

Małgorzata Frąk, Izabela Chmielewska

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Skuteczność leczenia pembrolizumabem z optymalizacją dawkowania u 71-letniej pacjentki z rakiem gruczołowym płuca

Efficacy of pembrolizumab treatment with optimized dosage in a 71-year-old female patient with lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Izabela Chmielewska
 Klinika Pneumonologii, Onkologii
 i Alergologii
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
 tel.: +48 (81) 724 48 18
 e-mail: izachm@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. Szacuje się, że każdego roku z tego powodu umiera 1,6 mln ludzi. W Polsce rocznie notuje się ponad 22 tysiące nowych rozpoznań choroby. Poza wysokim współczynnikiem zachorowalności można niestety zaobserwować bardzo wysoki współczynnik zgonów. Odsetek 5-letnich przeżyć waha się w granicach 15–17%. Główną przyczyną złego rokowania jest brak charakterystycznych objawów choroby we wczesnym etapie rozwoju nowotworu. W związku z tym większość pacjentów diagnozowanych jest w momencie znacznego zaawansowania miejscowego lub w stadium przerzutów odległych. Jedną z najbardziej obiecujących metod leczenia zaawansowanego raka płuca jest immunoterapia. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*). Lek jest zarejestrowany i refundowany w Polsce do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu B6.

W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek 71-letniej pacjentki z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca z powodzeniem leczonej pembrolizumabem od 21 miesięcy. Z powodu sytuacji rodzinnej, która uniemożliwiała pacjentce częste pobyty w szpitalu, przydatna okazała się możliwość stosowania 400 mg pembrolizumabu w schemacie, co 6 tygodni. Optymalizacja dawkowania okazała się kluczowa wobec światowej pandemii SARS-CoV-2, która znacząco ograniczyła pracę placówek medycznych. Rzadsze hospitalizacje przyczyniły się do zwiększenia komfortu i bezpieczeństwa chorej. U pacjentki utrzymuje się stabilizacja choroby i dobra tolerancja leczenia.

Słowa kluczowe: rak płuca, PD-1, receptor programowanej śmierci, pembrolizumab, immunoterapia

ABSTRACT

Lung cancer is the most common malignancy in the world. It is estimated that 1.6 million people die every year because of lung cancer. In Poland, there are over 22,000 new diagnoses annually. In addition to high incidence rate, there is also very high death rate observed. The percentage of 5-year survival is 15–17%. The main cause of poor prognosis is the lack of characteristic symptoms of the disease in the early stages of cancer. Therefore, the majority of patients are diagnosed at the time of significant local advancement or at the stage of distant metastases. Immunotherapy is one of the most promising treatments for advanced lung cancer. Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody directed against programmed cell death-1 receptor (PD-1). The drug is registered and reimbursed in Poland for the treatment of non-small cell lung cancer under the B6 program.

The paper presents a case of a 71-year-old patient diagnosed with lung adenocarcinoma successfully treated with pembrolizumab for 21 months. Due to a family situation, it was suitable to use pembrolizumab 400 mg every 6 weeks. Dosage optimization turned out to be crucial in the SARS-CoV-2 global pandemic, which significantly reduced the work of medical facilities. Less frequent hospitalizations have contributed to the patient's comfort and safety. The patient maintains disease stability and good treatment tolerance.

Key words: lung cancer, PD-1, programmed death receptor, pembrolizumab, immunotherapy

Wstęp

Najczęściej występującym typem raka płuca jest rak niedrobnokomórkowy (NDRP), który stanowi 80% rozpoznań. Wśród niego wyróżnia się raka gruczołowego, raka płaskonabłonkowego i raka wielkokomórkowego. Palenie tytoniu jest silnie związane z ryzykiem rozwoju choroby, jednak obserwuje się wzrost zachorowań na raka gruczołowego u niepalących kobiet [1]. Ze względu na zaawansowane stadium choroby lub ogólny stan chorego większość pacjentów nie kwalifikuje się do radykalnego leczenia i wymaga leczenia systemowego. Immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli staje się wiodącą metodą leczenia raka płuca. Polega ona na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych m.in. anty-PD-1 i anty-PD-L1, które łącząc się z cząsteczkami kompatybilnymi na powierzchni komórek układu immunologicznego lub komórek nowotworowych, powodują reaktywację limfocytów T i inicjują proces niszczenia nowotworu. Uważa się, że immunoterapia jest obecnie jedyną formą leczenia systemowego, która może potencjalnie doprowadzić do remisji nowotworu niezależnie od stadium zaawansowania. W licznych badaniach klinicznych zaobserwowano większą skuteczność immunoterapii pembrolizumabem (przeciwciała anty-PD-1) zarówno w pierwszej linii leczenia (badanie kliniczne KEYNOTE-024), jak i w drugiej linii leczenia (badanie kliniczne KEYNOTE-010) u pacjentów z NDRP w porównaniu z chemioterapią, co wpłynęło istotnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) [2].

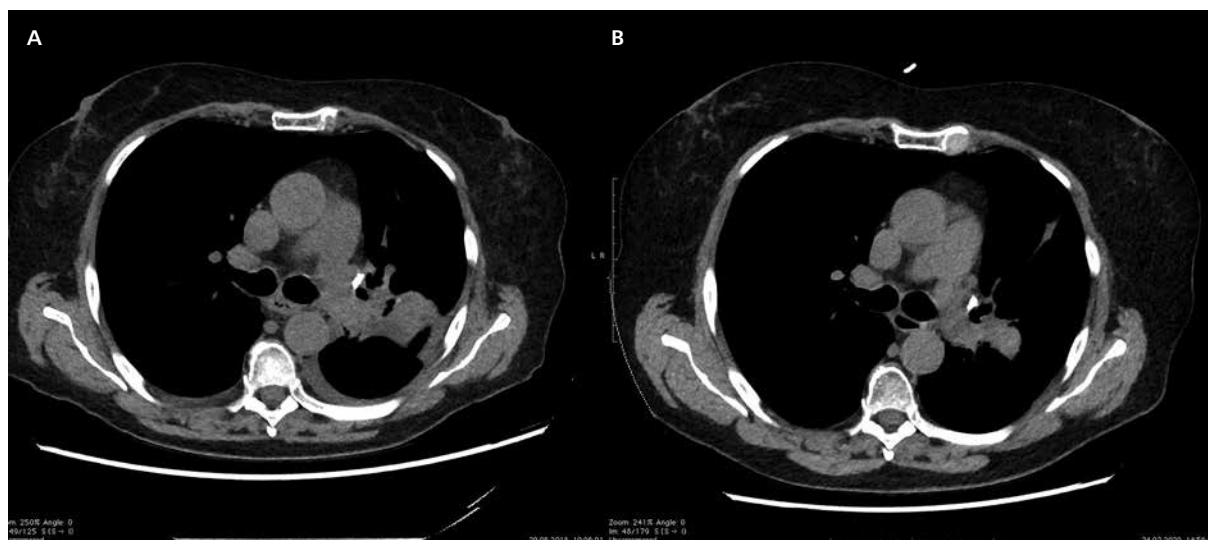
Opis przypadku

Pacjentka w wieku 69 lat zgłosiła się w 2017 roku do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z powodu występującego od kilku tygodni osłabienia i towarzyszących stanów podgorączkowych. W związku z tym że pacjentka od dłuższego czasu nie miała wykonywanych badań radiologicznych płuc, oprócz podstawowych badań laboratoryjnych wydano skierowanie na zdjęcie RTG klatki piersiowej. Badanie wykazało obecność zmiany sugerującej podejrzenie guza płuca lewego. Pacjentkę skierowano w trybie pilnym na badanie tomografii komputerowej, w którym stwierdzono guza płuca lewego (ryc. 1). U pacjentki opisano guz u podstawy płata górnego płuca lewego wielkości 40 × 42 mm i powiększone węzły chłonne węzły lewej i śródpiersia. Stopień zaawansowania choroby oceniono na IIIA. W kolejnym etapie diagnostyki wykonano badanie bronchofiberoskopowe z przezoskrzelową biopsją płuca i węzłów chłonnych (EBUS). Z pobranego materiału uzyskano rozpoznanie histopatologiczne



Rycina 1. Guz płuca lewego wielkości 40 × 42 mm i powiększone węzły chłonne węzły lewej i śródpiersia

raka gruczołowego, z potwierdzeniem zmian przerzutowych w węzłach podostrogowych (gr. 7). Poszerzono diagnostykę o badania molekularne, wykazując brak mutacji w genie *EGFR* i brak rearanżacji genu *ALK*. Na podstawie wyników badań i stanu ogólnego chorej pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii w schemacie cisplatyna + winorelbina w pierwszej linii leczenia z następczą radykalną radioterapią śródpiersia. Leczenie systemowe rozpoczęto we wrześniu 2017 roku. Po dwóch cyklach chemioterapii wykonano badanie tomografii komputerowej (TK), w którym stwierdzono częściową remisję zmiany guzowatej do wielkości 24 × 25 mm. Zmniejszeniu uległy również węzły chłonne węzły lewej i śródpiersia. W następstwie chemioterapii zaobserwowano działania niepożądane pod postacią polineuropatii i obrzęków obwodowych. Leczenie kontynuowano w dawce zredukowanej do 75%. Po 4 cyklach chemioterapii przeprowadzono radioterapię na obszar guza i śródpiersia w dawce 62 Gy. Po zakończeniu leczenia wykonano kontrolne badanie TK, w którym opisano dalszą regresję wielkości guza w płucu lewym do wielkości 21 × 20,6 mm, węzłów chłonnych do 6 mm w osi krótkiej. Niestety w obszarze jamy brzusznej stwierdzono obecność zmiany przerzutowej w nadnerczu lewym, potwierdzonej w badaniu PET-CT. Ze względu na zgłaszane zawroty głowy wykonano również tomografię komputerową centralnego układu nerwowego (CUN). Na podstawie badania stwierdzono zmiany przerzutowe w obrębie prawego konaru środkowego mózdzku wielkości 12 mm i na pograniczu czołowo-ciemieniowym wraz z rozległą, palczastą sferą obrzękową sięgającą od ciała modzełowego do okolicy ciemieniowej prawej. W związku z ujawnieniem zmian przerzutowych ustalono stopień



Rycina 2. Skuteczność leczenia pembrolizumabem po 20 miesiącach terapii: A (czerwiec 2018 r.), B (luty 2020 r.)

zaawansowania na stadium IV. Zmiany metastatyczne CUN poddano radiochirurgii stereotaktycznej *gam-maknife* w dawkach 20, 16 i 24 Gy w maju 2018 roku. Po zabiegu stan pacjentki był bardzo dobry. Objawy neurologiczne wycofały się. Rozpoczęto kwalifikację do leczenia systemowego z powodu choroby metastatycznej. Immunoterapia ukierunkowana na molekularne punkty kontrolne jest obecnie jedną z najbardziej skutecznych metod leczenia wielu rodzajów nowotworów w stadium zaawansowanym. Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym do leczenia między innymi czerniaka złośliwego, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego czy chłoniaka Hodgkina. Jednym z warunków zastosowania leku u chorych na raka płuca w pierwszej linii leczenia jest obecność wysokiej ekspresji receptora PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych. W związku ze stwierdzeniem u pacjentki ekspresji receptorów PD-L1 na poziomie 90% w materiale archiwalnym, chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem. Pierwszą dawkę leku (200 mg *iv.*) podano w czerwcu 2018 roku z dobrą tolerancją wczesną. Przez cały okres leczenia w regularnie wykonywanych badaniach kontrolnych obserwowano regresję, a następnie stabilizację guza płuca oraz stabilizację zmian przerzutowych w CUN (ryc. 2). Ponadto pacjentka skorzystała z możliwości przyjmowania leku w dawce 400 mg co 6 tygodni, co przekłada się na rzadsze hospitalizacje i większy komfort życia codziennego. Możliwość zastosowania takiego schematu leczenia okazało się kluczowe wobec światowej pandemii SARS-CoV-2, która w znaczący sposób ograniczyła pracę szpitali i innych placówek opieki zdrowotnej.

Dyskusja i podsumowanie

Immunoterapia jest obecnie jedną z najbardziej obiecujących metod leczenia zaawansowanego raka płuca, mającą zastosowanie w szerokiej grupie pacjentów. W wielu badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność immunoterapii w porównaniu z chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-024 pembrolizumab w monoterapii okazał się skuteczniejszy w stosunku do chemioterapii zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego. Na podstawie ponad dwuletniej obserwacji obliczono, że ryzyko zgonu u pacjentów otrzymujących przeciwciało pembrolizumab było o 37% niższe niż w grupie leczącej chemioterapią. Pembrolizumab stosowany jako leczenie pierwszej linii ponad dwukrotnie wydłużał całkowity czas przeżycia pacjentów z przerzutowym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w porównaniu z chemioterapią. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 30 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących pembrolizumab, natomiast 14,2 miesiąca dla grupy otrzymującej chemioterapię. Wobec tak istotnego wydłużenia życia konieczne jest przed rozpoczęciem leczenia systemowego oznaczenie ekspresji receptora PD-L1. Kwalifikacja pacjentów w dobrym stanie sprawności, w stadium IV NDRP do chemioterapii bez oznaczenia ekspresji receptorów PD-L1 jest błędem w sztuce. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym podczas leczenia pembrolizumabem są: niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc, nadczynność tarczycy, toksyczność skórna oraz odczyny w trakcie wlewu. U zdecydowanej większości pacjentów zmiany charakteryzują się niskim stopniem nasilenia i szybko ustępują po zastosowaniu leczenia. W trakcie

leczenia ważna jest szybka i prawidłowa ocena działań niepożądanych. Kolejnym ważnym elementem, który powinien być brany pod uwagę podczas kwalifikacji do leczenia, jest schemat stosowania leku. Pembrolizumab można zastosować w dawce 200 mg, co 3 tygodnie, lub w dawce 400 mg, co 6 tygodni. U pacjentów z rakiem płuca warto rozpocząć od dawki mniejszej, z częstszymi wizytami w ośrodku. Przy dobrej tolerancji leczenia można zmodyfikować sposób podawania do dawki 400 mg co 6 tygodni. Biorąc pod uwagę sytuację rodzinną i zdrowotną pacjenta, jego osobiste preferencje, a także obecne epidemiczne zagrożenie związane z ryzykiem infekcji SARS-CoV-2, niezwykle wartościowa okazuje się możliwość zastosowania najbardziej optymalnego schematu leczenia zapewniającego większy komfort i bezpieczeństwo chorego. Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu lecz-

niczego [3]. Dłuższe odstępy pomiędzy podawaniem leków są zgodne z aktualnym stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczącym leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 [4].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (Warszawa 2018); http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
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. doi:10.1056/NEJMoa1606774.
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
4. Wysocki PJ, Kwinta Ł., Potocki P., i wsp. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol Prakt Klin* 2020, tom 6.