

Karolina Łopacka-Szatan, Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta leczonego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1

Long-term response to pembrolizumab therapy in a patient treated for non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression

Adres do korespondencji:

Lek. Karolina Łopacka-Szatan
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 e-mail: klopacka@cozl.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pembrolizumab jest inhibitorem punktu kontrolnego odpowiedzi immunologicznej (anty-PD-1), który wykazał między innymi skuteczność w leczeniu pierwszej linii chorych na uogólnionego, miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 powyżej 50%. W niniejszej pracy opisano przypadek mężczyzny leczonego pembrolizumabem od 27 miesięcy bez istotnej toksyczności.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), pembrolizumab, inhibitory kontrolnych punktów odpowiedzi immunologicznej

ABSTRACT

Pembrolizumab is an inhibitor of the immune response checkpoint (anti-PD-1), which has demonstrated, among others, efficacy in the first-line treatment of patients with generalized, locally advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 expression greater than 50%. The paper describes a case of a man treated with pembrolizumab for 27 months without significant toxicity.

Key words: non-small cell lung cancer (NSCLC), pembrolizumab, inhibitors of control immune response points

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce [1]. Jedną z przyczyn wysokiej śmiertelności tej choroby jest bezobjawowy przebieg w początkowych stadiach zaawansowania. W zależności od zaawansowania procesu nowotworowego w leczeniu zastosowanie ma skojarzenie operacji, chemioterapii i radioterapii. W leczeniu większości chorych w zaawansowanym stadium stosuje się chemioterapię [2]. Rokowanie chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zmieniło wprowadzenie leków ukierunkowanych na cele molekularne.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 71 lat z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca. U chorego początkowo z powodu raka płuca lewego o zaawansowaniu T3N0M0 wykonano lobektomię lewostronną (2005 r.). Pod względem histopatologicznym stwierdzono raka gruczołowego. Chory otrzymał 4 cykle chemioterapii według schematu PG (cisplatyna 75 mg/m² dożylnie 1. dnia, gemcytabina 1250 mg/m² dożylnie 1., 8. dnia, cykle co 21 dni). Następnie pacjent pozostawał w obserwacji. W 2015 roku z powodu guzka płuca prawego wykonano klinową resekcję; na podstawie wyniku histopatologicznego stwierdzono raka gruczołowego. Ustalono zaawansowanie procesu nowotworowego — rak płuca

prawego T1N0M0. Chory został zakwalifikowany do uzupełniającej chemioterapii według schematu PN (cisplatyna 75 mg/m² dożylnie 1. dnia, winorelbina 50 mg/m² doustnie 1.,8. dnia, cykle co 21 dni). Otrzymał 3 cykle chemioterapii. Leczenie zakończono z powodu toksyczności hematologicznej czwartego stopnia według CTCAE 4.0. Pacjent pozostawał w obserwacji. Z powodu limfadenopatii śródpiersia oraz obecności zagęszczenia mięszzowego w płucu prawym podejrzanego o przerzut wykonano w listopadzie 2017 roku bronchoskopię. W materiale pobranym do badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczołowego. W wykonanych badaniach molekularnych nie stwierdzono mutacji EGFR oraz rearanżacji genu ALK, ekspresja PD-L1 wynosiła 90%. Wobec braku istotnych chorób towarzyszących (pacjent leczony z powodu przerostu gruczołu krokowego, kamicy pęcherzyka żółciowego), brak w wywiadzie chorób autoimmunologicznych, prawidłowy poziom hormonów tarczycy — chorego zakwalifikowano do terapii pembrolizumabem w ramach Programu Lekowego Ministerstwa Zdrowia — Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (dawkowanie 200 mg dożylnie co 21 dni). Pacjent rozpoczął leczenie pembrolizumabem w lutym 2018 roku. Uznano jako zmiany targetowe przerzut do płuca prawego (12 mm) oraz węzły chłonne śródpiersia (wymiary w osi krótkiej 15, 17, 18 mm). W badaniu tomografii komputerowej, oceniającym skuteczność leczenia, wykonanym po 3 miesiącach, stwierdzono stabilizację procesu nowotworowego. Tolerancja leczenia była dobra, bez istotnej toksyczności. W badaniu TK, wykonanym po 6 miesiącach, oceniono odpowiedź na leczenie jako częściową regresję (zmniejszenie wymiarów węzłów chłonnych śródpiersia, całkowita regresja guzka płuca prawego). Częściowa odpowiedź utrzymywała się w kolejnych badaniach TK. Około 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pacjent zgłosił biegunkę (ok. 5 wolnych stolców na dobę), wykluczono błąd dietetyczny. Z powodu podejrzenia toksyczności zastosowanej terapii wykonano kolonoskopię. W opisie: odbytnica i dystalna esica do głębokości 30 cm zajęte przez ciągły proces zapalny. W ocenie makroskopowej typowy dla *colitis ulcerosa* w fazie średnioaktywnej. Mayo 2: obrzęk, zaczerwienienie, drobne nadżerki pokryte białym włóknikiem, wybroczynki. Powyższe objawy uznano jako toksyczność dotyczącą przewodu pokarmowego: *colitis* — nasilenie pierwszego stopnia według CTCAE 4.0. Do leczenia włączono preparat sulfasalazyny oraz prednizon w dawce 10 mg na dobę. Kontynuowano immunoterapię. Dolegliwości ustąpiły. W kontrolnej kolonoskopii wykonanej po 3 miesiącach stwierdzono prawidłową śluzówkę jelita. Aktualnie pacjent kontynuuje immunoterapię pembrolizumabem.

Dyskusja

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem progra-

owanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 [1]. Produkt leczniczy pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, 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 [3]. Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca została potwierdzona w badaniach III fazy KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-010. W badaniu KEYNOTE-024, które obejmowało wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazujących ekspresję PD-L1 powyżej lub równą 50%, pacjenci byli randomizowani do dwóch grup. W pierwszej grupie otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 21 dni, w drugiej grupie — chemioterapię opartą na cisplatynie. W grupie otrzymującej pembrolizumab czas przeżycia był dłuższy (mediana 30 i 14,2 miesiąca), podobnie czas do progresji (mediana 10,3 i 6 miesięcy) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (45% vs. 25%). U 31,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3.–5. stopnia związane z leczeniem: biegunka, zmęczenie, gorączka, świąd, nudności, zmniejszony apetyty oraz wysypka [3]. W leczeniu powikłań są stosowane glikokortykosteroidy oraz przy toksyczności IV stopnia oraz braku poprawy klinicznej — leki kolejnego rzutu (mykofenolan mofetylu, infliksymab) [4, 5].

Podsumowanie

Terapia pembrolizumabem była bardzo dobrze tolerowana przez pacjenta. Wystąpiła jedynie toksyczność ze strony przewodu pokarmowego, która ustąpiła po włączeniu leczenia przeciwzapalnego. Nie była konieczna modyfikacja dawki ze względu na toksyczność. Na podstawie badań obrazowych uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. Utrzymuje się dobry stan ogólny chorego. Pacjent jest nadal w trakcie immunoterapii, leczenie otrzymuje od 27 miesięcy. Korzyść kliniczna przewyższa dane z piśmiennictwa.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca. W: Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory klatki piersiowej. Via Medica, Gdańsk 2018: 1–19.
2. Krzakowski M. Immunoterapia w nowotworach płuca i opłucnej. W: Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory klatki piersiowej. Via Medica, Gdańsk 2018: 150–160.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda.
4. Haanen JB, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (suppl_4): iv119–iv142.
5. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. J Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017; 5 (1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.