

Małgorzata Pieniżek^{1,2}, Barbara Radecka^{1,2}

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole

²Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Tadeusza Koszarowskiego, Opole

Dlaczego nie immunoterapia? Druga linia paliatywnego leczenia przerzutowego raka gruczołowego płuca

Why not immunotherapy? II line of palliative treatment of metastatic lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Małgorzata Pieniżek
 Opolskie Centrum Onkologii
 ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
 tel.: 77 441 60 90/91, faks: 77 441 60 03
 e-mail: pieniazgosia@interia.pl

STRESZCZENIE

W Polsce leczeniem z wyboru drugiej linii po niepowodzeniu chemioterapii przerzutowego gruczołowego raka płuca bez mutacji aktywującej *EGFR*, translokacji *ALK* i *ROS1* jest immunoterapia atezolizumabem lub niwolumabem. Niestety, nie wszyscy chorzy odnoszą korzyść z takiego leczenia. Alternatywę dla immunoterapii stanowi leczenie kojarzące chemioterapię z lekiem antyangiogennym, docetaksel z nintedanibem. W podjęciu decyzji terapeutycznej pomocna może być analiza biomarkerów odpowiedzi na immunoterapię. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego z przerzutowym gruczołowym rakiem płuca, z szybką progresją po chemioterapii opartej na cisplatynie, który odniósł znaczącą korzyść z leczenia docetakselem i nintedanibem. Przy kwalifikacji do leczenia najpierw podjęto próbę określenia korzyści z immunoterapii, a następnie przeanalizowano przebieg nawrotu choroby pod kątem potencjalnej odpowiedzi na skojarzenie chemioterapii z lekiem antyangiogennym.

Słowa kluczowe: nintedanib, immunoterapia, biomarker, niedrobnokomórkowy rak płuca

ABSTRACT

In Poland, atezolizumab or nivolumab is the treatment of choice for the second line after chemotherapy failure of metastatic lung cancer without *EGFR* activating mutation, *ALK* and *ROS1* translocation. Unfortunately, not all patients will benefit from such treatment. An alternative to immunotherapy is therapy that combines chemotherapy with an anti-angiogenic drug, namely docetaxel with nintedanib. The biomarkers analysis of response to immunotherapy may be helpful in making a therapeutic decision. This paper presents the case of a patient with disseminated adenocarcinoma of the lung with rapid progression after cisplatin-based chemotherapy, who benefited significantly from docetaxel and nintedanib treatment. When qualifying for treatment, firstly an attempt was made to determine the benefit of immunotherapy, and then the process of disease recurrence was analyzed for potential response to chemotherapy with anti-angiogenic factor.

Key words: nintedanib, immunotherapy, biomarker, non-small-cell lung cancer

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak płuca to główna przyczyna zgonów z powodu nowotworów zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, na świecie i w Polsce [1, 2]. W 50–60% przypadków choroba jest rozpoznawana w stadium rozsiewu, a 5-letnie przeżycia są udziałem zaledwie 6% chorych [1]. Immunoterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, które są inhibitorami punktów kontroli odpowiedzi układu

odpornościowego (ICI, *immune checkpoint inhibitor*), stała się przełomem, ponieważ w porównaniu z chemioterapią znacząco poprawiła rokowanie chorych na przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) przy jednocześnie mniejszej toksyczności [3–7]. Wytyczne ESMO (*European Society for Medical Oncology*) zalecają stosowanie immunoterapii u chorych na przerzutowego raka płuca bez mutacji aktywującej *EGFR* oraz translokacji *ALK* i *ROS1* niezależnie od eks-

presji liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed cell death protein ligand 1*) w drugiej linii leczenia paliatywnego, a poziom dowodowości i rekomendacji zaleceń jest najwyższy (IA) [8]. Co więcej, w ocenie według skali korzyści klinicznej ESMO (MCBS, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*) wartość immunoterapii w tym wskazaniu znajduje się na najwyższym (4. i 5.) poziomie [8]. Stąd immunoterapia z zastosowaniem przeciwciał anti-PD-1 (PD-1, *programmed cell death protein 1*) lub anti-PD-L1 jest obecnie standardem postępowania i leczeniem z wyboru w drugiej linii po niepowodzeniu chemioterapii. Jednocześnie wiadomo, że istnieje pewna grupa chorych, która nie odnosi korzyści z immunoterapii, a zastosowanie tej metody może wręcz pogorszyć ich rokowanie [9]. Dla takich chorych możliwe są inne opcje leczenia systemowego, jednak o niższym poziomie dowodowości [8].

Paliatywna terapia systemowa uogólnionego raka gruczołowego płuca bez mutacji aktywującej *EGFR* oraz translokacji *ALK* i *ROS1* w codziennej praktyce klinicznej w Polsce jest determinowana przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz kryteria programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [10, 11]. W pierwszej linii można zastosować pembrolizumab (przeciwciało anti-PD-1) przy silnej ($\geq 50\%$) ekspresji PD-L1, a w drugiej — atezolizumab (przeciwciało anti-PD-L1) lub docetaksel z nintedanibem (inhibitorem kinazy tyrozynowej o potrójnym mechanizmie działania) [4, 7, 10–12]. Dla immunoterapii pierwszej linii istnieje czynnik predykcyjny — silna ekspresja PD-L1 — i to on w głównej mierze determinuje decyzje terapeutyczne [4]. Uwarunkowania odpowiedzi na immunoterapię drugiej linii nie są tak dokładnie sprecyzowane. Aby jak najlepiej zdefiniować grupę chorych, która odniesie korzyść z immunoterapii, próbuje się określić wartość predykcyjną dobrze poznanych i łatwych do oceny klinicznej czynników prognostycznych, określanych mianem biomarkerów [9]. Dzięki nim można podjąć próbę określenia, kto potencjalnie nie skorzysta z leczenia atezolizumabem, i wówczas przeanalizować przesłanki do zastosowania docetakselu z nintedanibem.

W pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego w drugiej linii paliatywnego leczenia systemowego zastosowano docetaksel z nintedanibem, wraz z argumentacją dla tej decyzji terapeutycznej.

Opis przypadku

W grudniu 2018 roku u 63-letniego mężczyzny nieobciążonego chorobami współistniejącymi i nieodczuwającego żadnych dolegliwości wykonano rutynowe badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej. Radiogram ujawnił obecność krągłego cienia o średnicy 5 cm w płacie dolnym płuca prawego. W toku dalszej diagnostyki obecność guza potwierdzono w badaniu

tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, a w bronchoskopii nie zaobserwowano zmian wewnątrzskrzelowych o morfologii rozrostowej. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono zmian sugerujących przerzuty. Rezerwy wentylacyjne w badaniu spirometrycznym były w zakresie normy. W badaniu cytologicznym popłuczyn oskrzelowych nie odnotowano obecności komórek nowotworowych. Chory został skierowany do leczenia operacyjnego. Przed operacją nie wykonano badania przezoskrzelowej biopsji śródpiersia pod kontrolą USG (EBUS, *endobronchial ultrasound*), kierując się prawidłowym obrazem węzłów chłonnych w badaniu TK klatki piersiowej, pomimo znacznej wielkości guza w płucu. Nie wykonano również badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*), ale nie we wszystkich wytycznych jest ono uwzględnione jako obligatoryjne, a jedynie zalecane w standardowym postępowaniu. W dniu 11 stycznia 2019 roku w drodze wideotorakoskopii (VATS, *video-assistant thoracic surgery*) wykonano lobektomię dolną prawą z limfadenektomią. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego rozpoznano raka gruczołowego z czynnością neuroendokrynną w stopniu pT2N1 (guz o wymiarach $4,4 \times 3,7 \times 4,7$ cm, 1 węzeł chłonny z 12 przebadanych z przerzutem raka); marginesy cięcia chirurgicznego były wolne od komórek nowotworowych (resekcja R0). Po operacji chory został skierowany do Opolskiego Centrum Onkologii, gdzie z uwagi na zaawansowanie zastosowano uzupełniającą chemioterapię według schematu PN (cisplatyna, winorelbina), podając w okresie 26.02–17.04 2019 roku 3 cykle z sumaryczną dawką cisplatyny 300 mg/m^2 . Już niespełna 2 miesiące po zakończeniu chemioterapii w rutynowo wykonanym TK klatki piersiowej stwierdzono zmiany o niejasnym charakterze w łożu pooperacyjnej, wymagające zdaniem radiologa kontrolnego badania. Chory nie odczuwał dolegliwości ze strony układu oddechowego, więc kolejne badanie obrazowe wykonano po kolejnych 2 miesiącach. Stwierdzono wówczas liczne przerzuty w obu płucach o średnicy do 73 mm. Przeprowadzono badania molekularne — nie stwierdzono mutacji aktywującej w genie *EGFR* ani rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*, a ekspresja PD-L1 była ujemna. W trakcie oczekiwania na wyniki pojawiły się objawy kliniczne — uporczywy kaszel i duszność już przy niewielkim wysiłku, które szybko narastały. Masa ciała była zachowana, pogorszył się jednak stan sprawności chorego. W chwili kwalifikacji do leczenia stopień sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) określono jako 2. W badaniu przedmiotowym stwierdzono obecność guza o średnicy 50 mm w okolicy blizny pooperacyjnej, a w TK klatki piersiowej zaobserwowano liczne zlewające się ze sobą przerzuty, przechodzące na ścianę klatki piersiowej (ryc. 1). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczną niedokrwistość (hemoglobina $11,9 \text{ g/dl}$, wyraźnie pod-



Rycina 1. Płuco prawe o zmniejszonej objętości. W płucu prawym i opłucnej po stronie prawej widoczne są liczne zlewające się ze sobą zmiany przerzutowe, przechodzące na mięśnie klatki piersiowej

wyższe stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*; $1,5 \times$ górna granica normy) i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*; $10 \times$ górna granica normy). Parametry układu białokrwinkowego były prawidłowe, a obliczone wskaźniki stosunku liczby neutrofilów do limfocytów (NLR, *neutrophil-lymphocyte ratio*) i jego pochodnej (dNLR, *derived neutrophil-lymphocyte ratio*) wynosiły odpowiednio 2,8 i 1,41.

Decydując o wyborze leczenia systemowego, brano pod uwagę fakt, że progresja choroby nastąpiła w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii uzupełniającej z cisplatyną, a zatem wcześniejsze leczenie nie miało charakteru radykalnego. Należy zaznaczyć, że tacy chorzy byli włączani do badań klinicznych z zastosowaniem immunoterapii lub chemioterapii z czynnikiem antyangiogennym. Ze względu na dużą dynamikę i dużą masę nowotworu, brak ekspresji PD-L1, stan sprawności według ECOG 2 oraz podwyższone stężenia LDH i CRP uznano, że prawdopodobieństwo uzyskania przez chorego korzyści z immunoterapii jest niewielkie i zastosowano docetaksel z nintedanibem. Nie stwierdzono przeciwwskazań do takiego leczenia — wywiad w kierunku incydentów zakrzepowo-zatorowych był ujemny, wartości ciśnienia tętniczego w domowych pomiarach pozostawały w granicach normy, a po wcześniejszym leczeniu cisplatyną obserwowano jedynie nieznaczne zaburzenia tętna w obrębie stóp. Terapię docetakselem i nintedanibem rozpoczęto 18 października 2019 roku. Po pierwszym cyklu chory zgłosił poprawę samopoczucia, ustąpienie kaszlu i duszności, guz w okolicy bliżny pooperacyjnej się wycofał, a w badaniu TK wykonanym

po 2 miesiącach leczenia stwierdzono wyraźną regresję zmian nowotworowych (ryc. 2). Do dnia 26 lutego 2020 roku chory otrzymał 6 cykli leczenia skojarzonego, a obecnie kontynuuje monoterapię nintedanibem. Nie odczuwa dolegliwości ze strony układu oddechowego. W badaniach obrazowych utrzymuje się stabilny obraz zmian nowotworowych, a zmiany niedodmowe się wycofały (ryc. 3). Czas leczenia to aktualnie 9 miesięcy. Tolerancja leczenia jest dobra; poza osłabieniem w stopniu 1 i przejściowym wzrostem stężeń aminotransferaz



Rycina 2. Wyraźna regresja zmian nowotworowych w porównaniu z badaniem sprzed leczenia



Rycina 3. Stabilny obraz zmian nowotworowych w płucu prawym

do stopnia 2 według CTCAE (*Common Terminology Criteria of Adverse Events*) v. 4.0 nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych.

Dyskusja

Podjmując decyzję o wdrożeniu immunoterapii, warto przeanalizować szanse uzyskania odpowiedzi na to leczenie. Pomocne mogą być biomarkery oceniane przed rozpoczęciem terapii, które można podzielić na 3 grupy: wskaźniki związane z guzem pierwotnym, czynniki kliniczne związane z chorym i chorobą nowotworową oraz markery krążące we krwi.

W warunkach polskich jedyną cechą pierwotnego guza mającą zastosowanie jako czynnik predykcyjny w praktyce klinicznej jest ekspresja PD-L1. W analizie podgrup badania OAK, w którym porównano atezolizumab z docetakselem w populacji wcześniej leczonych chorych, wykazano ścisłą zależność między skutecznością atezolizumabu a stopniem ekspresji PD-L1. Największą korzyść w postaci wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) uzyskiwali chorzy z najwyższą ekspresją PD-L1 [mediana OS 20,5 miesiąca; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) od 17,5 do wartości niemożliwej do oceny vs. 8,9 miesiąca; 95% CI 5,6–11,6; wskaźnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,41; 95% CI 0,27–0,64 (grupa chorych z najwyższą ekspresją PD-L1 vs. grupa z najniższą lub nieoznaczalną ekspresją PD-L1) [7].

W dalszej kolejności warto przeanalizować proste w ocenie parametry kliniczne związane z chorym i samą chorobą nowotworową. Przydatnymi kryteriami klinicznymi związanymi z procesem rozrostowym są masa nowotworu (liczba przerzutów) oraz lokalizacja. Dane wskazują że chorzy z więcej niż dwoma przerzutami i lokalizacją w wątrobie i mózgu rzadziej osiągają korzyść z leczenia przeciwciałami anti-PD-1 i anti-PD-L1 [9].

Spośród czynników zależnych od chorego najistotniejsze znaczenie kliniczne mają stan sprawności (PS, *performance status*) według ECOG i stopień odżywienia [9, 13]. Oba mają fundamentalne znaczenie przy kwalifikacji do każdego typu leczenia systemowego. W badaniach klinicznych III fazy dla immunoterapii uczestniczyli wyłącznie chorzy w bardzo dobrym lub dobrym stanie ogólnym (PS wg ECOG 0 i 1). Badania rzeczywistej populacji (RWD, *real world data*) dostarczają jednak wartościowych informacji odnośnie do korelacji pomiędzy stanem sprawności a odpowiedzią na immunoterapię i wykazują, że chorzy w gorszym stopniu sprawności (PS wg ECOG 2) osiągnęli wyraźnie krótsze przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression free survival*) oraz OS, niż wynikało to z badań rejestracyjnych [13]. U chorych leczonych ICI kacheksja nowotworowa jest powiązana z krótszym czasem przeżycia (mediana

OS 22,4 miesiąca; 95% CI 16,6–NR vs. 17,1 miesiąca; 95% CI 13,5–22,4 vs. 8,0 miesięcy; 95% CI 3,9–18,4, odpowiednio dla niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka kacheksji; $p < 0,001$) [14]. W populacji chorych z wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) zaobserwowano poprawę OS i PFS po leczeniu ICI w porównaniu z chorymi z niskim BMI (OS: HR = 0,62; 95% CI 0,55–0,71; $p < 0,0001$; $I^2 = 26,3\%$; $p = 0,202$; PFS: HR = 0,71; 95% CI 0,61–0,83; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,591$) [15].

U chorych na nowotwory często występują odchylenia parametrów laboratoryjnych typowe dla przewlekłego stanu zapalnego [16]. Przypuszcza się, że złożony system mechanizmów zapalnych może być odpowiedzialny za oporność na immunoterapię [16]. Parametry morfotyczne, takie jak podwyższony poziom leukocytów, neutrocytów, obniżony poziom limfocytów, niedokrwistość (hemoglobina < 10 g/dl) czy nadpłytkowość, a także wskaźniki pochodne, jak $NLR > 5$ czy $dNLR > 3$, korelują z natężeniem stanu zapalnego oraz dobrze identyfikują grupę chorych opornych na leczenie ICI [16]. Parametry biochemiczne skorelowane z przewlekłym stanem zapalnym to stężenia CRP i LDH powyżej normy oraz stężenie albumin poniżej normy [16–19]. Wykazano, że albuminy $< 3,5$ g/dl, LDH powyżej górnej granicy normy i CRP > 10 mg/l są związane z gorszą odpowiedzią na ICI [16–19].

Omówione biomarkery bywają wykorzystywane do tworzenia indeksów prognostycznych, które pomagają przewidywać korzyść z leczenia ICI [9, 13]. Przykładem takich indeksów jest LIPI Score, oparty na dNLR i LDH, zmodyfikowany Glasgow Score, uwzględniający stężenia albumin i CRP, czy Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score), wyliczany na podstawie dNLR, LDH i albumin [16, 18–20]. Inne kojarzą parametry morfotyczne i biochemiczne z liczbą przerzutów, np. wskaźnik Royal Marsden Hospital, obliczany w zależności od stężeń albumin, LDH i liczby zmian przerzutowych [17]. Wartość tego indeksu jest skorelowana z OS i PFS chorych na przerzutowego raka płuca wcześniej leczonych chemioterapią, a następnie immunoterapią [20].

W Polsce nie ma możliwości oceniania w codziennej praktyce takich biomarkerów z krwi, jak obciążenie mutacyjne (TMB, *tumor mutation burden*) w krążących we krwi komórkach nowotworowych, liczba supresyjnych komórek mieloidalnych (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*) czy obecność niedojrzałych neutrofilów o profilu CD15+CD244–CD16low [21, 22]. Tym bardziej więc warto korzystać z opisanych wcześniej parametrów klinicznych oraz opartych na nich indeksów prognostycznych.

Dysponujemy także danymi, które nie potwierdzają związków pomiędzy wspomnianymi parametrami a skutecznością ICI. Korzyść z immunoterapii potwierdzono bowiem nie tylko u chorych z ekspresją PD-L1,

ale również u tych, u których ekspresji PD-L1 nie zaobserwowano [5, 7]. A zatem ekspresja PD-L1 jest pozytywnym czynnikiem predykcyjnym, ale jej brak nie ma już takiego znaczenia. W analizie *post-hoc* badania OAK wykazano, że korzyść w zakresie OS dla leczenia atezolizumabem jest niezależna od takich czynników, jak wielkość i liczba przerzutów, stężenie LDH oraz czas do progresji po pierwszej linii leczenia [23]. Badanie PePS 2 natomiast wykazało, że również chorzy w stopniu sprawności 2 według ECOG odnoszą korzyść z immunoterapii w zakresie OS [24]. Warto również zauważyć, że czynniki uznawane w piśmiennictwie za biomarkery to jednocześnie czynniki prognostyczne przerzutowego NDRP. Analizując wyniki badań rejestracyjnych dla immunoterapii stosowanej w drugiej linii leczenia, zauważono, że krzywe przeżycia dla chorych leczonych immunoterapią czy docetaksemem w pierwszych 3 miesiącach się pokrywają, separacja następuje zaś później [5–7]. Może to sugerować, że biomarkery definiują grupę o złym rokowaniu, która nie odnosi korzyści zarówno z immunoterapii, jak i z chemioterapii.

U prezentowanego chorego odnotowano zarówno pozytywne biomarkery odpowiedzi na immunoterapię (dobry stan odżywienia, poziom hemoglobiny > 10 g/dl, dNLR < 3, NLR < 5, prawidłowe stężenie albumin, przerzuty zlokalizowane wyłącznie w płucach), jak i negatywne (brak ekspresji PD-L1, duża masa nowotworu, podwyższone stężenia CRP i LDH oraz PS 2 według ECOG). Występowanie pozytywnych, jak również negatywnych biomarkerów odpowiedzi na ICI powoduje niepewność odnośnie do korzyści z immunoterapii. W takiej sytuacji w procesie decyzyjnym warto przeanalizować przesłanki za wdrożeniem leczenia o innym mechanizmie działania.

Wątpliwości dotyczące znaczenia predykcyjnego pewnych czynników prognostycznych w paliatywnym leczeniu systemowym stały się przyczynkiem do powstania nowej koncepcji agresywnej choroby nowotworowej, przebiegającej z dużą dynamiką (nagle pojawienie się i szybkie narastanie objawów, wczesne wystąpienie przerzutów). W takim przypadku charakterystyczne są brak odpowiedzi na chemioterapię, nieuzyskanie kontroli choroby i krótki czas do progresji (TTP, *time to progression*) [24]. Agresywną chorobę determinuje przede wszystkim niekorzystna patofizjologia, a nie związane z chorem niekorzystne czynniki rokownicze. Znaczącą rolę w szczególnie agresywnym przebiegu raka przypisuje się hipoksji i powiązanemu z nią czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Ma on zdolność immunomodulacji środowiska nowotworu, między innymi poprzez zwiększenie rekrutacji makrofagów M2 przyspieszających wzrost guza [25]. Uzasadnia to biologicznie skojarzenie inhibitora VEGF z chemioterapią [12]. Z badania LUME-Lung 1, w którym porównano tera-

pię docetaksemem z nintedanibem oraz docetaksemem z placebo w leczeniu drugiej linii, wiemy, że nintedanib przynosi największą korzyść chorym na raka gruczołowego, u których nawrót choroby nastąpił w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pierwszej linii z cisplatyną (mediana OS 10,9 vs. 7,9 miesiąca — grupa chorych leczona docetaksemem z nintedanibem vs. grupa chorych leczona docetaksemem z placebo; HR 0,75; 95% CI 0,60–0,92; p = 0,0073) [12]. Dalsza analiza tej grupy, przeprowadzona w odniesieniu do różnych punktów odcięcia, wykazała, że największą korzyść w zakresie OS odnieśli chorzy, u których czas od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii (TSFLT, *time since start of first-line therapy*) był krótszy niż 5 lub 6 miesięcy, czas od zakończenia leczenia pierwszej linii (TEFLT, *time since end of first-line therapy*) — krótszy niż 3 lub 6 miesięcy, a najlepszą odpowiedzią na pierwszą linię leczenia była progresja (PD-FLT, *progression disease as best response to first-line therapy*) [25]. Warto podkreślić, że wartości TSFLT i TEFLT korespondują z przyjętą ogólnie w onkologii definicją platynooporności, która ma zastosowanie w drobnokomórkowym raku płuca czy raku jajnika.

Przebieg obserwacji klinicznej może budzić wątpliwości co do właściwej oceny zaawansowania choroby przed leczeniem operacyjnym. Jednak resekcja R0 guza płuca z limfadenektomią, przeprowadzona, zanim chory trafił pod opiekę onkologów klinicznych, wskazywała na chorobę o niskim zaawansowaniu. Nawrót choroby w krótkim czasie od zakończenia uzupełniającej chemioterapii świadczy o bardzo dużej dynamice raka. Zmiany widoczne w pierwszym badaniu TK po zakończeniu chemioterapii były opisane jako niejednoznaczne, jednak dalsza obserwacja wskazuje, że już wówczas mieliśmy do czynienia z aktywną chorobą nowotworową. Niezależnie jednak od tego, który moment obserwacji uznamy za udokumentowany nawrót choroby, odstępy czasowe wskazują, że chory należy do podgrupy zdefiniowanej jako odnosząca największą korzyść z dołączenia nintedanibu do docetakselu.

Podsumowanie

Dobór optymalnej paliatywnej terapii systemowej drugiej linii uogólnionego gruczolaka bez określonych mutacji pozostaje wyzwaniem, przede wszystkim za sprawą braku jasno określonych czynników predykcyjnych. Analizowano wiele biomarkerów, które mogłyby zróżnicować chorych odnoszących (lub nie) korzyść z immunoterapii (*responders* i *non-responders*). Jednak żaden z nich nie okazał się, jak dotąd, wystarczająco dobrym czynnikiem determinującym decyzję terapeutyczną. Wieloczynnikowe indeksy prognostyczne mogą poprawić dobór chorych do immunoterapii w codziennej praktyce. Niewątpliwie przy podejmowaniu decyzji pożądana jest analiza czasu do wystąpienia wznowy i rodzaju odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii z cisplatyną, aby można było wskazać

chorych, dla których właściwym leczeniem jest chemioterapia skojarzona z czynnikiem antyangiogennym.

Piśmiennictwo

1. www.cancer.net (dostęp: 25.03.2020).
2. www.onkologia.org.pl (dostęp: 25.03.2020).
3. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. i wsp. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1823–1833.
4. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. i wsp. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 537–546.
5. 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.
6. 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.
7. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. i wsp. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–265.
8. Planchard D., Popat S., Kerr K. i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (supl. 4).
9. Ferrara R., Mezquita L., Texier M. i wsp. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 1543–1552.
10. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i wsp. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol. Clin. Pract.* 2019; 15.
11. https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne_zatacznik_b6 (dostęp: 25.06.20).
12. Reck M., Kaiser R., Mellemaard A. i wsp. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 143–155.
13. Passaro A., Spitaleri G., Gyawali B. i wsp. Immunotherapy in non-small-cell lung cancer patients with performance status 2: clinical decision making with scant evidence. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37: 1863–1867.
14. Turcott J.G., Martinez-Samano J.E., Cardona A.F. i wsp. The role of a cachexia grading system in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy: implications for survival [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Nutr. Cancer* 2020; 1–8.
15. An Y., Wu Z., Wang N. i i wsp. Association between body mass index and survival outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J. Transl. Med.* 2020; 18: 235.
16. Mezquita L., Auclin E., Ferrara R. i wsp. Association of the lung immune prognostic index with immune checkpoint inhibitor outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2018; 4: 351–357.
17. Garrido-Laguna I., Janku F., Vaklavas C. i wsp. Validation of the Royal Marsden Hospital prognostic score in patients treated in the Phase I Clinical Trials Program at the MD Anderson Cancer Center. *Cancer* 2012; 118: 1422–1428.
18. Bigot F., Castanon E., Baldini C. i wsp. Prospective validation of a prognostic score for patients in immunotherapy phase I trials: The Gustave Roussy Immune Score (GRIm-Score). *Eur. J. Cancer* 2017; 84: 212–218.
19. Jin J., Hu K., Zhou Y., Li W. Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12: e0184412.
20. Minami S., Ihara S., Ikuta S. i wsp. Gustave Roussy Immune Score and Royal Marsden Hospital Prognostic Score are biomarkers of immune-checkpoint inhibitor for non-small cell lung cancer. *World J. Oncol.* 2019; 10: 90–100.
21. Rossi G., Russo A., Tagliamento M. i wsp.. Precision medicine for NSCLC in the era of immunotherapy: new biomarkers to select the most suitable treatment or the most suitable patient. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1125.
22. Mezquita L., Preeshagul I., Auclin E. i wsp. MA07.02 early change of dNLR is correlated with outcomes in advanced NSCLC patients treated with immunotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2020; 14 (10).
23. Gandara D.R., Reck M., Morris S. i wsp. Fast progression in patients treated with a checkpoint inhibitor (cpi) vs chemotherapy in OAK, a phase III trial of atezolizumab (atezo) vs docetaxel (doc) in 2L+ NSCLC [abstract LBA1]. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (supl. 10).
24. Middleton G., Brock C., Summers Y. i wsp.: Pembrolizumab in performance status 2 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): results of the PEPS2 trial. Presented at the European Society of Medical Oncology Meeting, Munich, Germany, October 19–23, 2018 (abstr. 1384PD).
25. Reck M., Kerr K.M., Grohé C. i wsp. Defining aggressive or early progressing nononcogene-addicted non-small-cell lung cancer: a separate disease entity? *Future Oncol.* 2019; 1: 1363–1383.