

**Piotr Jaśkiewicz**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Obiektywna korzyść z leczenia niwolumabem przy jednoczesnym wystąpieniu autoimmunologicznego zapalenia płuc

Nivolumab treatment immune pneumonitis adverse event non-small-cell lung cancer patient

**Adres do korespondencji:**

Lek. Piotr Jaśkiewicz  
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 ul. Roentgena 5  
 02-781 Warszawa  
 tel. 22 546 28 39  
 e-mail: jaskiew@coi.waw.pl

Copyright © 2020 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

**STRESZCZENIE**

Przedstawiono przypadek 63-letniego chorego z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po chemioterapii pierwszej linii i po radioterapii paliatywnej z powodu progresji choroby nowotworowej i zespołu żyły głównej górnej. Chorego leczono w drugiej linii immunoterapią — niwolumabem. Leczenie było powiklane dwukrotnie śródmiąższowym zapaleniem płuc na tle autoimmunologicznym. Mimo wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego, po wdrożeniu steroidoterapii uzyskano całkowitą remisję stanu zapalnego, a chory odniósł obiektywną korzyść z zastosowanej terapii i nadal pozostaje w aktywnej obserwacji bez cech wznowy choroby nowotworowej.

**Słowa kluczowe:** NDRP, zapalenie płuc, niwolumab

**ABSTRACT**

A case of 63-year-old patient with advanced non-small cell lung cancer after 1-line chemotherapy and after palliative radiotherapy due to the progression of cancer and superior vena cava syndrome is presented. Patient treated in the second line with immunotherapy — nivolumab. Treatment was complicated twice by autoimmune interstitial pneumonia. Despite the occurrence of a serious adverse event, after the introduction of steroid therapy, complete remission of inflammation was achieved, and the patient benefited objectively from the therapy used and remains in active observation without evidence of recurrence of cancer.

**Key words:** NSCLC, pneumonitis, nivolumab

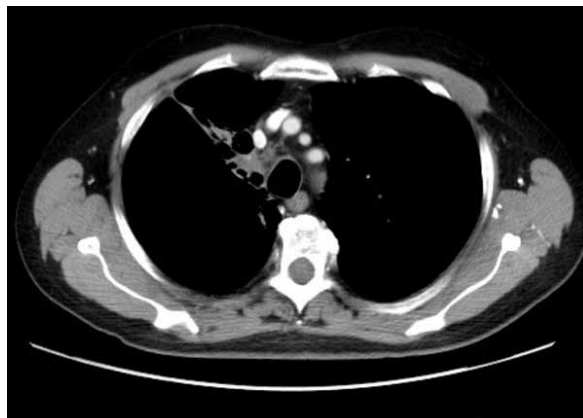
**Wstęp**

Rak płuca stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie z powodu wszystkich nowotworów złośliwych zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet. W 2012 roku według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w ciągu ostatnich lat odnotowano ponad 1,8 mln nowych przypadków zachorowań na raka płuca (co stanowi ok. 13% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory), natomiast zgonów z powodu raka płuca odnotowuje się ponad 1,5 mln rocznie [1].

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 80–85% wszystkich raków płuca, z czego tylko część chorych kwalifikuje się do leczenia operacyjnego lub do skojarzonego leczenia chemioradioterapią z intencją radykalną. U większości chorych z powodu zaawansowania choroby nowotworowej stosuje się chemioterapię. W wybranych grupach chorych (w przypadku obecności mutacji dla genu EGFR i ALK) istnieje możliwość zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie. W ostatnim czasie wykazano również skuteczność immunoterapii (anty PD1, PD-L1) zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia [2]. Profil



**Rycina 1.** Guz w płacie górnym dochodzący do śródpiersia, zmiany włóknisto-niedodmowe z płynem w prawej jamie opłucnowej (czerwiec 2017 r.)



**Rycina 2.** Częściowa regresja guza płuca prawego ze śladową ilością płynu w prawej jamie opłucnowej (PR) (sierpień 2018 r.)

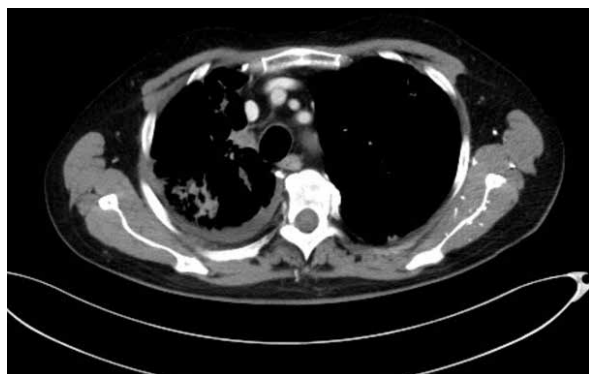
toksyczności leczenia w zdecydowany sposób różni się od wcześniejszych metod terapeutycznych, a związany jest głównie z reakcjami autoimmunologicznymi. Przy kwalifikacji chorych do tego typu leczenia należy pamiętać o możliwości wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych.

## Opis przypadku

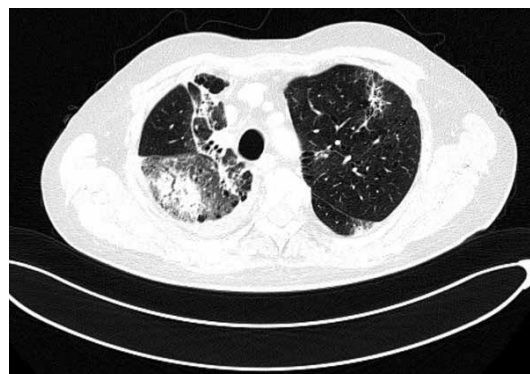
U 63-letniego chorego we wrześniu 2016 roku rozpoznano raka płaskonabłonkowego płuca prawego w stopniu klinicznego zaawansowania III B (T3N3M0). Chory był wówczas w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez obciążeń internistycznych. Palił papierosy (20/dobę) od 20. roku życia. W trakcie diagnostyki onkologicznej rozpoznano nadciśnienie tętnicze (włączono leki hipotensyjne) i cukrzycę typu 2 kontrolowaną lekami doustnymi. Z uwagi na stopień zaawansowania klinicznego, w tym zajęcie węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie prawej i lewej, wielkość samego guza płuca, chory nie kwalifikował się do leczenia radykalnego skojarzoną chemioradioterapią. Choremu zaproponowano chemioterapię. Leczenie rozpoczął w październiku 2016 roku (cisplatyna w połączeniu z winorelbina). Do stycznia 2017 roku podano 4 cykle chemioterapii w dawkach należnych, z dobrą tolerancją. W ocenie tomograficznej uzyskano częściową regresję (PR) guza płuca prawego i zmian węzłowych w śródpiersiu z całkowitą regresją węzłów chłonnych nadobojczykowych. Po 2 miesiącach od zakończenia chemioterapii w marcu 2017 roku zaobserwowano progresję — zespół żyły głównej górnej. Na podstawie badań obrazowych stwierdzono wzrost guza płuca prawego. Chory był napromieniany paliatywnie. Na obszar guza płuca prawego z marginesami podano 30 Gy w 10 frakcjach. Uzyskano dobry efekt terapeutyczny w postaci ustąpienia objawów zespołu żyły

głównej górnej, z regresją guza płuca potwierdzoną w badaniach obrazowych. Chory pozostawał w obserwacji, w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej (WHO 0). W kontrolnej tomografii klatki piersiowej w czerwcu 2017 roku uwidoczniono progresję w postaci licznych ognisk drobnoguzkowych w obu płucach — największe zmiany przerzutowe były w płacie dolnym płuca lewego o średnicy 2,5 cm, a w płacie górnym lewym — do 10 mm. Guz pierwotny płuca prawego nie wykazywał dynamiki. Jego średnica nie przekraczała 6 cm w największym wymiarze, natomiast obraz tomograficzny wykazał typowe zmiany włóknisto-niedodmowe po przebyłym napromienianiu. Ponadto stwierdzono węzły chłonne śródpiersia bez istotnej dynamiki, bez powiększonych węzłów chłonnych nadobojczykowych (ryc. 1).

Z uwagi na wcześniej przebyte leczenie (stan po chemioterapii pierwszej linii) i rozpoznanie histopatologiczne raka płaskonabłonkowego u chorego nie oznaczano zaburzeń molekularnych dla genu *EGFR* i *ALK*. Choremu zaproponowano immunoterapię w ramach wczesnego dostępu jako drugą linię leczenia [3, 4]. Chory rozpoczął leczenie niwolumabem w lipcu 2017 roku. Lek otrzymywał w dawce wynoszącej 240 mg *i.v.* podawany co 14 dni. Przez okres jednego roku do lipca 2018 roku leczenie przebiegało planowo, bez przerw i powikłań z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią spełniającą kryteria odpowiedzi częściowej (PR) (ryc. 2). W sierpniu 2018 roku z powodu infekcji górnych dróg oddechowych otrzymał od lekarza rodzinnego amoksylicylinę z kwasem klawulanowym. Z powodu infekcji nie podano kolejnej zaplanowanej dawki immunoterapii. W kontrolnej tomografii komputerowej uwidoczniono dalszą regresję zmian docelowych (targetowych). Chory kontynuował stosowanie niwolumabu. W listopadzie 2018 roku w kontrolnym badaniu tomografią komputerową poza dalszą regresją zmian ocenianych uwidoczniono obszar zmian naciekowych w mięszu



**Rycina 3.** Guz w płacie górnym prawym z towarzyszącymi masywnymi zmianami naciekowymi z możliwością zmian włóknistych w obu płucach, z towarzyszącym płynem w prawej jamie opłucnowej (styczeń 2019 r.) (okno śródpiersiowe)



**Rycina 4.** Guz w płacie górnym prawym z towarzyszącymi masywnymi zmianami naciekowymi z możliwością zmian włóknistych w obu płucach, z towarzyszącym płynem w prawej jamie opłucnowej (styczeń 2019 r.) (okno płucne)



**Rycina 5.** Guz płuca prawego z utrzymującą się częściową regresją, regresja widocznych w badaniu poprzednim zmian naciekowo-włóknistych, ze śladową ilością płynu w prawej jamie opłucnowej (kwiecień 2019 r.) (okno śródpiersiowe)



**Rycina 6.** Guz płuca prawego z utrzymującą się częściową regresją, regresja widocznych w badaniu poprzednim zmian naciekowo-włóknistych, ze śladową ilością płynu w prawej jamie opłucnowej (kwiecień 2019 r.) (okno płucne)

obu płuc, szczególnie w płatach dolnych i jęczyczku płata górnego płuca lewego. Obraz zmian radiologicznych korelował z objawami klinicznymi — u chorego doszło do pogorszenia stanu ogólnego, duszności, męczącego kaszlu. Włączono antybiotykoterapię w połączeniu ze sterydoterapią (metylprednizolon 140 mg/24 h *p.o.*), z redukcją dawki do 70 mg/24 h, a następnie 4 mg/24 h przez okres 4 tygodni. Uzyskano bardzo szybką poprawę stanu ogólnego. Z uwagi na ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony płuc odstąpiono od kontynuacji immunoterapii. Chory pozostawał w obserwacji. W badaniach obrazowych nie stwierdzano progresji choroby nowotworowej. W styczniu 2019 roku doszło do gwałtownego pogorszenia stanu ogólnego z dusznością wymagającą tlenoterapii. W badaniu tomografią komputerową klatki piersiowej uwidocznił ponownie masywne zmiany śródmiąższowe obu płuc (ryc. 3 i 4). U chorego wykonano dodatkowo badania serologiczne, posiewy i wymazy

w kierunku infekcji bakteryjnych, w tym atypowych i infekcji grzybiczych. W gazometrii stwierdzono graniczną hipoksemiczną niewydolność oddechową, a w badaniach czynnościowych układu oddechowego istotne upośledzenie jego funkcji, cechy łagodnej restrykcji objętościowej z umiarkowanym obniżeniem DLCO (badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach). Ponadto stwierdzono istotną desaturację do 89%. Nie zaobserwowano cech nadciśnienia płucnego. Rozpoznano ponowne śródmiąższowe zapalenie płuc na tle autoimmunologicznym. Włączono dożylnie metylprednizolon w dawce 2 mg/kg m.c. Po 5 dniach dawkę zredukowano i chory kontynuował sterydoterapię w postaci doustnej. Uzyskano ponownie szybką poprawę stanu ogólnego. Chory stosował sterydoterapię przez okres 4 miesięcy z uwagi na wcześniejsze reakcje na tle autoimmunologicznym ze strony tkanki płucnej i nawrót śródmiąższowego zapalenia płuc o zdecydowanie cięższym przebiegu. Ostatnią dawkę steroidu otrzymał

w maju 2019 roku. Chory pozostaje w ścisłej obserwacji. W kontrolnych badaniach obrazowych utrzymuje się częściowa dalsza regresja zmian guzowatych w obu płucach. Obecnie nie stwierdzono zmian śródmiąższowych (ryc. 5 i 6). Od 19 miesięcy chory nie otrzymuje immunoterapii, a także innego aktywnego leczenia onkologicznego. Jest w dobrym stanie sprawności ogólnej. Połączenie paliatywnej chemioterapii i radioterapii, a następnie immunoterapii pozwoliło na zdecydowane wydłużenie czasu przeżycia — od chwili rozpoznania zaawansowanego nowotworu płuca minęło już ponad 3 lata. Z klinicznego punktu widzenia istotne są ścisła obserwacja chorych poddawanych immunoterapii, szybkie działania mające na celu trafne zdiagnozowanie i leczenie działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie immunoterapii.

## Podsumowanie

Immunoterapia w ostatnim okresie staje się jedną z podstawowych metod leczenia raka niedrobnoko-

mórkowego płuca w stadium zaawansowania miejscowego i rozsiewu. Działania niepożądane występują stosunkowo rzadko, ale często przebieg mają ostry i niejednokrotnie stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. Stąd istotna jest znajomość możliwych powikłań i możliwość szybkiego i adekwatnego włączenia leczenia, co pozwala w istotny sposób wpłynąć na poprawę współczynnika terapeutycznego i bezpieczeństwo chorych leczonych immunoterapią.

## Piśmiennictwo

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. i wsp. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2015; 65 (2): 87–108.
2. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Caro R.B i wsp. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer *NEJM* 2019; 381: 2020–2031.
3. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P i wsp. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2015; 373: 123–135.
4. Leora H., 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). *JCO* 2017; 35: 3924–3933.