

Katarzyna Stencel^{1,2}, Rodryg Ramlau^{1,2}

¹Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rak płaskonabłonkowy płuca — długotrwała odpowiedź na leczenie niwolumabem

Squamous cell lung cancer — long-lasting response to nivolumab

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Katarzyna Stencel
Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: katarzyna.stencel@skpp.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Rak płuca pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej na całym świecie. W przypadku obecności zaburzeń molekularnych, takich jak mutacja w genie *EGFR*, rearanżacja w genie *ALK* lub *ROS1*, możliwe jest zastosowanie leczenia celowanego, jednak jest to terapia przeznaczona dla niewielkiej grupy chorych. Dla chorych bez obecności zaburzeń molekularnych alternatywą klasycznej chemioterapii, zwłaszcza w drugiej linii leczenia, jest immunoterapia. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek 70-letniej chorej na przerzutowego płaskonabłonkowego raka płuca, u której w drugiej linii leczenia zastosowano niwolumab, przeciwciało przeciwko receptorowi PD-1 (*programme death*), uzyskując częściową odpowiedź na leczenie. Chora rozpoczęła leczenie 18 miesięcy temu i trwa ono nadal.

Słowa kluczowe: płaskonabłonkowy rak płuca, niwolumab, immunoterapia

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of cancer-related death worldwide. Molecular disturbances in tumor cells such as *EGFR* gene mutations and *ALK* or *ROS1* gene rearrangements are indications for targeted therapy, but only in a limited group of patients. For patients without molecular disturbances, the alternative to conventional chemotherapy is immunotherapy, especially in the second line treatment. We present a case of a 70-year-old female patient with metastatic squamous cell carcinoma, in which nivolumab (anti-PD-1 therapy) was used in second line treatment, with a partial response successfully obtained. The treatment was initiated eighteen months ago and is still continued.

Key words: squamous cell lung cancer, nivolumab, immunotherapy

Wstęp

W 2016 roku na raka płuca zachorowało w Polsce 14,5 tysiąca mężczyzn i 7,7 tysiąca kobiet. W tym samym roku odnotowano 16,2 tysiąca zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i 7,6 tysiąca zgonów u kobiet [1]. Rokowanie chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka płuca jest nadal złe. Mediana czasu przeżycia u chorych leczonych klasyczną chemioterapią nie przekracza 12 miesięcy. Stwierdzenie obecności swoistych zaburzeń molekularnych jest dodatkowym czynnikiem predykcyjnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy

tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia, wiążą się z poprawą jakości życia chorych, a ponadto wykazują odmienny profil bezpieczeństwa. Mutacja w genie *EGFR*, rearanżacja w genie *ALK* lub *ROS1* dotyczą jedynie niewielkiej grupy chorych. W ostatnich latach alternatywą standardowej chemioterapii, szczególnie w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu schematów opartych na pochodnych platyny jest immunoterapia. Obecnie dwa leki immunokompetentne w tym wskazaniu są zarejestrowane i refundowane w ramach Programu Lekowego: niwolumab — przeciwciało przeciwko receptorowi programowanej

śmierci komórki (PD-1, *programmed death receptor 1*), dostępny w monoterapii dla chorych na raka płaskonabłonkowego niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz atezolizumab — przeciwciało przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1) dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca niezależnie od ekspresji PD-L1 [2]. Immunoterapia niwolumabem jest skuteczniejsza od leczenia klasyczną chemioterapią drugiej linii (docetaksel) nie tylko w zakresie czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), ale także w zakresie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Ponadto odsetek działań niepożądanych u chorych leczonych niwolumabem jest znacząco niższy niż u chorych leczonych docetakselem. Najczęstsze działania niepożądane obejmują reakcje o podłożu immunologicznym (irAE, *immune related adverse events*), w tym zaburzenia endokrynologiczne pod postacią nadczynności i niedoczynności tarczycy oraz rzadziej występujące endokrynopatie czy niezakaźne zapalenie płuc.

Opis przypadku

W czerwcu 2017 roku 70-letnia wówczas kobieta, wieloletnia palaczka papierosów (50 paczolat), zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu narastającego od 3 miesięcy kaszlu, osłabienia, upośledzonej tolerancji wysiłku fizycznego, duszności wysiłkowej i zmniejszenia masy ciała (10 kg w ciągu 6 miesięcy). W 2003 roku u chorej rozpoznano chorobę niedokrwienną serca, w tym samym roku chora przeżyła zawał mięśnia sercowego oraz zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego. W 2018 roku rozpoznano także przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). W trakcie diagnostyki (tab. 1) wykonano RTG klatki piersiowej, w którym uwidoczono w rzucie pola płucnego prawego zaciemnienie wielkości 65 × 35 mm z dodatkowym zagęszczeniem średnicy 14 mm w obrębie płuca lewego. Na podstawie wykonanej spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej potwierdzono obecność masy zwężającej oskrzele górnopłatowe prawe oraz spikularnej zmiany przerzutowej w płucu lewym. W trakcie bronchofibroskopii w ujściu prawego oskrzela górnopłatowego uwidoczono patologiczną tkankę pokrytą martwicą, z której pobrano wycinki do badania histopatologicznego i uzyskano rozpoznanie raka płaskonabłonkowego (*carcinoma planoepitheliale invasivum*, G2). W sierpniu 2017 roku chorą zakwalifikowano do paliatywnego leczenia systemowego według schematu karboplatyna + winorelbina. Chora otrzymała 4 cykle chemioterapii, w trakcie których stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR, *partial response*). Leczenie zakończono w październiku 2017 roku, pozostawiając chorą w ścisłej obserwacji onkologicznej, podczas której w badaniu

tomografii komputerowej klatki piersiowej w lutym 2018 roku stwierdzono progresję choroby. W chwili kwalifikacji do drugiej linii leczenia chora była w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1), zgłaszała jedynie obecność kaszlu o niewielkim nasileniu oraz duszności wysiłkowej niewielkiego stopnia. W materiale tkankowym z bronchoskopii przeprowadzonej przed rozpoczęciem leczenia oznaczono ekspresję PD-L1 (5%). Chorą zakwalifikowano do immunoterapii niwolumabem w ramach programu lekowego, którą chora rozpoczęła w połowie maja 2018 roku. Niwolumab podawano w 60-minutowym wlewie dożylnym w dawce 240 mg co 2 tygodnie z okresową oceną radiologiczną odpowiedzi co 8 tygodni. Leczenie było dobrze tolerowane, chora nie zgłaszała nowych dolegliwości, nie odnotowywano istotnych klinicznie odchyłań w parametrach laboratoryjnych. Na początku czerwca 2018 roku chora została przyjęta w trybie pilnym do szpitala rejonowego z powodu zawrotów głowy, nudności, wymiotów oraz znacznego osłabienia. W wykonanym EKG stwierdzono bradykardię zatokową 44/min, a w badaniach laboratoryjnych hiperkaliemię 2. stopnia (K 5,6 mmol/l, N: 3,5–5,1 mmol/l) oraz hiponatremię 4. stopnia (Na 118 mmol/l, N: 132–145 mmol/l) według CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*). Biorąc pod uwagę objawy, wyniki badań laboratoryjnych oraz charakter leczenia systemowego — immunoterapię, wykonano również badania hormonalne: oznaczono stężenie kortyzolu, DHEAS oraz ACTH rano na czczo. Wyniki badań mieściły się w granicach normy, co pozwoliło na wykluczenie niewydolności kory nadnerczy oraz niedoczynności przysadki jako powikłania leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych. Po wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych uzyskano poprawę stanu klinicznego chorej, która po tygodniowym odroczeniu kontynuowała leczenie niwolumabem. W pierwszej ocenie radiologicznej (tab. 2) stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, która nadal się utrzymuje. Po 5 miesiącach terapii w kontrolnej tomografii komputerowej klatki piersiowej uwidoczono nieostro ograniczone zagęszczenie, określone przez radiologa jako najpewniej zapalne, o wielkości około 20 mm. Przy braku objawów ze strony układu oddechowego kontynuowano leczenie niwolumabem, pozostając z chorą w ścisłym kontakcie telefonicznym w celu monitorowania ich ewentualnego wystąpienia. W kolejnym badaniu uwidoczono rozlane zagęszczenia mięszzowe i pogrubienie zrębu mięszu płucnego w płucu lewym, bardziej prawdopodobnie w wyniku obecności zmian zapalnych niż rozsiewu choroby. Obecność rozsianych polimorficznych zmian mięszzowych i śródmięszzowych w obu płucach potwierdzono w badaniu HRCT klatki piersiowej (*high resolution computed tomography*). Z uwagi na to, że chora nadal nie zgłaszała nasilenia kaszlu, duszności, obecności bólu w klatce piersiowej ani innych objawów ze strony układu oddechowego, a zmiany śródmięszzowe

Tabela 1. Badania diagnostyczne wykonane w celu postawienia rozpoznania choroby

Badanie diagnostyczne	Wynik
RTG klatki piersiowej	Ostro odgraniczone zacinienie na pograniczu pola górnego i środkowego prawego wielkości 65 × 35 mm. Śródpiersie górne po stronie prawej i wnęka prawa poszerzona. Słabo wysyczone zagęszczenie wielkości około 14 mm w polu środkowym lewym
KT klatki piersiowej	Zamknięte oskrzele do płata górnego prawego z następującą częściową niedodmą tego płata. W segmencie 6. lewym spikularna zmiana wielkości 14 × 10 mm — przerzutowa. Pojedyncze powiększone węzły chłonne przytchawicze dolne prawe do 15 mm
Bronchofiberoskopia	Po stronie prawej ujście oskrzela górnopłatowego zamknięte przez patologiczną tkankę pokrytą martwicą — pobrano wycinki
Badanie histopatologiczne	<i>Carcinoma planoepitheliale invasivum</i> G2 PD-L1 5%

uwidoczono jedynie w badaniach obrazowych, stopień nasilenia niezakaźnego zapalenia płuc oceniono jako 1. według klasyfikacji CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*), jednocześnie uznając związek jego wystąpienia z niwolumabem. Leczenie kontynuowano, pozostawiając chorą w ścisłej obserwacji. W kolejnych badaniach kontrolnych (tab. 2) uwidoczono początkowo częściową, a następnie całkowitą resorpcję ognisk zapalnych w obu płucach. Chora jest leczona niwolumabem od 14 miesięcy.

Dyskusja

Wyniki leczenia chorych na zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca są niezadowolające. W przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii opartej na pochodnych platyny u chorego w dobrym stanie sprawności według ECOG standardem leczenia do niedawna był docetaksel [3]. W 2015 roku Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zarejestrowała niwolumab do leczenia drugiej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [4]. Niwolumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG4 skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1 [5]. Jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca po niepowodzeniu jednej wcześniejszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny wykazano w międzynarodowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym 3. fazy CheckMate 017. Do badania włączono 272 chorych niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Chorych losowo przydzielono w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub docetaksel w dawce 75 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie stosowano do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu wykazano istotnie wydłuże-

nie mediany OS u chorych leczonych niwolumabem (9,2 miesiąca vs. 6 miesięcy u chorych leczonych docetakselem) oraz redukcję ryzyka zgonu o 41% u chorych poddawanych immunoterapii w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią (HR 0,59; 95% CI 0,44–0,79; p < 0,001). Odsetek chorych pozostających przy życiu po 12 miesiącach obserwacji wynosił odpowiednio 42% i 24% na korzyść niwolumabu. Podobne obserwacje dotyczyły również czasu wolnego od progresji choroby (mediana PFS odpowiednio 3,5 vs. 2,8 miesiąca; HR 0,62; 95% CI 0,47–0,81; p < 0,001). Ekspresja PD-L1 okazała się nie być w tym przypadku ani czynnikiem prognostycznym, ani predykcyjnym. Korzyść z zastosowania niwolumabu odnosili wszyscy chorzy na raka płaskonabłonkowego niezależnie od ekspresji PD-L1 [6]. Podczas kongresu ESMO w 2017 roku przedstawiono wyniki dotyczące 3-letnich przeżyć chorych leczonych w ramach badania klinicznego CheckMate-017 i wynosiły one 16% i 6% odpowiednio dla niwolumabu i docetakselu [7]. W 2019 roku podczas kongresu *American Association for Cancer Research* w Atlancie przedstawiono natomiast wyniki analizy połączonej z badań klinicznych Checkmate-017 i Checkmate-057 dotyczące czasu przeżycia całkowitego po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 48 miesięcy. Po tak długim okresie obserwacji odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 14% w grupie leczonej niwolumabem i 5% w grupie leczonej docetakselem (mediana OS odpowiednio 11,1 miesiąca vs. 8,1 miesiąca). Wykazano przewagę niwolumabu nad docetakselem niezależnie od ekspresji PD-L1, 4-letni OS u chorych bez ekspresji PD-L1 wynosił odpowiednio 9% i 4% dla niwolumabu i docetakselu, podczas gdy u chorych z ekspresją PD-L1 > 1% wynosił on odpowiednio 20% i 4% [8]. Niwolumab jest jedynym lekiem immunokompetentnym, dla którego dostępne są w chwili obecnej wyniki dotyczące przeżycia po tak długim okresie obserwacji. U opisywanej chorej z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca i ekspresją PD-L1 5-procentowy czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi do tej pory 16 miesięcy. Leczenie niwolumabem jest

Tabela 2. Radiologiczna ocena odpowiedzi na leczenie niwolumabem

Data	Płuco prawe	Płuco lewe	Węzły chłonne	Uwagi
08.05.2018 r.	Niedrożne oskrzele górnopłatowe, z częściową niedodmą płata, głównie w zakresie segmentów 2. i 3. niedrożnymi, poszerzonymi oskrzelami segmentowymi i subsegmentowymi wypełnionymi treścią śluzową	W LS6 obwodowo pod opłucną spikularny guzek 17 mm (T1)	Kilka nieznacznie powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu (przyczawiczy dolny prawy) do 12 mm (NT)	Ocena początkowa
01.07.2018 r.	Niedrożne oskrzele górnopłatowe, z częściową niedodmą płata, głównie w zakresie segmentów 2. i 3. niedrożnymi, poszerzonymi oskrzelami segmentowymi i subsegmentowymi wypełnionymi treścią śluzową	Guzek w LS6 zmniejszył się ponownie i ma postać niewielkiego zagęszczenia o maksymalnym wymiarze 6 mm (T1)	Kilka nieznacznie powiększonych węzłów chłonnych o średnicy w osi krótkiej do 11 mm (NT)	PR
10.08.2018 r.	Niedrożne oskrzele górnopłatowe, z częściową niedodmą płata, głównie w zakresie segmentów 2. i 3. niedrożnymi, poszerzonymi oskrzelami segmentowymi i subsegmentowymi wypełnionymi treścią śluzową	Guzek w LS6 zmniejszył się ponownie i ma postać niewielkiego zagęszczenia o maksymalnym wymiarze 6 mm (T1)	Kilka nieznacznie powiększonych węzłów chłonnych o średnicy w osi krótkiej do 11 mm (NT)	PR W przedniej części LS3 pojawiło się nieostro ograniczone zagęszczenie, najpewniej zapalne, o wielkości około 20 mm, do obserwacji
07.09.2018 r.	Niedrożne oskrzele górnopłatowe, z częściową niedodmą płata, głównie w zakresie segmentów 2. i 3. niedrożnymi, poszerzonymi oskrzelami segmentowymi i subsegmentowymi wypełnionymi treścią śluzową	Guzek w LS6 zmniejszył się ponownie i ma postać niewielkiego zagęszczenia o maksymalnym wymiarze 6 mm (T1)	Kilka nieznacznie powiększonych węzłów chłonnych o średnicy w osi krótkiej do 11 mm (NT)	PR Obecne rozlane zagęszczenia mięszkowe i pogrubienie zrębu w LS4, przywnękowo w płacie dolnym, w obwodowych partiach LS8 i szczytowych partiach LS1/2, bardziej prawdopodobnie w wyniku obecności zmian zapalnych niż rozsiewu choroby
13.09.2018 r. HRCT	Niedrożne oskrzele górnopłatowe, z częściową niedodmą płata, głównie w zakresie segmentów 2. i 3. niedrożnymi, poszerzonymi oskrzelami segmentowymi i subsegmentowymi wypełnionymi treścią śluzową + w obwodowych partiach płata dolnego i środkowego, pod opłucną w PS4, 8, 9 i 10 rozsiane niewielkie obszary pogrubienia przegród międzyzrazikowych, guzki wewnątrzrazikowe, ogniska matowej szyby i drobne obszary konsolidacji mięszku, zlewające się w większe obszary konsolidacji do 15 mm	W przedniej części LS3 i LS4 odwnękowe siateczkowe zagęszczenia z obszarami konsolidacji do 20 mm	–	Rozsiane polimorficzne zmiany mięszkowe i śródmięszkowe o niewielkim nasileniu w płatach dolnym i środkowym płuca prawego i umiarkowanym w płucu lewym — obraz nie pozwala na jednoznaczne rozpoznanie choroby śródmięszkowej, ale jej nie wyklucza. W różnicowaniu należy brać pod uwagę m.in. początkowe stadium <i>lymphangitis carcinomatosa</i>

Tabela 2 (cd.). Radiologiczna ocena odpowiedzi na leczenie niwololumabem

Data	Płuco prawe	Płuco lewe	Węzły chłonne	Uwagi
30.10.2018 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	PR Obserwowane poprzednio niejednoznaczne zmiany śródmiąższowe i miąższowe w obu płucach uległy częściowo regresji
28.12.2018 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	PR Obserwowane wcześniej zmiany śródmiąższowe i miąższowe uległy regresji, pojawiły się nowe, niewielkie o zbliżonym obrazie w obu płatach dolnych, najpewniej o etiologii zapalnej, do oceny w badaniu kontrolnym
04.03.2019	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	PR Całkowicie zresorbowały się ogniska zapalne w obu płucach
15.06.2019	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	PR Całkowicie zresorbowały się ogniska zapalne w obu płucach
15.04.2019	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	Jak w badaniu z 07.09.2019 r.	PR Całkowicie zresorbowały się ogniska zapalne w obu płucach

dobrze tolerowane. Jak wykazano w badaniu klinicznym CheckMate-017 odsetek zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia według CTCAE jest zdecydowanie niższy w grupie chorych poddanych immunoterapii niż w grupie chorych leczonych docetakselem (58% vs. 86%) i dotyczy to także działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym według CTCAE (7% vs. 55%) [6]. Jednym z powikłań leczenia lekami immunokompetentnymi może być niezakaźne zapalenie płuc. Mediana czasu do wystąpienia tego powikłania wynosi 2,8 miesiąca, chociaż obserwuje się je zwykle później niż inne działania niepożądane. W dużej retrospektywnej metaanalizie, do której włączono ponad 900 chorych otrzymujących inhibitory osi PD-1/PD-L1, częstość występowania niezakaźnego zapalenia płuca określono na 4,6% [9]. Powikłania płucne mogą przybierać postać śródmiąższowego zapalenia płuc, rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych, organizującego się zapalenia płuc czy płucnej ziarniniakowatości sarkoidalnej. W przypadku pojawienia się lub nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak kaszel, duszność, krwiotłucie czy ból w klat-

ce piersiowej, chorego należy starannie monitorować w kierunku niezakaźnego zapalenia płuc, należy jednak wykluczyć inne możliwe przyczyny objawów, takie jak: progresja choroby nowotworowej, zatorowość płucna, naciek nowotworowy na ścianę klatki piersiowej czy niedokrwistość. Toksyczność płucną stopnia 1. według CTCAE określa się jako obecność nieprawidłowości w badaniach obrazowych, najczęściej pod postacią zmian typu mlecznej szyby czy śródmiąższowych zmian płucnych. W tym przypadku można kontynuować immunoterapię pod warunkiem ścisłego monitorowania stanu chorego (co 72 godziny) i wywiadu w kierunku objawów ze strony układu oddechowego [10]. W opisanym przypadku u chorej stwierdzano jedynie zmiany radiologiczne w obrębie płuc przy nieobecności jakichkolwiek objawów ze strony układu oddechowego, toteż zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku występowania powikłań immunoterapii leczenie kontynuowano, obserwując częściową, a następnie całkowitą regresję zmian radiologicznych opisywanych w tomografii klatki piersiowej.

Zapalenie przysadki mózgowej jest niezbyt częstym powikłaniem immunoterapii, szczególnie inhibitorów osi PD-1/PD-L1 [10]. Częstość występowania immunopochodnego zapalenia przysadki u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki i czerniaka podczas leczenia niwolumabem w monoterapii w ramach badań klinicznych 3. fazy szacuje się na 0,5–0,9% [11]. Niedoczynność przysadki, wskutek niedoboru hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), może skutkować wtórną niedoczynnością kory nadnerczy i objawiać się osłabieniem, zmęczeniem, nudnościami, wymiotami, hipotonią ortostatyczną, hipoglikemią oraz dyselektrolitemią (hiponatremią i/lub hiperkaliemią). Wystąpienie takich objawów podczas immunoterapii obliguje do oceny funkcji przysadki i nadnerczy (oznaczenie ACTH, kortyzolu, DHEAS) [10]. U opisywanej chorej wykluczono niedoczynność przysadki oraz nadnerczy i po wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych kontynuowała ona immunoterapię niwolumabem.

Podsumowanie

Niwolumab w drugiej linii leczenia chorych na płaskonabłonkowego raka płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną. Opisany przypadek jest przykładem długotrwałej odpowiedzi na leczenie niwolumabem, a jednocześnie zwraca uwagę

na konieczność ścisłego monitorowania chorych pod kątem możliwych działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym, które odpowiednio wcześniej zdiagnozowane mogą być skutecznie leczone niekoniecznie prowadząc do czasowego przerwania lub zakończenia immunoterapii.

Piśmiennictwo

1. <http://onkologia.org.pl/raporty>.
2. www.gov.pl
3. Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013. VM Media, Gdańsk 2013.
4. www.fda.gov.
5. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730141869/anx_141869_pl.pdf.
6. Brahmer J., Reckamp K., Baas P. i wsp. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2015; 373: 123–135.
7. Felip E., Gettinger S., Burgio M.A. i wsp. Three-year follow-up from CheckMate 017/057: nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract 1301 PD. ESMO 2017.
8. Brahmer J., Borghaei H., Ramalingam S. i wsp. Long-term survival outcomes with nivolumab (NIVO) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): impact of early disease control and response. Abstract CT195. AACR 2019.
9. Naidoo J., Wang X., Woo K.M. i wsp. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 709–717.
10. Haanen J., Carbone F., Robert C. i wsp. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (Supl. 4): i119–142.
11. Torino F., Corsello S., Salvatori R. Endocrinological side-effects of immune checkpoints inhibitors. *Curr. Opin. Oncol.* 2016; 28: 278–287.