

**Adam Płuzański**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Długotrwała odpowiedź u chorej na drobnokomórkowego raka płuca po zastosowaniu chemioterapii w skojarzeniu z atezolizumabem — opis przypadku

Durable response in small-cell lung cancer patient treated with chemotherapy and atezolizumab — case report

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Adam Płuzański  
 Klinika Nowotworów Płuca  
 i Klatki Piersiowej  
 Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy  
 Instytut Badawczy w Warszawie  
 e-mail: apluzanski@coi.waw.pl

**STRESZCZENIE**

Drobnokomórkowy rak płuca należy do nowotworów cechujących się wysoką chemiowrażliwością. W stadium rozległego zaawansowania choroby efekty leczenia są niestety krótkotrwałe i u większości chorych dochodzi do progresji choroby. W dwóch badaniach klinicznych z losowym doбором chorych po skojarzeniu przeciwciał przeciwko ligandowi dla receptora PD-1 z chemioterapią uzyskano wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego o około 2 miesiące. W pracy przedstawiono opis chorej na drobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania, która w ramach badania klinicznego IMpower133 otrzymywała karboplatinę z etopozydem w skojarzeniu z atezolizumabem.

**Słowa kluczowe:** immunoterapia, drobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, atezolizumab

**ABSTRACT**

A small-cell lung cancer is a chemosensitive neoplasm. However in extensive stage of the disease the response is not durable and almost all patients relapse. Recently, in two randomized clinical trials of chemotherapy in combination with anti-PDL-1 immune checkpoint inhibitors 2 months median overall survival benefit was observed. Here we report a case of advanced small-cell lung cancer patient treated with carboplatin and etoposide in combination with atezolizumab recruited to IMpower133 study.

**Key words:** immunotherapy, small-cell lung cancer, atezolizumab

Copyright © 2020 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

**Wprowadzenie**

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) należy do nowotworów cechujących się wysoką wrażliwością na chemioterapię. U chorych w III i IV stadium zaawansowania choroby zastosowanie dwulekowej chemioterapii zawierającej cisplatinę w skojarzeniu z etopozydem umożliwia uzyskanie ponad 60% obiektywnych odpowiedzi. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi diagnostyczno-terapeutycznymi u chorych na DRP w przypadku przeciwwskazań

do zastosowania cisplatinę można zastosować schematy zawierające karboplatinę [1]. Niestety skuteczność chemioterapii pierwszej linii nie jest trwała i u większości chorych w zaawansowanym stadium choroby szybko dochodzi do jej nawrotu. W IV stopniu zaawansowania czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi około 10–12 miesięcy. Mimo przeprowadzenia wielu badań żadna z metod leczenia systemowego nie wpłynęła w istotny sposób na dalsze wydłużenie OS [2]. W ostatnim czasie odnotowano pierwszy od kilkunastu

lat postęp w rozwoju możliwości leczenia systemowego DRP w IV stopniu zaawansowania. W dwóch badaniach klinicznych z losowym doбором chorych na zaawansowanego DRP zastosowanie immunoterapii (atezolizumabu i durwalumabu) w skojarzeniu z chemioterapią wpłynęło na wydłużenie OS o około 2 miesiące [3, 4]. W pracy przedstawiono opis przypadku chorej na DRP w IV stadium zaawansowania, u której zastosowano atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badania klinicznego IMpower133.

## Opis przypadku

U 71-letniej chorej, palącej około 10 papierosów dziennie od 50 lat, na podstawie wyniku badania patomorfologicznego po wykonaniu biopsji przezoskrzelowej guza płuca prawego, przeprowadzonej pod kontrolą ultrasonografii (USG), ustalono rozpoznanie DRP. W badaniu tomografii komputerowej (TK) płuc stwierdzono guz płuca w płacie górnym prawym o trudnych do określenia wymiarach ze względu na towarzyszącą niedodmę oraz uwidoczniono powiększone grupy węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie prawej, węzłów chłonnych śródpiersia (przytchawicze górne i dolne po stronie prawej, podostrogowe, okolicy prawej wnęki) i drobne guzki zlokalizowane obustronnie w miększu płuc. Łącznie wymiar zmian mierzalnych przyjętych do dalszej oceny według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1 wyniósł 128 mm. Chora była w stopniu 1. sprawności ogólnej, ocenionym według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), i zgłaszała niewielką duszność w stopniu 1. nasilenia według klasyfikacji CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Ze względu na współwystępujące obciążenia chorobami układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, stan po angioplastyce tętnic wieńcowych) zdecydowano o kwalifikacji do chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny. Chora od wielu lat przyjmowała bisoprolol i amlodypinę z powodu nadciśnienia tętniczego oraz metforminę z powodu cukrzycy typu 2. Dolegliwości związane z chorobami współwystępującymi były stabilne i nie wymagały modyfikacji leczenia. Nie występowały choroby autoimmunologiczne, mogące stanowić przeciwwskazanie do zastosowania immunoterapii. Po uzyskaniu świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym IMpower133 i przeprowadzeniu procedur fazy przesiewowej chora rozpoczęła chemioterapię z zastosowaniem karboplatyny ( $5 \times \text{AUC}$ ) i etopozydu ( $100 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała) w skojarzeniu z atezolizumabem (1200 mg) lub z placebo, co 3 tygodnie. Po 2 cyklach leczenia w wykonanym badaniu TK klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono zmniejszenie opisywanych zmian mierzalnych do 33 mm, co odpo-

wiadało częściowej remisji według kryteriów oceny odpowiedzi RECIST 1.1. Uzyskana obiektywna odpowiedź została potwierdzona w kolejnym TK, wykonanym po 4. cyklu chemioterapii. W trakcie pierwszych 4 cykli leczenia nie występowała istotna toksyczność chemioterapii ani atezolizumabu, która wymagałaby modyfikacji dawkowania lub wydłużania przerw między kolejnymi cyklami. Zgodnie z wymaganiami protokołu badania klinicznego IMpower133 fazę chemioterapii zakończono po 4 cyklach leczenia, a następnie chora kontynuowała przyjmowanie atezolizumabu lub placebo w fazie leczenia podtrzymującego w dotychczasowej dawce i rytmie. W kolejnych badaniach TK, oceniających skuteczność leczenia, utrzymywała się częściowa odpowiedź uzyskana w fazie chemioterapii. Po zakończeniu zaplanowanych analiz głównych punktów końcowych badania IMpower133 uzyskano od sponsora informację o przeprowadzeniu „odsłepienia” przydziału leku dla uczestników badania. Opisywana chora była leczona atezolizumabem. W trakcie leczenia nie występowały istotne działania niepożądane związane z immunoterapią, wymagające podawania kortykosteroidów lub czasowego wstrzymania terapii. W kwietniu 2020 roku chora nadal kontynuowała leczenie atezolizumabem. W badaniach obrazowych utrzymuje się znacznego stopnia częściowa odpowiedź na leczenie. Aktualny czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) u opisywanej chorej, mierzony od momentu rozpoczęcia leczenia, wynosi 37 miesięcy.

## Omówienie

W przeciwieństwie do chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) dotychczasowe próby zastosowania immunoterapii u chorych w zaawansowanym stadium DRP nie spełniły oczekiwań. Zastosowanie przeciwciał przeciwko receptorowi programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) (pembrolizumab, niwolumab), posiadających rejestrację w Stanach Zjednoczonych, jest ograniczone do chorych po co najmniej jednej linii leczenia i nie ma istotnego wpływu na wydłużenie OS. W ostatnich latach przedstawiono wyniki dwóch badań, w których po dodaniu do standardowej chemioterapii przeciwciał skierowanych przeciwko ligandowi dla receptora PD-1 (anty-PDL-1) — atezolizumabu i durwalumabu — wykazano wpływ na wydłużenie OS u części chorych na DRP. W obu badaniach uzyskano znamienne wydłużenie OS o około 2 miesiące wobec standardowej chemioterapii dwulekowej. Mimo wpływu na OS zastosowanie atezolizumabu lub durwalumabu w niewielkim stopniu wpłynęło na PFS (różnica w medianie PFS wobec chemioterapii wynosiła mniej niż miesiąc). Nie zaobserwowano korzyści w zakresie większej częstości uzyskania obiektywnych odpo-

wiedzi. Opisywany przypadek zalicza się do 12% przypadków chorych, u których w badaniu IMpower133 nie stwierdzono progresji choroby po 12 miesiącach leczenia. Analizując krzywe przeżycia chorych z badań Caspian i IMpower133, można wnioskować, że największą korzyść z zastosowania immunoterapii odnoszą chorzy, u których nie stwierdzono progresji po przynajmniej 4–6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Jest to jedynie hipoteza i wymaga potwierdzenia w dalszych analizach. Brak jest opublikowanych informacji o losie chorych z badań Caspian i IMpower133 po co najmniej 3 latach obserwacji. Trudno zatem określić liczbę chorych na DRP odnoszących długotrwałe korzyści z zastosowania immunoterapii i zależność korzyści ze stosowania tej grupy leków od kontynuacji leczenia w fazie podtrzymującej lub dodania immunoterapii do chemioterapii. Otwartym zagadnieniem pozostaje czas trwania immunoterapii u chorych bez progresji po zakończonej chemioterapii. Według projektu badania IMpower133 leczenie mogło być kontynuowane do wystąpienia progresji lub braku korzyści klinicznych. Trwają dyskusje na temat wpływu na wyniki badania przyjętej w ramieniu kontrolnym konieczności zastosowania u wszystkich chorych karboplatyny w dawce  $5 \times \text{AUC}$  do maksymalnie 4 cykli chemioterapii oraz braku możliwości podania cisplatin i kontynuacji leczenia do 6 cykli u wybranych chorych. W opisywanym przypadku, ze względu na istniejące u chorej obciążenia kardiologiczne, karboplatyna była lekiem z wyboru. Tolerancja prowadzonego leczenia była bardzo dobra. Nie występowały działania niepożądane związane z atezolizumabem. W badaniach Caspian i IMpower133 częstość działań niepożądanych związanych z immunoterapią

wyniosła — odpowiednio — 19,6% i 39,9%, przy czym większość toksyczności towarzyszących immunoterapii występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia.

## Podsumowanie

W opisanym przypadku u chorej zakwalifikowanej do badania klinicznego IMpower133 po zastosowaniu karboplatyny, etopozydu i atezolizumabu osiągnięto ponad 3-letni czas przeżycia bez progresji choroby. Zastosowanie przeciwciał anty-PDL-1 w skojarzeniu ze standardową chemioterapią u części chorych na DRP w stadium zaawansowanym umożliwia uzyskanie korzyści klinicznych. Z uwagi na krótki czas, jaki upłynął od wprowadzenia tej grupy leków do praktyki klinicznej, populacja chorych mogących odnieść największą korzyść z immunoterapii w DRP nie została jeszcze określona.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol. Clin. Pract.* 2019; 15: 20–50, doi: 10.5603/OCP.2018.0056.
2. Rossi A., Di Maio M., Chiodini P. i wsp. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1692–1698.
3. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. i wsp. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2220–2229.
4. Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y. i wsp. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.