

Paweł Badurak

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Zastosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab in first-line treatment in non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Badurak

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

 Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: pawel.badurak@coi.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pacjentka w wieku 65 lat z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca w czwartym stopniu zaawansowania klinicznego (guz we wnęce płuca prawego i mnogie zmiany przerzutowe w obu półkulach mózgu). Chorą zakwalifikowano w pierwszej kolejności do paliatywnej radioterapii na obszar całego mózgowia 5 × 400 cGy, jednocześnie zlecając badania w kierunku stwierdzenia obecności mutacji EGFR, ALK lub ROS1. Ponadto zlecono oznaczenie ekspresji PD-L1. Nie stwierdzono mutacji EGFR, ALK oraz ROS1, poziom ekspresji PD-L1 wynosił 70%. Z uwagi na wysoką ekspresję PD-L1 chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołowy płuca, pierwsza linia leczenia, pembrolizumab

ABSTRACT

65-year-old patient diagnosed with adenocarcinoma of the lung, fourth stage of clinical advancement (a tumor in the hilum of the right lung and multiple metastatic lesions in both hemispheres of the brain). The patient was first qualified for palliative radiotherapy of the whole brain 5 × 400 cGy, at the same time, tests for the presence of EGFR, ALK or ROS1 mutations and the determination of PD-L1 expression were performed. There were no EGFR, ALK and ROS1 mutations, the level of PD-L1 expression was 70%. Due to the high expression of PD-L1, the patient was qualified for first-line treatment with pembrolizumab.

Key words: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, first-line treatment, pembrolizumab

Wstęp

Rak płuca jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Jest obecnie najczęściej występującym nowotworem o ustalonym czynniku etiologicznym, jakim jest palenie tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego. Dotychczasowe próby profilaktyki raka płuca (badania przesiewowe z użyciem konwencjonalnej rentgenografii oraz badania cytologiczne płwociny) były nieskuteczne. Nadal najważniejszą rolę odgrywa profilaktyka pierwotna obejmująca zmianę nawyków i całkowitą eliminację narażenia na dym tytoniowy.

Z ponad 12,7 miliona nowotworów zdiagnozowanych na świecie około 13% (1,6 mln) stanowiły nowotwory płuca. Nowotwory płuca są najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów (1,4 mln zgonów, 18%). Nowotwory złośliwe płuca stanowią u mężczyzn około 21% zachorowań, a u kobiet — 9%. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca wynosiła w 2010 roku w Polsce prawie 21 tysięcy, z czego u mężczyzn prawie 15 tysięcy i ponad 6 tysięcy u kobiet [1]. Ryzyko zachorowania na raka płuca jest około 3 razy większe u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe płuca u mężczyzn zwiększała się do początku lat 90. XX wieku, po czym rozpoczął się spadek zachorowalności.

Zachorowalność wśród kobiet, w omawianym okresie, charakteryzowała się stałym trendem wzrostowym. Nowotwory złośliwe płuca powodują u mężczyzn około 31% zgonów, a u kobiet 15%, wyprzedzając tym samym raka piersi. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wyniosła w 2010 roku ponad 22 tysiące, z czego ponad 16 tysięcy u mężczyzn i ponad 6 tysięcy u kobiet [2].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 65 lat, z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca (rozpoznanie postawiono na podstawie badania histopatologicznego wycinka z guza endobronchialnego). Na podstawie wywiadu ustalono: nałóg palenia tytoniu (20 paczkolet), nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca oraz cukrzycę regulowaną lekami doustnymi. Na podstawie badań obrazowych stwierdzono czwarty stopień zaawansowania klinicznego: w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej guz we wnęce płuca prawego o wymiarach 55 × 45 mm, powiększone węzły chłonne podostrogowe o wymiarach 30 × 40 mm, w badaniu tomograficznym mózgu mnogie zmiany przerzutowe w obu półkulach mózgu. Chora nie zgłaszała istotnych dolegliwości ze strony układu oddechowego, w badaniu fizykalnym nie stwierdzono ubytków neurologicznych.

Chorą zakwalifikowano w pierwszej kolejności do paliatywnej radioterapii na obszar całego mózgowia 5 × 400 cGy, jednocześnie zlecając badania w kierunku stwierdzenia obecności mutacji EGFR, ALK lub ROS1 oraz zlecono oznaczenie ekspresji zaprogramowanego liganda śmierci 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*). Nie stwierdzono mutacji EGFR, ALK oraz ROS1, poziom ekspresji PD-L1 wnosił 70%.

W trakcie paliatywnej radioterapii ośrodkowego układu nerwowego chora otrzymywała deksametazon 2 × 4 mg doustnie. W wykonanym po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii badaniu tomograficznym mózgu stwierdzono stabilizację zmian. Po redukcji dawki zakończono leczenie deksametazonem.

Z uwagi na wysoką ekspresję PD-L1 chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia w dawce standardowej 200 mg *iv.* w odstępach co 21 dni. Chora leczona jest obecnie 12. miesiąc z bardzo dobrą tolerancją. W zakresie zmian w obrębie klatki piersiowej uzyskano częściową re-

gresję zmian ocenianą według kryteriów Recist 1.1. W zakresie ośrodkowego układu nerwowego utrzymuje się stabilizacja zmian. Leczenie jest kontynuowane bez opóźnień.

Dyskusja

Immunoterapia jest nową opcją terapeutyczną dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W grupie tej znalazły się cząsteczki anty CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab, durwalumab). Pembrolizumab jest refundowany w leczeniu chorych, u których stwierdzono poziom ekspresji PD-L1 ≥ 50%. Leki immunokompetentne wykazują wysoką skuteczność przy niewielkim profilu toksyczności w porównaniu ze standardową chemioterapią. Prowadzone aktualnie badania kliniczne dotyczące nowych cząsteczek dają nadzieję na poprawę wyników leczenia oraz komfortu życia chorych.

Rak płuca stanowi duże wyzwanie dla klinicystów. Bez ustalonego rozpoznania i typu histopatologicznego niemożliwe jest wybranie odpowiedniej ścieżki terapeutycznej. Niezwykle ważna w tym procesie jest rola patomorfologa oraz wykonanie przez niego odpowiednich oznaczeń na obecność mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (inhibitory kinazy tyrozynowej), rearanżacji ALK, ROS1 (kryzotynib, alektynib) czy oznaczenia ekspresji PD-L1 do terapii lekami immunokompetentnymi (pembrolizumab) [3, 4]. Właściwa kwalifikacja pacjentów do leczenia pozwala na zastosowanie najskuteczniejszej terapii u chorych na raka płuca i osiągnięcie najlepszej odpowiedzi na leczenie przy najmniejszym profilu toksyczności.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>
2. Krzakowski M., et al. Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2014.
3. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. *Ann Oncol.* 2010; 22: 1507–1519.
4. Lee J-K, Hahn S, Kim D-W, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1430–1437.