u chorej na gruczolakoraka płuca” autorka przedstawiła zastosowanie tego schematu terapeutycznego u chorej obciążonej kardiologicznie, z nawrotem choroby nowotworowej po przebytych leczeniu radykalnym. Zaprezentowana historia kliniczna wskazuje, że podwójna immunoterapia z ograniczoną chemioterapią jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną u chorych na miejscowo zaawansowanego, niekwalifikującego się do leczenia radykalnego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Leczenie to u chorych bez ekspresji liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed cell death ligand 1*) i przeciwwskazań do immunoterapii oraz w przypadku konieczności ograniczenia chemioterapii powinno być rozważane w pierwszej kolejności. Pomimo że działania niepożądane immunochemioterapii nie zawsze są przewidywalne, jest coraz więcej danych literaturowych w tym zakresie i lekarze klinicyści potrafią coraz lepiej sobie z nimi radzić. Dlatego też podstawą opieki onkologicznej nad tą grupą chorych jest szybka identyfikacja toksyczności immunologicznej i zastosowanie leczenia zgodnie z wytycznymi postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych immunoterapii [1].

Checkmate 9LA jest pierwszym badaniem z zastosowaniem podwójnej immunoterapii w połączeniu z 2 cyklami

chemioterapii, które udowodniło długoterminową korzyść kliniczną u chorych na przerzutowego NSCLC [2]. Ważną obserwacją jest fakt, że trwale korzyści z zastosowania niwolumabu oraz ipilimumabu z chemioterapią zaobserwowano również u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia immunologicznego oraz tych, którzy otrzymali mniejszą liczbę dawek ipilimumabu [3].

Zastosowanie niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią jest skuteczną opcją leczenia chorych na zaawansowanego/przerzutowego NSCLC, bezpieczną w rękach doświadczonego i uważnego onkologa.

Piśmiennictwo

1. Cybulska-Stopa B, Czarna A, Kamińska-Winciołek G, Rutkowski P. Bezpieczeństwo immunoterapii – zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Biblioteka czasopisma „Onkologia w praktyce klinicznej”, wydanie 3. Via Medica, Gdańsk 2024.
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.
3. Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur J Cancer*. 2024 [Epub ahead of print]; 211: 114296, doi: 10.1016/j.ejca.2024.114296, indexed in Pubmed: 39270380.

Całkowita remisja przerzutowego raka żołądka u pacjentki z mutacją germinálną *XPC* i współistniejącym rakiem odbytnicy, leczonej niwolumabem

Paweł M. Potocki¹, Patrycja Mrowczyk², Maria Rozpłoch-Sapa², Anna Grochowska³

¹Klinika Onkologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Studenckie Koło Naukowe, Klinika Onkologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

³Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków

Najczęstszymi nowotworami przewodu pokarmowego są rak jelita grubego i rak żołądka. W przerzutowym stadium obu chorób, podgrupa pacjentów może być leczona inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego. Współwystępowanie wielu nowotworów jest coraz częstszym problemem klinicznym, związanym często ze środowiskowymi lub genetycznymi czynnikami ryzyka. Rośnie znaczenie mutacji *XPC* jako czynnika wpływającego na przebieg i terapię chorób nowotworowych. Przedstawiamy przypadek 66-letniej kobiety z synchronicznym występowaniem dwu niezależnych nowotworów: raka gruczołowego żołądka i raka gruczołowego odbytnicy. Szybko po pierwotnej jednoczasowej resekcji obu ognisk, u chorej wystąpiły przerzuty do pozaregionalnych węzłów chłonnych z przewagą w nadbrzuszu. Poddana leczeniu schematem CAPOX + niwolumab. Jednocześnie diagnozowana genetycznie z uwagi na obciążenie rodzinne — wykryto mutację *XPC* rs2228001. Leczenie przyniosła szybką całkowitą remisję, która utrzymuje się do dziś. Opis przypadku stanowi przykład wielopłaszczyznowego problemu klinicznego, do którego rozwiązania przyczyniła się nowoczesna diagnostyka i terapia molekularnie ukierunkowane. Zwraca uwagę na ważność diagnostyki w kierunku rodzinnego obciążenia nowotworami i na wielopłaszczyznowość wpływu wariantów germinálnych genów naprawy DNA na przebieg choroby nowotworowej.

Słowa kluczowe: rak gruczołowy żołądka, rak gruczołowy odbytnicy, mutacja *XPC*, niwolumab, całkowita remisja

Wprowadzenie

Dwoma najczęstszymi nowotworami przewodu pokarmowego są rak jelita grubego i rak żołądka. W Polsce w ciągu roku stwierdza się odpowiednio ok. 18 tys. i ok 5 tys. nowych przypadków i odpowiednio ok. 12 tys. i 4,7 tys. zgonów [1].

W obu nowotworach w zaawansowanym stadium część populacji odniesie korzyść z terapii inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego. Dla raka jelita grubego

czynnikiem predykcyjnym jest obecność komórek raka deficytu mechanizmów naprawy źle sparowanych zasad (MMR, *mismatch repair*), dla raka żołądka — obecność ekspresji PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*) jak również MMR. Prawidłowo wyselekcjonowani pacjenci leczeni z udziałem immunoterapii osiągają odpowiedzi znamienne lepsze i bardziej trwałe, od pozostałych pacjentów [2, 3]. Polimorfizmy genów wpływające na metabolizm leków w ostatnich dekadach zyskują na

Jak cytować / How to cite:

Potocki PM, Mrowczyk P, Rozpłoch-Sapa M, Grochowska A. *Całkowita remisja przerzutowego raka żołądka u pacjentki z mutacją germinálną XPC i współistniejącym rakiem odbytnicy, leczonej niwolumabem*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2024; 9, supl. 2: 16–20.

znaczeniu klinicznym. Wiele z nich znalazło miejsce w algorytmach decyzyjnych zawartych w zaleceniach praktyki klinicznej — np. niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej u pacjentów kwalifikowanych do leczenia fluoropirymidynami czy polimorfizmy w zakresie genu kodującego czynnik V z Leiden u niektórych kobiet, u których rozważa się zastosowanie egzogennych estrogenów [4, 5].

Przedstawiamy przypadek chorej, z mutacją w słabo zbadanym genie *XPC*, u której rozpoznano dwa nowotwory przewodu pokarmowego, a która w przebiegu wielodyscyplinarnego leczenia, uzyskała całkowitą remisję.

Opis przypadku

W lutym 2023 roku u 66-letniej kobiety stwierdzono anemię z niedoboru żelaza i krew utajoną w stolcu. Pacjentka obciążona była jedynie nadciśnieniem tętniczym wymagającym monoterapii oraz żylakami podudzi, leczonymi w przeszłości chirurgicznie. Poza nadwagą nie zidentyfikowano środowiskowych czynników ryzyka nowotworów, jednak wywiad rodzinny był dodatni. W lipcu 2023 roku wykonano gastroskopię, uwidaczniając naciek nowotworowy na krzywiźnie mniejszej i ścianie tylnej żołądka, bez aktywnego krwawienia ani niedrożności. Badaniem mikroskopowym wycinków rozpoznano raka gruczołowego G2, typ jelitowy wg. Laurena, typ II wg. Goseki. Ponadto wykonano kolonoskopię, uwidaczniając guz odbytnicy zlokalizowany w odległości ok 12 cm od zwieraczy, zajmujący 60^o obwodu jelita, niepowodujący niedrożności. W badaniu mikroskopowym stwierdzono raka gruczołowego G1.

Poszerzono diagnostykę o tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, która uwidoczniła guz krzyżowiny mniejszej żołądka ściśle przylegający do ogona trzustki z podejrzeniem jego naciekania. Ponadto stwierdzono limfadenopatię w zakresie grup węzłowych regionalnych dla żołądka (o średnicy do 4 cm przy krzywiźnie mniejszej). Nie uwidoczniło jednoznacznie guza odbytnicy. Nie stwierdzono przerzutów odległych. Stopień zaawansowania określono na cT3/4 N2 M0 dla raka żołądka i cT2 N0 dla raka odbytnicy.

W sierpniu 2023 roku kobieta została poddana pierwotnemu leczeniu operacyjnemu: całkowitej resekcji żołądka z limfadenektomią D1+ oraz jednocześnie przedniej resekcji odbytnicy. W badaniu histopatologicznym materiału z żołądka stwierdzono ponownie raka gruczołowego G2, w stopniu zaawansowania pT4a N3b R0 LV2 LN 29/34 ENE+. W odbytnicy natomiast potwierdzono raka gruczołowego G1 w stopniu zaawansowania pT3 N1c LV12 R0 TB+ LN 0/9. Leczenie pooperacyjne przebiegło z przedłużoną rekonwalescencją. Następnie pacjenta została po raz pierwszy przedstawiona na konsylium interdyscyplinarnym i skierowana do terapii systemowej.

W listopadzie 2023 roku dotychczasowe preparaty histopatologiczne poddano dodatkowym badaniom. Porównawcza ocena immunohistochemiczna wskazywała na dwa niezależne procesy nowotworowe. Komórki raka żołądka wykazywały silną ekspresję CK7, słabą ekspresję CDX2 w części komórek

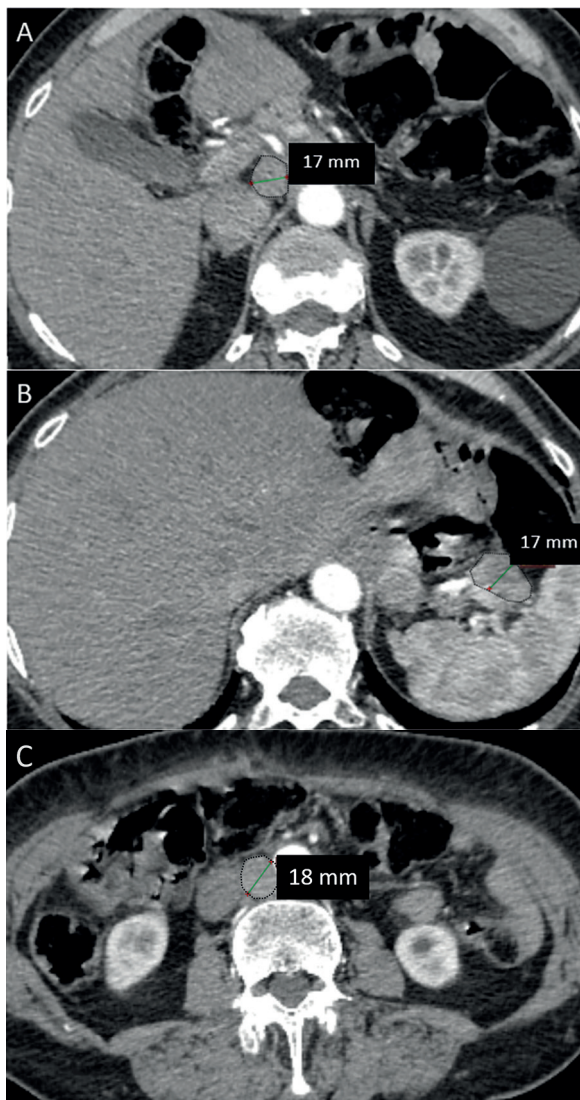
oraz ekspresję CK20 jedynie w pojedynczych komórkach. Ponadto stwierdzono umiarkowanie silną basolateralną ekspresję odczynu HER2 w 20% komórek (status HER2 niejednoznaczny 2+). Badaniem FISH nie stwierdzono amplifikacji HER2. Ekspresja PD-L1 była wysoka — CPS 30. Badaniem immunohistochemicznym nie stwierdzono utraty ekspresji białek MMR w zakresie MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Komórki raka odbytnicy wykazywały ekspresję CK7 jedynie w pojedynczych komórkach, za to silną ekspresję CDX2 oraz CK20. Nie stwierdzono mutacji w genach *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *AKT1* w teście przesiewowym, ani utraty ekspresji białek MMR.

Ponownie dokonano stopniowania radiologicznego z użyciem TK. Zobrazowano patologiczną limfadenopatię w nadbrzuszu i w przestrzeni zaotrzewnowej, do poziomu podziału aorty. Węzły chłonne o jednoznacznie patologicznej morfologii były największe (do 18 mm w osi krótkiej) i najliczniejsze w nadbrzuszu — w okolicy wnęki śledziony oraz w okolicy węzła wątrobowo-dwunastniczego (ryc. 1). W niższych piętrach były mniejsze i mniej liczne. Poziom antygenu Ca 19-9 wynosił 300 U/ml (0,0–39,0). Biorąc pod uwagę dystrybucję przerzutów, biologię i wyjściowy stopień zaawansowania obu nowotworów — obraz zinterpretowano jako przerzuty raka żołądka do pozaregionalnych węzłów chłonnych. W związku z ich słabą dostępnością dla biopsji, przedłużoną rekonwalescencją po pierwotnym zabiegu i dużą dynamiką nowotworu (progresja już w 3 miesiące po resekcji), odstąpiono od próby weryfikacji histopatologicznej przerzutów.

Z końcem listopada 2023 roku pacjentka rozpoczęła leczenie paliatywne schematem CAPOX w skojarzeniu z niwolumabem (oksaliplatiną 130 mg/m² w dniu 1, kapecytabiną 2000 mg/m² w dniach 1–14, niwolumab 360 mg w dniu 1, całość powtarzana co 3 tygodnie). W ramach standardowej praktyki wykluczono niedobór aktywności DPYD. Jednocześnie kontynuowano diagnostykę genetyczną. Z uwagi na znamienny wywiad rodzinny: 5 przypadków nowotworów u matki i liczne rodzeństwo chorej (w tym 4 przypadki nowotworów przewodu pokarmowego), skierowano do badania w kierunku dziedzicznych zespołów nowotworowych w technice sekwencjonowania nowej generacji (NGS). Wynik dostępny już po rozpoczęciu chemioterapii, wykluczał obecność 70 najczęstszych mutacji związanych z predyspozycją do nowotworzenia (w tym geny rekombinacji homologicznej, geny naprawy źle sparowanych zasad i inne). Stwierdzono natomiast dwa polimorfizmy wpływające na efektywność farmakoterapii: wariant rs1799853 genu *CYP2C9* (związany między innymi ze zwiększoną efektywnością i toksycznością ibuprofenu i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych) oraz wariant rs2228001 genu *XPC* (związany między innymi ze zwiększoną efektywnością i toksycznością pochodnych platyny).

Około trzy tygodnie po pierwszym podaniu terapii u pacjentki narosły objawy niedrożności przewodu pokarmowego. Operowana w trybie pilnym. Śródoperacyjnie rozpoznano



Rycina 1. Patologiczne węzły chłonne; **A.** W okolicy więzadła wątrobowo-dwunastniczego, śr. do 17 mm w osi krótkiej; **B.** W okolicy wnęki śledziona, śr. do 17 mm w osi krótkiej; **C.** Pomiędzy aortą a żyłą próżną dolną, na poziomie dolnych biegunów nerek, śr. do 18 mm w osi krótkiej

niedrożności mechaniczną spowodowaną zrostami po przebytej wcześniej operacji. Zrosty uwolniono. Nie rewidowano lokalizacji przerzutów ani nie pobierano wycinków. W styczniu 2024 roku powrócono do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z CAPOX, w dotychczasowych dawkach. Leczenie było tolerowane dość dobrze. Występowały typowe epizody cytopenii. Już od trzeciego cyklu chora przedstawiała objawy neuropatii obwodowej. W lutym i maju 2024 roku oceniono odpowiedź na leczenie w badaniu TK. W obu badaniach stwierdzono całkowite ustąpienie zmian węzłowych. Ponadto poziom Ca 19-9 uległ regresji do 64 U/ml [0,0–39,0]. Od czerwca 2024 roku chora leczona jest samym niwolumabem.

Dyskusja

Wzrost zachorowalności na nowotwory, jak również poprawa wyników ich leczenia, przyczyniły się do coraz częstszego

występowania pacjentów, chorujących na więcej niż jeden nowotwór. W opinii autora niniejszej pracy, górną granicę częstości występowania wielokrotnego zachorowania można oszacować z wzoru: $(\text{skumulowane \u017cytowe ryzyko})^2 \times (\text{wsp\u00f3lczynnik wyleczalno\u015bci})$, jednak z powodu du\u017cej heterogenno\u015bci w zakresie nara\u017cenia na \u015brodowiskowe i wrodzone czynniki rakotw\u00f3rcze, trudno jest to ryzyko oszacowa\u0107 precyzyjnie. Brak jest te\u017c danych epidemiologicznych dotycz\u0105cych wielokrotnych zachorowa\u0144 w populacji polskiej. Opublikowano szereg prac badaj\u0105cych pacjent\u00f3w z wi\u0119cej ni\u017c jednym nowotworem i cho\u0107 wnioski badaczy nie s\u0105 w pe\u0142ni sp\u00f3jne, w publikacjach powtarzaj\u0105 si\u0119 trendy.

Wielokrotnie cz\u0119\u015bciej notuje si\u0119 przypadki metachronicznego, ni\u017c synchronicznego zachorowania na niezale\u017cne nowotwory. Og\u00f3lne trendy dotycz\u0105ce cz\u0119sto\u015bci zachorowa\u0144 dotycz\u0105 r\u00f3wnie\u017c chorych z podw\u00f3jnym zachorowaniem (tj. wsp\u00f3lwyst\u0119puj\u0105 typowo te nowotwory, kt\u00f3re cz\u0119sto wyst\u0119puj\u0105 r\u00f3wnie\u017c samodzielnie). U chorych z wielokrotnym zachorowaniem, cz\u0119sto da si\u0119 zidentyfikowa\u0107 ponadprzeciętne nara\u017cenie na \u015brodowiskowe lub dziedziczne czynniki ryzyka nowotwor\u00f3w [6]. U opisywanej chorej nie stwierdzono ponadprzeciętnej nara\u017cenia \u015brodowiskowego. Wywiad rodzinny by\u0142 silnie dodatni, jednak kompleksowa diagnostyka nie pozwoli\u0142a rozpozna\u0107 klasycznego dziedzicznego zespo\u0142u wielonowotworowego, cho\u0107 niektórzy autorzy uznaj\u0105 za taki, stwierdzon\u0105 u chorej mutacj\u0119 *XPC*.

Grupa komplementacyjna Xeroderma Pigmentosum C (*XPC*, *xeroderma pigmentosum*, *complementation group C*) jest białkiem rozpoznaj\u0105cym uszkodzenia DNA niezb\u0119dnym do inicjacji naprawy przez wycinanie nukleotyd\u00f3w (NER, *nucleotide excision repair*). Nosiciele germinacyjnej mutacji w genie *XPC* cechuj\u0105 si\u0119 du\u017c\u0105 podatno\u015bci\u0105 na nowotwory sk\u00f3ry z powodu wadliwego usuwania przez NER mutagennych zwi\u0105zk\u00f3w dipirymidynowych indukowanych promieniowaniem UV. Jednak\u017ce funkcja *XPC* wydaje r\u00f3wnie\u017c wa\u017cna w ochronie przed nowotworami niedermatologicznymi, nie tylko ze wzgl\u0119du na swoj\u0105 rol\u0119 w NER, ale tak\u017ce poprzez udzia\u0142 w innych szlakach naprawy DNA, w odpowiedzi kom\u00f3rkowej na uszkodzenie DNA, w regulacji transkrypcji w regulacji sygnalizacji zale\u017cnej od białek z rodziny RAS. Opisano korelacj\u0119 pomi\u0119dzy nosicielstwem germinalnych wariant\u00f3w patogennych *XPC* a ryzykiem nowotwor\u00f3w p\u0142uca, przewodu pokarmowego, piersi, prostaty, p\u0119cherza moczowego, nowotwor\u00f3w pochodzenia szpikowego, limfocytarnego i innych nowotwor\u00f3w [7, 8]. W zwi\u0105zku z wci\u0105\u017c trwaj\u0105c\u0105 diagnostyk\u0105 genetyczn\u0105 u rodziny opisywanej chorej — brak jest pewno\u015bci, czy to w\u0142a\u015bnie wykryty u niej polimorfizm *XPC* odpowiada za agregacj\u0119 nowotwor\u00f3w w tej rodzinie.

W zwi\u0105zku z tym, \u017ce NER i niekt\u00f3re inne mechanizmy odpowiedzi na uszkodzenie DNA s\u0105 kluczowe dla podatno\u015bci i oporno\u015bci kom\u00f3rek na terapi\u0119 pochodnymi platyny oraz radioterapi\u0119, istnieje dobrze udokumentowany zwi\u0105zek pomi\u0119dzy polimorfizmami *XPC* a ryzykiem toksyczno\u015bci pochodnych

platyny i radioterapii [9–11]. Niektóre prace wskazują również na predycyjną wartość tego polimorfizmu, dla pochodnych platyny i radioterapii, choć wyniki wydają się wskazywać na heterogenność tego efektu [12]. Niektórzy badacze, wskazują również, na możliwe współwystępowanie mutacji *XPC* z wysokim obciążeniem mutacyjnym i immunogennym fenotypem nowotworu, co mogłoby z kolei wskazywać na wrażliwość na immunoterapię [8, 13]. Dostępne są kazuistyczne doniesienia opisujące wrażliwość na inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego, niedermatologicznych nowotworów litych, rozwijających się u chorych z *xeroderma pigmentosum* [14, 15].

Zarówno rak żołądka, jak i rak odbytnicy, powinny być poddane ocenie interdyscyplinarnej od razu po rozpoznaniu, w związku z dobrze udokumentowaną korzyścią, jaką przynosi w tych rozpoznaniach leczenie neoadjuwantowe [2, 16]. Chora rozpoczęła leczenie od pierwotnego, rozległego zabiegu operacyjnego, co zdaniem autorów było postępowaniem kontrowersyjnym i na co autorzy nie mieli wpływu. Typowym schematem leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka żołądka w Europie, jest chemioterapia oparta o pochodną platyny (oksaliplatinę lub rzadziej cisplatinę) w skojarzeniu z fluoropirymidyną (5-fluorouracylem lub kapecytabiną). W zależności od profilu molekularnego nowotworu, leczenie powinno być skojarzone z immunoterapią niwolumabem lub pembrolizumabem, w przypadku występowania w tkance guza wysokiej ekspresji PD-L1 lub trastuzumabem — w przypadku występowania nadekspresji HER2. W przypadku współwystępowania nadekspresji HER2 z wysoką ekspresją PD-L1, chemioterapię można skojarzyć z dwoma immunoterapeutykami — pembrolizumabem i trastuzumabem [2]. W wieloośrodkowym, badaniu klinicznym z randomizacją III fazy CheckMate 649, badano efektywność dodania niwolumab do chemioterapii opartej o oksaliplatinę i 5-fluorouracyl bądź kapecytabinę, u chorych z wcześniej nieleczonym zaawansowanym rakiem żołądka. W okresie od marca 2017 roku do kwietnia 2019 roku, 1581 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1, do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub samą chemioterapią. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). Po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 36,2 miesiąca niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w wiązał się z poprawą mediany OS w porównaniu z chemioterapią, odpowiednio: 14,4 miesiąca (95% CI: 13,1–16,2) w porównaniu do 11,1 miesiąca (95% CI: 10,0–12,1); HR (*hazard ratio*), 0,70 (95% CI: 0,61–0,81) u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 . Korzyści dotyczące OS utrzymywały się także w całej populacji (HR, 0,79; 95% CI: 0,71 do 0,88). Wskaźniki OS po 36 miesiącach były wyższe w przypadku niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią (21% vs. 10% dla PD-L1 CPS ≥ 5 oraz 17% vs. 10% dla populacji ogólnej). Odsetki odpowiedzi obiektywnej również były lepsze w ramieniu aktywnym: w populacji PD-L1 CPS ≥ 5 : 60% vs. 45%; w populacji ogólnej 58% vs. 46% [17, 18].

Od września 2023 roku, skojarzenie niwolumabu z chemioterapią jest w Polsce objęte refundacją. Opisywana chora osiągnęła całkowitą remisję raka z wysoką ekspresją PD-L1, co dotyczyło również 13% chorych leczonych w badaniu CheckMate 649. Opublikowane analizy eksploratywne badania, nie uwzględniały mutacji *XPC* i innych genów odpowiedzialnych za NER, jako potencjalnych czynników predycyjnych odpowiedzi.

Wnioski

Opisywana chora stanowi przykład skomplikowanego problemu klinicznego, na który złożyły się: współwystępowanie dwu nowotworów, terapia rozpoczęta w sposób nieskoordynowany, obciążenie rodzinne nowotworami oraz mutacja *XPC* — o wielopłaszczyznowym i ewoluującym znaczeniu dla praktyki onkologicznej. Dzięki dostępności nowoczesnej diagnostyki i terapii molekularnie ukierunkowanej problem ten udało rozwikłać, co pozwoliło chorej osiągnąć ponadprzeciętny efekt leczenia.

Paweł M. Potocki

e-mail: pawel.potocki@uj.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Michałek I. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2019 ROKU (CANCER IN POLAND IN 2019). Polish National Cancer Registry, Warsaw 2021.
2. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(10): 1005–1020, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004, indexed in Pubmed: 35914639.
3. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34(1): 10–32, doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003, indexed in Pubmed: 36307056.
4. Deenen MJ, Meulendijks D. Recommendation on testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in the ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2017; 28(1): 184, doi: 10.1093/annonc/mdw533, indexed in Pubmed: 27701067.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017; 107(1): 43–51, doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.027, indexed in Pubmed: 27793376.
6. Pan SY, Huang CP, Chen WC. Synchronous/Metachronous Multiple Primary Malignancies: Review of Associated Risk Factors. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(8), doi: 10.3390/diagnostics12081940, indexed in Pubmed: 36010291.
7. Zhang X, He N, Gu D, et al. Genetic Evidence for XPC-KRAS Interactions During Lung Cancer Development. *J Genet Genomics*. 2015; 42(10): 589–596, doi: 10.1016/j.jgg.2015.09.006, indexed in Pubmed: 26554912.
8. Nasrallah NAL, Wiese BM, Sears CR. Xeroderma Pigmentosum Complementation Group C (XPC): Emerging Roles in Non-Dermatologic Malignancies. *Front Oncol*. 2022; 12: 846965, doi: 10.3389/fonc.2022.846965, indexed in Pubmed: 35530314.
9. Zhang L, Gao G, Li X, et al. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and toxicity of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *PLoS One*. 2012; 7(10): e48350, doi: 10.1371/journal.pone.0048350, indexed in Pubmed: 23118991.
10. Maćkowiak B, Ostrowska K, Kulcenty K, et al. The impact of XPC gene single nucleotide polymorphism rs2228001 on head and neck cancer patients' response to radiotherapy treatment. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2024, doi: 10.5603/rpor.99676.
11. Huang X, Li J, Pang X, et al. Gene polymorphism and prediction of toxicity to platinum-based chemotherapy in patients with gynecologic

- cancer. *Clin Transl Sci.* 2023; 16(12): 2519–2529, doi: 10.1111/cts.13642, indexed in Pubmed: 38013655.
12. Xie C, Zhao J, Hua W, et al. Effect of polymorphisms on the response to platinum-based chemotherapy: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 3839–3848, doi: 10.2147/OTT.S202617, indexed in Pubmed: 31190883.
 13. Francisco G, Menezes PR, Eluf-Neto J, et al. XPC polymorphisms play a role in tissue-specific carcinogenesis: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16(6): 724–734, doi: 10.1038/ejhg.2008.6, indexed in Pubmed: 18285822.
 14. Chambon F, Osdoit S, Bagny K, et al. Dramatic response to nivolumab in xeroderma pigmentosum skin tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(2), doi: 10.1002/pbc.26837, indexed in Pubmed: 28988442.
 15. Lehmann AR, Fassihi H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair (Amst).* 2020; 93: 102907, doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102907, indexed in Pubmed: 33087273.
 16. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl_4): iv22–iv40, doi: 10.1093/annonc/mdx224, indexed in Pubmed: 28881920.
 17. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398(10294): 27–40, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2, indexed in Pubmed: 34102137.
 18. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(17): 2012–2020, doi: 10.1200/JCO.23.01601, indexed in Pubmed: 38382001.

Bożena Cybulska-Stopa

*Katedra Onkologii i Hematologii, Wydział Medyczny Politechniki Wrocławskiej
Oddział Onkologii/Chemioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu*

W prezentowanym opisie przypadku pt. „Całkowita remisja przerzutowego raka żołądka u pacjentki z mutacją germinálną XPC i współistniejącym rakiem odbytnicy, leczonej niwolumabem” autorzy poruszają kilka kluczowych problemów z zakresu diagnostyki i leczenia chorych na nowotwory.

W pierwszej kolejności skupiają się na problemie coraz częstszego występowania nowotworów synchronicznych i metachronicznych. Jak podają najnowsze analizy częstość występowania nowotworów synchronicznych i metachronicznych od 2000 roku wzrosła do 8,5–13,1% [1]. Współwystępowanie wielu różnych nowotworów pierwotnych związane jest nie tylko z czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi, ale również faktem coraz dłuższego życia ozdrowieńców oraz wydłużeniem oczekiwanej długości życia całości populacji [2]. Jak pokazują badania niezależnymi czynnikami ryzyka współwystępowania wielu nowotworów pierwotnych są starszy wiek, płeć męska, niskie zaawansowanie pierwszego nowotworu oraz rasa (biała oraz Afroamerykanie) [1]. Występowanie wielu nowotworów równocześnie rodzi poważny problem zarówno diagnostyczny, jak i terapeutyczny, na co zwrócili uwagę autorzy publikacji. Dodatkowo powstaje pytanie dotyczące dalszej diagnostyki molekularnej i poszukiwania zaburzeń genetycznych — w tym u członków rodziny chorego — celem zastosowania odpowiedniej profilaktyki, co również zostało poruszone przez autorów. Jednak największym problemem

i jednocześnie wyzwaniem jest temat zmian organizacyjnych z zakresu diagnostyki i leczenia onkologicznego oraz potrzeby działania wielodyscyplinarnego. Autorzy podkreślają rolę odpowiedniej koordynacji całości procesu diagnostyczno-terapeutycznego, która zapewnia najlepsze wyniki leczenia chorych onkologicznych.

W opisywanym przypadku brak początkowej koordynacji procesu diagnostyczno-terapeutycznego sprawił, że chora rozpoczęła leczenie od pierwotnego, rozległego zabiegu operacyjnego, co zdaniem autorów było postępowaniem kontrowersyjnym, ale na co nie mieli wpływu. Niemniej jednak docieklivość autorów, ich potrzeba odpowiedniej i pełnej diagnostyki, jak również godne pochwały wysokie kwalifikacje, intuicja kliniczna oraz dalsza odpowiednia koordynacja procesu terapeutycznego sprawiły, że u chorej zastosowano odpowiednie leczenie (chemioterapia z inhibitorami punktów kontrolnych), które przełożyło się na uzyskanie bardzo dobrych efektów terapii [3].

Piśmiennictwo

1. Zhang B, He L, Zhou C, et al. A pancancer analysis of the clinical and genomic characteristics of multiple primary cancers. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 2367, doi: 10.1038/s41598-024-52659-3, indexed in Pubmed: 38287125.
2. <https://ourworldindata.org/life-expectancy> (15.09.2024).
3. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol.* 2024; 42(17): 2012–2020, doi: 10.1200/JCO.23.01601, indexed in Pubmed: 38382001.

Bezpieczeństwo stosowania skojarzonej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych według schematu: niwolumab + relatlimab (anty-PD-1/anty-LAG-3) czerniaka skóry (PD-L1 < 1%, z dodatnią mutacją *BRAFV600*) w stadium rozsiewu

Katarzyna Hetman

Oddział Onkologii Klinicznej, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii, Szczecin

Leczenie chorych na czerniaka skóry w stadium uogólnienia wymaga wyboru jednej z szeregu terapii systemowych. Wybór podyktowany jest takimi czynnikami jak: dynamika choroby, masa guza, poziom LDH, status mutacji *BRAF*, stan ogólny chorego, obecność chorób towarzyszących, ekspresja PD-L1. Stosowane schematy leczenia obarczone są ryzykiem działań niepożądanych. Opis przypadku przedstawia przebieg terapii pacjenta skojarzoną immunoterapią, w której wybór leczenia podyktowany był zamiarem zachowania maksymalnego bezpieczeństwa.

Słowa kluczowe: czerniak skóry, skojarzona immunoterapia, opdułag, inhibitory punktów kontrolnych (anty-PD-L1/LAG)

Wprowadzenie

Czerniak należy do nowotworów, których w ostatnich latach dynamicznie rośnie liczba zachorowań w naszym kraju. W 2020 roku w Polsce stwierdzono 1565 nowych przypadków u mężczyzn oraz 1680 u kobiet. Liczba zachorowań zwiększyła się trzykrotnie w latach 1980–2020 [1]. Z uwagi na liczbę i tempo zachorowań szczególnie ważne są możliwości terapii tej agresywnej choroby. Do stosowanych metod leczenia należą: metody chirurgiczne, leczenie systemowe inhibitorami punktów kontrolnych (anty-PD-1, anty-LAG-3, anty-CTLA-4) oraz inhibitorami *BRAF* i *MEK*. Oprócz skuteczności leczenia, czynnikiem brany pod uwagę w wyborze terapii pozostaje bezpieczeństwo chorego. Inhibitory punktów kontrolnych należą do leków obarczonych dość dużym odsetkiem powi-

kłań. W badaniu klinicznym CheckMate 067 odsetek działań niepożądanych stopnia 3 i 4 wynosiły odpowiednio 54% i 59%, zaś odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu powikłań G3 lub G4 wynosił 30% [2].

Opis przypadku

Pacjent w wieku 67 lat w lutym 2024 roku zgłosił się do Poradni Onkologicznej Zachodniopomorskiego Centrum Onkologii w Szczecinie, z wynikiem badania histopatologicznego, po usunięciu zmiany skórnej na plecach w okolicy łopatki prawej.

W styczniu 2024 roku w warunkach ambulatoryjnych usunięto choremu zmianę skórą, wolno rosnącą i powiększającą stopniowo swój obwód od około 2 lat. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: nacieki czerniaka skóry

Jak cytować / How to cite:

Hetman K. Bezpieczeństwo stosowania skojarzonej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych według schematu: niwolumab + relatlimab (anty-PD-1/anty-LAG-3) czerniaka skóry (PD-L1 < 1%, z dodatnią mutacją *BRAFV600*) w stadium rozsiewu. *Biuletyn PTO NOWOTWORY* 2024; 9, supl. 2: 22–20.

z obecnym owrzodzeniem, z obecnymi ogniskami satelitarnymi, z widoczną inwazją pni nerwowych, o głębokości nacieku 6,5 mm; typ T4b. Przy przyjęciu do szpitala chory był w stanie ogólnym dobrym, w bardzo dobrym stanie sprawności (ECOG-0). W okolicy blizny po usunięciu zmiany pierwotnej na skórze pleców po stronie prawej, pod łopatką stwierdzono liczne, drobne zmiany guzkowe zabarwione na kolor czarny. Ponadto u chorego stwierdzono obustronnie powiększone węzły chłonne pachowe o średnicy do 4 cm. Chory obciążony internistycznie, w wywiadzie cukrzyca typu 2, leczona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina), dobrze kontrolowana oraz nadciśnienie tętnicze, obecnie z prawidłowymi wartościami pomiarów, leczone farmakologicznie (ramipryl, indapamid).

Chorego skierowano na badanie USG węzłów chłonnych pachowych wraz z biopsją cienkoigłową. Badanie wykonano, w cytologii z BAC stwierdzono komórki czerniaka. Chorego skierowano na konsylium onkologiczne, na którym został zakwalifikowany do leczenia systemowego. Wykonano badania molekularne, stwierdzając dodatni wynik mutacji *BRAFV600*, ponadto zbadano ekspresję PD-L1 < 1%. Wykonano także badania obrazowe, wykluczając zmiany wtórne do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz narządów mięszkowych. W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono cechy zajęcia węzłów chłonnych pachowych obustronnie, węzłów chłonnych lewej wnęki płucnej oraz zmiany o charakterze ognisk satelitarnych w okolicach blizny pooperacyjnej. Mężczyznę wstępnie zakwalifikowano do stosowania skojarzonej immunoterapii.

Chory podczas kwalifikacji do leczenia wielokrotnie podkreślał swoje obawy dotyczące leczenia onkologicznego, chęć dalszej pracy zawodowej oraz lęk przed powikłaniami. Po przeczytaniu ulotek informacyjnych o powikłaniach immunoterapii był skłonny zrezygnować z leczenia. Jednak w kwietniu 2024 roku, w okresie rozpoczynania leczenia tego chorego, pojawiła się możliwość zastosowania nowej opcji terapeutycznej — skojarzenia niwolumabu z relatlinibem (opdualag). Lek ten charakteryzuje się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Chory, po zapoznaniu się ze szczegółowymi informacjami na ten temat, zaakceptował proponowaną terapię.

W kwietniu 2024 roku podano mu 1. cykl leczenia. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, powikłań nie zaobserwowano. W badaniu kontrolnym TK, wykonanym po 12 tygodniach terapii, stwierdzono cechy regresji zmian wtórnych w zakresie węzłów chłonnych pachowych, średnica węzłów chłonnych wynosiła 2 cm. Ponadto uzyskano regresję zmian w okolicy blizny pooperacyjnej, drobne guzki satelitarne uległy spłaszczeniu i zmatowieniu. Pacjent kontynuuje terapię systemową opdualagiem nadal z dobrą tolerancją.

Dyskusja

Wybór terapii systemowej u chorych na czerniaka bywa trudny. U omawianego pacjenta wykryto mutację *BRAFV600*. Do roz-

ważenia zatem było rozpoczęcie leczenia od terapii celowanej inhibitorami BRAF i MEK. Jednak z uwagi na dynamikę choroby, brak zajęcia narządów mięszkowych, prawidłowy poziom LDH, małą masę guza, chorego zakwalifikowano do immunoterapii.

Leczenie rozpoczęto w kwietniu 2024 roku. Od 1 kwietnia 2024 roku w Polsce dostępny jest program lekowy B.59 pozwalający na zastosowanie skojarzonej immunoterapii lekiem opdualag (niwolumab 480 mg + relatlimab 160 mg — co 4 tygodnie). Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia opdualagiem oceniano badaniu z randomizacją fazy II/III (RELATIVITY 047). Leczenie opdualagiem pozwala na dwukrotne wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS): 10,2 miesiąca vs. niwolumab — 4,6 miesiąca, poprawę przeżyć całkowitych oraz wzrost odsetka odpowiedzi [3].

Z uwagi na obawy chorego odnośnie działań niepożądanych podejmowanego leczenia oraz w celu osiągnięcia jak najlepszej skuteczności, wybrano terapię skojarzoną relatlimabem z niwolumabem. Zastosowanie tych leków charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa jak w monoterapii niwolumabem, obserwuje się znaczącą redukcję ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych występujących przy skojarzeniu anty-PD-1 + CTLA-4 [3]. W trakcie 3-miesięcznej terapii u chorego nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych. Pacjent czuł się dobrze, skarg nie zgłaszał, wyniki badań krwi pozostawały w normie. Ponadto pacjent wykazywał szereg cech przemawiających za zastosowaniem opdualagu: ekspresja PD-L1 < 1%, mała masa guza, występowanie chorób współistniejących [3].

Wnioski

U chorych na czerniaka skóry w stadium uogólnienia immunoterapia stanowi leczenie z wyboru, bez względu na status mutacji *BRAF*. Obecnie istnieje możliwość bogatego wyboru immunoterapii: w monoterapii lub skojarzonej, w przypadku skojarzonej — do wyboru pozostają dwa preparaty CTLA-4/anty-LAG-3.

Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na wybór leczenia jest zachowanie bezpieczeństwa terapii. Obecnie istnieje nowa opcja terapeutyczna pozwalająca na zachowanie bezpieczeństwa immunoterapii skojarzonej porównywalnego z monoterapią, przy osiągnięciu znacząco wyższej skuteczności [3]. Niestety na dzisiaj opcja ta jest możliwa do zastosowania tylko dla wybranej grupy pacjentów (z ekspresją PD-L1 < 1%). Zachowanie bezpieczeństwa immunoterapii obecnie warunkowane jest nie tylko wnikliwym nadzorem nad przebiegiem leczenia chorego, ale także przede wszystkim doбором odpowiednich preparatów oraz odpowiednim ich skojarzeniem.

Katarzyna Hetman

e-mail: khetman@onkologia.szczecin.pl

Piśmiennictwo

1. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1980–2020.

2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535–1546, doi: 10.1056/nejmoa1910836.
3. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022; 386(1): 24–34, doi: 10.1056/NEJMoa2109970, indexed in Pubmed: 34986285.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdualag.

Anna M. Czarnecka

*Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*

LAG-3 jest obecnie uważany za obiecujący cel terapeutyczny, z dwoma lekami zatwierdzonymi przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w połączeniu z inhibitorami PD-1 do leczenia pacjentów z nowotworami litymi. Trwa kilka badań klinicznych oceniających różne kombinacje w onkologii i hematologii. Co ciekawe, FDA zatwierdziła relatlimab i niwolumab u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym czerniakiem w marcu 2022 roku. Stanowi to drugą kombinację zatwierdzoną w tym kontekście — po niwolumabie w połączeniu z ipilimumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4. W badaniu rejestracyjnym mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 10,1 miesiąca u pacjentów, którzy otrzymywali relatlimab w skojarzeniu z niwolumabem, czyli ponad dwukrotnie więcej niż u pacjentów, którzy otrzymywali sam niwolumab (4,6 miesiąca). Ta znacząca poprawa oznaczała, że badanie osiągnęło swój główny punkt końcowy, ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,75 i wartością *p* wynoszącą 0,0055. Dodatkowo korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji pojawiła się stosunkowo wcześnie w trakcie terapii. Krzywe rozdzieliły się po 12 tygodniach, kiedy wykonano pierwsze badanie obrazowe w trakcie leczenia.

Do tej pory nie przeprowadzono bezpośredniego porównania między tymi dwoma kombinacjami. W badaniach klinicznych połączenie relatlimabu i niwolumabu wykazało jednak lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z kombinacją ipilimumabu i niwolumabu. Relatlimab jest uważany za bezpieczniejszy niż ipilimumab głównie ze względu na inny mechanizm działania — ukierunkowany wpływ na punkty kontrolne układu odpornościowego związane z LAG-3. Zazwyczaj skutkuje to mniejszą liczbą i mniej nasilonych działań niepożądanych. Ten lek jest przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje receptor LAG-3 (gen aktywacji limfocytów 3) — receptor hamujący na komórkach T. LAG-3 (czyli CD-223) jest również ekspresowany na różnych komórkach układu odpornościowego. Ligandy LAG-3 obejmują główny kompleks

zgodności tkankowej (MHC-II), galektynę-3 (Gal-3) i białko podobne do fibrynogenu 1 (FGL1). W nowotworach wyczerpane komórki T często ekspresują LAG-3 wraz z innymi receptorami hamującymi, takimi jak PD-1. Ta ekspresja wiąże się z ich obniżoną funkcją efektorową i jest głównym celem immunoterapii. Receptor ten jest także znajdujący na innych komórkach, w tym na aktywowanych komórkach T. Zarówno komórki T CD4+, jak i CD8+ mogą ekspresować LAG-3 po aktywacji. Ta ekspresja pełni rolę mechanizmu regulacyjnego w modulowaniu odpowiedzi komórek T. Ponadto LAG-3 jest konstytutywnie ekspresowany na podgrupie komórek Treg (regulatorowe komórki T), gdzie odgrywa rolę w ich funkcjach supresyjnych. LAG-3 można również znaleźć na aktywowanych komórkach NK, gdzie przyczynia się do regulacji ich aktywności cytotoksycznej. Niektóre badania wykazały, że LAG-3 jest ekspresowany na podgrupie komórek B i plazmacytoidalnych komórkach dendrytycznych (pDC), i może wpływać na ich rolę w odpowiedziach immunologicznych oraz tolerancji immunologicznej. Po leczeniu relatlimabem szlak sygnałowy LAG-3 ulega znacznemu zahamowaniu, co wzmacnia odpowiedź przeciwnowotworową, w której pośredniczą komórki NK i komórki T. Komórki czerniaka wyrażają cząsteczki MHC-II i przyciągają specyficzne dla nowotworu komórki T CD4+. Dzieje się tak prawdopodobnie poprzez interakcję właśnie z LAG-3, co negatywnie wpływa na odpowiedź komórek T CD8+. Z kolei komórki pDCs, które wyrażają LAG-3, infiltrują mikrośrodowisko czerniaka i wchodzi w interakcję z komórkami nowotworowymi ekspresującymi HLA-DR. Wykazano, że sygnalizacja LAG-3/MHC-II w komórkach czerniaka zapobiega ich apoptozie poprzez aktywację szlaków przetrwania MAPK/Erk i PI3K/Akt.

Dane z abstraktu z dorocznego spotkania Stowarzyszenia Amerykańskich Onkologów Klinicznych (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2023 pokazują, że mediana PFS była znacząco różna w obu terapiach — 10,2 miesiąca dla kombinacji vs. 4,6 miesiąca dla niwolumabu (przy HR: 0,81).

Jednocześnie dane dla całkowitego przeżycia (OS) pokazują przewagę kombinacji niwolumabu i relatlimabu przy dłuższym okresie obserwacji (51,5% vs. 42,5% dla niwolumabu po 48 miesiącach). Różnica ta nie była statystycznie istotna, ale wyniki wyglądają obiecująco, a odsetki obiektywnych odpowiedzi (ORR) różnią się o 10%: 43,7% vs. 33,7%. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (83,7% vs. 72,4%) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (15,2% vs. 7,2%) była nieco wyższa dla kombinacji w porównaniu z samym niwolumabem. Częstość toksyczności stopnia 3 lub 4 była dokładnie o 10% wyższa: 21,1% vs. 11,1%. Zatem kombinacja ma o 10% wyższą toksyczność stopnia 3/4, 10% wyższy PFS i 10% wyższy ORR w porównaniu z monoterapią niwolumabem. Jednocześnie w metaanalizie leczenia czerniaka immunoterapią uwzględniono łącznie 9070 pacjentów z czerniakiem przerzutowym, leczonych w 18 badaniach klinicznych z randomizacją. Nie zaobserwowano różnicy w PFS i ORR między ipilimumabem/niwolumabem a relatlimabem/niwolumabem z HR = 0,99 (95% CI: 0,75–1,31) oraz RR = 0,99 (95% CI: 0,78–1,27).

Połączenie trzech inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego ukierunkowanych na PD-1/PD-L1, CTLA-4 i LAG-3 może być opcją dla pacjentów onkologicznych. Trwające badanie fazy II ocenia skuteczność i bezpieczeństwo połączenia ipilimumabu, niwolumabu i relatlimabu w nieresekcyjnym stadium 3 lub 4 czerniaka (NCT05428007). Zastosowanie niwolumabu w połączeniu z relatlimabem jako terapii neoadjuwantowej wykazało skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym

rakiem płuca (NSCLC) przed operacją, zgodnie z wynikami badania fazy II NEOpredict-Lung (NCT04205552). Monoterapia niwolumabem przyniosła odsetek głębokiej odpowiedzi patologicznej na poziomie 27% oraz obiektywną odpowiedź radiologiczną u 10% pacjentów. Natomiast w grupie leczonej niwolumabem w połączeniu z relatlimabem wartości te wyniosły odpowiednio 30% i 27%.

Piśmiennictwo

1. Boutros A, Tanda ET, Croce E, et al. Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023; 188: 64–79, doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.010, indexed in Pubmed: 37196485.
2. Ibrahim R, Saleh K, Chahine C, et al. LAG-3 Inhibitors: Novel Immune Checkpoint Inhibitors Changing the Landscape of Immunotherapy. *Biomedicines*. 2023; 11(7), doi: 10.3390/biomedicines11071878, indexed in Pubmed: 37509517.
3. Lipson EJ, Tawbi HAH, Schadendorf K, et al. Relatlimab plus nivolumab versus nivolumab in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract 9503. Presented June 6, 2021.
4. Long G, Hodi F, Lipson E, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: Overall survival and response rates from RELATIVITY-047 (CA224-047). *J Clin Oncol*. 2022; 40(36_suppl): 360385–360385, doi: 10.1200/jco.2022.40.36_suppl.360385.
5. Schuler M, Cuppens K, Plönes T, et al. Neoadjuvant nivolumab with or without relatlimab in resectable non-small-cell lung cancer: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2024; 30(6): 1602–1611, doi: 10.1038/s41591-024-02965-0, indexed in Pubmed: 38689060.
6. Tawbi H, Hodi F, Lipson E, et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: 2-year results from RELATIVITY-047. *J Clin Oncol*. 2023; 41(16_suppl): 9502–9502, doi: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.9502.
7. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022; 386(1): 24–34, doi: 10.1056/NEJMoa2109970, indexed in Pubmed: 34986285.

Skuteczne zastosowanie ipilimumabu z niwolumabem w 1. linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Daria Tusień-Małecka¹, Jacek Mackiewicz^{1,2}

¹Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych zmieniło standardy postępowania terapeutycznego u chorych na jasnokomórkowego raka nerki. Synergistyczne działanie niwolumabu i ipilimumabu może zapewnić rozwój długotrwałej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, nawet w przypadku przerwania immunoterapii z powodu toksyczności. W pracy omówiono przypadek chorego, u którego pomimo zakończenia leczenia z powodu ciężkiej hepatotoksyczności, zanotowano długotrwałą stabilizację choroby w wyniku zastosowania immunoterapii ipilimumabem z niwolumabem w 1. linii leczenia.

Słowa kluczowe: rak nerki, immunoterapia, ipilimumab, niwolumab

Wprowadzenie

Rak komórek nerkowych stanowi około 2% guzów litych w populacji światowej, z nieznaczną przewagą zachorowań u mężczyzn [1]. W Polsce w 2021 roku zgłoszono 3054 zachorowania na raka nerki u mężczyzn (3,6% wszystkich nowotworów złośliwych) oraz 1984 przypadków zachorowań u kobiet (2,3%) [2]. W populacji osób dorosłych nowotwory złośliwe nerki wywodzą się przede wszystkim z miąższu nerki oraz z miedniczki nerkowej, a najczęstszym podtypem histologicznym jest rak jasnokomórkowy.

Obecnie obowiązującym modelem prognostycznym jest skala International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), klasyfikująca chorych na podstawie sześciu wybranych parametrów:

- stanu ogólnej sprawności wg Karnofskiego,
- czasu od rozpoznania do rozsiewu choroby poniżej roku,

- stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy,
- poziomu płytek powyżej górnej granicy normy,
- poziomu neutrofilii powyżej górnej granicy normy,
- stężenia wapnia skorygowanego powyżej 10,2 g/dl [3].

W przypadku korzystnego rokowania chorym w pierwszej linii leczenia można zaproponować zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitynib, pazopanib), w rokowaniu pośrednim/niekorzystnym zaleca się immunoterapię skojarzoną ipilimumabem z niwolumabem lub kabozantynib. Połączenie inhibitora kinaz z immunoterapią, które w wytycznych postępowania pojawia się jako opcja w ramach pierwszej linii leczenia w rokowaniu pośrednim/niekorzystnym, aktualnie wykracza w Polsce poza granice refundacji. Decyzja dotycząca wdrożenia leczenia systemowego musi ponadto uwzględniać zaawansowanie i dynamikę choroby, obecność objawów, stan ogólny pacjenta i schorzenia współistniejące. W każdym

Jak cytować / How to cite:

Tusień-Małecka D, Mackiewicz J. *Skuteczne zastosowanie ipilimumabu z niwolumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego*. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2024; 9, supl. 2: 27–29.

przypadku należy także rozważyć możliwość leczenia miejscowego, tj. resekcję chirurgiczną zmian przerzutowych czy radioterapię stereotaktyczną [4].

Opis przypadku

W marcu 2008 roku do poradni lekarza rodzinnego zgłosił się 55-letni mężczyzna z powodu narastających dolegliwości bólowych w okolicy lędźwiowej i okresowego krwimoczku. W badaniu przedmiotowym nie odnotowano znacznych odchyień, wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, które uwidocznilo 5 cm guza nerki lewej. Chorego skierowano na oddział urologiczny celem leczenia zabiegowego.

W sierpniu 2008 roku po pogłębieniu diagnostyki obrazowej (tomografia komputerowa — TK) wykonano nefrektomię lędźwiową lewostronną z adrenalektomią, uzyskując w badaniu histopatologicznym rozpoznanie raka jasnokomórkowego nerki G2 w stopniu zaawansowania pT3b. Nie wykryto klinicznych ani radiologicznych cech choroby odległej, zatem chory pozostawał w wieloletniej obserwacji.

W grudniu 2020 roku chorego skierowano do oddziału ortopedii celem diagnostyki dolegliwości bólowych miednicy i zaburzeń chodzenia, trwających kilka tygodni. W trakcie hospitalizacji w badaniach obrazowych uwidoczniono rozległy guz okolicy łonowej lewej o wymiarach 83 mm, naciekający i niszczący panewkę stawu biodrowego lewego. Chorego zakwalifikowano do leczenia zabiegowego. W styczniu 2021 roku wykonano embolizację naczyń guza, a w marcu 2021 roku hemipelwectomię i protezoplastykę onkologiczną stawu biodrowego lewego (LUMIC). Po konsultacji preparatów histopatologicznych potwierdzono, że usunięty wówczas guz kości jest przerzutem raka nerki rozpoznanego w 2008 roku. Pacjent pozostawał w obserwacji do stycznia 2023 roku, kiedy w rutynowej kontroli TK wysunięto podejrzenie rozsiewu choroby do płuc (mnogie nieoperacyjne zmiany) oraz pozaregionalnych węzłów chłonnych.

Chory nie kwalifikował się do leczenia miejscowego, a z uwagi na brak objawów choroby, nie wyrażał zgody na rozpoczęcie leczenia systemowego. Po 3 miesiącach wykonano kolejne badanie TK, które potwierdziło obecność uprzednio opisanych zmian przerzutowych, wykazując dynamikę ich wzrostu oraz pojawienie się dużej zmiany miękko-kostnej w miednicy mniejszej (10 × 5 cm) — wykonano biopsję gruboigłową potwierdzając, że jest to zmiana przerzutowa raka nerki. Stan ogólny pacjenta pozostawał bez zmian, jednak mając na względzie radiologiczny postęp choroby zdecydowano o wdrożeniu leczenia systemowego.

W momencie kwalifikacji sprawność chorego oceniono na 70 wg skali Karnofskiego (z uwagi na stan po usunięciu fragmentu kości miednicy chory poruszał się przy pomocy kuli ortopedycznej), z odchyień w badaniach laboratoryjnych uwagę zwracała niedokrwistość (Hb 9,8 g/dl). W skali IMDC chory uzyskał 2 punkty, co klasyfikowało go w grupie pośredniego rokowania. Wśród chorób współistniejących chory

podawał schorzenia kardiologiczne: nadciśnienie tętnicze oraz chorobę niedokrwienną serca o łagodnym przebiegu, od wielu lat dobrze kontrolowaną w poradni kardiologicznej. Chorego zakwalifikowano do leczenia ipilimumabem w skojarzeniu z niwolumabem. W okresie od 16 maja 2023 roku do 18 lipca 2023 roku otrzymał 4 kursy immunoterapii skojarzonej (70 mg ipilimumabu + 210 mg niwolumabu). W kontrolnym badaniu TK wykonanym po 12 tygodniach leczenia uzyskano stabilizację choroby wg kryteriów Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST 1.1) z niewielką regresją zmian w płucach. Podczas planowej wizyty celem kontynuacji leczenia niwolumabem w monoterapii wykonano badania laboratoryjne, które uwidocznily wysoki poziom transaminaz wątrobowych stopnia G4 wg klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): ALT 1408 U/l oraz AST 1206 U/l. Pozostałe wskaźniki wydolności wątroby (bilirubina, parametry krzepnięcia, poziom białka całkowitego i albumin) pozostawały w zakresie normy. Zdecydowano o hospitalizacji chorego. Po wykluczeniu innych potencjalnych przyczyn hepatotoksyczności rozpoznano autoimmunologiczną niewydolność wątroby, będącą konsekwencją zastosowanej immunoterapii.

Włączono sterydoterapię dożylną, plus metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg masy ciała, uzyskując stopniowy spadek transaminaz do wartości G1 wg CTCAE w trakcie 20-dniowej hospitalizacji. Z uwagi na stopniową redukcję dawki sterydów i długotrwałą immunosupresję stosowano także doustną profilaktykę zakażeń oportunistycznych (sulfametoksazol + trimetoprim, acyklowir, flukonazol). Sterydoterapię doustną zakończono po upływie 3 miesięcy. Chory dobrze tolerował leczenie, w trakcie każdej wizyty kontrolnej transaminazy wątrobowe były w zakresie normy, nie była konieczna immunosupresja kolejnych linii. Z uwagi na nasilenie hepatotoksyczności nie analizowano u chorego możliwości powrotu do immunoterapii, ale do chwili obecnej pozostaje on w aktywnej obserwacji. Ostatnie badanie TK z czerwca 2024 roku wykazało stabilizację choroby z tendencją do regresji zmian przerzutowych w płucach. Klinicznie pacjent nie prezentuje cech progresji choroby lub pogorszenia stanu ogólnego.

Dyskusja

Wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych zmieniło standard postępowania terapeutycznego u chorych na jasnokomórkowego raka nerki, szczególnie u tych wymagających wdrożenia leczenia systemowego w chorobie zaawansowanej. Immunoterapia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem jest obecnie zarejestrowana do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z chorobą o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg skali IMDC na podstawie wyników badania III fazy CheckMate 214, w którym zrandomizowano 1096 chorych na wcześniej nieleczonego raka nerkowokomórkowego do zastosowania połączenia niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu z sunitynibem. W obserwacji długoterminowej

mediana całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) w grupie o rokowaniu pośrednim/niekorzystnym poddanej immunoterapii wyniosła 47 miesięcy wobec 26,6 miesiąca w grupie, która otrzymywała sunitynib (HR, *hazard ratio*) = 0,68, 95% CI: 0,58–0,81). Odsetki odpowiedzi obiektywnych kształtowały się odpowiednio na poziomie 42% vs. 27% ($p < 0,001$), wskaźnik całkowitych odpowiedzi wyniósł 9% u chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu z 1% w przypadku zastosowania sunitynibu. Działania niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia wystąpiły u 93% chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem i u 97% chorych leczonych sunitynibem. Działania niepożądane (AEs, *adverse events*) stopnia 3 lub 4 wystąpiły odpowiednio u 46% i 63%. Spośród wszystkich chorych leczonych niwolumabem z ipilimumabem, u których wystąpiło AE związane z leczeniem, 35% chorych otrzymało duże dawki glikokortykosteroidów (≥ 40 mg prednizonu na dobę lub równoważnik). Pomimo tego, deklarowana jakość życia była lepsza w grupie chorych otrzymujących immunoterapię [5].

Idea skojarzenia dwóch immunoterapeutyków opiera się na pobudzeniu różnych subpopulacji komórek immunologicznych oraz zahamowaniu funkcji supresorowych limfocytów T regulatorowych na różnych poziomach ich działalności [6]. Blokada cząsteczki CTLA-4 (antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T) przywraca aktywność limfocytów T w fazie indukcji odpowiedzi immunologicznej oraz blokuje funkcje supresyjne limfocytów T regulatorowych w węzłach chłonnych i w mikrośrodowisku nowotworowym. Natomiast blokada cząsteczki PD-1 przyczynia się do reaktywacji funkcji limfocytów T w efektorowej fazie wykonawczej odpowiedzi immunologicznej (głównie w mikrośrodowisku guza) [7]. Synergistyczne działanie niwolumabu i ipilimumabu w sposób kompleksowy zapewnia rozwój silnej odpowiedzi i długotrwały nadzór immunologiczny, nawet w przypadku przerwania immunoterapii (komórki pamięci).

Opisywany chory pozostaje aktualnie w obserwacji. Do chwili obecnej od rozpoczęcia leczenia systemowego mija

14 miesięcy (w badaniu CheckMate 214 mediana czasu wolnego od progresji w grupie immunoterapii wyniosła 8,2 miesiąca). Pomimo zakończenia immunoterapii, choroba nowotworowa pozostaje stabilna, a chory nie wymaga dodatkowego leczenia.

Wnioski

Leczenie z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego pozwala na uzyskanie niespotykanych wcześniej wyników leczenia, szczególnie w grupie chorych o rokowaniu pośrednim i niekorzystnym. Immunoterapia jest leczeniem dobrze tolerowanym, ze znanym profilem toksyczności i dobrze opracowanymi standardami postępowania w przypadku powikłań.

Daria Tusień-Malecka

e-mail: daria.tusien@usk.poznan.pl

Piśmiennictwo

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249, doi: 10.3322/caac.21660, indexed in Pubmed: 33538338.
2. Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2023.
3. Ernst M, Navani V, Wells J, et al. Outcomes for International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Groups in Contemporary First-line Combination Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2023; 84(1): 109–116, doi: 10.1016/j.eururo.2023.01.001, indexed in Pubmed: 36707357.
4. Wysocki P, Chłosta P, Chrzan R, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2022; 8(6): 424–457.
5. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. CheckMate 214 investigators, CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14): 1277–1290, doi: 10.1056/NEJMoa1712126, indexed in Pubmed: 29562145.
6. Das R, Verma R, Sznol M, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015; 194(3): 950–959, doi: 10.4049/jimmunol.1401686, indexed in Pubmed: 25539810.
7. Wei SC, Anang NAAS, Sharma R, et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(45): 22699–22709, doi: 10.1073/pnas.1821218116, indexed in Pubmed: 31636208.

Anna M. Czarnecka

*Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa*

Zgodnie z wynikami 5-letniej obserwacji w badaniu fazy III CheckMate 214 (NCT02231749), zaobserwowano trwałą korzyść kliniczną po leczeniu niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w porównaniu z leczeniem sunitynibem u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC). Przy medianie obserwacji wynoszącej 67,7 miesiąca mediana całkowitego przeżycia (mOS) wyniosła 55,7 miesiąca w porównaniu z 38,4 miesiąca (przy HR, 0,72) odpowiednio w grupie leczenia skojarzonego i monoterapii. W przypadku pacjentów z grupy ryzyka pośredniego lub niskiego mOS wyniosła 47,0 miesięcy, a u pacjentów z korzystnym ryzykiem wyniosła 74,1 miesiąca. Jednocześnie mediana przeżycia bez progresji (mPFS) wyniosła 12,3 miesiąca i odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR) wynosił 39,3% podczas leczenia niwolumabem i ipilimumabem.

Ostatnia metaanaliza wykazała, że w porównaniu do samego sunitynibu, wszystkie kombinacje oparte na inhibitorach punktów kontrolnych (ICI) wykazały poprawę OS u pacjentów z przerzutowym RCC (mRCC) z ryzykiem pośrednim lub złym. W porównaniu do samego sunitynibu, żadna kombinacja oparta na ICI nie wykazała korzyści w zakresie OS u pacjentów z mRCC o korzystnym ryzyku. Analiza wykazała, że awelumab i aksytynib (85%) miały największe prawdopodobieństwo zapewnienia maksymalnej korzyści w OS, a następnie niwolumab z ipilimumabem (55%), pembrolizumab z lenwatynibem (54%), sunitynib (44%), niwolumab z kabozantynibem (34%) oraz pembrolizumab z aksytynibem (28%). Leczenie niwolumabem z ipilimumabem pozwalało uzyskać najlepsze wskaźniki całkowitej odpowiedzi (CR) wg RECIST i długie OS wśród pacjentów o ryzyku pośrednim/złym, pomimo gorszych wyników w zakresie wskaźnika odpowiedzi obiektywnej (ORR). Jednocześnie kiedy oceniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) we wszystkich schematach (przy czym nie tylko ogólne TRAEs, ale także poważne TRAEs), to profil bezpieczeństwa był najkorzystniejszy przy zastosowaniu ipilimumabu z niwolumabem.

Dodatkowa analiza wykazała, że u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni na zaawansowanego RCC, a mieli przerzuty do mózgu, terapia niwolumabem z ipilimumabem wykazuje obiecującą aktywność przeciwnowotworową przy braku nowych sygnałów bezpieczeństwa. Chorzy ci stanowią grupę niedostatecznie reprezentowaną w badaniach klinicznych, więc jest to informacja istotna klinicznie. Wskaźnik ORR u tych chorych wyniósł 32% przy medianie czasu trwania odpowiedzi wynoszącej 24,0 miesiąca. U 25% pacjentów doszło do progresji wewnątrzczaszkowej, a mediana przeżycia bez progresji wyniosła 9,0 miesiąca (95% CI, 2,9–12,0 miesiąca). Mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta (95% CI: 14,1 miesiąca do niemierzalnego).

Skuteczność terapii niwolumabu z ipilimumabem w RCC została także potwierdzona w badaniach z rutynowej praktyki klinicznej. W ostatnio opublikowanej analizie japońskiej skuteczność kombinacji po 2 latach obserwacji była porównywalna do wyników z badania CheckMate 214. Wskaźnik ORR wyniósł 41,5%, przy czym 6 pacjentów osiągnęło CR, a mediana przeżycia bez progresji wyniosła 17,8 miesiąca. Wskaźniki przeżycia bez progresji i całkowitego przeżycia po 24 miesiącach wyniosły odpowiednio 41,6% i 59,1%.

Poszukiwano także czynników prognostycznych i predykcyjnych dla leczenia niwolumabem z ipilimumabem w RCC. Zgodnie z wynikami badania fazy II BIONIKK (NCT02960906), które zostały przedstawione na Kongresie ESMO w 2022 roku, pacjenci z przerzutowym RCC, którzy mieli więcej niż 2 struktury limfoidalne trzeciego rzędu (TLS), zwiększoną ekspresję Ki-67 i potwierdzoną ekspresję PD-1, mieli wyższe wskaźniki odpowiedzi i wydłużone przeżycie bez progresji przy zastosowaniu kombinacji w leczeniu I linii. Pacjenci bez nefrektomii cytoredukcyjnej oraz z przerzutami do kości, przerzutami do wątroby, wysokim poziomem białka C-reaktywnego i zespołem paraneoplastycznym uzyskiwali krótsze przeżycie bez progresji choroby. Obecność objawów paraneoplastycznych była niezależnym czynnikiem prognostycznym dla PFS.

Piśmiennictwo

1. Enamekhoo H, Olsen MR, Carthon BC, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer*. 2022; 128(5): 966–974, doi: 10.1002/cncr.34016, indexed in Pubmed: 34784056.
2. Kojima T, Kato R, Sazuka T, et al. Real-world effectiveness of nivolumab plus ipilimumab and second-line therapy in Japanese untreated patients with metastatic renal cell carcinoma: 2-year analysis from a multicenter retrospective clinical study (J-cardinal study). *Jpn J Clin Oncol*. 2022; 52(11): 1345–1352, doi: 10.1093/jjco/hyac124, indexed in Pubmed: 35920793.
3. Meylan M, Sun CM, Elaidi RT, et al. 1451MO In-situ immune markers predict nivolumab (N) +/-ipilimumab (I) efficacy in frontline metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC): Key ancillary analyses from the BIONIKK randomized trial. *Ann Oncol*. 2022; 33: S1207, doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.1554.
4. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022; 128(11): 2085–2097, doi: 10.1002/cncr.34180, indexed in Pubmed: 35383908.
5. Ohba K, Nakanishi H, Kawada K, et al. Predictive factors of nivolumab plus ipilimumab treatment efficacy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2024; 54(7): 827–832, doi: 10.1093/jjco/hyae046, indexed in Pubmed: 38651176.
6. Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, et al. Updated systematic review and network meta-analysis of first-line treatments for metastatic renal cell carcinoma with extended follow-up data. *Cancer Immunol Immunother*. 2024; 73(2): 38, doi: 10.1007/s00262-023-03621-1, indexed in Pubmed: 38289361.

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 paczolat, reumatoidalne zapalenie stawów obecnie niewymagające leczenia, wcześniej metotresat, 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

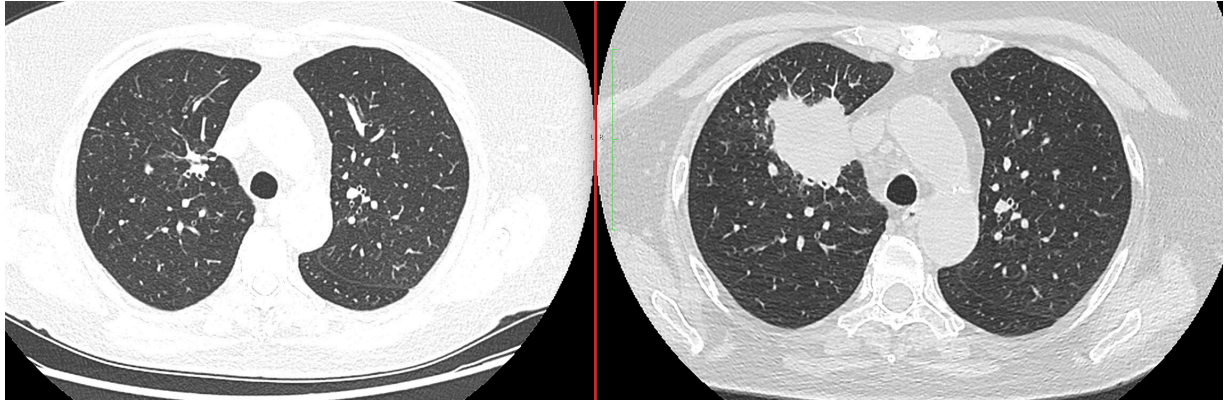
tchawicy o wymiarach 17 × 13 mm, podostrogowy o wymiarach 21 × 13 mm, we wnęcie P o wymiarach 23 × 20 mm. Płyn w prawej jamie opłucnowej. Ustalono zaawansowanie na T3N2M1a (IVA).

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 odchyłeń 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 wyłysienie 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 śródbrzuszu), 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. Opisanie powyżej postępowanie przy toksycznościach wykazuje, że możliwe jest długotrwale 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.

Adam Maciejczyk

*Klinika Radioterapii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu*

W opisie przypadku pt. „Zarządzanie toksycznością immunologiczną podczas skojarzonej chemioimmunoterapii niwolumabem i ipilimumabem z dwoma cyklami chemioterapii w leczeniu raka płuca” autor przedstawił swoje doświadczenie w zastosowaniu tego schematu terapii u chorej na raka płaskonabłonkowego płuca w stopniu zaawansowania T3N2M1a (IVA). Opisane leczenie stanowiło pierwszą i podstawową terapię przeciwnowotworową u tej chorej, co — jak słusznie zauważa autor — jest wartościową opcją leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Skuteczność leczenia skojarzonego chemioterapią z inhibitorami punktów kontrolnych (immunochemioterapia) potwierdzają również liczne dane, w tym opublikowane podczas Kongresu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) wyniki 5-letniej obserwacji badania CheckMate 9LA [1]. Niemniej jednak prowadzenie leczenia skojarzonego może spowodować występowanie szeregu działań niepożądanych związanych zarówno z chemioterapią, jak i immunoterapią. Temu zagadnieniu poświęcona jest zasadnicza część artykułu, który stanowi sprawozdanie z procesu „zarządzania” toksycznością immunologiczną (zapalenie wątroby i zapalenie jelit) tej terapii. Należy zaznaczyć, że toksyczność immunologiczna powiązana z immunochemioterapią jest akceptowalna, pod warunkiem prawidłowego zarządzania działaniami niepożądanymi tego leczenia. Opisane w artykule postępowanie wykazuje, że możliwe jest długotrwałe utrzymywanie immunoterapii pomimo występujących działań niepożądanych, a co za tym idzie — uzyskanie dobrych efektów terapeutycznych.

Podobne obserwacje zauważono również w opublikowanym ostatnio w czasopiśmie „European Journal of Cancer” (EJC) obszernym podsumowaniu badania CheckMate 9LA [2]. Zauważono w nim, że w zakresie czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych, u których konieczne było wcześniejsze zakończenie leczenia z powodu objawów toksyczności wyniki wieloletnie były znacznie lepsze niż wyniki chorych, którzy ukończyli całą zaplanowaną terapię, ale nie odnotowano u nich działań niepożądanych.

Objawy toksyczności stosowanej immunochemioterapii z pewnością komplikują cały proces leczenia chorego. Wymagają dodatkowej uwagi lekarzy onkologów i współpracy z innymi specjalistami, ale jednocześnie dają nadzieję na większą skuteczność tej terapii — należy o tym pamiętać, mobilizując pacjentów, ich opiekunów oraz cały personel medyczny do przetrwania tego trudnego okresu [3].

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur J Cancer.* 2024 [Epub ahead of print]; 211: 114296, doi: 10.1016/j.ejca.2024.114296, indexed in Pubmed: 39270380.
3. Cybulska-Stopa B, Czarnecka A, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P. Bezpieczeństwo immunoterapii – zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Biblioteka czasopisma „Onkologia w praktyce klinicznej”, wydanie 3. Via Medica, Gdańsk 2024.

Zastosowanie ipilimumabu z niwolumabem w 1. linii leczenia rozlanego jasnokomórkowego raka nerki

Adriana Stryczyńska-Mirocha¹, Martyna Mirocha²

¹Katowickie Centrum Onkologii, Katowice

²Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

Przy wyborze odpowiedniego sposobu leczenia raka nerkowokomórkowego należy wziąć pod uwagę wiele czynników, takich jak rokowanie i stopień zaawansowania. W przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu korzystne okazało się połączenie niwolumabu z ipilimumabem. Ich złożone działanie skierowane przeciwko dwóm punktom kontrolnym umożliwia skuteczniejsze pobudzenie układu odpornościowego do zwalczania choroby nowotworowej w porównaniu z innymi stosowanymi lekami.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, RCC, niwolumab, ipilimumab

Wprowadzenie

Wybór odpowiedniego sposobu leczenia raka nerkowokomórkowego zależy od wielu czynników, w tym od stopnia zaawansowania, rokowania czy ogólnego stanu zdrowia pacjenta. W leczeniu systemowym zaawansowanego raka nerkowokomórkowego zastosowanie znalazła immunoterapia. Jedną z możliwych opcji leczenia 1. linii z jej zastosowaniem u pacjentów z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym jest połączenie niwolumabu z ipilimumabu [1].

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (PD-1) znajdującemu się na powierzchni limfocytów T, z kolei ipilimumab wykazuje działanie skierowane przeciw cytotoksycznemu antygenowi-4 limfocytów T (CTLA-4) [2, 3]. Połączenie tych dwóch inhibitorów punktów kontrolnych pozwala na skuteczną stymulację układu odpornościowego do rozpoznawania i niszczenia komórek nowotworowych.

W badaniu III fazy CheckMate 214 na pacjentach z rozlanym lub zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, w grupie chorych

stosujących połączenie niwolumabu z ipilimumabem wykazano wyższe wartości przeżycia całkowitego oraz dłuższą odpowiedź na stosowane leczenie w porównaniu do grupy stosującej sunitynib [4].

Opis przypadku

U 67-letniego mężczyzny z powodu niespecyficznego dolegliwości bólowych okolicy prawego boku wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej. Stwierdzono w nim guza nerki prawej o wymiarze 6 cm × 7 cm. Po wykonaniu (22 marca 2022 roku) tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej pacjenta zakwalifikowano do usunięcia nerki prawej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *neoplasma malignum non epitheliale fusocellulare-sarcomatoid HG renal cell carcinoma* Furhman III z naciekiem na miedniczkę nerkową oraz torebkę okołonerkową. Decyzją konsylium wielospecjalistycznego chory został zakwalifikowany do aktywnej obserwacji w poradni onkologicznej. Wcześniej leczył się przewlekłe z powodu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy insulinoniezależnej. W tomografii

Jak cytować / How to cite:

Stryczyńska-Mirocha A, Mirocha M. Zastosowanie ipilimumabu z niwolumabem w 1. linii leczenia rozlanego jasnokomórkowego raka nerki. Biuletyn PTO NOWOTWORY 2024; 9, supl. 2: 36–38.

kontrolnej (25 maja 2022 roku) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej zobrazowano wznowę w łoży pozabiegowej pod postacią guza o wymiarze 61 mm × 81 mm, naciekającego mięsień biodrowo-łędźwiowy prawy, przerzuty do płuc oraz zmianę naciekową w mięśniach bocznych brzucha po stronie prawej o wymiarze 53 × 69 mm. Zobrazowano także zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych okołoaortalnych oraz liczne zmiany guzkowate w tkance podskórnej o wielkości do 24 mm zlokalizowane w okolicy blizny pooperacyjnej, schodzące do prawego dołu biodrowego. Pacjenta skierowano na terapię do Oddziału Chemioterapii Jednodniowej Katowickiego Centrum Onkologii. W trakcie pierwszej wizyty mężczyzna zgłaszał osłabienie znacznego stopnia, redukcję masy ciała o 8 kilogramów w ciągu ostatnich 3 miesięcy, brak apetytu.

Po wykonaniu panelu niezbędnych badań laboratoryjnych dokonano weryfikacji rokowniczej według skali IMDC (*International Metastatic Database Consortium*). Oceniono kategorię rokowniczą jako niekorzystną (3 punkty) według następujących kryteriów:

- czas od rozpoznania poniżej 1 roku (1),
- skala wydolności według Karnofskiego 80% (0),
- hemoglobina: 9,8 g (1),
- wapń skorygowany powyżej normy (1),
- neutrofilia: brak (0),
- nadpłytkowość: brak (0).

Pacjenta zakwalifikowano do terapii w ramach programu lekowego B.10 w oparciu o niwolumab (w dawce 3 mg/kg masy ciała) i ipilimumab (w dawce 1 mg/kg masy ciała) co 3 tygodnie (4 cykle). W 1. punkcie kontrolnym w tomografii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanej 18 sierpnia 2022 roku obserwowano częściową remisję wg RECIST 1 PR (częściowa remisja) pod postacią zmniejszenia się zmian przerzutowych w płucach z guzków o wymiarze 27 mm na 16 mm. Ponadto zaobserwowano wyraźne zmniejszenie zmian naciekowych w łoży pooperacyjnej oraz na poziomie blizny pozabiegowej.

Pacjent kontynuował terapię niwolumabem w dawce 480 mg co 28 dni. Od 22 lutego 2023 roku w wykonywanych badaniach obrazowych nie obserwowano cech aktywnej choroby nowotworowej CR wg RECIST 1 (całkowita remisja). 12 czerwca 2024 roku podano 25. cykl niwolumabu. W trakcie terapii poza jatrogeną niedoczynnością tarczycy nie obserwowano działań ubocznych. Stan pacjenta poprawił się. Od stycznia 2023 mężczyzna jest czynny zawodowo.

Dyskusja

Wybór odpowiedniego sposobu leczenia raka nerkowokomórkowego zależy od wielu czynników, w tym od stopnia zaawansowania, rokowania czy ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy z cechami mięsaka (sRCC) jest agresywnym rakiem o ograniczonych możliwościach terapeutycznych. Terapia niwolumabem + ipilimumabem (NIVO + IPI) jest zatwierdzona do leczenia 1.

rzutu u pacjentów z zaawansowaną chorobą w pośredniej i niekorzystnej grupie rokowniczej wg IMDC. W badaniu III fazy CheckMate 213 zbadano skuteczność i bezpieczeństwo NIVO + IPI w porównaniu z sunitynibem (SUN) u pacjentów z sRCC w pośredniej i niekorzystnej grupie rokowniczej. Zastosowanie NIVO + IPI wiązało się z dłuższym przeżyciem i wyższą aktywnością przeciwnowotworową w porównaniu z SUN w grupie 139 pacjentów z sRCC zakwalifikowanych do badania. Korzyści odnotowano w OS (HR, 0,45; 95% CI: 0,29–0,70) i PFS (HR, 0,54; 95% CI: 0,33–0,86). Odpowiedź na terapię była długotrwała w grupie z NIVO + IPI w porównaniu z SUN (60,8% vs. 23,1%), przy całkowitym wskaźniku odpowiedzi odpowiednio 18,9% i 3,1%. Bezpieczeństwo terapii NIVO + IPI u pacjentów z RCC z cechami mięsaka było zgodne z ogólną populacją badaną [5].

Nie jest jasne, jak długo pacjenci powinni kontynuować leczenie, aby uzyskać i utrzymać optymalną korzyść kliniczną z terapii. Na ogół kontynuują leczenie do czasu wystąpienia toksyczności lub progresji. Badania kliniczne w czerniaku wykazały trwałą odpowiedź u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodów innych niż progresja choroby. Aktualizacje z badania Keynote 006 wykazały, że u 78,4% pacjentów, którzy ukończyli 2-letnie leczenie pembrolizumabem, kontrola choroby utrzymywała się po 5 latach. Podobnie długoterminowa aktualizacja badania III fazy CheckMate 067 wykazała, że 71% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy otrzymywali ipilimumab z niwolumabem, nie wymagało dalszego leczenia po 4 latach. Podobne tendencje zaobserwowano również w przypadku RCC. W rozszerzonej analizie kontrolnej CheckMate 214 czas trwania odpowiedzi wynoszący ≥ 18 miesięcy u 52% pacjentów z chorobą o średnim lub niskim ryzyku leczonych niwolumabem/ipilimumabem wynosił ≥ 18 miesięcy, a mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 2,8 miesiąca (zakres 2,7–3,1 miesiąca). Spośród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, ale przerwali je z powodów innych niż progresja, ci, którzy otrzymywali terapię skojarzoną, utrzymywali stabilizację choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi sunitynibem (38% vs. 26%). Konieczne są dalsze badania nad biologią nowotworu i biomarkerami odpowiedzi, aby przewidzieć, kto nie tylko odniesie korzyść z terapii, ale także utrzyma odpowiedź po jej przerwaniu.

Wnioski

Zastosowanie w terapii połączenia niwolumabu z ipilimumabem u pacjentów z rozsianym lub zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu jest optymalnym wyborem. Ma to znaczenie szczególnie w grupie chorych na raka nerkowokomórkowego z cechami mięsaka.

Adriana Strczyńska-Mirocha

e-mail: adastry@onet.eu

Piśmiennictwo

1. Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja. *Onkol Prakt Klin Edu.* 2021; 7(4): 201–232.
2. ChPL OPDIVO®.
3. ChPL YERVOY®.
4. Motzer R, Rini B, McDermott D, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10): 1370–1385, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30413-9.
5. Tannir N, Signoretti S, Choueiri T, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(1): 78–86, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-20-2063.

Jacek Mackiewicz

*Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Instytut Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Zakład Diagnostyki i Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań*

Ipilimumab w połączeniu z niwolumabem wykazuje aktywność w leczeniu chorych na wiele typów nowotworów, w tym na czerniaka, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka jasnokomórkowego nerki, międzybłoniaka opłucnej, raka płaskonabłonkowego przełyku czy raka jelita grubego z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*). U chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki z cechami mięsaka decyzja o leczeniu ipilimumabem w połączeniu z niwolumabem jest wyborem optymalnym z racji wysokiej skuteczności oraz akceptowalnej toksyczności terapii. Zastosowanie „odwróconej dawki” leków — ipilimumab 1 mg/kg i niwolumab 3 mg/kg — w porównaniu z dawkami stosowanymi u chorych na czerniaka (ipilimumab 3 mg/kg

i niwolumab 1 mg/kg) pozwoliło istotnie zmniejszyć toksyczność leczenia, co spowodowało, że onkolodzy chętniej zaczęli stosować ten schemat leczenia.

U prezentowanego chorego szybko zanotowano poprawę stanu ogólnego, pozwalającą mu wrócić do aktywności zawodowej, co wskazuje na wysoką aktywność włączonego leczenia. W badaniach obrazowych uzyskano częściową odpowiedź (PR, *partial response*), a następnie całkowitą odpowiedź (CR, *complete response*). W wielu badaniach dotyczących stosowania immunoterapii u chorych na różne typy nowotworów wykazano, że uzyskanie CR wiąże się z najlepszym rokowaniem i daje nadzieje na wieloletnie przeżycie.

Skuteczność leczenia ipilimumabem z niwolumabem u 47-letniej pacjentki z zaawansowanym czerniakiem skóry i zapaleniem wątroby indukowanym immunoterapią

Ewa Pasieka, Marek Ziobro

Klinika Onkologii Klinicznej, Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie
– Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

Niniejsza praca kazuistyczna dotyczy 47-letniej pacjentki z rozpoznaniem czerniaka skóry z obecną mutacją *BRAF* w stadium rozsiewu do płuc, węzłów chłonnych szyjnych oraz śródpiersia, leczonej niwolumabem z ipilimumabem. Pomimo konieczności zakończenia terapii z uwagi na zapalenie wątroby indukowane immunoterapią, osiągnięto wielomiesięczną częściową odpowiedź na leczenie. Prezentowany przypadek koreluje z danymi literaturowymi dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia przeciwciał anty-PD-1 i anty-CTLA-4 w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

Słowa kluczowe: zaawansowany czerniak, immunoterapia, ipilimumab, niwolumab, skuteczność, bezpieczeństwo, zapalenie wątroby

Wprowadzenie

Wprowadzenie leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych ICIs (*immune checkpoint inhibitors*) do terapii zaawansowanego czerniaka stanowi przełomowe dokonanie współczesnej onkologii. Ipilimumab, przeciwciało anty-CTLA-4 (*anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4*), był pierwszym lekiem, który wykazał istotną poprawę całkowitego czasu przeżycia w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Kolejno niwolumab i pembrolizumab, przeciwciała ukierunkowane na PD-1 (*programmed cell death protein 1*), wykazały lepsze długoterminowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z ipilimumabem w różnych badaniach III fazy dotyczących zaawansowanego czerniaka. CTLA-4 jest cząsteczką koinhibitorową, która hamuje aktywację limfocytów T, współzawodnicząc z czynnikiem kostymulatorowym CD28. Natomiast cząsteczka PD-1 reguluje odpowiedź limfocytów T na powierzchni komórek

guza, poprzez zakłócanie przekazywania sygnału. Mechanizmy związane z cząsteczkami punktów kontrolnych CTLA-4 i PD-1 są zatem odmienne, a koncepcja synergistycznego działania przeciwnowotworowego przy jednoczesnej blokadzie obu celów stanowiła uzasadnienie dla zbadania skuteczności skojarzonej terapii ipilimumabem i niwolumabem. Zastosowanie przeciwciała anty-PD-1 w skojarzeniu z anty-CTLA-4 wykazało najlepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) oraz całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem [1, 2].

Opis przypadku

Pacjentka, lat 45 (ur. 1976), bez istotnych schorzeń współistniejących, zgłosiła się w maju 2021 roku do poradni dermatologicznej zaniepokojona zmianą barwnikową skóry owłosionej

Jak cytować / How to cite:

Pasieka E, Ziobro M. Skuteczność leczenia ipilimumabem z niwolumabem u 47-letniej pacjentki z zaawansowanym czerniakiem skóry i zapaleniem wątroby indukowanym immunoterapią. *Biuletyn PTO NOWOTWORY* 2024; 9, supl. 2: 40–42.

okolicy ciemieniowej głowy. W badaniu histopatologicznym (14 maja 2021 roku) z materiału pobranego drogą biopsji wyciążonej rozpoznano czerniaka, typu guzkowego, o głąbokości nacieku według Breslowa 2 mm, Clark IV, bez towarzyszącego owrzodzenia. Zmiana w wertykalnej fazie wzrostu, z cechami regresji, 15 mitoz/1 mm². W czerwcu 2021 roku pacjentka z powyższym wynikiem zgłosiła się po raz pierwszy do poradni chirurgicznej krakowskiego oddziału Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego. W badaniu PET/CT (*positron emission tomography — computer tomography*) z 28 czerwca 2021 roku nie stwierdzono ognisk pobudzenia metabolicznego podejrzanych o rozsiew czerniaka.

Pacjentkę zakwalifikowano do zabiegu szerokiego wycięcia blizny oraz biopsji węzła wartowniczego. Procedurę zgodnie z kwalifikacją wykonano 07 września 2021 roku. Bliznę na skórze głowy wycięto z marginesem 7 mm. Po zidentyfikowaniu sondą gamma dwóch węzłów wartowniczych: w okolicy potylicznej prawej oraz szyjnej lewej, węzły usunięto. W badaniu histopatologicznym nie stwierdzono utkania komórek nowotworowych. Pacjentka pozostawała w ścisłej obserwacji do lutego 2023 roku. Wówczas w badaniu fizykalnym stwierdzono powiększone, twarde węzły chłonne szyjne obustronnie. Pod kontrolą ultrasonograficzną wykonano biopsje aspiracyjne cienkoigłowe podejrzanych węzłów chłonnych szyjnych, potwierdzając obustronny rozsiew czerniaka. Poszerzono diagnostykę o badanie PET/CT, w którym uwidoczniono rozsiew czerniaka do węzłów chłonnych szyjnych i klatki piersiowej oraz płuc. W wykonanych badaniach molekularnych wykryto mutację aktywującą w kodonie V600 genu *BRAF*. W maju 2023 roku pacjentka w stanie ogólnym dobrym, w skali sprawności 1 według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), została przyjęta do Kliniki Onkologii Klinicznej celem kwalifikacji do pierwszej linii paliatywnego leczenia systemowego. W badaniach laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu nie stwierdzono istotnych klinicznie odchyleń od normy, poziom dehydrogenazy mleczanowej był w zakresie normy i wynosił 184,3 U/l. Po konsultacji zespołowej chorą zakwalifikowano do immunoterapii ipilimumabem i niwolumabem w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. Leczenie rozpoczęto 05 maja 2023 roku. Pacjentka otrzymała cztery podania immunoterapii skojarzonej.

W kontrolnym badaniu CT (*computer tomography*) z 01 sierpnia 2023 roku stwierdzono częściową regresję zmian według RECIST 1.1. Około 3 tygodnie później, w terminie kolejnego planowanego podania terapii pacjentka zgłosiła ogólne osłabienie oraz biegunkę G1 według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 5.0. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej AlAT (*alaninae aminotransferase*) do wartości 1506,4 U/l — stopień G4 według CTCAE, wersja 5.0; aminotransferazy asparaginowej AspAT (*aspartate aminotransferase*) do wartości 1713,6 U/l — stopień G4 według

CTCAE, wersja 5.0, bilirubiny całkowitej w surowicy do wartości 58,1 μmol/l — stopień G2 według CTCAE, wersja 5.0.

Pacjentka została przyjęta do Kliniki Onkologii Klinicznej NIO-PIB, zdecydowano o wstrzymaniu leczenia immunologicznego i rozpoczęto leczenie glikokortykoidami w formie dożylniej w dawce 2 mg/kg mc. metyloprednizolonu 3 razy dziennie. W wykonanych badaniach obrazowych wykluczono obecność zmian przerzutowych w wątrobie oraz mechaniczną przyczynę cholestazy. Chora negowała stosowanie używek, suplementów diety, dodatkowych leków. Ponadto wykluczono przyczynę infekcyjną, m.in. wirusowe zapalenie wątroby typu B i C oraz uszkodzenie mięśni, w tym mięśnia sercowego. Po przeprowadzeniu diagnostyki różnicowej rozpoznano zapalenie wątroby związane z terapią inhibitorami punktów kontrolnych ICIs. Początkowo obserwowano spadek poziomu transaminaz, jednak przy próbie redukcji steroidów nastąpił ponowny wzrost wartości AlAT i AspAT. Zdecydowano o dołączeniu do leczenia mykofenolanu mofetylu w dawce: 1 g 2 razy dziennie. Zastosowanym leczeniem uzyskano spadek poziomu AlAT, AspAT oraz bilirubiny całkowitej do stopnia G1. Rozpoczęto powolną redukcję dawek leczenia immunosupresyjnego, monitorując badania laboratoryjne co 1–2 dni. Po 14 dniach hospitalizacji pacjentkę wypisano z oddziału celem kontynuacji leczenia w trybie ambulatoryjnym. Z uwagi na powyższe powikłania stopnia G4 nie kontynuowano immunoterapii. Leczenie immunosupresyjne zakończono w grudniu 2023 roku, uzyskując całkowitą normalizację poziomu AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej. W kontrolnych badaniach obrazowych CT wykonanych w listopadzie 2023 roku oraz lutym 2024 roku obserwowano pogłębiającą się dalszą częściową remisję wg RECIST 1.1, zmniejszenie zmian targetowych o ponad 70% pierwotnej wielkości. W ostatnim CT z kwietnia 2024 roku obraz zmian pozostaje stabilny. Obecnie (lipiec 2024 roku) mija 11 miesięcy od podania ostatniej dawki immunoterapii, a chora w stanie ogólnym dobrym ECOG 1, bez poczucia choroby i klinicznych cech progresji, pozostaje w ścisłej obserwacji.

Dyskusja

W 2016 roku na podstawie wyników badania III fazy Check-Mate 067 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowały kombinację ipilimumabu z niwolumabem do leczenia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*. Celem powyższego badania była ocena skuteczności niwolumabu z ipilimumabem lub samego niwolumabu w porównaniu z samym ipilimumabem u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Protokół nie zakładał formalnego porównania skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem oraz monoterapii niwolumabem. Mediany przeżycia wolnego od progresji wyniosły 11,5 miesiąca, 6,9 miesiąca i 2,9 miesiąca – odpowiednio dla ipilimumabu z niwolumabem, niwolumabu oraz ipilimumabu [2, 3].

Wyniki skojarzonego leczenia ipilimumabem z niwolumabem były lepsze u chorych z obecnością mutacji w genie *BRAF*. Mediana czasu bez leczenia była najdłuższa w przypadku leczenia skojarzonego i wyniosła aż 27,6 miesiąca. Po 7,5-letniej obserwacji mediana OS w grupach otrzymujących leczenie skojarzone, monoterapię niwolumabem lub ipilimumabem wyniosła odpowiednio 72,1 miesiąca, 36,9 miesiąca i 19,9 miesiąca [2, 4].

W oparciu o wyniki badania z randomizacją III fazy DREAMseq — ECOG ACRIN EA134 — u zdecydowanej większości pacjentów z obecną mutacją w genie *BRAF* preferowaną sekwencją leczenia powinno być skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem, a następnie, jeśli to konieczne, terapia inhibitorami *BRAF* i *MEK*. Badanie to wykazało, że sekwencja rozpoczynająca się od skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem skutkowała bezwzględną poprawą 2-letniego przeżycia całkowitego o 20% (72% vs. 52%) w porównaniu z sekwencją rozpoczynającą się od dabrafenibu i trametynibu. Ponadto za sekwencją rozpoczynającą się od skojarzenia przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD1 przemawia trwałość odpowiedzi na leczenie niwolumabem z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia (88% utrzymujących się odpowiedzi vs. 48% w przypadku dabrafenibu/trametynibu) i porównywalna liczba odpowiedzi na terapię celowaną, niezależnie od linii leczenia [5].

Terapia skojarzona ipilimumabem z niwolumabem jest leczeniem o znacznej toksyczności, dlatego wymaga odpowiedniego monitorowania i edukacji chorych w zakresie powikłań immunologicznych irAEs (*immune-related adverse events*). W badaniu CheckMate 067 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do odstawienia leku wystąpiły u 36,4% pacjentów w grupie niwolumab + ipilimumab, u 14,8% w grupie ipilimumabu oraz u 7,7% w grupie niwolumabu [3]. W przedłużonej obserwacji odsetek zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 związanych z leczeniem skojarzonym, samym niwolumabem i samym ipilimumabem wyniósł odpowiednio 59%, 24% i 28%.

Zapalenie wątroby związane z leczeniem ICI rozwija się zwykle między 1.–15. tygodniem terapii, jest często bezobjawowe i manifestuje się wzrostem aktywności AspAT i/lub AlAT. W przypadku leczenia skojarzeniem ipilimumabu z niwolumabem wzrost AlAT występuje z częstością 17,6%, w stopniu $G \geq 3$ w 8,3% natomiast wzrost AspAT z częstością 15,3%, w stopniu $G \geq 3$ w 6,1% [6]. Leczeniem z wyboru w większości przypadków są glikokortykoidy, przy bardzo nasilonym irAEs dodatkowo stosowane są inne formy supresji.

Wnioski

W świetle aktualnych danych klinicznych dotyczących skuteczności terapii zaawansowanego czerniaka, u przeważającej części chorych immunoterapia stanowi preferowany wybór w 1. linii leczenia systemowego, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*. Wyższy profil toksyczności połączenia przeciwciał anti-PD1 i anti-CTLA-4 w porównaniu z monoterapią ICI wymaga prowadzenia szczególnego nadzoru nad pacjentami oraz postępowania według uznanych algorytmów, aby maksymalnie zwiększyć bezpieczeństwo chorych i powodzenie terapii.

U opisywanej chorej po zastosowaniu czterech podań ipilimumabu z niwolumabem wystąpiło zapalenie wątroby indukowane immunoterapią stopnia G4. Dzięki niezwłocznemu wdrożeniu leczenia oraz postępowaniu zgodnie z wytycznymi toksyczność wątrobowa ustąpiła całkowicie, bez trwałego uszkodzenia funkcjonalnego. Decyzja o zastosowaniu u pacjentki skojarzonej immunoterapii w pierwszym rzucie leczenia pozwoliła na osiągnięcie wielomiesięcznej częściowej odpowiedzi.

Ewa Pasieka

e-mail: ewa.pasieka@krakow.nio.gov.pl

Piśmiennictwo

1. Hodi F, -Sileni VC, Lewis K, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16_suppl): 9522–9522, doi: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.9522.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2): 127–137, doi: 10.1200/JCO.21.02229, indexed in Pubmed: 34818112.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(1): 23–34, doi: 10.1056/nejmoa1504030.
4. Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Durable clinical outcomes in patients (pts) with advanced melanoma and progression-free survival (PFS) ≥ 3 y on nivolumab (NIVO) \pm ipilimumab (IPI) or IPI in checkmate 067. *J Clin Oncol*. 2023; 41(16_suppl): 9542–9542, doi: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.9542.
5. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced -Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023; 41(2): 186–197, doi: 10.1200/JCO.22.01763, indexed in Pubmed: 36166727.
6. Cybulska-Stopa B, Czarnecka AM. Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań immunologicznych związanych z układem pokarmowy. In: Cybulska-Stopa B, Czarnecka AM, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P. ed. Bezpieczeństwo immunoterapii: zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Wydanie 2, poprawione i uzupełnione. Via Medica, Gdańsk 2022: 62–64.

Grażyna Kamińska-Winciorek

Zespół ds. Raka i Czerniaka Skóry, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Leczenie skojarzone z wykorzystaniem przeciwciał anti-PD-1 i anti-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) stanowi preferowaną opcję terapeutyczną dla chorych z czerniakiem z obecnością mutacji *BRAF*, wysoką aktywnością dehydrogenazy mleczanowej, czerniakami wywodzącymi się z błon śluzowych, a także u osób z bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego [1]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) rozważania dotyczące stosowania terapii skojarzonej jako preferowanej opcji w porównaniu z monoterapią inhibitorami PD-1 obejmują: brak chorób współistniejących lub procesów autoimmunologicznych, gotowość pacjenta do podjęcia wyższego ryzyka wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem [zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (irAEs, *immunotherapy-related adverse events*)] oraz zapewnienie wsparcia choremu i możliwości jego współpracy z zespołem medycznym [2].

Powikłania immunologiczne znacznie częściej występują podczas immunoterapii skojarzonej (anti-PD-1 z anti-CTLA-4), pojawiając się wcześniej i trwając dłużej niż w przypadku monoterapii [3]. Zapalenie wątroby wywołane inhibitorami punktów kontrolnych (ICH, *immune checkpoint inhibitors hepatitis*) może pojawić się już 2–3 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, najczęściej jednak następuje to w okresie od 8 do 12 tygodni [4]. W ciężkich przypadkach może wystąpić ból brzucha po prawej stronie, gorączka, żółtaczka lub ciemne zabarwienie moczu. Zapalenie zazwyczaj przebiega bezobjawowo i jest wykrywane przypadkowo podczas rutynowych testów czynności wątroby (LFT, *liver function tests*) [4]. W najczęściej występującym wątrobowokomórkowym wzorcu podwyższenia LFT (definiowanym jako podwyższenie transaminaz) obserwuje się wyższe wartości aminotransferazy alaninowej (AlAT) niż asparaginianowej (AspAT) [5]. Inhibitory PD-1/PD-L1 częściej niż inhibitory CTLA-4 odpowiadają za cholestatyczny lub mieszany wzorec zaburzeń LFT [5].

Wpisująca się w immunoterapię toksyczność, w tym przedstawione w artykule ICH, wymaga wdrożenia adekwatnego leczenia. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w przypadku irAEs dotyczących wątroby w stopniach 3. i 4. zaleca się stosowanie metyloprednizolonu [lub innego glikokortykosteroidu (GKS) w dawce równoważnej] w dawce 2 mg/kg masy ciała 1–2 razy dziennie dożylnie przy dużym nasileniu hepatotoksyczności (transaminazy > 400 IU, wzrost stężenia bilirubiny, dysproteine-mia). Przy mniejszym nasileniu toksyczności wątrobowej [transaminazy < 400 IU, prawidłowe stężenie bilirubiny, albumin oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*)] można zastosować glikokortykosteroidy doustnie — prednizon w dawce 1 mg/kg masy ciała/dobę (lub inny GKS w dawce równoważnej). Dawki GKS należy zmniejszać przez okres około 4–6 tygodni od momentu powrotu badań laboratoryjnych do stopnia nie większego niż 1. Jeśli wyniki transaminaz nie ulegną poprawie do stopnia mniejszego niż 1. w ciągu 10–14 dni od rozpoczęcia stosowania GKS lub jeśli toksyczność wątrobowa nawraca po odstawieniu GKS, należy rozważyć włączenie mykofenolanu mofetylu w schemacie dawkowania 2 razy dziennie po 0,5–1 g [3].

W kontekście irAEs należy pamiętać również o potencjalnej śmiertelności. Według analizy bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — Vigilyze — od 2009 roku do stycznia 2018 roku odnotowano 613 śmiertelnych zdarzeń toksycznych związanych z terapią za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych. Śmiertelne skutki toksyczne zazwyczaj pojawiały się wcześniej po rozpoczęciu leczenia, zwłaszcza w przypadku terapii skojarzonej (mediana = 14,5 dnia), natomiast w kontekście monoterapii anti-PD-1 lub anti-CTLA-4 mediana dla obu wynosiła 40 dni. Spektrum skutków toksycznych różniło się znacząco w zależności od schematu immunoterapii. Zgony związane z kombinacją anti-PD-1/CTLA-4 najczęściej wynikały z zapalenia okrężnicy

[32 przypadki (37%)] i mięśnia sercowego [22 (25%)]. Zgony związane z anty-PD-1/PD-L1 były często spowodowane zapaleniem płuc [333 (35%)] i wątroby [115 (22%)] oraz skutkami neurotoksycznymi [50 (15%)]. Natomiast spośród 193 zgonów związanych z anty-CTLA-4 większość wynikała z zapalenia okrężnicy [135 (70%)] [6].

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem bardzo często prowadzą do przerwania lub zakończenia immunoterapii skojarzonej [7]. Potwierdzają to dane polskie zawarte w retrospektywnej analizie dotyczącej 291 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadiach III i IV, którzy otrzymywali immunoterapię skojarzoną w latach 2021–2022 w sześciu ośrodkach [7]. Mediana liczby cykli niwolumabu z ipilimumabem wynosiła 3, przy czym 47,9% chorych ukończyło 4 cykle. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia zaobserwowano u 97% pacjentów (w tym stopnia 3./4. u 29,6%). Najczęstszymi irAEs były: toksyczność wątrobowa, zapalenie jelita grubego, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność przysadki. Wskaźnik hospitalizacji związanych z terapią wynosił 23,8%, a mediana długości pobytu w szpitalu 9 dni [7].

Toksyczność wątrobowa w stopniu 4. stanowi przesłankę do zakończenia terapii inhibitorami punktów kontrolnych. Odległe wyniki leczenia w grupie pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 067, którzy przegrali terapię z powodu toksyczności w fazie indukcyjnej (wynikającej z działania niepożądanego związanego z leczeniem) są porównywalne z wynikami uzyskanymi w grupie chorych kontynuujących immunoterapię. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 61,4 miesiąca [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 30,5–nie osiągnięto; 5-letni wskaźnik przeżycia całkowitego = 51%], a mediana przeżycia wolnego od progresji była równa 11,1 miesiąca (95% CI 5,9–26,7; 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji = 35%). Dla porównania, w populacji poddanej leczeniu skojarzonemu niwolumabem z ipilimumabem mediana całkowitego przeżycia wynosiła powyżej 60,0 miesięcy (95% CI 38,2–nie osiągnięto; 5-letni wskaźnik przeżycia całkowitego = 52%), a mediana przeżycia wolnego

od progresji była równa 11,5 miesiąca (95% CI 8,7–19,3; 5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji = 36%) [8]. Według najnowszych doniesień zaprezentowanych podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) w 2024 roku 10-letni wskaźnik przeżycia specyficznego dla czerniaka (MSS, *melanoma specific survival*) w grupie chorych leczonych niwolumabem i ipilimumabem, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4. wyniósł 54% i był wyższy niż w grupie kontynuującej leczenie (52%) [9].

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P, Wysocki P, Kozak K, et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18(6): 357–392, doi: 10.5603/OCP.2021.0042.
2. NCCN Guidelines Version 2.2024 Melanoma: Cutaneous (16.09.2024).
3. Cybulska-Stopa B, Czarnecka AM. Postępowanie w przypadku wystąpienia powikłań immunologicznych związanych z układem pokarmowym. Zapalenie wątroby. In: Cybulska-Stopa B, Czarnecka AM, Kamińska-Winciorek G, Rutkowski P. ed. Bezpieczeństwo immunoterapii – zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Biblioteka czasopisma „Onkologia w praktyce klinicznej”, wydanie 3. Via Medica, Gdańsk 2024: 72–80.
4. Remash D, Prince DS, McKenzie C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(32): 5376–5391, doi: 10.3748/wjg.v27.i32.5376, indexed in Pubmed: 34539139.
5. De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018; 68(6): 1181–1190, doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.033, indexed in Pubmed: 29427729.
6. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1721–1728; Erratum in: *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1792, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923, indexed in Pubmed: 30242316.
7. Kozak K, Teterycz P, Galus Ł, et al. Real-world outcomes in advanced melanoma patients treated with first-line nivolumab plus ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16_suppl): e21552–e21552, doi: 10.1200/jco.2023.41.16_suppl.e21552.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16): 1535–1546, doi: 10.1056/NEJMoa1910836, indexed in Pubmed: 31562797.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gaudy-Marqueste C, et al. 10-Year survival outcomes from the phase 3 CheckMate 067 trial of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *ESMO.* 2024: presentation number LBA43, 1.

Aplikacja BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII

► **Prezentuje zasady postępowania profilaktyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia:**

- powikłań immunologicznych dotyczących skóry
- powikłań immunologicznych związanych z przewodem pokarmowym
- endokrynologicznych powikłań immunoterapii i wielu innych



Aplikacja dostępna jest dla lekarzy z aktywnym numerem PWZ (Prawa Wykonywania Zawodu).





VIA MEDICA

**OD PONAD 30 LAT
AKTYWNI UCZESTNICZYMY
W ROZWOJU NAUKI
I EDUKACJI MEDYCZNEJ.**



W ciągu roku wydajemy
ponad 800 publikacji



Publikujemy
blisko 50 czasopism



Organizujemy
ponad 300 konferencji
i webinarów rocznie



Udostępniamy
około 3000 godzin filmów
edukacyjnych



Prowadzimy
księgarnię medyczną
Ikamed



Obsługujemy
40 serwisów internetowych,
oferujemy aplikacje mobilne

OPDIVO[®]
(niwolumab)

+ CAPOX LUB FOLFOX



Przełom, który stał się standardem

Dotyczy 1. linii leczenia pacjentów z gruczolakorakiem żołądka, przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego HER-2 ujemnych z CPS \geq 5



Skrócona
informacja
o leku
OPDIVO[®]

Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego OPDIVO; Aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

 Bristol Myers Squibb[®]

**DOUBLE
POWER**

PODWÓJNA MOC w immunoterapii nowotworów

OPDIVO[®]
(niwolumab)



YERVOY[®]
(ipilimumab)



Niedrobnokomórkowy rak płuca*



Rak nerkowokomórkowy



Czerniak



Międzybłoniak opłucnej



Rak jelita grubego MSI-H/dMMR**



Płaskonabłonkowy rak przełyku

Więcej informacji: www.BMSportal.pl



*zarejestrowane wskazanie w 1L NDRP: skojarzenie Opdivo[®] + Yervoy[®] + 2 cykle chemioterapii.

** MSI-H (wysoka niestabilność mikrosatelitarna), dMMR (zaburzenia mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA).

Referencje: 1. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo[®]. 2. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy[®].

Skrócona informacja
o leku OPDIVO[®]

Skrócona informacja
o leku YERVOY[®]



 Bristol Myers Squibb[®]

Bristol Myers Squibb
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel. 22 260 64 00

e-mail: kontakt.bmspoland@bms.com
Informacja medyczna: tel. 22 260 64 04
e-mail: informacja.medyczna@bms.com