

Grzegorz Królczyk

Oddział Onkologiczny, Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie

Przebieg leczenia pacjenta z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca z zastosowaniem pembrolizumabu

The course of treatment of the patient with diagnosed squamous lung cancer including pembrolizumab

Adres do korespondencji:

Grzegorz Królczyk
 Oddział Onkologiczny,
 Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie
 ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
 tel.: +48 (12) 614 34 53
 e-mail: mbkrolcz@cyf-kr.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450–1646

STRESZCZENIE

Leczenie immunologiczne jest obecnie szeroko stosowane, dobrze tolerowane i skuteczniejsze od chemioterapii. Pembrolizumab jest obecnie na świecie wskazany w leczeniu: czerniaka, raka niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego płuc, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, chłoniaka Hodgkina, chłoniaka z komórek B, raka urotelialnego, raka żołądka i przełyku, raka szyjki macicy i endometrium, raka z komórek Merkla, raka wątrobowokomórkowego oraz nerki. W pracy opisano przypadek mężczyzny z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego początkowo w stadium miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym, a następnie w stadium rozsiewu po chemio- i radioterapii o założeniu radykalnym, u którego zastosowanie pembrolizumabu spowodowało istotną i długotrwałą korzyść kliniczną.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy, pembrolizumab, PD-L1

ABSTRACT

Pembrolizumab is a human PD-1 (programmed death receptor-1)-blocking antibody indicated for the treatment of melanoma, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, urothelial carcinoma, microsatellite instability-high cancer, gastric cancer, esophageal cancer, cervical cancer, hepatocellular carcinoma, Merkel cell carcinoma, renal cell carcinoma, and endometrial carcinoma. We describe a course of treatment of a man with a diagnosis of squamous lung cancer including the use of pembrolizumab resulted in long-term clinical benefit after previous treatment with standard chemo and radiotherapy.

Key words: squamous lung cancer, pembrolizumab, PD-L1

Wstęp

Pembrolizumab jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death receptor-1*) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T. Przeciwciało wspomaga odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T poprzez zahamowanie wiązania PD-1

z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [1]. Pembrolizumab został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka płuca w stadium IV i jest refundowany w Polsce od 1 maja 2018 roku. Lek dostał pozytywną rekomendację od amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) już 2 października 2015 roku.

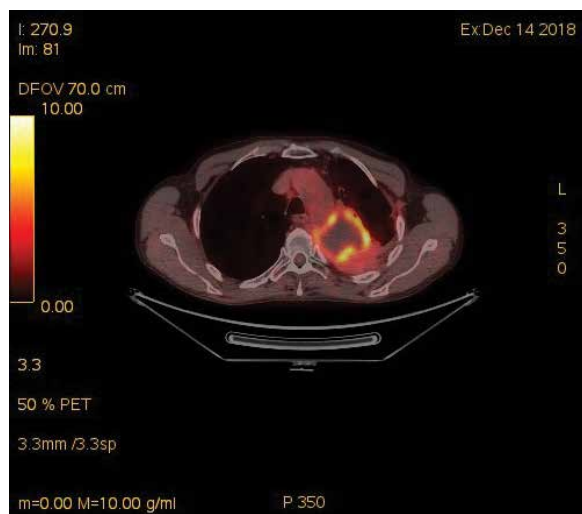
Opis przypadku

Pacjent w wieku 62 lat, czynny palacz papierosów, został przyjęty we wrześniu 2016 roku na oddział pulmonologiczny z objawami narastających bólów lewej połowy klatki piersiowej, barku i okolicy łopatkowej. Dotychczas był leczony w ramach POZ i z powodu braku poprawy w badaniu NMR kręgosłupa opisano naciek zlokalizowany przykręgosłupowo po stronie lewej obejmujący okoliczne tkanki, naciek żebra IV i bocznej części trzonu kręgu Th4 propagujący w obręb kanałów korzeniowych segmentów TH3/TH4 i TH4/TH5. W ramach oddziału pulmonologicznego wykonano badanie TK klatki piersiowej bez kontrastu z uwagą na czynną nadczynność tarczycy i opisano w segmencie 1/2 oraz 6 płuca lewego zmianę guzową o wymiarach 94 × 83 × 58 mm nieoddzielającą się od węzłów chłonnych wnęki, wnikającą w śródpiersie tylne, oraz obecność powiększonych węzłów chłonnych przytchawicznych dolnych prawych. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykluczono rozsiew. Potwierdzono raka płaskonabłonkowego na podstawie badania cytologicznego biopsji nacieku w trakcie badania ultrasonograficznego EBUS/EUS. Po zastosowaniu preparatów opioidowych uzyskano dobrą kontrolę bólu.

Pacjent w stopniu cT3N2 *bulky* M0 (IIIB) zaawansowania raka płuca w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1) został zdyskwalifikowany z leczenia operacyjnego i zakwalifikowany do chemio- i radioterapii radykalnej sekwencyjnie.

Otrzymał 4 serie chemioterapii według schematu cisplatyna/winorelbina powikłane anemią z koniecznością redukcji dawek cytostatyków oraz zastosowaniem darbepoetyny. Leczenie zakończył w grudniu 2016 roku z potwierdzonym w badaniu TK efektem częściowej remisji (RECIST v 1.1). Następnie pacjent przebył radykalne napromienianie guza płuca lewego i przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia dawką 66 Gy w 33 frakcjach, które zakończył w maju 2017 roku. Pacjent pozostawał w kontroli onkologicznej z utrzymującym się dobrym efektem dotychczasowego leczenia i bez objawów klinicznych. W kontrolnym badaniu TK z września 2018 roku opisano w płucach rozsiane dość liczne mikroguzki wynoszące 1–2 mm i w badaniu PET/TK (ryc. 1) potwierdzono progresję w zakresie guza płuca lewego oraz rozsiew do węzłów chłonnych nadobojczykowych i pachowych lewych.

W kolejnym etapie diagnostycznym w grudniu 2018 roku wykonano badanie immunohistochemiczne ekspresji antygenu PD-L1, uzyskując wynik pozytywny w zakresie ekspresji powyżej 50% i tym samym zakwalifikowano pacjenta do immunoterapii z zastosowaniem pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie. Leczenie rozpoczęto w styczniu 2018 roku. W trakcie leczenia nie zaobserwowano żadnych powikłań, a w pierwszej



Rycina 1. PET/KT klatki piersiowej z guzem płuca lewego przed rozpoczęciem leczenia immunologicznego

ocenie (ryc. 2) po 3 miesiącach (marzec 2020 r.) opisano stabilizację dotychczasowych zmian (w zakresie zmiany głównej o wymiarach ok. 61 × 67 × 76 mm, poprzednio nieco większe wymiary zmiany — ok. 61 × 72 × 84 mm, aktualnie z centralnym rozpadem). Kolejna ocena tomograficzna po 6 miesiącach (8 cyklach terapii) leczenia dała podobny obraz radiologiczny z tendencją do nasilenia rozpadu centralnego i zmniejszania się wymiarów guza (w skali RECIST wersja 1.1 stabilizacja) przy stabilnym stanie pacjenta.

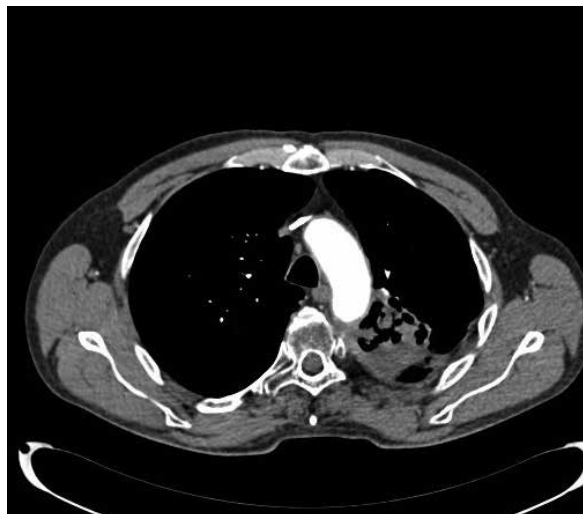
Kolejne oceny tomograficzne pokazały dobrą kontrolę guza bez cech remisji z wyraźną korzyścią kliniczną dla pacjenta bez dolegliwości pomimo istniejącej choroby nowotworowej. Obrazy tomograficzne pokazały rozpad centralny guza bez istotnej zmiany jego wymiarów. Pacjent dotychczas otrzymał 20 podań leku i kontynuuje leczenie. Ostatnia ocena pochodzi z marca 2020 roku (ryc. 3) i potwierdziła stabilizację choroby w skali RECIST 1.1, a przebieg leczenia pokazał wyraźną korzyść pod postacią ustąpienia dolegliwości bólowych i powrót pacjenta do pracy zawodowej. Od rozpoznania choroby minęło 3,5 roku, a od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem 26 miesięcy. W trakcie terapii ustąpiły dolegliwości bólowe i nie odnotowano powikłań immunologicznych.

Dyskusja

Skuteczność pembrolizumabu została potwierdzona w badaniach KEYNOTE-189 [2], KEYNOTE-407 [3] w pierwszej linii leczenia w połączeniu z chemioterapią oraz jako leczenie samodzielne w badaniu KEYNOTE-042 [4] z ekspresją PD-L1 co najmniej 1%



Rycina 2. Brak istotnych zmian w obrazie radiologicznym w pierwszej ocenie leczenia pembrolizumabem po 3 miesiącach



Rycina 3. Ocena po 20 seriach leczenia pembrolizumabem z wyraźnym przerzedzeniem struktury guza nowotworowego

i w badaniu KEYNOTE-024 [5] z ekspresją PD-L1 co najmniej 50%. Zastosowanie leczenia w Polsce jest określone w programie terapeutycznym NFZ i w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuca w stadium IV i jest ograniczone do pacjentów, u których potwierdzono ekspresję PD-L1 w co najmniej 50%. Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego jest leczeniem z łagodniejszym profilem powikłań, niż standardowa chemioterapia, i najczęściej z dobrą tolerancją leczenia z istotną korzyścią kliniczną. Profil toksyczności jest ściśle związany z autoimmunologicznym działaniem leku (aktywacją układu odpornościowego) i w razie wystąpienia powikłań wymaga postępowania zgodnie z opracowanymi w tym celu algorytmami [6].

Według danych z piśmiennictwa u około 45% pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 co najmniej 50% odpowiedź na leczenie utrzymuje się powyżej 18 miesięcy, a czas całkowitego przeżycia wyniósł 30 miesięcy [5]. Opisany przypadek jest przykładem skutecznego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego,

czego składową jest włączenie leczenia immunologicznego na właściwym etapie u pacjenta odpowiednio w III, a następnie w IV stopniu zaawansowania choroby.

Piśmiennictwo

1. <https://www.drugs.com/pro/keytruda.html#s-34089-3>
2. 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.
3. 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.
4. Mok TSK, Wu YL, Kaduba I, et al. 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.
5. 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.
6. <https://www.drugs.com/pro/keytruda.html#s-34092-7>.
7. Rutkowski P. Immunoterapia nowotworów — bezpieczeństwo. *Onkol Prakt Klin Edu* 2018; 4 (1): 42–45. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/57428