

Ewa Kalinka, Igor Symonowicz

Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Atezolizumab w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca — opisy przypadków

Atezolizumab in treatment of patients with small-cell lung cancer — case reports

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Kalinka
Klinika Onkologii
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi
e-mail: ewakalinka@wp.pl

STRESZCZENIE

Opisane przypadki dotyczą przebiegu leczenia u dwojga chorych na drobnokomórkowego raka płuca karboplatiną z etopozydem w indukcji odpowiedzi skojarzonymi z atezolizumabem w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności w ramach badania IMpower133. Pierwszy opisywany przypadek dotyczy chorej, która otrzymała 32 cykle atezolizumabu bez istotnej toksyczności, aż do progresji, która wówczas wystąpiła. Drugi przypadek dotyczy chorego leczonego 17 miesięcy powyższym schematem, u którego nie stwierdzono progresji choroby, lecz leczenie zakończono z powodu osłabienia.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, leczenie pierwszej linii, atezolizumab

ABSTRACT

The described case reports present the course of treatment of two patients with untreated small-cell lung cancer with carboplatin with etoposide in response induction and atezolizumab in induction and maintenance until progression or unacceptable toxicity within the IMpower133 trial. In the first case atezolizumab was given for 32 cycles without important toxicity when progression occurred. In the second case treatment was given for 17 months but therapy was discontinued due to weakness grade 3 without cancer progression progression.

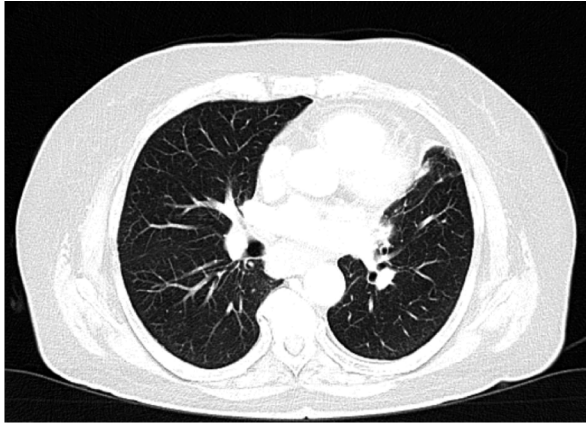
Key words: small-cell lung cancer, first line therapy, atezolizumab

Przypadek nr 1

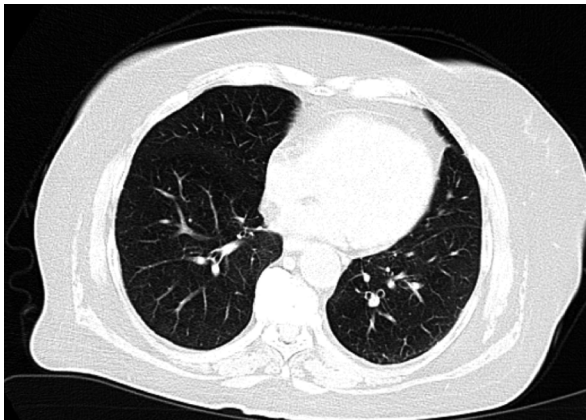
W czerwcu 2016 roku do ośrodka została skierowana chora w wieku 68 lat, u której rozpoznano drobnokomórkowego raka płuca w stadium IV według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*). W dniu 19 czerwca 2016 roku chora została włączona do badania GO30081 (IMpower133) po podpisaniu formularza świadomej zgody według zasad *Good Clinical Practice* (GCP). W trakcie oceny przesiewowej stwierdzono obecność zmian mierzalnych (guz płuca lewego — 100 × 55 mm, węzły chłonne śródpiersia — 22 × 25 mm i 15 × 16 mm oraz guz śledziony — 55 × 30 mm) według klasyfikacji RECIST (*Respon-*

se Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.1. U chorej stwierdzono cukrzycę typu 2 (od 2015 roku — leczoną metforminą), nieimmunologiczną niedoczynność tarczycy (od 2014 roku — leczoną lewotyroksyną), kamicę pęcherzyka żółciowego, dysfunkcję struny głosowej (od niesprecyzowanego czasu). Pacjentka odczuwała też ból w nadbrzuszu (od niesprecyzowanego okresu — leczony omeprazolem) oraz ból w klatce piersiowej (od czerwca 2016 roku; w marcu 2017 roku ból ustąpił po leczeniu paracetamolem z tramadolem i kodeiną oraz — w późniejszym etapie — morfiną). Odnotowano aktywny nikotynizm z obciążeniem 40 paczkolet. Po przeprowadzeniu badań laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyień

od normy ani serologicznych cech infekcji wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Po randomizacji rozpoczęto chemo-



Rycina 1. Badanie tomografii komputerowej z 26.07.2016 roku



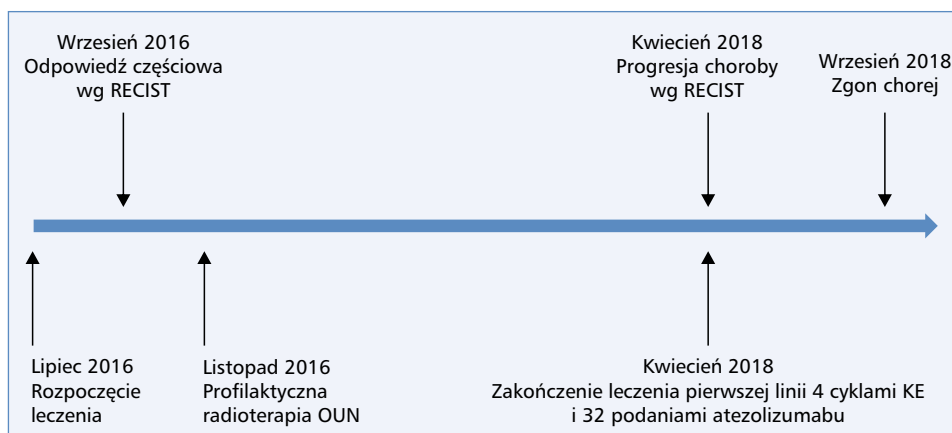
Rycina 2. Badanie tomografii komputerowej z 24.04.2018 roku

terapię — chora otrzymała 4 cykle według schematu KE (karboplatyna w dniu 1. AUC 5 i etopozyd przez 3 kolejne dni w dawce 120 mg/m²) w skojarzeniu z atezolizumabem w dawce 120 mg dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie — zgodnie z założeniami badania — miało być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Już we wrześniu 2016 roku zaobserwowano częściową remisję według kryteriów RECIST 1.1 oraz według skali *immune-related* RECIST (irRECIST). W listopadzie 2016 roku przeprowadzono profilaktyczne napromienianie mózgowia w dawce 25 Gy.

Po zakończeniu chemioterapii (4 cykle KE) w skojarzeniu z atezolizumabem i stwierdzeniu utrzymującej się odpowiedzi na leczenie kontynuowano terapię atezolizumabem w dawce jak powyżej do czerwca 2018 roku, kiedy stwierdzono progresję według RECIST 1.1 i irRECIST w badaniach potwierdzających wcześniejsze podejrzenie z kwietnia 2018 roku. Łącznie podano 32 cykle atezolizumabu i nie odnotowano toksyczności ograniczającej dawkę. Wśród zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia stwierdzono: neutropenię 3. stopnia, niedokrwistość 3. stopnia oraz wymioty związane z karboplatyną i etopozydem, hipokaliemię 2. stopnia po 9 miesiącach stosowania atezolizumabu, pogłębienie niedoczynności tarczycy po 10 miesiącach immunoterapii, nietolerancję kontrastu, bóle barku i obrzęki kończyn dolnych po 16 miesiącach stosowania atezolizumabu oraz wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej po 18 miesiącach immunoterapii. Po stwierdzeniu progresji i zakończeniu leczenia atezolizumabem wystąpiły ponadto objawy lękowe. Chora zmarła we wrześniu 2018 roku, po upływie 26 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii w skojarzeniu z atezolizumabem.

Wyniki badań tomografii komputerowej z 26.07.2016 i 24.04.2018 roku oraz przebieg leczenia przedstawiono na rycinach 1–3.



Rycina 3. Przebieg leczenia u chorej

Przypadek nr 2

W lipcu 2016 roku do ośrodka skierowano 64-letniego mężczyznę, u którego rozpoznano drobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM. W dniu 21 lipca 2016 roku chory został włączony do badania GO30081 po podpisaniu formularza świadomej zgody według zasad GCP. W trakcie wstępnych badań stwierdzono zmiany mierzalne (guz płuca prawego — 47 × 43 mm, węzły chłonne śródpiersia — 30 × 44 mm i szyjne — 22 × 32 mm) według RECIST 1.1. U chorego stwierdzono ponadto padaczkę (od 2000 roku — leczoną kwasem walproinowym), niedosłuch (od 2013 roku), kamieć pęcherzyka żółciowego (od 2016 roku), bóle w nadbrzuchu (od niesprecyzowanego czasu — leczone pantoprazolem) oraz nikotynizm w wywiadzie (zakończony w 2013 roku) z obciążeniem 40 paczkolat. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych nie zaobserwowano istotnych odchyleń od normy ani serologicznych cech infekcji wirusami HBV, HCV i HIV. W następstwie randomizacji 25 lipca 2016 roku rozpoczęto chemioterapię — zaplanowano 4 cykle według schematu KE (karboplatyna w dniu 1. AUC 5 i etopozyd przez 3 kolejne dni w dawce 120 mg/m²) w skojarzeniu z atezolizumabem w dawce 120 mg dożylnie co 3 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

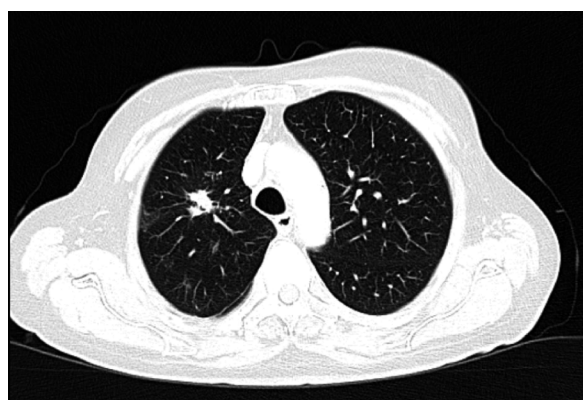
Już we wrześniu 2016 roku stwierdzono częściową remisję według kryteriów RECIST 1.1. oraz według skali irRECIST. W listopadzie 2016 roku chorego poddano profilaktycznemu napromienianiu mózgowia w dawce 25 Gy.

Po zakończeniu chemioterapii (4 cykle) stosowanej w skojarzeniu z atezolizumabem i stwierdzeniu utrzymującej się odpowiedzi na terapię kontynuowano leczenie atezolizumabem w dawce jak powyżej do grudnia 2017 roku, kiedy stwierdzono toksyczność limitującą dawkę. Łącznie podano 24 cykle atezolizumabu. Wśród zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia zaobserwowano neutropenię i niedokrwistość w stopniu 3. dla obu powikłań oraz jadłowstręt w stopniu 2., wymioty w stopniu 2., natomiast po 2 miesiącach leczenia wystąpiła nadczynność tarczycy w stopniu 2., a po 5 kolejnych niedoczynność w stopniu 2., zespół zmęczenia w stopniu 3. oraz ból barku 2. stopnia po 10 miesiącach leczenia. Po 17 miesiącach terapii stwierdzono osłabienie w stopniu 3. (leczenie olanzapiną, chlorprotiksenem, betahistyną, winpocetyną i citalopramem), które było powodem zakończenia leczenia atezolizumabem mimo utrzymującej się częściowej remisji według RECIST 1.1.

Po zakończeniu leczenia pierwszej linii chory nie był poddawany terapii przeciwnowotworowej. Chory zmarł w marcu 2018 roku, po 19 miesiącach od rozpoczęcia chemioterapii skojarzonej z atezolizumabem.



Rycina 4. Badanie tomografii komputerowej z 21.07.2016 roku

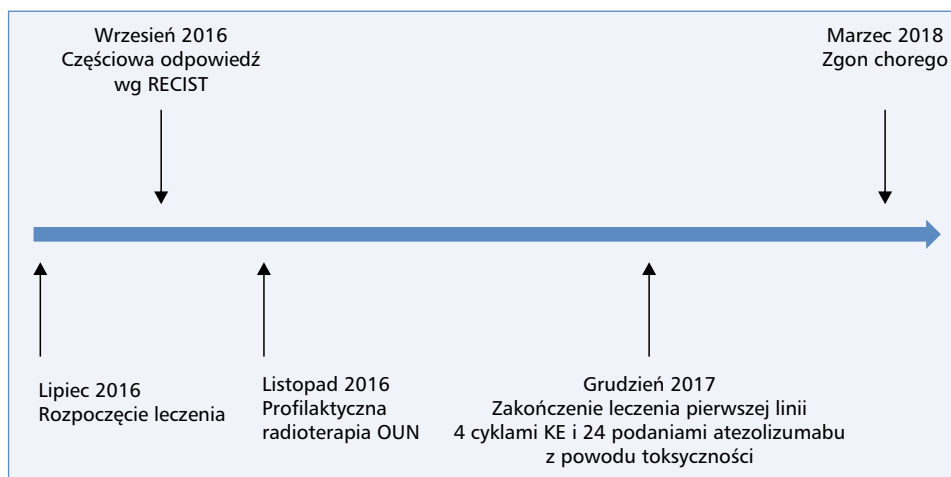


Rycina 5. Badanie tomografii komputerowej z 13.02.2017 roku

Wyniki badań tomografii komputerowej z 21.07.2016 i 13.02.2017 roku oraz przebieg leczenia przedstawiono na rycinach 4–6.

Podsumowanie

W podsumowaniu można stwierdzić, że u obojga chorych prowadzono wielomiesięczną immunoterapię atezolizumabem po leczeniu indukcyjnym chemioimmunoterapią z karboplatyną z etopozydem. U pierwszej chorej po uzyskaniu częściowej remisji po 2 pierwszych miesiącach leczenia stwierdzono progresję po 32 3-tygodniowych cyklach stosowania atezolizumabu, przy dobrej tolerancji. Natomiast u drugiego chorego uzyskano częściową remisję choroby po 2 miesiącach chemioimmunoterapii i do końca życia chorego nie obserwowano progresji. Zakończenie leczenia w tym przypadku nastąpiło z powodu zdarzenia niepożądanego pod postacią nasilonego osłabienia.



Rycina 6. Przebieg leczenia u chorego

Mediana przeżycia wolnego od progresji u chorych leczonych atezolizumabem w badaniu IMpower133 wyniosła 5,2 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego osiągnęła 13,9 miesiąca. Opisane w niniejszej pracy przebiegi kliniczne

wskazują, że część chorych otrzymujących 4 cykle karboplatyny z etopozydem i atezolizumab do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności odnosi długotrwałą korzyść w zakresie kontroli choroby i przeżycia całkowitego.