

Kinga Winiarczyk

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Immunoterapia w drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Second line immunocompetent drugs treatment of non-small cell lung cancer — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Kinga Winiarczyk
Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
e-mail: kinga.winiarczyk@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie. Immunoterapia stała się przełomem znacząco poprawiając rokowanie chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuca w IV stopniu zaawansowania leczonym niwolumabem w drugiej linii leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, druga linia leczenia, immunoterapia

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in Poland and in the world. Immunotherapy has become a breakthrough, significantly improving the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer. This publication presents a case of a patient diagnosed with stage IV squamous cell carcinoma treated with nivolumab in the second line of treatment.

Key words: non-small cell lung cancer, second line treatment, immunotherapy

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 314-316

Wstęp

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie. W 50–60% przypadków choroba jest rozpoznawana w IV stopniu klinicznego zaawansowania, a 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych wynosi około 6%. Immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, którymi są inhibitory receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-1, *programmed death 1*) oraz jego liganda (PD-L1, *programmed death ligand 1*), stała się przełomem, ponieważ znacząco poprawiła rokowanie u chorych z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP) w porównaniu ze standardową chemioterapią przy jednocześnie mniejszej toksyczności.

Opis przypadku

58-letni chory zgłosił się do Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowego Instytutu Badawczego w lipcu 2019 roku z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca lewego w stopniu zaawansowania klinicznego T4N1M0. Chory w wywiadzie potwierdził 40 paczkołat, przebyty udar niedokrwienny mózgu w 2014 roku oraz przebytą plastykę zastawki aortalnej w 2015 roku i że od tego momentu przewlekłe przyjmuje leczenie przeciwnadciężenne. Diagnostyka przyjmuje leczenie przeciwnadciężenne. Diagnostyka prowadzona była z powodu utraty masy ciała około 16 kg w ciągu 3 miesięcy. W wykonanym w maju 2019 roku badaniu tomografii komputerowej opisano centralnie przy oskrzeli górnopłatowym lewym guz wielkości 28 × 28 mm, który dolnym biegunem sięga oskrzela

głównego lewego przyśrodkowo i ściśle przylega do naczyń płucnych, tworząc konglomerat z powiększonymi węzłami węzła lewej. Na podstawie wycinków pobranych w trakcie bronchofiberoskopii rozpoznano raka płaskonabłonkowego. Chory był konsultowany torakochirurgicznie, jednak z uwagi na nacieki dużych naczyń oraz przebyty zabieg kardiochirurgiczny został zdyskwalifikowany od leczenia operacyjnego. Po konsultacji w zespole wielodyscyplinarnym w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego (NIO-PIB) został zakwalifikowany do leczenia skojarzonego chemioradioterapią. Z uwagi na opisywany w badaniu tomografii komputerowej obszar niedodmy uniemożliwiający precyzyjne zaplanowanie obszaru radioterapii zdecydowano o zastosowaniu leczenia sekwencyjnego. W momencie kwalifikacji do leczenia chory był w stanie sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 1. W okresie od 1 do 29 sierpnia 2019 roku otrzymał dwa cykle chemioterapii w schemacie cisplatyna 75 mg/m² w pierwszym dniu w skojarzeniu z winorelbina 30 mg/m² w pierwszym i ósmym dniu. Po dwóch kursach chemioterapii chorego ponownie skierowano na konsultację radioterapeutyczną. W wykonanym w trakcie planowania do radioterapii badaniu tomografii komputerowej wysunięto podejrzenie progresji choroby w postaci zmiany przerzutowej w drugim płucu. Po przeanalizowaniu obrazu radiologicznego w zespole radiologów NIO-PIB potwierdzono progresję choroby. Chory ponownie był omawiany na posiedzeniu wielodyscyplinarnym, gdzie 16 września 2019 roku został zakwalifikowany do immunoterapii w drugiej linii leczenia. W trakcie kwalifikacji do leczenia chory pozostawał w dobrym stanie sprawności ECOG 1, nie prezentował objawów toksyczności stosowanego wcześniej leczenia. W dniu 26 września 2019 roku chory otrzymał pierwszy wlew niwolumabu w dawce 240 mg w dawkowaniu co 14 dni. W pierwszej ocenie radiologicznej wykonanej w grudniu 2019 roku uzyskano odpowiedź spełniającą kryteria odpowiedzi częściowej (PR, *partial response*) według kryteriów RECIST 1.1 (ryc. 1). Chory kontynuował leczenie, pozostając w dobrym stanie sprawności, nie zgłaszał żadnych dolegliwości. W sierpniu 2020 roku w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano cechy niedoczynności tarczycy — TSH wynosiło 85,59 uIU/ml, fT3 < 0,72 pg/ml, fT4 < 0,04 ng/dl. Ponadto chory zaczął zgłaszać nasilone zmęczenie, wzmogoną senność, uczucie zimna oraz okresowe zaparcia. Z uwagi na zgłaszane dolegliwości w korelacji z wynikami badań laboratoryjnych zalecono przyjmowanie lewotyroksyny w dawce 50 mcg raz dziennie. Uzyskano poprawę parametrów laboratoryjnych (TSH — 40,95 uIU/ml, fT3 — 1,59 pg/ml, fT4 — 0,82 ng/dl) oraz ustąpienie większości objawów. Chory kontynuował leczenie niwolumabem oraz regularnie przyjmował lewotyroksynę. W styczniu 2021 roku ponownie zaobserwowano wzrost stężenia TSH do wartości

89,01 uIU/ml, fT3 — 0,38 pg/ml, fT4 — 0,04 ng/dl, zalecono więc wówczas zwiększenie dawki lewotyroksyny do 75 mcg raz na dobę, uzyskując stopniową poprawę w zakresie badań laboratoryjnych. W regularnie wykonywanych badaniach obrazowych zgodnie z zaleceniami programu lekowego utrzymywała się częściowa regresja zmian. W badaniu TK z marca 2021 roku opisano wzrost zmian docelowych (targetowych) spełniający kryteria progresji choroby według RECIST 1.1. Zakończono leczenie niwolumabem. Z uwagi na dobry stan sprawności chory został zakwalifikowany do chemioterapii drugiej linii — docetaksel w monoterapii 75 mg/m². W dniu 18 marca 2021 roku chory otrzymał pierwszy cykl. Obecnie kontynuuje leczenie, pozostając w dobrym stanie sprawności. W kwietniu zaplanowana jest ocena odpowiedzi na terapię.

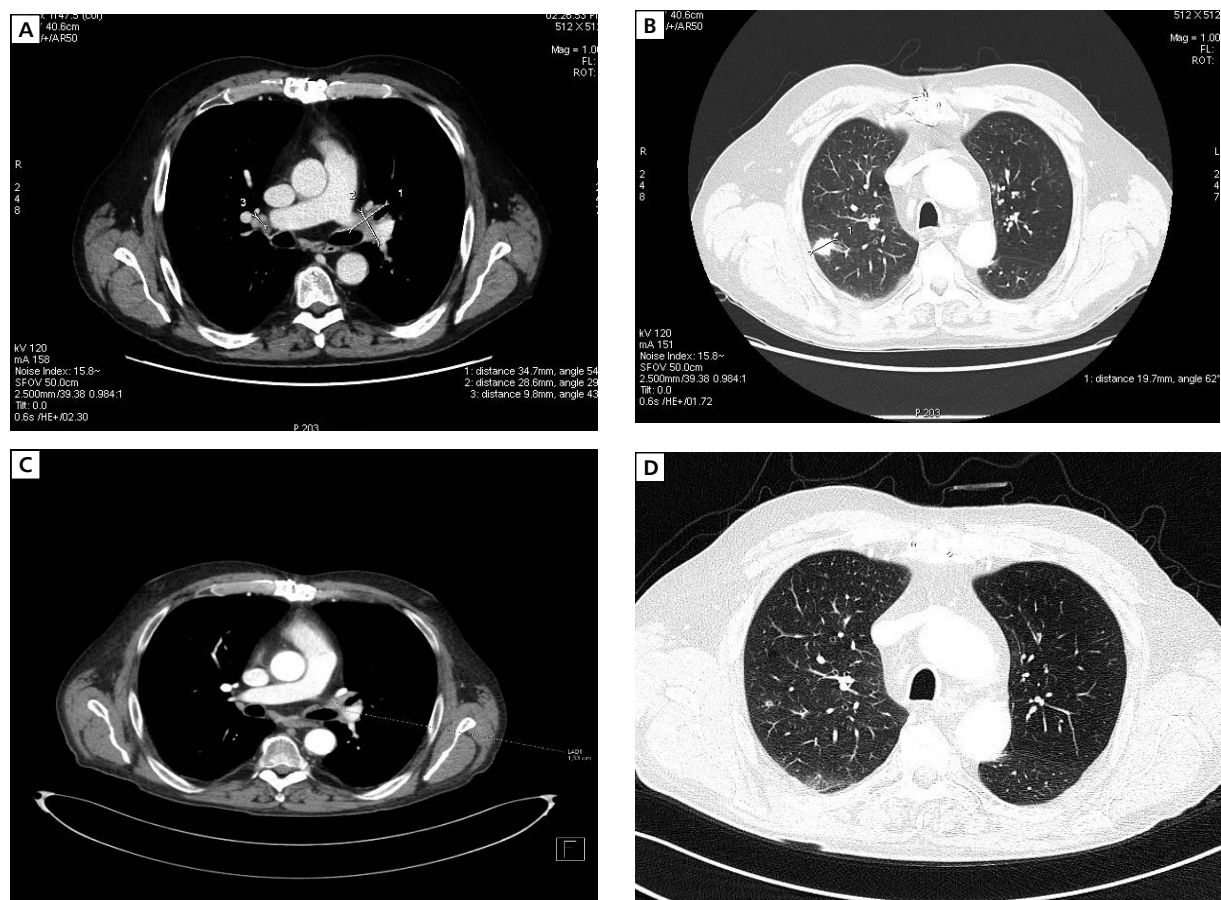
Podsumowanie

W drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca niezależnie od ekspresji PD-L1 wykazano skuteczność niwolumabu i atezolizumabu. Wyniki badań I i II fazy wykazały aktywność niwolumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z medianą czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w badaniu I fazy — 14,9 miesiąca i odsetkiem obiektywnych odpowiedzi 17% [1]. W badaniu II fazy odsetek odpowiedzi wyniósł 15,5%, a mediana OS — 8,2 miesiąca [2]. Wyniki tych badań stały się podstawą do przeprowadzenia badań III fazy z losowym doбором chorych — CheckMate 017 i CheckMate 057. W badaniu CheckMate 017 brało udział 227 chorych na płaskonabłonkowego raka płuca po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia [3]. Chorzy byli losowo przydzielani do ramienia z niwolumabem 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub do ramienia z docetakselem 75 mg/m² co 21 dni. Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite. Mediana OS w grupie niwolumabu wynosiła 9,2 miesiąca wobec 6 miesięcy w grupie chemioterapii. Ryzyko zgonu było o 41% niższe w grupie przyjmującej niwolumab w stosunku do grupy kontrolnej. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 3,5 wobec 2,8 miesiąca.

Opisany przypadek chorego potwierdził skuteczność leczenia niwolumabem w drugiej linii leczenia. Czas do progresji choroby u prezentowanego chorego wyniósł 18 miesięcy. Działania niepożądane związane z leczeniem nie były nasilone, akceptowalne i leczone adekwatnie do ich nasilenia.

Konflikt interesów

Autorka zgłasza brak konfliktu interesów.



Rycina 1. Odpowiedź na leczenie niwolumabem po 3 miesiącach leczenia

Piśmiennictwo

1. Gettinger S, Horn L, Gandhi L, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2004–2012, doi: [10.1200/jco.2014.58.3708](https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.3708).
2. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(3): 257–265, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9), indexed in Pubmed: [25704439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704439/).