

**Karolina Łopacka-Szatan, Elżbieta Starosławska, Aneta Dobrzyńska-Rutkowska**

Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

# Długotrwała odpowiedź na leczenie niwolumabem u pacjenta z płaskonabłonkowym rakiem płuca

Long-term response to nivolumab treatment in a patient with squamous cell lung cancer

## 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

Niwolumab jest inhibitorem punktu kontrolnego odpowiedzi immunologicznej (anty-PD1), który wykazał między innymi skuteczność w leczeniu drugiej linii chorych na uogólnionego, miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. W pracy opisano przypadek mężczyzny leczonego niwolumabem od 15 miesięcy bez istotnej toksyczności.

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

## ABSTRACT

Nivolumab is an inhibitor of the immune response checkpoint (anti-PD1) which has demonstrated, among others, efficacy in the second-line treatment of patients with generalized, locally advanced non-small cell lung cancer. We describe a case of a man treated with nivolumab for 15 months without significant toxicity.

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

## Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem na świecie — ponad 2 miliony zachorowań (11,6% wśród nowotworów złośliwych) i około 1,6 miliona zgonów (18,4%) [1]. Stanowi najczęstszą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce. Główną przyczyną raka płuca jest palenie tytoniu, a u osób jednocześnie narażonych na azbest, arsen, węglowodory policykliczne, nikiel ryzyko rozwoju jest znacznie wyższe [2]. Przebieg raka płuca jest często bezobjawowy. Najczęstszym jego objawem jest kaszel (45–75%) [3]. Zaawansowanie ocenia się według klasyfikacji TNM. Około 99% raków płuca stanowią nowotwory nabłonkowe, które dzielą się na niedrobnokomórkowe raki płuca (m.in. gruczalokoraki i raki płaskonabłonkowe) i drobnokomórkowe [3]. W zależności od stopnia

zaawansowania choroby jest planowana strategia postępowania: leczenie operacyjne, chemioterapia, radiochemioterapia. U pacjentów z uogólnionym procesem nowotworowym rokowanie oraz całkowite przeżycie zmieniło się po wprowadzeniu leczenia celowanego oraz immunoterapii [4].

## Opis przypadku

Chorego w wieku 71 lat z rozpoznaniem płaskonabłonkowym, nieoperacyjnym, rakiem płuca leczono w 2016 roku chemio- i radioterapią. Ustalono zaawansowanie na cT4N2M0 stopień IIIB, rozpoznanie histopatologiczne postawiono na podstawie bronchoskopii. Pacjent otrzymywał chemioterapię według schematu cisplatyna + nawelbina (cisplatyna 80 mg/m<sup>2</sup> 1 dzień,

nawelbina 30 mg/m<sup>2</sup> 1. i 8. dnia), otrzymał 4 cykle terapii. Leczenie powikłane nefrotoksycznością I stopnia według ctcae wersja 4. Następnie przeprowadzono radioterapię, pacjent otrzymał 66 Gy/g do 23.12.2016 roku. Chory pozostawał w obserwacji, utrzymywało się u niego podwyższone stężenie kreatyniny, miał stan stabilny. Na podstawie badania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej i jamy brzusznej we wrześniu 2018 roku stwierdzono progresję — guz płuca powiększył się o 32%, powiększeniu uległy także węzły chłonne śródpiersia. Pacjenta zakwalifikowano do terapii niwolumabem w ramach programu lekowego — Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Chory spełniał warunki programu lekowego: był leczony z powodu nadciśnienia tętniczego, niewydolność nerek (kreatynina < 1,5-krotnej górnej granicy normy), stan po prostatektomii z powodu raka gruczołu krokowego (zaawansowanie T2N0N0, PSA w normie). W dniu 09.10.2018 roku choremu podano po raz pierwszy niwolumab w dawce 240 mg iv. W badaniu CT po 3 miesiącach terapii stwierdzono, w porównaniu z badaniem z 19.09.2018 roku, że powiększyły się dwa zlewające się węzły chłonne przyprzełykowe — obecnie oba węzły wynoszą łącznie 27 × 12 mm (poprzednio 18 × 6 mm). Powiększyły się także drobne węzły podostrogowe. Patologiczna masa wnęki płuca prawego jest mniejsza, ale dokładne porównanie pomiarów jest niemożliwe ze względu na nakładanie się zmian popromiennych. Tolerancja leczenia jest dobra, bez pogorszenia parametrów nerkowych, pojawiła się subkliniczna niedoczynność tarczycy (wzrost TSH, przy prawidłowych wartościach FT3 i FT4), stan ogólny stabilny, Karnowski 90%. Zdecydowano o kontynuacji immunoterapii. Zastosowano dawkowanie 240 mg co 14 dni. W kolejnych badaniach tomograficznych wykonanych po kolejno 6 i 9 miesiącach terapii stwierdzono stopniową regresję wymiarów węzłów chłonnych, w CT wykonanym we wrześniu — węzły chłonne niepowiększone. Na podstawie wykonanych badań CT stwierdzono stabilizację wielkości guza płuca. Pacjent kontynuuje leczenie do chwili obecnej, ostatecznie, 33. podanie niwolumabu, nastąpiło w dniu 29.01.2020 roku (15 miesięcy terapii). Wszystkie podania niwolumabu odbyły się w zaplanowanym 14-dniowym odstępie. Nie obserwowano nasilenia toksyczności.

## Dyskusja

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1 [5]. Skuteczność niwolumabu

w leczeniu NDRP została potwierdzona w badaniach III fazy CHECKMATE-017, CHECKMATE-057. W badaniu CHECKMATE-017, które obejmowało chorych z płaskonabłonkowym rakiem płuca, w zaawansowaniu IIIB i IV, w pierwszej linii leczenia otrzymywali pochodne platyny. Pacjenci byli randomizowani do dwóch grup: pierwsza otrzymywała niwolumab w dawce 3 mg/kg co 14 dni, druga — docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni. Czas przeżycia był dłuższy w grupie otrzymującej niwolumab (mediana 9 i 7 miesięcy), podobnie czas do progresji (mediana 3,5 i 2,8 miesiąca). Skuteczność niwolumabu była niezależna od ekspresji PD-L1. Mimo różnego profilu toksyczności leków, docetakselu dotyczyła głównie toksyczność hematologiczna — neutropenia, nudności, zmęczenie, a niwolumabu — zaburzenia endokrynologiczne, zapalenia płuc, leczenie w obu grupach było dobrze tolerowane [6]. Toksyczność 3–4 stopnia wystąpiła u 7% pacjentów leczonych niwolumabem i u 55% leczonych docetaksem. Ciężkie, potencjalnie śmiertelne działania niepożądane dotyczyły < 1% chorych, były to między innymi: encefalopatia, zapalenia mięśnia sercowego, rabdomioliza. W leczeniu powikłań stosowano glikokortykosteroidy, a przy toksyczności IV stopnia oraz braku poprawy klinicznej — leki kolejnego rzutu (mykofenolan mofetylu, infliksymab) [7].

## Podsumowanie

Terapia niwolumabem była bardzo dobrze tolerowana przez pacjenta. Wystąpiła jedynie subkliniczna niedoczynność tarczycy. Nie było konieczności modyfikacji dawki ze względu na toksyczność. Mimo uzyskania w badaniach obrazowych stabilizacji procesu nowotworowego, obserwowano poprawę stanu klinicznego chorego. Pacjent nadal kontynuuje immunoterapię, leczenie otrzymuje od 15 miesięcy. Korzyść kliniczna przewyższa dane z piśmiennictwa.

## Piśmiennictwo

1. The Global Cancer Observatory — All Rights Reserved, March, 2019.
2. Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca. W: Nowotwory klatki piersiowej. Jassem J., Krzakowski M. (red.). Via Medica, Gdańsk 2018: 1–19.
3. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. i wsp. The 2015 WHO Classification of Lung Tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
4. Krzakowski M. Immunoterapia w nowotworach płuca i opłucnej. W: Nowotwory klatki piersiowej. Jassem J., Krzakowski M. (red.). Via Medica, Gdańsk 2018: 150–160.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo.
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, DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
7. Haanen J.B.A.G., Carbone F., Robert C. i wsp.; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28 (supl. 4): iv119–iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.