

Piotr Tomczak^{1,2}, Zuzanna Synowiec²

¹Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Niwolumab w leczeniu chorego na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Tomczak P, Synowiec Z. Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0040.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Piotr Tomczak
 Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego,
 Oddział Chemioterapii
 ul. Szamarzewskiego 82/84, 60–568 Poznań
 Tel.: 61 854 90 38
 Faks: 61 854 90 72
 e-mail: md.piotr.tomczak@gmail.com

STRESZCZENIE

Niwolumab jest przeciwciałem anty PD-1 stosowanym w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC). Lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a częstość ciężkich działań niepożądanych występujących w trakcie terapii jest niska. Artykuł zawiera opis przypadku pacjenta z przerzutowym rakiem nerki leczonego niwolumabem w III linii.

Słowa kluczowe: rak nerkowokomórkowy, immunoterapia, niwolumab

ABSTRACT

Nivolumab is a programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody approved for the treatment of advanced and metastatic renal cell carcinoma. Treatment with nivolumab is characterised by favourable toxicity profile. The occurrence of grade 3 and 4 toxicity during the therapy is low. This article describes a medical history of a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab.

Key words: renal cell carcinoma, immunotherapy, nivolumab

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450–1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 155–158

Wstęp

Rak nerki stanowi około 2–3% nowotworów złośliwych występujących u ludzi. W około 90% przypadków jest to rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) [1]. Dotychczas stosowane leki w terapii zaawansowanego RCC obejmowały inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) oraz inhibitory szlaku mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [2].

Niwolumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się z receptorem programowanej śmierci komórki PD-1 (*programmed cell death-1*) na limfocycie T i blokuje jego połączenie z ligandem PD-L1 obecnym na komórkach nowotworowych lub innych typach komórek występujących w mikrośrodowisku guza [3]. W następstwie tej blokady nie dochodzi do zahamowania

aktywności limfocytów efektorowych, co prowadzi do nasilenia ich efektu cytotoksycznego względem komórek nowotworowych. W badaniu CheckMate 025 u chorych na przerzutowego RCC wykazano zmniejszenie względnego ryzyka (HR, *hazard ratio*) zgonu o 27% (HR 0,73; $p = 0,002$) w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab w porównaniu z pacjentami leczonymi ewerolimusem. Mediany czasu przeżycia całkowitego (mOS, *median overall survival*) wynosiły odpowiednio 25 i 16,9 miesiąca w badanych grupach [4]. Na podstawie wyników tego badania amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) oraz Komisja Europejska w 2015 roku zarejestrowały niwolumab do leczenia zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii antyangiogennej [5].

Opis przypadku

Pięćdziesięcioletni mężczyzna został przyjęty do Kliniki Onkologii w lipcu 2015 roku z rozpoznaniem raka nerki w IV stopniu zaawansowania klinicznego. W czerwcu 2015 roku przeszedł radykalną lewostronną nefrektomię, a wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie ccRCC, G3, pT3b, pNx. W momencie przyjęcia do szpitala pacjent był w dobrym stanie ogólnym [stan sprawności (PS, *performance status*) 1 wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Chorował na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2 oraz chorobę Parkinsona. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczną niedokrwistość (Hb 7,8 mmol/l). Rokowanie pacjenta w skali *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) [6] było pośrednie. Badanie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej uwidocznilo obecność masy węzłowej o wymiarach 48 × 33 mm w okolicy przyaortalnej po lewej stronie, ogniska do 22 mm w prawej nerce oraz zakrzepicę w kikucie lewej żyły nerkowej. Na podstawie obrazu TK stwierdzono obecność zatoru w tętnicy LS10. Pacjent otrzymał leczenie przeciwwązkowe oraz został zakwalifikowany do leczenia systemowego I linii z zastosowaniem pazopanibu.

Terapię rozpoczął 17 lipca 2015 roku. W ciągu pierwszych 14 dni terapii doszło do zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w stopniu 2, według *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v. 4.0. Poza tym pacjent zgłaszał zmniejszenie apetytu, bóle głowy i mięśni oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi. W trakcie kolejnych 14 dni leczenia nastąpił dalszy wzrost ciśnienia tętniczego do wartości 220/110 mm Hg, a chory wymagał pomocy medycznej w ramach szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR), gdzie zmodyfikowano leczenie nadciśnienia. Terapię pazopanibem wstrzymano do unormowania wartości ciśnienia tętniczego, a następnie zdecydowano o powrocie do leczenia w dawce zredukowanej do 600 mg raz dziennie. Z uwagi jednak na utrzymujące się wysokie wartości ciśnienia tętniczego pomimo intensyfikacji leczenia hipotensyjnego istniała konieczność dalszej redukcji dawki pazopanibu do 400 mg raz dziennie. W trakcie dalszej terapii pacjent pozostawał w dobrej kondycji, a wartości ciśnienia tętniczego pozostawały w normie.

W badaniach obrazowych wykonanych po 3 miesiącach leczenia odnotowano, zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) v. 1.1, obecność częściowej odpowiedzi na leczenie (PR, *partial response*), która utrzymywała się przez kolejnych 6 miesięcy. W maju 2016 roku stwierdzono progresję choroby w postaci licznych nowych przerzutów w wątrobie, (największy o średnicy 17 mm) oraz ogniska przerzutowego w trzonie kręgu L1. Leczenie I linii trwało 11 miesięcy.

Na początku czerwca 2016 roku, zgodnie z programem Narodowego Funduszu Zdrowia, pacjent został za-

kwalifikowany do leczenia II linii aktywnym. W trakcie terapii występowała chrypka oraz biegunka w stopniu 2. Z uwagi na współistniejące nadciśnienie tętnicze eskalacja dawki leku nie była możliwa, pacjent kontynuował terapię w dawce 2 × 5 mg/dobę. W pierwszej ocenie radiologicznej wykonanej we wrześniu 2016 roku stwierdzono progresję choroby. Odnotowano powiększenie wymiarów przerzutów w wątrobie, największy miał wówczas średnicę 23 mm. Poza tym wystąpiła progresja ogniska przerzutowego w obrębie kręgu L1 z naciekiem mięśni przykręgosłupowych oraz wnikaniem guza do kanału kręgowego. Leczenie II linii trwało 3 miesiące. Z uwagi na dolegliwości bólowe pacjent został skierowany na radioterapię odcinka lędźwiowego kręgosłupa, następnie otrzymywał kwas zoledronowy w dawce 4 mg co 4 tygodnie. Od września 2016 roku pozostawał bez leczenia systemowego z uwagi na brak dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu III linii.

W grudniu 2016 roku chorego zakwalifikowano do leczenia niwolumabem w ramach Programu Wczesnego Dostępu. Badanie TK wykonane przed rozpoczęciem leczenia III linii wykazało dalszą progresję wymiarów zmian przerzutowych w wątrobie, w największym wymiarze do 42 mm, natomiast zmniejszenie nacieku mięśni przykręgosłupowych na poziomie L1, prawdopodobnie pod wpływem przeprowadzonej radioterapii (8 Gy/T). W momencie rozpoczęcia immunoterapii pacjent był w dobrym stanie ogólnym, z dobrze kontrolowanym ciśnieniem krwi i poziomem cukru. Leczenie niwolumabem prowadzono w dawce 3 mg/kg mc. od 4 stycznia 2017 roku, następnie — od maja 2018 roku — w stałej dawce 240 mg co 2 tygodnie [7].

W trakcie leczenia występowały epizody biegunki w stopniu 1. oraz wzrost poziomu kreatyniny nieprzekraczający stopnia 1., niewymagające dodatkowych interwencji [8]. W badaniu TK wykonanym po 3 miesiącach leczenia odnotowano zmniejszenie wymiarów przerzutów w wątrobie do 24 mm w maksymalnym wymiarze, a w kolejnej ocenie — do 10 mm. Częściowa odpowiedź na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) utrzymuje się od czerwca 2017 roku do chwili obecnej (październik 2018). Pacjent kontynuuje leczenie od 22 miesięcy, cały czas z dobrą tolerancją i jakością życia.

W tabeli 1 przedstawiono wyniki kolejnych linii leczenia.

Dyskusja

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych receptora dla naczyniopochnego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) wiąże się z występowaniem klasowo-specyficznych działań niepożądanych, to jest nadciśnienia tętniczego, niedoczynności tarczycy, zapalenia błony śluzowej jamy

Tabela 1. Przebieg leczenia pacjenta

Linia leczenia	I	II	III
Lek	Pazopanib	Aksytynib	Niwolumab
Najlepsza odpowiedź	PR	PD	PR
Czas leczenia, PFS (miesiące)	11	3	> 22
Przyczyna zakończenia	Progresja	Progresja	Leczenie trwa nadal
Przerwa w leczeniu	Tak	Nie	Nie
Redukcja dawki	Tak (dwukrotna)	Nie, ale bez eskalacji	Nie dotyczy
Działania niepożądane	Tak	Tak	Tak
Działania niepożądane 3./4.	Tak	Nie	Nie
Jakość życia	Dość dobra	Dobra	Bardzo dobra

PD (*progression of the disease*) — progresja choroby; PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby

ustnej czy zespołu ręka–stopa [9]. W przebiegu leczenia immunokompetentnego z zastosowaniem inhibitorów receptora PD-1 obserwuje się odmienny profil objawów ubocznych. Typowe działania niepożądane związane z leczeniem anty-PD-1 obejmują zapalenie płuc, zapalenie nerek, biegunkę czy niedoczynność tarczycy, które wymagają odpowiedniego postępowania w zależności od stopnia nasilenia [8].

W badaniu CheckMate 025 działania niepożądane wszystkich stopni odnotowano u 79% pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu z 88% leczonych ewerolimusem, natomiast stopnia 3. i 4. występowały odpowiednio u 19% vs. 37% tych pacjentów. Również jakość życia w grupie chorych otrzymujących niwolumab była lepsza w porównaniu z grupą pacjentów leczonych ewerolimusem [4]. W prezentowanym przypadku warto zwrócić uwagę na utrzymujący się dobry stan ogólny chorego w trakcie leczenia z zastosowaniem immunoterapii z towarzyszącymi działaniami niepożądanymi o niewielkim stopniu nasilenia.

Korzyść z leczenia niwolumabem w badaniu CheckMate 025 odnotowano wśród pacjentów ze wszystkich kategorii rokowniczych. Rokowanie chorych oceniano na podstawie skali składającej się z trzech czynników (obecności anemii, hiperkalcemii oraz obniżonego stanu sprawności). Pacjenci bez wymienionych czynników stanowili grupę o korzystnym rokowaniu, z jednym niekorzystnym czynnikiem — grupę o pośrednim rokowaniu, wreszcie z dwoma lub trzema czynnikami — grupę o złym rokowaniu. Zgodnie z tymi kryteriami przedstawiony w niniejszym opisie przypadku pacjent należy do grupy o pośrednim rokowaniu. We wspomnianym badaniu w grupie o korzystnym rokowaniu nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) dla pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu z 19,6 miesiącami wśród pacjentów leczonych ewerolimusem (HR 0,80). W grupie o pośrednim rokowaniu mediana OS wyniosła odpowiednio 21,8 vs. 18,4 miesiąca (HR 0,81), a w grupie o złym rokowaniu 15,3 vs. 7,9 (HR 0,48) [4, 10].

Korzyść z leczenia odnotowano również wśród chorych z przerzutami do kości i wątroby, a więc należących do grupy o gorszym rokowaniu. U pacjentów z przerzutami do wątroby mediana OS wyniosła 18,3 vs. 16,0 miesięcy (HR 0,81), natomiast w grupie z przerzutami do kości 18,5 vs. 13,8 miesiąca (HR 0,72). W grupie chorych z przerzutami do płuc uzyskano lepsze wyniki — mediana OS wyniosła 25 vs. 18,7 miesiąca (HR 0,72) [10].

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w grupie pacjentów leczonych niwolumabem wyniósł 25% w porównaniu z 5% wśród chorych otrzymujących ewerolimus, różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Duża część obiektywnych odpowiedzi uzyskanych w badaniu CheckMate 025 podczas leczenia niwolumabem była trwała [4]. W prezentowanym przypadku wystąpiła PR na leczenie III linii u pacjenta o pośrednim rokowaniu, z przerzutami do kości i wątroby, która utrzymuje się od 16 miesięcy. Wyniki leczenia z zastosowaniem immunoterapii są w prezentowanym przypadku lepsze w porównaniu z wcześniejszymi terapiami z zastosowaniem TKI.

Podsumowanie

Niwolumab jest lekiem anty-PD-1 o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na RCC oraz korzystnym profilem toksyczności. W Polsce aktualnie jest dostępny do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego ccRCC i stanowi wartościową opcję terapeutyczną w tym wskazaniu.

Piśmiennictwo

1. Wysocki P, Borkowski T. Nowotwory układu moczowo-płciowego. In: Krzakowski M. ed. Onkologia kliniczna, t. 2. Via Medica, Gdańsk 2015: 751–760.
2. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. ESMO Guidelines Committee. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(Suppl 5): 58–68, doi: [10.1093/annonc/mdw328](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw328), indexed in Pubmed: [27664262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664262/).

3. Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli. In: Wysocki P ed. Immunoonkologia. ViaMedica, Gdańsk 2016: 47–57.
4. Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: [10.1056/nejmoa1510665](https://doi.org/10.1056/nejmoa1510665).
5. Xu JX, Maher VE, Zhang L, et al. FDA approval summary: nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis. *Oncologist*. 2017; 22(3): 311–317, doi: [10.1634/theoncologist.2016-0476](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0476), indexed in Pubmed: [28232599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232599/).
6. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2530–2540, doi: [10.1200/JCO.1999.17.8.2530](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.8.2530), indexed in Pubmed: [10561319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561319/).
7. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 2002–2008, doi: [10.1093/annonc/mdx235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx235), indexed in Pubmed: [28520840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520840/).
8. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, et al. American Society of Clinical Oncology. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36(17): 1714–1768, doi: [10.1200/jco.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.6385).
9. Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(2): 93–113, doi: [10.1093/jnci/djr511](https://doi.org/10.1093/jnci/djr511), indexed in Pubmed: [22235142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235142/).
10. Escudier B, Sharma P, McDermott D, et al. CheckMate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017; 72(6): 962–971, doi: [10.1016/j.eururo.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.010).