

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska, Karolina Łopacka-Szatan

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

# Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta z rakiem płuca w stadium rozsiewu

Long-term response to pembrolizumab therapy in a disseminated lung cancer patient

## Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska  
 Oddział Onkologii Klinicznej Centrum  
 Onkologii Ziemi Lubelskiej  
 im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie  
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin  
 tel.: +48 (81) 4541034  
 e-mail: adobrzynska@cozl.pl

Copyright © 2020 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

## STRESZCZENIE

Podstawową terapią pierwszego rzutu w przypadku niedrobnokomórkowego, przerzutowego, płaskonabłonkowego raka płuca (NSCLC) jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny lub aktualnie w ramach programu lekowego immunoterapia pembrolizumabem u pacjentów z zaprogramowaną ekspresją ligandu PD-L1 obecną na ponad 50% komórek nowotworowych. Pembrolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG4 kappa anty-PD-1, który ma potwierdzone działanie przeciwnowotworowe, między innymi w zaawansowanym, niedrobnokomórkowym raku płuca. Stwierdzono, że około 23–28% pacjentów z tym nowotworem ma wysoki poziom zaprogramowanej ekspresji ligandu śmierci 1 (PD-L1), który jest zdefiniowany jako błoniasta ekspresja PD-L1 na co najmniej 50% komórek nowotworowych, niezależnie od intensywności barwienia.

**Słowa kluczowe:** rak płuca, PD-L1, PD-1, pembrolizumab

## ABSTRACT

The primary first-line therapy for non-small cell, metastatic, squamous cell lung cancer (NSCLC) is platinum-based chemotherapy or currently drug program pembrolizumab immunotherapy in patients with programmed PD-L1 ligand expression (programmed death cell receptor 1) present on over 50% of cancer cells. Pembrolizumab is a humanized anti-PD-1 kappa anti-PD-1 monoclonal IgG4 antibody that has confirmed anti-tumor activity in, among others, advanced, non-small cell lung cancer. It was found that about 23-28% of patients with this cancer have a high level of programmed expression of death ligand 1 (PD-L1), which is defined as membranous expression of PD-L1 on at least 50% of cancer cells, regardless of the intensity of staining.

**Key words:** lung cancer, PD-L1, PD-1, pembrolizumab

## Wstęp

Rak płuca jest nadal wiodącą przyczyną zgonów związanych z nowotworami złośliwymi dla obu płci na całym świecie. Chemioterapia oparta na platynach jest standardowym leczeniem pierwszego rzutu w zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) [1]. Jednak u pacjentów z docelowymi zmianami genomowymi, w tym genem zmutowanego epidermalnego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i genem kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma*

*kinase*), specyficzna terapia celowana może spowodować wydłużenie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). Natomiast w przypadku NSCLC bez celowanych aberracji genetycznych roczny OS wynosi zaledwie 30–40%, a mediana przeżycia wynosi 8–10 miesięcy. Dlatego istnieje wyraźna potrzeba zbadania nowych metod leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca [2].

Pembrolizumab, wysoce selektywne, humanizowane monoklonalne przeciwciało izotypowe IgG4 kappa przeciwko receptorowi programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*), może zakłócać połączenie PD-1 z jego ligandami i blokować sygnały hamujące

w komórkach T, powodując rozpoznanie nowotworu przez komórki T cytotoksyczne [3].

Komórki T odgrywają kluczową rolę w odpowiedziach immunologicznych przeciwko infekcjom i nowotworom. Cytotoksyczne limfocyty T (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) to efektorowe komórki T, które mogą wydzielać cytokiny i specyficznie niszczyć komórki docelowe przez lizę. Jednak po długotrwałej stymulacji antygenowej komórki T mogą utracić swoje funkcje efektorowe nawet w obecności antygenów, na które celują. Taki stan „wyczerpania” powoduje, że komórki T nie są zdolne do usuwania patogenów lub eliminacji komórek nowotworowych [4].

Receptor programowanej śmierci jest receptorem transbłonowym. Wiąże się z 2 ligandami programowanej śmierci komórki (PD-L1) i PD-L2, które są również białkami transbłonowymi. Receptor programowanej śmierci nie jest obecny na spoczynkowych komórkach limfoidalnych, ale ulega ekspresji na aktywowanych komórkach T CD4C i CD8C, komórkach B, komórkach naturalnych zabójców (NK), makrofagach i komórkach dendrytycznych.

W badaniach klinicznych przeciwciała anti-PD-1 i anti-PD-L1 wytwarzają trwałe odpowiedzi u około 20% niewyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Opracowanie wiarygodnych, zwalidowanych biomarkerów, które identyfikują pacjentów ze zwiększonym prawdopodobieństwem odpowiedzi na te przeciwciała, pozostają stałym wyzwaniem we współczesnej onkologii [5].

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjenta leczonego pembrolizumabem — przeciwciałem anti-PD-1, z powodu zaawansowanego, przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca.

## Opis przypadku

Chory w wieku 68 lat zgłosił się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w styczniu 2019 roku. Na podstawie wywiadu chorób przewlekłych ustalono przewlekłą niewydolność krążenia — od 10 lat, nadciśnienie tętnicze — od 20 lat, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc — od 9 lat. Dodatkowo stwierdzono nikotynizm od ponad 30 lat. W przebiegu dotychczasowego leczenia onkologicznego z powodu stwierdzonego w badaniu tomograficznym guza płuca lewego o charakterze nowotworu złośliwego (potwierdzonego w badaniu bronchoskopowym) w styczniu 2016 roku chory przeżył zabieg operacyjny — lobektomię dolną lewą. W ocenionym wówczas wyniku histopatologicznym: rak płaskonabłonkowy G2, komórki raka obecne w naczyniach krwionośnych, węzły chłonne bez przerzutów raka. Określono stopień zaawansowania patologicznego na pT2bN0M0, stopień IIA. Chory nie zgłosił się do poradni onkologicznej w celu kwalifikacji

do leczenia uzupełniającego. W październiku 2016 roku w kontrolnej bronchoskopii stwierdzono wznowę procesu nowotworowego — kalafiorowaty rozrost na ostrodze mniejszej zamykający światło oskrzela górnopłatowego. Na podstawie badania histopatologicznego wycinka pobranego w bronchoskopii potwierdzono obecność komórek raka płaskonabłonkowego. Pacjenta zakwalifikowano do brachyterapii — leczenie odbył w listopadzie 2016 roku, otrzymał dawkę 18 Gy/g. Z uwagi na progresję wznowy miejscowej w maju 2017 roku chory został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego. W dniu 29 maja 2017 roku wykonano pneumonektomię lewostronną. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskonabłonkowego G3 z ogniskami martwicy, komórki nowotworowe obecne w naczyniach krwionośnych, naciek opłucnej płucnej, rozległe przerzuty do 2 węzłów chłonnych. W wycinkach z okolicy aorty stwierdzono ogniskowy naciek raka płaskonabłonkowego. Chory nadal nie wyrażał zgody na leczenie chemioterapią. W styczniu 2018 roku pacjent przeżył zabieg operacyjny resekcji guza ściany klatki piersiowej. W badaniu histopatologicznym: rak płaskonabłonkowy rogowaciejący G2. Po zabiegu operacyjnym zastosowano radioterapię — chory otrzymał 30Gy na ścianę klatki piersiowej. W październiku 2018 roku pacjent przeszedł zabieg operacyjny usunięcia zmiany guzowatej z okolicy przykręgosłupowej lewej. W badaniu histopatologicznym: przerzut raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego. Po zabiegu operacyjnym zastosowano radioterapię — chory otrzymał 30Gy na okolicę kręgosłupa piersiowego. Oznaczono ekspresję białka PD-L1-TC 70%. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym 7 lutego 2019 roku stwierdzono płuco prawe z obecnością pojedynczych drobnych guzków bez zmian w porównaniu z badaniem poprzednim. Zmiana tkankowa w łożu po usuniętym płucu lewym wielkości 64 × 43 mm obejmuje naczynia korony serca. Przyścienny zbiornik płynowy na lewym obwodzie aorty wielkości 50 × 50 mm z bardzo niejednorodnym wzmocnieniem kontrastowym ściany. Jamy surowicze wolne od płynu. Węzły chłonne niepowiększone. Wątroba niepowiększona bez zmian ogniskowych i naciekowych, nadnercza, nerki, trzustka i śledziona bez zmian patologicznych. Pęcherz moczowy o gładkich ścianach. Narządy miednicy małej bez obszarów patologicznego wzmocnienia. Kompresyjne złamanie kręgosłupa na poziomie kręgu Th4 jak poprzednio z niejednorodną strukturą pozostałych kręgów piersiowych. Z uwagi na zaawansowanie schorzenia zasadniczego, wysoką ekspresję PD-L1, a także dobry stan ogólny, brak dotychczasowego leczenia systemowego, prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, pacjent został zakwalifikowany do pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca immunoterapią pembrolizumabem. Leczenie rozpoczęto 9 lutego 2019

roku — chory otrzymał wówczas pierwszy cykl pembrolizumabu w dawce standardowej 200 mg. Dodatkowo rozpoczęto leczenie bisfosfonianami dożylnymi — kwasem zoledronowym. Po 4 kursach pembrolizumabu w maju 2019 roku wykonano tomografię komputerową oceniającą skuteczność leczenia immunoterapią: w płucu prawym stwierdzono drobne pojedyncze guzki, jak poprzednio. Całkowita regresja patologicznych zmian tkankowych w śródpiersiu po stronie lewej. Przyścienny zbiornik płynowy obecnie mniejszy, o szerokości do 27 mm z niejednorodnym wzmocnieniem kontrastowym, poza tym pozostałe narządy jak w badaniu poprzednim. Pacjent został zakwalifikowany do kontynuacji leczenia pembrolizumabem. W kolejnych ocenach skuteczności leczenia na podstawie badań tomograficznych w sierpniu 2019 roku, październiku 2019 roku, styczniu 2020 roku, w kwietniu 2020 roku utrzymuje się stabilizacja schorzenia w porównaniu z badaniem z maja 2020 roku. Chory kontynuuje immunoterapię pembrolizumabem — ostatnie 23. podanie leku otrzymał 19 maja 2020 roku. Leczenie prowadzone jest zawsze o czasie, bez przesunięć w podawaniu leku. Dotychczas u chorego nie wystąpiły żadne objawy niepożądane dotyczące stosowanego leczenia. Pacjent czuje się dobrze, badania laboratoryjne pozostają w granicach normy. Kolejna ocena skuteczności leczenia przewidziana jest na lipiec 2020 roku.

## Podsumowanie

Immunoterapia antygenowo niezależna za pomocą przeciwciał anty-PD1, obok leków ukierunkowanych molekularnie, stanowi przełom we współczesnej onkologii w leczeniu między innymi zaawansowanego,

przerzutowego raka płuc. Ten rodzaj leczenia wydaje się przyszością we współczesnej onkologii. Ogromnym wyzwaniem dla naukowców jest poprawa w zakresie metod diagnostycznych. Powinna ona uwzględniać zarówno różnice genetyczne między tymi samymi nowotworami u różnych pacjentów, jak również heterogenność genetyczną i fenotypową w nowotworze występującą u tego samego pacjenta. Pembrolizumab może stanowić bardzo wartościową opcję terapeutyczną u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuc, dając szansę na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi, w tym nawet długotrwałej całkowitej remisji, przy akceptowalnej toksyczności leczenia [6].

Pacjent opisany w niniejszym artykule, pomimo obciążeń chorobami przewlekłymi, w tym przewlekłą niewydolnością krążenia i nadciśnieniem tętniczym, pozostaje w dobrym stanie ogólnym i nie obserwuje się u niego żadnych działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

## Piśmiennictwo

1. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (21): 2040–2051.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–2092.
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372 (21): 2018–2028.
5. Kwok G, Yau T.C.C., Chiu JW, Eric Tse, and Yok-Lam Kwong Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (11): 2777–2789.
6. Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. *Lung Cancer.* 2018; 125: 273–281.