

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

2020, tom 6, suplement F



**Pembrolizumab
w niedrobnokomórkowym raku płuca**

Pod redakcją
Macieja Krzakowskiego

ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ — EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Redaktor Naczelny

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. med. Andrzej Kawecki
prof. dr hab. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. med. Krzysztof Składowski
prof. dr hab. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr med. Joanna Didkowska
dr hab. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr med. Beata Jagielska
dr med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. med. Arkadiusz Jezierski
prof. dr hab. med. Jan Kornafel
prof. dr hab. med. Jan Kulpa
prof. dr hab. med. Radziław Kordek

dr hab. med. Maria Litwiniuk
dr med. Aleksandra Łacko
prof. Ruggero De Maria (Rome, Italy)
dr Mario Mandala (Bergamo, Italy)
dr hab. med. Radosław Mądry
dr med. Janusz Meder
dr hab. med. Sergiusz Nawrocki
prof. dr hab. med. Włodzimierz Olszewski
prof. dr hab. med. Maria Podolak-Dawidziak
dr hab. med. Barbara Radecka
prof. dr hab. med. Tadeusz Robak
prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski
prof. dr hab. med. Piotr Rutkowski
dr hab. med. Ewa Sierko
dr Silvia Stacchiotti (Milan, Italy)
dr Ryszard Szydło (London, UK)
prof. dr hab. med. Jerzy Walecki
prof. dr hab. med. Jan Walewski
prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
prof. dr hab. med. Marek Wojtukiewicz
dr Agnieszka Wozniak (Leuven, Belgium)
prof. Christoph Zielinski (Vienna, Austria)

Redaktor Prowadzący

Izabela Hallmann

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450–1646) jest czasopismem wydawanym 6 razy w roku przez:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80–180 Gdańsk
Tel.: (58) 320 94 94, faks: (58) 320 94 60
e-mail: redakcja@viamedica.pl,
<http://www.viamedica.pl>, wap.viamedica.pl



Adres Redakcji

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@pib-nio.pl

Prenumerata

Cena prenumeraty elektronicznej wynosi 75 zł dla odbiorców indywidualnych, natomiast cena prenumeraty elektronicznej dla instytucji wynosi 150 zł.

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przysyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Bank BGŻ BNP Paribas SA
24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica; dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/about/legalNote>

Zasady edycji i informacje dla autorów: wszelkie informacje dotyczące zakresu tematycznego pisma, zasad deponowania prac, przebiegu procesu recenzji i publikacji tekstów zamieszczono na stronie internetowej <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk>



ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2020, tom 6, supl. F

WPROWADZENIE (INTRODUCTION)

Maciej Krzakowski F1

PRACE KAZUISTYCZNE (CASE REPORTS)

Zastosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab in first-line treatment in non-small cell lung cancer

Paweł Badurak F3

Skuteczna odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u niepalącej tytoniu pacjentki

z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuca

An effective response to pembrolizumab in a non-smoking patient with advanced lung adenocarcinoma

Robert Kieszko F5

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta z rakiem płuca w stadium rozsiewu

Long-term response to pembrolizumab therapy in a disseminated lung cancer patient

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska, Karolina Łopacka-Szatan F10

Pembrolizumab jako opcja terapii pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab as a first-line therapy option in advanced non-small cell lung cancer

Agata Chrzanowska-Kapica F13

Długotrwała odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u pacjentki

z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca

Prolonged response to treatment with pembrolizumab in a patient with a diagnosis of lung adenocarcinoma

Małgorzata Gola F16

Skuteczność leczenia pembrolizumabem z optymalizacją dawkowania u 71-letniej pacjentki

z rakiem gruczołowym płuca

Efficacy of pembrolizumab treatment with optimized dosage in a 71-year-old female patient with lung adenocarcinoma

Małgorzata Frąk, Izabela Chmielewska F19

Pembrolizumab w leczeniu raka płuca po wcześniejszej terapii raka pęcherza moczowego i raka cewki moczowej

Pembrolizumab — immunotherapy of lung cancer in patient with previously treated bladder cancer

Tomasz Jankowski F23

Przebieg leczenia pacjenta z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca z zastosowaniem pembrolizumabu

The course of treatment of the patient with diagnosed squamous lung cancer including pembrolizumab

Grzegorz Królczyk F26

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta leczonego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1

Long-term response to pembrolizumab therapy in a patient treated for non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression

Karolina Łopacka-Szatan, Aneta Dobrzyńska-Rutkowska F29

Wprowadzenie

Immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej zwiększyła możliwości systemowego leczenia chorych na wiele nowotworów. Jednym z nowotworów, w których znaczenie immunoterapii jest bardzo istotne, jest niedrobnokomórkowy raka płuca. Korzyści wynikają z możliwości wykorzystywania immunoterapii w pierwszej lub drugiej linii leczenia i są związane z istotnie większym wpływem na wskaźniki przeżycia w porównaniu z chemioterapią. Jakość życia chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, którzy są poddawani immunoterapii, jest lepsza z uwagi na ogólnie lepszą tolerancję w porównaniu z chemioterapią. Istotne w klinicznej praktyce są możliwości dłuższego stosowania immunoterapii oraz wykorzystania inhibitorów punktów kontrolnych u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii (w tym u chorych w zaawansowanym wieku). Wykorzystanie immunoterapii można poprawić przez określenie bardziej wartościowych czynników predykcyjnych, ponieważ ekspresja ligandu typu 1. receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death-ligand type 1*) nie jest — z wielu powodów — optymalnym wskaźnikiem identyfikującym kandydatów do immunoterapii. Należy również określić długość immunoterapii oraz poprawić umiejętności postępowania w przypadku występowania niepożądanych działań podczas stosowania inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej. Wymienione okoliczności — szczególnie kwestie związane z właściwym postępowaniem wspomagającym — uzasadniają prowadzenie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie i możliwości kompleksowej opieki nad chorymi w trakcie immunoterapii. Osobnym — bardzo ważnym zagadnieniem — jest ustalenie najbardziej właściwego kojarzenia immunoterapii z chemioterapią u chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca oraz określenie wartości i możliwości stosowania inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej w ramach postępowania pooperacyjnego (wzorem jest stosowanie konsolidującego leczenia po radiochemioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania). Wszystkie wymienione zagadnienia wymagają prowadzenia dalszych badań prospektywnych, ale niemniej ważne jest korzystanie z doświadczeń uzyskiwanych w praktyce.

Niniejszy suplement czasopisma „Onkologia w Praktyce Klinicznej” zawiera opisy przypadków chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymywali pembrolizumab w ramach programu lekowego. Przedstawione doświadczenia — pochodzące z kilku ośrodków onkologicznych — odnoszą się do zagadnień wspomnianych wyżej (np. stosowanie immunoterapii u chorych w zaawansowanym wieku i współwystępowanie innych chorób lub problem długości leczenia). Dziękuję wszystkim Autorom za wkład pracy w przygotowanie poszczególnych opracowań i mam nadzieję, że przedstawione opisy oraz omówienia będą dla Państwa interesujące i przydatne w praktyce klinicznej.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Paweł Badurak

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Zastosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab in first-line treatment in non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Paweł Badurak

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: pawel.badurak@coi.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pacjentka w wieku 65 lat z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca w czwartym stopniu zaawansowania klinicznego (guz we wnęce płuca prawego i mnogie zmiany przerzutowe w obu półkulach mózgu). Chorą zakwalifikowano w pierwszej kolejności do paliatywnej radioterapii na obszar całego mózgowia 5×400 cGy, jednocześnie zlecając badania w kierunku stwierdzenia obecności mutacji EGFR, ALK lub ROS1. Ponadto zlecono oznaczenie ekspresji PD-L1. Nie stwierdzono mutacji EGFR, ALK oraz ROS1, poziom ekspresji PD-L1 wynosił 70%. Z uwagi na wysoką ekspresję PD-L1 chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołowy płuca, pierwsza linia leczenia, pembrolizumab

ABSTRACT

65-year-old patient diagnosed with adenocarcinoma of the lung, fourth stage of clinical advancement (a tumor in the hilum of the right lung and multiple metastatic lesions in both hemispheres of the brain). The patient was first qualified for palliative radiotherapy of the whole brain 5×400 cGy, at the same time, tests for the presence of EGFR, ALK or ROS1 mutations and the determination of PD-L1 expression were performed. There were no EGFR, ALK and ROS1 mutations, the level of PD-L1 expression was 70%. Due to the high expression of PD-L1, the patient was qualified for first-line treatment with pembrolizumab.

Key words: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, first-line treatment, pembrolizumab

Wstęp

Rak płuca jest nowotworem o bardzo złym rokowaniu. Jest obecnie najczęściej występującym nowotworem o ustalonym czynniku etiologicznym, jakim jest palenie tytoniu. Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od czynnego lub biernego narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego. Dotychczasowe próby profilaktyki raka płuca (badania przesiewowe z użyciem konwencjonalnej rentgenografii oraz badania cytologiczne płwociny) były nieskuteczne. Nadal najważniejszą rolę odgrywa profilaktyka pierwotna obejmująca zmianę nawyków i całkowitą eliminację narażenia na dym tytoniowy.

Z ponad 12,7 miliona nowotworów zdiagnozowanych na świecie około 13% (1,6 mln) stanowiły nowotwory płuca. Nowotwory płuca są najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów (1,4 mln zgonów, 18%). Nowotwory złośliwe płuca stanowią u mężczyzn około 21% zachorowań, a u kobiet — 9%. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca wynosiła w 2010 roku w Polsce prawie 21 tysięcy, z czego u mężczyzn prawie 15 tysięcy i ponad 6 tysięcy u kobiet [1]. Ryzyko zachorowania na raka płuca jest około 3 razy większe u mężczyzn niż u kobiet. Zachorowalność na nowotwory złośliwe płuca u mężczyzn zwiększała się do początku lat 90. XX wieku, po czym rozpoczął się spadek zachorowalności.

Zachorowalność wśród kobiet, w omawianym okresie, charakteryzowała się stałym trendem wzrostowym. Nowotwory złośliwe płuca powodują u mężczyzn około 31% zgonów, a u kobiet 15%, wyprzedzając tym samym raka piersi. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wynosiła w 2010 roku ponad 22 tysiące, z czego ponad 16 tysięcy u mężczyzn i ponad 6 tysięcy u kobiet [2].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 65 lat, z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca (rozpoznanie postawiono na podstawie badania histopatologicznego wycinka z guza endobronchialnego). Na podstawie wywiadu ustalono: nałóg palenia tytoniu (20 paczek), nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca oraz cukrzycę regulowaną lekami doustnymi. Na podstawie badań obrazowych stwierdzono czwarty stopień zaawansowania klinicznego: w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej guz we wnętrzu płuca prawego o wymiarach 55 × 45 mm, powiększone węzły chłonne podostrogowe o wymiarach 30 × 40 mm, w badaniu tomograficznym mózgu mnogie zmiany przerzutowe w obu półkulach mózgu. Chora nie zgłaszała istotnych dolegliwości ze strony układu oddechowego, w badaniu fizykalnym nie stwierdzono ubytków neurologicznych.

Chorą zakwalifikowano w pierwszej kolejności do paliatywnej radioterapii na obszar całego mózgowia 5 × 400 cGy, jednocześnie zlecając badania w kierunku stwierdzenia obecności mutacji EGFR, ALK lub ROS1 oraz zlecono oznaczenie ekspresji zaprogramowanego liganda śmierci 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*). Nie stwierdzono mutacji EGFR, ALK oraz ROS1, poziom ekspresji PD-L1 wnosił 70%.

W trakcie paliatywnej radioterapii ośrodkowego układu nerwowego chora otrzymywała deksametazon 2 × 4 mg doustnie. W wykonanym po 4 tygodniach od zakończenia radioterapii badaniu tomograficznym mózgu stwierdzono stabilizację zmian. Po redukcji dawki zakończono leczenie deksametazonem.

Z uwagi na wysoką ekspresję PD-L1 chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia w dawce standardowej 200 mg *iv.* w odstępach co 21 dni. Chora leczona jest obecnie 12. miesiąc z bardzo dobrą tolerancją. W zakresie zmian w obrębie klatki piersiowej uzyskano częściową re-

gresję zmian ocenianą według kryteriów Recist 1.1. W zakresie ośrodkowego układu nerwowego utrzymuje się stabilizacja zmian. Leczenie jest kontynuowane bez opóźnień.

Dyskusja

Immunoterapia jest nową opcją terapeutyczną dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W grupie tej znalazły się cząsteczki anty CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab, durwolumab). Pembrolizumab jest refundowany w leczeniu chorych, u których stwierdzono poziom ekspresji PD-L1 ≥ 50%. Leki immunokompetentne wykazują wysoką skuteczność przy niewielkim profilu toksyczności w porównaniu ze standardową chemioterapią. Prowadzone aktualnie badania kliniczne dotyczące nowych cząsteczek dają nadzieję na poprawę wyników leczenia oraz komfortu życia chorych.

Rak płuca stanowi duże wyzwanie dla klinicystów. Bez ustalonego rozpoznania i typu histopatologicznego niemożliwe jest wybranie odpowiedniej ścieżki terapeutycznej. Niezwykle ważna w tym procesie jest rola patomorfologa oraz wykonanie przez niego odpowiednich oznaczeń na obecność mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (inhibitory kinazy tyrozynowej), rearanżacji ALK, ROS1 (kryzotynib, alektynib) czy oznaczenia ekspresji PD-L1 do terapii lekami immunokompetentnymi (pembrolizumab) [3, 4]. Właściwa kwalifikacja pacjentów do leczenia pozwala na zastosowanie najskuteczniejszej terapii u chorych na raka płuca i osiągnięcie najlepszej odpowiedzi na leczenie przy najmniejszym profilu toksyczności.

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. Krzakowski M., et al. Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2014.
3. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy. *Ann Oncol.* 2010; 22: 1507–1519.
4. Lee J-K, Hahn S, Kim D-W, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 1430–1437.

Robert Kieszko

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

Skuteczna odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u niepalącej tytoniu pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuca

An effective response to pembrolizumab in a non-smoking patient with advanced lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Robert Kieszko
 Klinika Pneumonologii, Onkologii
 i Alergologii,
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
 tel.: +48 (81) 724 44 31
 e-mail: robert.kieszko@hotmail.com

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże PD-1 i blokuje jego interakcję z PD-L1 i PD-L2. Obecny standard leczenia pierwszej linii zaawansowanego niedrobnomórkowego raka płuca z nieobecnością molekularnych czynników predykcyjnych, przy obecności ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, jest terapia pembrolizumabem. Największymi beneficjentami immunoterapii są pacjenci palący tytoń lub byli palacze. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca, nigdy nie palącej tytoniu, bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR*, bez rearanżacji genu *ALK*, z ekspresją PD-L1 = 50%, z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem.

Słowa kluczowe: rak gruczołowy płuc, palenie tytoniu, immunoterapia, pembrolizumab

ABSTRACT

Pembrolizumab is a monoclonal antibody that binds PD-1 and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2. The current standard of first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer in the absence of molecular predictive factors with PD-L1 expression $\geq 50\%$ is pembrolizumab. Patients who smoke or ex-smokers are the largest beneficiaries of immunotherapy. We present a case report about a patient with advanced adenocarcinoma of the lung, never smoking, without the presence of activating mutations in the *EGFR* gene, without *ALK* gene rearrangement, with PD-L1 expression = 50%, with a very good response to pembrolizumab treatment.

Key words: lung adenocarcinoma, smoking, immunotherapy, pembrolizumab

Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ponad 22 tys. rocznie), jak i liczby zgonów. W 2017 roku w Polsce na raka płuca zachorowało 8297 kobiet i 13 798 mężczyzn. Rak gruczołowy stanowi w Polsce około 40% rozpoznanych histopatologicznych raków płuca i jego częstość występowania wzrasta. Rak ten może wy-

stępować u osób niepalących lub o niewielkiej ekspozycji na dym tytoniowy, częściej u kobiet [1].

Największym postęпом onkologii pulmonologicznej w ostatnich latach było wprowadzenie do leczenia zaawansowanego niedrobnomórkowego raka płuca (NDRP) inhibitorów punktów kontroli immunologicznej prowadzących do przerwania sygnalizacji pomiędzy receptorem programowanej śmierci (PD-1, *programmed death 1*) i jego ligandami PD-L1 i PD-L2, co z kolei

przywraca rozpoznawanie nowotworu przez układ odpornościowy. Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże PD-1 i blokuje jego interakcję z PD-L1 i PD-L2. W badaniu KEYNOTE-001 wykazano wyższą skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w pierwszej i drugiej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP w porównaniu z chemioterapią. Wtedy zauważono, że pacjenci z ekspresją PD-L1 obejmującą 50% i więcej komórek nowotworowych charakteryzowali się wyższym całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) i medianą czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu z pacjentami z niższą ekspresją PD-L1 lub z brakiem ekspresji PD-L1. Wyniki badania KEYNOTE-001 spowodowały przyspieszenie rejestracji pembrolizumabu przez *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia chorych z zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [2]. Wyniki badania I fazy KEYNOTE-001 zostały zweryfikowane w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy KEYNOTE-024, na podstawie którego stwierdzono, że pembrolizumab istotnie poprawił mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i OS w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genu *ALK* [3].

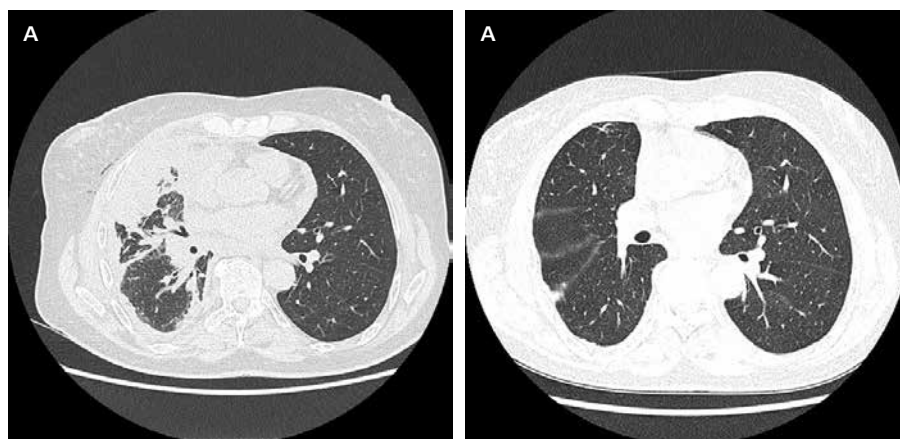
Obecnym standardem leczenia pierwszej linii zaawansowanego NDRP z negatywnymi molekularnymi czynnikami predykcyjnymi przy obecności jakiegokolwiek ekspresji PD-L1 jest zastosowanie dwulekowej chemioterapii, opartej na pochodnych platyny, w połączeniu z immunoterapią [4, 5]. Tego rodzaju leczenie nie jest jeszcze refundowane w Polsce. Jednak u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ monoterapia pembrolizumabem pozostaje standardem leczenia w pierwszej linii na podstawie podobnych wyników PFS i OS u leczonych tylko pembrolizumabem i u leczonych połączeniem immunoterapii z chemioterapią dwulekową [6].

Palenie tytoniu jest czynnikiem, który jest związany dodatnio z dobrą odpowiedzią na immunoterapię. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca prawego, nigdy niepalącej tytoniu, bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR*, bez rearanżacji genu *ALK*, z ekspresją PD-L1 = 50%, z bardzo dobrą odpowiedzią na leczenie pembrolizumabem.

Opis przypadku

W październiku 2019 roku 62-letnia pacjentka zgłosiła się na Oddział Pulmonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca prawego z przerzutami do

opłucnej ściennej w celu podjęcia leczenia. Od sierpnia 2019 roku pacjentka zgłaszała narastającą duszność wysiłkową. Ambulatoryjnie wykonane zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej ujawniło rozległe zmiany naciekowe w płucu prawym i płyn w prawej jamie opłucnowej. W szpitalu rejonowym pacjentka miała wykonaną torakocentezę, którą kilkakrotnie powtarzano z powodu dynamicznie narastającego płynu. Rozpoznano przerzutowego raka gruczołowego płuc we wrześniu 2019 roku na podstawie oceny wycinków z opłucnej ściennej pobranych podczas wideotorakoskopii prawostronnej z pobraniem wycinków z opłucnej ściennej i pleurodezą chemiczną talkiem. Po stwierdzeniu obecności raka gruczołowego materiał z opłucnej poddano ocenie obecności czynników predykcyjnych. Nie stwierdzono obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*, natomiast stwierdzono obecność ekspresji PD-L1 w 50% komórek nowotworowych. W momencie przyjęcia do kliniki stan sprawności (SP, *performance status*) pacjentki wynosił 1 według skali ECOG/WHO. Pacjentka zgłaszała obecność duszności wysiłkowej i bólu klatki piersiowej w 4. stopniu nasilenia w 10-stopniowej skali. Pacjentka nigdy nie paliła papierosów, nie była też palaczką bierną. Chora negowała też narażenie zawodowe na czynniki toksyczne. Była leczona ambulatoryjnie z powodu nadciśnienia tętniczego. Podczas pobytu na oddziale wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i głowy. W badaniu TK stwierdzono obecność płynu w prawej jamie opłucnowej w warstwie do 30 mm nadprzeponowo, pogrubienie blaszek opłucnej ze zwapnieniami i/lub złogami talku. W miększu płuca prawego obecne były rozległe zagęszczenia i konsolidacje mięsiste łączące się ze zmianą naciekowo węzłową wnęki prawej (ryc. 1A). W śródpiersiu były widoczne powiększone węzły chłonne śródpiersiowe, w tym pakiet węzłowy podostrogowy 20×31 mm średnicy, węzły przytchawicze dolne prawe 18×26 mm, węzeł przedostrogowy 16×19 mm. Narządy jamy brzusznej nie wykazywały istotnej patologii. Struktury kostne bez ewidentnych zmian typowych dla przerzutów. Nie stwierdzono istotnych zmian w obrazie TK głowy. Zaawansowanie zmiany według klasyfikacji TNM raka płuca — T4N2M1b. Pacjentka spełniła kryteria kwalifikacyjne do włączenia do programu lekowego NFZ: leczenie pierwszej linii pembrolizumabem (załącznik B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca [ICD-10 C 34]). Wybrane kliniczne kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem u opisywanej chorej były następujące: zaawansowany rak gruczołowy, PS-1 według skali ECOG/WHO, ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$, wykluczenie mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*, w TK głowy brak objawów przerzutów do centralnego układu nerwowego, nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, prawidłowa czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby.



Rycina 1A, B. Odpowiedź po 5 cyklach leczenia pembrolizumabem. Zmniejszenie wymiarów nacieku nowotworowego (A — październik 2019 r., B — styczeń 2020 r.)

W dniu 11.10.2019 roku pacjentka otrzymała pembrolizumab w dawce 200 mg w 100 ml 0,9% NaCl podanej w ciągu 30 minut. Kolejne podania leku odbywały się w cyklach 3-tygodniowych. Po 5. cyklu leczenia w dniu 13.01.2020 roku dokonano oceny klinicznej i obrazowej. Pacjentka bez duszności wysiłkowej, bez dolegliwości bólowych klatki piersiowej, PS-0. Tolerancja leczenia pembrolizumabem była dobra, objawem ubocznym stosowanego leczenia była obecność świądu skóry w I stopniu nasilenia według wspólnych kryteriów toksyczności (CTC, *Common Toxicity Criteria*). Wyniki kontrolnych badań laboratoryjnych, w tym poziomy TSH, FT3 i FT4, były w granicach normy laboratoryjnej. W TK klatki piersiowej wykonanej po 5 cyklach leczenia patologiczna zmiana naciekowo-węzłowa wnęki prawej uległa wyraźnej częściowej regresji do wielkości około 16 × 12 mm. Wyraźnej regresji uległy również obszary konsolidacji mięszu płuca prawego z pozostawieniem wąskich obszarów głównie w lokalizacji podopłucnowej w partiach dolnych (ryc. 1B). Płyn w prawej jamie opłucnowej uległ wyraźnej resorpcji z pozostawieniem 13 mm warstwy u podstawy płuca. Poza tym widoczna była częściowa regresja wielkości większości węzłów chłonnych śródpiersiowych, na przykład przytchawicze dolne prawe do 15 × 8 mm, konglomerat podostrogowy do 15 × 22 mm. W podsumowaniu badania stwierdzono częściową odpowiedź (PR, *partial response*) według radiologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* — RECIST 1.1). Kolejną ocenę obrazową wykonano po 9. cyklu leczenia w dniu 01.04.2020 roku. W ocenie TK klatki piersiowej utrzymuje się częściowa odpowiedź: konglomerat węzłów chłonnych podostrogowych uległ dalszemu zmniejszeniu do wielkości 14 × 18 mm, węzły przytchawicze dolne zmniejszyły się do wielkości 8 × 15 mm. Utrzymuje się również poprawa kliniczna i prawidłowe parametry badań laboratoryjnych. W trakcie leczenia nie wystąpiły nowe działania niepożądane.

Świąd skóry jest kontrolowany poprzez stosowanie emolientów. Wobec dobrej odpowiedzi klinicznej i w badaniach obrazowych od 9. cyklu leczenia zdecydowano o podawaniu pembrolizumabu w dawce 400 mg dożylnie co 6 tygodni. Kolejną ocenę obrazową zaplanowano w dniu 24.06.2020 roku.

Dyskusja

Nie wszystkie cechy kliniczne opisanej chorej są typowe dla populacji pacjentów odpowiadających na immunoterapię. Metaanaliza randomizowanych i kontrolowanych badań dotyczących wpływu immunoterapii na PFS i OS w zależności od palenia tytoniu przez chorych na zaawansowanego NDRP wskazuje, że niepalący nie odnoszą istotnej statystycznie korzyści z immunoterapii w porównaniu z chemioterapią [7].

U niepalących pacjentów z rakiem gruczołowym płuca występują zwykle pojedyncze mutacje aktywujące, które często mają charakter rokowniczy i predykcyjny. Na przestrzeni ostatnich lat odsetek takich pacjentów, u których wykrywa się onkogenne zaburzenia molekularne, wzrasta i obecnie sięga 80–90% [8]. Najczęściej identyfikowanymi pojedynczymi mutacjami aktywującymi u niepalących pacjentów z NDRP diagnozowanych w *Cancer Centre* w Toronto były mutacje genów *EGFR* (52,2%), a następnie *ALK* (rearanżacja) (7,5%), *KRAS* (2,3%), *TP53* (1,3%), *ERBB2* (1%), *BRAF* (0,4%), *PIK3CA* (0,4%), *SMAD4* (0,4%), *CTNNB1* (0,2%), *AKT1* (0,2%) i *NRAS* (0,2%) [9]. U 8% pacjentów występowało kilka mutacji, a u 25,8% chorych nie wykryto żadnej mutacji. Najczęstsze mutacje aktywujące u niepalących pacjentów z rakiem gruczołowym płuca leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu w Zurychu to mutacje lub rearanżacje genów *EGFR* (58,7%), a dalej *ALK* (12,3%), *TP53* (5,8%), *MET* (5,8%), *KRAS* (4,3%),

ERBB2 (4,3%), *PIK3CA* (2,9%), *BRAF* (2,2%), *ROS1* (1,4%), *RET* (1,4%) [10].

Ekspresja PD-L1 jest głównym czynnikiem predykcyjnym brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu pembrolizumabem zaawansowanego raka gruczołowego. Nie zawsze jednak wysoka ekspresja PD-L1 koreluje z odpowiedzią na immunoterapię. Ekspresja PD-L1 może zależeć od fenotypu molekularnego guza oraz charakteru i lokalizacji zmiany nowotworowej, z której pobrano materiał do badania. Istotnie niższą ekspresję PD-L1 obserwowano w materiałach ze zmiany pierwotnej niż w próbkach ze zmian przerzutowych. Najwyższą ekspresję PD-L1 stwierdzano w materiale z węzłów chłonnych, najniższe ekspresje PD-L1 znajdowano w biopsjach kości. Obecność mutacji genów *KRAS*, *TP53* i *MET* koreluje dodatnio z wysoką ekspresją PD-L1, natomiast obecność mutacji genu *EGFR* istotnie jest związana z brakiem ekspresji PD-L1 [11].

Leczenie immunoterapią pacjentów z rakiem gruczołowym z obecnością mutacji aktywujących zwykle nie przynosi satysfakcjonujących rezultatów, ale są pewne wyjątki od tej reguły. U pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genach *BRAF-V600*, *BRAF-non-V600*, *HER2*, *MET* i translokacją *RET*, leczonych immunoterapią anty PD-L1 w drugiej linii leczenia, ORR wynosił kolejno 26%, 35%, 27%, 36% i 38%. Mediana OS u pacjentów bez ekspresji PD-L1 wyniosła 11,7 miesiąca (95% CI: 4,1 — NR), a u chorych z obecnością ekspresji 35,8 miesiąca (95% CI: 9,0–35,2). Wyniki te są zbliżone do osiąganych w nieselekcjonowanych grupach pacjentów [12].

Obciążenie komórek nowotworowych mutacjami somatycznymi (TMB, *tumor mutational burden*) jest drugim obok ekspresji PD-L1 czynnikiem predykcyjnym dla immunoterapii w różnych typach nowotworów. Palenie tytoniu jest jednym z czynników, które wpływają na wysoki poziom TMB. W wyniku kumulacji licznych mutacji powstałych na skutek palenia na powierzchni i wewnątrz komórek nowotworowych pojawiają się antygeny specyficzne dla raka, tak zwane neoantygeny, które mogą uwrażliwiać je na immunoterapię [13]. Wysoki poziom TMB koreluje dodatnio z obecnością mutacji w genie *TP53*, natomiast obserwuje się ujemną zależność pomiędzy poziomem TMB a obecnością mutacji genu *EGFR*. Wysoki poziom TMB, poza związkiem z paleniem tytoniu, jest również powiązany dodatnio z obecnością raka płaskonabłonkowego i płcią męską [14]. Raki gruczołowe płuc osób niepalących z obecnością mutacji aktywujących charakteryzują się niższym TMB niż gruczolakoraki płuc pacjentów palących. Mikrośrodowisko guza w przypadku raka płuca z obecnością mutacji aktywujących charakteryzuje się niskim stopniem infiltracji guza poprzez limfocyty CD8+ (TIL, *tumor-infiltrating lymphocytes*). Zarówno niski poziom TMB, jak i niski poziom TIL oraz obecność

mutacji aktywujących są związane z ograniczoną skutecznością immunoterapii [15].

W patogenezie raka gruczołowego płuca mogą odgrywać rolę zaburzenia różnych ścieżek molekularnych. Pewien odsetek raków płuca może powstać na drodze niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H, *microsatellite instability-high*) wynikającej z zaburzeń w genach odpowiadających za naprawę DNA (dMMR, *deficiencies in DNA mismatch repair*). Dane dotyczące rozpowszechnienia MSI-H wśród NDRP są sprzeczne, a kliniczne znaczenie MSI-H jest w dużej mierze nieznane. W populacji 480 niemieckich pacjentów z gruczołowym rakiem płuca MSI-H wykryto w 4 (0,8%) przypadkach [16]. Wyniki badań nad sposobami leczenia chorych na różne guzy lite z potwierdzoną obecnością MSI-H wskazują na skuteczność w takich przypadkach immunoterapii pembrolizumabem [17].

W 2019 roku ukazała się aktualizacja wyników badania KEYNOTE-024 w zakresie OS i tolerancji leczenia [18]. Do badania włączono 305 chorych, spośród których tylko 24 nigdy nie paliło tytoniu. Mediana OS dla pacjentów z ramienia z pembrolizumabem wyniosła 30,0 miesiąca (95% CI, 18,3 do NR), a w ramieniu z chemioterapią — 14,2 miesiąca (95% CI, 9,8–19,0) (HR, 0,63; 95% CI, 0,47–0,86; P = 0,002). Wszystkie oceniane podgrupy z ramienia z pembrolizumabem odniosły korzyść w zakresie OS w porównaniu z podgrupami z ramienia z chemioterapią. Jednak większą korzyść w zakresie OS odnieśli byli palacze (HR 0,59; 95% CI, 0,41–0,85) niż niepalący (HR 0,90; 95% CI, 0,11–7,95). Najczęściej występującymi objawami ubocznymi w grupie leczonej pembrolizumabem były biegunka (16,2%) i męczliwość (14,3%). Wystąpienie świądu odnotowało u 11,7% pacjentów leczonych pembrolizumabem. W 2019 roku opublikowano także uaktualnione wyniki w zakresie 5-letniego OS pacjentów leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-001 [19]. Spośród 550 chorych włączonych do badania 136 nigdy nie paliło tytoniu. Szacowany 5-letni OS osiągnęło 23,2% pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii i 15,5% leczonych pembrolizumabem w drugiej linii leczenia. U pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, 5-letni OS osiągnęło 29,6% leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii i 25,0% w drugiej linii. Mediana OS dla byłych palaczy i palących pacjentów leczonych pembrolizumabem w pierwszej linii wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI, 16,7–32,3), a dla pacjentów niepalących 28,4 miesiąca (95% CI, 16,2–59,8).

Zaktualizowane wyniki badań KEYNOTE-001 i -024 pokazują, że uzyskanie dobrej odpowiedzi na immunoterapię pembrolizumabem u nigdy niepalących tytoniu pacjentów nie jest wyjątkowe. W przypadku wystąpienia u opisanej chorej progresji jest planowane wykonanie badania w kierunku obecności mutacji aktywujących przy zastosowaniu technologii sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*).

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl>
2. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2018–2028.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823–1833.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2078–2092.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2040–2051.
6. Lisberg A, Garon EB. Does platinum-based chemotherapy still have a role in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer? *J Clin Oncol*. 2019; 37: 529–536.
7. Kim JH, Kim HS, Kim BJ. Prognostic value of smoking status in non-small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 93149–93155.
8. Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers: the East Asian experience. *Transl Lung Cancer Res*. 2018; 7: 450–463.
9. Grosse C, Soltermann A, Rechsteiner M, et al. Oncogenic driver mutations in Swiss never smoker patients with lung adenocarcinoma and correlation with clinicopathologic characteristics and outcome. *PLoS One*. 2019; 14: e 0220691.
10. Korpanty GJ, Kamel-Reid S, Pintilie M, et al. Lung cancer in never smokers from the Princess Margaret Cancer Centre. *Oncotarget*. 2018; 9: 22559–22570.
11. Schoenfeld AJ, Rizvi H, Bandlamudi C, et al. Clinical and molecular correlates of PD-L1 expression in patients with lung adenocarcinomas. *Ann Oncol*. 2020; 31: 599–608.
12. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol*. 2020; 15: 628–636.
13. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Tumor mutational burden in non-small cell lung cancer-the pathologist's point of view. *Transl Lung Cancer Res*. 2018; 7: 716–721.
14. Willis C, Fiander M, Tran D, et al. Tumor mutational burden in lung cancer: a systematic literature review. *Oncotarget*. 2019; 10: 6604–6622.
15. Anagnostou V, Niknafs N, Marrone K, et al. Multimodal genomic features predict outcome of immune checkpoint blockade in non-small-cell lung cancer. *Nat Cancer*. 2020; 1: 99–111.
16. Warth A, Körner S, Penzel R, et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. *Virchows Arch*. 2016; 468: 313–319.
17. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357: 409–413.
18. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. 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.
19. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 2518–2527.

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska, Karolina Łopacka-Szatan

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta z rakiem płuca w stadium rozsiewu

Long-term response to pembrolizumab therapy in a disseminated lung cancer patient

Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska
Oddział Onkologii Klinicznej Centrum
Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie
ul. Jacewskiego 7, 20-090 Lublin
tel.: +48 (81) 4541034
e-mail: adobrzyńska@coz.lpl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Podstawową terapią pierwszego rzutu w przypadku niedrobnokomórkowego, przerzutowego, płaskonabłonkowego raka płuca (NSCLC) jest chemioterapia oparta na pochodnych platyny lub aktualnie w ramach programu lekowego immunoterapia pembrolizumabem u pacjentów z zaprogramowaną ekspresją ligandu PD-L1 obecną na ponad 50% komórek nowotworowych. Pembrolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG4 kappa anty-PD-1, który ma potwierdzone działanie przeciwnowotworowe, między innymi w zaawansowanym, niedrobnokomórkowym raku płuc. Stwierdzono, że około 23–28% pacjentów z tym nowotworem ma wysoki poziom zaprogramowanej ekspresji ligandu śmierci 1 (PD-L1), który jest zdefiniowany jako błoniasta ekspresja PD-L1 na co najmniej 50% komórek nowotworowych, niezależnie od intensywności barwienia.

Słowa kluczowe: rak płuca, PD-L1, PD-1, pembrolizumab

ABSTRACT

The primary first-line therapy for non-small cell, metastatic, squamous cell lung cancer (NSCLC) is platinum-based chemotherapy or currently drug program pembrolizumab immunotherapy in patients with programmed PD-L1 ligand expression (programmed death cell receptor 1) present on over 50% of cancer cells. Pembrolizumab is a humanized anti-PD-1 kappa anti-PD-1 monoclonal IgG4 antibody that has confirmed anti-tumor activity in, among others, advanced, non-small cell lung cancer. It was found that about 23-28% of patients with this cancer have a high level of programmed expression of death ligand 1 (PD-L1), which is defined as membranous expression of PD-L1 on at least 50% of cancer cells, regardless of the intensity of staining.

Key words: lung cancer, PD-L1, PD-1, pembrolizumab

Wstęp

Rak płuc jest nadal wiodącą przyczyną zgonów związanych z nowotworami złośliwymi dla obu płci na całym świecie. Chemioterapia oparta na platynach jest standardowym leczeniem pierwszego rzutu w zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuc (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) [1]. Jednak u pacjentów z docelowymi zmianami genomowymi, w tym genem zmutowanego epidermalnego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) i genem kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma*

kinase), specyficzna terapia celowana może spowodować wydłużenie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). Natomiast w przypadku NSCLC bez celowanych aberracji genetycznych roczny OS wynosi zaledwie 30–40%, a mediana przeżycia wynosi 8–10 miesięcy. Dlatego istnieje wyraźna potrzeba zbadania nowych metod leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc [2].

Pembrolizumab, wysoce selektywne, humanizowane monoklonalne przeciwciało izotypowe IgG4 kappa przeciwko receptorowi programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*), może zakłócać połączenie PD-1 z jego ligandami i blokować sygnały hamujące

w komórkach T, powodując rozpoznanie nowotworu przez komórki T cytotoksyczne [3].

Komórki T odgrywają kluczową rolę w odpowiedziach immunologicznych przeciwko infekcjom i nowotworom. Cytotoksyczne limfocyty T (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) to efektorowe komórki T, które mogą wydelać cytokiny i specyficznie niszczyć komórki docelowe przez liżę. Jednak po długotrwałej stymulacji antygenowej komórki T mogą utracić swoje funkcje efektorowe nawet w obecności antygenów, na które celują. Taki stan „wyczerpania” powoduje, że komórki T nie są zdolne do usuwania patogenów lub eliminacji komórek nowotworowych [4].

Receptor programowanej śmierci jest receptorem transbłonowym. Wiąże się z 2 ligandami programowanej śmierci komórki (PD-L1) i PD-L2, które są również białkami transbłonowymi. Receptor programowanej śmierci nie jest obecny na spoczynkowych komórkach limfoidalnych, ale ulega ekspresji na aktywowanych komórkach T CD4C i CD8C, komórkach B, komórkach naturalnych zabójców (NK), makrofagach i komórkach dendrytycznych.

W badaniach klinicznych przeciwciała anty-PD-1 i anty-PD-L1 wytwarzają trwałe odpowiedzi u około 20% niewyselekcjonowanych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Opracowanie wiarygodnych, zwalidowanych biomarkerów, które identyfikują pacjentów ze zwiększonym prawdopodobieństwem odpowiedzi na te przeciwciała, pozostają stałym wyzwaniem we współczesnej onkologii [5].

W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjenta leczonego pembrolizumabem — przeciwciałem anty-PD-1, z powodu zaawansowanego, przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuca.

Opis przypadku

Chory w wieku 68 lat zgłosił się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w styczniu 2019 roku. Na podstawie wywiadu chorób przewlekłych ustalono przewlekłą niewydolność krążenia — od 10 lat, nadciśnienie tętnicze — od 20 lat, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc — od 9 lat. Dodatkowo stwierdzono nikotynizm od ponad 30 lat. W przebiegu dotychczasowego leczenia onkologicznego z powodu stwierdzonego w badaniu tomograficznym guza płuca lewego o charakterze nowotworu złośliwego (potwierdzonego w badaniu bronchoskopowym) w styczniu 2016 roku chory przeżył zabieg operacyjny — lobektomię dolną lewą. W ocenionym wówczas wyniku histopatologicznym: rak płaskonabłonkowy G2, komórki raka obecne w naczyniach krwionośnych, węzły chłonne bez przerzutów raka. Określono stopień zaawansowania patologicznego na pT2bN0M0, stopień IIA. Chory nie zgłosił się do poradni onkologicznej w celu kwalifikacji

do leczenia uzupełniającego. W październiku 2016 roku w kontrolnej bronchoskopii stwierdzono wznówę procesu nowotworowego — kalafiorowaty rozrost na ostrodze mniejszej zamykający światło oskrzela górnopłatowego. Na podstawie badania histopatologicznego wycinka pobranego w bronchoskopii potwierdzono obecność komórek raka płaskonabłonkowego. Pacjenta zakwalifikowano do brachyterapii — leczenie odbył w listopadzie 2016 roku, otrzymał dawkę 18 Gy/g. Z uwagi na progresję wznowy miejscowej w maju 2017 roku chory został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego. W dniu 29 maja 2017 roku wykonano pneumonektomię lewostronną. W badaniu histopatologicznym stwierdzono raka płaskonabłonkowego G3 z ogniskami martwicy, komórki nowotworowe obecne w naczyniach krwionośnych, naciek opłucnej płucnej, rozległe przerzuty do 2 węzłów chłonnych. W wycinkach z okolicy aorty stwierdzono ogniskowy naciek raka płaskonabłonkowego. Chory nadal nie wyrażał zgody na leczenie chemioterapią. W styczniu 2018 roku pacjent przeżył zabieg operacyjny resekcji guza ściany klatki piersiowej. W badaniu histopatologicznym: rak płaskonabłonkowy rogowaciejący G2. Po zabiegu operacyjnym zastosowano radioterapię — chory otrzymał 30Gy na ścianę klatki piersiowej. W październiku 2018 roku pacjent przeszedł zabieg operacyjny usunięcia zmiany guzowatej z okolicy przykręgosłupowej lewej. W badaniu histopatologicznym: przerzut raka płaskonabłonkowego rogowaciejącego. Po zabiegu operacyjnym zastosowano radioterapię — chory otrzymał 30Gy na okolicę kręgosłupa piersiowego. Oznaczono ekspresję białka PD-L1-TC 70%. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym 7 lutego 2019 roku stwierdzono płuco prawe z obecnością pojedynczych drobnych guzków bez zmian w porównaniu z badaniem poprzednim. Zmiana tkankowa w łożu po usuniętym płucu lewym wielkości 64 × 43 mm obejmuje naczynia korony serca. Przyścienny zbiornik płynowy na lewym obwodzie aorty wielkości 50 × 50 mm z bardzo niejednorodnym wzmocnieniem kontrastowym ściany. Jamy surowicze wolne od płynu. Węzły chłonne niepowiększone. Wątroba niepowiększona bez zmian ogniskowych i naciekowych, nadnercza, nerki, trzustka i śledziona bez zmian patologicznych. Pęcherz moczowy o gładkich ścianach. Narządy miednicy małej bez obszarów patologicznego wzmocnienia. Kompresyjne złamanie kręgosłupa na poziomie kręgu Th4 jak poprzednio z niejednorodną strukturą pozostałych kręgów piersiowych. Z uwagi na zaawansowanie schorzenia zasadniczego, wysoką ekspresję PD-L1, a także dobry stan ogólny, brak dotychczasowego leczenia systemowego, prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, pacjent został zakwalifikowany do pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca immunoterapią pembrolizumabem. Leczenie rozpoczęto 9 lutego 2019

roku — chory otrzymał wówczas pierwszy cykl pembrolizumabu w dawce standardowej 200 mg. Dodatkowo rozpoczęto leczenie bisfosfonianami dożylnymi — kwasem zoledronowym. Po 4 kursach pembrolizumabu w maju 2019 roku wykonano tomografię komputerową oceniającą skuteczność leczenia immunoterapią: w płucu prawym stwierdzono drobne pojedyncze guzki, jak poprzednio. Całkowita regresja patologicznych zmian tkankowych w śródpiersiu po stronie lewej. Przyścienny zbiornik płynowy obecnie mniejszy, o szerokości do 27 mm z niejednorodnym wzmocnieniem kontrastowym, poza tym pozostałe narządy jak w badaniu poprzednim. Pacjent został zakwalifikowany do kontynuacji leczenia pembrolizumabem. W kolejnych ocenach skuteczności leczenia na podstawie badań tomograficznych w sierpniu 2019 roku, październiku 2019 roku, styczniu 2020 roku, w kwietniu 2020 roku utrzymuje się stabilizacja schorzenia w porównaniu z badaniem z maja 2020 roku. Chory kontynuuje immunoterapię pembrolizumabem — ostatnie 23. podanie leku otrzymał 19 maja 2020 roku. Leczenie prowadzone jest zawsze o czasie, bez przesunięć w podawaniu leku. Dotychczas u chorego nie wystąpiły żadne objawy niepożądane dotyczące stosowanego leczenia. Pacjent czuje się dobrze, badania laboratoryjne pozostają w granicach normy. Kolejna ocena skuteczności leczenia przewidziana jest na lipiec 2020 roku.

Podsumowanie

Immunoterapia antygenowo niezależna za pomocą przeciwciał anty-PD1, obok leków ukierunkowanych molekularnie, stanowi przełom we współczesnej onkologii w leczeniu między innymi zaawansowanego,

przerzutowego raka płuc. Ten rodzaj leczenia wydaje się przyszością we współczesnej onkologii. Ogromnym wyzwaniem dla naukowców jest poprawa w zakresie metod diagnostycznych. Powinna ona uwzględniać zarówno różnice genetyczne między tymi samymi nowotworami u różnych pacjentów, jak również heterogenność genetyczną i fenotypową w nowotworze występującą u tego samego pacjenta. Pembrolizumab może stanowić bardzo wartościową opcję terapeutyczną u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuc, dając szansę na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi, w tym nawet długotrwałej całkowitej remisji, przy akceptowalnej toksyczności leczenia [6].

Pacjent opisany w niniejszym artykule, pomimo obciążeń chorobami przewlekłymi, w tym przewlekłą niewydolnością krążenia i nadciśnieniem tętniczym, pozostaje w dobrym stanie ogólnym i nie obserwuje się u niego żadnych działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

Piśmiennictwo

1. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (21): 2040–2051.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–2092.
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372 (21): 2018–2028.
5. Kwok G, Yau T.C.C., Chiu JW, Eric Tse, and Yok-Lam Kwong. Pembrolizumab (Keytruda). *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12 (11): 2777–2789.
6. Gadgeel SM, Stevenson JP, Langer CJ, et al. Pembrolizumab and platinum-based chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer: Phase 1 cohorts from the KEYNOTE-021 study. *Lung Cancer.* 2018; 125: 273–281.

Agata Chrzanowska-Kapica

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

Pembrolizumab jako opcja terapii pierwszej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab as a first-line therapy option in advanced non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Agata Chrzanowska-Kapica
Oddział Onkologii Klinicznej Centrum
Onkologii im. Świętego Jana z Dukli
w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
tel.: (81) 4541034
e-mail: agatachrzanowska77@gmail.com

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Leczenie pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) za pomocą immunoterapii daje ogromną szansę na powstrzymanie rozwoju choroby oraz wydłużenie przeżycia pacjentom, dla których do niedawna jedyną opcją terapeutyczną pozostawała chemioterapia. Immunoterapia charakteryzuje się innym profilem działań niepożądanych niż chemioterapia i jak już wiemy z doniesień oraz z własnych doświadczeń, działania te mogą mieć poważne konsekwencje. Jednak istnieje grupa pacjentów, u których toksyczność stosowanej immunoterapii obecnie nie występuje lub jest znacznie mniejsza i mniej uciążliwa niż toksyczność po stosowaniu standardowej chemioterapii. W pracy zaprezentowano przypadek 76-letniego chorego na NDRP. Z uwagi na zaawansowanie procesu nowotworowego chory nie kwalifikował się do leczenia operacyjnego. Wykonano więc oznaczenia mutacji *EGFR*, rearanżacji genu *ALK* oraz oceniono ekspresję PD-L1. Uzyskane wyniki pozwoliły na zakwalifikowanie pacjenta do leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, immunoterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie**ABSTRACT**

Treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) by immunotherapy gives a great opportunity to stop the development of the disease and extend the survival of patients for whom chemotherapy remained the only therapeutic option until recently.

Immunotherapy has a different side effect profile than chemotherapy, and as we already know from reports and from our own experience, these effects can have serious consequences. However, there is a group of patients in whom the toxicity of the immunotherapy used is currently absent or significantly lower and less onerous than the toxicity after standard chemotherapy.

It is a case of a 76-year-old patient with NSCLC. Due to the advanced cancer, the patient was not qualified for surgical treatment. Therefore, EGFR mutation and ALK gene rearrangement assays were performed, and PD-L1 expression was assessed. The obtained results allowed the patient to be qualified for Pembrolizumab treatment in the first-line.

Key words: pembrolizumab, immunotherapy, non-small cell lung cancer, treatment**Wstęp**

Podstawowym sposobem leczenia NDRP jest leczenie operacyjne. Z uwagi na późne rozpoznanie raka płuc jedynie niewielki odsetek chorych może być poddany tej formie terapii. Stosuje się więc metody leczenia systemowego oraz radioterapia.

Jedną z opcji terapeutycznych, którą możemy stosować od niedawna u wybranej grupy chorych z zaawansowanym rakiem płuca, jest immunoterapia. Leczenie to powoduje, że u części pacjentów zaawansowany NDRP staje się w pewnym sensie chorobą przewlekłą. Zaletą tego leczenia jest także korzystniejszy, w porównaniu z chemioterapią, profil bezpieczeństwa.

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*) zarejestrowanym w Unii Europejskiej w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. W Polsce od pewnego czasu mamy również możliwość stosowania tej formy terapii w pierwszej linii u pacjentów z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu *EGFR* lub *ALK* w tkance nowotworowej.

Opis przypadku

W pracy przedstawiono przypadek chorego leczonego z powodu raka niedrobnokomórkowego płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego z zastosowaniem pembrolizumabu.

Pacjent w wieku 76 lat z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuca prawego, w dobrym stanie ogólnym, neguje nałogi. Nie występują u niego choroby autoimmunologiczne, nie przyjmuje przewlekłe sterydów. Choruje na nadciśnienie tętnicze oraz kamice moczową.

W wykonanej w październiku 2018 roku tomografii komputerowej stwierdzono „...ognisko tkankowe płuca w segmencie 3. płuca prawego 48 × 45 mm związane z pęczkiem oskrzelowo-naczyniowym, przylegające dolną powierzchnią do szczeliny międzypłatowej małej, a przyśrodkową do opłucnej śródpiersiowej. Zmiany mikroguzkowe wokół, a także ognisko tkankowe w płucu lewym przylegające do aorty zstępującej 14 mm. Ponadto powiększone węzły chłonne wnęki lewej i okienka aortalno-płucnego...”.

Pacjenta skierowano na bronchofiberoskopię z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS), podczas której pobrano materiał z węzłów chłonnych do badania histopatologicznego. W wyniku badania histopatologicznego stwierdzono komórki raka niedrobnokomórkowego (NOS, *not otherwise specified*).

Z uwagi na zaawansowanie procesu nowotworowego chory został zdyskwalifikowany z zabiegu operacyjnego. Z pobranego do badania histopatologicznego materiału oznaczono mutację w genie *EGFR*, uzyskując wynik ujemny, oraz rearanżację genu *ALK* — również uzyskując wynik ujemny. Z uwagi na powyższe dane oznaczono poziom ekspresji białka PD-L1 — wynik 60%. Z uwagi na wysoką ekspresję białka PD-L1 pacjenta zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem.

Od 09.11.2018 roku chory rozpoczął immunoterapię pembrolizumabem w dawce 200 mg podawaną co 3 tygodnie. W pierwszej, oceniającej skuteczność leczenia, tomografii komputerowej stwierdzono zmniejszenie

zarówno zmiany w płucu prawym, jak i węzłów chłonnych — stabilizacja według kryteriów RECIST 1.1. Odnotowano także niewielkie powiększenie kilku mniejszych węzłów chłonnych śródpiersia, które mogły wynikać z zastosowanej immunoterapii. Pacjent został zakwalifikowany do kontynuacji leczenia. Chory otrzymywał pembrolizumab cyklicznie co 3 tygodnie bez żadnych przesunięć i przerw. Badania obrazowe oceniające skuteczność stosowanej terapii były wykonywane zgodnie z zapisami programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), w ramach którego chory otrzymywał leczenie. W kolejnych kontrolnych badaniach u pacjenta utrzymywała się stabilizacja procesu nowotworowego. Ostatnie, 23. podanie pembrolizumabu chory otrzymał 07.04.2020 roku. Zaplanowano kontrolną tomografię komputerową na koniec kwietnia.

W czasie stosowania immunoterapii u pacjenta nie występują żadne działania uboczne. Pacjent toleruje leczenie bardzo dobrze.

Dyskusja

W ostatnim czasie bardzo dynamiczny rozwój w leczeniu NDRP dotyczy leków, które warunkują odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw komórkom nowotworowym. Odbyna się to w wyniku odblokowania aktywności układu immunologicznego, który powinien efektywnie odpowiadać na obecność komórek nowotworowych. Niestety mechanizm ten często nie przebiega prawidłowo z powodu występowania sygnałów hamujących limfocyty przez różne receptory (CTLA-4, PD-1, PD-2). Aby umożliwić aktywację układu immunologicznego, wykorzystujemy leki oddziałujące na receptory programowanej śmierci komórki (*programmed cell death*) typu 1 (PD-1) lub 2 (PD-2) znajdujące się na powierzchni limfocytów T. Ligandy dla tych receptorów są obecne na powierzchni wielu komórek organizmu. Nadmierna ekspresja PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych i związanie z receptorem PD-1 na limfocytach są wykorzystywane jako jeden z mechanizmów „ucieczki” komórek nowotworowych spod nadzoru i zahamowanie immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Poprzez zablokowanie receptora PD-1 lub jego ligandów (PD-L1, PD-L2) dochodzi do wzmocnienia funkcji limfocytów T i efektywnej walki z komórkami nowotworowymi [1]. Do leków z tej grupy należą przeciwciała przeciwko receptorowi CTLA-4 (ipilimumab), przeciwciała przeciwko receptorowi PD-1 (pembrolizumab, niwolumab) oraz przeciwciała przeciwko ligandowi PD-L1 (atezolizumab, durwolumab, awelumab).

Ocena skuteczności pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem NDRP i ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek była przedmiotem

badania III fazy KEYNOTE-042 [2]. W badaniu porównano pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie do standardowej chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny. Wśród leczonych pembrolizumabem zaobserwowano istotne wydłużenie OS. Wyniki były zależne od stopnia ekspresji PD-L1. Zaobserwowano, że największe korzyści dotyczyły grupy cechującej się wysokim stopniem ekspresji PD-L1. Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w zakresie PFS.

Podsumowanie

Opisany przypadek pacjenta stanowi przykład na zastosowanie terapii pembrolizumabem w pierwszej linii paliatywnego leczenia NDRP z wysoką ekspresją PD-L1.

Leczenie jest stosowane u chorego nieprzerwanie od 17 miesięcy. Mimo uzyskania u chorego „jedynie” stabilizacji procesu nowotworowego, należy zwrócić uwagę na bardzo dobrą tolerancję leczenia i, jak do tej pory, brak działań ubocznych po zastosowanej terapii, co ma bezpośrednie przełożenie na jakość życia pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Wojaś-Krawczyk K, Krawczyk P. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkol Prak Klin.* 2015; 11: 76–86.
2. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10183): 1819–1830, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7, indexed in Pubmed: 30955977.

Małgorzata Gola

Oddział Onkologii Klinicznej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu

Długotrwała odpowiedź na leczenie pembrolizumabem u pacjentki z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca

Prolonged response to treatment with pembrolizumab in a patient with a diagnosis of lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Gola
Oddział Onkologii Klinicznej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4
al. Legionów 10, 41-902 Bytom
tel.: +48 (32) 396 4580
e-mail: m.gola@poczta.onet.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). W monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem raka niedrobnokomórkowego płuca w stadium zaawansowanym. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania zebrane od pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. W niniejszym artykule opisano przypadek 75-letniej pacjentki obciążonej chorobami współistniejącymi z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca, u której zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi przy niewielkiej toksyczności.

Słowa kluczowe: immunoterapia, rak płuca, pembrolizumab

ABSTRACT

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody directed against the programmed cell death receptor 1 (PD-1, programmed cell death-1). In monotherapy and in combination with chemotherapy, it is effective in the treatment of patients with non-small cell lung cancer in advanced stage. Data on efficacy and safety are limited from patients ≥ 75 years old. I described a case of a 75-year-old female patient with comorbidities diagnosed with advanced lung cancer, in whom the use of pembrolizumab allowed to obtain a long-term response with low toxicity.

Key words: immunotherapy, lung cancer, pembrolizumab

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęściej występującym nowotworem na świecie. Raki niedrobnokomórkowe (NDRP) stanowią około 85% przypadków tego nowotworu. U ponad połowy pacjentów są one wykrywane w stadium zaawansowanym. Wyniki leczenia u tych chorych nie są zadowalające. Zastosowanie dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny umożliwia uzyskanie czasu przeżycia całkowitego około 10–12 miesięcy. U pacjentów z obecnością mutacji w genach *EGFR*, *ALK* lub *ROS1* zastosowanie leczenia celowanego poprawia znacząco medianę przeżycia całkowitego (20 miesięcy, niekiedy dłużej). Immunoterapia pozwala

na odblokowanie układu immunologicznego, co umożliwia mu efektywną walkę z nowotworem. Ma ona coraz szersze zastosowanie w leczeniu NDRP. Leczenie to pozwala na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Chemioterapia u chorych w starszym wieku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. Tolerancja immunoterapii jest generalnie lepsza niż chemioterapii, ale może się wiązać z występowaniem działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywnością układu odpornościowego [1]. Stan pacjentów w zaawansowanym wieku z dodatkowymi obciążeniami rzadko pozwala na kwalifikację do badań klinicznych. Z tego powodu dane dotyczące bezpieczeństwa ich le-

czenia są ograniczone. Przypadek opisany w niniejszej pracy dotyczy pacjentki w podeszłym wieku obciążonej poważnymi schorzeniami współistniejącymi leczonej immunoterapią.

Opis przypadku

Pacjentka z rozpoznaniem w 2016 roku (w wieku 73 lat) rakiem gruczołowym płata górnego płuca lewego. Wykonano wówczas lobektomię górną. Rozpoznanie histopatologiczne — *adenocarcinoma solidum* G3. Stopień zaawansowania ustalono na pT2aN0M0. Pacjentka obciążona chorobami współistniejącymi: chorobą niedokrwienną serca, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, POCHP, depresją. U chorej nie przeprowadzono leczenia uzupełniającego — nie została do niego zakwalifikowana ze względu na wiek i schorzenia współistniejące. W 2017 roku stwierdzono nawrót choroby — w TK klatki piersiowej uwidoczniono guz płata dolnego płuca lewego. Pacjentka nie wyraziła zgody na chemioterapię paliatywną. W lipcu 2017 roku przeprowadzono paliatywną radioterapię dawką 20 Gy. W grudniu 2017 roku stwierdzono progresję guza. Chora nadal nie wyrażała zgody na chemioterapię. W marcu 2018 roku ponownie była naświetlana paliatywnie dawką 20 Gy. We wrześniu 2018 roku na podstawie TK klatki piersiowej stwierdzono progresję choroby. Wykonano badania molekularne guza. Nie stwierdzono mutacji EGFR oraz ALK. Stwierdzono ekspresję PD-L1 powyżej 50%. Chorą zakwalifikowano do immunoterapii w ramach programu lekowego Ministerstwa Zdrowia. We wstępnym badaniu TK wykonanym w listopadzie 2018 roku uwidoczniono zmiany tkankowe w płucu lewym naciekające przeponę, osierdzie oraz śledzionę, niewielką ilość płynu w opłucnej lewej. Liczne powiększone węzły chłonne w śródpiersiu oraz w nadbrzuszu. Stan chorej dobry (ECOG 1). W listopadzie 2018 roku pacjentka rozpoczęła leczenie pembrolizumabem w dawce 200 mg co 21 dni. Po pierwszym podaniu chora zgłosiła uporczywe bóle i obrzęki stawów. Włączono deksametazon w dawce 4 mg/dobę przez tydzień. Dolegliwości ustąpiły, poza tym tolerancja leczenia była bardzo dobra. W styczniu 2019 roku wykonano kontrolne TK klatki piersiowej, stwierdzając znaczną częściową regresję zmian. W kolejnym badaniu wykonanym w kwietniu 2019 roku stwierdzono dalszą regresję zmian przy dobrej tolerancji leczenia.

Kontrolne badania TK wykonane w lipcu i w listopadzie 2019 roku oraz w lutym 2020 roku wykazywały stabilizację choroby. Od grudnia 2019 roku pacjentka zgłaszała biegunkę w pierwszym stopniu toksyczności. W lutym 2020 roku z powodu nasilenia biegunki do stopnia drugiego przerwano leczenie na tydzień. Biegunka ustąpiła, chora kontynuuje leczenie z dobrą tolerancją — ostatnie podanie 13.03.2020 roku.

Dyskusja

Celem terapii ukierunkowanej na immunologiczne punkty kontroli jest odblokowanie aktywności układu immunologicznego, który nie jest w stanie skutecznie odpowiadać na obecność nowotworu.

Pembrolizumab jest przeciwciałem anty-PD-1 zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii u chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP. Stosowany jest w monoterapii u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 oraz w połączeniu z chemioterapią. Mechanizm działania pembrolizumabu polega na połączeniu leku z receptorem PD-1, przez co nie dochodzi do jego interakcji z ligandem i przekazania sygnału hamującego dla limfocytów. Dzięki temu limfocyty cytotoksyczne mogą skutecznie rozpoznawać i niszczyć komórki nowotworowe [2]. Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w kilku badaniach klinicznych. Badanie KEYNOTE-024 było badaniem III fazy bez próby zaślepienia. Zakwalifikowano do niego 305 chorych z wysoką ekspresją PD-L1. Otrzymywali oni pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano chorych bez mutacji EGFR i ALK. Główne kryteria włączenia to dobry stopień sprawności (ECOG 0–1), obecność zmiany mierzalnej według RECIST 1.1, nieobecność chorób autoimmunologicznych wymagających leczenia w ciągu ostatnich 2 lat oraz odpowiednia wydolność narządowa. Mediana wieku chorych wynosiła 65 lat (54% chorych miało 65 lat lub więcej). Głównym celem było porównanie PFS, drugoplanowe cele to OS, częstość ORR oraz bezpieczeństwo leczenia [3]. Zastosowanie pembrolizumabu pozwoliło na wydłużenie PFS o ponad 4 miesiące (10,3 vs. 6 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią. W populacji z ekspresją PD-L1 równą lub powyżej 50% uzyskano redukcję ryzyka względnego progresji o 50% w porównaniu z chemioterapią. Wyniki tego badania były podstawą do rejestracji pembrolizumabu w monoterapii w pierwszej linii NDRP w IV stopniu zaawansowania. Przewagę pembrolizumabu wykazano również w zakresie OS z uzyskaniem mediany 30 miesięcy w porównaniu z 14,2 miesiąca w ramieniu z chemioterapią [4]. Działania niepożądane zaobserwowano u 75% chorych. Częstość występowania toksyczności w 3. i wyższym stopniu nasilenia była dwukrotnie mniejsza w ramieniu z pembrolizumabem niż u chorych leczonych chemioterapią (26,6% vs. 53,3%). Działania niepożądane związane z immunoterapią wystąpiły u 29% pacjentów (u 10% w stopniu 3. lub wyższym). W przeprowadzonej ocenie jakości życia u chorych leczonych pembrolizumabem zaobserwowano dłuższy czas do nasilenia objawów związanych z rakiem płuca oraz lepszą jakość życia niż u chorych leczonych chemioterapią [5].

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym wieku staje się coraz bardziej powszechnym problemem

ze względu na starzenie się populacji. Obawa przed toksycznością jest często przeszkodą w kwalifikacji do leczenia systemowego tych pacjentów. Brakuje jednak dowodów na to, że starsi pacjenci zdecydowanie gorzej tolerują leczenie. Dlatego wiek nie powinien być jedynym czynnikiem decydującym o kwalifikacji do leczenia. Podejmując decyzję o leczeniu, należy również brać pod uwagę stan ogólny, schorzenia współistniejące oraz potencjalne interakcje lekowe.

Podsumowanie

Opisywany przypadek jest przykładem długotrwałej skuteczności oraz dobrej tolerancji pembrolizumabu u pacjentki w podeszłym wieku obciążonej poważnymi schorzeniami współistniejącymi. Wskazuje to, że immunoterapia może być wartościową opcją terapeutyczną u starszych pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Brahmer JR, Lachetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1714–1768.
2. Plużański A, Zaborowska-Szmit M. Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. *Onkol Prakt Klin Edu* 2020; 6.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–1833, doi: 10.1056/NEJMoa1606774, indexed in Pubmed: 27718847.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. 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 (7): 537–546, doi: 10.1200/JCO.18.00149, indexed in Pubmed: 30620668.
5. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (12): 1600–1609, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3, indexed in Pubmed: 29129441.

Małgorzata Frąk, Izabela Chmielewska

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Skuteczność leczenia pembrolizumabem z optymalizacją dawkowania u 71-letniej pacjentki z rakiem gruczołowym płuca

Efficacy of pembrolizumab treatment with optimized dosage in a 71-year-old female patient with lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Izabela Chmielewska
 Klinika Pneumonologii, Onkologii
 i Alergologii
 Uniwersytet Medyczny w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin
 tel.: +48 (81) 724 48 18
 e-mail: izachm@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. Szacuje się, że każdego roku z tego powodu umiera 1,6 mln ludzi. W Polsce rocznie notuje się ponad 22 tysiące nowych rozpoznań choroby. Poza wysokim współczynnikiem zachorowalności można niestety zaobserwować bardzo wysoki współczynnik zgonów. Odsetek 5-letnich przeżyć waha się w granicach 15–17%. Główną przyczyną złego rokowania jest brak charakterystycznych objawów choroby we wczesnym etapie rozwoju nowotworu. W związku z tym większość pacjentów diagnozowanych jest w momencie znacznego zaawansowania miejscowego lub w stadium przerzutów odległych. Jedną z najbardziej obiecujących metod leczenia zaawansowanego raka płuca jest immunoterapia. Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*). Lek jest zarejestrowany i refundowany w Polsce do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu B6.

W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek 71-letniej pacjentki z rozpoznaniem raka gruczołowego płuca z powodzeniem leczonej pembrolizumabem od 21 miesięcy. Z powodu sytuacji rodzinnej, która uniemożliwiała pacjentce częste pobyty w szpitalu, przydatną okazała się możliwość stosowania 400 mg pembrolizumabu w schemacie, co 6 tygodni. Optymalizacja dawkowania okazała się kluczowa wobec światowej pandemii SARS-CoV-2, która znacząco ograniczyła pracę placówek medycznych. Rzadsze hospitalizacje przyczyniły się do zwiększenia komfortu i bezpieczeństwa chorej. U pacjentki utrzymuje się stabilizacja choroby i dobra tolerancja leczenia.

Słowa kluczowe: rak płuca, PD-1, receptor programowanej śmierci, pembrolizumab, immunoterapia

ABSTRACT

Lung cancer is the most common malignancy in the world. It is estimated that 1.6 million people die every year because of lung cancer. In Poland, there are over 22,000 new diagnoses annually. In addition to high incidence rate, there is also very high death rate observed. The percentage of 5-year survival is 15–17%. The main cause of poor prognosis is the lack of characteristic symptoms of the disease in the early stages of cancer. Therefore, the majority of patients are diagnosed at the time of significant local advancement or at the stage of distant metastases. Immunotherapy is one of the most promising treatments for advanced lung cancer. Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody directed against programmed cell death-1 receptor (PD-1). The drug is registered and reimbursed in Poland for the treatment of non-small cell lung cancer under the B6 program.

The paper presents a case of a 71-year-old patient diagnosed with lung adenocarcinoma successfully treated with pembrolizumab for 21 months. Due to a family situation, it was suitable to use pembrolizumab 400 mg every 6 weeks. Dosage optimization turned out to be crucial in the SARS-CoV-2 global pandemic, which significantly reduced the work of medical facilities. Less frequent hospitalizations have contributed to the patient's comfort and safety. The patient maintains disease stability and good treatment tolerance.

Key words: lung cancer, PD-1, programmed death receptor, pembrolizumab, immunotherapy

Wstęp

Najczęściej występującym typem raka płuca jest rak niedrobnokomórkowy (NDRP), który stanowi 80% rozpoznań. Wśród niego wyróżnia się raka gruczołowego, raka płaskonabłonkowego i raka wielkokomórkowego. Palenie tytoniu jest silnie związane z ryzykiem rozwoju choroby, jednak obserwuje się wzrost zachorowań na raka gruczołowego u niepalących kobiet [1]. Ze względu na zaawansowane stadium choroby lub ogólny stan chorego większość pacjentów nie kwalifikuje się do radykalnego leczenia i wymaga leczenia systemowego. Immunoterapia ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli staje się wiodącą metodą leczenia raka płuca. Polega ona na zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych m.in. anty-PD-1 i anty-PD-L1, które łącząc się z cząsteczkami kompatybilnymi na powierzchni komórek układu immunologicznego lub komórek nowotworowych, powodują reaktywację limfocytów T i inicjują proces niszczenia nowotworu. Uważa się, że immunoterapia jest obecnie jedyną formą leczenia systemowego, która może potencjalnie doprowadzić do remisji nowotworu niezależnie od stadium zaawansowania. W licznych badaniach klinicznych zaobserwowano większą skuteczność immunoterapii pembrolizumabem (przeciwciało anty-PD-1) zarówno w pierwszej linii leczenia (badanie kliniczne KEYNOTE-024), jak i w drugiej linii leczenia (badanie kliniczne KEYNOTE-010) u pacjentów z NDRP w porównaniu z chemioterapią, co wpłynęło istotnie na wydłużenie czasu wolnego od progresji (PFS) i czasu całkowitego przeżycia (OS) [2].

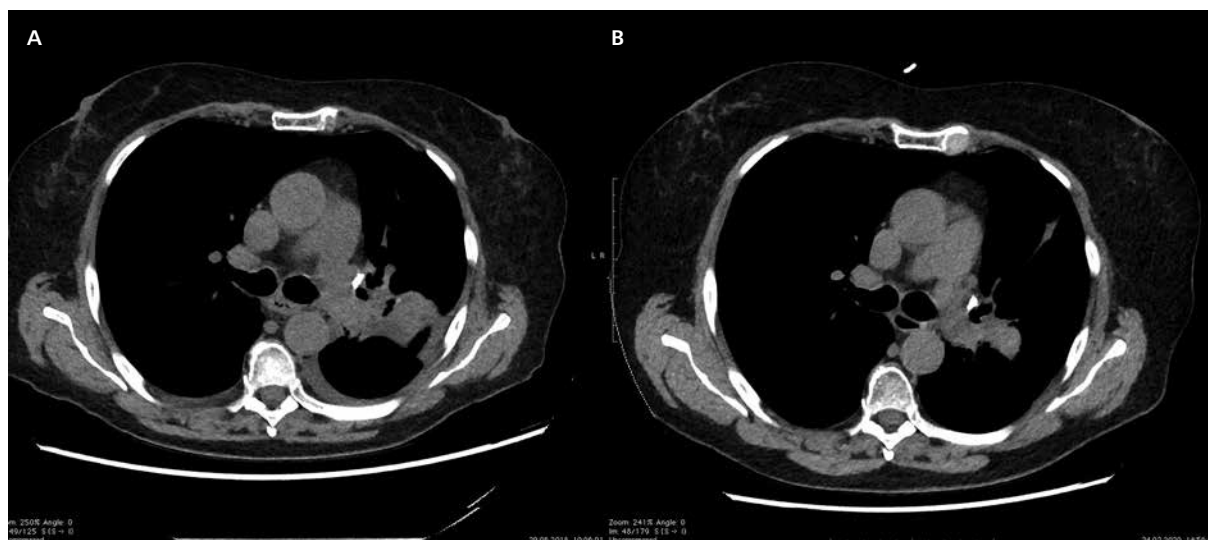
Opis przypadku

Pacjentka w wieku 69 lat zgłosiła się w 2017 roku do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z powodu występującego od kilku tygodni osłabienia i towarzyszących stanów podgorączkowych. W związku z tym że pacjentka od dłuższego czasu nie miała wykonywanych badań radiologicznych płuc, oprócz podstawowych badań laboratoryjnych wydano skierowanie na zdjęcie RTG klatki piersiowej. Badanie wykazało obecność zmiany sugerującej podejrzenie guza płuca lewego. Pacjentkę skierowano w trybie pilnym na badanie tomografii komputerowej, w którym stwierdzono guza płuca lewego (ryc. 1). U pacjentki opisano guz u podstawy płata górnego płuca lewego wielkości 40 × 42 mm i powiększone węzły chłonne węzły lewej i śródpiersia. Stopień zaawansowania choroby oceniono na IIIA. W kolejnym etapie diagnostyki wykonano badanie bronchofiberoskopowe z przezoskrzelową biopsją płuca i węzłów chłonnych (EBUS). Z pobranego materiału uzyskano rozpoznanie histopatologiczne



Rycina 1. Guz płuca lewego wielkości 40 × 42 mm i powiększone węzły chłonne węzły lewej i śródpiersia

raka gruczołowego, z potwierdzeniem zmian przerzutowych w węzłach podostrogowych (gr. 7). Poszerzono diagnostykę o badania molekularne, wykazując brak mutacji w genie *EGFR* i brak rearanżacji genu *ALK*. Na podstawie wyników badań i stanu ogólnego chorej pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii w schemacie cisplatyna + winorelbina w pierwszej linii leczenia z następczą radykalną radioterapią śródpiersia. Leczenie systemowe rozpoczęto we wrześniu 2017 roku. Po dwóch cyklach chemioterapii wykonano badanie tomografii komputerowej (TK), w którym stwierdzono częściową remisję zmiany guzowej do wielkości 24 × 25 mm. Zmniejszeniu uległy również węzły chłonne węzły lewej i śródpiersia. W następstwie chemioterapii zaobserwowano działania niepożądane pod postacią polineuropatii i obrzęków obwodowych. Leczenie kontynuowano w dawce zredukowanej do 75%. Po 4 cyklach chemioterapii przeprowadzono radioterapię na obszar guza i śródpiersia w dawce 62 Gy. Po zakończeniu leczenia wykonano kontrolne badanie TK, w którym opisano dalszą regresję wielkości guza w płucu lewym do wielkości 21 × 20,6 mm, węzłów chłonnych do 6 mm w osi krótkiej. Niestety w obszarze jamy brzusznej stwierdzono obecność zmiany przerzutowej w nadnerczu lewym, potwierdzoną w badaniu PET-CT. Ze względu na zgłaszane zawroty głowy wykonano również tomografię komputerową centralnego układu nerwowego (CUN). Na podstawie badania stwierdzono zmiany przerzutowe w obrębie prawego konaru środkowego mózgu wielkości 12 mm i na pograniczu czołowo-ciemieniowym wraz z rozległą, palczastą sferą obrzękową sięgającą od ciała modzełowego do okolicy ciemieniowej prawej. W związku z ujawnieniem zmian przerzutowych ustalono stopień



Rycina 2. Skuteczność leczenia pembrolizumabem po 20 miesiącach terapii: A (czerwiec 2018 r.), B (luty 2020 r.)

zaawansowania na stadium IV. Zmiany metastatyczne CUN poddano radiochirurgii stereotaktycznej *gam-maknife* w dawkach 20, 16 i 24 Gy w maju 2018 roku. Po zabiegu stan pacjentki był bardzo dobry. Objawy neurologiczne wycofały się. Rozpoczęto kwalifikację do leczenia systemowego z powodu choroby metastatycznej. Immunoterapia ukierunkowana na molekularne punkty kontrolne jest obecnie jedną z najbardziej skutecznych metod leczenia wielu rodzajów nowotworów w stadium zaawansowanym. Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym do leczenia między innymi czerniaka złośliwego, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerkowokomórkowego czy chłoniaka Hodgkina. Jednym z warunków zastosowania leku u chorych na raka płuca w pierwszej linii leczenia jest obecność wysokiej ekspresji receptora PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych. W związku ze stwierdzeniem u pacjentki ekspresji receptorów PD-L1 na poziomie 90% w materiale archiwalnym, chorobę zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem. Pierwszą dawkę leku (200 mg *iv.*) podano w czerwcu 2018 roku z dobrą tolerancją wczesną. Przez cały okres leczenia w regularnie wykonywanych badaniach kontrolnych obserwowano regresję, a następnie stabilizację guza płuca oraz stabilizację zmian przerzutowych w CUN (ryc. 2). Ponadto pacjentka skorzystała z możliwości przyjmowania leku w dawce 400 mg co 6 tygodni, co przekłada się na rzadsze hospitalizacje i większy komfort życia codziennego. Możliwość zastosowania takiego schematu leczenia okazało się kluczowe wobec światowej pandemii SARS-CoV-2, która w znaczący sposób ograniczyła pracę szpitali i innych placówek opieki zdrowotnej.

Dyskusja i podsumowanie

Immunoterapia jest obecnie jedną z najbardziej obiecujących metod leczenia zaawansowanego raka płuca, mającą zastosowanie w szerokiej grupie pacjentów. W wielu badaniach klinicznych wykazano większą skuteczność immunoterapii w porównaniu z chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-024 pembrolizumab w monoterapii okazał się skuteczniejszy w stosunku do chemioterapii zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego. Na podstawie ponad dwuletniej obserwacji obliczono, że ryzyko zgonu u pacjentów otrzymujących przeciwciało pembrolizumab było o 37% niższe niż w grupie leczącej chemioterapią. Pembrolizumab stosowany jako leczenie pierwszej linii ponad dwukrotnie wydłużał całkowity czas przeżycia pacjentów z przerzutowym NDRP z wysoką ekspresją PD-L1 w porównaniu z chemioterapią. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 30 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących pembrolizumab, natomiast 14,2 miesiąca dla grupy otrzymującej chemioterapię. Wobec tak istotnego wydłużenia życia konieczne jest przed rozpoczęciem leczenia systemowego oznaczenie ekspresji receptora PD-L1. Kwalifikacja pacjentów w dobrym stanie sprawności, w stadium IV NDRP do chemioterapii bez oznaczenia ekspresji receptorów PD-L1 jest błędem w sztuce. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym podczas leczenia pembrolizumabem są: niedoczynność tarczycy, zapalenie płuc, nadczynność tarczycy, toksyczność skórna oraz odczyny w trakcie wlewu. U zdecydowanej większości pacjentów zmiany charakteryzują się niskim stopniem nasilenia i szybko ustępują po zastosowaniu leczenia. W trakcie

leczenia ważna jest szybka i prawidłowa ocena działań niepożądanych. Kolejnym ważnym elementem, który powinien być brany pod uwagę podczas kwalifikacji do leczenia, jest schemat stosowania leku. Pembrolizumab można zastosować w dawce 200 mg, co 3 tygodnie, lub w dawce 400 mg, co 6 tygodni. U pacjentów z rakiem płuca warto rozpocząć od dawki mniejszej, z częstszymi wizytami w ośrodku. Przy dobrej tolerancji leczenia można zmodyfikować sposób podawania do dawki 400 mg co 6 tygodni. Biorąc pod uwagę sytuację rodzinną i zdrowotną pacjenta, jego osobiste preferencje, a także obecne epidemiczne zagrożenie związane z ryzykiem infekcji SARS-CoV-2, niezwykle wartościowa okazuje się możliwość zastosowania najbardziej optymalnego schematu leczenia zapewniającego większy komfort i bezpieczeństwo chorego. Schemat dawkowania jest zgodny z charakterystyką produktu lecz-

niczego [3]. Dłuższe odstępy pomiędzy podawaniem leków są zgodne z aktualnym stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczącym leczenia pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 [4].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie (Warszawa 2018); http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (19): 1823–1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774.
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf
4. Wysocki PJ, Kwinta Ł., Potocki P., i wsp. Leczenie systemowe pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej w kontekście pandemii SARS-CoV-2 — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. *Onkol Prakt Klin* 2020, tom 6.

Tomasz Jankowski

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

Pembrolizumab w leczeniu raka płuca po wcześniejszej terapii raka pęcherza moczowego i raka cewki moczowej

Pembrolizumab — immunotherapy of lung cancer in patient with previously treated bladder cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Jankowski
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
e-mail: tjankowski.onkolog@wp.pl

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Immunoterapia anti-PD-1 z wykorzystaniem pembrolizumabu jest wartościową opcją w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuc z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w komórkach guza. Można ją stosować także u pacjentów z wcześniej leczonymi radykalnie lub paliatywnie innymi nowotworami — w takich przypadkach można uzyskać odpowiedź kliniczną i długi czas leczenia. W niniejszym opisie przypadku przedstawiono pacjenta z rakiem płuca, który wcześniej przebył skuteczne radykalne leczenie z powodu raka pęcherza moczowego i uzyskał obiektywną odpowiedź w czasie leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuc.

Słowa kluczowe: rak płuca, pembrolizumab, immunoterapia, rak pęcherza moczowego

ABSTRACT

Anti-PD-1 immunotherapy using pembrolizumab is a valuable option in the treatment of non-small cell lung cancer in first-line in patient with high PD-L1 expression $\geq 50\%$ in tumor cells. It can also be used in patients with previously radically or palliative treated other cancers — in these cases a clinical response and a long duration of treatment can also be obtained. Below I am describing a patient with lung cancer who had successfully radical treatment for bladder cancer and obtained an objective response during treatment with pembrolizumab in the first-line of metastatic non-small cell lung cancer.

Key words: lung cancer, pembrolizumab, immunotherapy, bladder cancer

Wstęp

Immunoterapia anti-PD-1 z wykorzystaniem pembrolizumabu jest wartościową opcją w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuc z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w komórkach guza. Można ją stosować także u pacjentów z wcześniej leczonymi radykalnie lub paliatywnie innymi nowotworami — w takich przypadkach można uzyskać odpowiedź kliniczną i długi czas leczenia.

Pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anti-PD-1) zostało zarejestrowane do użycia w leczeniu pierwszej linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie badania KEYNOTE-024.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 75 lat w momencie rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem. Mężczyzna w stanie ogólnym dobrym, ECOG 1, zgłosił się do Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w celu leczenia w pierwszej linii przerzutowego raka płuca. Na podstawie wywiadu ustalono, że u pacjenta wcześniej stosowano terapię z powodu raka pęcherza moczowego. W celu kwalifikacji do leczenia należało dokładnie przeanalizować dotychczasowe leczenie innych chorób, szczególnie innych nowotworów.

W październiku 2008 roku pacjent zgłosił się do Poradni Urologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Specjalistycznego Nr 4 w Lublinie z powodu krwimoczu. Wówczas wykonano u niego badania obrazowe, a następnie cystoskopię — stwierdzono rozległy guz pęcherza moczowego, z którego pobrano wycinki do badania histopatologicznego (*Carcinoma uroepitheliale papillare high Grade G2*). W grudniu 2008 roku pacjenta przyjęto na Oddział Urologii z rozpoznaniem: rak pęcherza moczowego T3NxMx, stan po TUR, wodonercze lewostronne. Przebył leczenie operacyjne — wykonano zabieg cystektomii modo Bricker. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *Carcinoma uroepitheliale praecipue papillare G2*, obecne ogniskowe naciekanie błony mięśniowej, usunięte węzły chłonne z naciekiem nowotworowym 2/7. Ustalono zaawansowanie na pT3N1M0.

Pacjent został zakwalifikowany do uzupełniającej chemioterapii według schematu PG (cisplatyne 75 mg/m² dzień 1., gemcytabina 1250 mg/m² dzień 1., 8. — cykle co 21 dni). W okresie od stycznia 2009 roku do marca 2009 roku otrzymał 3 cykle chemioterapii w dawkach należnych, powikłane granulopenią III stopnia, trombocytopenią i anemią II stopnia. W ramach leczenia anemii II stopnia zastosowano u niego erytropoetynę, w leczeniu granulopenii — czynniki wzrostu granulocytów — początkowo terapeutycznie, a od trzeciego cyklu także w profilaktyce wtórnej.

Pacjent pozostawał w obserwacji do kwietnia 2019 roku, gdy zgłosił się do Poradni Urologicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Specjalistycznego Nr 4 w Lublinie z powodu widocznego wycieku krwi z cewki moczowej występującego od około 2 miesięcy. Przyjęto go na Oddział Urologii, gdzie wykonano zabieg uretroskopii z pobraniem wycinków (h-p: rak urotelialny brodawkowaty *high grade*), a następnie w lipcu 2019 roku zabieg *uretrotomii* (h-p: przekroje cewki moczowej bez utkania nowotworowego). Z uwagi na brak utkania nowotworowego zakwalifikowano go do dalszej obserwacji.

W październiku 2019 roku pacjent zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu duszności wysiłkowej, uporczywego kaszlu i krwioplucia, występujących od około 2 miesięcy. W wykonanym badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono zmianę naciekową w górnym polu płuca lewego o wymiarach 70 mm × 80 mm, po stronie prawej w górnym polu była podobna zmiana o wymiarach 20 mm × 14 mm. Pacjent został skierowany na Oddział Chorób Płuc Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, gdzie wykonano CT klatki piersiowej — stwierdzono zmianę litą w segmencie 3. płuca prawego o wymiarze 28 mm oraz rozległą strefę naciekowo-niedodmową w płucu lewym ze zmianą litą co najmniej 40 mm. Węzły chłonne węzły lewej były

powiększone do 23 mm w osi krótkiej, węzły okołoaortalne — do 21 mm w osi krótkiej.

W listopadzie 2019 roku wykonano badanie bronchoskopowe z EBUS — pobrano materiał do badania histopatologicznego (*Carcinoma planoepitheliale*), wykonano oznaczenie ekspresji PD-L1 w komórkach guza metodą immunohistochemiczną, uzyskując wynik TC 60%. Postawiono rozpoznanie płaskonabłonkowego raka płuc w stopniu zaawansowania T2bN2M1 (IV).

W listopadzie 2019 roku pacjent został przyjęty na Oddział Chorób Płuc w celu kwalifikacji i rozpoczęcia specjalistycznego leczenia systemowego. Na podstawie wywiadu ustalono, że pacjent był obciążony nikotynizmem, palił przez 50 lat — liczba paczkolet powyżej 100, natomiast na podstawie wywiadu rodzinnego ustalono, że matka była leczona z powodu raka piersi, a ojciec zmarł z powodu raka płuc w wieku 65 lat. Pacjenta leczono przewlekłe z powodu innych chorób: nadciśnienie tętnicze (obecnie pod kontrolą, leczone 2 lekami), nadwaga (pacjent schudł ok. 6 kg w ciągu 2 miesięcy).

Pacjent wstępnie spełniał kryteria włączenia do programu lekowego i leczenia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Wykonano badania laboratoryjne i EKG konieczne do kwalifikacji — bez odchyień od normy. Pacjent spełniał wszystkie kryteria włączenia do leczenia.

Kryterium zmuszającym do dyskusji było: wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym. Analizując historię dotychczasowego leczenia z powodu raka pęcherza moczowego, a następnie raka cewki moczowej, stwierdzono, że oba nowotwory były leczone z założeniem radykalności i obecnie nie są to czynne procesy nowotworowe — w związku z tym nie mogą być one kryterium wykluczającym z leczenia immunoterapią.

Od listopada 2019 roku pacjent rozpoczął leczenie z użyciem pembrolizumabu (Keytruda) w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie z dobrą tolerancją wczesną. Pacjent jest leczony nadal (stan na maj 2020 r.) bez żadnych objawów toksyczności, w tym immunologicznej. Od marca 2020 roku otrzymuje leczenie w dawce 400 mg i.v. co 6 tygodni z powodu pandemii COVID-19. Podczas obecnego leczenia wykonano dwa badania tomograficzne klatki piersiowej i jamy brzusznej (luty 2020 r. i maj 2020 r.), uzyskując w pierwszym badaniu stabilizację, a w drugim częściową odpowiedź według RECIST 1.1 — zmniejszenie wymiarów guza o ponad 50% (płuco prawe 10 mm — poprzednio 28 mm, płuco lewe 15 mm — poprzednio 40 mm, węzły węzły 10 mm — poprzednio 23 mm, węzły okołoaortalne 12 mm — poprzednio 21 mm).

Dyskusja

Pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1) zostało zarejestrowane do użycia w leczeniu pierwszej linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca na podstawie badania KEYNOTE-024. Było to badanie porównujące skuteczność immunoterapii w porównaniu z chemioterapią (wybór lekarza — schemat zawierający pochodne platyny) u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu przerzutowego raka płuc. W badaniu oceniano czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) — mediana dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab wynosiła 10,3 miesiąca, a dla pacjentów w grupie kontrolnej — 6 miesięcy. Oceniając czas całkowitego przeżycia w momencie publikowania wyników, nie osiągnięto mediany w obu grupach, natomiast częstość zdarzeń wynosiła odpowiednio 29% i 42%. Parametrem porównywanym w tym badaniu był także czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie. Mediana dla pacjentów w grupie otrzymującej immunoterapię nie została osiągnięta, natomiast w grupie leczonej chemioterapią wynosiła 6,3 miesiąca [1].

W kolejnych analizach wykazano medianę czasu całkowitego przeżycia 26,3 miesiąca dla pembrolizumabu i 14,2 miesiąca dla chemioterapii. Oceniając 36-miesięczne przeżycia, obserwowano odsetek OS 43,7% dla pembrolizumabu i 24,9% dla chemioterapii [2].

Profil toksyczności, pomimo dłuższego czasu leczenia, był korzystniejszy dla pembrolizumabu. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3.–5. zdarzały się częściej w grupie otrzymującej chemioterapię (31,2% vs. 53,3%) [2].

Badanie KEYNOTE-024 wykazało znamienne statystyczną korzyść z leczenia pembrolizumabem w tej grupie chorych i stanowiło podstawę do rejestracji pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z ekspresją PD-L1 co najmniej w 50% komórek nowotworowych w pierwszej linii.

Podsumowanie

Opisywany pacjent jest przykładem możliwości stosowania immunoterapii anty-PD-1 w leczeniu pierwszej linii rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuc. Wcześniejsze leczenie radykalne innego nowotworu, obecnie nieaktywnego, nie jest przeciwwskazaniem do takiej terapii i pacjent może wynieść korzyść kliniczną większą niż przy chemioterapii z pochodnymi platyny.

Piśmiennictwo

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833.
2. Reck M, et al. Abstract OA14.01. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer World Conference on Lung Cancer; Sept. 7–10, 2019; Barcelona.

Grzegorz Królczyk

Oddział Onkologiczny, Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie

Przebieg leczenia pacjenta z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca z zastosowaniem pembrolizumabu

The course of treatment of the patient with diagnosed squamous lung cancer including pembrolizumab

Adres do korespondencji:

Grzegorz Królczyk
Oddział Onkologiczny,
Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków
tel.: +48 (12) 614 34 53
e-mail: mbkrolcz@cyf-kr.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Leczenie immunologiczne jest obecnie szeroko stosowane, dobrze tolerowane i skuteczniejsze od chemioterapii. Pembrolizumab jest obecnie na świecie wskazany w leczeniu: czerniaka, raka niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego płuc, raka płaskonabłonkowego głowy i szyi, chłoniaka Hodgkina, chłoniaka z komórek B, raka urotelialnego, raka żołądka i przełyku, raka szyjki macicy i endometrium, raka z komórek Merkla, raka wątrobowokomórkowego oraz nerki. W pracy opisano przypadek mężczyzny z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego początkowo w stadium miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym, a następnie w stadium rozsiewu po chemio- i radioterapii o założeniu radykalnym, u którego zastosowanie pembrolizumabu spowodowało istotną i długotrwałą korzyść kliniczną.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy, pembrolizumab, PD-L1

ABSTRACT

Pembrolizumab is a human PD-1 (programmed death receptor-1)-blocking antibody indicated for the treatment of melanoma, non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, urothelial carcinoma, microsatellite instability-high cancer, gastric cancer, esophageal cancer, cervical cancer, hepatocellular carcinoma, Merkel cell carcinoma, renal cell carcinoma, and endometrial carcinoma. We describe a course of treatment of a man with a diagnosis of squamous lung cancer including the use of pembrolizumab resulted in long-term clinical benefit after previous treatment with standard chemo and radiotherapy.

Key words: squamous lung cancer, pembrolizumab, PD-L1

Wstęp

Pembrolizumab jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death receptor-1*) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T. Przeciwciało wspomaga odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T poprzez zahamowanie wiązania PD-1

z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [1]. Pembrolizumab został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka płuca w stadium IV i jest refundowany w Polsce od 1 maja 2018 roku. Lek dostał pozytywną rekomendację od amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) już 2 października 2015 roku.

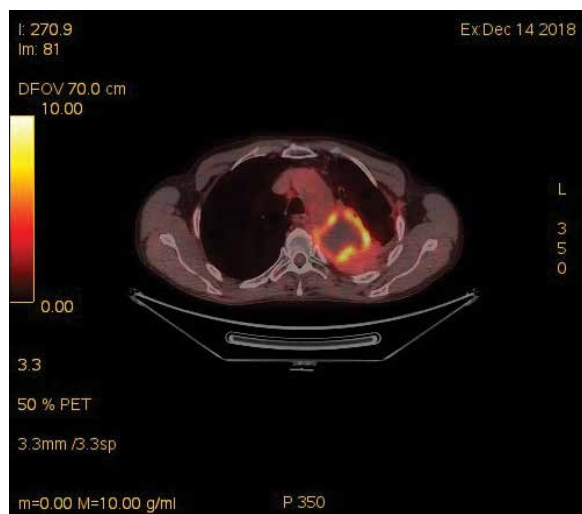
Opis przypadku

Pacjent w wieku 62 lat, czynny palacz papierosów, został przyjęty we wrześniu 2016 roku na oddział pulmonologiczny z objawami narastających bólów lewej połowy klatki piersiowej, barku i okolicy łopatkowej. Dotychczas był leczony w ramach POZ i z powodu braku poprawy w badaniu NMR kręgosłupa opisano nacieki zlokalizowane przykręgosłupowo po stronie lewej obejmujące okoliczne tkanki, nacieki żebra IV i bocznej części trzonu kręgu Th4 propagujące w obręb kanałów korzeniowych segmentów TH3/TH4 i TH4/TH5. W ramach oddziału pulmonologicznego wykonano badanie TK klatki piersiowej bez kontrastu z uwagi na czynną nadczynność tarczycy i opisano w segmencie 1/2 oraz 6 płuca lewego zmianę guzową o wymiarach 94 × 83 × 58 mm nieoddzielającą się od węzłów chłonnych wnęki, wnikającą w śródpiersie tylne, oraz obecność powiększonych węzłów chłonnych przytchawiczych dolnych prawych. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykluczono rozsiew. Potwierdzono raka płaskonabłonkowego na podstawie badania cytologicznego biopsji nacieku w trakcie badania ultrasonograficznego EBUS/EUS. Po zastosowaniu preparatów opioidowych uzyskano dobrą kontrolę bólu.

Pacjent w stopniu cT3N2 *bulky* M0 (IIIB) zaawansowania raka płuca w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1) został zdyskwalifikowany z leczenia operacyjnego i zakwalifikowany do chemio- i radioterapii radykalnej skencyjnie.

Otrzymał 4 serie chemioterapii według schematu cisplatyna/winorelbina powikłane anemią z koniecznością redukcji dawek cytostatyków oraz zastosowaniem darbepoetyny. Leczenie zakończył w grudniu 2016 roku z potwierdzonym w badaniu TK efektem częściowej remisji (RECIST v 1.1). Następnie pacjent przebiegł radykalne napromienianie guza płuca lewego i przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia dawką 66 Gy w 33 frakcjach, które zakończył w maju 2017 roku. Pacjent pozostawał w kontroli onkologicznej z utrzymującym się dobrym efektem dotychczasowego leczenia i bez objawów klinicznych. W kontrolnym badaniu TK z września 2018 roku opisano w płucach rozsiane dość liczne mikroguzki wynoszące 1–2 mm i w badaniu PET/TK (ryc. 1) potwierdzono progresję w zakresie guza płuca lewego oraz rozsiew do węzłów chłonnych nadobojczykowych i pachowych lewych.

W kolejnym etapie diagnostycznym w grudniu 2018 roku wykonano badanie immunohistochemiczne ekspresji antygenu PD-L1, uzyskując wynik pozytywny w zakresie ekspresji powyżej 50% i tym samym zakwalifikowano pacjenta do immunoterapii z zastosowaniem pembrolizumabu 200 mg co 3 tygodnie. Leczenie rozpoczęto w styczniu 2018 roku. W trakcie leczenia nie zaobserwowano żadnych powikłań, a w pierwszej



Rycina 1. PET/KT klatki piersiowej z guzem płuca lewego przed rozpoczęciem leczenia immunologicznego

ocenie (ryc. 2) po 3 miesiącach (marzec 2020 r.) opisano stabilizację dotychczasowych zmian (w zakresie zmiany głównej o wymiarach ok. 61 × 67 × 76 mm, poprzednio nieco większe wymiary zmiany — ok. 61 × 72 × 84 mm, aktualnie z centralnym rozpadem). Kolejna ocena tomograficzna po 6 miesiącach (8 cyklach terapii) leczenia dała podobny obraz radiologiczny z tendencją do nasilenia rozpadu centralnego i zmniejszania się wymiarów guza (w skali RECIST wersja 1.1 stabilizacja) przy stabilnym stanie pacjenta.

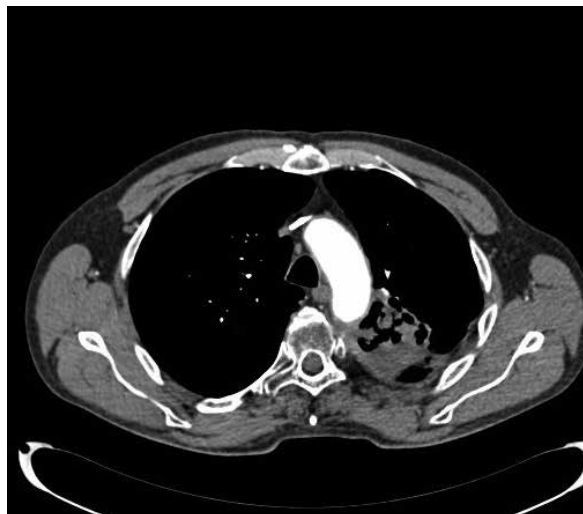
Kolejne oceny tomograficzne pokazały dobrą kontrolę guza bez cech remisji z wyraźną korzyścią kliniczną dla pacjenta bez dolegliwości pomimo istniejącej choroby nowotworowej. Obrazy tomograficzne pokazały rozpad centralny guza bez istotnej zmiany jego wymiarów. Pacjent dotychczas otrzymał 20 podań leku i kontynuuje leczenie. Ostatnia ocena pochodzi z marca 2020 roku (ryc. 3) i potwierdziła stabilizację choroby w skali RECIST 1.1, a przebieg leczenia pokazał wyraźną korzyść pod postacią ustąpienia dolegliwości bólowych i powrót pacjenta do pracy zawodowej. Od rozpoznania choroby minęło 3,5 roku, a od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem 26 miesięcy. W trakcie terapii ustąpiły dolegliwości bólowe i nie odnotowano powikłań immunologicznych.

Dyskusja

Skuteczność pembrolizumabu została potwierdzona w badaniach KEYNOTE-189 [2], KEYNOTE-407 [3] w pierwszej linii leczenia w połączeniu z chemioterapią oraz jako leczenie samodzielne w badaniu KEYNOTE-042 [4] z ekspresją PD-L1 co najmniej 1%



Rycina 2. Brak istotnych zmian w obrazie radiologicznym w pierwszej ocenie leczenia pembrolizumabem po 3 miesiącach



Rycina 3. Ocena po 20 seriach leczenia pembrolizumabem z wyraźnym przerzedzeniem struktury guza nowotworowego

i w badaniu KEYNOTE-024 [5] z ekspresją PD-L1 co najmniej 50%. Zastosowanie leczenia w Polsce jest określone w programie terapeutycznym NFZ i w pierwszej linii leczenia pacjentów z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuc w stadium IV i jest ograniczone do pacjentów, u których potwierdzono ekspresję PD-L1 w co najmniej 50%. Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego jest leczeniem z łagodniejszym profilem powikłań, niż standardowa chemioterapia, i najczęściej z dobrą tolerancją leczenia z istotną korzyścią kliniczną. Profil toksyczności jest ściśle związany z autoimmunologicznym działaniem leku (aktywacją układu odpornościowego) i w razie wystąpienia powikłań wymaga postępowania zgodnie z opracowanymi w tym celu algorytmami [6].

Według danych z piśmiennictwa u około 45% pacjentów z potwierdzoną ekspresją PD-L1 co najmniej 50% odpowiedź na leczenie utrzymuje się powyżej 18 miesięcy, a czas całkowitego przeżycia wyniósł 30 miesięcy [5]. Opisany przypadek jest przykładem skutecznego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego,

czego składową jest włączenie leczenia immunologicznego na właściwym etapie u pacjenta odpowiednio w III, a następnie w IV stopniu zaawansowania choroby.

Piśmiennictwo

1. <https://www.drugs.com/pro/keytruda.html#s-34089-3>
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378 (22): 2078–2092.
3. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (21): 2040–2051.
4. Mok TSK, Wu YL, Kaduba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393 (10183): 1819–1830.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
6. <https://www.drugs.com/pro/keytruda.html#s-34092-7>.
7. Rutkowski P. Immunoterapia nowotworów — bezpieczeństwo. *Onkol Prakt Klin Edu* 2018; 4 (1): 42–45. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/57428

Karolina Łopacka-Szatan, Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

Długotrwała odpowiedź na terapię pembrolizumabem u pacjenta leczonego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z wysoką ekspresją PD-L1

Long-term response to pembrolizumab therapy in a patient treated for non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression

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

Pembrolizumab jest inhibitorem punktu kontrolnego odpowiedzi immunologicznej (anty-PD-1), który wykazał między innymi skuteczność w leczeniu pierwszej linii chorych na uogólnionego, miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 powyżej 50%. W niniejszej pracy opisano przypadek mężczyzny leczonego pembrolizumabem od 27 miesięcy bez istotnej toksyczności.

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

ABSTRACT

Pembrolizumab is an inhibitor of the immune response checkpoint (anti-PD-1), which has demonstrated, among others, efficacy in the first-line treatment of patients with generalized, locally advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 expression greater than 50%. The paper describes a case of a man treated with pembrolizumab for 27 months without significant toxicity.

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

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce [1]. Jedną z przyczyn wysokiej śmiertelności tej choroby jest bezobjawowy przebieg w początkowych stadiach zaawansowania. W zależności od zaawansowania procesu nowotworowego w leczeniu zastosowanie ma skojarzenie operacji, chemioterapii i radioterapii. W leczeniu większości chorych w zaawansowanym stadium stosuje się chemioterapię [2]. Rokowanie chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zmieniło wprowadzenie leków ukierunkowanych na cele molekularne.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 71 lat z rozpoznaniem zaawansowanego raka płuca. U chorego początkowo z powodu raka płuca lewego o zaawansowaniu T3N0M0 wykonano lobektomię lewostronną (2005 r.). Pod względem histopatologicznym stwierdzono raka gruczołowego. Chory otrzymał 4 cykle chemioterapii według schematu PG (cisplatyna 75 mg/m² dożylnie 1. dnia, gemcytabina 1250 mg/m² dożylnie 1., 8. dnia, cykle co 21 dni). Następnie pacjent pozostawał w obserwacji. W 2015 roku z powodu guzka płuca prawego wykonano klinową resekcję; na podstawie wyniku histopatologicznego stwierdzono raka gruczołowego. Ustalono zaawansowanie procesu nowotworowego — rak płuca

prawego T1N0M0. Chory został zakwalifikowany do uzupełniającej chemioterapii według schematu PN (cisplatyna 75 mg/m² dożylnie 1. dnia, winorelbina 50 mg/m² doustnie 1., 8. dnia, cykle co 21 dni). Otrzymał 3 cykle chemioterapii. Leczenie zakończono z powodu toksyczności hematologicznej czwartego stopnia według CTCAE 4.0. Pacjent pozostawał w obserwacji. Z powodu limfadenopatii śródpiersia oraz obecności zagęszczenia mięszonego w płucu prawym podejrzanego o przerzut wykonano w listopadzie 2017 roku bronchoskopię. W materiale pobranym do badania histopatologicznego rozpoznano raka gruczołowego. W wykonanych badaniach molekularnych nie stwierdzono mutacji EGFR oraz rearanżacji genu ALK, ekspresja PD-L1 wynosiła 90%. Wobec braku istotnych chorób towarzyszących (pacjent leczony z powodu przerostu gruczołu krokowego, kamicy pęcherzyka żółciowego), brak w wywiadzie chorób autoimmunologicznych, prawidłowy poziom hormonów tarczycy — chorego zakwalifikowano do terapii pembrolizumabem w ramach Programu Lekowego Ministerstwa Zdrowia — Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (dawkowanie 200 mg dożylnie co 21 dni). Pacjent rozpoczął leczenie pembrolizumabem w lutym 2018 roku. Uznano jako zmiany targetowe przerzut do płuca prawego (12 mm) oraz węzły chłonne śródpiersia (wymiar w osi krótkiej 15, 17, 18 mm). W badaniu tomografii komputerowej, oceniającym skuteczność leczenia, wykonanym po 3 miesiącach, stwierdzono stabilizację procesu nowotworowego. Tolerancja leczenia była dobra, bez istotnej toksyczności. W badaniu TK, wykonanym po 6 miesiącach, oceniono odpowiedź na leczenie jako częściową regresję (zmniejszenie wymiarów węzłów chłonnych śródpiersia, całkowita regresja guzka płuca prawego). Częściowa odpowiedź utrzymywała się w kolejnych badaniach TK. Około 9 miesięcy od rozpoczęcia terapii pacjent zgłosił biegunkę (ok. 5 wolnych stolców na dobę), wykluczono błąd dietetyczny. Z powodu podejrzenia toksyczności zastosowanej terapii wykonano kolonoskopię. W opisie: odbytnica i dystalna esica do głębokości 30 cm zajęte przez ciągły proces zapalny. W ocenie makroskopowej typowy dla *colitis ulcerosa* w fazie średnioaktywnej. Mayo 2: obrzęk, zaczerwienienie, drobne nadżerki pokryte białym włóknikiem, wybroczynki. Powyższe objawy uznano jako toksyczność dotyczącą przewodu pokarmowego: *colitis* — nasilenie pierwszego stopnia według CTCAE 4.0. Do leczenia włączono preparat sulfasalazyny oraz prednizon w dawce 10 mg na dobę. Kontynuowano immunoterapię. Dolegliwości ustąpiły. W kontrolnej kolonoskopii wykonanej po 3 miesiącach stwierdzono prawidłową służówkę jelita. Aktualnie pacjent kontynuuje immunoterapię pembrolizumabem.

Dyskusja

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem progra-

nowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2 [1]. Produkt leczniczy pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza [3]. Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca została potwierdzona w badaniach III fazy KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-010. W badaniu KEYNOTE-024, które obejmowało wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazujących ekspresję PD-L1 powyżej lub równą 50%, pacjenci byli randomizowani do dwóch grup. W pierwszej grupie otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 21 dni, w drugiej grupie — chemioterapię opartą na cisplatynie. W grupie otrzymującej pembrolizumab czas przeżycia był dłuższy (mediana 30 i 14,2 miesiąca), podobnie czas do progresji (mediana 10,3 i 6 miesięcy) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (45% vs. 25%). U 31,2% pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3.–5. stopnia związane z leczeniem: biegunka, zmęczenie, gorączka, świąd, nudności, zmniejszony apetyt oraz wysypka [3]. W leczeniu powikłań są stosowane glikokortykosteroidy oraz przy toksyczności IV stopnia oraz braku poprawy klinicznej — leki kolejnego rzutu (mykofenolan mofetylu, infliksymab) [4, 5].

Podsumowanie

Terapia pembrolizumabem była bardzo dobrze tolerowana przez pacjenta. Wystąpiła jedynie toksyczność ze strony przewodu pokarmowego, która ustąpiła po włączeniu leczenia przeciwzapalnego. Nie była konieczna modyfikacja dawki ze względu na toksyczność. Na podstawie badań obrazowych uzyskano częściową odpowiedź na leczenie. Utrzymuje się dobry stan ogólny chorego. Pacjent jest nadal w trakcie immunoterapii, leczenie otrzymuje od 27 miesięcy. Korzyść kliniczna przewyższa dane z piśmiennictwa.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca. W: Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory klatki piersiowej. Via Medica, Gdańsk 2018: 1–19.
2. Krzakowski M. Immunoterapia w nowotworach płuca i opłucnej. W: Jassem J, Krzakowski M. Nowotwory klatki piersiowej. Via Medica, Gdańsk 2018: 150–160.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda.
4. Haanen JB, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl. 4): iv119–iv142.
5. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. J Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017; 5 (1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.



Niniejszy materiał został dostarczony przez MSD Polska Sp. z o.o. jako literatura fachowa dla środowiska medycznego.

Informacje o produktach leczniczych w nim zawarte nie zastępują Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL).

Należy zapoznać się z pełnymi ChPL produktów leczniczych diskutowanych w niniejszej publikacji
przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leków.