

Izabela Chmielewska, Katarzyna Kurek

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Długotrwała odpowiedź na leczenie niwolumabem u pacjentki z rakiem gruczołowym po wielu liniach leczenia

Prolonged response to treatment with nivolumab in a patient with a diagnosis of lung adenocarcinoma after few lines of previous treatment

Adres do korespondencji:

dr n. med. Izabela Chmielewska
 Katedra i Klinika Pneumonologii,
 Onkologii i Alergologii,
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
 e-mail: izachm@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

W erze nowoczesnej terapii stosowanej w raku płuc rokowanie pacjentów z rozsiałym nowotworem znacząco się poprawia. Dotychczas szanse na 5-letnie przeżycie miało jedynie 5% pacjentów. Zastosowanie niwolumabu wiąże się z wydłużeniem przeżycia chorych w porównaniu z docetakselem. Dotyczy to pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego. W niniejszym artykule opisano pacjentkę z zaawansowanym niedrobnokomórkowym, gruczołowym rakiem płuc po wielu liniach leczenia. Leczenie niwolumabem pozwoliło na znaczące wydłużenie życia chorej, bez istotnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: rak płuc, immunoterapia, niwolumab

ABSTRACT

In the era of modern therapy for lung cancer, the prognosis for patients with disseminated lung cancer is significantly improving. To date, only 5% of patients had a 5-year survival. Nivolumab is associated with a prolonged survival compared to docetaxel. This applies to patients diagnosed with squamous cell and non-squamous cell cancer. In this article, we describe a patient with advanced non-small, adenocarcinoma of the lung after multiple treatment lines. Nivolumab treatment allowed significantly extends the patient's life without serious side effects.

Key words: lung cancer, immunotherapy, nivolumab

Wstęp

Rak płuc jest najczęściej występującym rakiem i główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami na całym świecie. Niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC, *non small cell lung cancer*) stanowi 85–90% wszystkich przypadków raka płuc. U prawie połowy pacjentów jest rozpoznawany rak gruczołowy, którego częstość występowania rośnie, zwłaszcza wśród kobiet [1]. Dotychczas brak było skutecznych metod leczenia pacjentów z NSCLC bez stwierdzonych zaburzeń molekularnych. Pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu opartej na

platinie, mieli niewielkie szanse na powodzenie kolejnej terapii. Uznanie kluczowej roli układu odpornościowego w patogenezie raka przyspieszyło rozwój badań nad zastosowaniem immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych do leczenia różnych nowotworów złośliwych, w tym NSCLC.

Pierwszym z nich był niwolumab. Jest to w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne, swoiście wiążące się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1, *programmed cell death protein-1*) i blokujące jego funkcje. Jest to lek o dużej skuteczności i możliwym do opanowania profilu bezpieczeństwa dla wielu typów nowotworów. Skuteczność niwolumabu w leczeniu

raka płuc potwierdzono w wielu kolejnych badaniach. W dwóch randomizowanych, otwartych badaniach fazy III u pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym (CheckMate 017) i niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (CheckMate 057) z progresją choroby podczas lub po chemioterapii opartej na platynie, niwolumab znacznie wydłużał całkowite przeżycie (OS) i miał korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z docetaksem. Na podstawie wyników CheckMate 017 i CheckMate 057 niwolumab został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych oraz w Unii Europejskiej do stosowania w uprzednio leczonym zaawansowanym NSCLC.

Opis przypadku

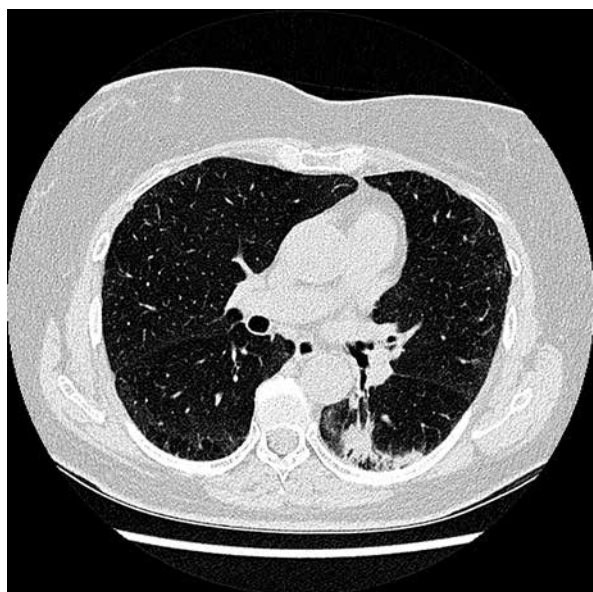
Pacjentka w wieku 65 lat, wieloletnia palaczka papierosów, obciążona nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, chorobą refluksową przełyku oraz żylakami kończyn dolnych, na początku 2015 roku zgłosiła się do poradni neurologicznej z powodu nasilających się i niemijających po leczeniu dolegliwości bólowych głowy. W wykonanych badaniach obrazowych uwidoczono patologiczną masę w lewym płacie potylicznym o charakterze przerzutowym. Rozszerzono diagnostykę o tomografię komputerową klatki piersiowej (ryc. 1), która ukazała guz segmentu 6 płuca lewego — 40×31 mm oraz powiększone węzły chłonne węzły lewej oraz okołoaortalne. Pacjentkę skierowano do kliniki neurochirurgii, w której w marcu 2015 roku dokonano resekcji zmiany metastatycznej z okolicy potylicznej. W badaniu histopatologicznym wykazano zmianę prze-

rzutową raka gruczołowego płuca bez mutacji EGFR i rearanzacji ALK.

Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia I rzutu chemioterapią w schemacie *cisplatyna* i pemetreksed, po wcześniejszej premedykacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Podano 4 cykle chemioterapii w dawkach należnych. Leczenie było powikłane neutropenią drugiego stopnia według CTC (*Common Toxicity Criteria*) po pierwszym oraz po trzecim cyklu. W badaniach obrazowych po dwóch pełnych cyklach obserwowano częściową odpowiedź, natomiast po 4 cyklach stabilizację zmian.

W badaniu tomografii komputerowej wykonanym we wrześniu 2015 roku (ryc. 2) ujawniono, że guz segmentu 6 uległ powiększeniu i konsolidacji do 35×20 mm, poprzednio 27×19 mm, co wskazywało na progresję choroby. Chorą zakwalifikowano do leczenia II rzutu paklitakselem w monoterapii. Podano 4 cykle w dawkach należnych z dość dobrą tolerancją, jednak leczenie było powikłane polineuropatią obwodową. Po 2 cyklach obserwowano częściową odpowiedź, a po 4 cyklach — stabilizację choroby. Po zakończonym II rzucie leczenia chora pozostawała w obserwacji pod opieką poradni pulmonologicznej. Choroba pozostawała stabilna do kolejnej oceny obrazowej w lutym 2016 roku (ryc. 3), która wykazała cechy progresji. Pacjentka zgłosiła się na konsultację do innego ośrodka pulmonologicznego, gdzie otrzymała leczenie III rzutu — karboplatynę z winorelbina 4 cykle. Wykonano również paliatywną radioterapię na obszar guza w łącznej dawce 20 Gy.

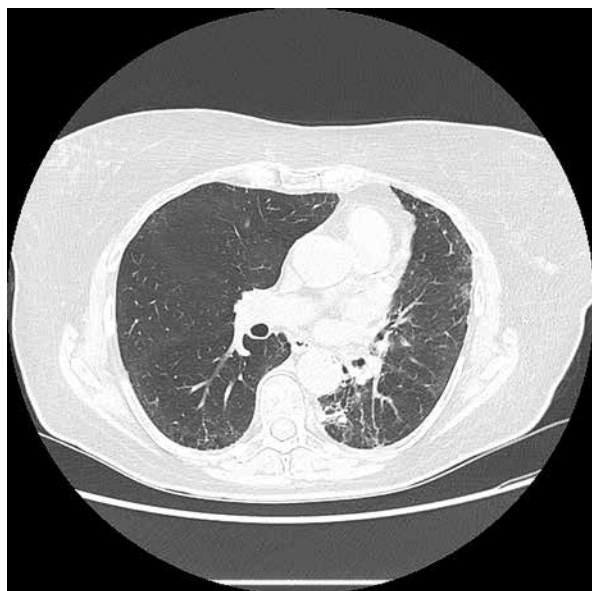
W badaniu z dnia 05.12.2016 roku (ryc. 1) zobrazowano zmianę targetową — guz w segmencie 6 lewym o wymiarach 16×19 mm, co wskazywało na progresję



Rycina 1. Obraz radiologiczny zmiany w płucu lewym przed leczeniem niwolumabem



Rycina 2. Skuteczność niwolumabu po 3 miesiącach leczenia



Rycina 3. Skuteczność niwolumabu po 30 miesiącach leczenia

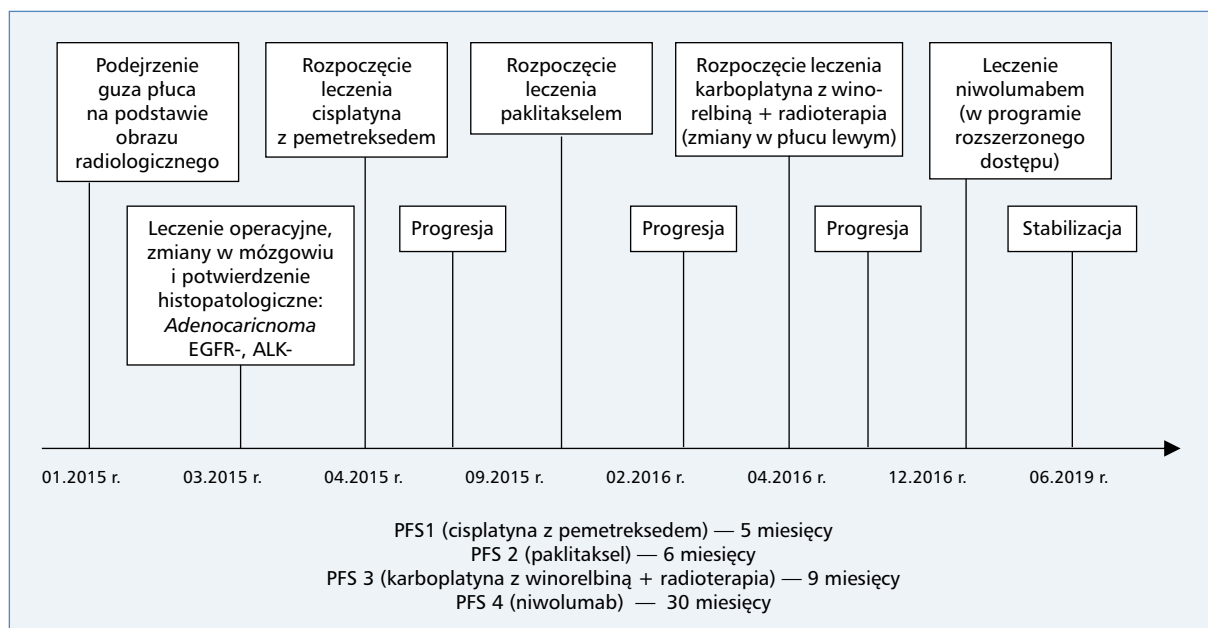
w porównaniu z badaniami obrazowymi po zakończonym III rzucie leczenia. Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia IV rzutu immunoterapią niwolumabem w programie rozszerzonego dostępu. Stosowano dawkę 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie. Oceny obrazowe wykonywano co 12 tygodni. W pierwszej wykonanej kontrolnie tomografii dnia 02.02.2017 roku (ryc. 2) uzyskano regresję choroby: zmiana w segmencie 6. płuca lewego uległa znacznej regresji z pozostawieniem zmian marsko-włóknistych, bez wydzielających się zmian ogniskowych. Częściowa regresja zmian naciekowo- niedodmowych przylegających do szczeliny międzypłatowej w obrębie segmentu 3 po stronie lewej i nawarstwień opłucnowych w płacie dolnym płuca lewego.

Chora tolerowała dobrze leczenie niwolumabem. Po 10. podaniu leku obserwowano jednorazowy epizod przemijającej neutropenii III stopnia. Po 26. podaniu leku występowała bezobjawowa eozynofilia obwodowa do 30% eozynofili w rozmazie krwi, która utrzymywała się na zmiennym poziomie do końca leczenia immunoterapią. Terapię niwolumabem kontynuowano do maja 2019 roku do zakończenia programu rozszerzonego dostępu. Łącznie chora otrzymała 60 podań niwolumabu. Po ostatnim podaniu obserwowano nasilony świąd skóry, dolegliwości bólowe mięśni i stawów oraz stany podgorączkowe. Dolegliwości ustąpiły po leczeniu sterydami systemowymi. Przez cały okres terapii niwolumabem choroba pozostawała stabilna (ryc. 3). Chora pozostaje pod obserwacją przyklinicznej poradni pulmonologicznej.

Dyskusja

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1. Skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu niwolumabem pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym oceniano w randomizowanym badaniu CheckMate 057. Niwolumab w dawce 3 mg/kg porównywano z docetakselem w dawce 75 mg/m². Leczenie prowadzono do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu wykazano istotne wydłużenie mediany OS u chorych leczonych niwolumabem (12,2 vs. 9,4 miesiąca, HR 0,73; 95% CI 0,59–0,89; p = 0,002) [2]. W przeciwieństwie do pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, wysoka ekspresja PD-L1 wiązała się lepszą odpowiedzią na leczenie. Długotrwałe odpowiedzi na leczenie niwolumabem potwierdzono w łącznej dwuletniej ocenie badań Checkmate 017 i Checkmate 057. Trwałą odpowiedź obserwowano po niwolumabie, u 10 (37%) spośród 27 pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem odpowiadających na leczenie. Wśród chorych z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc u 19 (34%) spośród 56 utrzymywała się odpowiedź po 2 latach obserwacji. Żaden pacjent w grupie otrzymującej docetaksel nie uzyskał tak trwałej odpowiedzi. Dodatkowo w zbiorczej analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono nowych zdarzeń dla niwolumabu po minimum 2 latach obserwacji. Niwolumab zapewnia długoterminową korzyść kliniczną i korzystny profil tolerancji w porównaniu z docetakselem u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP [3, 4]. Skuteczność niwolumabu w wydłużeniu przeżycia chorych potwierdziła kolejna obserwacja po 4 latach leczenia. W badaniach CheckMate 017 i CheckMate 057 po 4 latach żyło 14% pacjentów w grupie pacjentów leczonych niwolumabem w porównaniu z 5% pacjentów leczonych docetakselem [5].

Istotnym aspektem, obserwowanym również u opisywanej chorej, są przerzuty do mózgu. Występują one często u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i korelują ze złym rokowaniem. Jeszcze kilka lat temu wykluczano jakkolwiek kliniczny potencjał immunoterapii w kontrolowaniu przerzutów do mózgu. W związku z tym ta grupa pacjentów była często pomijana w badaniach klinicznych. Ostatnie spostrzeżenia na temat układu odpornościowego ośrodkowego układu nerwowego, a także mikrośrodowiska guza mózgu, podnoszą potencjalną rolę immunoterapii w zapobieganiu powstawaniu przerzutów do mózgu [6]. W analizie pacjentów z rozszerzonego dostępu do niwolumabu we Włoszech uzyskano potwierdzenie skuteczności niwolumabu również w grupie chorych z przerzutami do mózgu, gdzie uzyskano kontrolę choroby u 39% chorych [7].



Rycina 4. Przebieg leczenia chorej z uwzględnieniem kolejnych czasów do progresji

Podsumowanie

Analizowany przypadek jest przykładem skuteczności niwolumabu i długotrwałej stabilizacji choroby u pacjentki z rakiem gruczołowym z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego po wielu liniach leczenia. W opisywanym przypadku pierwszym objawem choroby był przerzut do ośrodkowego układu nerwowego. Po leczeniu operacyjnym nie obserwowano wznowy w obrębie mózgowia. Przypadek opisywanej pacjentki potwierdza, że niwolumab jest aktywny u pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuc z przerzutami do mózgu. Pomimo złego rokowania, zaawansowania choroby i progresji po kolejnych liniach terapii, pacjentka odniosła znamienitą korzyść kliniczną trwającą ponad 30 miesięcy. W odniesieniu do immunoterapii autorzy niniejszego artykułu obserwują pozytywną korelację skuteczności leczenia i dobrego stanu sprawności [8]. Opisywana pacjentka od momentu rozpoznania żyje prawie 5 lat, cały czas zachowując doskonałą jakość życia i dobry stan ogólny. Tak długotrwałe przeżycie było trudne do osiągnięcia przed erą immunoterapii. Nivolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. Niestety, program lekowy

uwzględnia jedynie zastosowanie leczenia w pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>
2. 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.
3. Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E. i wsp. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (35): 3924–3933.
4. 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.
5. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S. i wsp. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (10): 1395–1408.
6. Di Giacomo A., Valente M., Cerase A. i wsp. Immunotherapy of brain metastases: breaking a "dogma". *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019; 38 (419); doi:10.1186/s13046-019-1426-2.
7. Crinó L., Bronte G., Bidoli P. i wsp. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 129: 35–40; doi: 10.1016/j.lungcan.2018.12.025. Epub 2019 Jan 15.
8. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. i wsp. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab [published online ahead of print, 2019 Jul 25]. *JAMA Oncol.* 2019.