

Tomasz Jankowski

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Pembrolizumab w leczeniu raka płuca po wcześniejszej terapii raka pęcherza moczowego i raka cewki moczowej

Pembrolizumab — immunotherapy of lung cancer in patient with previously treated bladder cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Jankowski
 Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8
 20-954 Lublin
 e-mail: tjankowski.onkolog@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Immunoterapia anti-PD-1 z wykorzystaniem pembrolizumabu jest wartościową opcją w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuc z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w komórkach guza. Można ją stosować także u pacjentów z wcześniej leczonymi radykalnie lub paliatywnie innymi nowotworami — w takich przypadkach można uzyskać odpowiedź kliniczną i długi czas leczenia. W niniejszym opisie przypadku przedstawiono pacjenta z rakiem płuca, który wcześniej przeżył skuteczne radykalne leczenie z powodu raka pęcherza moczowego i uzyskał obiektywną odpowiedź w czasie leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuc.

Słowa kluczowe: rak płuca, pembrolizumab, immunoterapia, rak pęcherza moczowego

ABSTRACT

Anti-PD-1 immunotherapy using pembrolizumab is a valuable option in the treatment of non-small cell lung cancer in first-line in patient with high PD-L1 expression $\geq 50\%$ in tumor cells. It can also be used in patients with previously radically or palliative treated other cancers — in these cases a clinical response and a long duration of treatment can also be obtained. Below I am describing a patient with lung cancer who had successfully radical treatment for bladder cancer and obtained an objective response during treatment with pembrolizumab in the first-line of metastatic non-small cell lung cancer.

Key words: lung cancer, pembrolizumab, immunotherapy, bladder cancer

Wstęp

Immunoterapia anti-PD-1 z wykorzystaniem pembrolizumabu jest wartościową opcją w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuc z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w komórkach guza. Można ją stosować także u pacjentów z wcześniej leczonymi radykalnie lub paliatywnie innymi nowotworami — w takich przypadkach można uzyskać odpowiedź kliniczną i długi czas leczenia.

Pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anti-PD-1) zostało zarejestrowane do użycia w leczeniu pierwszej linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie badania KEYNOTE-024.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 75 lat w momencie rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem. Mężczyzna w stanie ogólnym dobrym, ECOG 1, zgłosił się do Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w celu leczenia w pierwszej linii przerzutowego raka płuca. Na podstawie wywiadu ustalono, że u pacjenta wcześniej stosowano terapię z powodu raka pęcherza moczowego. W celu kwalifikacji do leczenia należało dokładnie przeanalizować dotychczasowe leczenie innych chorób, szczególnie innych nowotworów.

W październiku 2008 roku pacjent zgłosił się do Poradni Urologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Specjalistycznego Nr 4 w Lublinie z powodu krwiomoczu. Wówczas wykonano u niego badania obrazowe, a następnie cystoskopię — stwierdzono rozległy guz pęcherza moczowego, z którego pobrano wycinki do badania histopatologicznego (*Carcinoma uroepitheliale papillare high Grade G2*). W grudniu 2008 roku pacjenta przyjęto na Oddział Urologii z rozpoznaniem: rak pęcherza moczowego T3NxMx, stan po TUR-T, wodonercze lewostronne. Przebył leczenie operacyjne — wykonano zabieg cystektomii modo Bricker. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *Carcinoma uroepitheliale praecipue papillare G2*, obecne ogniskowe naciekanie błony mięśniowej, usunięte węzły chłonne z naciekiem nowotworowym 2/7. Ustalono zaawansowanie na pT3N1M0.

Pacjent został zakwalifikowany do uzupełniającej chemioterapii według schematu PG (cisplatylna 75 mg/m² dzień 1., gemcytabina 1250 mg/m² dzień 1., 8. — cykle co 21 dni). W okresie od stycznia 2009 roku do marca 2009 roku otrzymał 3 cykle chemioterapii w dawkach należnych, powikłane granulopenią III stopnia, trombocytopenią i anemią II stopnia. W ramach leczenia anemii II stopnia zastosowano u niego erytropoetynę, w leczeniu granulopenii — czynniki wzrostu granulocytów — początkowo terapeutycznie, a od trzeciego cyklu także w profilaktyce wtórnej.

Pacjent pozostawał w obserwacji do kwietnia 2019 roku, gdy zgłosił się do Poradni Urologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Specjalistycznego Nr 4 w Lublinie z powodu widocznego wycieku krwi z cewki moczowej występującego od około 2 miesięcy. Przyjęto go na Oddział Urologii, gdzie wykonano zabieg uretroskopii z pobraniem wycinków (h-p: rak urotelialny brodawkowaty *high grade*), a następnie w lipcu 2019 roku zabieg *uretrotomii* (h-p: przekroje cewki moczowej bez utkania nowotworowego). Z uwagi na brak utkania nowotworowego zakwalifikowano go do dalszej obserwacji.

W październiku 2019 roku pacjent zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu duszności wysiłkowej, uporczywego kaszlu i krwioplucia, występujących od około 2 miesięcy. W wykonanym badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono zmianę naciekową w górnym polu płuca lewego o wymiarach 70 mm × 80 mm, po stronie prawej w górnym polu była podobna zmiana o wymiarach 20 mm × 14 mm. Pacjent został skierowany na Oddział Chorób Płuc Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, gdzie wykonano CT klatki piersiowej — stwierdzono zmianę litą w segmencie 3. płuca prawego o wymiarze 28 mm oraz rozległą strefę naciekowo-niedodmową w płucu lewym ze zmianą litą co najmniej 40 mm. Węzły chłonne wnęki lewej były

powiększone do 23 mm w osi krótkiej, węzły okołoaortalne — do 21 mm w osi krótkiej.

W listopadzie 2019 roku wykonano badanie bronchoskopowe z EBUS — pobrano materiał do badania histopatologicznego (*Carcinoma planoepitheliale*), wykonano oznaczenie ekspresji PD-L1 w komórkach guza metodą immunohistochemiczną, uzyskując wynik TC 60%. Postawiono rozpoznanie płaskonabłonkowego raka płuc w stopniu zaawansowania T2bN2M1 (IV).

W listopadzie 2019 roku pacjent został przyjęty na Oddział Chorób Płuc w celu kwalifikacji i rozpoczęcia specjalistycznego leczenia systemowego. Na podstawie wywiadu ustalono, że pacjent był obciążony nikotynizmem, palił przez 50 lat — liczba paczkołat powyżej 100, natomiast na podstawie wywiadu rodzinnego ustalono, że matka była leczona z powodu raka piersi, a ojciec zmarł z powodu raka płuc w wieku 65 lat. Pacjenta leczono przewlekłe z powodu innych chorób: nadciśnienie tętnicze (obecnie pod kontrolą, leczone 2 lekami), nadwaga (pacjent schudł ok. 6 kg w ciągu 2 miesięcy).

Pacjent wstępnie spełniał kryteria włączenia do programu lekowego i leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Wykonano badania laboratoryjne i EKG konieczne do kwalifikacji — bez odchyień od normy. Pacjent spełniał wszystkie kryteria włączenia do leczenia.

Kryterium zmuszającym do dyskusji było: wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym. Analizując historię dotychczasowego leczenia z powodu raka pęcherza moczowego, a następnie raka cewki moczowej, stwierdzono, że oba nowotwory były leczone z założeniem radykalności i obecnie nie są to czynne procesy nowotworowe — w związku z tym nie mogą być one kryterium wykluczającym z leczenia immunoterapią.

Od listopada 2019 roku pacjent rozpoczął leczenie z użyciem pembrolizumabu (Keytruda) w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie z dobrą tolerancją wczesną. Pacjent jest leczony nadal (stan na maj 2020 r.) bez żadnych objawów toksyczności, w tym immunologicznej. Od marca 2020 roku otrzymuje leczenie w dawce 400 mg *i.v.* co 6 tygodni z powodu pandemii COVID-19. Podczas obecnego leczenia wykonano dwa badania tomograficzne klatki piersiowej i jamy brzusznej (luty 2020 r. i maj 2020 r.), uzyskując w pierwszym badaniu stabilizację, a w drugim częściową odpowiedź według RECIST 1.1 — zmniejszenie wymiarów guza o ponad 50% (płuco prawe 10 mm — poprzednio 28 mm, płuco lewe 15 mm — poprzednio 40 mm, węzły wnęki 10 mm — poprzednio 23 mm, węzły okołoaortalne 12 mm — poprzednio 21 mm).

Dyskusja

Pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1) zostało zarejestrowane do użycia w leczeniu pierwszej linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie badania KEYNOTE-024. Było to badanie porównujące skuteczność immunoterapii w porównaniu z chemioterapią (wybór lekarza — schemat zawierający pochodne platyny) u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu przerzutowego raka płuc. W badaniu oceniano czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) — mediana dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab wynosiła 10,3 miesiąca, a dla pacjentów w grupie kontrolnej — 6 miesięcy. Oceniając czas całkowitego przeżycia w momencie publikowania wyników, nie osiągnięto mediany w obu grupach, natomiast częstość zdarzeń wynosiła odpowiednio 29% i 42%. Parametrem porównywanym w tym badaniu był także czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Mediana dla pacjentów w grupie otrzymującej immunoterapię nie została osiągnięta, natomiast w grupie leczonej chemioterapią wynosiła 6,3 miesiąca [1].

W kolejnych analizach wykazano medianę czasu całkowitego przeżycia 26,3 miesiąca dla pembrolizumabu i 14,2 miesiąca dla chemioterapii. Oceniając 36-miesięczne przeżycia, obserwowano odsetek OS 43,7% dla pembrolizumabu i 24,9% dla chemioterapii [2].

Profil toksyczności, pomimo dłuższego czasu leczenia, był korzystniejszy dla pembrolizumabu. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3.–5. zdarzały się częściej w grupie otrzymującej chemioterapię (31,2% vs. 53,3%) [2].

Badanie KEYNOTE-024 wykazało znamienne statystyczną korzyść z leczenia pembrolizumabem w tej grupie chorych i stanowiło podstawę do rejestracji pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z ekspresją PD-L1 co najmniej w 50% komórek nowotworowych w pierwszej linii.

Podsumowanie

Opisywany pacjent jest przykładem możliwości stosowania immunoterapii anty-PD-1 w leczeniu pierwszej linii rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuc. Wcześniejsze leczenie radykalne innego nowotworu, obecnie nieaktywnego, nie jest przeciwwskazaniem do takiej terapii i pacjent może wynieść korzyść kliniczną większą niż przy chemioterapii z pochodnymi platyny.

Piśmiennictwo

1. 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: 1823–1833.
2. Reck M, et al. Abstract OA14.01. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer World Conference on Lung Cancer; Sept. 7–10, 2019; Barcelona.