VIA MEDICA

OPIS PRZYPADKU

Marcin Rajczykowski

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

Atezolizumab w leczeniu chorej na uogólnionego raka niepłaskonabłonkowego płuca — opis przypadku

Atezolizumab metastatic non-squamous lung cancer — case report

Adres do korespondencji:
Lek. Marcin Rajczykowski
II Klinika Radioterapii i Chemioterapii,
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy,
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44–101 Gliwice
Tel.: 32 278 88 18
e-mail: Marcin.Rajczykowski@io.gliwice.pl

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku 57-letniej chorej z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego raka gruczołowego płuca, który został zdiagnozowany w trakcie badań kontrolnych prowadzonych po zakończonym leczeniu raka piersi. Odstąpiono od leczenia operacyjnego i przeprowadzono sekwencyjną chemioradioterapię. Następnie, po kilku miesiącach obserwacji, stwierdzono rozsiew do regionalnych węzłów chłonnych i przeciwległego płuca, który potwierdzono badaniem patomorfologicznym. Nie stwierdzono mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*. Rozpoczęto immunoterapię atezolizumabem. W pierwszej ocenie efektów leczenia stwierdzono stabilizację choroby, natomiast po 13 miesiącach wykazano częściową regresję. Leczenie powikłane było jedynie polineuropatią obwodową w stopniu 1. według CTCAE 5.0. Chora w stanie dobrym kontynuuje leczenie atezolizumabem.

Słowa kluczowe: rak płuca, NDRP, immunoterapia, atezolizumab

ABSTRACT

This is the case report of 57-year-old female patient with locally advanced lung adenocarcinoma diagnosed during follow up after breast cancer treatment. Surgery was not done and sequential chemoradiotherapy was administered. Subsequently, after few months of follow-up, metastases in regional lymph nodes and contralateral lung were detected, which were confirmed on pathologic examination. No mutation in *EGFR* gene and *ALK* gene rearrangement were found. Immunotherapy with atezolizumab was initiated. Stable disease in the first assessment was shown and partial remission was observed after 13 months of treatment. The treatment was complicated by grade 1 polyneuropathy according to CTCAE 5.0. Patient in good general condition continues treatment with atezolizumab.

Key words: lung cancer, NSCLC, immunotherapy, atezolizumab

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 3: 193–196

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646
e-ISSN 2450-6567

Wprowadzenie

Zachorowania na nowotwory złośliwe płuca na świecie zajmują pierwsze miejsce wśród mężczyzn i trzecie — po raku piersi i jelita grubego — wśród kobiet. Rak płuca jest również najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory u mężczyzn i drugą pod względem częstości u kobiet [1]. U chorych na zaawansowanego raka płuca stosowanie chemioterapii paliatywnej w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym wydłuża czas przeżycia [2]. W przypadku progresji po zastosowaniu pierwszej linii chemioterapii można rozważać leczenie

docetakselem, gdyż takie postępowanie wydłuża czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem objawowym [3]. Jednak nowsze wyniki badań udowodniły wyższość inhibitorów receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death receptor type 1*) (niwolumab i pembrolizumab) i liganda dla receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death receptor ligand type 1*) (atezolizumab) nad docetakselem w odniesieniu do czasu przeżycia [4–7]. W związku z tym u chorych po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej linii należy rozważyć immunoterapię z zastosowaniem wspomnianych leków.

Opis przypadku

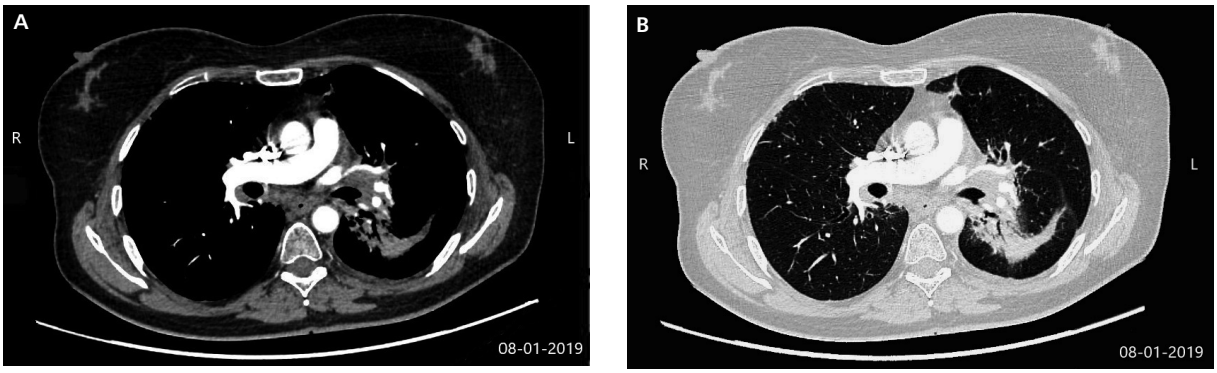
Opis przypadku dotyczy 57-letniej chorej, którą w 2007 roku poddano radykalnej operacji szerokiego usunięcia guza piersi prawej z usunięciem węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie. Rozpoznano wówczas luminalnego HER2-dodatniego (HER2, *human epidermal growth factor receptor — receptor* ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu) raka przewodowego w 3. stopniu złośliwości o zaawansowaniu pT2N0M0. Po chemioterapii adiuwantowej [4 cykle według schematu złożonego z doksorubicyny (60 mg/m^2) i cyklofosfamidu (500 mg/m^2), stosowanego w rytmie 21-dniowym] rozpoczęto trwającą 5 lat hormonoterapię tamoksyfenem w dawce 20 mg/d. oraz przeprowadzono radioterapię uzupełniającą (50 Gy na obszar piersi prawej z następowym podwyższeniem dawki do 60 Gy na lożę po usunięciu guza). Chora otrzymała również trastuzumab, który stosowano przez 12 miesięcy. Następnie chora podlegała rutynowym kontrolom, które nie wykazywały nawrotu raka piersi.

W sierpniu 2017 roku u chorej, niepalącej tytoniu od 2001 roku (wcześniej 20 paczkolat) w badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy zaobserwowano podejrzaną zmianę o średnicy 10 mm w płucu lewym. Diagnostykę poszerzono o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z TK (PET-TK) ze znakowaniem glukozą. Stwierdzono podwyższone gromadzenie radioznacznika w guzie okolicy wnęki płuca lewego 19 × 14 mm [maksymalna wartość standaryzowanego współczynnika gromadzenia znacznika (SUV_{max}, *maximum standardized uptake value*) 4,93] oraz w węzłach chłonnych przytchawiczych, a także w okrągłej zmianie podopłucnowej, zlokalizowanej w innym płacie płuca lewego, o wielkości 7 mm.

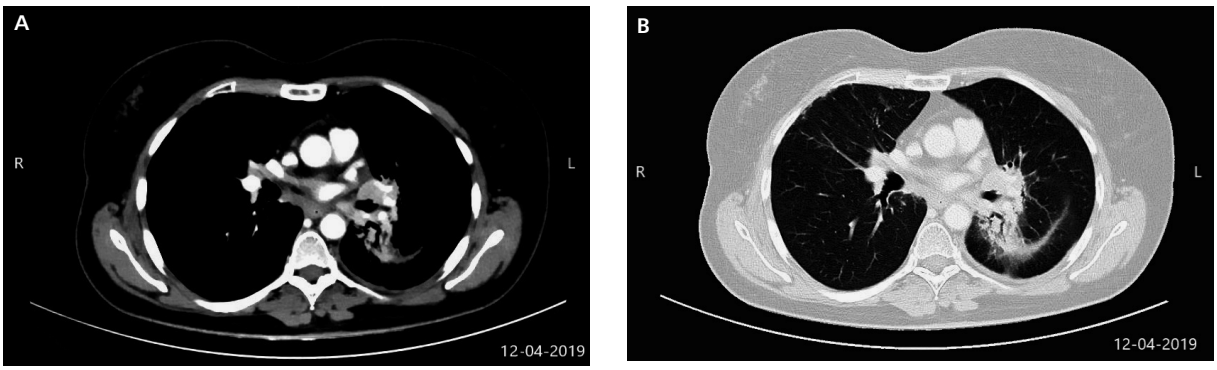
Na podstawie przezoskrzelowej biopsji pod kontrolą ultrasonografii (EBUS-TBNA, *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration)* rozpoznano gruczołowego raka oskrzelopochodnego płuca lewego z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia w stopniu zaawansowania cT4N2M0 [IIIB według klasyfikacji TNM 7 (*tumor*, *node*, *metastasis*)]. Ze względu na zaawansowanie choroby pacjentka nie została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Z tego samego powodu nie zakwalifikowano jej do jednoczasowej chemioradioterapii. Przeprowadzono leczenie sekwencyjne. Zastosowano 3 cykle chemioterapii z cisplatyną (80 mg/m^2) i winorelbiną (30 mg/m^2) oraz napromienianie fotonami X na obszar zmian w płucu lewym i nowotworowo zmienione węzły chłonne śródpiersia do dawki całkowitej 66 Gy dawką frakcyjną 2 Gy. Po 8 miesiącach w kontrolnym badaniu TK stwierdzono progresję zmian węzłowych w śródpiersiu, które w badaniu PET-TK cechowały się podwyższonym gromadzeniem radioznacznika (SUV_{max} 9,84). Następnie przeprowadzono diagnostyczny zabieg rozszerzonego wycięcia węzłów chłonnych śródpiersia (TEMLA, *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*) i w badaniu patomorfologicznym potwierdzono obecność komórek raka w węzłach chłonnych. W kontrolnym badaniu TK stwierdzono nową zmianę w przeciwległym płucu prawym. W styczniu 2019 roku ustalono IV stopień zaawansowania raka gruczołowego płuca (rozsiew do regionalnych węzłów chłonnych i drugiego płuca).

W badaniu TK określono ogniska choroby nowotworowej — stwierdzono obecność guza wnęki płuca lewego (46 × 33 mm), guzka w segmencie VI prawego płuca (8 mm) oraz węzłów chłonnych wnęki prawej (15 mm) (ryc. 1A, B). W materiale patomorfologicznym nie stwierdzono mutacji w genie *EGFR* (*epidermal growth factor receptor* — receptor naskórkowego czynnika wzrostu) oraz rearanżacji genu *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase* — kinaza chłoniaka anaplastycznego).

Ze względu na skąpy materiał biologiczny nie prowadzono dalszych badań molekularnych (w tym również oceny ekspresji PD-L1) oraz odstąpiono od prób ponownego pobrania wycinków. Chora była w bardzo dobrym stanie sprawności — ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, nie stwierdzono chorób autoimmunologicznych i innych istotnych chorób współistniejących. Chorą zakwalifikowano do leczenia atezolizumabem w dawce 1200 mg, podawanym dożylnie co 3 tygodnie w ramach programu lekowego (początek leczenia w lutym 2019 roku). W trakcie leczenia oceniano odpowiedź za pomocą badania TK klatki piersiowej, brzucha i miednicy z kontrastem według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1 (badania wykonywano co 3 miesiące zgodnie z wymogami programu lekowego). W pierwszej ocenie nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu z badaniem sprzed leczenia (ryc. 2A, B). W kolejnych badaniach obserwowano powolną redukcję wymiarów zmian nowotworowych. Natomiast w badaniu TK wykonanym w marcu 2020 roku — po 13 miesiącach immunoterapii — odnotowano częściową regresję. Guz płuca lewego zmniejszył swoje wymiary o 43%, guza w płucu prawym nie uwidoczniono (ryc. 3A, B).



Rycina 1. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy po dożylnym podaniu kontrastu — badanie wykonane przed rozpoczęciem immunoterapii. We wnęce płuca lewego widoczna największa zmiana nowotworowa z towarzyszącą niedodmą. **A**. Okno śródpiersiowe; **B**. Okno płucne



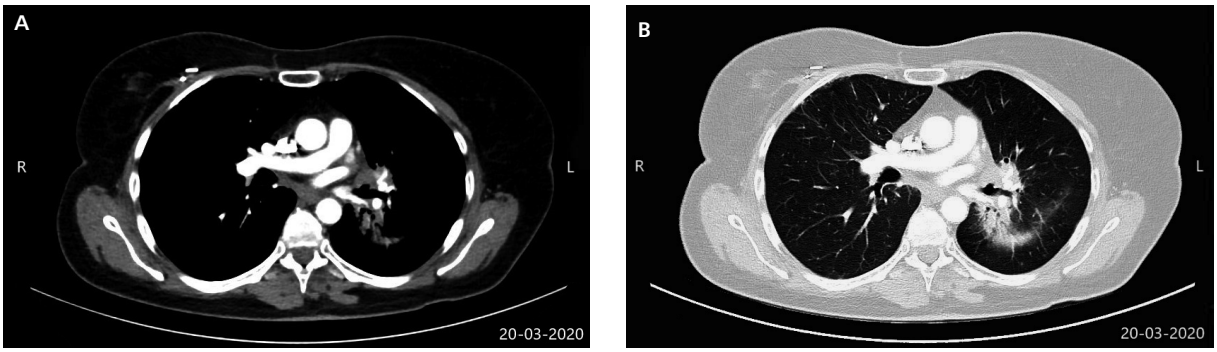
Rycina 2. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy po dożylnym podaniu kontrastu — badanie wykonane 3 miesiące po rozpoczęciu immunoterapii. We wnęce płuca lewego zmiana nowotworowa przedstawia się podobnie jak w badaniu wykonanym przed rozpoczęciem leczenia — nadal obecne cechy niedodmy. Stabilizacja choroby wg RECIST 1.1. **A**. Okno śródpiersiowe; **B**. Okno płucne

Po 11 miesiącach immunoterapii chorą poddano konsultacji neurologicznej i rozpoznano polineuropatię czuciową czterokończynową 1. stopnia oraz obustronny zespół cieśni nadgarstka. Tego typu działań niepożądanych chora nie zgłaszała w trakcie leczenia pierwszej linii. Zalecono przyjmowanie kwasu alfa-liponowego, linolowego, pantotenowego i gamma-linolenowego oraz selenu i witamin E, B_1, B_2, B_6 w postaci preparatu złożonego stosowanego doustnie. Następnie zalecono pregabalinę w dawce 75 mg/d. Dotychczas nie zaobserwowano istotnej poprawy, ale nie stwierdzono również dalszego postępu polineuropatii mimo kontynuacji immunoterapii. Dodatkowo zaplanowano leczenie operacyjne zespołu cieśni nadgarstka.

Podczas prowadzonego leczenia chora otrzymywała atezolizumab zgodnie z zaplanowanym rytmem. Poza wspomnianą polineuropatią nie występowały inne działania niepożądane. Cyklicznie wykonywane inne badania nie wykazywały istotnych odchyleń od normy. Chora nadal kontynuuje leczenie atezolizumabem.

Omówienie

Rak płuca od lat jest jednym z nowotworów, które są najczęstszą przyczyną zgonów. Główną przyczynę zachorowania stanowi narażenie na działanie szkodliwych substancji zawartych w dymie tytoniowym, co dotyczyło również opisywanej chorej. Obecnie w Polsce jest wdrażany program wykrywania raka płuca we wczesnym stadium zaawansowania za pomocą niskodawkowej TK, który opiera się na pozytywnych wynikach badań prospektywnych. Rokowanie chorych na raka płuca zależy w dużej mierze od zaawansowania choroby. W stadium rozsiewu podstawowe znaczenie rokownicze mają stan sprawności i stopień utraty masy ciała. Prezentowana chora przed rozpoznaniem raka płuca nie zgłaszała żadnych objawów ani utraty masy ciała. Wynikało to zapewne z faktu, że choroba została rozpoznana na wczesnym etapie podczas badań kontrolnych po zakończonym leczeniu raka piersi, co potwierdza pilną potrzebę istnienia badań przesiewowych w diagnostyce raka płuca.



Rycina 3. TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy po dożylnym podaniu kontrastu — badanie wykonane 13 miesięcy po rozpoczęciu immunoterapii. We wnęce płuca lewego zmiana nowotworowa zmniejszyła się o ok. 43% w porównaniu z obrazem z badania sprzed rozpoczęcia leczenia. Częściowa regresja choroby wg RECIST 1.1. **A**. Okno śródpiersiowe; **B**. Okno płucne

Atezolizumab — stosowany w badaniu III fazy OAK u chorych z uogólnionym nowotworem — wydłużył czas przeżycia w porównaniu z docetakselem, co dotyczyło szczególnie osób z wysoką ekspresją PD-L1 [7]. U opisanej chorej niewielka masa nowotworu była korzystnym czynnikiem rokowniczym, jednak w takiej sytuacji pobranie odpowiedniej ilości materiału biologicznego do oceny ekspresji PD-L1 okazałoby się trudne. W porozumieniu z torakochirurgiem stwierdzono, że dalsze próby pobrania kolejnych wycinków mogą być nieudane, a narażą chorą na potencjalne powikłania i opóźnią rozpoczęcie leczenia systemowego.

Nie znając ekspresji PD-L1 i nie czekając na dalszy postęp choroby oraz możliwe pogorszenie stanu sprawności, zdecydowano o rozpoczęciu immunoterapii. Po 13 miesiącach leczenia stwierdzono częściową regresję choroby, która w grupie chorych leczonych atezolizumabem była obserwowana u zaledwie 12% (częściej stwierdzano progresję choroby lub stabilizację — odpowiednio u 44% i 35% chorych).

W badaniu OAK — w grupie eksperymentalnej i kontrolnej — działania niepożądane zgłaszało odpowiednio 94% i 96% chorych. Zastanawiający jest fakt, że u przedstawionej chorej jedynym działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa w stopniu 1. według klasyfikacji CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events)* 5.0, która w badaniu rejestracyjnym atezolizumabu stwierdzana była zaledwie u 3,9 % chorych [7].

Podsumowanie

W niniejszym opisie przypadku klinicznego przedstawiono uzyskanie częściowej regresji choroby nowotworowej w następstwie immunoterapii atezolizumabem. Korzyści kliniczne oraz działania niepożądane zaobserwowano dopiero po dłuższym czasie leczenia.

Piśmiennictwo

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) cancer agency of the WHO https://gco.iarc.fr/.
2. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995; 311(7010): 899–909, indexed in Pubmed: 7580546.
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000; 18(10): 2095–2103, doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095, indexed in Pubmed: 10811675.
4. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(2): 123–135, doi: 10.1056/NEJMoa1504627, indexed in Pubmed: 26028407.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 373(17): 1627–1639, doi: 10.1056/NEJMoa1507643, indexed in Pubmed: 26412456.
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387(10027): 1540–1550, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7, indexed in Pubmed: 26712084.
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017; 389(10066): 255–265, doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X, indexed in Pubmed: 27979383.