

Agata Chrzanowska-Kapica

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

Pembrolizumab jako opcja terapii pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab as a first-line therapy option in advanced non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Agata Chrzanowska-Kapica
Oddział Onkologii Klinicznej Centrum
Onkologii im. Świętego Jana z Dukli
w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
tel.: (81) 4541034
e-mail: agatachrzanowska77@gmail.com

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Leczenie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) za pomocą immunoterapii daje ogromną szansę na powstrzymanie rozwoju choroby oraz wydłużenie przeżycia pacjentom, dla których do niedawna jedyną opcją terapeutyczną pozostawała chemioterapia. Immunoterapia charakteryzuje się innym profilem działań niepożądanych niż chemioterapia i jak już wiemy z doniesień oraz z własnych doświadczeń, działania te mogą mieć poważne konsekwencje. Jednak istnieje grupa pacjentów, u których toksyczność stosowanej immunoterapii obecnie nie występuje lub jest znacznie mniejsza i mniej uciążliwa niż toksyczność po stosowaniu standardowej chemioterapii. W pracy zaprezentowano przypadek 76-letniego chorego na NDRP. Z uwagi na zaawansowanie procesu nowotworowego chory nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego. Wykonano więc oznaczenia mutacji *EGFR*, rearanżacji genu *ALK* oraz oceniono ekspresję PD-L1. Uzyskane wyniki pozwoliły na zakwalifikowanie pacjenta do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie**ABSTRACT**

Treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) by immunotherapy gives a great opportunity to stop the development of the disease and extend the survival of patients for whom chemotherapy remained the only therapeutic option until recently.

Immunotherapy has a different side effect profile than chemotherapy, and as we already know from reports and from our own experience, these effects can have serious consequences. However, there is a group of patients in whom the toxicity of the immunotherapy used is currently absent or significantly lower and less onerous than the toxicity after standard chemotherapy.

It is a case of a 76-year-old patient with NSCLC. Due to the advanced cancer, the patient was not qualified for surgical treatment. Therefore, EGFR mutation and ALK gene rearrangement assays were performed, and PD-L1 expression was assessed. The obtained results allowed the patient to be qualified for Pembrolizumab treatment in the first-line.

Key words: pembrolizumab, immunotherapy, non-small cell lung cancer, treatment**Wstęp**

Podstawowym sposobem leczenia NDRP jest leczenie operacyjne. Z uwagi na późne rozpoznanie raka płuc jedynie niewielki odsetek chorych może być poddany tej formie terapii. Stosuje się więc metody leczenia systemowego oraz radioterapia.

Jedną z opcji terapeutycznych, którą możemy stosować od niedawna u wybranej grupy chorych z zaawansowanym rakiem płuca, jest immunoterapia. Leczenie to powoduje, że u części pacjentów zaawansowany NDRP staje się w pewnym sensie chorobą przewlekłą. Zaletą tego leczenia jest także korzystniejszy, w porównaniu z chemioterapią, profil bezpieczeństwa.

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*) zarejestrowanym w Unii Europejskiej w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. W Polsce od pewnego czasu mamy również możliwość stosowania tej formy terapii w pierwszej linii u pacjentów z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej.

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek chorego leczonego z powodu raka niedrobnokomórkowego płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego z zastosowaniem pembrolizumabu.

Pacjent w wieku 76 lat z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuca prawego, w dobrym stanie ogólnym, neguje nałogi. Nie występują u niego choroby autoimmunologiczne, nie przyjmuje przewlekłe sterydów. Choruje na nadciśnienie tętnicze oraz kamice moczową.

W wykonanej w październiku 2018 roku tomografii komputerowej stwierdzono „...ognisko tkankowe płuca w segmencie 3. płuca prawego 48 × 45 mm związane z pęczkiem oskrzelowo-naczyniowym, przylegające dolną powierzchnią do szczeliny międzypłatowej małej, a przyśrodkową do opłucnej śródpiersiowej. Zmiany mikroguzkowe wokół, a także ognisko tkankowe w płucu lewym przylegające do aorty zstępującej 14 mm. Ponadto powiększone węzły chłonne wnęki lewej i okienka aortalno-płucnego...”.

Pacjenta skierowano na bronchofiberoskopię z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS), podczas której pobrano materiał z węzłów chłonnych do badania histopatologicznego. W wyniku badania histopatologicznego stwierdzono komórki raka niedrobnokomórkowego (NOS, *not otherwise specified*).

Z uwagi na zaawansowanie procesu nowotworowego chory został zdyskwalifikowany z zabiegu operacyjnego. Z pobranego do badania histopatologicznego materiału oznaczono mutację w genie *EGFR*, uzyskując wynik ujemny, oraz rearanżację genu *ALK* — również uzyskując wynik ujemny. Z uwagi na powyższe dane oznaczono poziom ekspresji białka PD-L1 — wynik 60%. Z uwagi na wysoką ekspresję białka PD-L1 pacjenta zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem.

Od 09.11.2018 roku chory rozpoczął immunoterapię pembrolizumabem w dawce 200 mg podawaną co 3 tygodnie. W pierwszej, oceniającej skuteczność leczenia, tomografii komputerowej stwierdzono zmniejszenie

zarówno zmiany w płucu prawym, jak i węzłów chłonnych — stabilizacja według kryteriów RECIST 1.1. Odnotowano także niewielkie powiększenie kilku mniejszych węzłów chłonnych śródpiersia, które mogły wynikać z zastosowanej immunoterapii. Pacjent został zakwalifikowany do kontynuacji leczenia. Chory otrzymywał pembrolizumab cyklicznie co 3 tygodnie bez żadnych przesunięć i przerw. Badania obrazowe oceniające skuteczność stosowanej terapii były wykonywane zgodnie z zapisami programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w ramach którego chory otrzymywał leczenie. W kolejnych kontrolnych badaniach u pacjenta utrzymywała się stabilizacja procesu nowotworowego. Ostatnie, 23. podanie pembrolizumabu chory otrzymał 07.04.2020 roku. Zaplanowano kontrolną tomografię komputerową na koniec kwietnia.

W czasie stosowania immunoterapii u pacjenta nie występują żadne działania uboczne. Pacjent toleruje leczenie bardzo dobrze.

Dyskusja

W ostatnim czasie bardzo dynamiczny rozwój w leczeniu NDRP dotyczy leków, które warunkują odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw komórkom nowotworowym. Odbyna się to w wyniku odblokowania aktywności układu immunologicznego, który powinien efektywnie odpowiadać na obecność komórek nowotworowych. Niestety mechanizm ten często nie przebiega prawidłowo z powodu występowania sygnałów hamujących limfocyty przez różne receptory (CTLA-4, PD-1, PD-2). Aby umożliwić aktywację układu immunologicznego, wykorzystujemy leki oddziałujące na receptory programowanej śmierci komórki (*programmed cell death*) typu 1 (PD-1) lub 2 (PD-2) znajdujące się na powierzchni limfocytów T. Ligandy dla tych receptorów są obecne na powierzchni wielu komórek organizmu. Nadmierna ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i związanie z receptorem PD-1 na limfocytach są wykorzystywane jako jeden z mechanizmów „ucieczki” komórek nowotworowych spod nadzoru i zahamowanie immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Poprzez zablokowanie receptora PD-1 lub jego ligandów (PD-L1, PD-L2) dochodzi do wzmocnienia funkcji limfocytów T i efektywnej walki z komórkami nowotworowymi [1]. Do leków z tej grupy należą przeciwciała przeciwko receptorowi CTLA-4 (ipilimumab), przeciwciała przeciwko receptorowi PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) oraz przeciwciała przeciwko ligandowi PD-L1 (atezolizumab, durwolumab, awelumab).

Ocena skuteczności pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem NDRP i ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek była przedmiotem

badania III fazy KEYNOTE-042 [2]. W badaniu porównano pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie do standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Wśród leczonych pembrolizumabem zaobserwowano istotne wydłużenie OS. Wyniki były zależne od stopnia ekspresji PD-L1. Zaobserwowano, że największe korzyści dotyczyły grupy cechującej się wysokim stopniem ekspresji PD-L1. Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w zakresie PFS.

Podsumowanie

Opisany przypadek pacjenta stanowi przykład na zastosowanie terapii pembrolizumabem w pierwszej linii paliatywnego leczenia NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

Leczenie jest stosowane u chorego nieprzerwanie od 17 miesięcy. Mimo uzyskania u chorego „jedynie” stabilizacji procesu nowotworowego, należy zwrócić uwagę na bardzo dobrą tolerancję leczenia i, jak do tej pory, brak działań ubocznych po zastosowanej terapii, co ma bezpośrednie przełożenie na jakość życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Wojaś-Krawczyk K, Krawczyk P. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkol Prak Klin.* 2015; 11: 76–86.
2. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10183): 1819–1830, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7, indexed in Pubmed: 30955977.