

Małgorzata Gola

Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu

Długotrwała odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u pacjentki z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca

Prolonged response to treatment with pembrolizumab in a patient with a diagnosis of lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Gola
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4
 al. Legionów 10, 41-902 Bytom
 tel.: +48 (32) 396 4580
 e-mail: m.gola@poczta.onet.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). W monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuca w stadium zaawansowanym. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. W niniejszym artykule opisano przypadek 75-letniej pacjentki obciążonej chorobami współistniejącymi z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca, u której zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi przy niewielkiej toksyczności.

Słowa kluczowe: immunoterapia, rak płuca, pembrolizumab

ABSTRACT

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody directed against the programmed cell death receptor 1 (PD-1, programmed cell death-1). In monotherapy and in combination with chemotherapy, it is effective in the treatment of patients with non-small cell lung cancer in advanced stage. Data on efficacy and safety are limited from patients ≥ 75 years old. I described a case of a 75-year-old female patient with comorbidities diagnosed with advanced lung cancer, in whom the use of pembrolizumab allowed to obtain a long-term response with low toxicity.

Key words: immunotherapy, lung cancer, pembrolizumab

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęściej występującym nowotworem na świecie. Raki niedrobnokomórkowe (NDRP) stanowią około 85% przypadków tego nowotworu. U ponad połowy pacjentów są one wykrywane w stadium zaawansowanym. Wyniki leczenia u tych chorych nie są zadowalające. Zastosowanie dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny umożliwia uzyskanie czasu przeżycia całkowitego około 10–12 miesięcy. U pacjentów z obecnością mutacji w genach *EGFR*, *ALK* lub *ROS1* zastosowanie leczenia celowanego poprawia znacząco medianę przeżycia całkowitego (20 miesięcy, niekiedy dłużej). Immunoterapia pozwala

na odblokowanie układu immunologicznego, co umożliwia efektywną walkę z nowotworem. Ma ona coraz szersze zastosowanie w leczeniu NDRP. Leczenie to pozwala na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Chemioterapia u chorych w starszym wieku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Tolerancja immunoterapii jest generalnie lepsza niż chemioterapii, ale może się wiązać z występowaniem działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywnością układu odpornościowego [1]. Stan pacjentów w zaawansowanym wieku z dodatkowymi obciążeniami rzadko pozwala na kwalifikację do badań klinicznych. Z tego powodu dane dotyczące bezpieczeństwa ich le-

czenia są ograniczone. Przypadek opisany w niniejszej pracy dotyczy pacjentki w podeszłym wieku obciążonej poważnymi schorzeniami współistniejącymi leczonej immunoterapią.

Opis przypadku

Pacjentka z rozpoznaniem w 2016 roku (w wieku 73 lat) rakiem gruczołowym płata górnego płuca lewego. Wykonano wówczas lobektomię górną. Rozpoznanie histopatologiczne — *adenocarcinoma solidum* G3. Stopień zaawansowania ustalono na pT2aN0M0. Pacjentka obciążona chorobami współistniejącymi: chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, POCHP, depresją. U chorej nie przeprowadzono leczenia uzupełniającego — nie została do niego zakwalifikowana ze względu na wiek i schorzenia współistniejące. W 2017 roku stwierdzono nawrót choroby — w TK klatki piersiowej uwidoczono guz płata dolnego płuca lewego. Pacjentka nie wyraziła zgody na chemioterapię paliatywną. W lipcu 2017 roku przeprowadzono paliatywną radioterapię dawką 20 Gy. W grudniu 2017 roku stwierdzono progresję guza. Chora nadal nie wyrażała zgody na chemioterapię. W marcu 2018 roku ponownie była naświetlana paliatywnie dawką 20 Gy. We wrześniu 2018 roku na podstawie TK klatki piersiowej stwierdzono progresję choroby. Wykonano badania molekularne guza. Nie stwierdzono mutacji EGFR oraz ALK. Stwierdzono ekspresję PD-L1 powyżej 50%. Chorą zakwalifikowano do immunoterapii w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. We wstępnym badaniu TK wykonanym w listopadzie 2018 roku uwidoczono zmiany tkankowe w płucu lewym naciekające przeponę, osierdzie oraz śledzionę, niewielką ilość płynu w opłucnej lewej. Liczne powiększone węzły chłonne w śródpiersiu oraz w nadbrzuszu. Stan chorej dobry (ECOG 1). W listopadzie 2018 roku pacjentka rozpoczęła leczenie pembrolizumabem w dawce 200 mg co 21 dni. Po pierwszym podaniu chora zgłosiła uporczywe bóle i obrzęki stawów. Włączono deksametazon w dawce 4 mg/dobę przez tydzień. Dolegliwości ustąpiły, poza tym tolerancja leczenia była bardzo dobra. W styczniu 2019 roku wykonano kontrolne TK klatki piersiowej, stwierdzając znaczną częściową regresję zmian. W kolejnym badaniu wykonanym w kwietniu 2019 roku stwierdzono dalszą regresję zmian przy dobrej tolerancji leczenia.

Kontrolne badania TK wykonane w lipcu i w listopadzie 2019 roku oraz w lutym 2020 roku wykazywały stabilizację choroby. Od grudnia 2019 roku pacjentka zgłaszała biegunkę w pierwszym stopniu toksyczności. W lutym 2020 roku z powodu nasilenia biegunki do stopnia drugiego przerwano leczenie na tydzień. Biegunka ustąpiła, chora kontynuuje leczenie z dobrą tolerancją — ostatnie podanie 13.03.2020 roku.

Dyskusja

Celem terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli jest odblokowanie aktywności układu immunologicznego, który nie jest w stanie skutecznie odpowiadać na obecność nowotworu.

Pembrolizumab jest przeciwciałem anty-PD-1 zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii u chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP. Stosowany jest w monoterapii u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 oraz w połączeniu z chemioterapią. Mechanizm działania pembrolizumabu polega na połączeniu leku z receptorem PD-1, przez co nie dochodzi do jego interakcji z ligandem i przekazania sygnału hamującego dla limfocytów. Dzięki temu limfocyty cytotoksyczne mogą skutecznie rozpoznawać i niszczyć komórki nowotworowe [2]. Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w kilku badaniach klinicznych. Badanie KEYNOTE-024 było badaniem III fazy bez próby zaślepienia. Zakwalifikowano do niego 305 chorych z wysoką ekspresją PD-L1. Otrzymywali oni pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano chorych bez mutacji EGFR i ALK. Główne kryteria włączenia to dobry stopień sprawności (ECOG 0–1), obecność zmiany mierzalnej według RECIST 1.1, nieobecność chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia w ciągu ostatnich 2 lat oraz odpowiednia wydolność narządowa. Mediana wieku chorych wynosiła 65 lat (54% chorych miało 65 lat lub więcej). Głównym celem było porównanie PFS, drugoplanowe cele to OS, częstość ORR oraz bezpieczeństwo leczenia [3]. Zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na wydłużenie PFS o ponad 4 miesiące (10,3 vs. 6 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią. W populacji z ekspresją PD-L1 równą lub powyżej 50% uzyskano redukcję ryzyka względnego progresji o 50% w porównaniu z chemioterapią. Wyniki tego badania były podstawą do rejestracji pembrolizumabu w monoterapii w pierwszej linii NDRP w IV stopniu zaawansowania. Przewagę pembrolizumabu wykazano również w zakresie OS z uzyskaniem mediany 30 miesięcy w porównaniu z 14,2 miesiąca w ramieniu z chemioterapią [4]. Działania niepożądane zaobserwowano u 75% chorych. Częstość występowania toksyczności w 3. i wyższym stopniu nasilenia była dwukrotnie mniejsza w ramieniu z pembrolizumabem niż u chorych leczonych chemioterapią (26,6% vs. 53,3%). Działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u 29% pacjentów (u 10% w stopniu 3. lub wyższym). W przeprowadzonej ocenie jakości życia u chorych leczonych pembrolizumabem zaobserwowano dłuższy czas do nasilenia objawów związanych z rakiem płuca oraz lepszą jakość życia niż u chorych leczonych chemioterapią [5].

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym wieku staje się coraz bardziej powszechnym problemem

ze względu na starzenie się populacji. Obawa przed toksycznością jest często przeszkodą w kwalifikacji do leczenia systemowego tych pacjentów. Brakuje jednak dowodów na to, że starsi pacjenci zdecydowanie gorzej tolerują leczenie. Dlatego wiek nie powinien być jedynym czynnikiem decydującym o kwalifikacji do leczenia. Podejmując decyzję o leczeniu, należy również brać pod uwagę stan ogólny, schorzenia współistniejące oraz potencjalne interakcje lekowe.

Podsumowanie

Opisywany przypadek jest przykładem długotrwałej skuteczności oraz dobrej tolerancji pembrolizumabu u pacjentki w podeszłym wieku obciążonej poważnymi schorzeniami współistniejącymi. Wskazuje to, że immunoterapia może być wartościową opcją terapeutyczną u starszych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Brahmer JR, Lachetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1714–1768.
2. Plużański A, Zaborowska-Szmit M. Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. *Onkol Prakt Klin Edu* 2020; 6.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–1833, doi: 10.1056/NEJMoa1606774, indexed in Pubmed: 27718847.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (7): 537–546, doi: 10.1200/JCO.18.00149, indexed in Pubmed: 30620668.
5. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (12): 1600–1609, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3, indexed in Pubmed: 29129441.