

## Daria Świniuch<sup>1,2</sup>, Rodryg Ramlau<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Niwolumab w leczeniu chorego na płaskonabłonkowego raka płuca

Nivolumab therapy in a patient with squamous cell lung cancer

### Adres do korespondencji:

Lek. Daria Świniuch  
 Katedra i Klinika Onkologii  
 Uniwersytet Medyczny  
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
 Oddział Chemioterapii  
 e-mail: dariaswiniuch@op.pl

Copyright © 2020 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Wyniki leczenia systemowego zaawansowanego raka płuca nadal są złe. Immunoterapia stanowi w ostatnich latach obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych na nowotwory płuc.

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych jako inhibitorów immunologicznych punktów kontroli ukierunkowanych na receptor PD-1 (PD-1) i ligand PD-L1 (PD-L1) wpływa na poprawę wyników leczenia z jednocześnie korzystnym profilem bezpieczeństwa w stosunku do chemioterapii. Terapia niwolumabem u chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego płuc wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu z docetakselem.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego na raka płaskonabłonkowego płuca leczonego niwolumabem.

**Słowa kluczowe:** płaskonabłonkowy rak płuca, niwolumab, immunoterapia, chemioterapia

### ABSTRACT

The research results of systemic treatment of advanced lung cancer are still bad.

Immunotherapy has been a promising therapeutic option for patients with lung cancer in recent years. The use of monoclonal antibodies as immune-checkpoints inhibitors directed at the PD-1 receptor (PD-1) and PD-L1 ligand (PD-L1) affects the improvement of treatment results with a simultaneously favorable safety profile in relation to chemotherapy. Nivolumab therapy in patients diagnosed with squamous cell and non-squamous cell lung cancer is associated with a prolonged overall survival compared to docetaxel. We present the case of patient with squamous cell lung cancer treated with nivolumab.

**Key words:** squamous cell lung cancer, nivolumab, immunotherapy, chemotherapy

## Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem na świecie i główną przyczyną zgonów z powodu choroby nowotworowej zarówno u mężczyzn, jak i kobiet. W Polsce w 2015 roku odnotowano niemal dwukrotnie większą liczbę zachorowań na raka płuca u mężczyzn. Co roku odnotowuje się około 20 tys. nowych zachorowań na ten nowotwór, z czego 80% to rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) [1].

Rokowania chorych na raka płuca są złe, a mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w większości przypadków nadal nie przekracza roku.

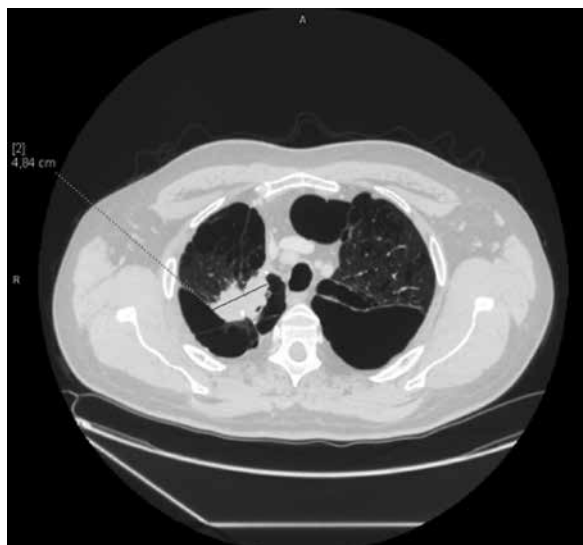
Nową, obiecującą opcją leczenia chorych na raka płuca jest immunoterapia. Polega ona na wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych jako inhibitorów punktów kontroli immunologicznej, do których należą: receptor programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1, *programmed death 1*), jego ligand (PD-L1, *programmed death ligand 1*) oraz cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-1, *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Blokowanie interakcji PD-1 z PD-L1 i CTLA-4 poprzez zastosowanie leków immunokompetentnych (przeciwciał monoklonalnych) powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej limfocytów T [2]. Niwolumab (przeciwciało ludzkie

klasy IgG4) to przeciwciała monoklonalne, które wiąże się z receptorem PD-1 i blokuje jego interakcję z ligandem PD-L1 i PD-L2, przez co nasila odpowiedź przeciwnowotworową poprzez zwiększenie aktywności limfocytów T [3].

## Opis przypadku

W styczniu 2017 roku do Poradni Chemoterapii w Klinice Onkologii w Poznaniu zgłosił się 56-letni mężczyzna, były palacz, z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca prawego w stadium rozsiewu. Pacjent od 10 lat choruje na nadciśnienie tętnicze i jest pod stałą opieką kardiologiczną. Dotychczasowa diagnostyka i leczenie onkologiczne chorego były prowadzone w ośrodku w miejscu zamieszkania pacjenta.

Pierwsze objawy choroby pojawiły się w styczniu 2015 roku. Wówczas chory skarżył się na nasilony kaszel, ból w okolicy międzyłopatkowej. Leczony był również z powodu zapalenia płuc. W trakcie przeprowadzonej diagnostyki, RTG klatki piersiowej, a następnie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography/computed tomography*) stwierdzono aktywny metabolicznie proces rozrostowy w płucu prawym, bez przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia i przerzutów odległych. Zgodnie z klasyfikacją guz-węzły chłonne-przerzuty (TNM, *tumor-nodes-metastases*) ustalono stopień zaawansowania cT2b,N0,M0, a stopień zaawansowania klinicznego II [4]. Z uwagi na trudności w pobraniu materiału w badaniu bronchofiberoskopowym, w sierpniu 2015 roku chory został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego segmentektomii z limfadenektomią. Na podstawie badania histopatologicznego z usuniętego materiału rozpoznano raka płaskonabłonkowego nierogowaciejącego, nie stwierdzono przerzutów w usuniętych węzłach chłonnych śródpiersia. Potwierdzono stopień zaawansowania pT2b,N0,M0 (grupa IIA). Wówczas chory nie wyraził zgody na proponowaną chemioterapię uzupełniającą. Już w grudniu 2015 roku na podstawie badań obrazowych stwierdzono rozsiew procesu nowotworowego. W badaniu komputerowej tomografii opisano zmiany przerzutowe w obu płucach, powiększone węzły chłonne węzkowe po stronie prawej. W związku z powyższym chory został zakwalifikowany do chemioterapii paliatywnej pierwszej linii. Otrzymał cztery cykle chemioterapii według schematu cisplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną. Leczenie otrzymywał od stycznia do maja 2016 roku. W lipcu 2016 roku stwierdzono progresję choroby. Chory został zakwalifikowany do II linii leczenia paliatywnego według schematu docetaksel w monoterapii. W styczniu 2017 roku chory zgłosił



Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (styczeń 2017 r.)

się na konsultację do Poradni Chemioterapii w Klinice Onkologii w Poznaniu z wynikami kontrolnych badań obrazowych, w których ponownie opisano progresję choroby (ryc. 1). Z uwagi na bardzo dobry stan sprawności chorego (0 wg skali ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*), po przeprowadzeniu niezbędnych badań laboratoryjnych, podjęto decyzję o próbie immunoterapii. W styczniu 2017 roku chory rozpoczął terapię niwolumabem w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano do września 2019 roku. Nie obserwowano działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia i zastosowania dodatkowych leków. Po 8 miesiącach terapii w wykonanym badaniu komputerowej tomografii klatki piersiowej obserwowano utrzymujące się zmniejszenie wymiarów zmiany mierzalnej o ponad 50%, co odpowiadało częściowej odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST1.1 (ryc. 2). W 9. miesiącu leczenia niwolumabem chory zgłosił pojawienie się dolegliwości bólowych jamy brzusznej, wzdęcia oraz biegunkę do 5 dodatkowych luźnych stolców na dobę. Oceniono nasilenie objawów jako stopień 2. według skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Advers Events*) [5]. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) do 100 mg/l. Przeprowadzono diagnostykę w kierunku zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, wykluczając infekcję *Clostridium difficile* oraz wirusem cytomegalii (CMV). Mając na uwadze możliwość wystąpienia powikłania po immunoterapii w postaci autoimmunologicznego zapalenia jelita, włączono leczenie steroidami w formie doustnej w dawce odpowiadającej 1 mg/kg prednizolonu, jedno-



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej (sierpień 2017 roku), (PR wg RECIST1.1)

wcześnie przerywając leczenie niwolumabem. W trakcie hospitalizacji chorego nawadniano, podawano leki zapierające oraz zalecono stosowanie odpowiedniej diety ubogiej w warzywa, owoce i błonnik. Zdecydowano również o wykonaniu badania endoskopowego (kolonoskopii), w którym zarówno obraz śluzówki, jak i późniejsze badania mikroskopowe potwierdziły autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego po immunoterapii. Po 5 dniach wdrożonego leczenia stan chorego uległ znacznej poprawie. Ustąpiły dolegliwości jamy brzusznej, a nasilenie biegunki zmniejszyło się do stopnia 1. Podjęto próbę redukcji dawki steroidów przez kolejne 4 tygodnie. Po zredukowaniu dawki prednizolonu poniżej 10 mg/dobę i przy utrzymującym się bardzo dobrym stanie klinicznym chorego ponownie wdrożono immunoterapię. W dniu 11 września 2017 roku podano jednorazowo niwolumab. Niestety, u chorego ponownie powróciły objawy zapalenia jelita, tym razem w stopniu 3. (powyżej 7 luźnych stolców na dobę). Włączono steroidoterapię w formie dożylniej w dawce 2 mg/kg metyloprednizolonu, uzyskując poprawę kliniczną po tygodniu terapii. Leczenie niwolumabem zakończono na stałe. Po zmniejszeniu nasilenia dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego do stopnia 1. rozpoczęto redukcję dawki steroidów przez kolejne 4 tygodnie. Częściowa odpowiedź na leczenie utrzymywała się do czerwca 2018 roku. Wówczas chory zgłosił pojawienie się chrypki i okresową duszność. Po stwierdzeniu progresji choroby chory został zakwalifikowany do paliatywnej radioterapii. Ostatnia wizyta pacjenta w Poradni Chemioterapii odbyła się we wrześniu 2019 roku, na której skierowano chorego na kolejne badania kontrolne.

## Dyskusja

Wprowadzenie do terapii NDRP przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi zaprogramowanej śmierci komórki typu 1 stanowi niewątpliwie postęp w leczeniu tego nowotworu. Wyrazem tego jest znaczna poprawa w zakresie odpowiedzi na leczenie, przeżycia bez progresji czy przeżycia ogółem.

W omawianym przypadku uzyskano częściową odpowiedź na leczenie po 8 miesiącach terapii niwolumabem. Powyższa odpowiedź utrzymywała się przez kolejne 9 miesięcy pomimo zakończenia immunoterapii.

W badaniu III fazy CheckMate 017 wykazano przewagę niwolumabu w drugiej linii leczenia nad chemioterapią zarówno pod względem OS, jak i czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*). W badaniu tym 272 chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego randomizowano do ramienia z niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie lub docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 2–3 tygodnie.

Mediana OS, pierwszorzędkowego punktu końcowego, wynosiła 9,2 miesiąca w grupie z niwolumabem w porównaniu z 6,0 miesiąca dla docetakselu, a mediana PFS wynosiła odpowiednio 3,5 i 2,8 miesiąca [HR (*hazard ratio*) 0,62; 95% CI: 0,47–0,81;  $p < 0,001$ ]. Ryzyko zgonu w grupie z niwolumabem było o 41% niższe (HR 0,59; 95% CI: 0,44–0,79;  $p < 0,001$ ). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) był wyższy w przypadku niwolumabu niż docetakselu i wynosił odpowiednio 20% (95% CI: 14–28) i 9% (95% CI: 5–15);  $p = 0,008$ . U osób z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie według kryteriów RECIST 1.1, utrzymywała się ona u 63% leczonych niwolumabem i 33% otrzymujących docetaksel. Wyniki były niezależne od ekspresji PD-L1 [6]. Z kolei w badaniu CheckMate 057 wartość przeciwciała PD-1 oceniano u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP, u których stwierdzono progresję po lub w trakcie chemioterapii opartej na związkach platyny. Obserwowano korzystny wpływ immunoterapii w porównaniu z chemioterapią drugiej linii. Pacjenci, podobnie jak badaniu poprzednim, otrzymywali niwolumab albo docetaksel. Mediana OS wynosiła odpowiednio 12,2 i 9,4 miesiąca na korzyść niwolumabu (HR 0,73; 96% CI: 0,59–0,89;  $p = 0,002$ ). Obserwowano również istotnie wyższy ORR dla ramienia z niwolumabem w porównaniu z chemioterapią drugiej linii (19% vs. 12%). Lepsza skuteczność niwolumabu wiązała się z wyższą ekspresją PD-L1 (> 10% na komórkach guza) [7]. W niedawno opublikowanej zbiorczej analizie czterech badań (Check Mate 017, 057, 063, 003) dotyczącej 4-letnich przeżyć chorych leczonych niwolumabem w drugiej i kolejnych liniach wykazano, że zastosowanie niwolumabu wiąże się ze znacząco dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z docetakselem [8]. Znane są również wyniki łącznej analizy danych z badań Check-

Mate 017 i CheckMate 057 po 5 latach obserwacji, które zaprezentowano na Światowym Kongresie Raka Płuca (WCLC 2019, *World Conference on Lung Cancer 2019*). Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 13,4% dla niwolumabu i 2,6% dla ramienia z docetakselem [9].

Niwolumab jako lek immunomodulujący wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań o podłożu autoimmunologicznym.

Autoimmunologiczne zapalenie jelita występuje u około 8–20% leczonych przeciwciałami anty PD-1 [10]. Biegunka zazwyczaj pojawia się po 3 miesiącach terapii i występuje u 1/3 chorych [11]. Z uwagi na różne przyczyny biegunki, w pierwszej kolejności należy wykluczyć tło infekcyjne. Wynik histopatologiczny uzyskany z materiału pobranego podczas badania endoskopowego pozwala ostatecznie postawić rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia jelita [12].

W omawianym przypadku, zgodnie z aktualną wiedzą, zapalenie jelita grubego na tle immunologicznym rozpoznano po otrzymaniu wyniku badania mikroskopowego i przeprowadzeniu szeregu badań wykluczających tło infekcyjne. Z uwagi na stopień nasilenia objawów (stopień 2. wg CTCAE) zdecydowano o włączeniu steroidoterapii. Leczenie to w przypadku zapalenia jelita po stosowaniu niwolumabu wykazuje wysoką skuteczność [13]. Glikokortykosteroidy w formie doustnej w dawce 0,5–1 mg/kg prednizolonu należy wdrożyć przy umiarkowanym stopniu nasilenia objawów. Po uzyskaniu poprawy zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez około 4 tygodnie. Brak efektu terapeutycznego glikokortykosteroidów nakazuje podanie ich w formie dożylniej [14]. Podobny schemat leczenia powikłania pod postacią autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego zastosowano u chorego w opisywanym przypadku, uzyskując poprawę stanu ogólnego. Decyzja o próbie powrotu do immunoterapii po pierwszym epizodzie zapalenia jelita w stopniu drugim według CTCAE została podjęta na podstawie dostępnej wiedzy literaturowej, w której rekomenduje się ponowne włączenie immunoterapii, jeśli objawy były umiarkowane, nastąpiła poprawa po steroidoterapii i nie było wymagane włączenie infliksymabu [14].

## Wnioski

W omawianym przypadku uzyskano długotrwałą odpowiedź na leczenie, a zakończenie terapii wiązało się

z pojawieniem się powikłania pod postacią autoimmunologicznego zapalenia jelita. Pierwsze objawy pojawiły się dopiero po 7 miesiącach terapii niwolumabem. Pomimo dobrej odpowiedzi i poprawy stanu ogólnego na zastosowane leczenie glikokortykosteroidami, ponowne podanie niwolumabu skutkowało powrotem zapalenia jelita tym razem w stopniu 3 według CTCAE, koniecznością włączenia leczenia dożylnego i zakończenia immunoterapii. W trakcie terapii lekami immunokompetentnymi należy mieć świadomość możliwości wystąpienia powikłań na każdym etapie leczenia. Odpowiednia wiedza lekarza i pacjenta wpływa na szybką diagnozę i prawidłowe leczenie.

Zastosowanie niwolumabu skutkowało uzyskaniem częściowej odpowiedzi na leczenie i utrzymanie jej przez kolejne 9 miesięcy po zakończeniu terapii.

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2017.
2. Fousek K., Ahmed N. The evolution of T-cell therapies for solid malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21: 3384–3392.
3. Guo L., Zhang H., Chen B. i wsp. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J. Cancer* 2017; 8 (3): 410–416.
4. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 706–714.
5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.03. 2010.
6. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. i wsp. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 123–135.
7. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. i wsp. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1627–1639.
8. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S. i wsp. Four-year survival with nivolumab in *Lancet Oncol.* 2019; 1470–2045 (19): 30407-3.
9. Gettinger S., Borghaei H., Brahmer J. i wsp. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase 3 Trials CheckMate 017/057: Nivolumab vs Docetaxel in Previously Treated NSCLC. [wclc2019.iaslc.com](http://wclc2019.iaslc.com).
10. Gupta A., De Felice K. M., Loftus E.V. i wsp. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42 (4): 406–417.
11. Gonzalez R.S., Salaria S.N., Bohannon C.D. i wsp. PD-1 inhibitor gastroenterocolitis: case series and appraisal of 'immunomodulatory gastroenterocolitis'. *Histopathology* 2017; 70 (4): 558–567.
12. Kubo K., Kato M., Mabe K. i wsp. Nivolumab-Associated Colitis Mimicking Ulcerative Colitis. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15 (9): A35–A36.
13. Collins M., Michot J.M., Danlos F.X. i wsp. P315 Gastrointestinal immune related adverse events associated with programmed-Death 1 blockade. *J. Crohns. Colitis.* 2017; 11 (supl. 1): S237–S237.
14. 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): iv119–iv142.