

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ



Onkologia

W PRAKTYCE KLINICZNEJ
— EDUKACJA

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

2022, tom 8, suplement B



**Zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu
nowotworów 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. n. med. Maciej Krzakowski

Zastępcy Redaktora Naczelnego

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki
dr hab. med. n. Tomasz Kubiakowski, prof. UWM
prof. dr hab. n. med. Piotr Potemski
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Rada Naukowa

dr Edita Baltruskeviciene (Vilnius, Lithuania)
prof. Tomasz M. Beer (Portland, USA)
prof. Bartosz Chmielowski (Los Angeles, USA)
dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka, prof. NIO-PIB
dr n. med. Rafał Czyżykowski
dr hab. n. med. Joanna Didkowska
prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska
dr Rick Haas (Leiden, The Netherlands)
dr hab. n. med. Beata Jagielska
dr n. med. Jerzy Jarosz
prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
prof. dr hab. n. med. Arkadiusz Jeziorski
dr hab. n. med. Ewa Kalinka
prof. dr hab. n. med. Radziśław Kordek
lek. Łukasz Kwinta

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

Redaktor Prowadzący

Anna Torhan

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji

Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja (ISSN 2450-1646, e-ISSN 2450-6567) 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>



21-0533.014.001

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 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; dsd@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: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/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 https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu



Copyright © 2022 Via Medica

ONKOLOGIA

W PRAKTYCE KLINICZNEJ

— EDUKACJA

Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

www.journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu

2022, tom 8, supl. B

WPROWADZENIE

Maciej Krzakowski B1

PRACE KAZUISTYCZNE (CASE REPORTS)

Przebieg immunochemioterapii pacjenta z rakiem gruczołowym płuca z ekspresją PD-L1 poniżej 1%

The course of immunochemotherapy in a patient with lung adenocarcinoma with PD-L1 expression below 1%

Grzegorz Królczyk B3

Skuteczna odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią u starszej pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszym leczeniu raka endometrium i piersi

Successful response to treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy in an older patient diagnosed with advanced squamous cell lung cancer after prior treatment of endometrial and breast cancer

Beata Kuklińska, Damian Mojsak, Robert M. Mróz B6

Zastosowanie chemioimmunoterapii w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca obiecującą opcją terapeutyczną

The use of chemoimmunotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer as a promising therapeutic option

Igor Radwański B11

Zastosowanie immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia u pacjenta z rakiem niedrobnokomórkowym neuroendokrynnym płuca

First-line use of immunochemotherapy in a patient with non-small cell neuroendocrine lung cancer

Aleksandra Strykowska-Góra B14

Bielactwo w przebiegu leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Vitiligo in the course of combined pembrolizumab and chemotherapy treatment of non small cell lung cancer in the first line setting

Agnieszka Dyzma, Karol Kasprzak, Izabela Chmielewska B18

Zastosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 < 1%

Pembrolizumab in first line treatment in non-small cell lung cancer with PD-L1 expression < 1%

Agata Chrzanowska-Kapica B22

Leczenie pierwszej linii pacjenta z uogólnionym płaskonabłonkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 < 50% pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią

First-line treatment of a patient with squamous lung cancer with PD-L1 expression < 50% including pembrolizumab and chemotherapy

Małgorzata Chudzik B25

Czy zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach pierwszej linii leczenia pacjentki z wielkomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu jest optymalną opcją terapeutyczną?

Is pembrolizumab combined with chemotherapy as the first line treatment in disseminated large cell lung cancer patient a optimal therapeutic option?

Tomasz Ciszewski, Kamil Kuć B28

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu gruczolowego raka płuca z mutacją w genie KRAS

Pembrolizumab with chemotherapy in treatment of lung cancer with KRAS mutation

Tomasz Jankowski..... B33

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny, u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Treatment efficacy of pembrolizumab associated with platin based chemotherapy in patient with non-small-cell lung cancer with brain metastases

Katarzyna Krawczak, Patryk Hasior..... B36

Rak niedrobnokomórkowy płuca prawego leczony immunoterapią pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią

Non-small cell lung cancer right man treated with immunotherapy pembrolizumab in combination with chemotherapy

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska..... B39

Infekcja COVID-19 w trakcie leczenia pembrolizumabem skojarzonego z chemioterapią w leczeniu gruczolowego raka płuca

COVID-19 infection during treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy for the treatment of lung adenocarcinoma

Magdalena Wójcik-Superczyńska B42

Całkowita regresja nowotworu pod wpływem leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjenta z rozpoznaniem płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca

Clinicaly complete response after pembrolizumab and chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer

Agnieszka Kamycka, Janusz Rolski B46

Zastosowanie pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

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

Paweł Badurak B51

Immunochemioterapia w pierwszej linii leczenia rozlanego gruczolowego raka płuca

Immunochemotherapy as the first-line treatment for metastatic lung adenocarcinoma

Katarzyna Schab..... B54

Leczenie I linii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab with chemotherapy in first line treatment of patient with non small cell lung cancer

Violetta Matkowska, Krzysztof Rogoziewicz..... B58

Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią — przełom w leczeniu rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Pembrolizumab with chemotherapy — breakthrough treatment non-small cell lung cancer (NSCLC)

Magdalena Warszyłowicz-Szymanek B61

Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią u pacjenta z zaawansowanym NDRP po radykalnym leczeniu raka gruczołu krokowego i raka zachyłka gruszkowatego

Pembrolizumab with chemotherapy in a patient with advanced NSCLC with a history of radical treatment of prostate and pyriform sinus cancers

Damian Mojsak, Michał Dębczyński, Beata Kuklińska, Robert M. Mróz..... B65

Wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na leczenie immunochemioterapią u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Effect of SARS-CoV-2 virus infection on immunochemotherapy treatment in a patient with non-small-cell lung cancer

Michał Dębczyński, Damian Mojsak, Beata Kuklińska, Robert M. Mróz..... B68

Wprowadzenie

Odkrycie znaczenia i wprowadzenie do praktyki klinicznej inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych znacznie rozszerzyło możliwości leczenia chorych na wiele nowotworów złośliwych oraz istotnie poprawiło rokowanie. Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych — stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi lub antyangiogennymi — są obecnie wykorzystywane w największym stopniu podczas postępowania o charakterze paliatywnym u chorych na zaawansowane nowotwory, ale coraz częściej znajdują zastosowanie w połączeniu z metodami leczenia miejscowego w postępowaniu o założeniu radykalnym. Jednym z inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, które są najczęściej wykorzystywane w klinicznej praktyce, jest pembrolizumab. Pembrolizumab jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw białku receptorowemu programowanej śmierci typu 1. (PD-1, *programmed death 1*), który ulega ekspresji w limfocytach T i B oraz monocytach. Białko receptorowe PD-1 wiązane z ligandami powoduje hamowanie układu odpornościowego. Zablockowanie PD-1 za pomocą inhibitorów umożliwia niszczenie, między innymi, komórek nowotworowych.

Pembrolizumab jest obecnie stosowany w praktyce klinicznej u chorych na wiele nowotworów. Istotnym obszarem zastosowań pembrolizumabu jest niedrobnokomórkowy rak płuca, w którym lek jest wykorzystywany podczas leczenia paliatywnego chorych z zaawansowanym nowotworem. Pembrolizumab ma potwierdzoną wartość niezależnie od ekspresji liganda PD-1 (PD-L1, *programmed death receptor 1 ligand*) — u chorych z ekspresją PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek jest stosowany samodzielnie, a u pozostałych chorych (ekspresja PD-L1 poniżej 50%) jest kojarzony z chemioterapią. Wartość pembrolizumabu jest również oceniana w prospektywnych badaniach u chorych na miejscowo zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego łącznie z radioterapią oraz w ramach uzupełniającego leczenia okołooperacyjnego. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia lek ma potwierdzoną wartość, ale istnieje wiele zagadnień wymagających dalszych badań. Obszary, które wymagają wyjaśnienia obejmują między innymi stosowanie leku u chorych w zaawansowanym wieku lub z istotnymi chorobami współwystępującymi. Stosowanie pembrolizumabu wymaga posiadania umiejętności postępowania w przypadku występowania działań niepożądanych. Wyjaśnienie wymienionych oraz innych zagadnień wymaga prowadzenia prospektywnych badań, ale niemniej ważne są obserwacje uzyskiwane w praktyce klinicznej podczas stosowania leku. Informacje z praktyki klinicznej są zawarte w obecnym numerze, który zawiera opisy przypadków chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujących pembrolizumab stosowany samodzielnie lub łącznie z chemioterapią. Mam nadzieję, że lektura wspomnianych sytuacji klinicznych pomoże Państwu w optymalnym wykorzystaniu pembrolizumabu.

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

Grzegorz Królczyk

Oddział Onkologiczny, Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie,
Wydział Lekarski i Nauki o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego

Przebieg immunochemioterapii pacjenta z rakiem gruczołowym płuca z ekspresją PD-L1 poniżej 1%

The course of immunochemotherapy in a patient with lung adenocarcinoma with PD-L1 expression below 1%

Adres do korespondencji:

Grzegorz Królczyk,
Oddział Onkologiczny,
Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie,
ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków,
tel: (12)6143453,
e-mail: mbkrolcz@cyf-kr.edu.pl

STRESZCZENIE

Koncepcja połączenia immunoterapii z klasyczną chemioterapią opiera się na założeniu, że leki cytotoksyczne zwiększają prezentację antygenów prowadząc do nasilenia śmierci immunologicznej komórek, a niektóre z cytostatyków, na przykład pemetreksed, zwiększają ekspresję PD-L1. Pomimo, że obecność ekspresji PD-L1 wiąże się ze skutecznością leczenia inhibitorami punktów końcowych, odpowiedź na immunoterapię w raku płuca możliwa jest nawet u 33% pacjentów bez ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych, w porównaniu do jedynie 14% otrzymujących chemioterapię. W pracy przedstawiono przypadek pacjenta z ekspresją PD-L1 poniżej 1% u którego uzyskano korzyść kliniczną stosując immunochemioterapię.

Słowa kluczowe: rak niedrobnokomórkowy, pembrolizumab, PD-L1

ABSTRACT

The concept of combining immunotherapy with classical chemotherapy is based on the assumption that cytotoxic drugs increase the presentation of antigens, leading to an increase in immune cell death, and some cytostatics, such as pemetrexed, increase PD-L1 expression. Although the presence of PD-L1 expression is associated with the efficacy of treatment with endpoint inhibitors, a response to immunotherapy in lung cancer is also possible in a dozen or so percent of patients without PD-L1 expression on the surface of tumor cells. The paper presents a case of a patient with PD-L1 expression below 1% in whom clinical benefit was obtained using immunochemotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer, pembrolizumab, PD-L1

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B3–B5

Wstęp

Koncepcja połączenia immunoterapii z klasyczną chemioterapią opiera się na założeniu, że leki cytotoksyczne zwiększają prezentację antygenów prowadząc do nasilenia śmierci immunologicznej komórek, a niektóre z cytostatyków, na przykład pemetreksed, mogą zwiększać ekspresję PD-L1 [1]. Pembrolizumab został zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka płuca w stadium IV i jest lekiem refundowanym w Polsce od 1 maja 2018 roku. Lek dostał pozytywną rekomendację

od Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) już 2 października 2015 roku. Na podstawie wyników badania KEYNOTE-189, w którym odnotowano przewagę leczenia skojarzonego — immunochemioterapii w zakresie przeżycia całkowitego również w grupie pacjentów z ekspresją poniżej jednego procenta, we wrześniu 2018 roku EMA zarejestrowała pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatiną do leczenia w pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 [2].

Opis przypadku

Pacjent, mężczyzna w wieku 73 lat, były palacz papierosów (20 paczolat) został skierowany przez lekarza rodzinnego z podejrzeniem międzybłoniaka płucnej prawej do Oddziału Torakochirurgii Szpitala im. Jana Pawła II w Krakowie z powodu nasilającej się duszności i obecności dużej ilości płynu w płucnej prawej. W trakcie diagnostyki i leczenia ewakuowano płyn z płucnej, pobrano wycinki do badania histopatologicznego i wykonano pleurozę talkową uzyskując poprawę stanu ogólnego.

W badaniu tomograficznym klatki piersiowej i jamy brzusznej stwierdzono proces rozrostowy płuca prawego (w płucu prawym rozległe nieregularne guzowate zagęszczenia o charakterze zmian naciekowych na przebiegu szczelin międzypłatowych z ich nieregularnym pogrubieniem do 20 mm (szczelina pozioma) i cechami rozpadu oraz powiększone węzły chłonne w dolnym biegunie prawej i śródpiersia) i określono stopień zaawansowania jako TxN2M1a (IV). W otrzymanych wycinkach stwierdzono drobne ogniska raka o różnicowaniu gruczolowym.

Ostatecznie postawiono rozpoznanie raka gruczolowego płuca prawego w stopniu IV zaawansowania. Pacjent został wstępnie na konsylium onkologicznym zakwalifikowany do leczenia onkologicznego.

W ocenie lekarza onkologa w poradni onkologicznej stan ogólny oceniono jako dobry (ECOG-1). W badaniach predykcyjnych materiału histopatologicznego w pierwszej kolejności potwierdzono prawidłowy stan genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*, a następnym etapie określono ekspresję białka PD-L1 na poziomie poniżej 1%. Pacjent poza rakiem płuca był w stałym leczeniu z powodu nadciśnienia tętniczego, miażdżycy zarostowej kończyn dolnych oraz zespołu depresyjnego. Ostatecznie, po spełnieniu wszystkich kryteriów programu lekowego NFZ został zakwalifikowany do leczenia systemowego chemio/immunoterapii według schematu cisplatyna/pemetreksed/pembrolizumab.

Rozpoczęto leczenie w kwietniu 2021 w Oddziale Onkologicznym Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II. Pacjent otrzymał 4 serie leczenia skojarzonego w dawkach należnych bez istotnych powikłań oraz z poprawą stanu ogólnego, a następnie kontynuował immunoterapię. W pierwszej ocenie tomograficznej po trzeciej serii immunochemioterapii stwierdzono w porównaniu do badania poprzedniego regresję płynu w prawej jamie opłucnowej, znaczną regresję zmian naciekowych w przebiegu szczelin międzypłatowych z ich nieregularnym pogrubieniem obecnie do 11 mm (poprzednio do 20 mm) (szczelina pozioma) z cechami rozpadu, znaczną regresję

guzkowych pogrubień opłucnej w płacie górnym płuca prawego — guzki w mniejszej ilości i uległy zmniejszeniu z 10 do 7 mm średnicy.

Kolejna ocena tomograficzna wykonana po 6 miesiącach potwierdziła utrzymującą się częściową remisję zmian z pojawieniem się plamistych obszarów dyskretnej „mlecznej szyby” w obu płucach określone jako obraz niejednoznaczny — zmiany infekcyjne lub zmiany indukowane immunoterapią.

Pacjent nie prezentował typowych powikłań w trakcie immunoterapii i leczenie przebiegało zgodnie ze schematem. W kolejnej ocenie tomograficznej po 9 miesiącach leczenia w porównaniu do badania poprzedniego stwierdzono znacznego stopnia regresję obszarów o wysyceniu „mlecznej szyby” w obu płucach. Poza tym obraz bez istotnych różnic, czyli utrzymanie statusu częściowej remisji zmian, korelujące z dobrym stanem klinicznym pacjenta. Aktualnie pacjent kontuuje leczenie pembrolizumabem bez powikłań.

Omówienie

Ekspresja PD-L1 wiąże się ze skutecznością leczenia inhibitorami punktów końcowych. Aggarwal i wsp. przeanalizowali rozkład procentowy ekspresji PD-L1 u pacjentów z rakiem niedobnokomórkowym płuc. Łącznie 5879 pacjentów przebadano pod kątem kwalifikowalności w badaniach KEYNOTE-001, KEYNOTE-010 i KEYNOTE-024. W analizie odnotowano, że 81% pacjentów można było ocenić pod kątem PD-L1. Okazało się, że w przedziałach ekspresji PD-L1 TPS < 1%, TPS 1–49%, TPS ≥ 50% było odpowiednio 33%, 38% i 28% [3].

Odpowiedź na immunoterapię w raku płuca możliwa jest nawet u 33% pacjentów bez ekspresji PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych, w porównaniu do jedynie 14% otrzymujących chemioterapię [2]. Nowotwór pierwotny oraz guzy przerzutowe mogą różnić się od siebie pod względem ekspresji PD-L1. Ekspresja zmienia się czasie pod wpływem różnych metod leczenia, na przykład radiochemioterapii jednoczasowej. Nowotwory są często silnie heterogenne: fragment guza pozyskany drogą biopsji może być niemiernodajny w stosunku do całości zamiany nowotworowej. W materiale pooperacyjnym okazuje się, że pewne fragmenty guza mogą mieć ekspresję PD-L1, a inne mogą jej nie posiadać [4].

Opisany przypadek jest przykładem potwierdzającym skuteczność immunochemioterapii pomimo ekspresji PD-L1 poniżej 1%.

Piśmiennictwo

1. Cavazzoni A, Digiacomio G, Alfieri R, et al. Pemetrexed enhances membrane PD-L1 expression and potentiates T cell-mediated cytotoxicity by anti-PD-L1 antibody therapy in non-small-cell lung cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(3), doi: [10.3390/cancers12030666](https://doi.org/10.3390/cancers12030666), indexed in Pubmed: [32178474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178474/).
2. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
3. Aggarwal C, Abreu D, Felip E, et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Annals of Oncology*. 2016; 27: vi363, doi: [10.1093/annonc/mdw378.14](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw378.14).
4. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer by IASLC . https://issuu.com/iaslc/docs/pd-l1_atlas_book_lo-res.

Beata Kuklińska, Damian Mojsak, Robert M. Mróz

II Klinika Chorób Płuc i Gruzlicy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Skuteczna odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią u starszej pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca po wcześniejszym leczeniu raka endometrium i piersi

Successful response to treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy in an older patient diagnosed with advanced squamous cell lung cancer after prior treatment of endometrial and breast cancer

Adres do korespondencji:

Beata Kuklińska,
II Klinika Chorób Płuc i Gruzlicy,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
w Białymstoku,
e-mail: beatakuklińska@op.pl

STRESZCZENIE

Leczenie skojarzone immunochemioterapią z zastosowaniem pembrolizumabu i leków cytostatycznych: karboplatyny z paklitakselem w pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego raka płuca jest skuteczną opcją terapeutyczną. W ramach programu lekowego NFZ stosowanie pembrolizumabu refundowane jest dla pacjentów niezależnie od wyniku ekspresji PD-L1 w komórkach guza. Można je stosować także u pacjentów wcześniej leczonych radykalnie z powodu innych nowotworów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną i długi okres remisji. Starszy wiek przy dobrym stopniu sprawności (ECOG 0, 1) nie powinien być czynnikiem dyskwalifikującym od leczenia immunokompetentnego.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, pembrolizumab, immunoterapia

ABSTRACT

Combined immunochemotherapy with pembrolizumab and cytostatic agents (carboplatin and paclitaxel) in the first-line treatment of squamous cell lung cancer is an effective therapeutic option. Under the national drug program, it is allowed in patients regardless of the programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression in tumor cells. This therapy can also be used in patients who have previously received radical treatment for other cancers who have achieved long-term complete remission. Older age with a good performance score (ECOG 0 or 1) should not be a disqualifying factor from such treatment.

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

Wstęp

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Każdego roku choruje około 22 tysięcy osób (15 tysięcy mężczyzn i 7 tysięcy kobiet). Każdego dnia na raka płuca w Polsce umiera około 63 osób. Od kilku lat nastąpił wyraźny przełom w leczeniu raka płuca zarówno niedrobnokomórkowego jak i drobnokomórkowego. Polscy pacjenci mają dostęp do immunoterapii czy leków immunokompetentnych w połączeniu z chemioterapią. W przypadku raka niedrobnokomórkowego dostępne są też terapie ukierunkowane molekularnie.

Opis przypadku

Chora, lat 74, paląca papierosy (30 paczkolet), w styczniu 2021 roku zgłosiła się do lekarza rodzinnego z powodu kaszlu utrzymującego się od kilku tygodni, zmniejszenia tolerancji wysiłku, duszności wysiłkowej, bólu w klatce piersiowej. Zalecono antybiotykoterapię empiryczną lewofloksacyną po której dolegliwości zmniejszyły się nieznacznie.

W wywiadzie stwierdzono POChP, nadciśnienie tętnicze. Ponadto, usunięcie narządów rodnych z powodu raka w 2002 roku z następczą radioterapią i chemioterapią zakończoną w 2002 roku. Oszczędzająca operacja piersi prawej w 2005 roku z powodu raka i pooperacyjnej chemioterapii w 2005 roku.

Po wykonaniu RTG klatki piersiowej w warunkach ambulatoryjnych (ryc. 1), w którym stwierdzono poszerzony cień wnęki lewego płuca skierowano chorą do oddziału chorób płuc celem pogłębienia diagnostyki.

Badaniem przedmiotowym przy przyjęciu do kliniki z odchyłen od normy stwierdzono bliznę po zabiegu operacyjnym na skórze klatki piersiowej, nieliczne trzeszczenia nad lewym płucem. W wykonanych badaniach laboratoryjnych istotnych nieprawidłowości nie wykazano.

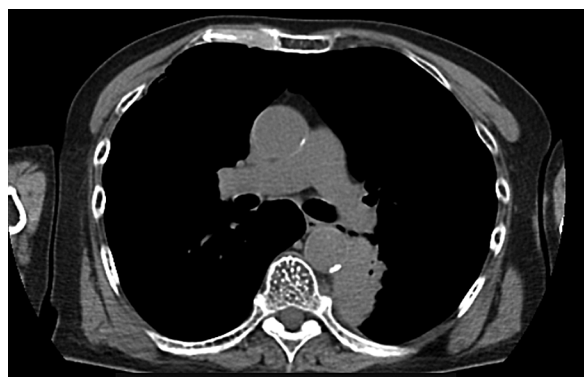
Podczas hospitalizacji wykonano TK klatki piersiowej (kwiecień 2021) — w badaniu stwierdzono masę guzową wielkości 60 x 30 x 57 mm w segmencie 6. płuca lewego, szeroko przylegającą do opłucnej oraz masę guzową wielkości około 24 x 9 x 15 mm w segmencie 3 płuca prawego (ryc. 2 i 3).

W badaniu bronchofiberoskopowym stwierdzono cechy przewlekłego zapalenia oskrzeli.

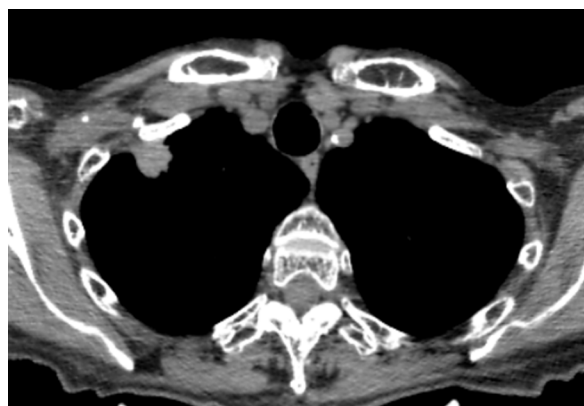
Wykonano również biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) guza płuca pod kontrolą TK (ryc. 4). Pobrano materiał do badań histopatologicznych (rozsmaz oraz cytoblok). Uzyskano rozpoznanie: rak płaskonabłonkowy. Uzyskany materiał pozwolił na ocenę ekspresji PD-L1 (ponad 100 komórek obecnych w cytobloku) —



Rycina 1. RTG klatki piersiowej marzec 2021. Poszerzenie cienia lewej wnęki, niewielkie zagęszczenia śródmiąższowe i włóknienie w prawym szczycie



Rycina 2. Guz w lewym płucu



Rycina 3. Guz w prawym płucu



Rycina 4. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa guza lewego płuca pod kontrolą tomografii komputerowej

wynik oznaczenia zaobserwowano, że reakcję błonową wykazało mniej niż 1% komórek (wynik: PD-L1 < 1%).

Wykonano również scyntygrafię układu kostnego przy użyciu ^{99m}Tc -MDP techniką *whole body* i SPECT (*single-photon emission computed tomography*; tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) klatki piersiowej i stwierdzono ogniska hypermetaboliczne w kręgach Th5 i L2 — przerzuty. Poza tym stwierdzono zwiększone gromadzenie radioznacznika w stawie barkowym lewym, odcinku szyjnym kręgosłupa i stawie skokowym lewym — najpewniej o charakterze zwyrodnieniowo-przeciążeniowym. Zaawansowanie choroby ustalono na cT3N2M1, CS IV.

Przeanalizowano wszystkie kryteria włączenia do leczenia immunochemioterapią w ramach programu lekowego NFZ. Chora spełniła kryteria włączenia. Na konsylium wielodyscyplinarnym podkreślono, iż mimo zaawansowanego wieku, ale dobrego stopnia sprawności (ECOG = 1) nie należy dyskwalifikować chorej z terapii skojarzonej.

Leczenie skojarzone pembrolizumabem, paklitekselem oraz karboplatiną rozpoczęto w maju 2021.

W kontrolnej TK klatki piersiowej po 2 cyklach (czerwiec 2021): w segmencie 6 lewego płuca nie wykazano obecności guza, w płucu prawym zaobserwowano znaczne zmniejszenie wymiarów w stosunku do poprzedniego badania (ryc. 5A i B)

Po 2 cyklach zredukowano dawkę cytostatyków o 25% z powodu obserwowanego wzrostu parametrów przemiany azotowej i niedokrwistości (stopień G2). Po 4 cyklach leczenia w kolejnej kontrolnej TK klatki piersiowej stwierdzono całkowitą regresję (CR, *complete response*) według kryteriów RECIST 1.1. (ryc. 6A i B, 7).

Po 4 cyklach immunochemioterapii stwierdzono działanie niepożądane pod postacią bezobjawowej nadczynności tarczycy. Po konsultacji endokrynologicznej do leczenia włączono tiamazol 20 mg/dobę z uwagi na wiek i stosowane leczenie onkologiczne. Po kolejnych



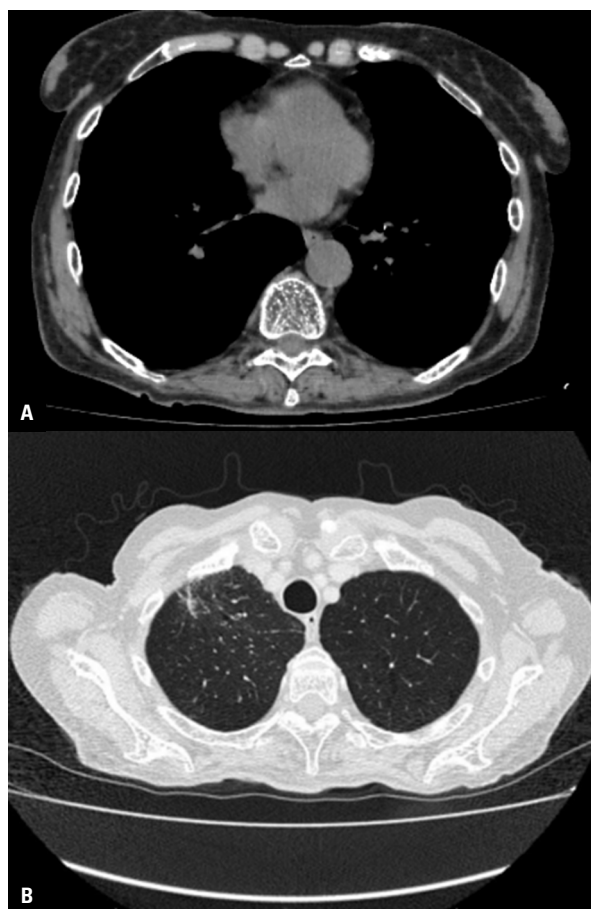
Rycina 5A, B. Tomografia komputerowa klatki piersiowej — częściowa odpowiedź (PR, *partial response*) według kryteriów RECIST 1.1

2 miesiącach stwierdzono normalizację wartości TSH, T3 i T4. Z innych działań ubocznych stwierdzono zespół zmęczenia (stopień G1). Opisywane działania niepożądane po 4 cyklach immunochemioterapii charakteryzowały się niskim nasileniem i pozwoliły na kontynuację terapii podtrzymującej pembrolizumabem.

Po 10 cyklach leczenia podtrzymującego pembrolizumabem w październiku 2021 stwierdzono u chorej podwyższone wartości transaminaz: AST 180 U/l (N: < 38 U/l), ALT 176 U/l (N: < 41 U/l), przy prawidłowym stężeniu całkowitej bilirubiny (hepatotoksyczność w stopniu G2 według CTCAE). Pacjentka nie zgłaszała dolegliwości bólowych wątroby. W związku z działaniem niepożądanym związanym z immunoterapią zrezygnowano z podania kolejnego cyklu pembrolizumabu w planowym terminie. Chorej zalecono dietę wątrobową oraz zastosowano suplementację doustną fosfolipidów. Po 2 tygodniach w badaniu kontrolnym zaobserwowano normalizację wartości AST (25 U/l) i ALT (22 U/l). Kontynuowano leczenie pembrolizumabem.

Dyskusja

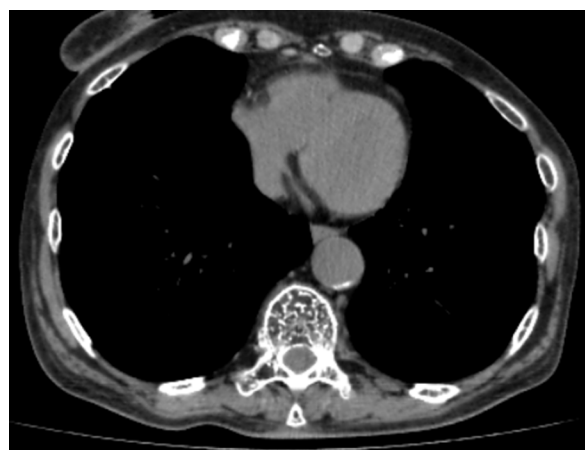
Z końcowej analizy wyników badania KEYNOTE-407 wynika, że pembrolizumab w skojarzeniu



Rycina 6A, B. Badanie tomografią komputerową po 4 cyklach leczenia. W segmencie 6 lewym nie wykazano obecności guza. Nieregularne zagęszczenie linijne łączące wnękę lewego płuca z opłucną kręgosłupową

z chemioterapią istotnie wydłuża przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*). Pacjenci otrzymujący połączenie pembrolizumabu oraz chemioterapii istotnie częściej osiągnęli przeżycie ponad 2 lat w porównaniu do pacjentów otrzymującej chemioterapię oraz placebo.

Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 17,2 miesiąca u chorych otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu z 11,6 miesiąca w przypadku chorych otrzymujących samą chemioterapię. Odsetek chorych przeżywających trzy lata i dłużej wynosił 29,7% wśród chorych otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu do 18,2% wśród chorych otrzymujących samą chemioterapię. Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią zmniejszył o 41% ryzyko progresji choroby lub śmierci w porównaniu z samą chemioterapią. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 8,0 miesięcy u chorych leczonych terapią skojarzoną



Rycina 7. Tomografia komputerowa klatki piersiowej — RECIST 1.1 — całkowita odpowiedź (CR, *complete response*)

w porównaniu do 5,1 miesiąca u chorych otrzymujących tylko chemioterapię [5].

Stwierdzenie działań niepożądanych w stopniu G1 i G2 według CTCAE w trakcie leczenia skojarzonego immunochemioterapią obserwowane u naszej chorej nie jest powodem przerwania leczenia. Należy dążyć do wyrównania stwierdzonych nieprawidłowości oraz jak najszybszej kontynuacji terapii onkologicznej.

Wnioski

1. Leczenie chorych w starszym wieku zawsze wymaga dokładnej analizy możliwych do osiągnięcia korzyści w stosunku do ewentualnych działań niepożądanych.
2. Niezwykle ważna jest analiza chorób współistniejących, ocena sprawności chorego [WHO (*World Health Organization*), skala geriatryczna], jak również subiektywna ocena wieku biologicznego. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych u chorych w wieku podeszłym (60–75 r.ż. według WHO, > 65 r.ż. według SIOG, Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej) zawsze istnieje obawa o zasadność stosowania intensywnych metod leczenia systemowego.
3. Przeszłość onkologiczna u pacjentów leczonych z założeniem radykalnym aktualnie kwalifikowanych do terapii nie jest przeszkodą do leczenia immunologicznego.
4. Stwierdzenie powikłań w trakcie leczenia immunologicznego nie jest powodem do przerwania terapii.
5. W opisanym przypadku leczenie skojarzone immunochemioterapią okazało się bezpieczne dla chorej i przyniosło korzystny efekt w postaci całkowitej

remisji w płucach, a także kontrolę przerzutów w układzie kostnym.

6. Leczenie skojarzone immunochemioterapią może być prowadzone u chorych w wieku podeszłym pod warunkiem przeprowadzenia prawidłowej kwalifikacji.
7. Wysoka skuteczność terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu i chemioterapii pierwszej linii u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca została potwierdzona w badaniu klinicznym KEYNOTE-407.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15(1).
2. Grodzicki T, Kocemba J, Skalska A. Geriatria z elementami gerontologii ogólnej. Podręcznik dla lekarzy i studentów. Via Medica, Gdańsk 2006.
3. Krzemieniecki K. Całościowa ocena geriatryczna. i jej znaczenie kliniczne w onkologii — systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Gerontol Pol.* 2009; 17: 1.
4. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów Centrum Onkologii. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2018.
5. Robinson AG, et al. Presented at ELCC Congress 2021; March 27–October 1, 2019; virtual. Abstract FP970. Paz-Ares L. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10): 1657–1669.

Igor Radwański

Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii Wojewódzkiego Centrum Szpitalnego Kotliny Jeleniogórskiej w Jeleniej Górze

Zastosowanie chemioimmunoterapii w pierwszej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca obiecującą opcją terapeutyczną

The use of chemoimmunotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer as a promising therapeutic option

Adres do korespondencji:

Igor Radwański,
Oddział Onkologii Klinicznej/Chemioterapii
Wojewódzkiego Centrum Szpitalnego
Kotliny Jeleniogórskiej w Jeleniej Górze,
ul. Ogińskiego 6, 58-506 Jelenia Góra,
tel.: 728497425 faks: 757542335,
e-mail: stasimon102@gmail.com

STRESZCZENIE

Artykuł opisuje przypadek 73-letniego pacjenta, obciążonego kardiologicznie, leczonego w przeszłości z powodu raka płaskonabłonkowego płuca. W 2021 roku pacjenta ponownie diagnozowano z powodu bólu w klatce piersiowej. Rozpoznano guza o mieszanym utkaniu — płaskonabłonkowym i gruczolowym. Zastosowano łączone leczenie pembrolizumabem, karboplatiną i paklitaksem — 4 kursy, a następnie w podtrzymaniu pembrolizumab. Uzyskano częściową regresję zmian nowotworowych, poprawę kliniczną pacjenta. Leczenie przebiegało z bardzo dobrą tolerancją.

Słowa kluczowe: rak niedrobnokomórkowy płuca, immunochemioterapia, pembrolizumab

ABSTRACT

The paper presents a case of 73-year-old male patient, with cardiological diseases, treated because of planoepithelial lung carcinoma ten years ago. In 2021, due to the chest pain, he was diagnosed with combined tumor — planoepithelial and adenocarcinoma. Treatment with pembrolizumab, carboplatin and paclitaxel was used — 4 courses, followed by pembrolizumab in maintenance. There was a partial regression of neoplastic changes and a clinical improvement of the patient. The treatment was very well tolerated.

Key words: non-small cell lung cancer, immunochemotherapy, pembrolizumab

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B11–B13

Wstęp

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ostatnich latach bardzo dynamicznie się rozwija. Zarejestrowano wiele leków o różnorodnych mechanizmach działania, w tym immunoterapię oraz leki ukierunkowane molekularnie. Nadal pozostawał problem terapii pacjentów bez obecności molekularnych punktów uchwytu (niska ekspresja PD-L1, brak mutacji EGFR, brak rearanżacji ALK i ROS1). Ciekawym rozwiązaniem okazało się połączenie immunoterapii

i chemioterapii. Standardowe leki cytostatyczne stosowane w immunoterapii (karboplatyna, pemetreksed, cisplatyna, docetaksel, etopozyd, gemcytabina, paklitaksel i pemetreksed) powodują śmierć komórki, poprzez działanie bezpośrednio uszkadzające oraz wywołują immunologiczną śmierć komórki, aktywując limfocyty cytotoksyczne. Dodatkowo mogą zwiększać ekspresję PD-L1 (*programmed death ligand 1*) na komórkach nowotworowych. Połączenie ich z przeciwciałem ukierunkowanym na oś PD-1/PD-L1 może zwiększać skuteczność leczenia inhibitorami punktu kontrolnego [1].

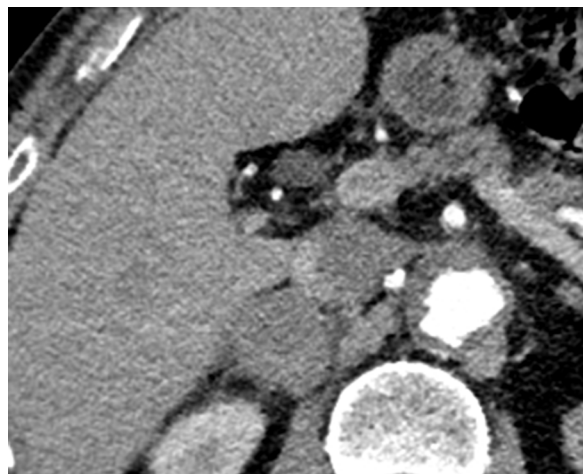
Opis przypadku

Pacjent, lat 73, palacz papierosów do 2019 (około 40 paczolat). Przewlekłe leczone z powodu nadciśnienia tętniczego, miażdżycy uogólnionej z wtórnym uszkodzeniem mięśnia sercowego, niedomykalnością zastawki mitralnej, tętniakiem aorty przechodzącym na prawą tętnicę biodrową wspólną oraz marskością nerki lewej. Chory zgłaszał od wielu lat objawy przewlekłego zapalenia dróg oskrzelowych, bez cech duszności, bez krwiopłucia, dominowały objawy bólowe lewej połowy klatki piersiowej. Przebieg choroby: stan po lobektomii dolnej prawej w 2011 roku (rak płaskonabłonkowy). W listopadzie 2021, z powodu dolegliwości bólowych klatki piersiowej, wykonano TK klatki piersiowej i jamy brzusznej. Stwierdzono guza szczytu prawego płuca (ryc. 1) — zmiana nacieka opłucną i III/IV żebro, przylega do wyrostka poprzecznego Th2 i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych ze zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych i prawego nadnercza (ryc. 2). Wykonano biopsję transtorakalną w dniu 22.01.2021. W badaniu histopatologicznym stwierdzono utkanie nowotworowe z ogniskami martwicy, miejscami o różnicowaniu płaskonabłonkowym, miejscami tworzące struktury gruczołopodobne. Większość komórek nowotworowych wykazywała dodatni odczyn białka p63, nieliczne białka TTF-1. Nie można było wykluczyć postaci mieszanej raka płaskonabłonkowego i gruczołowego. PD-L1 poniżej 1%, nie wryto mutacji EGFR, brak rearanżacji ALK oraz ROS1. Określono zaawansowanie kliniczne cT4N2M1. W badaniu podmiotowym pacjent w stanie ogólnym dobrym, stan sprawności ECOG 1. Zgłaszał łagodne dolegliwości bólowe klatki piersiowej, dobrze kontrolowane stosowanym leczeniem. Niewielki spadek masy ciała. W badaniu przedmiotowym ściszenie szmeru pęcherzykowego po stronie prawej. Zakwalifikowano pacjenta do leczenia wg programu lekowego pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel. Leczenie rozpoczęto 18.02.2021. Podano IV kursy pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel z dobrą tolerancją. Wykonano kontrolne TK w dniu 12.05.2021 roku (ryc. 3) — guz segmentu 1P naciekający ścianę klatki piersiowej był wyraźnie mniejszy. Osiągał 22 x 28 x 28 mm (poprzednio 65 x 58 x 64). Jak poprzednio, naciekał tylny odcinek żebra III i przestrzeń międzyżebrową wokół niego (II i III przestrzeń). Żebro w nacieczonym odcinku uległo sklerotycznej przebudowie. Guz wycofał się z przestrzeni przykręgosłupowej. Prawe nadnercze guzowato powiększone do 10 x 13 mm (poprzednio 31 x 28 mm) — wyraźna regresja wymiarów (ryc. 4).

Biorąc pod uwagę odpowiedź na leczenie, dobrą tolerancję stosowanej terapii, zdecydowano, zgodnie z zapisem programu lekowego, na kontynuację leczenia podtrzymującego — pembrolizumab. Kolejne kontrolne



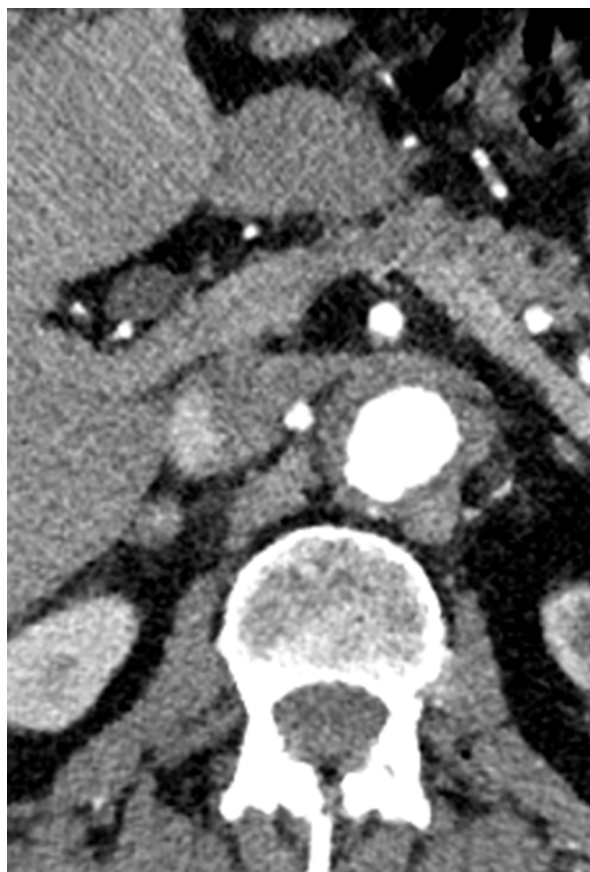
Rycina 1. Guz płuca prawego w tomografii komputerowej klatki piersiowej wyściowo



Rycina 2. Zmiana metastatyczna w nadnerczu w tomografii komputerowej jamy brzusznej wyściowym



Rycina 3. Guz płuca prawego w tomografii komputerowej klatki piersiowej po 4 kursach immunochemioterapii



Rycina 4. Zmiana metastatyczna w nadnerczu w tomografii komputerowej po 4 kursach immunochemioterapii



Rycina 5. Guz płuca prawego w trakcie leczenia podtrzymującego

TK 05.08.2021 (ryc. 5): rezydualne zagęszczenia tylnej ściany klatki piersiowej i segmentu 2P — regresja masy guza. Stan po patologicznym złamaniu żeber II-IV P — aktualnie cechy remisji, sklerotyzacji i zrostu.

Kolejne TK wykonano 05.11.2021 — stabilizacja procesu nowotworowego. Pacjent kontynuuje terapię z bardzo dobrą tolerancją.

Dyskusja

Leczenie immunochemioterapią jest bardzo obiecującą opcją leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez stwierdzenia molekularnych punktów uchwytu.

Skuteczność takiego leczenia potwierdzono w badaniu KEYNOTE-407. W tym przypadku stosowano karboplatinę z paklitakselem lub nabpaklitakselem z pembrolizumabem u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca z przerzutami niezależnie od ekspresji PD-L1, nieleczonych wcześniej układowo na rozsiany proces nowotworowy. Grupa badana otrzymała pembrolizumab w dawce 200 mg z karboplatiną (AUC 6), paklitakselem 200 mg/m² lub nabpaklitaksel 100 mg/m². Grupa kontrolna otrzymała samą chemioterapię w takich samych dawkach. Stosowano 4 cykle co 21 dni. W grupie badanej uzyskano OS 17,1 miesiąca vs. 11,6 miesiąca w grupie badanej. Korzystny efekt leczenia uzyskano również w przypadku ekspresji PD-L1 < 1%. (współczynnik ryzyka dla OS 0,79) [2].

Podsumowanie

Zastosowanie immunochemioterapii u przedstawionego pacjenta przyniosło bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Tolerancja leczenia jest bardzo dobra, mimo towarzyszących chorób współistniejących.

Piśmiennictwo

1. Chmielewska I. Nowe opcje leczenia skojarzonego niedrobnokomórkowego raka płuca. In: Ramlau R. ed. Rak płuca współczesne podejście. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2021: 86–87.
2. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865), indexed in Pubmed: [30280635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/).

Aleksandra Strykowska-GóraKliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie, Podkarpackie Centrum Onkologii, Podkarpackie Centrum Chorób Płuc
Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

Zastosowanie immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia u pacjenta z rakiem niedrobnokomórkowym neuroendokrynnym płuca

First-line use of immunochemotherapy in a patient with non-small cell neuroendocrine lung cancer

Adres do korespondencji:Aleksandra Strykowska-Góra,
Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie,
Podkarpackie Centrum Onkologii,
Podkarpackie Centrum Chorób Płuc,
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytetu Rzeszowskiego,
ul. Krakowska 447M, 35-213 Rzeszów
tel. 600899907,
e-mail: ostryj@o2.pl**STRESZCZENIE**

Wielkokomórkowy, neuroendokrynnny rak płuca (L-LCNEC, *large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung*) to rzadki, lecz charakteryzujący się wysoką złośliwością niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, *non small-cell lung carcinoma*). Z powodu podobieństwa do innych guzów neuroendokrynnnych i małych rozmiarów preparatów histopatologicznych, postawienie trafnej diagnozy jest trudne. Rokowanie dla pacjentów z LCNEC jest złe, z wysokim odsetkiem nawrotów, nawet w przypadku niezaawansowanej choroby. W ostatnim dziesięcioleciu, sposób leczenia uległ znaczącym zmianom na skutek wdrożenia terapii celowanej ukierunkowanej na produkty ekspresji onkogenów i białko PD-L1. U pacjenta 67-letniego, palącego papierosy od około 50 lat, wykryto guza płuca prawego. Wykonano bronchofiberoskopię z ultrasonografią (EBUS) i z biopsją węzłów chłonnych przytchawiczych grupy 4R, uzyskując wynik raka niedrobnokomórkowego, neuroendokrynnego. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem Programu Lekowego — cisplatyna, pemetrexed, pembrolizumab. Po 3 cyklu leczenia, w kontrolnym TK zobrazowano zmniejszenie się niemal wszystkich opisywanych przy wyjściowym badaniu zmian.

Słowa kluczowe: wielkokomórkowy, neuroendokrynnny rak płuca, immunoterapia, chemioterapia, pembrolizumab**ABSTRACT**

Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung (L-LCNEC) is a rare but highly malignant non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Due to the similarity to other neuroendocrine tumors and the small size of the histopathological slides, accurate diagnosis is difficult. The prognosis for LCNEC patients is poor, with a high relapse rate, even in non-advanced disease. Over the last decade, the treatment regimen has changed significantly due to the implementation of targeted therapy targeting the products of oncogen expression and the PD-L1 protein. A tumor of the right lung was diagnosed in a 67-year-old patient who has been smoking for 50 years. Bronchofiberscopy with ultrasound (EBUS) and with biopsy of paratracheal lymph nodes of the 4R group was performed, obtaining the result of non-small cell, neuroendocrine carcinoma. The patient was qualified for treatment using the Drug Program — Cisplatin, Pemetrexed, Pembrolizumab. After the third treatment cycle, the control CT showed a decrease in almost all changes described at the initial examination.

Key words: large cell, neuroendocrine lung cancer, immunotherapy, chemotherapy, pembrolizumab

Wprowadzenie

Wielkokomórkowy, neuroendokrynnny rak płuca (L-LCNEC, *large cell neuroendocrine carcinoma of the lung*) to rzadki, lecz charakteryzujący się wysoką złośliwością niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, *non small-cell lung carcinoma*), którego komórki wykazują różnicowanie neuroendokrynnne. Stanowi 2–3% wszystkich przypadków raka płuca i 1–3% guzów pierwotnych. Najczęściej dotyka starszych mężczyzn, nałogowych palaczy tytoniu.

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) z 2015 roku LCNEC został sklasyfikowany jako odrębny podtyp wielkokomórkowego raka płuca i zaliczono go do nowotworów neuroendokrynnnych [1–3]. Histologicznie guzy te charakteryzują się obecnością dużych komórek bogatych w cytoplazmę, z wysokim indeksem mitotycznym i występowaniem markerów neuroendokrynnnych (chromograniny-A, synaptofizyny i CD56). Z powodu podobieństwa do innych guzów neuroendokrynnnych i małych rozmiarów preparatów histopatologicznych, postawienie trafnej diagnozy jest trudne [4]. W badaniach radiologicznych LCNEC widoczny jest na obwodzie płuca pod postacią pojedynczego lub mnogich ognisk [5]. Rokowanie dla pacjentów z LCNEC jest złe, z wysokim odsetkiem nawrotów, nawet w przypadku niezaawansowanej choroby. Odsetek przeżyć całkowitych jest znacząco krótszy, w porównaniu do NSCLC. W odniesieniu do wszystkich stadiów zaawansowania klinicznego, odsetki przeżyć 5-letnich i odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wynoszą odpowiednio 35 i 27% [6, 7]. Większość nawrotów występuje w ciągu pierwszych dwóch lat [8]. Metody leczenia tego nowotworu są szeroko dyskutowane i jak dotąd brakuje standardu postępowania, szczególnie w odniesieniu do zaawansowanych postaci choroby. LCNEC jest leczony chirurgicznie, a w przypadkach nieresekcyjnych stosuje się leczenie systemowe. W ostatnim dziesięcioleciu, sposób leczenia uległ znaczącym zmianom na skutek wdrożenia terapii celowanej ukierunkowanej na produkty ekspresji onkogenów i białko PD-L1 (*programmed death ligand 1*). Z powodu rzadkości guza, jakim jest LCNEC trudno było przeprowadzić badania kliniczne i brakowało jasnych wskazań do immunoterapii lub leczenia celowanego, w przypadku tego nowotworu [9, 10].

Pierwsza linia leczenia NSCLC bez obecności mutacji kierujących polegała, jak dotąd, na podawaniu pochodnych platyny. Wśród pacjentów z wskaźnikiem proporcji guza dla PD-L1 wynoszącym minimum 50%, pembrolizumab zastąpił cytotoksyczną chemioterapię jako pierwszą linię leczenia. W 2018 roku opublikowano wyniki badania KEYNOTE-189. U pacjentów z NSCLC, z ekspresją PD-L1 < 50%, dodanie pembrolizumabu do chemioterapii skutkowało statystycznie istotnym

wzrostem współczynników odpowiedzi na leczenie i dłuższym okresem przeżycia bez progresji choroby, w porównaniu do samej chemioterapii [11].

Pandemia SARS-CoV-2 (COVID-2019) wymusiła na szpitalach i krajowych systemach opieki zdrowotnej zaadaptowanie się do czasowych zmian w dostępie do świadczeń leczniczych. Wynikało to z potrzeby zachowania równowagi między wzrastającym zapotrzebowaniem na świadczenia onkologiczne a potrzebą zapobiegania rozprzestrzenianiu się infekcji [12]. Pacjenci leczeni z powodu nowotworów złośliwych, szczególnie ci, otrzymujący leczenie systemowe zaliczani są do grupy wysokiego ryzyka zgonu z powodu infekcji COVID-19. Założenie to ma ogromny wpływ na leczenie pacjentów, tym bardziej, że dane pochodzące z badań wieloośrodkowych są skąpe. Wynika to z ograniczeń spowodowanych pandemią. Śmiertelność z powodu infekcji COVID-19 wydaje się zależeć od wieku, płci i chorób współistniejących. Jak dotąd nie udało się udowodnić, że śmiertelność wynikająca z zakażenia koronawirusem jest wyższa w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe [13].

Opis przypadku

U pacjenta 67-letniego, palącego papierosy od około 50 lat, wykryto patologię w badaniu tomografii komputerowej (TK), wykonanej ambulatoryjnie w kwietniu 2021, w postaci guza płuca prawego oraz limfadenopatii śródpiersia. Pacjent był leczony radykalnie z powodu raka prostaty (prostatektomia w 2018 roku). Wykonano u niego również strumektomię z powodu wola tarczycy. Ponadto w wywiadzie: POChP i nadciśnienie tętnicze. W czerwcu 2021 roku przebywał w Oddziale Pulmonologii Podkarpackiego Centrum Chorób Płuc, gdzie wykonano bronchoskopię, uwidaczniając patologiczny naciek prawego oskrzela głównego oraz oskrzeli płata górnego i środkowego płuca prawego. Nie udało się uzyskać diagnostycznego wyniku z pobranego bronchoskopowo materiału histopatologicznego i cytologicznego. W tym samym miesiącu, w Klinice Torakochirurgii, wykonano bronchofiberoskopię z ultrasonografią (EBUS) i z biopsją węzłów chłonnych przytchawiczych grupy 4R, uzyskując wynik raka niedrobnokomórkowego, neuroendokrynnego (synaptofizyna +, CD56+). Z uwagi na obecność raka prostaty w wywiadzie, w badaniu immunohistochemicznym (IHC) uwzględniono PSA (*Prostate Specific Antigen*), uzyskując wynik ujemny. Zgodnie ze standardami wykonano badania predykcyjne, wykluczając mutację w genie EGFR, oraz rearanżacje genów *ALK* i *ROS1*. Wynik ekspresji PD-L1 wynosił < 1% komórek nowotworu. Z uzyskanym wynikiem histopatologicznym i wynikami badań predykcyjnych pacjent zgłosił się do Poradni Onkologicznej Podkarpackiego Centrum On-

kologii, gdzie pilnie zlecono aktualne badania obrazowe. W TK głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z lipca 2021 stwierdzono znaczne zaawansowanie choroby nowotworowej. Poza zmianami nieodmowno-naciekowymi płata górnego i środkowego płuca prawego, opisano obecność mas nowotworowych łączących się z opłucną po stronie prawej, w kącie pomiędzy przednią ścianą klatki piersiowej a sercem, o wymiarach 73 x 47, w kącie sercowo-przeponowym, wielkości 73 x 60, zmiany w tkance tłuszczowej śródpiersia do 20 mm średnicy, płyn w opłucnej prawej, zmiany przerzutowe do opłucnej prawej, pakiety węzłów chłonnych w śródpiersiu, powiększenie węzłów chłonnych nad- i podobojczykowych, patologiczne węzły chłonne w jamie brzusznej układające się w pakiety do 50 mm średnicy oraz zmiany guzkowe o charakterze nowotworowym w tkance tłuszczowej jamy brzusznej. Wykluczono zmiany przerzutowe do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Na podstawie badań obrazowych chorobę wystopniowano według TNM: cT4N3M1.

Pomimo znacznego zaawansowania choroby nowotworowej stan pacjenta był dobry, występowała jedynie duszność wysiłkowa. Wykonano badanie echokardiograficzne oraz badania dodatkowe, w tym oznaczenie poziomu PSA, nie stwierdzając istotnych odchyleń ograniczających możliwości terapeutyczne. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia z zastosowaniem Programu Lekowego — cisplatyna, pemetrexed, pembrolizumab. Tolerancja leczenia była bardzo dobra. Chory nie wymagał podania GCSF (*granulocyte colony stimulating factor*). W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń wyjściowo zaobserwowano nadpłytkowość $> 1 \text{ mln/mm}^3$. Po chemioterapii utrzymywała się ona na poziomie 600 tys/mm^3 . Nie obserwowano istotnych powikłań chemioterapii zarówno w badaniach biochemicznych, jak i w morfologii krwi. Pacjent otrzymywał leczenie zgodnie z planem, ambulatoryjnie, bez przesunięć, ze stopniową poprawą wydolności oddechowej.

Po 3 cyklu leczenia, w kontrolnym TK zobrazowano zmniejszenie się niemal wszystkich opisywanych przy wyjściowym badaniu zmian. Pakiety węzłowe w jamie brzusznej uległy zmniejszeniu $> 50\%$. Pod wpływem leczenia uwidoczniły się pojedyncze zmiany przerzutowe w kościach. Dodatkowo opisano nową drobną (12 mm) zmianę w krezce jelita. Z uwagi na znaczną poprawę wydolności pacjenta, ocenę według RECIST — PR (zmiana w krezce niejednoznaczna — do dalszej obserwacji), kontynuowano leczenie systemowe do 4 pełnych cykli immunochemioterapii. W dniu planowego przyjęcia do Oddziału Dziennego Chemioterapii Podkarpackiego Centrum Onkologii celem podania pemetreksedu z pembrolizumabem otrzymano telefon z informacją, że pacjent z nasileniem duszności i potwierdzonym testem COVID-19 trafił na oddział dedykowany terapii

anty COVID-19. Chory przed leczeniem przyjął 2 dawki szczepienia p/COVID-19. Niestety pomimo bardzo dobrej tolerancji leczenia i odpowiedzi na leczenie systemowe oraz poprawianiu się stanu ogólnego, u pacjenta w krótkim czasie po stwierdzeniu infekcji COVID-19 doszło do zgonu.

Dyskusja

Leczenie immunomodulujące stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z rozpoznaniem LCNEC. Ze względu na rzadkość tego nowotworu brak jest jednoznacznych standardów postępowania, a trwające badania kliniczne dają nadzieję na poprawę wyników leczenia chorych oraz ich jakości życia.

LCNEC to nowotwór, którego rozpoznanie jest dla histopatologa trudne, a od tego zależy wybranie odpowiedniej ścieżki terapeutycznej. Konieczne jest wykluczenie/potwierdzenie obecności mutacji mających wpływ na wybór metody leczenia oraz ekspresji PD-L1 [3].

Wybór adekwatnej metody leczenia umożliwia uzyskanie zadowalających współczynników odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym odsetku działań niepożądanych. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyleń — wyjściowo zaobserwowano nadpłytkowość $> 1 \text{ mln/mm}^3$.

Podsumowanie

LCNEC to rzadki nowotwór płuca. Prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne z zastosowaniem metod immunohistochemii umożliwia wdrożenie adekwatnej opcji terapeutycznej charakteryzującej się wyższą skutecznością w aspekcie współczynników przeżywalności przy niższym odsetku cytotoksyczności. Koincydencja zakażenia COVID-19 zwiększa ryzyko śmiertelności przy współistnieniu chorób towarzyszących.

Piśmiennictwo

1. Sun YH, Lin SW, Hsieh CC, et al. Treatment outcomes of patients with different subtypes of large cell carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(3): 1013–1019, doi: [10.1016/j.athoracsur.2014.05.012](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.012), indexed in Pubmed: 25085555.
2. Travis W, Brambilla E, Nicholson A, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015; 10(9): 1243–1260, doi: [10.1097/jto.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000630).
3. Ferrara MG, Stefani A, Simbolo M, et al. Large cell neuro-endocrine carcinoma of the lung: current treatment options and potential future opportunities. *Front Oncol*. 2021; 11: 650293, doi: [10.3389/fonc.2021.650293](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.650293), indexed in Pubmed: 33937057.
4. Marchevsky AM, Gal AA, Shah S, et al. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between „small cells” and „large cells” in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116(4): 466–472, doi: [10.1309/H40B-8W14-4Q47-03EP](https://doi.org/10.1309/H40B-8W14-4Q47-03EP), indexed in Pubmed: 11601129.
5. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer*. 2001; 91(11): 1992–2000, doi: [10.1002/1097-0142\(20010601\)91:11<1992::aid-cnrc1224>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010601)91:11<1992::aid-cnrc1224>3.0.co;2-5).

6. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1): 70–76, doi: [10.1200/JCO.2005.04.1202](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1202), indexed in Pubmed: [16382115](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382115/).
7. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 124(2): 285–292, doi: [10.1067/mtc.2002.122523](https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122523), indexed in Pubmed: [12167788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167788/).
8. Iyoda A, Jiang SX, Travis WD, et al. Clinicopathological features and the impact of the new TNM classification of malignant tumors in patients with pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2013; 1(3): 437–443, doi: [10.3892/mco.2013.80](https://doi.org/10.3892/mco.2013.80), indexed in Pubmed: [24649189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24649189/).
9. Fan Y, Ma Ke, Wang C, et al. Prognostic value of PD-L1 and PD-1 expression in pulmonary neuroendocrine tumors. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 6075–6082, doi: [10.2147/OTT.S115054](https://doi.org/10.2147/OTT.S115054), indexed in Pubmed: [27785054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27785054/).
10. Tsuruoka K, Horinouchi H, Goto Y, et al. PD-L1 expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Lung Cancer.* 2017; 108: 115–120, doi: [10.1016/j.lungcan.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.03.006), indexed in Pubmed: [28625622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625622/).
11. Gandhi L, Rodriguez-Ab, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa18011005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa18011005).
12. Kamposioras K, Lim KH, Williams J, et al. Modification to systemic anticancer therapy at the start of the COVID-19 pandemic and its overall impact on survival outcomes in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.clcc.2021.11.010](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.010), indexed in Pubmed: [34953674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953674/).
13. Lee L, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet.* 2020; 395(10241): 1919–1926, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9).

Agnieszka Dyżma¹, Karol Kasprzak¹, Izabela Chmielewska²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

²Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Bielactwo w przebiegu leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

Vitiligo in the course of combined pembrolizumab and chemotherapy treatment of non small cell lung cancer in the first line setting

Adres do korespondencji:

Izabela Chmielewska,
Klinika Pneumonologii, Onkologii
i Alergologii Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie,
e-mail: izabelachmielewska@umlub.pl

STRESZCZENIE

Pacjentka w wieku 63 lat, rozpoczęła diagnostykę z powodu dolegliwości bólowych stawu barkowego po stronie lewej. W toku wielotygodniowej diagnostyki rozpoznano raka gruczołowego płuca czwartym stopniu zaawansowania klinicznego. W oczekiwaniu na wyniki badań predykcyjnych chorobą zakwalifikowano do paliatywnej radioterapii guza szczytu płuca lewego. Nie stwierdzono mutacji w genach *EGFR*, *ALK* oraz *ROS1*. Z uwagi na brak ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych chorobą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia. W trakcie leczenia wystąpiły powikłania w postaci bielactwa i nadczynności tarczycy, które jednak nie wpłynęły na dawkowanie i skuteczność leczenia.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie skojarzone, pembrolizumab, bielactwo

ABSTRACT

A 63-year-old patient started diagnostics due to pain in the left shoulder joint. Stage IV adenocarcinoma was diagnosed in the course of a multi-week diagnosis. While awaiting the results of predictive tests, the patient was qualified for palliative radiotherapy of a tumor at the apex of the left lung. There were no mutations in the *EGFR*, *ALK* and *ROS1* genes. Due to the lack of PD-L1 expression on tumor cells, patient was qualified for treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy in the first line of treatment. Complications in the form of vitiligo and hyperthyroidism occurred during the treatment, which, however, did not affect the dosage and effectiveness of the treatment.

Key words: non small cell lung cancer, combination treatment, pembrolizumab, vitiligo

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B18–B21

Wstęp

Najczęstszą przyczynę zgonu wśród pacjentów onkologicznych stanowi rak płuca. W 2020 roku Polska zajmowała czwarte miejsce pod względem zachorowalności i drugie pod względem umieralności na raka płuc w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej [1]. Ponadto rokowanie jest wyjątkowo niekorzystne —

przeżycie 3-letnie wynosi dla mężczyzn 17%, dla kobiet 24%, natomiast 5-letnie wynosi dla mężczyzn 11,9%, dla kobiet 16,9%. Wpływ na to może mieć fakt, że nowotwór ten jest w 60% przypadków diagnozowany w znacznym stopniu zaawansowania (stadium IIIB lub IV). Immunoterapia jest innowacyjną metodą odgrywającą w ostatnim czasie znaczącą rolę w leczeniu onkologicznym, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby. Lekiem



Rycina 1. Guz w szczycie płuca lewego z towarzyszącą rozedmą płuc

immunokompetentnym zarejestrowanym i refundowanym w Polsce w leczeniu raka niedrobnokomórkowego w ramach programu lekowego w pierwszej linii leczenia jest pembrolizumab, który może być stosowany zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią.

Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP) jest najczęstszym nowotworem płuc i stanowi 80% przypadków. Pod względem histologicznym zalicza się do niego raka gruczołowego (45%), płaskonabłonkowego (30%) i wielkokomórkowego (10%) [2, 3]. Miejscem uchwytu dla stosowanych w leczeniu NDRP przeciwciał są immunologiczne punkty kontroli PD-1 i PD-L1 (*programmed death receptor type 1* oraz *programmed death ligand type 1*). Blokada ich, poprzez odpowiednie przeciwciała, powoduje uruchomienie odpowiedzi przeciwnowotworowej. Obecnie leki immunokompetentne są stosowane w pierwszej, drugiej, a także kolejnych liniach leczenia NDRP u pacjentów z chorobą w stadium zaawansowanym. Możliwa jest monoterapia z zastosowaniem leków immunologicznych u pacjentów z silną ekspresją PD-L1 ($\geq 50\%$) na komórkach nowotworowych w leczeniu pierwszego rzutu. Terapia skojarzona (immunoterapia z chemioterapią) również przynosi korzyści pod postacią dłuższego całkowitego przeżycia u odpowiednio dobranych pacjentów również z niską ekspresją PD-L1 [4, 5].

Opis przypadku

W grudniu 2020 roku do oddziału pulmonologii zgłosiła się 63-letnia pacjentka do dalszej diagnostyki z powodu podejrzenia nowotworu płuc. Chora od kilku tygodni odczuwała ból barku lewego. W wywiadzie odnotowano wieloletnie palenie papierosów oraz POChP, a także przemijające mózgowo napady niedokrwienia. W badaniu fizykalnym zauważalna była kacheksja oraz

zespół Hornera. Wynik tomografii komputerowej z listopada 2020 roku potwierdził guz w szczycie płuca lewego z towarzyszącą rozedmą oraz powiększone węzły chłonne śródpiersia i zmiany przerzutowe w układzie kostnym (ryc. 1). W badaniach czynnościowych, stwierdzono ograniczenie wydolności oddechowej oraz obturację oskrzeli w stopniu umiarkowanym. W kolejnym etapie diagnostyki wykonano bronchofiberoskopię z biopsją igłową guza płuca i węzłów chłonnych (EBUS). W badaniu patomorfologicznym pobranych wycinków uzyskano rozpoznanie raka gruczołowego. Z uwagi na nasilające się dolegliwości bólowe lewego barku oraz drętwienie lewej kończyny górnej w styczniu 2021 roku, w oczekiwaniu na wyniki badań predykcyjnych, przeprowadzono radioterapię paliatywną guza szczytu płuca w dawce 20 Gy w pięciu frakcjach po 4 Gy, jako pierwszy etap leczenia. W badaniu molekularnym potwierdzono brak mutacji w genie *EGFR* oraz brak rearanżacji genów *ALK* i *ROS-1*. Nie stwierdzono ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Na podstawie wyników badań i stanu ogólnego pacjentkę zakwalifikowano do leczenia skojarzonego w schemacie pemetreksed + cisplatyna + pembrolizumab w pierwszej linii leczenia. W tomografii komputerowej (TK) po 2 cyklach stwierdzono stabilizację zmian. Po zakończeniu leczenia skojarzonego chora została zakwalifikowana do leczenia pembrolizumabem w leczeniu podtrzymującym w dawce 400 mg co 6 tygodni. Z uwagi na niedokrwistość po chemioterapii pembrolizumab kontynuowano w monoterapii (bez pemetreksedu). Po 4 miesiącach leczenia na skórze pacjentki wystąpiły zmiany pigmentacji podobne do bielactwa. Zmiany obejmowały głównie odsłonięte partie ciała, twarz, szyję i górne partie tułowia (ryc. 2). Nie stosowano żadnej terapii miejscowej na zmiany skórne. Pigmentacja skóry na pozostałych częściach ciała pozostała niezmieniona. Dodatkowo od kilku miesięcy



Rycina 2. Zmiany pigmentacji skóry u pacjentki

nasilały się bezobjawowe zmiany w postaci obniżenia stężenia hormonów tarczycy. Stosowano suplementację L-tyroksyną w zwiększających dawkach, stopniowo uzyskując poziom eutyreozy. Leczenie pembrolizumabem kontynuowano w dotychczasowym, należnym, dawkowaniu. W kolejnych badaniach obrazowych utrzymywała się stabilizacja choroby. Pacjentka kontynuuje leczenie od 12 miesięcy.

Podsumowanie

Rola immunoterapii na przestrzeni ostatnich lat stała się kluczowa w terapii zaawansowanego NDRP. Stosowanie immunoterapii w leczeniu skojarzonym, znalazło zastosowanie u większości pacjentów z NDRP w stopniu 4. Zgodnie z programem lekowym B6 pembrolizumab w monoterapii można stosować u osób z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP oraz ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, natomiast u chorych z NDRP oraz ekspresją PD-L1 $< 50\%$ należy stosować pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie odpowiednim dla typu histologicznego nowotworu [6]. W badaniu KEYNOTE-189 stwierdzono, że dołączenie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii w schemacie karboplatyna lub cisplatyna + pemetreksed pozytywnie wpływa na przeżycie chorych w porównaniu do stosowania samej chemioterapii w niepłaskona-

błonkowym NDRP w stadium IV. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 22 miesiące u pacjentów w grupie chemioimmunoterapii oraz 10,6 miesiąca w grupie z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) także była dłuższa u pacjentów leczonych terapią skojarzoną i wynosiła 9 miesięcy, natomiast w grupie z leczeniem standardowym wynosiła 4,9 miesiąca. Po 2 latach wykazano, że w grupie przyjmujących samą chemioterapię nie doszło do progresji tylko u 3,4%, natomiast w grupie z pembrolizumabem aż u 22%. W obu grupach częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3–5 była podobna i wynosiła 71,9% w terapii skojarzonej oraz 66,8% w leczeniu standardowym. Najczęściej występowały nudności, niedokrwistość, zmęczenie, zaparcia, biegunka, zmniejszony apetyt, neutropenia, wymioty oraz wysypka [7]. Depigmentacja skóry dotyczyła mniej niż 0,5% chorych [8]. Bielactwo nabyte to przewlekłe, nabyte zaburzenie pigmentacji spowodowane utratą melanocytów naskórka w wyniku odpowiedzi autoimmunologicznej skierowanej przeciwko melanocytom [9].

Podsumowując opisywany przypadek, należy podkreślić, że zaawansowana rozedma przy zachowanych parametrach wydolności oddechowych nie jest przeciwwskazaniem do leczenia skojarzonego z zastosowaniem immuno- i chemioterapii. Wystąpienie powikłań w postaci zmian skórnych bardzo rzadko jest powodem przerwania leczenia. U naszej pacjentki nie stosowano leczenia miejscowego. Zmiany występowały na około 10% skóry, w okolicy górnej części ciała. Opis podobnego przypadku sugeruje, że lokalizacja zmian skórnych może być bezpośrednio związana z lokalizacją zmian nowotworowych [10]. Kontynuowanie terapii jest również wskazane w przypadku bezobjawowej niedoczynności tarczycy z jednoczesną suplementacją hormonalną. Powikłania o podłożu immunologicznym w trakcie stosowania inhibitorów punktów kontrolnych często występują symultanicznie. Zazwyczaj świadczą o skuteczności leczenia. Wystąpienie bielactwa, może wiązać się z korzyścią kliniczną w kontekście leczenia pembrolizumabem u pacjentów z czerniakiem [11]. Znaczenie prognostyczne u pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem płuc wymaga jednak dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2020. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
2. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract*. 2019; 15: 0056, doi: [10.5603/OCP.2018.0056](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0056).
3. Krajowy Rejestr Nowotworów, Płuco i oplucna. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/#t>.
4. Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol*. 2011; 29(36): 4828–4836, doi: [10.1200/JCO.2011.38.0899](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0899), indexed in Pubmed: [22042955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042955/).
5. Lim SM, Hong MH, Kim HR. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current landscape and future perspectives. *Immune Netw*.

- 2020; 20(1): e10, doi: [10.4110/in.2020.20.e10](https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e10), indexed in Pubmed: [32158598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32158598/).
6. Program lekowy B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne>.
7. Rodriguez-Abreu D, Powell S, Hochmair M, et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15_suppl): 9582–9582, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9582](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9582).
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Słowińska M, Maciąg A, Rozmus N, et al. The management of dermatological adverse events during nivolumab treatment. *Oncol Clin Pract*. 2017; 13: 301–307, doi: [10.5603/OCPr.2017.0033](https://doi.org/10.5603/OCPr.2017.0033).
10. Bulat V, Likic R, Bradic L, et al. Pembrolizumab-induced vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma: A case report. *Br J Clin Pharmacol*. 2021; 87(6): 2614–2618, doi: [10.1111/bcp.14663](https://doi.org/10.1111/bcp.14663), indexed in Pubmed: [33217043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217043/).
11. Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(1): 45–51, doi: [10.1001/jamadermatol.2015.2707](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707), indexed in Pubmed: [26501224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501224/).

Agata Chrzanowska-Kapica

Oddział Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

Zastosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 < 1%

Pembrolizumab in first line treatment in non-small cell lung cancer with PD-L1 expression < 1%

Adres do korespondencji:

dr n. med. 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

STRESZCZENIE

Pacjentka z gruczolowym rakiem płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego z nieoperacyjnym guzem pierwotnym oraz licznymi zmianami przerzutowymi do kości. Z uwagi na zaawansowanie choroby pacjentkę zdyskwalifikowano z zabiegu operacyjnego. Na drodze bronchoskopii pobrano materiał do badania histopatologicznego. Stwierdzono raka gruczolowego płuca bez mutacji EGFR, ALK oraz ROS1, z ekspresją PD-L1 < 1%. Z uwagi na niską ekspresję PD-L1 chorą zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia oraz do radioterapii zmian w kośćcu.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczolowy płuca, przerzuty do kości, radioterapia, pierwsza linia leczenia, pembrolizumab, niska ekspresja PD-L1.

ABSTRACT

A patient with stage IV adenocarcinoma of the lung with an inoperable primary tumor and numerous bone metastases. Due to the advancement of the disease, the patient was disqualified from the surgery. Material was collected by bronchoscopy for histopathological examination. Lung adenocarcinoma was found without EGFR, ALK and ROS1 mutations, with a low level of PDL1 expression < 1%. Due to the low expression of PD-L1, the patient was qualified for treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy in the first line of treatment and for radiotherapy of skeletal lesions.

Key words: non-small cell lung cancer, lung adenocarcinoma, bone metastases, radiotherapy, first-line treatment, pembrolizumab, low PD-L1 expression.

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B22–B24

Wprowadzenie

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie. Mimo nowych terapii stosowanych w leczeniu tego nowotworu, rokowanie nadal pozostaje złe. Nowotwór wykrywany jest najczęściej w zaawansowanym stadium z powodu niecharakterystycznych objawów. W chwili wykrycia raka płuca najważniejsze jest prawidłowe określenie stopnia zaawan-

sowania i typu histopatologicznego nowotworu. Od tego zależy dalsze postępowanie terapeutyczne. Wykonanie odpowiednich oznaczeń na obecność mutacji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu EGFR, oznaczenie rearanżacji ALK, ROS1 czy oznaczenia ekspresji PD-L1 [1, 2] umożliwia wytyczenie prawidłowego planu terapii.

Immunoterapia jest nową opcją terapeutyczną dla chorych z rakiem płuca. Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże PD-1 i blokuje jego

interakcję z PD-L1 i PD-L2. Obecnie jest to standardowa terapia pierwszej linii u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji aktywujących w genie EGFR, bez rearanżacji genu ALK, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w monoterapii oraz $< 50\%$ w skojarzeniu z chemioterapią. Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki z zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca, z negatywnymi molekularnymi czynnikami predykcyjnymi i ekspresją PD-L1 $< 1\%$.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 75 lat z rozpoznaniem gruczołowym rakiem płuca. W wywiadzie: wieloletnia palaczka papierosów (30 paczolat), nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2., otyłość, żylaki kończyn dolnych. Z powodu nasilonych dolegliwości bólowych kręgosłupa wykonała badania obrazowe — rezonans magnetyczny (MR) kręgosłupa TH-L-S, w którym stwierdzono liczne zmiany podejrzanego o charakter przerzutowy w całym badanym kręgosłupie. W wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej stwierdzono w prawej wnęce litą zmianę tkankową wielkości około 30 x 22 mm z następczą niedodmą segmentu 4. i częściowo segmentu 5. oraz kilka mniejszych kilkumilimetrycznych zmian ogniskowych w płucach — zmiany przerzutowe. Badanie scyntygraficzne kośćca potwierdziło obecność licznych, rozsianych zmian o charakterze nowotworowym w całym układzie kostnym. W zakresie jamy brzusznej i miednicy małej nie stwierdzono zmian przerzutowych. Chorej pobrano materiał w trakcie bronchoskopii do badania histopatologicznego uzyskując wynik: rak gruczołowy płuca. Na podstawie badań obrazowych ustalono stopień zaawansowania klinicznego cT2N2M1a/1c, stopień IVC — przerzuty do płuca lewego, węzłów chłonnych przytchawiczych prawych, do wnęki płuca prawego, do węzłów podostrzgowych, liczne przerzuty do kości. W badaniach genetycznych — EGFR (–); brak ekspresji nieprawidłowego białka ALK (odczyn ujemny); brak rearanżacji genu *ROS1*; PD-L1 $< 1\%$.

Pacjentkę zakwalifikowano do I linii leczenia raka gruczołowego chemioimmunoterapią: pembrolizumab 200 mg iv, pemetreksed 500 mg/m², cisplatyna 75 mg/m² (4 cykle z cisplatyną co 21 dni i kontynuacja leczenia pembrolizumabem i pemetreksedem) oraz do terapii bisfosonianami. Przy zagrożeniu złamaniem patologicznym lub nasilonych dolegliwościach bólowych zastosowana zostanie radioterapia paliatywna na zmiany kostne.

W czerwcu 2021 roku chora rozpoczęła leczenie systemowe i w pierwszej ocenie, w tomografii komputerowej stwierdzono częściową regresję zmian w klatce piersiowej według kryteriów RECIST 1.1. W kolejnym badaniu tomograficznym utrzymuje się częściowa od-

powieź na leczenie. W trakcie immunochemioterapii napromieniono zmiany w kręgosłupie piersiowym zagrożające złamaniem patologicznym oraz podawany jest kwas zoledronowy. Tolerancja leczenia jest dość dobra. Nie obserwujemy działań ubocznych po immunoterapii. W trakcie podawania cisplatyny chora wymagała zastosowania profilaktyki wtórnej czynnikami wzrostu kolonii granulocytów.

Dolegliwości bólowe kręgosłupa ustąpiły i obecnie chora nie wymaga silnych opioidów w leczeniu bólu. W trakcie chemioimmunoterapii znacznie poprawiła się jakość życia pacjentki.

Dyskusja

Pembrolizumab jest przeciwciałem anti-PD-1 zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii u chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP. W zależności od stopnia ekspresji PD-L1 stosowany jest w monoterapii lub 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 [3]. Skuteczność pembrolizumabu została potwierdzona w badaniach KEYNOTE-189 [4], KEYNOTE-407 [5] w pierwszej linii leczenia w połączeniu z chemioterapią oraz jako leczenie samodzielne w badaniu KEYNOTE-042 [6] z ekspresją PD-L1 co najmniej 1% i w badaniu KEYNOTE-024 [7] z ekspresją PD-L1 co najmniej 50%.

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 [8]. Niezależnie jednak od stopnia ekspresji PD-L1 pacjenci odnoszą niewątpliwą korzyść z zastosowania pembrolizumabu.

W 2018 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *American Food and Drug Administration*) zarejestrowała pembrolizumab w skojarzeniu z peme-

treksem i pochodną platyny do leczenia 1. linii chorych na niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stopniu zaawansowania. U wszystkich chorych wymagane wykluczenie mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji w genie *ALK*. Rejestracja ta została oparta o wyniki randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego KEYNOTE-189, do którego włączono 616 chorych na NDRP.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). W badaniu, we wszystkich trzech populacjach wykazano istotne statystycznie wydłużenie OS u chorych otrzymujących pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksem i pochodną platyny. W całej populacji badanej mediana OS wynosiła 22,0 miesiące i 10,6 miesiąca odpowiednio dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i bez chemioterapii (HR 0,60; 95% CI 0,50–0,72; $p = 0,0036$). U chorych z TPS < 1% mediana OS wynosiła 17,2 miesiąca dla pembrolizumabu i 10,2 miesiąca dla chemioterapii (HR 0,52; 95% CI 0,37–0,72, $p = 0,0006$) [6].

Podsumowanie

Wyzwaniem w leczeniu pacjentów z nowotworami jest obecnie nie tylko wydłużenie przeżycia, ale także poprawa jakości życia chorych. Choroba nowotworowa staje się w obecnych czasach schorzeniem przewlekłym dlatego chorzy poddawani terapiom przeciwnowotworowym żyją dłużej i niejednokrotnie nie chcą rezygnować ze

swoich dotychczasowych działalności. Leki immunokompetentne wykazują wysoką skuteczność przy niewielkim profilu toksyczności w porównaniu ze standardową chemioterapią, dlatego są optymalną opcją leczenia.

Piśmiennictwo

1. Felip E, Gridelli C, Baas P, et al. Panel Members. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular tests, first-line, second-line, and third-line therapy: 1st ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Ann Oncol*. 2011; 22(7): 1507–1519, doi: [10.1093/annonc/mdr150](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr150), indexed in Pubmed: 21536661.
2. Lee JK, Hahn S, Kim DW, 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(14): 1430–1437, doi: [10.1001/jama.2014.3314](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3314), indexed in Pubmed: 24715074.
3. Plużański A, Zaborowska-Szmit M. Pembrolizumab w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym. *Onkol Prakt Klin Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7(1): 42–48.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: 29658856.
5. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865), indexed in Pubmed: 30280635.
6. Gray JE et al. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up From KEYNOTE-189. Presented at WCLC 2020. Abstract FP13.02. https://library.iaslc.org/conference-program?product_id=20&author=&category=&date=&session_type=&session=&presentation=FP13.02&keyword=&cme=undefined&.
7. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: 27718847.
8. 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(5): 599–608, doi: [10.1016/j.annonc.2020.01.065](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.065), indexed in Pubmed: 32178965.

Małgorzata Chudzik

Oddział Onkologii, Mazowiecki Szpital Onkologiczny, Wieliszew

Leczenie pierwszej linii pacjenta z uogólnionym płaskonabłonkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 < 50% pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią

First-line treatment of a patient with squamous lung cancer with PD-L1 expression < 50% including pembrolizumab and chemotherapy

Adres do korespondencji:

lek. Małgorzata Chudzik,
Oddział Onkologiczny,
Mazowiecki Szpital Onkologiczny,
ul. Kościelna 61, 05-135 Wieliszew,
e-mail: mmalgoch@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak płuca jest i będzie w przyszłości istotnym problemem zdrowotnym w Polsce i na świecie. Palenie tytoniu jest najważniejszym, udowodnionym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca. Szansą na poprawę wyników leczenia tego nowotworu jest zastosowanie nowoczesnych terapii, m.in. immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej. Pembrolizumab jest jednym z takich leków, którego zastosowanie istotnie wydłuża czas wolny od progresji choroby (PFS) jak również całkowite przeżycie (OS). Szczególnym wyzwaniem jest leczenie chorych na raka płuca w czasie pandemii COVID-19. W pracy przedstawiono leczenie pacjenta pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią paklitaksem z karboplatiną, u którego w trakcie leczenia wystąpiło zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, co wiązało się z koniecznością odroczenia trzeciego kursu.

Słowa kluczowe: płaskonabłonkowy rak płuca, immunoterapia, chemioterapia, pembrolizumab, COVID-19

ABSTRACT

Lung cancer is and will be an important health problem in Poland and in the world in the future. Smoking is the most important and proven risk factor for developing lung cancer. A chance to improve treatment outcomes of this cancer is the use of modern therapies, including immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. Pembrolizumab is one of these drugs, the use of which significantly extends the progression-free time (PFS) as well as overall survival (OS). Treatment of lung cancer patients during the COVID-19 pandemic is a particular challenge. We present the treatment of a patient with pembrolizumab in combination with paclitaxel-carboplatin chemotherapy, who developed pneumonia as a result of COVID-19 during treatment, which necessitated the postponement of the third course.

Key words: squamous cell lung cancer, immunotherapy, chemotherapy, pembrolizumab, COVID-19

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B25–B27

Wprowadzenie

Według *Global Cancer Observatory* [1] w 2020 roku rak płuca był drugim, po raku piersi, najczęstszym nowotworem na świecie, a pomimo postępu w leczeniu jaki się dokonał w ostatnich latach, nadal pozostaje

najczęstszą przyczyną zgonów chorych na nowotwory. Palenie tytoniu jest najważniejszym, udowodnionym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów [2] z 2019 roku, w Polsce rak płuca był drugim najczęstszym nowotworem u mężczyzn po raku prostaty

i u kobiet po raku piersi. Jednocześnie rak płuca jest w naszym kraju najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory. Statystyki pokazują więc, że rak płuca jest i będzie w przyszłości istotnym problemem zdrowotnym w Polsce i na świecie.

Szansą na poprawę wyników leczenia tego nowotworu jest zastosowanie nowoczesnych terapii, m.in. immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej.

Wśród leków obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuca są: anty PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz anty PD-L1 (atezolizumab, durwalumab).

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed cell death-1*).

W badaniu III fazy KEYNOTE-024 wykazano, że leczenie pierwszej linii pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca i ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genu *ALK*, pembrolizumabem w monoterapii w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny związane było z wydłużeniem czasu wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) jak również z mniejszą toksycznością leczenia [3].

Natomiast badanie KEYNOTE-407 pokazało, że skojarzenie standardowej chemioterapii karboplatiną i paklitaksem lub nab-paklitaksem z pembrolizumabem u nieleczonych uprzednio pacjentów z uogólnionym, niedrobnokomórkowym, płaskonabłonkowym rakiem płuca znacząco wydłużyło przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji (PFS) w porównaniu z samodzielną chemioterapią niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 [4].

Obecnie w naszym kraju mamy możliwość stosowania tego leku w ramach Programu Lekowego w monoterapii w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ oraz w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel z karboplatiną w raku płaskonabłonkowym, pemetreksed z pochodną platyny w raku niepłaskonabłonkowym), gdy PD-L1 $< 50\%$. W przypadku raka niepłaskonabłonkowego warunkiem zastosowania immunoterapii w pierwszej linii jest brak mutacji *EGFR*, *ROS-1* i *ALK*.

Opis przypadku

60-letni pacjent w listopadzie 2020 roku zgłosił się do Oddziału Chorób Płuc w celu diagnostyki guza płuca prawego. Guz uwidocznił się w badaniu konwencjonalnym rentgenowskim klatki piersiowej, a następnie w badaniu tomograficznym podczas pobytu na Oddziale Kardiologii w szpitalu rejonowym, gdzie pacjent został przyjęty z powodu duszności z podejrzeniem zaostrego przewlekłej niewydolności krążenia.

Pacjent z wywiadem przewlekłej niewydolności krążenia NYHA III/II, przewlekłego zespołu wieńcowego po zawale serca NSTEMI leczonym angioplastyką GO z wszczepieniem stentu w czerwcu 2019 roku. Pozostałe choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, hiperurikemia, hypercholesterolemia, tętniak aorty brzusznej, miażdżycza zarostowa tętnic dolnych — zespół Leriche’a, nikotynizm (80 paczolat).

Podczas pobytu na Oddziale Chorób Płuc wykonano bronchofiberoskopię, gdzie stwierdzono po stronie prawej naciek nowotworowy obejmujący dystalny odcinek oskrzela pośredniego, ostrogę międzypłatową dolną. Naciek znacznie zwężył ujście oskrzela dolnego, co uniemożliwiło obejrzenie oskrzeli segmentarnych płata dolnego. W badaniu histopatologicznym materiału z wycinka: rak niedrobnokomórkowy wykazujący cechy różnicowania płaskonabłonkowego.

W celu oceny stopnia zaawansowania u pacjenta wykonano badanie PET-CT, które wykazało obecność aktywnego metabolicznie guza o charakterze rozrostowym przywzrostowo w płacie dolnym płuca prawego z zajęciem węzłów chłonnych wnętrza tego płuca, śródpiersia obustronnie, szyjnych dolnych, nadobojczykowych obustronnie, podobojczykowych, pod i pomiędzy mięśniami piersiowymi i pachowych po stronie lewej. Ustalono stopień zaawansowania klinicznego na IVb (cT2bN3M1c). W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono poziom PDL1 $< 50\%$.

Pacjent w dniu 11.02.2021 roku został zakwalifikowany w ramach Programu Lekowego do leczenia immunoterapią w skojarzeniu z chemioterapią według schematu pembrolizumab + paklitaksel + karboplatyna. Po 1 kursie wystąpiło osłabienie w stopniu G1, w badaniach laboratoryjnych wzrost transaminazy alaninowej w stopniu G1 (82 U/l). W badaniu morfologii leukopenia (3,2 tys./ μ l) st.G1 i neutropenia st.G1 (1,5 tys./ μ l) oraz niedokrwistość st.G1 (poziom hemoglobiny 10,2 g/dl). W dniu 08.03.2021 roku pacjent otrzymał 2. kurs leczenia według powyższego schematu.

W dniu 15.03.2021 roku pacjent zgłosił się na SOR z powodu zaburzeń mowy, asymetrii twarzy i osłabienia prawych kończyn o nagłym początku. Pacjent przeniesiony został do Kliniki Neurologii. W wykonanym badaniu MR OUN uwidocznił drobne ogniska niedokrwienne o charakterze ostrym i podostrym w obrębie lewego płata ciemieniowego, nie stwierdzono zmian o typie przerzutów. W trakcie pobytu w Klinice Neurologii rehabilitowany, zaburzenia mowy wycofały się, znacznie zmniejszył się niedowład prawostronny. W dniu 25.03.2021 roku wypisany został do domu.

W dniu 28.03.2021 roku pacjent otrzymał pozytywny wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2. Z powodu pogorszenia stanu ogólnego, osłabienia, niechęci do jedzenia i picia w dniu 30.03.2021 roku przyjęty do szpitala. W chwili przyjęcia stan ogólny był dość ciężki,

pacjent pobudzony psychoruchowo, stwierdzono cechy odwodnienia, dyskretny niedowład kończyny górnej prawej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną (G3), neutropenię (G2) i limfopenię (G3), małopłytkowość (G2) oraz podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP, PCT, D-Dimery, fibrynogen, ferrytyna, IL-6). W badaniu TK kłp bez kontrastu z dnia 31.03.2021 roku zagęszczenia mięszkowo-niedodmowe, nacieki nowotworowe nie do oceny w badaniu bez podania środka kontrastowego. W opisie subiektywna ocena zajęcia płuc procesem zapalnym: 5% PGPL, 5%, PDPL, 15% PGPP, 50% PŚPP, 90% PDPP.

Pacjent leczony objawowo, otrzymał nawodnienie, sterydy, antybiotykoterapię (piperacylina z tazobaktamem), leki p/grzybiczne (flukonazol), heparynę drobno-cząsteczkową, tlenoterapię bierną, filgrastim, przetoczono 2 j. koncentratu krwinek czerwonych. Uzyskano znaczną poprawę stanu ogólnego. W dniu 09.04.2021 roku pacjent wypisany został do domu.

W dniu 30.04.2021 roku pacjent ze względu na miejsce zamieszkania zgłosił się do Poradni Onkologicznej Mazowieckiego Szpitala Onkologicznego w Wieliszewie w celu kwalifikacji do kontynuacji leczenia onkologicznego. Z uwagi na czas jaki upłynął od podania ostatniego, drugiego, kursu chemioimmunoterapii pacjent skierowany został na badanie tomografii komputerowej z kontrastem w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Wykonano również badanie echokardiograficzne w połączeniu z konsultacją kardiologiczną — nie stwierdzono istotnych odcinkowych zaburzeń kurczliwości, EF około 56–58%, bez przeciwwskazań do kontynuacji leczenia systemowego.

W wykonanym badaniu TK w dniu 17.05.2021 roku uwidoczono zmniejszenie masy guzowo-węzłowej w prawej wnęcie, zmiana ogniskowa w segmencie 8 w obszarze uprzednio objętym niedodmą; zmiany pozapalne w płucach po infekcji COVID-19 — PR według RECIST 1.1.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego — do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 , a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Z uwagi na poprawę stanu ogólnego, odstawienie kortykosteroidu, wyników badań laboratoryjnych umożliwiających leczenie systemowe, pacjent w dniu 28.05.2021 roku (11 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki) zakwalifikowany został do kontynuacji leczenia 1. linii chemioimmunoterapii.

W dniu 16.07.2021 roku pacjent otrzymał 4. kurs leczenia, ostatni z chemioterapią. Kontynuuje leczenie pembrolizumabem w monoterapii. W badaniu TK utrzymuje się PR według RECIST 1.1. Kolejna ocena zaplanowana w marcu 2022 roku. Tolerancja leczenia

immunoterapią bardzo dobra, obecnie bez działań ubocznych. Pacjent pomimo zaleceń nie przyjął szczepionki przeciw COVID-19.

Podsumowanie

Rozpoznanie uogólnionego raka płaskonabłonkowego płuca wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Stosowanie jedynie cytostatyków, pomimo rozwoju chemioterapii i pojawienia się nowych leków nadal nie umożliwia długoletniego przeżycia chorych. Możliwość zastosowania leków biologicznych znacznie poprawia rokowanie oraz wydłużyło czas przeżycia tych chorych.

Rozpoznawanie i leczenie raka płuca jest wyzwaniem w dobie pandemii COVID-19, w związku z nakładaniem się podobnych objawów (kaszel, duszność) oraz zmian radiologicznych. W razie podejrzenia współistnienia zmian zapalnych z naciekowymi, konieczne jest skierowanie pacjenta do wyspecjalizowanego ośrodka onkologicznego lub pulmonologicznego w celu dalszej diagnostyki, zwłaszcza przy współistniejących czynnikach ryzyka (takich jak palenie tytoniu). Badania pokazały, że zachorowanie na COVID-19 u pacjentów z rakiem płuca wiąże się z istotnie większym ryzykiem zgonu w porównaniu do innych nowotworów [5]. Natomiast, co ważne, samo leczenie onkologiczne, w tym omawiana tutaj immunoterapia nie jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

U pacjenta zaistniała konieczność przerwy w zastosowanym leczeniu w związku ze zdarzeniami medycznymi — najpierw udar niedokrwieny, następnie zapalenie płuc w przebiegu infekcji COVID-19.

Powikłania ($< G4$) i inne poważne zdarzenia medyczne nie powinny być czynnikami z założenia dyskwalifikującymi od dalszego leczenia immunoterapią. Należy pamiętać o możliwości kontynuacji leczenia do 12 tygodni przerwy w przypadku wycofania się objawów niepożądanych, poprawy stanu ogólnego, zmniejszenia sterydów do dawki odpowiadającej 10 mg prednizonu, przy braku cech progresji choroby.

Przedstawiony przykład leczenia pacjenta w dobie pandemii COVID-19 pokazuje możliwość kontynuacji skutecznego leczenia po przerwie związanej z przebiegiem infekcji SARS-CoV-2.

Piśmiennictwo

1. www.gco.iarc.fr.
2. Raport: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 r. <http://onkologia.org.pl>.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/nejmoa1606774](https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774).
4. Paz-Ares L, Luft A, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 367: 2040–2051, doi: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865).
5. Passaro A, et al. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: evidence and challenges. *J Immunother Cancer* 2021. <https://jitc.bmj.com/content/9/3/e002266>.

Tomasz Ciszewski^{1,2}, Kamil Kuć^{1,3}

¹Oddział Onkologiczny z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu

²Klinika Chirurgii Onkologicznej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

³Centrum Medyczne „MEDYK” sp. z o.o., sp. k.

Czy zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach pierwszej linii leczenia pacjentki z wielkokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu jest optymalną opcją terapeutyczną?

Is pembrolizumab combined with chemotherapy as the first line treatment in disseminated large cell lung cancer patient a optimal therapeutic option?

Adres do korespondencji:

Tomasz Ciszewski,
Oddział Onkologiczny z Pododdziałem
Diennej Chemioterapii,
Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio
w Przemyślu, ul. Monte Cassino 18,
37-700 Przemyśl, tel: 16 677 55 10,
e-mail: tciszewski@wszp.pl

STRESZCZENIE

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny i pemetreksed jest preferowaną terapią pierwszej linii wśród pacjentów z przerzutowym niepłaskonabłonkowym rakiem płuca bez obecności mutacji aktywujących w genie receptora epidermalnego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) i protoonkogenu ROS1 oraz z ekspresją ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death receptor ligand*) < 50%. Pacjenci z podtypem wielkokomórkowym raka płuca stanowią niewielką podgrupę sięgającą około 3% pierwotnych nowotworów tego narządu. Artykuł przedstawia opis przypadku pacjentki z potwierdzonym przerzutowym wielkokomórkowym rakiem płuca, u której zastosowano chemioterapię w skojarzeniu z przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi PD-1. Mimo znacznego zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, leczenie pozwoliło uzyskać przeżycie wolne od progresji choroby wynoszące 7,5 miesiąca.

Słowa kluczowe: rak wielkokomórkowy płuca, immunoterapia, pembrolizumab, ligand receptora programowanej śmierci 1, chemioterapia

ABSTRACT

Pembrolizumab in combination with platinum- and pemetrexed-based chemotherapy is the preferred first-line therapy among patients with metastatic non-squamous lung cancer without the presence of activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene, without anaplastic lymphoma kinase (ALK) or protooncogene ROS1 gene rearrangements and with programmed death receptor ligand 1 (PD-L1) expression < 50%. Patients with the large-cell subtype of lung cancer constitute a small subgroup of approximately 3% of primary lung cancers. We report the case of the patient with confirmed metastatic large cell lung cancer who received chemotherapy in combination with an antibody directed against the PD-1 receptor. Although the disease was advanced at the time of diagnosis, the treatment resulted in a progression-free survival of 7.5 months.

Key words: large cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, programmed death receptor ligand 1, chemotherapy

Wprowadzenie

Rak płuca jest nadal jedną z głównych przyczyn zachorowań i zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Mimo że w populacji męskiej notuje się od kilkunastu lat spadek zachorowalności i umieralności z powodu tego nowotworu, to plasuje się on na drugim miejscu co do częstości zachorowań, stanowiąc około 16% rozpoznań i dominuje wśród przyczyn zgonów w tej grupie chorych (około 28%). Z kolei w populacji żeńskiej trendy są odwrotne. Rok 2018 był kolejnym, w którym nowotwory złośliwe płuca były rozpoznawane z rosnącą częstotliwością i stanowiły najważniejszą przyczynę śmierci, przed zgonami z powodu raka piersi wśród kobiet [1]. Jedną z przyczyn wysokiej umieralności pacjentów z rakiem płuca jest znaczący odsetek pacjentów, u których rozpoznanie stawiane jest w zaawansowanym stadium choroby, gdy metody leczenia radykalnego — zabieg operacyjny lub radioterapia — nie są możliwe do zastosowania. Najważniejszą metodą terapii przyczynowej w takich sytuacjach jest leczenie systemowe. W ostatnim czasie nastąpił zdecydowany postęp dotyczący możliwości zastosowania terapii ukierunkowanych molekularnie i immunokompetentnych w zakresie leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), co poprawiło rokowanie w tej grupie chorych. Leki z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych stanowią kluczową opcję w ramach terapii pierwszej linii w przypadku diagnozy nowotworu bez istotnych mutacji aktywujących. W przypadku ekspresji w tkankach neoplastycznych ligandu receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) $\geq 50\%$ preferowanymi opcjami są pembrolizumab [2], atezolizumab [3] lub cemiplimab [4], których zastosowanie w monoterapii przyniosło istotną statystycznie redukcję względnego ryzyka zgonów pacjentów. W sytuacji ekspresji PD-L1 $< 50\%$ wskazane jest kojarzenie terapii pembrolizumabem z chemioterapią dwulekową opartą na związkach platyny, co przekłada się na poprawę przeżyć całkowitych pacjentów w porównaniu z samodzielną chemioterapią [5, 6]. Inną strategią jest stosowanie dwóch przeciwciał z grupy immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych (niwolumab i ipilimumab) z dwoma cyklami chemioterapii, co poprawia rokowanie chorych niezależnie od ekspresji PD-L1 [7]. Jednym z podtypów NDRP jest wielkomórkowy rak płuca (WRP), który jest diagnozowany rzadko, stanowiąc około 3% stawianych rozpoznań [8]. Rokowanie pacjentów w tej grupie, w IV stadium zaawansowania jest złe i porównywalne do pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) z analogicznym zasięgiem choroby [9]. Ze względu na niską częstość wykrywania WRP większość danych dotyczących leczenia tego podtypu raka płuca pochodzi z niewielkich badań retrospektywnych prowadzonych jednośrodkowo [10]. Według

wyników przedstawionej w 2021 roku meta-analizy, w sytuacji terapii paliatywnej z powodu WRP korzystniejsze jest implementowanie protokołów chemioterapii jak w DRP niż schematów stosowanych w NDRP [11]. Z kolei w badaniu klinicznym KEYNOTE-189 zrekrutowano niewielki odsetek chorych z WRP (5 pacjentów w grupie pembrolizumab-chemioterapia i 2 w grupie placebo-chemioterapia) [5]. Artykuł przedstawia opis przypadku pacjentki z potwierdzonym przerzutowym wielkomórkowym rakiem płuca z niską ekspresją PD-L1, u której zastosowano chemioterapię w skojarzeniu z pembrolizumabem — przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi PD-1.

Opis przypadku

Pacjentka 71-letnia pierwsze niepokojące objawy zauważyła w październiku 2020 roku — były to dolegliwości bólowe nadbrzusza, które chora wiązała z błędem dietetycznym. Początkowo leczona objawowo przez lekarza rodzinnego a następnie, ze względu na brak poprawy została skierowana do Poradni Chirurgicznej, gdzie w wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej ujawniono zmianę guzową w zakresie wątroby. Według zebranego wywiadu chora negowała obecność krwi w stolcu i zaburzenia w wypróżnianiu się. Dotychczas nie leczyła się z powodu schorzeń przewlekłych poza chorobą zwyrodnieniową stawów i nadciśnieniem tętniczym. W ciągu ostatnich 2 miesięcy odnotowała niewielki spadek masy ciała o około 3 kg.

W wykonanym na początku listopada 2020 roku badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy z kontrastem ujawniono leżący w tylnej partii prawego płata wątroby (zajmujący dolną partię segmentów 6 i 7 niemal w całości) guzowaty twór, w maksymalnym wymiarze w płaszczyźnie skanu około 67 x 58 mm. Tylna i dolna krawędź zmiany odcinkowo przylegała do krawędzi wątroby. Obraz w całości został opisany jako niejednoznaczny, najprawdopodobniej odpowiadający zmianie guzowej z centralną strefą zmian wstecznych, wymagający w dalszej diagnostyce uwzględnienie zarówno zmiany pierwotnej wątroby, jak i przerzutu. Dodatkowo zauważono węzeł chłonny w maksymalnych wymiarach około 13 x 7 mm przy ścianie przednio-bocznej aorty, nieco poniżej lewej żyły nerkowej. Kobieta została skierowana do Oddziału Chirurgii Ogólnej Wojewódzkiego Szpitala w Przemyśle celem dalszej diagnostyki.

W trakcie hospitalizacji w dniu 4.12.2020 wykonano badania endoskopowe — gastroskopię i kolonoskopię, które nie wykazały cech patologii. Dodatkowo, w tym dniu przeprowadzono przezskórną gruboigłową biopsję guza wątroby. W badaniach laboratoryjnych oceniono markery nowotworowe: stężenie alfa-

-fetoproteiny wyniosło 5,30 ng/ml (norma: 0,00–8,00), antygenu karcynoembrionalnego 1317,69 U/ml (norma: 0,00–10,00), antygenu Ca19-9 5,42 U/ml (norma: 0,00–30,90). Pacjentka po odbiorze wyniku badania histopatologicznego (naciek niskozróżnicowanego raka o obrazie histologicznym i immunoprofilu nie pozwalającym na jednoznaczną ocenę punktu wyjścia nowotworu) została skierowana do Poradni Onkologicznej, do której zgłosiła się po raz pierwszy w połowie grudnia 2020 roku.

W ramach poszerzenia diagnostyki i poszukiwania ogniska pierwotnego chora została w trybie pilnym skierowana na TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem. Badanie wykonane 23.12.2020 roku wykazało: guz przyśrodkowej części płata górnego lewego, głównie segmentów 1 i 2 o średnicy 65 mm, naciekający śródpiersie, ściśle przylegający do łuku aorty, tętnicy podobojczykowej, żyły ramiennie-głowej i szyjnej wewnętrznej z cechami naciekania naczyń, z obecnością powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia grupy 4R do 12 mm w osi krótkiej. W płacie górnym lewym obecne były również drobno-guzkowe zmiany satelitarne podejrzane o meta średnicy do 19 mm. Badanie ujawniło także ognisko przerzutowe w prawym płacie wątroby o średnicy 77 mm (większe niż w badaniu poprzednim z początku listopada 2020). Klinicznie zaawansowanie guza płuca lewego określono jako T4N3M1.

Nowe dane odnośnie obecności zaawansowanego nowotworu w zakresie układu oddechowego przekazano histopatologowi i zlecono konsultację wyniku patomorfologicznego z biopsji guza wątroby oraz skierowano pacjentkę na badanie tomografii komputerowej głowy (badanie wykonane 14.01.2021 roku nie wykazało zmian podejrzanych o meta).

Ponowna ocena materiału z biopsji gruboigłowej, w kontekście dodatkowych danych klinicznych oraz po wykonaniu kolejnych badań immunohistochemicznych przemawiała za rozpoznaniem przerzutu do wątroby z raka wielkokomórkowego neuroendokrynnego płuca. Przeprowadzone badania molekularne nie ujawniły obecności mutacji aktywujących w genie receptora epidermalnego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*) i protoonkogenu ROS1. Ekspresję antygenu PD-L1 wykryto w poniżej 1% komórek nowotworu. Ze względu na dobry stan ogólny, brak przeciwwskazań do terapii, rozpoznanie i wyniki badań predykcyjnych, pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii cispłaty i pemetreksed w skojarzeniu z immunoterapią pembrolizumabem. Chora otrzymała wymaganą premedykację z zastosowaniem witaminy B12, kwasu foliowego i deksametazonu. Leczenie rozpoczęła 9.02.2021 roku na Oddziale Onkologicznym Wojewódzkiego Szpitala w Przemyślu. Pierwszy cykl terapii został powikłany ostrą niewydolnością nerek, prawdopodobnie w mechanizmie mieszanym przednerkowo-nerkowym (odwodnienie i uszkodzenie

po chemioterapii), ze stężeniem kreatyniny do 2 mg/dl. Pacjentka była z tego powodu hospitalizowana w dniach 17.02.2021 — 23.02.2021 — dominującymi objawami były hipotonia, biegunka, cechy odwodnienia, oliguria i znaczne osłabienie.

W wyniku zastosowanego leczenia (dożylne nawodnienie i forsowna diureza) uzyskano poprawę stanu klinicznego pacjentki i normalizację badań laboratoryjnych. Ze względu na powikłania po pierwszym podaniu leczenia zdecydowano o konieczności modyfikacji programu chemioterapii — zamiast cispłaty podawano karboplatynę w dawce docelowej AUC (*area under curve*) = 5 mg/ml. Kolejne cykle terapii były tolerowane lepiej, w aspekcie toksyczności dominowało zmęczenie w drugim stopniu nasilenia. Po 4 kursach terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w dniu 23.04.2021 wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oceniając skuteczność leczenia. Badanie potwierdziło zmniejszenie zmiany guzowej szczytu płuca lewego, w aktualnym badaniu o wymiarach poprzecznych — 49 x 41 mm, poprzednio na porównywalnym poziomie — 63 x 51 mm, z mniejszym przyleganiem do łuku aorty. Poza tym normalizację wymiarów węzłów chłonnych klatki piersiowej — aktualnie do 7 mm w osi krótkiej i regresję zmiany przerzutowej w segmentach 6/7 wątroby — w aktualnym badaniu 39 x 35 mm, poprzednio 76 x 77 mm. Odpowiedź na leczenie oceniono jako częściową.

Pacjentkę zakwalifikowano do kontynuacji terapii w trybie podtrzymującym z zastosowaniem pembrolizumabu i pemetreksedu. Tolerancja leczenia poprawiła się — obserwowano epizody zmęczenia w pierwszym stopniu nasilenia. Jedynymi działaniami niepożądanymi immunoterapii były zaburzenia czynności tarczycy — początkowo (po 5 cyklu terapii) bezobjawowa nadczynność nie wymagająca interwencji farmakologicznej a następnie (po 6 cyklu) niedoczynność wymuszająca leczenie suplementacyjne — ostateczna dawka lewotyroksyny 75 mcg na dobę.

Kolejną ocenę obrazową przeprowadzono po 3 cyklach terapii podtrzymującej (łącznie 7 kursów). Opis tomografii komputerowej z 6.07.2021 był zbliżony z badaniem poprzednim — utrzymywała się częściowa odpowiedź na leczenie, z nieznacznym zmniejszeniem wymiarów ogniska przerzutowego w wątrobie (do 33 x 34 mm). Pacjentka została zakwalifikowana do kontynuacji terapii przyczynowej jak dotychczas. Otrzymała łącznie 10 cykli terapii — ostatni 7.09.2021.

W dniu 14.09.2021 zgłosiła się do Poradni Onkologicznej z powodu zaburzeń widzenia, dolegliwości bólowych głowy, pogorszenia stanu ogólnego. Została skierowana do Oddziału Onkologicznego, gdzie w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu ujawniono ognisko przerzutowe w lewym płacie czołowym przy sierpie

(zakręt czołowy górny) o średnicy 7 mm, otoczone wąską strefą obrzęku. Dodatkowo, w wykonanej TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy potwierdzono progresję choroby — zwiększenie wymiarów zmiany guzowatej szczytu lewego płuca do 57x41 mm poprzednio 49x41 mm i nową zmianę przerzutową w zakresie segmentu 3 wątroby o wymiarach 16 x 15 mm, przy stacjonarnym obrazie ogniska w segmentach 6/7. Zakończono terapię pembrolizumabem i pemetreksedem.

Pacjentka była konsultowana neurochirurgicznie pod kątem możliwości leczenia operacyjnego, jednak nie została zakwalifikowana do zabiegu, wobec czego skierowano ją do Oddziału Radioterapii Centrum Diagnostyki i Terapii Onkologicznej w Zamościu, gdzie w dniu 4.10.2021 przeprowadzono radioterapię stereotaktyczną, podając 21 Gy na przerzut umiejscowiony w lewym płacie czołowym. Od listopada 2021 roku pacjentka otrzymuje chemioterapię paliatywną 2 linii z zastosowaniem gemcytabiny w monoterapii.

Dyskusja

WRP jest rzadkim podtypem NDRP stanowiącym około 3% nowotworów złośliwych płuc [8]. Diagnostyka histopatologiczna tego nowotworu jest trudna zarówno ze względu na jego epidemiologię, konieczność uwzględnienia cech morfologicznych preparatu, jak również z powodu niezbędnego wykonania licznych odczynów immunohistochemicznych, a także różnicowania, szczególnie z rakowiakami i drobnokomórkowym rakiem płuca [12]. Niezwykle istotna jest współpraca klinicysty i przekazanie pełnych danych patomorfologowi [13]. W przedstawionym opisie przypadku kluczowe dla postawienia odpowiedniej diagnozy było uzyskanie przez oceniającego patologa informacji o obecności guza płuca.

Na podstawie publikacji przedstawiającej analizę retrospektywną rozpoznanych WRP pod kątem ekspresji PD-L1 można stwierdzić, że nowotwór ten z reguły cechuje się niskim odsetkiem komórek wykazujących obecność tego antygenu — ekspresję $> 1\%$ odnotowano tylko u 22% pacjentów [14]. Obecność i zasięg występowania PD-L1 w tkance NDRP wpływa na sposób leczenia — w przypadku ekspresji 50% optymalna jest monoterapia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych [2–4], z kolei niższa ekspresja wiąże się z koniecznością skojarzenia terapii pembrolizumabem z chemioterapią [5, 6]. W artykule przedstawiono chorą z WRP wykazującą obecność PD-L1 w poniżej 1% komórek nowotworu. Pacjentka została zakwalifikowana do chemioterapii cisplatyną i pemetreksedem w skojarzeniu z pembrolizumabem na podstawie wyników badania klinicznego III fazy KEYNOTE-189, do którego włączano chorych z NDRP o niepłaskonabłonkowej histologii, u których wyklu-

czoano mutację aktywującą w genie *EGFR* i rearanżację genu *ALK* [5]. Dodatkowe zastosowanie przeciwciała skierowanego przeciwko PD-1 spowodowało wydłużenie median czasu wolnego od progresji choroby (9,0 vs. 4,9 miesiąca, HR 0,48) i całkowitego przeżycia (22,0 vs. 10,7 miesiąca, HR 0,56) w stosunku do wyłącznej chemioterapii. Co ważne, korzyści dotyczyły każdej z wyodrębnionych na podstawie ekspresji PD-L1 podgrup, a mediana przeżycia całkowitego wśród pacjentów z najniższym ($< 1\%$) odsetkiem komórek nowotworowych wykazujących obecność tego ligandu była dłuższa o 7 miesięcy w przypadku terapii eksperymentalnej (17,2 miesiąca vs. 10,2 miesiąca, HR 0,52). Bezpieczeństwo chemio-immunoterapii było akceptowalne — działania niepożądane w stopniach 3-5 dotyczyły 71,9% pacjentów leczonych w ramieniu badanym i 66,8% w grupie, w której podawane były wyłącznie cytostatyki. Poważne zdarzenia o mechanizmie immunologicznym i związane z infuzją objęły niespełna 11% chorych poddanych terapii z wykorzystaniem inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o tym charakterze były: niedoczynność tarczycy (7,9%), nadczynność tarczycy (4,9%) i zmiany zapalne płuc o podłożu immunologicznym (4,9%) [15]. W omawianym badaniu klinicznym KEYNOTE-189, pacjenci z rozpoznaniem WRP stanowili niewielki odsetek (5 w grupie pembrolizumab-chemioterapia i 2 w grupie placebo-chemioterapia) [5]. W prospektywnych badaniach klinicznych II fazy dedykowanych pacjentom z zaawansowanym WRP zastosowanie chemioterapii etopozydem i cisplatyną przyniosło medianę przeżycia wolnego od progresji choroby na poziomie 5,2 miesiąca [16], zaś leczenie irinotekanem z cisplatyną 5,9 miesiąca [17]. Do czasu opublikowania badania KEYNOTE-189 [5] leczenie pacjentów z tym podtypem NDRP było oparte przede wszystkim o protokoły chemioterapii zaczerpnięte z terapii DRP [11]. Przedstawiony opis przypadku, świadczy o aktywności terapii pembrolizumabem w skojarzeniu ze związkami platyny i pemetreksedem. Mimo zaawansowanej choroby pacjentka uzyskała czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszący 7,5 miesiąca. Aktualne wytyczne polskie [18], europejskie [19] i amerykańskie [20] rekomendują taką terapię w sytuacji pacjentki zaprezentowanej w publikacji. Wydaje się jednak, że optymalna terapia WRP może zależeć także od proponowanych podtypów molekularnych tego nowotworu — podobnego do DRP i podobnego do NDRP, co powinno być uwzględniane w prowadzonych w przyszłości badaniach klinicznych [21].

Podsumowanie

Opis przypadku zaprezentowany w niniejszym artykule jest przykładem zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny

i pemetreksem u pacjentki z przerzutowym WRP i niską ekspresją PD-L1 (< 1%). Działania niepożądane leczenia były związane przede wszystkim z chemioterapią (ostra niewydolność nerek i zmęczenie), zaś za toksyczność związaną z immunoterapią uznano zaburzenia funkcji tarczycy, które doprowadziły do konieczności suplementacji lewotyroksyny. Przeżycie wolne od progresji choroby u chorej wyniosło 7,5 miesiąca i było wyższe niż notowane w prospektywnych badaniach klinicznych dotyczących populacji z zaawansowanym WRP leczonych wyłącznie chemioterapią [16, 17].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (08.01.2022).
2. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
3. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020; 383(14): 1328–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346), indexed in Pubmed: [32997907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997907/).
4. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10274): 592–604, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2), indexed in Pubmed: [33581821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581821/).
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
6. 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.
7. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(2): 198–211, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0), indexed in Pubmed: [33476593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476593/).
8. Takei H, Asamura H, Maeshima A, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 124(2): 285–292, doi: [10.1067/mtc.2002.122523](https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122523), indexed in Pubmed: [12167788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167788/).
9. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J*. 2016; 47(2): 615–624, doi: [10.1183/13993003.00618-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00618-2015), indexed in Pubmed: [26541538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541538/).
10. Lo Russo G, Pusceddu S, Proto C, et al. Treatment of lung large cell neuroendocrine carcinoma. *Tumour Biol*. 2016; 37(6): 7047–7057, doi: [10.1007/s13277-016-5003-4](https://doi.org/10.1007/s13277-016-5003-4), indexed in Pubmed: [26943800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26943800/).
11. Chen H, Ishihara M, Horita N, et al. Effect of adjuvant and palliative chemotherapy in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(23), doi: [10.3390/cancers13235948](https://doi.org/10.3390/cancers13235948), indexed in Pubmed: [34885057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34885057/).
12. Popper H, Brčić L. Diagnosis and molecular profiles of large cell neuroendocrine carcinoma with potential targets for therapy. *Front Oncol*. 2021; 11: 655752, doi: [10.3389/fonc.2021.655752](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.655752), indexed in Pubmed: [34307132](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307132/).
13. Nakhleh RE, Gephardt G, Zarbo RJ. Necessity of clinical information in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123(7): 615–619, doi: [10.5858/1999-123-0615-NOCILS](https://doi.org/10.5858/1999-123-0615-NOCILS), indexed in Pubmed: [10388918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10388918/).
14. Eichhorn F, Harms A, Warth A, et al. PD-L1 expression in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2018; 118: 76–82, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.003), indexed in Pubmed: [29572007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29572007/).
15. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
16. Le Treut J, Sault MC, Lena H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol*. 2013; 24(6): 1548–1552, doi: [10.1093/annonc/mdt009](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt009), indexed in Pubmed: [23406729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23406729/).
17. Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, et al. Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol*. 2013; 8(7): 980–984, doi: [10.1097/JTO.0b013e31828f6989](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828f6989), indexed in Pubmed: [23774385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23774385/).
18. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract*. ; 2019: 15.
19. <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf> (20.01.2022).
20. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (20.01.2022).
21. Atieh T, Huang CH. Treatment of advanced-stage large cell neuroendocrine cancer (LCNEC) of the lung: a tale of two diseases. *Front Oncol*. 2021; 11: 667468, doi: [10.3389/fonc.2021.667468](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667468), indexed in Pubmed: [34178652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178652/).

Tomasz Jankowski

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

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu gruczolowego raka płuca z mutacją w genie *KRAS*

Pembrolizumab with chemotherapy in treatment of lung cancer with *KRAS* mutation**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Tomasz Jankowski,
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie,
tel. 602405127,
e-mail tjankowski.onkolog@wp.pl

STRESZCZENIE

Immunoterapia anty-PD-1 z wykorzystaniem pembrolizumabu jest wartościową opcją w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego nieplaskonablonkowego raka płuc niezależnie od ekspresji PD-L1 w komórkach guza. W nowotworach o niskiej ekspresji PD-L1 (< 50%) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o platynę. Poniżej przedstawiam opis chorej na gruczolowego raka płuc, u której po zakończonym z powodu progresji leczeniu chemioimmunoterapią stwierdzono mutację w genie *KRAS* i zakwalifikowano do leczenia celowanego.

Słowa kluczowe: rak płuca, pembrolizumab, immunoterapia, *KRAS* mutacja

ABSTRACT

Anti-PD-1 immunotherapy with pembrolizumab is a valuable option in treatment of first-line non-small cell non-squamous epithelial lung cancer regardless of tumor PD-L1 expression. In tumors with low PD-L1 expression (< 50%) in combination with platinum-based chemotherapy. Below I present a description of a patient with lung adenocarcinoma, who after chemoimmunotherapy treatment with progressive treatment, was found to have a mutation in the *KRAS* gene and qualified for targeted treatment.

Key words: lung cancer, pembrolizumab, immunotherapy, *KRAS* mutation

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B33–B35

Opis przypadku

Pacjentka, lat 50, zgłosiła się do Poradni Chorób Płuc z powodu narastającego od kilku miesięcy suchego kaszlu, szczególnie rano, duszności wysiłkowej i niezamierzonego ubytku masy ciała o około 10% w przeciągu ostatnich 4 miesięcy. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym, stan sprawności oceniono na 1 w skali ECOG, w badaniu fizykalnym — szmer płucny obustronnie, pacjentka wydolna oddechowo i krążeniowo. W wywiadzie nikotynizm (około 30 paczkolet), przebyta operacja żyłaków kończyn dolnych 12 lat wcześniej, poza

tym brak innych istotnych schorzeń współistniejących. Wykonano badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i stwierdzono: w obu płucach bardzo liczne zmiany ogniskowe o cechach zmian meta. Największa zmiana ogniskowa położona przykręgosłupowo w segm. 10 P wielkości około 50 x 40 mm, druga większa zmiana w segm. 10 L wielkości 40 x 30 mm, w obrębie śródpiersia widoczne liczne powiększone węzły chłonne z wszystkich grup z cechami destrukcji, łączące się w pakiety, w obu wnękach liczne powiększone węzły chłonne, więcej we wnęce prawej.

Pacjentkę skierowano do Oddziału Chorób Płuc, gdzie podczas hospitalizacji wykonano badanie bron-

choskopowe z biopsją węzłów chłonnych 7P i 10P pod kontrolą USG. W badaniu histopatologicznym: rak gruczołowy: odczyny IHC: TTF1 (+), CK7 (+), ALK (–), z przeciwciałem PD-L1 TC = 2%; mutacja w genie EGFR (–).

Wykonano badania predykcyjne, nie stwierdzono mutacji w genie EGFR, ani rearanzacji w genach *ALK* i *ROS1*. Ekspresja receptora PD-L1 występowała w 2% komórek nowotworowych.

Pacjentka została skierowana i przyjęta ponownie do Oddziału Chorób Płuc celem wykonania badań i kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego. Podczas hospitalizacji wykonano badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej, w którym stwierdzono w obu płucach progresję wszystkich zmian guzkowatych oraz pojawienie się licznych nowych zmian. Największa z nich w s10P 70 x 45 mm, ponadto progresję pakietów patologicznych węzłów chłonnych śródpiersia z impresją na struktury sąsiednie. W jamie brzusznej pojawiły się patologiczne węzły chłonne przy szypule nerki lewej oraz przyaortalne do 16 mm. Z uwagi na histopatologiczne rozpoznanie raka gruczołowego i zaawansowanie choroby zdecydowano o badaniu TK głowy pomimo braku występowania jakichkolwiek objawów neurologicznych. W badaniu tym stwierdzono w płacie ciemieniowym lewym widoczne ognisko metastatyczne 12 mm, które zostało potwierdzone w badaniu rezonansu magnetycznego (ponadto stwierdzono inne 2 zmiany przerzutowe w płacie czołowym lewym i kolejną w płacie ciemieniowym lewym). Z uwagi na pojedyncze, niewielkie zmiany przerzutowe mózgu przy rozpoznaniu raka gruczołowego pacjentka została zakwalifikowana do radioterapii stereotaktycznej i otrzymała 24 Gy.

Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia systemowego, rozważono leczenie skojarzone chemioimmunoterapią z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego anty-PD1 pembrolizumabu i chemioterapii karboplatyna w skojarzeniu z pemetreksedem. Pacjentka spełniała wszystkie kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego, zarówno badania laboratoryjne jak i elektrokardiogram w normie — bez odchyśleń wykluczających z terapii. Pacjentka nie miała istotnych chorób towarzyszących i nie zgłaszała uczuleń, czy nietolerancji leków. Po premedykacji z wykorzystaniem kwasu foliowego i witaminy B12 pacjentka rozpoczęła leczenie w dawkach należnych: pembrolizumab 200 mg, karboplatyna dla AUC6 i pemetreksed 500 mg/m² oraz profilaktycznie czynnik wzrostu granulocytów. Wczesna tolerancja leczenia była dobra, po 6 tygodniach wystąpiły jednak objawy immunologicznego zapalenia skóry w stopniu I — zmiany o charakterze wysypki, pęcherzyki wypełnione płynem surowiczym obejmujące 9% powierzchni skóry, zastosowano glikokortykosteroidy w formie kremu na skórę i leki antyhistaminowe doustnie oraz odroczenie cyklu o 7 dni, po których zmiany skórne ustąpiły — nie wyma-

gały doustnej sterydoterapii. Podczas leczenia zaobserwowano objawy toksyczności chemioterapii pod postacią granulopenii w stopniu 2 i anemii w stopniu 1, a także nudności i wymioty w stopniu 2 i wyłysienie w stopniu 2.

W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej po 3 miesiącach stwierdzono w obrębie mózgowia: w płacie ciemieniowym prawym widoczny obszar hipodensyjny o cechach obrzęku — nieco mniejszy niż poprzednio. W klatce piersiowej: niewielka regresja wielkości niektórych zmian naciekowych w płucach, np. zmiana w segm. 10P obecnie 55 x 35 mm, poprzednio 75 x 39 mm.

Po 6 miesiącach w klatce piersiowej badaniem TK stwierdzono dalszą niewielką regresję wielkości spikularnych zmian naciekowych w płucach o 1–2 mm. Oba badania kontrolne w ocenie według kryteriów RECIST 1.1. spełniają cechy odpowiedzi pod postacią stabilizacji choroby SD, co kwalifikowało do kontynuacji leczenia.

Po 9 miesiącach leczenia pacjentka zgłosiła nasilenie duszności spoczynkowej, uporczywy kaszel, łatwe męczenie się i ubytek masy ciała. W wykonanym badaniu TK: płyn w prawej jamie opłucnowej do 55 mm, progresja zmian naciekowo-guzkowych w płucu prawym, niewielka regresja zmian spikularnych w płucu lewym. W wykonanym badaniu RTG potwierdzono obecność płynu, wykonano punkcję prawej jamy opłucnowej, uzyskując 1500 ml krwistoczerwonego płynu, podano talk do jamy opłucnowej.

Z powodu progresji potwierdzonej w badaniach obrazowych zakończono chemioimmunoterapię i rozpoczęto kwalifikowanie do leczenia w II linii. Pacjentka spełnia kryteria leczenia w programie lekowym nintedanib w skojarzeniu z docetakselem — szybka, wyraźna progresja raka gruczołowego po chemioterapii. Zdecydowano o wykonaniu dodatkowego badania molekularnego — oceny mutacji w genie *KRAS*. U pacjentki stwierdzono mutację w genie *KRAS* — mutacja G12C. U pacjentki rozważano możliwości leczenia w badaniu klinicznym, jednak po rozmowie z chorą i ocenie innych propozycji zakwalifikowano do leczenia w ramach programu wczesnego dostępu z wykorzystaniem sotorasibu w dawce 960 mg dziennie. Leczenie to obecnie prowadzone jest od 2 miesięcy, powikłane biegunką w stopniu 2. i bólami mięśniowymi oraz zmęczeniem.

Dyskusja

Pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1) zostało zarejestrowane do użycia w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca na podstawie badania KEYNOTE-024. Było to badanie kontrolowane placebo porównujące skuteczność immunoterapii w porównaniu z chemioterapią (schemat zawierający pochodne platyny i pemetreksed) u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu przerzutowego raka płuc. W badaniu oceniano

czas wolny od progresji (PFS) — mediana dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab z chemioterapią wynosiła 10,3 miesiąca, a dla pacjentów w grupie kontrolnej 6,0 miesięcy. Oceniając czas całkowitego przeżycia OS w momencie publikowania wyników uzyskano prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy na poziomie odpowiednio 69,2% i 49,4%. [1]

W kolejnych analizach wykazano medianę czasu całkowitego przeżycia 22,0 miesiące dla pembrolizumabu i 10,7 miesiąca dla placebo. Mediana czasu wolnego od progresji odpowiednio 9,0 i 4,9 miesiąca. W badaniu KEYNOTE-189 uzyskano korzyści niezależnie od statusu zmian przerzutowych w wątrobie czy mózgu, natomiast profil toksyczności był znany i akceptowalny. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3–5 zdarzały się częściej w grupie otrzymującej pembrolizumab (71,9% vs. 66,8%) [2]

W opublikowanych na *ASCO Annual Meeting* 2021 wynikach badania VARGADO kohorta C wykazano skuteczność leczenia skojarzonego lekiem antyangiogennym nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu II linii przerzutowego raka gruczolowego płuca po niepowodzeniu chemioimmunoterapii. Uzyskano odsetek odpowiedzi całkowitych na poziomie 37,3%, natomiast kontrolę choroby u 67,8% pacjentów przy akceptowalnym profilu toksyczności [3].

W badaniu 1/2 fazy CodeBreak 100 wykazano skuteczność sotorasibu w leczeniu 2 linii raka niedrobnokomórkowego płuca z mutacją *G12C* w genie *KRAS*, uzyskano medianę OS 12,5 miesiąca, odsetek odpowiedzi obiektywnych ORR 37,1%, czas trwania odpowiedzi DoR 11,1 miesiąca i kontrolę choroby na poziomie 80,6% pacjentów, co skutkowało pozytywną opinią

FDA oraz EMA odnośnie do stosowania sotorasibu w tym wskazaniu [4].

Podsumowanie

Opisywana pacjentka jest przykładem możliwości stosowania immunoterapii anty-PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii rozsialego niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca bez mutacji kierujących w genach *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz ekspresją PD-L1 poniżej 50%. W tej grupie pacjentów wskazane jest wykonywanie dodatkowych badań molekularnych, np. mutacji w genie *KRAS*, ponieważ ich obecność może być skutecznym czynnikiem predykcyjnym w wyborze kolejnych linii leczenia.

Piśmiennictwo

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: 10.1056/NEJMoa1801005, indexed in Pubmed: 29658856.
2. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: 10.1200/JCO.19.03136, indexed in Pubmed: 32150489.
3. Grohé C, Wehler T, Dechow T, et al. Second-line nintedanib plus docetaxel for patients with lung adenocarcinoma after failure on first-line immune checkpoint inhibitor combination therapy: Initial efficacy and safety results from VARGADO Cohort C. *Journal of Clinical Oncology*. 2021; 39(15_suppl): 9033–9033, doi: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9033.
4. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS G12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020; 383(13): 1207–1217, doi: 10.1056/NEJMoa1917239, indexed in Pubmed: 32955176.

Katarzyna Krawczak¹, Patryk Hasior²

¹Klinika Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Onkologii Ginekologicznej, Podkarpackie Centrum Onkologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 w Rzeszowie

²Kliniczny Zakład Radioterapii, Podkarpackie Centrum Onkologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 w Rzeszowie

Skuteczność leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny, u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

Treatment efficacy of pembrolizumab associated with platin based chemotherapy in patient with non-small-cell lung cancer with brain metastases

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Krawczak,
Klinika Onkologii Klinicznej
z pododdziałem Onkologii Ginekologicznej,
Podkarpackie Centrum Onkologii,
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1
im. F. Chopina w Rzeszowie,
ul. Szopena 2, 35-055,
tel. 178666452,
e-mail: maolle23@gmail.com

STRESZCZENIE

Pojawienie się opcji zastosowania immunochemioterapii, jako leczenia I linii w stadium czwartym niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją ligandu PD-L1 obecną na poniżej 50% komórek nowotworowych, bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji genu *ALK* i *ROS-1*, stworzyło szansę na znaczne wydłużenie przeżycia w tej grupie pacjentów. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek chorego, który odniósł korzyść z terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, opartą o pochodne platyny, mimo że nie posiadał wszystkich cech typowych dla populacji najlepiej odpowiadającej na ww. leczenie.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, pembrolizumab, pierwsza linia leczenia, radioterapia stereotaktyczna, przerzuty do mózgu

ABSTRACT

Emerge of immunochemotherapy as a first line treatment option in metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 ligand expression on less than 50% of neoplastic cells, without EGFR mutation and lacking rearrangement of *ALK* and *ROS-1* genes, has provided an opportunity to significantly extend survival in this group of patients. This case report depicts a patient who has benefited from pembrolizumab treatment associated with platin based chemotherapy, despite the fact that he did not possess all of the characteristics typical for best responding population to this type of treatment.

Key words: non-small-cell lung cancer, pembrolizumab, first line treatment, stereotactic radiotherapy, brain metastases

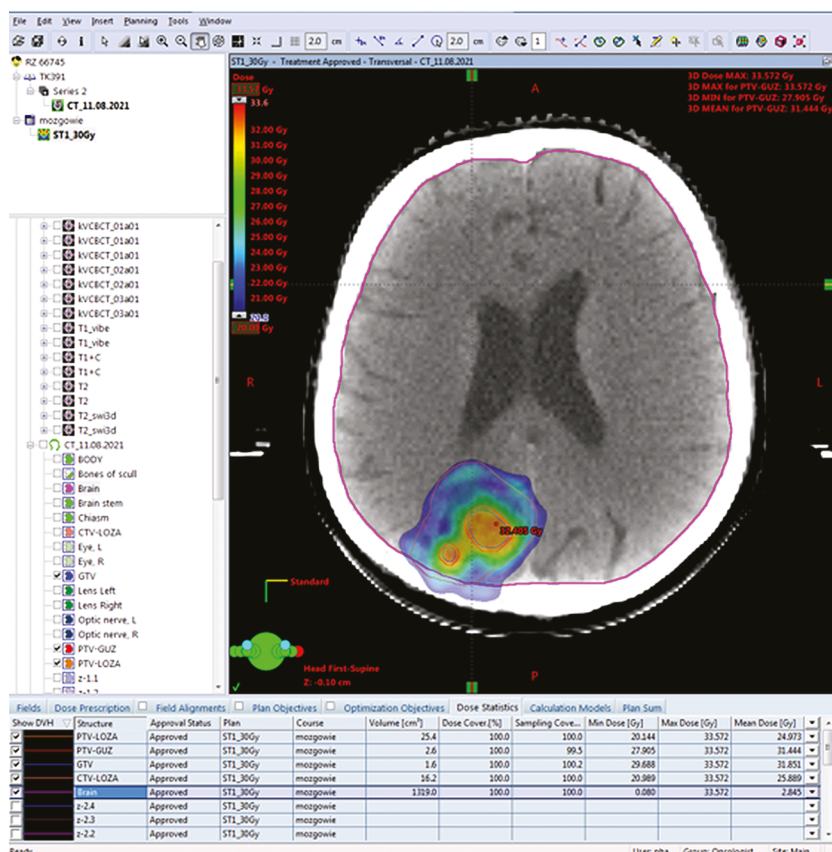
Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B36–B38

Wprowadzenie

Rak płuca jest obecnie najczęściej występującym nowotworem, posiadającym ustalony czynnik etiolo-

giczny. Czynnikiem tym jest palenie tytoniu. Ryzyko związane z zachorowaniem wiąże się głównie z czynnym lub biernym narażeniem na rakotwórcze składniki dymu tytoniowego. Najczęstszym typem histologicznym raka



Rycina 1. Rozkład dawki w przygotowanym planie napromieniania stereotaktycznego

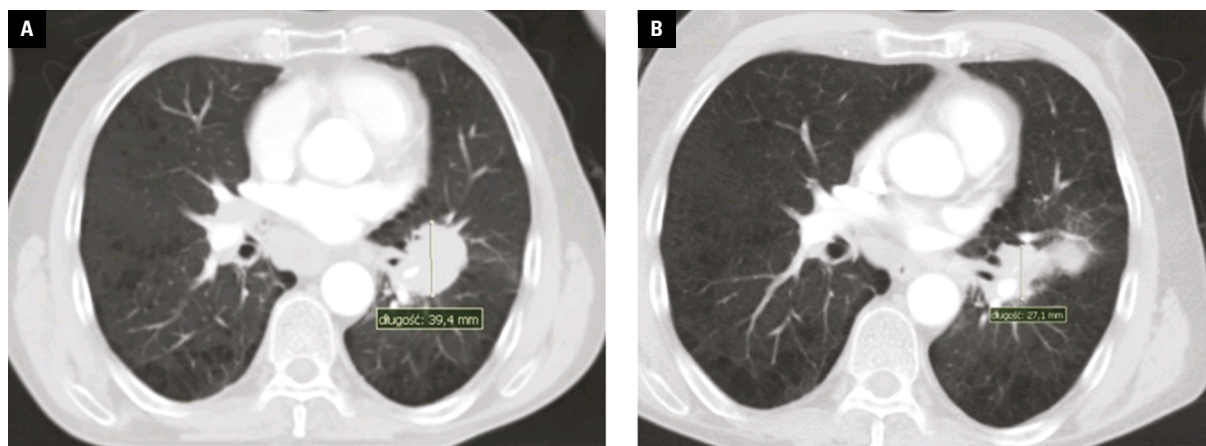
płuca jest rak niedrobnokomórkowy (NDRP). Stanowi on 80–85% rozpoznanych tego nowotworu [1]. Z uwagi na niespecyficzne objawy, duża grupa pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, rozpoczyna leczenie będąc w zaawansowanym stadium choroby. W przypadku potwierdzenia ekspresji PD-L1 poniżej 50% w badaniach molekularnych, immunochemioterapia stanowi bardzo dobrą opcję terapeutyczną u tych chorych, którzy pozostają w dobrym stanie ogólnym [2].

Opis przypadku

Pacjent, lat 61, został przyjęty w maju 2021 roku do rejonowego oddziału neurologii, po pierwszym w życiu napadzie padaczkowym. Po wykonaniu diagnostyki obrazowej, w rezonansie magnetycznym mózgowia stwierdzono ogniskową zmianę 27 x 21 mm na pograniczu prawej okolicy ciemieniowo-potylicznej, otoczoną palczastym obrzękiem, podejrzaną o charakter metastatyczny. W wykonanej TK klatki piersiowej, we wnętrzu lewej zobrazowano masę guzową wielkości 40 x 30 mm ze spikulami, oraz stwierdzono limfadenopatię śródpiersiową. Chorego przekazano do Kliniki Neurochirurgii i w czerwcu 2021 roku wykonano zabieg kraniotomii ciemieniowo-potylicznej prawostronnej, z usunięciem

guza podejrzanego o zmianę rozrostową. Otrzymano następujący wynik histopatologiczny: przerzut raka gruczołowego CK7 (+), TTF-1 (+) — obraz odpowiada przerzutowi raka płuca. Chory trafił do Poradni Onkologicznej i po konsultacji radioterapeutycznej, został zakwalifikowany do stereotaktycznej radioterapii techniką VMAT-IMRT (*volumetric arc therapy-intensity modulated radiotherapy*) na łożę po usunięciu guza mózgu. Podano 21Gy w 3 frakcjach z podwyższeniem dawki techniką SIB (*simultaneous integrated boost*) na zmiany resztkowe do dawki 30 Gy/3fr. (ryc 1).

Wykonano choremu również badania molekularne — nie stwierdzono mutacji EGFR, rearanżacji ALK i ROS-1. Odsetek ekspresji antygenu PD-L1 wyniósł < 1%. Chory został skierowany do Kliniki Onkologii Klinicznej, gdzie uzupełniono diagnostykę o kontrolne badanie tomografii komputerowej z kontrastem. Na podstawie tego badania stwierdzono zmiany, mogące odpowiadać nieradykalności zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, patologiczne węzły chłonne szyjne w grupie IV po stronie prawej do 19 mm i masę patologiczną 47 x 32 x 37 mm we wnętrzu płuca lewego, z towarzyszącą obustronną rozedmą centrolobularną. Opisano również patologiczne węzły chłonne w węzłach płuca prawego oraz śródpiersia. Z uwagi na bardzo dobry stan ogólny i brak przeciwwskazań, chorego zakwalifiko-



Rycina 2A. Tomografia komputerowa przed rozpoczęciem leczenia; B. Ostatnie badanie tomograficzne w trakcie leczenia podtrzymującego

wano do leczenia immunochemioterapią w ramach Programu Lekowego, w schemacie: pembrolizumab 200 mg i.v. + pemetrexed 500 mg/m² i.v. + cisplatyna 75 mg/m² i.v. w cyklach co 21 dni, z pierwotną profilaktyką czynnikiem wzrostu kolonii granulocytów.

W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej po 3. cyklach leczenia, obraz mózgowia pozostawał bez różnic w stosunku do badania poprzedniego, natomiast zmiany w zakresie szyi i klatki piersiowej odpowiadały częściowej regresji według kryteriów RECIST 1.1 (m.in. regresja masy guzowej wnęki płuca lewego o ponad 40%). Podano choremu łącznie cztery pełne kursy immunochemioterapii, a następnie kontynuowano leczenie podtrzymujące pembrolizumabem i pemetrexedem, które chory otrzymuje dotychczas (ryc. 2).

Zarówno w trakcie podawania immunochemioterapii trójkowej, jak i podczas leczenia podtrzymującego, nie obserwowano u pacjenta istotnych objawów niepożądanych. Nie notowano spadku parametrów morfotycznych ani powikłań autoimmunologicznych. Pomimo zwiększonego ryzyka toksyczności, wynikającego z możliwości nakładania się działań niepożądanych zarówno chemioterapii jak i immunoterapii, stan chory i tolerancja leczenia pozostają dobre.

Dyskusja

Ocena chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego raka płuca na podstawie badania KEYNOTE-189, wskazuje że korzyść z leczenia odnieśli

pacjenci w każdej analizowanej podgrupie, również z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Zaktualizowane dane prezentują przewagę dołączenia pembrolizumabu do chemioterapii w tej grupie chorych, umożliwiając osiągnięcie mOS na poziomie 19,2 miesiąca [3]. Podczas planowania leczenia u chorych z zajęciem mózgowia, należy w pierwszej kolejności rozważyć leczenie miejscowe (chirurgia/radioterapia).

We wspomnianym badaniu odnotowano także, że najmniejszą korzyść z leczenia odnoszą pacjenci z wartością ekspresji PD-L1 < 1%. U chorych z ekspresją ww. markera między 1–49% mOS wyniosła 21,8 miesiąca w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 12,1 miesiąca w grupie chemioterapii a u chorych z ekspresją < 1% — 17,2 vs. 10,2 miesiąca. Analizowany przypadek wskazuje jednak, że także w tej grupie chorych, zastosowanie immunochemioterapii, po wcześniejszym miejscowym leczeniu zmian przerzutowych w OUN, wydaje się być optymalnym postępowaniem.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl>.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
3. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska

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

Rak niedrobnokomórkowy płuca prawego leczony immunoterapią pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią

Non-small cell lung cancer right man treated with immunotherapy
pembrolizumab in combination with chemotherapy

Adres do korespondencji:

dr n.med. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska
Oddział Onkologii Klinicznej
z Pododdziałem Kardioonkologii Centrum
Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego
Jana z Dukli w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
tel.: +48 (81) 4541034
e-mail: adobrzynska@cozl.pl

STRESZCZENIE

Od stycznia 2021 roku w Polsce zmieniły się możliwości w terapii zaawansowanego, przerzutowego, niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP). Obecnie w pierwszej linii leczenia u chorych z powyższym rozpoznaniem możemy rozważać immunoterapię pembrolizumabem w monoterapii bądź w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Pembrolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem IgG4 kappa anty-PD-1, który ma potwierdzone działanie przeciwnowotworowe w wielu nowotworach złośliwych, między innymi w raku płuc. Stwierdzono, że około 23–28% pacjentów z tym nowotworem ma wysoki poziom ekspresji ligandu zaprogramowanej śmierci komórki (PD-L1), który jest zdefiniowany jako błoniasta ekspresja PD-L1 na co najmniej 50% komórek nowotworowych, niezależnie od intensywności barwienia [1].

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

SUMMARY

From January 2021, the options in the treatment of advanced, metastatic, non-small cell lung cancer (NSCLC) have changed in Poland. Currently, in the first-line treatment of patients with the above diagnosis, we can consider immunotherapy with pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy based on platinum derivatives. Pembrolizumab is a humanized monoclonal IgG4 kappa anti-PD-1 antibody that has proven anti-neoplastic activity in many malignancies, including lung cancer. Approximately 23–28% of patients with this tumor have been found to have a high level of programmed cell death ligand (PD-L1) expression, which is defined as membranous PD-L1 expression in at least 50% of tumor cells, regardless of the intensity of staining [1].

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

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B39–B41

Wprowadzenie

Rak płuc jest nadal główną przyczyną zgonów związanych z nowotworami złośliwymi dla obu płci na całym świecie. Chemioterapia oparta na związkach platyny była dotychczas standardowym leczeniem pierwszego rzutu w zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuc (NDRP). U pacjentów z genem

zmutowanego epidermalnego czynnika wzrostu (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) i genem kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, *anaplastic lymphoma kinase*), specyficzna terapia celowana może spowodować wydłużenie OS. Natomiast w przypadku NDRP bez celowanych aberracji genetycznych roczny OS wynosi

zaledwie 30–40%, a mediana przeżycia wynosi 8–10 miesięcy. Od kilkunastu miesięcy u pacjentów z NDRP w pierwszej linii leczenia mamy możliwość zastosowania terapii złożonej z immunoterapii pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią lub monoterapii pembrolizumabem, co daje chorym szansę na odniesienie większych korzyści z leczenia [2].

Pembrolizumab, wysoce selektywne, humanizowane przeciwciało monoklonalne, skierowane przeciwko białku programowanej śmierci 1 (PD-1), hamuje interakcję PD-1 z jego ligandami: ligandem programowanej śmierci 1 (PD-L1) i ligandem programowanej śmierci 2 (PD-L2), promując w ten sposób odpowiedź immunologiczną limfocytów T przeciwko komórkom nowotworowym [3, 4]. U pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym NDRP stwierdzono, że monoterapia pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia poprawia przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) [4]. Istnieją doniesienia, że połączenie immunoterapii pembrolizumabem z chemioterapią może dodatkowo wpływać na bezpośrednią i pośrednią stymulację odpowiedzi immunologicznej w komórkach nowotworowych [6].

W mojej pracy przedstawię przypadek pacjenta leczonego pembrolizumabem — przeciwciałem anti-PD-1 w połączeniu z chemioterapią pemetrekselem i cisplatyną, z powodu zaawansowanego, przerzutowego NDRP.

Opis przypadku

Chory, lat 60, zgłosił się do Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w czerwcu 2021 roku. W wywiadzie chorób przewlekłych stwierdzono nadciśnienie tętnicze od 5 lat, cukrzycę typu 2 od 3 lat, ponadto nikotynizm od ponad 35 lat. Bez obecności chorób nowotworowych w najbliższej rodzinie. W dotychczasowym wywiadzie, w maju 2021 roku z powodu dolegliwości bólowych w zakresie klatki piersiowej oraz duszności wysiłkowej występujących od kilku tygodni, trafił do oddziału chorób wewnętrznych celem diagnostyki. W trakcie pobytu w oddziale wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, gdzie w szczycie prawego płuca wśród rozległych zmian naciekowo niedodmowych stwierdzono wydzielającą się zmianę guzową wielkości 52 mm z guzowato poszerzoną wnęką prawego płuca. Dodatkowo oceniono powiększone węzły chłonne śródpiersia do 18 mm w osi krótkiej i płyn w osierdziu do 5 mm grubości. W badaniu tomograficznym ośrodkowego układu nerwowego oraz badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości. W dniu 10 czerwca 2021 roku wykonano bronchoskopię z pobraniem wycinków z guza. W badaniu histopatologicznym stwierdzono obecność raka niedrobnokomórkowego (NOS, *not otherwise specified*), wykonano odczyn immunohistochemiczne: CK7 (+), TTF1 (–), p40 (–).

Wykonano również dodatkowe oznaczenia genetyczne z tkanki guza: EGFR (–), ALK (–), ROS (–), PD-L1 TC < 1%. Chory został przyjęty do Oddziału Onkologii Klinicznej w dobrym stanie ogólnym — ECOG 1, celem kwalifikacji do dalszego leczenia onkologicznego i jego rozpoczęcia. Badania laboratoryjne pozostawały bez istotnych odchyleń. Wykonano badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej jako wyjściowa ocena przed leczeniem, w dniu 22 czerwca 2021 roku — obecny guz górnego bieguna wnęki płuca prawego wielkości 63 x 70 mm naciekający śródpiersie i zlewający się z węzłami przytchawicznymi powyżej łuku żyły nieparzystej, dodatkowo obecna limfangioza nowotworowa obejmująca struktury obu wnęk płucnych i obustronny naciek mięszu płuc, a także zmiany metastatyczne wielkości do 17 mm w segmencie 6. płuca prawego. Obecny płyn w worku osierdziowym do 5 mm oraz płyn w jamach opłucnowych obustronnie do 32 mm grubości. Patologicznie powiększone węzły chłonne śródpiersia do 20 mm w osi krótkiej. Przerzut osteolityczny w talerzu prawej kości biodrowej wielkości 17 mm. W badaniu echokardiograficznym wymiary jam serca w normie, grubość i kurczliwość lewej komory prawidłowe, frakcja wyrzutowa lewej komory EF — 63%. Określono stopień zaawansowania raka płuca na cT4N3M1 w stadium IV. Z uwagi na zaawansowanie schorzenia zasadniczego, rozpoznanie histopatologiczne, wyniki badań dodatkowych genetycznych, jak również dobry stan ogólny, brak dotychczasowego leczenia systemowego i prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, pacjent został zakwalifikowany do pierwszej linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego NDRP immunoterapią pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią pemetrekselem i cisplatyną według programu lekowego NFZ (pembrolizumab 200 mg iv.dz.1, pemetreksed 500 mg/m² iv. dz.1, cisplatyna 75 mg/m² iv. dz.1, cykle co 21 dni). Leczenie rozpoczęto 15 lipca 2021 roku — podano wówczas pierwszy kurs leczenia pembrolizumabem, pemetrekselem i cisplatyną (chory otrzymał wcześniejszą premedykację kwasem foliowym i witaminą B12). Ponadto, z uwagi na zmianę przerzutową w kości biodrowej włączono leczenie bisfosfonianami. Po czterech kursach według wyżej wymienionego schematu, dobrze tolerowanego przez pacjenta, w dniu 29 września 2021 roku wykonano badanie tomograficzne oceniające skuteczność terapii — stwierdzono zmniejszenie odczynu płynowego w obu jamach opłucnowych, a poza tym obraz oceniono jako stabilizację schorzenia według kryteriów RECIST 1.1 (wymiarów zmian opisywanych wcześniej są takie same). Zgodnie z kryteriami programu lekowego B6, u pacjenta kontynuowano terapię pembrolizumabem i pemetrekselem, a zakończono leczenie cisplatyną. Po kolejnych czterech kursach leczenia w dniu 22 grudnia 2021 roku wykonano ponownie badanie tomograficz-

ne oceniające skuteczność — stwierdzono całkowitą regresję płynu w obu jamach opłucnowych, poza tym guz górnego bieguna wnęki prawej jest porównywalny, a zmiany metastatyczne w segmencie 6. płuca prawego są wielkości 15 mm — co przemawia za utrzymującą się stabilizacją schorzenia według RECIST 1.1. Chory kontynuuje leczenie pembrolizumabem i pemetreksedem z dobrą tolerancją, aktualnie w lutym 2022 roku otrzymał 10 kurs terapii. Planowana jest ocena tomograficzna po 12 podaniu pembrolizumabu i pemetreskedu.

Podsumowanie

Immunoterapia antygenowo niezależna przy pomocy przeciwciał anti-PD-1 w połączeniu z chemioterapią, obok leków ukierunkowanych molekularnie, stanowi kolejny kamień milowy we współczesnej onkologii w leczeniu zaawansowanego, przerzutowego raka płuc. Jak widzimy na powyższym zaprezentowanym przeze mnie przykładzie pacjenta leczonego w moim ośrodku schematem pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią pemetreksedem i cisplatyną, taki schemat leczenia może stanowić bardzo wartościową opcję terapeutyczną u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP, dając szansę na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi, w tym nawet długotrwałej całkowitej remisji, przy

akceptowalnej toksyczności leczenia [7]. Pacjent przedstawiony w powyższym opisie, pomimo ekspresji PD-L1 < 1%, odnosi istotną korzyść z leczenia, jaką jest stabilizacja według kryteriów RECIST 1.1, a także pozostaje w dobrym stanie ogólnym. Nie zaobserwowaliśmy dotychczas żadnych działań niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem.

Piśmiennictwo

1. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
2. Ghiringhelli F. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol*. 2015; 26: 1813–1823.
3. Scarpace SL. Metastatic squamous cell non-small-cell lung cancer (NSCLC): disrupting the drug treatment paradigm with immunotherapies. *Drugs Context*. 2015; 4: 212289, doi: [10.7573/dic.212289](https://doi.org/10.7573/dic.212289), indexed in Pubmed: [26576187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26576187/).
4. Kersten K, Salvagno C, de Visser KE. Exploiting the immunomodulatory properties of chemotherapeutic drugs to improve the success of cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2015; 6: 516, doi: [10.3389/fimmu.2015.00516](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00516), indexed in Pubmed: [26500653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26500653/).
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
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, doi: [10.1016/j.lungcan.2018.08.019](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.08.019), indexed in Pubmed: [30429032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30429032/).

Magdalena Wójcik-Superczyńska

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

Infekcja COVID-19 w trakcie leczenia pembrolizumabem skojarzonego z chemioterapią w leczeniu gruczołowego raka płuca

COVID-19 infection during treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy for the treatment of lung adenocarcinoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wójcik-Superczyńska M. COVID-19 infection during treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy for the treatment of lung adenocarcinoma. *Oncol Clin Pract* DOI: 10.5603/OCP.2022.0023

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Wójcik-Superczyńska, Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, tel. 501510484
e-mail: magvoj@poczta.onet.pl

STRESZCZENIE

Zastosowanie pembrolizumabu z chemioterapią u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest szansą dla pacjentów na zahamowanie choroby i zwiększa szanse na wydłużenie życia. Szczepienie na COVID-19 jest szansą dla pacjentów z chorobą nowotworową na zmniejszenie ryzyka zachorowania, jak również na łagodny przebieg choroby. W przedstawionym opisie zaprezentowano łagodny przebieg infekcji COVID-19 u 68-letniego pacjenta z przerzutowym, gruczołowym rakiem płuca w trakcie chemoimmunoterapii, pacjent wcześniej otrzymał pełne szczepienie przeciwko COVID-19. Kontrolna tomografia komputerowa wykonana po 3 miesiącach leczenia wykazała częściową regresję masy guzowej. W kontrolnej tomografii komputerowej wykonanej po 6 miesiącach opisano intensyfikację zmian włóknisto-konsolidacyjnych oraz obszary zmłeczeń z pogrubieniem rysunku śródmiąższowego. Zmiany były charakterystyczne dla przebytej infekcji COVID-19. Zmiany neoplastyczne opisane w tomografii wskazywały na stabilizację. Po 9 miesiącach osiągnięto długoterminową stabilizację choroby. Pacjenci, u których stosuje się immunoterapię lub chemoimmunoterapię mogą być narażeni na ciężki przebieg COVID-19. Dlatego też szczepienie przeciwko COVID-19 powinno być zdecydowanie zalecane u pacjentów z rakiem płuca poddawanych immunoterapii.

Słowa kluczowe: rak płuca, COVID-19, pembrolizumab, immunoterapia

ABSTRACT

The use of pembrolizumab with chemotherapy in first line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is an opportunity for patients to suppress their disease and increase their chances of life extension. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) vaccination is an opportunity for cancer patients to reduce their risk of disease as well as to have a benign disease course. In this report, we present a benign course of COVID-19 infection in 68-year-old patient with metastatic lung adenocarcinoma undergoing chemoimmunotherapy who had previously received full COVID-19 vaccination. The control CT scans performed after 3 months of treatment showed partial regression of the tumor mass. In control tomography after 6 months an intensification of fibro-consolidative changes and ground glass opacities described. The lesions were characteristic of a history of COVID-19 infection. The neoplastic lesions described in the tomography showed stabilization. After 9 months long-term stabilization of the disease was achieved. Patients undergoing immunotherapy or chemoimmunotherapy may be at risk of developing severe COVID-19. Therefore, vaccination against SARS-CoV-2 should be strongly recommended in lung cancer patients undergoing immunotherapy.

Key words: lung cancer, COVID-19, pembrolizumab, immunotherapy

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B42–B45

Wstęp

Zastosowanie pembrolizumabu z chemioterapią u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest szansą dla pacjentów na zahamowanie choroby i zwiększa szanse na wydłużenie życia. Szczepienie na COVID-19 jest szansą dla pacjentów z chorobą nowotworową na zmniejszenie ryzyka zachorowania, jak również na łagodny przebieg choroby. Dobra tolerancja leczenia oraz niezakłócony infekcjami schemat leczniczy zwiększa szansę pacjentów na uzyskanie lepszych wyników terapeutycznych. W przedstawionym opisie zaprezentowano łagodny przebieg infekcji COVID-19 u starszego chorego z przerzutowym, gruczołowym rakiem płuca w trakcie chemioimmunoterapii, pacjent wcześniej otrzymał pełne szczepienie przeciwko COVID-19.

Opis przypadku

Pacjent, wiek 68 lat, zgłosił się do Kliniki Pulmonologii z uwagi na trwające od kilku miesięcy narastające dolegliwości bólowe kręgosłupa w odcinku piersiowym oraz barku lewego, z obrazem guza szczytu płuca w radiogramie klatki piersiowej. Ponadto pacjent skarżył się na osłabienie, zmniejszoną tolerancję wysiłku, schudł około 5 kg w ciągu 3 miesięcy. Chory pozostawał w dobrym stanie sprawności (ECOG 1). Pacjent był palaczem papierosów (w wywiadzie 25 paczkolet). Przestał palić około 2 lata temu po przebytym zawale serca ściany dolnej. Pacjent był obciążony chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością krążenia, po angioplastyce gałęzi okalającej Cx lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu DES, z kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Po operacji przepukliny pachwinowej 5 lat wcześniej.

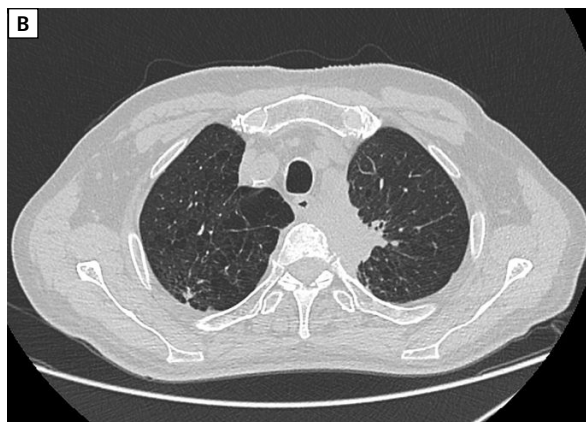
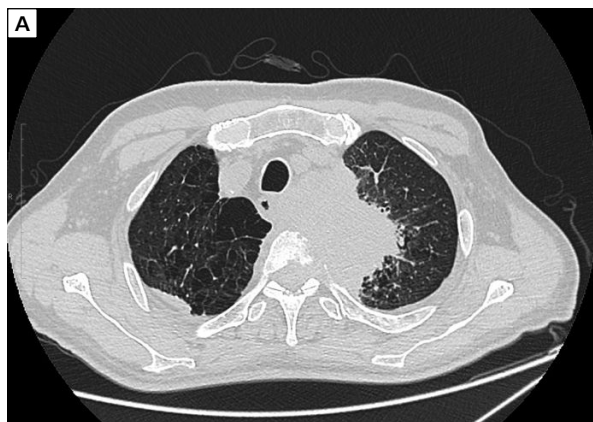
W wykonanym badaniu tomografii komputerowej opisano masę guzową 82 x 75 x 58 mm nad wnęką lewą, obejmującą łuk aorty, naciekającą trzony kręgów Th2, Th3 i Th4 oraz ich łuki lewostronnie, naciekającą tylne odcinki żeber III i IV po stronie lewej. Guz przemieszczał przełyk na stronę prawą, istniała możliwość jego naciekania. Z uwagi na lokalizację guza pacjent został skierowany do Kliniki Torakochirurgii celem diagnostyki inwazyjnej. Próba uzyskania materiału do badania histopatologicznego podczas bronchoskopii rozszerzonej o EBUS i EUS nie powiodła się. Materiał uzyskano podczas otwartej biopsji płuca w trakcie wideotorakoskopii lewostronnej. W badaniu histopatologicznym opisano komórki raka gruczołowego. W odczynach immunohistochemicznych (IHC): TTF1 (+), CK7 (+). W wykonanych czynnikach predykcyjnych nie wykazano obecności mutacji w genie *EGFR*, ani rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1*. Ekspresja receptora PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosiła 5%. Celem kwalifikacji chorego do leczenia systemowego wykonano ponownie badanie komputerowe klatki piersiowej, którego opis nie odbiegał istotnie od badania poprzedniego.

Zaawansowanie choroby nowotworowej u pacjenta oceniono na IV stopień według ósmej klasyfikacji TNM dla raka płuca (T4N2M1). Pacjenta zbadano pod kątem kwalifikacji do leczenia według programu lekowego B6 z wykorzystaniem pembrolizumabu oraz chemioterapii opartej ma karboplatinie z pemetreksesem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego, niedrobnokomórkowego, niepłaskonabłonkowego raka płuca. Pacjent spełniał wszystkie kryteria programu. Nie występowały u niego żadne kryteria wykluczające, wynikające z jego zapisów. Po zastosowaniu premedykacji z witaminy B12 i kwasu foliowego pacjent otrzymał leczenie w schemacie: pembrolizumab 200 mg, pemetreksesem 500 mg/m², karboplatyna AUC 6. Profilaktycznie zastosowano również czynniki wzrostu granulocytów. Pacjent został również paliatywnie napromieniony na odcinek piersiowy kręgosłupa.

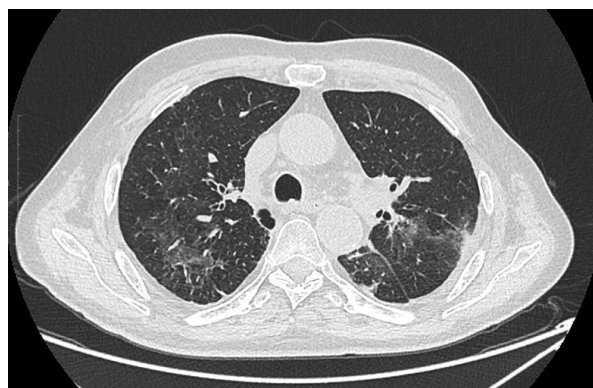
Po 3 kursie leczenia, u pacjenta wystąpiła granulocytopenia III stopnia, anemia II stopnia oraz trombocytopenia II stopnia. W leczeniu penii wykorzystywano czynniki wzrostu granulocytów oraz czynniki wzrostu krwinek czerwonych uzyskując normalizację parametrów morfotycznych krwi. W kontrolnej, wykonanej po 3 miesiącach, tomografii komputerowej opisano częściową regresję masy guzowej — z wymiarów 70 x 69 mm do 62 x 47 mm. Nadal obejmuje łuk aorty, z mniej wyrażonym naciekaniem struktur kostnych oraz mniejszym wpuklaniem się do kanału kręgowego. Masa przylega do przełyku i tchawicy ale nie przemieszcza ich. Nastąpiła częściowa regresja stref włóknisto-niedoodmowych w języczku i w płacie dolnym L. Węzeł chłonny okna aortalno-płucnego zmniejszył się z wymiarów 19 x 16 mm do około 16 x 12 mm, poza tym liczne, śródpiersiowe węzły chłonne były niepowiększone w osi krótkiej. Węzeł chłonny wnęki prawej zmniejszył się z wielkości 17 x 12 mm do około 15 x 10 mm (ryc. 1).

Leczenie pacjenta kontynuowano z zastosowaniem pembrolizumabu i pemetreksedu przez kolejne 3 miesiące z dobrą tolerancją. W listopadzie 2021 pacjent przeszedł infekcję COVID-19 potwierdzoną w teście antygenowym. Przez około 2–3 dni mężczyzna był nieco osłabiony, miał miernie podwyższoną temperaturę (do 37,4°C) oraz katar. Chory był zaszczepiony przeciwko COVID-19 dwiema dawkami szczepionki, ostatnią dawkę przyjął 2 miesiące przed objawami infekcji. Każdorazowo przed przyjęciem do szpitala na planowe leczenie były wykonywane testy antygenowe. Wyniki u pacjenta były zawsze ujemne. Chory kontynuował leczenie w zaplanowanych terminach.

W kontrolnej tomografii, oceniającej efekty terapii po 6 miesiącach, opisano nasilenie zmian włóknisto-konsolidacyjnych oraz obszary zmłeczenia z pogrubieniem rysunku śródmiąższowego ze zwłóknieniami. Zmiany były charakterystyczne dla przebytej infekcji COVID-19 (ryc. 2). Zmiany nowotworowe opisane w tomografii wykazywały stabilizację wg kryteriów RECIST 1.1/iRECIST. Pacjent kontynuował leczenie w dotychczasowym schemacie, z dobrą tolerancją i w do-



Rycina 1A. Masa guzowa w wymiarach 82 x 75 x 58 mm w lewej wnęcie opisana w tomografii komputerowej przed rozpoczęciem leczenia. Widoczne naciekanie kręgów piersiowych. **B.** Komputerowa tomografia płuca wykonana po 3 miesiącach leczenia wykazująca częściową regresję masy guza i naciekania kręgów



Rycina 2. Tomografia komputerowa płuca wykonana po 6 miesiącach wykazująca intensyfikację zmian włknisto-konsolidacyjnych oraz zmleceń. Zmiany były charakterystyczne dla przebytej infekcji COVID-19. Wykazano stabilizację zmian neoplastycznych zgodnie z RECIST 1.1

brym stanie sprawności przez kolejne 3 miesiące. Po 9 miesiącach leczenia nadal utrzymywała się stabilizacja zmian nowotworowych w badaniu tomografii komputerowej. Nastąpiła natomiast znaczna regresja obszarów zmleceń — zmian typowych dla infekcji COVID-19. Pacjent z zaawansowanym procesem nowotworowym w chwili rozpoznania, nadal pozostaje w dobrej kondycji, terminowo i z dobrą tolerancją kontynuuje leczenia pembrolizumabem z pemetreksedem.

Dyskusja

Korzyści z dołączenia pembrolizumabu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny pokazało badanie KEYNOTE-189. W badaniu tym pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1) zostało

użyte w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca. W tym kontrolowanym badaniu placebo porównano skuteczność immunochemioterapii z chemioterapią (schemat zawierający pochodne platyny i pemetreksed) u pacjentów z przerzutowym rakiem płuca, wcześniej nieleczonych. Wyniki pokazały, iż czas wolny od progresji (PFS) — mediana dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab z chemioterapią wynosiła 9,0 miesięcy, a dla pacjentów w grupie kontrolnej 4,9 miesiąca. Ponadto w ocenie czasu całkowitego przeżycia OS wykazano, iż prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy w grupie z pembrolizumabem wynosi 70,0% natomiast w grupie placebo 48,1% [1].

Kolejne analizy wykazały medianę czasu całkowitego przeżycia 22,0 miesiące dla pembrolizumabu i 10,6 miesiąca dla placebo. Mediana czasu wolnego od progresji odpowiednio 9,0 i 4,9 miesiąca. Korzyści uzyskane w badaniu KEYNOTE-189 były niezależne od statusu zmian przerzutowych w wątrobie i mózgu, a profil toksyczności pozostawał na akceptowalnym poziomie [2].

Według zaleceń ESMO szczepionki przeciwko COVID-19 są zarówno bezpieczne, jak i skuteczne dla osób z chorobą nowotworową. Chorzy z zaawansowanym procesem nowotworowym stanowią grupę wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 i powinni być zaszczepieni w sposób priorytetowy. Ponadto otoczenie pacjenta (rodzina, opiekunowie, personel medyczny) powinni być poddani szczepieniu celem zminimalizowania przenoszenia zakażenia. Nie ma dowodów wskazujących na to, że szczepionki COVID-19 istotnie wpływają na skuteczność czy też profil bezpieczeństwa terapii przeciwnowotworowych, w tym immunoterapii oraz chemioterapii cytotoksycznej. Dlatego też szczepienie COVID-19 w tej grupie pacjentów powinno być zdecydowanie zalecane [3].

Wiadomym jest, że pacjenci z chorobami nowotworowymi są bardziej podatni na infekcje oraz mają zwiększone ryzyko powikłań płucnych oraz zgonu wywołanego zakażeniem SARS-CoV-2 niż osoby zdrowe.

Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniu Yu i wsp. W tym retrospektywnym badaniu obejmującym 1524 pacjentów wykazano, że chorzy z chorobą nowotworową są bardziej narażeni na zakażenie SARS-CoV-2 (OR, 2,31; 95% CI, 1,89 do 3,02) w porównaniu z populacją ogólną. Ryzyko to wydaje się zwiększone zarówno u pacjentów z aktywnym leczeniem przeciwnowotworowym, jak i bez niego. Najbardziej narażeni na rozwój COVID-19 byli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) i w wieku powyżej 60 lat [4]. Palenie tytoniu zostało również zidentyfikowane jako niezależny czynnik ryzyka w ciężkich przypadkach COVID-19 [5].

Ciężkie postacie infekcji COVID-19, opisywane jako reakcje hiperzapalne, wiążą się masywną aktywacją komórek odpornościowych. Hipoteza, że obniżona odporność wywołana samym nowotworem lub jego leczeniem może być elementem ochronnym przed masywną reakcją immunologiczną obserwowaną w COVID-19, nie jest do końca prawdziwa. Przewlekły stan zapalny wynikający z nowotworu, starszego wieku pacjenta, czy też leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) może nasilać prozapalną odpowiedź immunologiczną, prowadząc do zwiększonej produkcji cytokin z komórek T i fagocytów. W raku płuca obecny jest przewlekły stan zapalny, spowodowany zarówno mikrośrodowiskiem guza, jak i zmianami patologicznymi obecnymi w płucach. Z tego powodu uważa się, że u starszych pacjentów z rakiem płuca leczonych ICI dochodzi do rozregulowania układu odpornościowego, co w konsekwencji może prowadzić do ciężkich postaci COVID-19 właśnie w tej grupie chorych [6, 7].

Podsumowanie

Zastosowanie pembrolizumabu z chemioterapią u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest szansą dla pacjentów na zahamowanie choroby i zwiększa szanse na wydłużenie życia. Szczepienie na COVID-19 jest szansą dla pacjentów z chorobą nowotworową na zmniejszenie ryzyka zachorowania, jak również na łagodny przebieg choroby. Dobra tolerancja leczenia oraz niezakłócony infekcjami schemat leczniczy zwiększa szansę pacjentów na uzyskanie lepszych wyników terapeutycznych. Zastosowanie pembrolizumabu z chemioterapią u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca może prowadzić do stabilizacji choroby, trwającej czasami przez wiele lat. Niemniej pacjenci poddawani immunoterapii są narażeni na ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19. Z tego powodu szczepienie przeciwko SARS-CoV-2 powinno być zdecydowanie zalecane pacjentom z rakiem płuca poddawany immunoterapii.

Piśmiennictwo

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
2. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), indexed in Pubmed: [32150489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150489/).
3. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination1>.
4. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020; 6(7): 1108–1110, doi: [10.1001/jamaoncol.2020.0980](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980), indexed in Pubmed: [32211820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211820/).
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054–1062, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3), indexed in Pubmed: [32171076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/).
6. Ballaz S, Mulshine JL. The potential contributions of chronic inflammation to lung carcinogenesis. *Clin Lung Cancer*. 2003; 5(1): 46–62, doi: [10.3816/CLC.2003.n.021](https://doi.org/10.3816/CLC.2003.n.021), indexed in Pubmed: [14596704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14596704/).
7. Addeo A, Obeid M, Friedlaender A. COVID-19 and lung cancer: risks, mechanisms and treatment interactions. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1), doi: [10.1136/jitc-2020-000892](https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000892), indexed in Pubmed: [32434788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434788/).

Agnieszka Kamycka, Janusz Rolski

Klinika Chemioterapii Diennej, Wojewódzka Przychodnia Onkologiczna, Podkarpackie Centrum Onkologii w Rzeszowie

Całkowita regresja nowotworu pod wpływem leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią u pacjenta z rozpoznaniem płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca

Clinically complete response after pembrolizumab and chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Kamycka
Klinika Chemioterapii Diennej,
Wojewódzka Przychodnia Onkologiczna,
Podkarpackie Centrum Onkologii, Rzeszów
e-mail: a.kamycka@szpital.rzeszow.pl

STRESZCZENIE

Obecnym standardem leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w IV stopniu zaawansowania, pozbawionego molekularnych czynników predykcyjnych (mutacje genu *EGFR*, rearanżacje genów *ALK* i *ROS1*) jest immunoterapia samodzielna lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą o pochodne platyny. Dobór leczenia uwarunkowany jest przede wszystkim podtypem histologicznym nowotworu (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowy), oraz stopniem ekspresji PD-L1 na komórkach guza w materiale histopatologicznym. Dane jednego z pierwszych badań z udziałem pembrolizumabu wskazywały na korzyść immunoterapii wśród pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Kolejne badania wykazały jednak, iż korzyść leczenia odnoszą również pacjenci z niższą ekspresją PD-L1, nawet w przypadku ekspresji $< 1\%$. Artykuł prezentuje przypadek pacjenta bez ekspresji PD-L1, u którego uzyskano całkowitą regresję nowotworu pod wpływem immunoterapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, niedrobnokomórkowy rak płuca, PDL-L1, TPS

ABSTRACT

The current standard of treatment for stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) deficient in molecular predicting factor (EGFR gene mutations, ALK and ROS1 gene rearrangements) is immunotherapy alone or in combination with platinum-based chemotherapy. The choice of treatment depends mainly on the histological subtype of the tumor (squamous vs. non-squamous), and the degree of PD-L1 expression on tumor cells in the histopathological issue. Data from one of the first studies with pembrolizumab indicated a benefit of immunotherapy in patients with high PD-L1 expression 50%. Subsequent studies have shown, that patients with lower PD-L1 expression also benefit from treatment, even when the expression is $< 1\%$. The article presents a case of a patient without PDL-1 tumor expression, in whom complete tumor regression was achieved by immunotherapy with pembrolizumab in combination with chemotherapy.

Key words: pembrolizumab, non-small cell lung cancer, PDL-L1, TPS

Wprowadzenie

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W 2019 roku był drugim najczęstszym pod względem odsetka zachorowań nowotworem złośliwym, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (stanowiąc odpowiednio 16,1% i 9,9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe). Stanowi on najczęstszą przyczynę zgonów, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio 27,4% i 17,9% ogółu zgonów [1]). Pomimo, iż ryzyko zachorowania na raka płuca wśród mężczyzn jest około 3x większe niż wśród kobiet, to jak pokazują ostatnie dekady zapadalność i umieralność z powodu tego nowotworu wśród mężczyzn pozostaje na stabilnym poziomie, z tendencją spadkową, jednak wśród kobiet rośnie [1].

W ciągu 25 lat zmianie uległy proporcje rozkładu poszczególnych podtypów histopatologicznych niedrobnokomórkowego raka płuca. W Stanach Zjednoczonych zmniejszył się odsetek rozpoznania dominującego dotychczas płaskonabłonkowego raka płuca, zwiększeniu uległ natomiast odsetek raka gruczołowego płuca. W Europie podobny do wymienionego trend obserwuje się wśród mężczyzn, u kobiet natomiast odsetek obu w/w podtypów rośnie [2].

Rokowanie u pacjentów z rozpoznaniem raka płuca jest złe. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 14,5%. Do niedawna w leczeniu raka płuca, nie tylko niedrobnokomórkowego wykorzystywano chemioterapię opartą o pochodne platyny. Nową erę leczenia raka płuca zapoczątkowało wprowadzenie swoistych przeciwciał ukierunkowanych na punkty kontrolne układu immunologicznego, m.in. PD-1, PD-L1 i CTLA-4, które to preparaty znacznie poprawiły rokowanie pacjentów, poprzez wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS). Jednym z przedstawicieli przeciwciał anty-PD1 jest pembrolizumab. Zależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w materiale patologicznym guza, oraz w zależności od podtypu histologicznego raka, istnieje możliwość leczenia tym lekiem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.

W niniejszej pracy przedstawiono opis pacjenta, u którego pomimo braku ekspresji PD-L1 (PD-L1 = 0%), uzyskano całkowitą regresję nowotworu pod wpływem immunoterapii pembrolizumabem skojarzonej z chemioterapią.

Opis przypadku

U 79-letniego pacjenta z powodu guza płuca lewego (BACC, rak płaskonabłonkowy) w 2003 roku wykonano lobektomię dolną lewostronną z limfadenektomią. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka płaskonabłonkowego, zaawansowanie ustalono na

pT2pN0cM0. Po zabiegu pacjent pozostawał w obserwacji. W kontrolnej tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w maju 2021 roku opisano naciek zamostkowy o wymiarach 28 x 52 x 37 mm, w prawej wnęce powiększony węzeł chłonny 22 x 20 mm, węzeł podostrogowy 36 x 17 mm oraz przerzut do lewego nadnercza o średnicy 15 mm. Dnia 30 czerwca 2021 roku wykonano przezoskrzelową biopsję nacieku zamostkowego pod kontrolą ultrasonograficzną (EBUS). W badaniu cytologicznym stwierdzono komórki raka niedrobnokomórkowego najprawdopodobniej płaskonabłonkowego. Zaawansowanie oceniono na cT3N2aM1a (IV A). Ekspresję PD-L1 stwierdzono w 0% komórek nowotworu.

W sierpniu 2021 roku pacjent został zakwalifikowany do leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca według Programu Lekowego B6 pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel + karboplatyna). Pacjent był obciążony chorobą wieńcową, po przebyciu pomostowania aortalno-wieńcowego w 2015 roku. Od sierpnia 2021 roku pacjent otrzymał 4 kursy chemioterapii w skojarzeniu z pembrolizumabem, następnie w ramach leczenia podtrzymującego monoterapię pembrolizumabem. W kontrolnym TK wykonanym w listopadzie 2021 roku stwierdzono całkowitą regresję choroby (CR) według RECIST 1.1, która utrzymuje się do chwili obecnej (ostanie kontrolne badanie obrazowe (TK) wykonano w lutym 2022). Tolerancja leczenia była dość dobra, bez poważnych działań ubocznych immunoterapii.

Dyskusja

Do niedawna standardem leczenia I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium przerzutowym była chemioterapia skojarzona, oparta o pochodne platyny. Niewątpliwym postępem, jaki od kilku lat obserwujemy w leczeniu tego, ale i innych nowotworów wynika niewątpliwie z odkrycia szlaków immunologicznych odpowiedzialnych za kaskadę odpowiedzi przeciwnowotworowej układu immunologicznego, a także działających na te szlaki leków z grupy swoistych przeciwciał. Jednym z takich leków jest pembrolizumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne, wiążące się swoiście z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1). Intensywna ekspresja tego receptora pojawia się na powierzchni limfocytów T, B i komórek NK, pod wpływem stymulacji antygenowej [3–4].

Pobudzenie cząsteczki PD-1 przez jej ligandy (PD-L1 i PD-L2) indukuje śmierć limfocytów, prowadząc do wygaszenia przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

Pembrolizumab poprzez związanie się z cząsteczką PD-1 utrzymuje aktywność limfocytów T w tkankach obwodowych oraz mikrośrodowisku guza, umożliwiając

tym samym ich aktywność przeciwnowotworową [5]. Wyższość pembrolizumabu względem chemioterapii wykazano w badaniu III fazy, KEYNOTE-024, w którym pacjentów z nieleczonym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq 50\%$), oraz po wykluczeniu zaburzeń molekularnych w genach *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, zrandomizowano do dwóch grup, z których jedna otrzymywała pembrolizumab w stałej dawce 200 mg dożylnie w cyklu co 3 tygodnie, druga chemioterapię dwulekową opartą o pochodne platyny (4–6 cykli) [6]. Wykazano znamienne statystycznie wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (PFS) 10,6 vs. 6,0 miesiąca, zmniejszenie o 50% ryzyka zgonu lub progresji choroby (HR: 0,50; 95% CI, 0, 37–068, $p < 0,001$), oraz czasu całkowitego przeżycia (OS) 30,0 vs. 14,2 miesiąca (HR 0,63, 95% CI, 0,47–0,86). Zaktualizowane wyniki badania, po medianie czasu obserwacji wynoszącej 25,2 miesiąca wykazały wydłużenia mediany czasu całkowitego przeżycia z 14,2 do 30,0 miesięcy na korzyść immunoterapii pembrolizumabem (HR 0,63; 95% CI 0,47–0,86) [7]. Korzyści z leczenia odnosili pacjenci zarówno z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego jak i płaskonabłonkowego (z nieco większą przewagą pierwszego z wymienionych podtypów).

W grupie otrzymującej pembrolizumab zarejestrowano mniej działań ubocznych leczenia (73% vs. 90%), a ciężkie działania niepożądane (G3-5) występowały niemal 2 x rzadziej (26,6% vs. 56,5%). Najczęściej występowały biegunka (16,2%), osłabienie (14,3%) oraz gorączka (10,4%), a ciężkimi działaniami ubocznymi G3-G5 były biegunka (3,9%), oraz zapalenie płuc (3,2%). Wyniki badania KEYNOTE-024 stanowiły podstawę rejestracji pembrolizumabu w I linii leczenia NDRP, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$.

W badaniu III fazy KEYNOTE-042 porównano leczenie pembrolizumabem w stosunku do chemioterapii opartej o pochodne platyny, wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$ [8]. 1274 pacjentów z uprzednio nieleczonym, miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz z nieobecną mutacją genu *EGFR* lub translokacją genu *ALK*, randomizowano w stosunku 1:1 do leczenia pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie (do 35 cykli) lub do 4–6 cykli chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia (OS) oceniany w grupach podzielonych w zależności od stopnia ekspresji PD-L1 TPS $\geq 50\%$, TPS $\geq 20\%$ i TPS $\geq 1\%$. Uzyskano istotne statystycznie wydłużenie OS w każdej z wyodrębnionych grup na korzyść pembrolizumabu. W grupie TPS $\geq 50\%$ HR 0,69 95% CI 0,56–0,85, $p = 0,0003$, w grupie TPS $\geq 20\%$ 0,77, 95% CI 0,64–0,92; $p = 0,0020$ i TPS $\geq 1\%$ 0,81, 95% CI 0,71–0,93, $p = 0,0018$. Mediany czasu przeżycia wynosiły odpowiednio: 20,0 vs. 12,2 miesiący, 17,7 vs. 13,0 miesiący, oraz 16,7 vs. 12,1 miesiąca.

Korzyść z dodania pembrolizumabu do chemioterapii oceniano również w przypadku podtypu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach badania klinicznego III fazy KEYNOTE-407 [9]. Do badania włączono 559 uprzednio nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, jedynie z podtypem płaskonabłonkowym. Pacjentów randomizowano w proporcjach 1:1 do grup otrzymujących 4 cykle chemioterapii karboplatyna (w dawce według AUC 6 mg/ml/min) z paclitakselem (w dawce 200 mg/m², dz. 1) lub nab-paclitakselem (w dawce 100 mg/m² dz. 1, 8, 15) lub wyżej wymienione leczenie w skojarzeniu z pembrolizumabem w dawce 200 mg, co 21 dni dożylnie, z możliwością leczenia podtrzymującego pembrolizumabem lub placebo do łącznej liczby 35 cykli, przez okres 2 lat.

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 7,8 miesiąca wykazano, iż dodatek pembrolizumabu do chemioterapii wydłuża medianę czasu całkowitego przeżycia (OS) z 11,3 do 15,9 miesiąca (HR: 0,64; 95% CI 0,49–0,85; $p < 0,001$) oraz medianę czasu przeżycia do progresji (PFS) z 4,8 do 6,4 miesiąca (HR: 0,56; 95% CI, 0,45–0,70; $p < 0,001$). Korzyść w postaci wydłużenia OS w grupie leczonej pembrolizumabem odnosili zarówno pacjenci z guzami PD-L1 pozytywnymi (TPS $\geq 1\%$), jak i PD-L1-negatywnymi (TPS $< 1\%$), chociaż była ona istotniejsza w pierwszej z wymienionych grup. W 2020 roku opublikowano uaktualnione wyniki powyższego badania (po medianie czasu obserwacji wynoszącej 14,3 miesiąca) [10], które wykazały, iż skojarzenie chemioterapii z pembrolizumabem doprowadziło do istotnego wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) 17,1 miesiąca (95% CI: 14,4–19,9) vs. 11,6 miesiąca (95% CI: 10,1–13,7); HR 0,71 (95% CI: 0,58–0,88) oraz mediany czasu do progresji (PFS): 8,0 miesiąca (95% CI: 6,3–8,4) vs. 5,1 miesiąca (95% CI: 4,3–6,0); HR 0,57 (95% CI: 0,47–0,69).

Wśród pacjentów z guzami PD-L1-pozytywnymi (TPS $\geq 1\%$) przewagę pembrolizumabu wobec chemioterapii stwierdza się w każdej grupie wiekowej, również u osób starszych, powyżej 75 roku życia. W zbiorczej analizie 3 badań III fazy: KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 i KEYNOTE-042, do której włączono 264 pacjentów powyżej 75. roku życia z guzami PD-L1-pozytywnymi, leczonych w co najmniej pierwszej linii pembrolizumabem lub chemioterapią, stwierdzono wydłużenie mediany czasu przeżycia 15,7 miesiąca (10,7–20,2) wobec 11,7 miesiąca (8,4–15,8), na korzyść grupy leczonej pembrolizumabem [11].

Zaznaczyć jednak należy, iż przeważającą grupę (65,2%) stanowili chorzy z rozpoznaniem raka niepłaskonabłonkowego. W grupie starszych pacjentów leczonych pembrolizumabem, analogicznie, jak wśród młodszych chorych, obserwowano mniej działań ubocznych leczenia (68,5% vs. 94,3%). Najczęściej występującymi

działaniami niepożądanymi wywołanymi pembrolizumabem były osłabienie, spadek apetytu oraz świąd skóry, a immunologicznymi działań ubocznych leczenia (*immune-related AE*) były niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, oraz zapalenie płuc.

Korzyść z dodania pembrolizumabu do chemioterapii wykazano również w przypadku rozpoznania niepłaskonabłonkowego raka płuca. W badaniu III fazy KEYNOTE-189, 616 pacjentów z dotychczas nieleczonym przerzutowym niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (96% stanowił rak gruczołowy), po wykluczeniu zaburzeń molekularnych w genach EGFR i ALK, zrandomizowano w stosunku 2:1 do leczenia pemetrekselem (w dawce 500 mg/m³) wraz z pochodną platyny (cisplatyna 75 mg/ lub karboplatyna AUC 5) z dodatkiem pembrolizumabu 200 mg dożylnie lub placebo, 4 cykle co 3 tygodnie, z następowym leczeniem podtrzymującym pemetrekselem i pembrolizumabem lub placebo, do 35 cykli [12]. Po medianie okresu obserwacji 10,5 miesiąca, stwierdzono wydłużenie mediany czasu do progresji choroby z 4,9 miesiąca do 8,8 miesiąca (HR 0,52; 95% CI 0, 43–0,64, $p < 0,001$), mediana OS nie została osiągnięta.

W aktualizacji badania z 2020 roku, po medianie czasu obserwacji 23,1 miesiąca, stwierdzono wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia (OS) 22,0 vs. 10,7 miesiąca (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,70), oraz wydłużenie mediany czasu do progresji (PFS) odpowiednio 9,0 vs. 4,9 miesiąca (HR 0,48; 95% CI, 0,40–0,58) [13]. Korzyść z dodania pembrolizumabu do chemioterapii była niezależna od statusu ekspresji PD-L1 (również u chorych z TPS < 1%), chociaż największy zysk z chemioimmunoterapii odnotowano w grupie PD-L1 $\geq 50\%$. Beneficjentami dodania pembrolizumabu byli również pacjenci z przerzutami do mózgu czy wątroby.

Podsumowanie

Wyniki powyższych badań wskazują na istotną rolę pembrolizumabu w leczeniu chorych na NDRP z przerzutami niezależnie od typu histologicznego oraz ekspresji PD-L1. Dotychczasowe wyniki leczenia wskazują iż pembrolizumab jest dotychczas jedynym inhibitorem PD-L1 który stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym wykazuje istotną przewagę nad chemioterapią w leczeniu płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego NDRP z przerzutami w pierwszej linii. Zastosowanie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią istotnie poprawiło skuteczność leczenia systemowego u chorych na ten dotychczas źle rokujący nowotwór. Przed erą immunoterapii roczne odsetki przeżyć wynosiły 30–40%, a mediana czasu przeżycia oscylowała między 8 a 10 miesięcy. Chemioterapia z immunoterapią daje prawdopodobieństwo przeżycia

jednego roku na poziomie 65%, a mediana OS dzięki leczeniu skojarzonemu wynosi około 16 miesięcy. Warte podkreślenia jest również dobra tolerancja leczenia, nie pogarszająca istotnie jakości życia pacjentów, a także dająca się opanować za pomocą steroidoterapii.

Wybór leczenia pomiędzy immunoterapią a chemioimmunoterapią w I linii leczenia przerzutowego NDRP (po wykluczeniu zaburzeń molekularnych w genach EGFR, ALK i ROS-1) uzależniony jest od podtypu histologicznego oraz stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Biorąc pod uwagę zapisy aktualnie obowiązującego w Polsce Programu Lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ możliwe jest zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii (niezależnie od podtypu histologicznego), a przy niższej ekspresji (< 50%), skojarzenie tego leku z chemioterapią (w przypadku podtypu płaskonabłonkowego składającą się z karboplatyny i paclitakselu, a w przypadku raka niepłaskonabłonkowego z pemetrekselem i jednej z pochodnych platyny). Jak pokazują wyniki badań, korzyść z leczenia odnoszą pacjenci zarówno z podtypem płaskonabłonkowym, jak i niepłaskonabłonkowym, jednak uzyskana korzyść jest wyraźniej widoczna dla raka niepłaskonabłonkowego, zwłaszcza gruczołowego. Należy więc wyraźnie zaznaczyć, iż przedstawiony w powyższym artykule przypadek pacjenta stanowi przykład bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem immunoterapii skojarzonej z chemioterapią. W badaniach klinicznych wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego i niskim stopniem ekspresji PD-L1 (< 1%), uzyskiwane korzyści z leczenia nie różniły się istotnie wobec grupy kontrolnej i w grupie tej nie uzyskano istotnej poprawy parametrów przeżycia.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2020. <http://onkologia.org>.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29: iv192–iv237, doi: [10.1093/annonc/ndy275](https://doi.org/10.1093/annonc/ndy275).
3. He J, Hu Y, Hu M, et al. Development of PD-1/PD-L1 pathway in tumor immune microenvironment and treatment for non-small Cell Lung Cancer. *Sci Rep*. 2015; 5: 13110, doi: [10.1038/srep13110](https://doi.org/10.1038/srep13110), indexed in Pubmed: [26279307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279307/).
4. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24(2): 207–212, doi: [10.1016/j.coi.2011.12.009](https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009), indexed in Pubmed: [22236695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236695/).
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/nejmoa1606774](https://doi.org/10.1056/nejmoa1606774).
7. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).
8. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq$ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(18_suppl): LBA4–LBA4, doi: [10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4).
 9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865), indexed in Pubmed: [30280635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280635/).
 10. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(10): 1657–1669, doi: [10.1016/j.jtho.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015), indexed in Pubmed: [32599071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599071/).
 11. Nosaki K, Saka H, Hosomi Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies. *Lung Cancer*. 2019; 135: 188–195, doi: [10.1016/j.lungcan.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.004), indexed in Pubmed: [31446994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446994/).
 12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).
 13. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517, doi: [10.1200/JCO.19.03136](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136), 32150489.
 14. Załącznik B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

Paweł Badurak

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

Zastosowanie pembrolizumabu w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca

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

Adres do korespondencji:

Paweł Badurak
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki
Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii —
Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
tel.: +48 22 546 27 39
e-mail: pawel.badurak@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

74-letni pacjent z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuca w czwartym stopniu zaawansowania klinicznego (guz prawego płuca, płyn w obu jamach opłucnowych, płyn w worku osierdziowym). Poziom ekspresji PD-L1 wynosił 0%. W związku z objawami płynu w worku osierdziowym chory wymagał nakłucia osierdza. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta rozpoczęto chemioimmunoterapię pierwszej linii (pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel). Chory otrzymał cztery cykle chemioimmunoterapii z odpowiedzią częściową według kryteriów RECIST 1.1, obecnie kontynuuje pembrolizumab w monoterapii.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak płaskonabłonkowy płuca, leczenie pierwszej linii, pembrolizumab, chemioterapia, chemio-immunoterapia

ABSTRACT

74-year-old patient diagnosed with squamous cell carcinoma of the lung, fourth stage of clinical advancement (right lung tumor, both pleural cavity effusion and pericardial effusion). Level of PD-L1 expression was 0%. Due to clinically significant pericardial effusion, patient required pericardiocentesis.

When clinical stability was achieved, first line chemo-immunotherapy was given (pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel). Patient received four cycles of chemo-immunotherapy with partial response according RECIST 1.1 and continues pembrolizumab monotherapy.

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

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B51–B53

Wprowadzenie

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 miliona) stanowiły nowotwory płuca. Nowotwory płuca są najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów (1,4 miliona zgonów, 18%). Nowotwory złośliwe płuca stanowią u mężczyzn

około 21% zachorowań, natomiast u kobiet — 9% zachorowań. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca w 2010 roku w Polsce wynosiła prawie 21 tys., z czego u mężczyzn prawie 15 tys. i ponad 6 tys. u kobiet. 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, 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, u kobiet 15% zgonów nowotworowych, wyprzedzając tym samym raka piersi. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca wynosiła w 2010 roku ponad 22 tys., z czego ponad 16 tys. u mężczyzn i ponad 6 tys. u kobiet [1].

Opis przypadku

Pacjent, lat 74, z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuca (rozpoznanie postawiono na drodze badania histopatologicznego wycinka z guza endobronchialnego). W wywiadzie nałóg palenia tytoniu (90 paczkolet), częściowa niewydolność oddechowa, przewlekła niewydolność serca, napadowe migotanie przedsionków, cukrzyca typu 2 leczona insuliną, torbiele nerek, uchyłki w esicy i w żstępnicy, lewostronna przepuklina pachwinowa, stan po endoprotezoplastyce lewego stawu biodrowego. Na początku lipca 2021 roku hospitalizowany w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie z powodu pogorszenia samopoczucia, osłabienia, duszności wysiłkowej, kaszlu oraz obrzęków podudzi. W wykonanym EKG stwierdzono migotanie przedsionków z szybką czynnością komór, a w badaniu echokardiograficznym stwierdzono dużą ilość płynu w worku osierdziowym z cechami tamponady serca. Chory wymagał perikardiocentezy, ewakuowano 800 ml krwistego płynu. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono znaczne poszerzenie oraz zauważono guzowaty cień wnęki prawego płuca. W badaniu tomograficznym klatki piersiowej stwierdzono centralny guz płata górnego płuca prawego 10 x 6 cm, płyn w obu jamach opłucnowych — 7,5 cm po stronie prawej i do 3 cm po stronie lewej. Wykonano bronchoskopię, w której uwidocznił się egzofityczną zmianę w RB1 — pobrano wycinki do badania histopatologicznego. Za pomocą bronchofiberoskopii z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową (EBUS, *Endobronchial ultrasound*) uwidocznił się grupy węzłów chłonnych 7 i 11L, pod kontrolą EBUS wykonano przezoskrzelową aspiracyjną biopsję igłową (TBNA, *transbronchial needle aspiration*) węzłów grupy 7 i 11L. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenie CRP, kreatyniny, podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych. Na podstawie bada-

nia histopatologicznego materiału pobranego na drodze bronchoskopii i endobronchosonografii rozpoznano raka niedrobnokomórkowego płuca z różnicowaniem płaskonabłonkowym. Na podstawie badań obrazowych ustalono czwarty stopień zaawansowania klinicznego. Po dwóch tygodniach od hospitalizacji w Centralnym Szpitalu Klinicznym w Warszawie chory zgłosił się na konsultację do Narodowego Instytutu Onkologii — Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie. Stan pacjenta został określony jako dobry, WHO-1. W dniu 23 lipca 2021 roku zlecono oznaczenie ekspresji PD-L1. W dniu 29 stycznia 2021 roku otrzymano wynik — brak reakcji błonowej na komórkach raka w odczynie immunohistochemicznym PD-L1 22C3 (ekspresja PD-L1 0%). W dniu 30 lipca 2021 roku chory został przyjęty do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej NIO-PIB w Warszawie i rozpoczął leczenie skojarzone chemioimmunoterapią (pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel). Z uwagi na wiek pacjenta oraz obciążenia internistyczne, stosowano pierwotną profilaktykę gorączki neutropenicznej. W kontrolnym badaniu tomograficznym klatki piersiowej oceniającym skuteczność po drugim cyklu leczenia stwierdzono regresję guza płuca prawego (8,4 x 3 cm), płyn w prawej jamie opłucnej o grubości 5 cm, płyn w worku osierdziowym 1 cm. Podano dwa kolejne cykle chemioimmunoterapii, nie obserwowano istotnych działań niepożądanych leczenia. W kontrolnym badaniu tomograficznym klatki piersiowej oceniającym skuteczność po czwartym cyklu leczenia stwierdzono stabilizację choroby w zakresie ocenianych zmian. W październiku 2021 roku chory rozpoczął leczenie podtrzymujące pembrolizumabem w monoterapii. Chory kontynuuje leczenie. Jedyne działania niepożądane, jakie zgłasza, to parestezje w obrębie dłoni i stóp związane z przebyciem chemioterapią. W aktualnym badaniu tomograficznym klatki piersiowej z 20 stycznia 2022 roku utrzymuje się stabilizacja zmian. Leczenie kontynuowane jest 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, durwalumab). Pembrolizumab można stosować u chorych u których stwierdzono poziom ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$. Leki immunokompetentne wykazują wysoką skuteczność przy niewielkim profilu toksyczności w porównaniu do standardowej chemioterapii [2]. 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, rearanżacji *ALK*, *ROS1* czy oznaczenia ekspresji PD-L1 do terapii lekami immunologicznymi (pembrolizumab). 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 [3].

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. i wsp. Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2014.
3. Felip E., Gridelli C., Baas P. I. wsp. 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.

Katarzyna Schab

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie

Immunochemioterapia w pierwszej linii leczenia rozsialego gruczolowego raka płuca

Immunochemotherapy as the first-line treatment for metastatic lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Katarzyna Schab, Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin, tel.: +48 533 335 799, e-mail: kas.s@o2.pl

STRESZCZENIE

Rak niedrobnokomórkowy płuca stanowi jeden z najczęstszych nowotworów złośliwych i pozostaje chorobą o złym rokowaniu. Miejsce w terapii rozsialego gruczolowego raka płuca znalazły inhibitory kinaz tyrozynowych oraz immunochemioterapia, jednak korzyści z wymienionych form leczenia dotyczą jedynie części chorych z rakiem płuca o określonej charakterystyce molekularnej. Aktualnie standardem leczenia 1 linii rozsialego gruczolowego raka płuca bez mutacji EGFR, rearanżacji ALK i ROS1 oraz z niskim (< 50%) poziomem ekspresji PD-L1 jest immunochemioterapia z zastosowaniem pembrolizumabu, cisplatyny i pemetreksedu, której skuteczność i bezpieczeństwo wykazano w badaniu KEYNOTE-189. 69-letni pacjent z rozpoznaniem niskozróżnicowanego gruczolowego raka płuca prawego w stadium rozsiewu do kości, po resekcji dalszej części lewej kości ramiennej z powodu destrukcji nowotworowej, został zakwalifikowany do leczenia 1 linii według schematu pembrolizumab, cisplatyna i pemetreksed w Oddziale Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli. Chory otrzymał łącznie 10 cykli leczenia, radioterapię paliatywną nacieku w trzonie L3 oraz przebieg stabilizacji zmiany w kręgosłupie lędźwiowym. Podczas leczenia suplementowano witaminę B12 i kwas foliowy oraz stosowano terapię wspomagającą bisfosfonianami, darbopoetyną alfa oraz filgrastymem. Immunochemioterapia była powikłana anemią, neutropenią i nudnościami, jednak nie obserwowano typowych powikłań immunologicznych. W wyniku leczenia chory uzyskał korzyść kliniczną w postaci stabilizacji choroby zasadniczej utrzymującej się 8 miesięcy. W grudniu 2021 roku pacjent zmarł w następstwie zakażenia COVID-19. Immunochemioterapia pembrolizumabem, cisplatyną i pemetreksedem okazała się skuteczną i bezpieczną formą leczenia pierwszego rzutu u opisanego pacjenta z rozsiałym gruczolowym rakiem płuca.

Słowa kluczowe: rak niedrobnokomórkowy płuca, rak gruczolowy płuca, pembrolizumab, immunochemioterapia

ABSTRACT

Non-small-cell lung cancer is one of the most common cancers in adults and is connected with a poor prognosis. Certain role in a palliative treatment of the disease falls to tyrosine kinase inhibitors and anti-PD1 immunotherapy, however only a subgroup of patients with NSCLC may benefit from these modern forms of treatment. Based on the results of Keynote-189 trial, immunochemotherapy with pembrolizumab, cisplatin and pemetrexed has become a valuable first-line regimen for metastatic lung adenocarcinoma without specific mutations in EGFR, rearrangement in ALK and ROS1 genes and low (< 50%) PD-L1 expression on tumor cells. 69-year-old male diagnosed with low differentiated metastatic lung adenocarcinoma, who had undergone resection of the distal part of humeral bone due to destruction, was admitted to the Department of Clinical Oncology in Saint John's Oncology Center in Lublin and started first-line immunochemotherapy with pembrolizumab, cisplatin and pemetrexed. The patient received 10 courses of immunochemotherapy, intravenous bisphosphates, palliative radiotherapy of L3 and underwent orthopedic surgery on the lesions in the lumbar spine. Treatment demanded supplementation of B12 vitamin and folic acid as well as implementation of filgrastim and darbopoetin alpha due to hematologic adverse events. No immune-related adverse events were observed. During immunochemotherapy patient obtained clinical

benefit as disease stabilisation that lasted for 8 months. In december 2021 patient died of COVID-19 infection. Immunochemotherapy with pembrolizumab, cisplatin and pemetrexed was effective and tolerated form of the first-line treatment in presented patient with metastatic lung adenocarcinoma.

Key words: non-small-cell lung cancer, lung adenocarcinoma, pembrolizumab, immunochemotherapy

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B54–B57

Wprowadzenie

Rak płuca jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych u osób dorosłych i pozostaje chorobą o złym rokowaniu, z odsetkami przeżyć pięcioletnich w całej grupie chorych na poziomie około 14,5% [1]. Większość rozpoznanych stanowią rak niedrobnokomórkowy (NDRP), zaś wiodącym podtypem histologicznym (około 45% przypadków) jest rak gruczolowy. Postęp dokonany w ostatnich latach związany z wprowadzeniem leków ukierunkowanych na cele molekularne oraz immunoterapii blokującej cząsteczkę PD-1 (*programmed death receptor 1*) pozwolił na znaczącą poprawę wyników leczenia chorych z rozlanym NDRP, jednak korzyści z powyższych terapii doświadczają jedynie chorzy z określonym profilem molekularnym guza (mutacja aktywująca w genie *EGFR*, rearanżacja *ALK* lub *ROS1*) czy też jak w przypadku monoterapii anty-PD1 w 1 linii leczenia — z wysoką ($\geq 50\%$) ekspresją cząsteczki PD-L1 (*programmed death ligand 1*) na komórkach nowotworowych. Z kolei pacjenci bez powyższych zaburzeń molekularnych i z niskim poziomem ekspresji PD-L1 mogli być dotychczas kwalifikowani w 1. linii leczenia choroby rozlanej wyłącznie do standardowej chemioterapii. Aktualnie, w świetle wyników badania KEYNOTE-189, immunochemioterapia obejmująca skojarzenie immunoterapii pembrolizumabem oraz chemioterapii cisplatyną i pemetreksedem stanowi wartościową opcję terapeutyczną dla chorych z rozlanym rakiem niepłaskonabłonkowym płuca z niską ($< 50\%$) ekspresją liganda cząsteczki programowanej śmierci (PD-L1) na komórkach guza i jest obecnie dostępna w Polsce w ramach Programu Lekowego [1–3].

Opis przypadku

Pacjent, lat 69, obciążony nadciśnieniem tętniczym, chorobą refluksową przełyku i depresją został przyjęty do Oddziału Urazowo-Ortopedycznego Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej z powodu destrukcji dalszej części lewej kości ramiennej. W dniu 28.01.2021 roku wykonano zabieg resekcji obwodowej części lewej kości ramiennej z implantacją endoprotezy stawu łokciowego. W badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego wykazano utkanie raka z dużych komórek o kwasochłonnej cytoplazmie z polimorficznymi jądrami,

w ocenie immunohistochemicznej stwierdzono dodatni odczyn Pan-CK oraz CK7 oraz ujemny TTF-1, p40, p63, CD34, S-100, CD138 i MUC, obraz mikroskopowy przemawiał za naciekiem raka niedrobnokomórkowego. W wykonanym badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (2.02.2021 roku) opisano zmianę naciekową w segmencie 2 płuca prawego o spikularnych obrysach i wymiarach 22 x 36 mm odcinkowo kontaktującą się z opłucną, przerzut o wymiarze 8 mm w segmencie 3 płuca lewego, powiększone węzły chłonne wnęki prawej 26 x 23 mm, oskrzelowe 24 x 21 mm i śródpiersiowe do 33 x 25 mm oraz destrukcję trzonu L3 z naciekiem tkankowym w obrębie trzonu i mięśnia lędźwiowego większego o całościowym wymiarze 47 x 29 mm. W dniu 18.02.2021 roku wykonano bronchofiberoskopię z biopsją guza płuca prawego w ramach pobytu jednodniowego w Oddziale Pulmonologii Szpitala w Ostrowcu Świętokrzyskim. W wyniku badania histopatologicznego wykazano obecność niskozróżnicowanego gruczolakoraka płuca, odczyn immunohistochemiczny dodatni w przypadku TTF-1 i MUC zaś ujemny dla p40. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań postawiono rozpoznanie gruczolakoraka płuca prawego w stopniu zaawansowania klinicznego cT2N3M1b, IVB. W badaniu genetycznym materiału z guza wykazano brak mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* zaś dodatni odczyn immunohistochemiczny dla białka PD-L1 wykazało 10% komórek nowotworowych. Zważywszy na profil molekularny nowotworu a także dobry stan ogólny i akceptowalne wyniki badań laboratoryjnych pacjenta zakwalifikowano do immunochemioterapii według schematu: pembrolizumab (stała dawka 200 mg), cisplatyna (75 mg/m²) i pemetreksed (500 mg/m²), podawane dożylnie w cyklach 21-dniowych w ramach Programu Lekowego, chory spełniał kryteria włączenia i nie spełniał żadnego z kryteriów wyłączenia. Leczenie rozpoczęto w dniu 25.03.2021 roku po tygodniu od podania pierwszej dawki witaminy B12 oraz przy suplementacji kwasu foliowego. Jednocześnie prowadzono dożylną terapię kwasem zoledronowym w dawce 4 mg z uwagi na zmiany kostne oraz stosowano adekwatną farmakoterapię bólu. W dniach 29.03.–2.04.2021 przeprowadzono radioterapię paliatywną zmiany przerzutowej w trzonie L3 i okolicznych tkankach miękkich dawką całkowitą 20 Gy. Po pierwszym cyklu immunochemioterapii wystąpił epizod migotania przedsionków, które

umiarowiono farmakologicznie. W przebiegu leczenia okresowo obserwowano neutropenię 3 stopnia i anemię 2 stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), skutkujące przesunięciem terminu podania cyklu, w związku z czym włączono profilaktykę filgrastymem oraz darbopoetynę alfa. W pierwszym badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oceniającym skuteczność leczenia (31.05.2021 roku) wykazano stabilny obraz zmiany pierwotnej w płucu prawym i guzka przerzutowego w płucu lewym, zmniejszenie wymiarów węzłów chłonnych w klatce piersiowej oraz porównywalne z badaniem poprzednim wymiary zmiany w trzonie L3 z obecnością złamania kompresyjnego — redukcja łącznego wymiaru zmian mierzalnych o ponad 20%, obraz odpowiadał stabilizacji choroby według kryteriów RECIST 1.1. Z uwagi na złamanie blaszki granicznej L3 wiążące się z dolegliwościami bólowymi wykonano zabieg korektomii trzonu L3 z implantacją protezy i stabilizacją w dniu 2.06.2021 roku, następnie chory kontynuował terapię systemową. Zgodnie z założeniami Programu Lekowego po 4 cyklach immunochemioterapii i uzyskaniu korzyści klinicznej zakończono terapię cisplatiną i kontynuowano leczenie podtrzymujące pembrolizumabem i pemetreksesem w dotychczasowych dawkach. W kolejnym badaniu TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej (25.08.2021 roku) wykonanym po 6 cyklach leczenia wykazano stabilny obraz zmian, zaś w kolejnej ocenie skuteczności (TK 16.11.2021 roku) — nieznaczne powiększenie guza pierwotnego i części zmian węzłowych niespełniające kryteriów progresji choroby oraz stabilny obraz struktur kostnych. W badaniach laboratoryjnych po 9 cyklu terapii stwierdzono niedokrwistość z poziomem Hgb 7,4 g/dl (3. stopień powikłania według CTCAE), która z uwagi na objawy kliniczne wymagała przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Do końca listopada 2021 roku pacjent otrzymał łącznie 10 cykli chemioimmunoterapii, podczas których obserwowano toksyczność hematologiczną, zmęczenie, a okresowo także nudności i brak apetytu poddające się leczeniu wspomagającemu, nie odnotowano natomiast typowych powikłań immunologicznych. W grudniu 2021 roku pacjent zaczął gorączkować do 38 stopni, zgłaszał znaczne osłabienie i kaszel, w wykonanym teście PCR (*polimerase-chain reaction*) w kierunku SARS-CoV-2 stwierdzono wynik pozytywny. Pacjent był hospitalizowany w Oddziale Zakaźnym, jednak jego stan ogólny i wydolność oddechowa stopniowo się pogarszały i ostatecznie chory zmarł z powodu objawów infekcji COVID-19.

Dyskusja

Leczenie rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca ma charakter paliatywny i jest uzależnione od

podtypu histologicznego nowotworu i jego profilu molekularnego. U około 10–15% chorych stwierdza się mutację w genie *EGFR*, zaś u odpowiednio 3–5% i 1% — rearanżację genów *ALK* i *ROS1*, co umożliwia kwalifikację pacjentów do terapii ukierunkowanych molekularnie [1]. Ocenia się, że ponad 20% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca wykazuje przynajmniej 50-procentową ekspresję białka PD-L1 na komórkach nowotworowych, co pozwala z kolei na włączenie monoterapii pembrolizumabem w 1. linii leczenia w ramach Programu Lekowego [4]. Immunoterapia pembrolizumabem wykazała istotną przewagę w zakresie parametrów przeżycia nad chemioterapią u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza w badaniu KEYNOTE-024 L1 [5]. Pacjenci z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ mogli być w poprzednich latach kwalifikowani wyłącznie do konwencjonalnej chemioterapii w ramach leczenia 1. rzutu, z możliwością otrzymania immunoterapii w 2. linii, po progresji choroby [1, 2, 6]. Powyższa strategia pozostawała jednak niedoskonała z uwagi na zarówno niedostateczną skuteczność klasycznej chemioterapii w 1. rzucie leczenia, jak i na potencjalnie mniejszą skuteczność immunoterapii stosowanej w kolejnych liniach (w chorobie bardziej zaawansowanej i u chorych w gorszym stanie sprawności) niż bezpośrednio po postawieniu rozpoznania.

Immunochemioterapia z zastosowaniem pembrolizumabu, cisplatin i pemetreksedu jest aktualnie jedną z dostępnych opcji leczenia systemowego 1. rzutu dla chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowego raka płuca z ekspresją cząsteczki PD-L1 na mniej niż 50% komórek nowotworowych. Danych o skuteczności i bezpieczeństwie tego schematu leczenia w powyższej grupie pacjentów dostarczyło badanie III fazy KEYNOTE-189 [3]. Dołączenie pembrolizumabu do chemioterapii przełożyło się na wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) o prawie 5 miesięcy i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) o około 12 miesięcy w stosunku do wyłącznej chemioterapii. Zysk z leczenia skojarzonego obserwowano we wszystkich podgrupach chorych — niezależnie od wieku, płci, narażenia na dym tytoniowy, obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym i wątrobie, oraz poziomu ekspresji PD-L1, choć w analizie podgrup pacjenci młodszy, nigdy nie palący, kobiety i chorzy z wysoką ($\geq 50\%$) ekspresją PD-L1 odnosili szczególne korzyści w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Ogólny odsetek odpowiedzi obiektywnych był istotnie większy w ramieniu z immunochemioterapią niż u chorych leczonych wyłącznie chemioterapią (47,6% vs. 18,9%), podobnie nieco częściej obserwowano korzyść kliniczną obejmującą odpowiedź obiektywną i stabilizację choroby (84,6% vs. 70,4%) [3]. Immunochemioterapia wiązała się z wysokim odsetkiem działań niepożądanych, których w dowolnym stopniu doświadczali niemal wszyscy chorzy, zaś te w stopniu przynajmniej 3. według CTCAE dotyczyły po-

nad 60% pacjentów. Najczestsze raportowane w badaniu dzialania niepozadane obejmowaly nudnosc (55,6%), niedokrwistosc (46,2%), zmeczenie (40,7%), biegunka (30%), brak apetytu (28%) i neutropenie (20%) [3]. Dzialania niepozadane obserwowane podczas immunochemioterapii u opisanego pacjenta odpowiadaly najczestszym powiklaniom wskazywanym w badaniu rejestracyjnym. Dzieki leczeniu wspomagajacemu pozostawaly one jednak pod kontrola, co umozliwilo kontynuacje leczenia i uzyskanie korzysci terapeutycznej utrzymujacej sie okolo 8 miesiecy.

Podsumowanie

Na podstawie wynikow badania KEYNOTE-189 immunochemioterapia z zastosowaniem pembrolizumabu, cisplatyny i pemetreksedu znalazla miejsce w standardzie leczenia 1 linii chorych z rozlanym nieplaskonablonkowym rakiem pluca z niska (< 50%) ekspresja czasteczki PD-L1 na komorkach nowotworu. U opisywanego pacjenta zastosowana immunochemioterapia pozwolila na uzyskanie 8-miesiecznej kontroli choroby oraz charakteryzowala sie akceptowalnym profilem toksycznosci.

Podczas leczenia obserwowano dzialania niepozadane w postaci anemii, neutropenii, nudnosc oraz braku apetytu, kontrolowane dzieki leczeniu wspomagajacemu. U opisywanego chorego nie obserwowano powiklan o mechanizmie immunologicznym.

Pismienictwo

1. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract.* 2022; 8(1): 1–41.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29 Suppl 4(Suppl 4): iv192–iv237, doi: [10.1093/annonc/mdy275](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275), indexed in Pubmed: [32169226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169226/).
3. Gandhi L, RodríguezAbreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2078–2092.
4. Aggarwal C, Abreu D, Filip E, et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. *Annals of Oncology.* 2016; 27: vi363, doi: [10.1093/annonc/mdw378.14](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw378.14).
5. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
6. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639, doi: [10.1056/NEJMoa1507643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643), indexed in Pubmed: [26412456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/).

Violetta Matkowska, Krzysztof Rogoziewicz

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii we Wrocławiu,
Szpital Pulmonologiczny, Oddział Onkologii Klinicznej we Wrocławiu

Leczenie I linii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca

Pembrolizumab with chemotherapy in first line treatment of patient with non small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

lek. Violetta Matkowska,
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmo-
nologii, Hematologii we Wrocławiu,
Oddział Onkologii Klinicznej,
Szpital Pulmonologiczny,
Plac Ludwika Hirszfelda 12,
53-413 Wrocław,
e-mail: niagara25@o2.pl

STRESZCZENIE

Opisany przypadek dotyczy przebiegu leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem u chorego na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia. Pomimo licznych działań niepożądanych w trakcie terapii zarządzanie toksycznościami umożliwiło kontynuację leczenia.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, rak niedrobnokomórkowy płuca, leczenie pierwszej linii

ABSTRACT

The described case presents the course of treatment of patient with pembrolizumab in combination with carboplatin and pemetrexed with non-small cell lung cancer. Despite the numerous side effects, management of the toxicities allowed treatment to continue.

Key words: pembrolizumab, non small cell lung cancer, first line therapy

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B58–B60

Wprowadzenie

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów [1]. Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych spowodowało diametralną zmianę w leczeniu onkologicznym, pozytywnie wpływając na przeżycia całkowite oraz przeżycia wolne od progresji choroby, ale przy jednoczesnym indukowaniu wcześniej nieobserwowanych toksyczności immunologicznych (irAE, *immuno-related adverse events*), w tym o ciężkim przebiegu. Powikłania związane z prowadzoną terapią mogą dotyczyć każdego układu i mogą pojawiać się w różnym czasie.

Zdarzenia ze strony układu oddechowego, takie jak kaszel i duszność udokumentowano u 20–40% pacjentów, w tym kaszel w stopniu od 3. do 4. odpowiednio u 2–9% pacjentów, duszność w stopniu od 3. do 4. u 1–2% pacjentów. Zapalenie płuc występuje u 2–4% pacjentów, w tym w stopniu ≥ 3 u 1–2%, częstość śmiertelnego zapa-

lenia płuc wynosi 0,2%, a przerwanie leczenia z powodu zapalenia płuc u 0,2–4% pacjentów [2].

Opis przypadku

W grudniu 2020 roku 72-letni mężczyzna zgłosił się do Poradni Pulmonologicznej Dolnośląskiego Centrum Chorób Płuc (DCCChP) we Wrocławiu z powodu krwioplucia oraz opisaną w radiogramie klatki piersiowej zmiany guzowatej w płucu prawym. W ramach wstępnej diagnostyki wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej oraz badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT).

W badaniu PET-CT z fluorodeoksyglukozą z dnia 29.12.2020 roku opisano aktywną metabolicznie zmianę guzowatą płuca prawego z zajęciem węzłów chłonnych węzły i śródpiersia po stronie guza oraz zwiększony wychwyt radioznacznika w trzonie kręgu Th5 oraz talerzu kości biodrowej lewej.

Skierowano pacjenta do Oddziału Chorób Płuc DCChP, gdzie przeprowadzono diagnostykę inwazyjną: w dniu 13.01.2021 roku bronchofiberoskopia oraz w dniu 15.01.2021 roku przezoskrzelowa biopsja śródpiersia pod kontrolą USG — badanie EBUS-TBNA (*endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration*). W MR głowy z dnia 15.01.2021 opisano liczne drobne ogniska położone w korze mózgowej — po dwa w obu półkulach mózgowych i pojedyncze w obu półkulach mózdzku. Włączono leczenie kwasem zoledronowym (18.01.2021 roku). Z uwagi na brak rozpoznania histopatologicznego pacjent został przekazany do Oddziału Chirurgii Klatki Piersiowej DCChP, gdzie w dniu 26.01.2021 roku u chorego wykonano prawostronną torakoskopię przezopłucnową, podczas której uzyskano diagnostyczny materiał mikroskopowy.

Chory w trybie ambulatoryjnym otrzymał radioterapię paliatywną ośrodkowego układu nerwowego w dawce 20 Gy/PC w 5 frakcjach, w dniach 23–27.02.2021 roku.

W marcu 2021 roku pacjent został skierowany do Oddziału Onkologii Klinicznej DCChP z rozpoznaniem rakiem gruczołowym płuca prawego w IVB stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM wersja VIII cT2bN2M1c (OSS, BRA) (*tumor, node, metastasis*) z przerzutami do węzłów chłonnych węłki prawej, śródpiersia, kości i mózgu. W badaniach molekularnych materiału tkankowego z guza nie stwierdzono mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji genu *ALK* lub *ROS-1*, w badaniu immunohistochemicznym z ekspresją PD-L1 poniżej 1%.

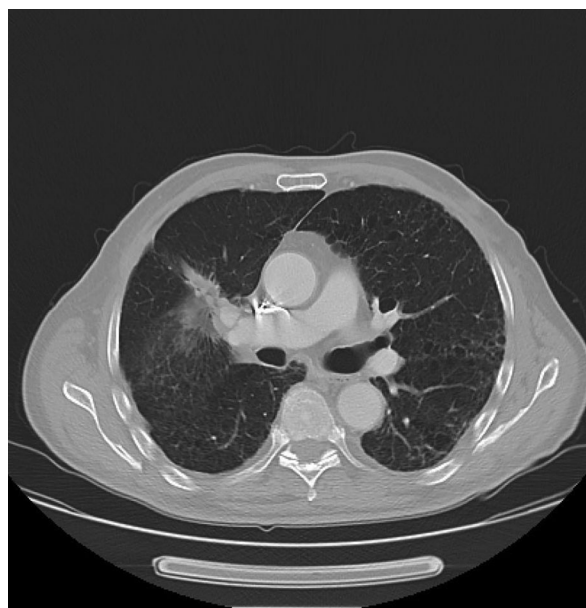
Z chorób przewlekłych stwierdzono u pacjenta nadciśnienie tętnicze, miażdżycę uogólnioną, chorobę niedokrwienną serca (stan po zawale m. serca w 2015 roku z angioplastyką RCA, LAD, Cx), hiperlipidemię mieszaną i chorobę wrzodową dwunastnicy. Stan sprawności chorego był w stopniu 1 według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). W badaniach laboratoryjnych wykazano nieznacznie podwyższony poziom kreatyniny (1,24 mg/dl, wyliczony klirens kreatyniny według wzoru Cockcroft-Gault 50 ml/min), poza tym bez istotnych odchyleń od normy. W tomografii komputerowej głowy oraz klatki piersiowej z dnia 09.03.2021 stwierdzono częściową regresję zmian metastatycznych w mózgowiu, wyjściowa suma zmian mierzalnych wynosiła 47,1 mm według RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Pacjent spełniał kryteria włączenia do leczenia w ramach programu lekowego NFZ chemioimmunoterapia 1. linii. W dniu 11.03.2021 roku chory rozpoczął leczenie pembrolizumabem z karboplatiną i pemetreksedem.

W trakcie terapii stwierdzono działania niepożądane pod postacią neutropenii 3. stopnia według CTCAE vs. 5.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) po 2. cyklu, włączono wówczas czynniki wzrostu granulocytów w profilaktyce neutropenii. Po 5. cyklu (pemetreksed z pembrolizumabem podanym w dniu 11.06.2021)

wystąpiła niedokrwistość 2. stopnia oraz neutropenia 4. stopnia. Po 6. cyklu wystąpiła gorączka neutropeniczna, w badaniu morfotycznym obecna była pancytopenia (neutropenia w stopniu 4., małopłytkowość w stopniu 3. i niedokrwistość w stopniu 2.) z pogorszeniem stanu ogólnego (ECOG 3). Z uwagi na toksyczność 4. stopnia



Rycina 1. Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z dnia 09.03.2021 roku



Rycina 2. Badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z dnia 26.11.2021 roku

związaną z chemioterapią zakończono podawanie pemetreksedu i utrzymano dalszą immunoterapię pembrolizumabem w monoterapii. Po 9. cyklu pembrolizumabu rozpoznano u pacjenta immunologiczne zapalenie płuc w stopniu 2., wstrzymano immunoterapię i wdrożono sterydoterapię w dawce 1 mg/m² na dobę.

W pierwszej ocenie obrazowej z dnia 19.05.2021 roku uwidoczono prawie całkowitą regresję zmian metastatycznych w mózgowiu, w klatce piersiowej opisano stabilizację zmian 41,7 mm (SD według RECIST 1.1). W kolejnej ocenie z 21.07.2021 roku w badaniu tomograficznym głowy opisano całkowitą regresję zmian, w klatce piersiowej utrzymuje się stabilizacja zmian (SD 37,8 mm).

W dniu 28.09.2021 roku w badaniu tomograficznym klatki piersiowej opisano stabilny obraz choroby (SD 42,4 mm), ponadto w obu dolnych partiach płuc pojawiły się zmiany śródmiąższowe o charakterze pogrubienia zrębu międzyzrakowego oraz dyskretne zmniejszenie powietrzności zachowanego miąższu płucnego. W tomografii komputerowej głowy utrzymuje się regresja zmian metastatycznych do mózgowia.

W ocenie z 26.11.2021 roku w badaniu tomograficznym głowy opisano całkowitą regresję zmian, w klatce piersiowej stabilizacja zmian (SD 44,3 mm). Kolejną ocenę odpowiedzi zaplanowano na 28.02.2022 roku.

W dniu 04.02.2022 roku chory otrzymał 13 podanie immunoterapii pembrolizumabu. Obecnie pacjent w stanie sprawności według ECOG 1, bez dolegliwości.

Wyniki badań tomografii komputerowej z dnia 09.03.2021 roku oraz 26.11.2021 roku przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Podsumowanie

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych terapiami z anty-PD-1 obecność immunologicznych działań niepożądanych była silnie skorelowana z lepszym przeżyciem i odpowiedzią, co sugeruje jego potencjalną rolę jako czynnika predykcyjnego efektów terapii [3].

Opisany pacjent z uogólnionym rakiem gruczołowym płuca prawego leczony chemioimmunoterapią pomimo wielu działań niepożądanych odnosi roczną korzyść w zakresie kontroli choroby.

Piśmiennictwo

1. Didkowaska J, Wojciechowska U, Olasek P, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. 2021; Warszawa.
2. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [28881921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881921/).
3. Zhao Z, Wang X, Qu J, et al. Immune-related adverse events associated with outcomes in patients with NSCLC treated with anti-PD-1 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2021; 11: 708195, doi: [10.3389/fonc.2021.708195](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.708195), indexed in Pubmed: [34604047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34604047/).

Magdalena Warszylewicz-Szymanek

Oddział Onkologii WCSKJ w Jeleniej Górze

Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią — przełom w leczeniu rozszianego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Pembrolizumab with chemotherapy — breakthrough treatment non-small cell lung cancer (NSCLC)

Adres do korespondencji:

Magdalena Warszylewicz-Szymanek,
Oddział Onkologii WCSKJ,
ul. Ogińskiego 6, 58-506 Jelenia Góra,
e-mail: mwarszylewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak płuca jest największym zabójcą wśród nowotworów. Immunoterapia stała się przełomem w leczeniu tego typu nowotworu u chorych w IV st. zaawansowania. Czynniki predykcyjne nie są do końca poznane — jednym z nich jest ekspresja PD-L1 na komórce nowotworu > 50%. Problemem byli chorzy w dobrym stanie ogólnym z ekspresją PD-L1 < 50%, stąd próby łączenia chemioterapii z immunoterapią. Praca przedstawia przypadek pacjenta, lat 63, z rozpoznaniem rakiem płaskonabłonkowym płuca w IV stopniu zaawansowania leczonego pembrolizumabem z chemioterapią z kontynuacją tego leczenia pembrolizumabem w monoterapii. Leczenie pozwoliło uzyskać częściową odpowiedź przy dobrym stanie ogólnym i braku toksyczności, co wpływa znacząco na jakość życia chorego.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, immunoterapia, pembrolizumab

ABSTRACT

Lung cancer is the biggest killer among cancers. Immunotherapy has become a breakthrough in the treatment of this type of cancer in patients in stage IV. The predictors are not fully understood — one of them is PD-L1 expression on the tumor cell > 50%. The main problem was patients in good general condition without this expression, hence the attempts to combine chemotherapy with immunotherapy. The paper presents a case of a 63-year-old patient diagnosed with stage IV squamous cell carcinoma of the lung treated with pembrolizumab with chemotherapy and continuation of this treatment with pembrolizumab as monotherapy. The treatment allowed for a partial response with good general condition and no toxicity, which significantly influenced the patient's quality of life.

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

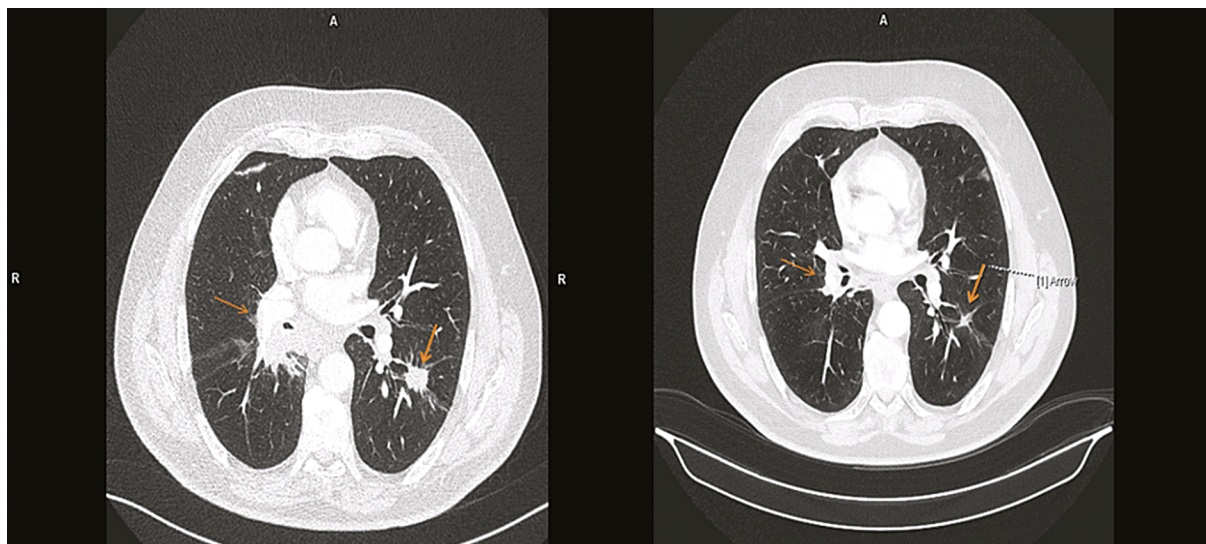
Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B61–B64

Wprowadzenie

Rak płuca jest największym zabójcą wśród nowotworów i pozostaje główną przyczyną zgonów w Europie. Dane statystyczne z 2020 roku pokazują aż 477500 nowych przypadków przy liczbie zgonów 384200. Stosunek tych liczb świadczy o lepszej skuteczności leczenia [1]. Nowoczesne terapie onkologiczne stosowane są w ramach programów lekowych finansowanych przez

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Każdy program precyzuje punkt po punkcie kwalifikacje do takiego leczenia — kryteria muszą być spełnione łącznie. Do niedawna pembrolizumab był stosowany wyłącznie w monoterapii dla chorych z NDRP w pierwszej linii leczenia w rozsiewie przy ekspresji PD-L1 $\geq$ 50%, co nie dawało szans dla pozostałych chorych na tak obiecujące leczenie. Wprowadzenie zmian w programie lekowym raka płuca i rozszerzenie wskazań włączenia



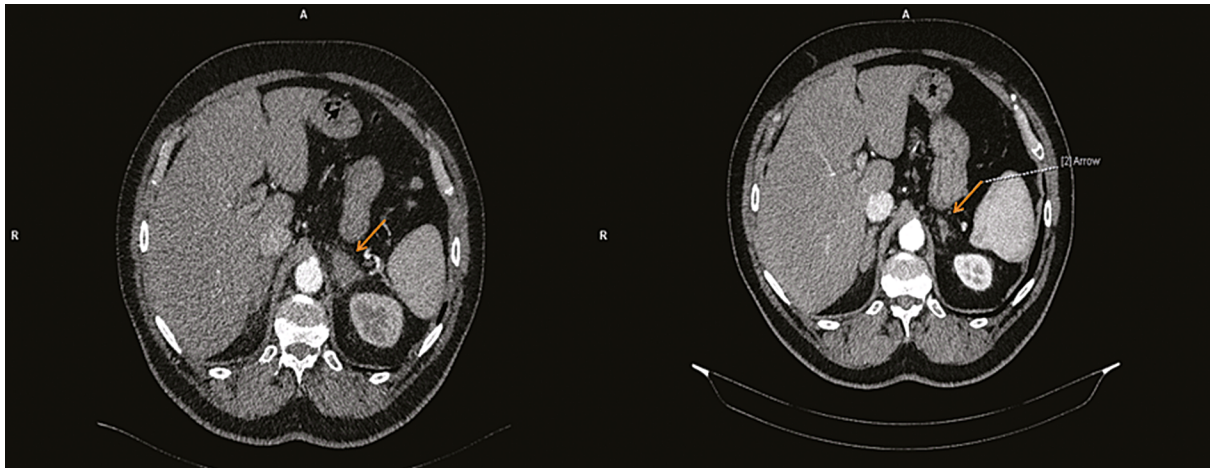
Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej 26.02.2021 (po lewej) — guz wnęki prawej i zmiana meta do płuca lewego; tomografia komputerowa klatki piersiowej 25.05.2021 (po prawej) — częściowa regresja guza wnęki prawej i zmiany meta

immunoterapii dla chorych z ekspresją PD-L1 < 50% spowodowało poprawę wyników leczenia przy małej jego toksyczności. Przyjmuje się, że immunoterapia jest jedyną formą sensownego i skutecznego leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym EKO 0–1, która istotnie wpływa na skuteczność prowadzonego leczenia. Zastosowanie pembrolizumabu razem z dwulekową chemioterapią opartą o platyny przy oznaczeniu ekspresji PD-L1 < 50% jest standardem w pierwszej linii u chorych z zaawansowanym procesem NRDP [2, 3].

Opis przypadku

63-letni mężczyzna po przeprowadzonym w dniu 16.02.2021 roku konsylium zgłosił się do naszego ośrodka, celem kwalifikacji do leczenia rozlanego płaskonabłonkowego raka prawego płuca. Przy przyjęciu stan ogólny był dobry EKO 0. W wywiadzie: trzydziści paczkolet palenia tytoniu i rozpoznane od stycznia 2021 roku POCHP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) II/III stopnia według GOLD oraz stan po przebytej przed laty appendektomii i tonsillektomii. Od jesieni 2020 roku pojawił się przewlekły kaszel, wykonano wówczas RTG kl. piersiowej (26.10.2020) bez zmian ogniskowych. Z uwagi na utrzymujące się objawy pacjent został skierowany na badanie TK klatki piersiowej w dniu 30.12.2020 roku, w którym ujawniono obecność zmiany guzowato-węzłowej prawej wnęki z przerzutami do płuca prawego i lewego, węzłów chłonnych śródpiersia i obu nadnerczy. W dniach od 15.01.–21.01.2021 diagnozowany był w Oddziale Chorób Płuc WCSKJ w Jeleniej Górze.

W badaniu bronchofiberoskopowym (BF) uwidocznił się egzofityczny guz w ujściu do płata dolnego prawego płuca. Z otrzymanych wycinków pobranych w trakcie badania histopatologicznego (HP 23.01.2021) ustalono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego z ekspresją receptora PD-L1 poniżej 1% komórek nowotworowych. 27.01.2021 roku chory miał wykonane badanie PET-CT potwierdzające aktywny metabolicznie proces rozrostowy w zakresie prawej wnęki z przerzutami do obu płuc, węzłów chłonnych śródpiersia po stronie prawej i obu nadnerczy. 25.02.2021 roku odbyło się przyjęcie do naszego Oddziału Onkologii. Biorąc pod uwagę przesłanki kliniczne: dobry stan chorego, leczenie 1. rzutu w rozsiewie, obecność zmian mierzalnych według skali RECIST 1.1 oraz przesłanki histopatologiczne, chorego zakwalifikowano do leczenia chemioterapią paklitaksel + karboplatyna z pembrolizumabem 4x z następowym leczeniem pembrolizumabem w podtrzymaniu w monoterapii zgodnie z programem lekowym. Dnia 26.02.2021 roku wykonano wyjściowe badanie TK kl. piersiowej z objęciem nadbrzusza — we wnęcie prawej masa guzowato-węzłowa 55 x 29 x 54 mm, spikularne ognisko w płucu prawym s6P/10P 11 x 11 mm oraz w płucu lewym s6L 18 x 16 mm. Guzowato powiększone nadnercza lewe 28 x 21 mm, prawe 34 x 18 mm-meta. Wykonane przy kwalifikacji badanie laboratoryjne bez przeciwwskazań do podjęcia leczenia skojarzonego. Od 2.03. do 6.05.2021 podano 4 kursy leczenia w odstępach co 21 dni w dawkach: pembrolizumab 200 mg i.v., karboplatyna (5 x AUC) z paclitaksem (175 mg/m²) po uprzedniej premedykacji. Po każdym kursie chory otrzymywał w ramach profilaktyki gorączki neutropeniczej oraz z uwagi na czas pandemii SARS-CoV-19 GCSF.



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza 26.02.2021 (po lewej) — meta do lewego nadnercza; tomografia komputerowa klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza 25.05.2021 (po prawej) — częściowa regresja meta lewego nadnercza

25.05.2021 roku w ramach monitorowania chorego przeprowadzono badanie kontrolne TK kl. piersiowej z objęciem nadbrzusza wykazując guz wnęki prawej 22 x 15 x 20 mm, ogniska meta s6P/10–8 mm, s6L 8 mm, zmiany meta w obu nadnerczach lewe — 13 x 6 mm, prawe prawidłowej wielkości (ryc. 1 i 2).

Uzyskano częściową odpowiedź na leczenie — PR. Wykonane w tym czasie badania laboratoryjne nie wykazały istotnych odchyleń od normy. Od 25.05.2021 roku kontynuowano leczenie podtrzymujące pembrolizumabem co 21 dni.

19.08.2021 roku chorego przyjęto do Oddziału Onkologii na 5 kurs immunoterapii. W kontrolnym badaniu TK kl. piersiowej z objęciem nadbrzusza z 3.08.2021 roku uzyskano dalszą regresję zmiany wnęki prawej, stabilizację guzków w obu płucach oraz znaczną regresję zmian meta do nadnerczy z normalizacją ich parametrów. Leczenie kontynuowano dalej.

12.11.2021 r. przed rozpoczęciem 9. podania pembrolizumabu ponownie oceniano skuteczność leczenia. Stan chorego był bardzo dobry, okresowo podróżował do córki do Holandii. Badanie TK z 25.10.2021 roku wykazało stabilizację. Chory do chwili obecnej leczony jest immunoterapią (14x) z dobrym efektem, przy stabilizacji w kontrolnych badaniach obrazowych i bardzo dobrym samopoczuciu.

Dyskusja

Dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do samej chemioterapii u chorych

na przerzutowego NDRP. Schematy leczenia w oparciu o platyny z cytostatykami kolejnych generacji pozwoliły na uzyskanie odpowiedzi u 35–40% chorych oraz osiągnięcie PFS wynoszącego 6–8 miesięcy. Destabilizacja komórki nowotworowej pod wpływem chemioterapii powoduje ekspresję uwolnionych cząsteczek, uwolnienie antygenów nowotworowych, rozpoznawanie antygenów przez komórki żerne układu immunologicznego, prezentację antygenów nowotworowych i stymulację swoistej odpowiedzi immunologicznej, co wpływa na synergistyczne działanie immunoterapii z chemioterapią [2].

Skuteczności leczenia skojarzonego dowodzą badania III fazy KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, KEYNOTE-010. W badaniu KEYNOTE-407 redukcja ryzyka progresji lub zgonu wynosiła 41% na korzyść terapii skojarzonej. W badaniu wykazano wydłużenie OS o 6,1 miesiący (18,9 vs. 12,8 miesięcy) w porównaniu z chemioterapią. Działania niepożądane związane z leczeniem dotyczyły jedynie 4,3% w grupie pembrolizumabu, a 1,8% w grupie chemioterapii dotyczyły 75% chorych i związane były z chemioterapią [3].

Podsumowanie

Skojarzenie pembrolizumabu z chemioterapią pozwoliło na lepszą kontrolę leczenia u chorego z ekspresją PD-L1 < 50% na komórce nowotworowej. Nie obserwowaliśmy większych toksyczności leczenia skojarzonego. Aktualna terapia podtrzymująca pembrolizumabem w monoterapii wydaje się być obiecującą strategią dla tego typu chorych.

Piśmiennictwo

1. Langfort R. Od Redakcji. Wiadomości Onkologiczne w pigułce. Rak płuca 2021; 1.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: 10.1056/NEJMoa1801005, indexed in Pubmed: 29658856.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG. Updated analysis of Keyote-024; pembrolizumab versus platinum based chemotherapy for advanced non-small 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](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149), indexed in Pubmed: [30620668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620668/).

Damian Mojsak, Michał Dębczyński, Beata Kuklińska, Robert M. Mróz

II Klinika Chorób Płuc i Gruzlicy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią u pacjenta z zaawansowanym NDRP po radykalnym leczeniu raka gruczołu krokowego i raka zachyłka gruszkowatego

Pembrolizumab with chemotherapy in a patient with advanced NSCLC with a history of radical treatment of prostate and pyriform sinus cancers

Adres do korespondencji:

Damian Mojsak, II Klinika Chorób Płuc i Gruzlicy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, e-mail: damian.mojsak@umb.edu.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca to jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Na wyniki przeżycia wpływa fakt, że w większości przypadków diagnozowany jest w zaawansowanym stadium, często na etapie choroby rozsianej. Wprowadzenie immunoterapii przyczyniło się do poprawy wyników leczenia chorych z rozsiałym rakiem płuca. W niniejszym artykule opisujemy wyniki leczenia pacjenta z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po przebytym leczeniu radykalnym raka gruczołu krokowego oraz raka zachyłka gruszkowatego pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią.

Słowa kluczowe: rak niedrobnokomórkowy płuca, immunochemioterapia, pembrolizumab

ABSTRACT

Lung cancer is one of the malignant neoplasm with the poorest prognosis. Survival results are influenced by the fact that in most cases diagnosis is advanced, often at the stage of disseminated disease. The introduction of immunotherapy improved the treatment outcomes of patients with advanced lung cancer. In this article, we describe the results of treatment of a patient with advanced non-small cell lung cancer with a history of radical treatment of prostate cancer and pyriform sinus cancer with pembrolizumab in combination with chemotherapy.

Key words: non-small cell lung cancer, immunochemotherapy, pembrolizumab

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B65–B67

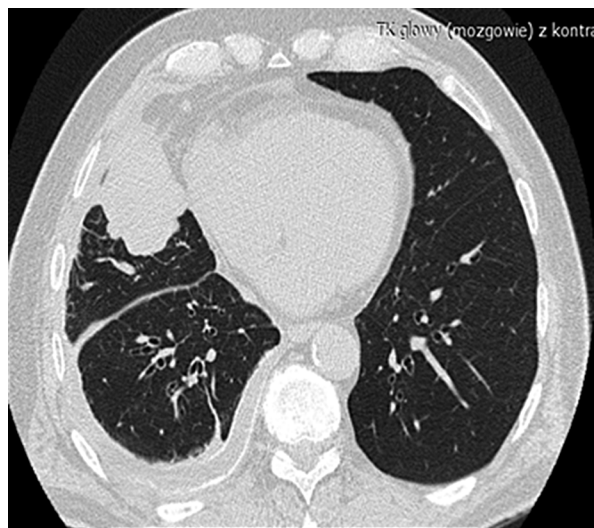
Wprowadzenie

Rak płuca najczęściej diagnozowany jest w IIIB lub IV stadium zaawansowania (60-85% chorych) [1]. Należy do najgorzej rokujących nowotworów złośliwych, przeżycie 5-letnie w Polsce wynosi 14,4% [2]. Wyniki leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca są niezadawalające. Większość chorych z za-

awansowanym rakiem płuca kwalifikuje się do terapii systemowej, jednak z uwagi na gwałtowne pogorszenie się stanu ogólnego wynikające z progresji choroby duża grupa chorych nie otrzymuje leczenia drugiej linii. Wprowadzenie w ostatnich latach do leczenia immunoterapii przyczyniło się do poprawy przeżycia wśród chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w rozsiałym stadium choroby.

Opis przypadku

Chory, lat 73, były palacz papierosów (40 paczkolet) zgłosił się do szpitalnego oddziału ratunkowego USK w Białymstoku z powodu bólu po prawej stronie klatki piersiowej oraz duszności spoczynkowej. Stopniowe pogorszenie stanu zdrowia chory odczuwał od około 10 dni, jednak nie zgłaszał się do lekarza. Pacjent przyjmował paracetamol z mierną poprawą w zakresie zgłaszanych dolegliwości. Po nasileniu duszności do stopnia uniemożliwiającego wykonywanie podstawowych czynności (mMRC = 4) chory wezwał ZRM i został przekazany do dyżurnego oddziału SOR. W RTG klatki piersiowej stwierdzono poszerzenie cienia prawej wnęki oraz jednolite zacinienie pola dolnego płuca prawego — płyn. W trakcie hospitalizacji w Klinice Torakochirurgii wykonano torakocentezę uzyskując 2000 ml krwistego płynu. W płynie stwierdzono obecność komórek o charakterze nowotworowym. Wykonano pleurodezę. Chorego następnie przekazano do II Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy w celu dalszej diagnostyki. Przy przyjęciu stan ogólny chorego był dobry, ECOG = 1. W wywiadzie: w 2004 roku leczenie radykalne raka gruczołu krokowego radioterapią, a następnie hormonoterapią; w 2014 roku radiochemioterapia radykalna z powodu raka zachyłka gruszkowatego. W wykonanej TK klatki piersiowej (ryc. 1) uwidoczniono guz wielkości 52 x 61 mm w prawym płucu, powiększone węzły chłonne śródpiersia — największy podostrogowy (do 20 mm).



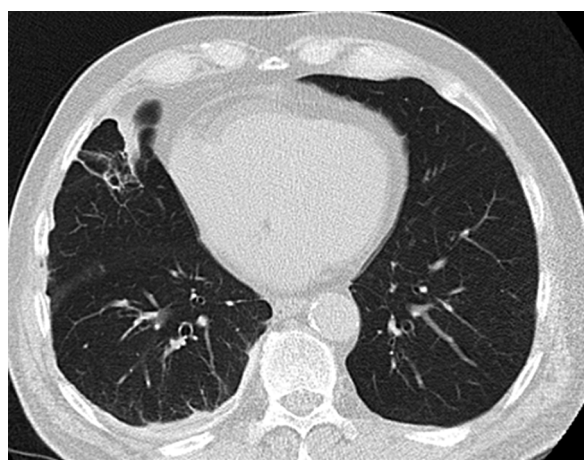
Rycina 1. Tomografia komputerowa klatki piersiowej z kontrastem (luty 2021): Płyn w prawej jamie opłucnowej (maksymalna szerokość warstwy do 18 mm), stan po pleurodezie. W płacie środkowym płuca prawego guz wielkości 52 x 61 mm przylegający do opłucnej płucnej i śródpiersiowej

W badaniu bronchofiberoskopowym z odchylen od normy stwierdzono poszerzoną ostrogę główną oraz zwężone ujście oskrzela do płata dolnego prawego płuca. W badaniu EBUS-TBNA uwidoczniono powiększone węzły chłonne grupy 7., pobrano materiał do badań histopatologicznych. W uzyskanym rozmazie i cytobloku stwierdzono komórki raka płaskonabłonkowego.

Ustalono stopień zaawansowania choroby na cT4N2M1a, CS IV. Ekspresja PD-L1 < 50%. Chorego zakwalifikowano do leczenia w ramach programu lekowego MZ według schematu: pembrolizumab + paklitaksel + karboplatyna (AUC 6). Leczenie rozpoczęto w lutym 2021 roku. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych związanych z leczeniem. Chory zgłaszał się w wyznaczonych terminach na leczenie i badania kontrolne. W badaniach obrazowych uzyskiwano stopniową regresję (tab. 1, ryc. 2).

Tabela 1. Analiza wykonanych badań tomografii komputerowej klatki piersiowej w celu monitorowania leczenia

Data badania	TK klatki piersiowej (cecha T, N)
Luty 2021	T: guz w PP wielkości 61 x 52 mm, N: węzeł grupy 7 wielkości 20 mm
Kwiecień 2021	T: guz w PP wielkości 46 x 37 mm, N: węzeł grupy 7 wielkości 10 mm
Czerwiec 2021	T: guz w PP wielkości 40 x 37 mm, N: węzeł grupy 7 wielkości 8 mm
Wrzesień 2021	T: guz w PP wielkości 23 x 22 mm, N: węzeł grupy 7 wielkości 8 mm
Grudzień 2021	T: guz w PP wielkości 23 x 12 mm, N: węzeł grupy 7 wielkości 8 mm



Rycina 2. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ze środkiem kontrastującym (grudzień 2021): W płacie środkowym prawego płuca zagęszczenie o wymiarach około 23 x 12 mm, węzły chłonne śródpiersia niepowiększone

W październiku 2021 roku, po 9 miesiącach leczenia stwierdzono izolowany wzrost bilirubiny $< 3 \times$ GGN przy prawidłowych wartościach: ALP, AST, ALT. Nie wstrzymano immunoterapii podtrzymującej. Co tydzień od podania pembrolizumabu kontrolowano stężenie bilirubiny, które po 2 tygodniach samoistnie powróciło do wartości prawidłowych.

Dyskusja

Według najnowszych danych epidemiologicznych rocznie notujemy około 22 000 nowych przypadków raka płuca. Ponad 80% z nich to niedrobnokomórkowy rak płuca [3]. Dzięki postępowi dokonującemu się w ciągu ostatnich lat, chorzy uzyskali dostęp do nowych terapii umożliwiających poprawę wyników leczenia. Refundacja immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego MZ, określonego w załączniku B.6 jest dostępna w Polsce od stycznia 2021 roku. Pojawienie się skutecznej opcji terapii radykalnie zmieniło wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (płaskonabłonkowego i niepłaskonabłonkowego) w IV stadium zaawansowania, przy ekspresji PD-L1 $< 50\%$ komórek nowotworowych oraz po wykluczeniu obecności mutacji w genie *EGFR*, rearanżacji *ALK* i *ROS1* w przypadku niepłaskonabłonkowego raka [4]. Korzyść ze stosowania terapii skojarzonej pembrolizumabem i chemioterapią była obserwowana we wszystkich grupach chorych, włączonych do badań klinicznych III fazy KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407 nawet bez ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych [5]. Schemat leczenia złożony z chemioterapii oraz immunoterapii z pembrolizumabem stosowany jest do progresji choroby lub pojawienia się toksyczno-

ści uniemożliwiającej kontynuację terapii. Korzyści z leczenia skojarzonego mogą odnosić również pacjenci w starszym wieku. Zastosowanie immunochemioterapii u tych chorych wymaga ścisłego kontrolowania pod kątem potencjalnych powikłań czy obniżenia jakości życia.

Podsumowanie

Opisany pacjent jest przykładem możliwości stosowania immunochemioterapii w pierwszej linii leczenia rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wcześniejsze, radykalne leczenie nowotworów innych narządów nie jest przeciwwskazaniem do skojarzonej terapii. Połączenie immunoterapii oraz chemioterapii umożliwia poprawę wyników leczenia względem każdej z tych terapii stosowanych osobno. Zaawansowany wiek nie jest czynnikiem ograniczającym, ponieważ najważniejszym kryterium przy włączaniu pacjentów do takiej terapii jest ogólny stan pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Dworski M, Śliwczyński A, Tkacz A, et al. Rak płuca w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory/J Oncol.* 2011; 61(6): 554–562.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Warszawa, 2019. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (14.04.2021).
3. Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.01.2022).
4. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: [29658856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658856/).

Michał Dębczyński, Damian Mojsak, Beata Kuklińska, Robert M. Mróz

II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy USK Białystok

Wpływ zakażenia wirusem SARS-CoV-2 na leczenie immunochemioterapią u pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Effect of SARS-CoV-2 virus infection on immunochemotherapy treatment in a patient with non-small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Michał Dębczyński, II Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok,
e-mail: michal.debczynski@gmail.com

STRESZCZENIE

W dobie pandemii COVID-19, kiedy obserwujemy niekontrolowane rozprzestrzenianie się zakażenia wirusem SARS-CoV-2 diagnostyka i leczenie raka płuca są utrudnione. W związku z dużym narażeniem na zakażenie wirusem przez częste hospitalizacje, a także zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, pacjenci onkologiczni powinni być szczególnie zachęceni do szczepień przeciwko COVID-19. W artykule prezentujemy przypadek pacjenta z rakiem płaskonabłonkowym płuca, leczonego immunochemioterapią, zwracając uwagę na wpływ pandemii na przebieg leczenia nowotworów, oraz podkreślając rolę szczepień u pacjentów onkologicznych.

Słowa kluczowe: COVID-19, immunochemioterapia, rak płuca, szczepienie

ABSTRACT

In the era of the COVID-19 pandemic, when we observe the uncontrolled spread of SARS-CoV-2 infection, the diagnosis and treatment of lung cancer are difficult. Due to the high risk of virus infection through frequent hospitalizations, as well as the increased risk of a severe course of the disease, cancer patients should be particularly encouraged to vaccinate against COVID-19. In the article, we present the case of a patient with squamous cell carcinoma of the lung, treated with immuno-chemotherapy, paying attention to the impact of the pandemic on the course of cancer treatment, and emphasizing the role of vaccinations in cancer patients.

Key words: COVID-19, immunochemotherapy, lung cancer, vaccination

Copyright © 2022 Via Medica
ISSN 2450-1646
e-ISSN 2450-6567

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, supl. B: B68–B71

Wprowadzenie

Warunkiem poprawy pięcioletnich przeżyć chorych na raka płuca jest dostęp do innowacyjnych terapii wydłużających życie. W Polsce od stycznia 2021 roku, u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IV stadium zaawansowania dostępną opcją terapeutyczną jest immunochemioterapia. Zastosowanie takiego skojarzonego leczenia jest skuteczniejsze niż standardowa chemioterapia [1, 2].

W dobie pandemii COVID-19, kiedy obserwujemy niekontrolowane rozprzestrzenianie się zakażenia wirusem SARS-CoV-2 diagnostyka i leczenie raka płuca są utrudnione. Często pacjenci zgłaszają się do szpitali, już w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. W związku z dużym narażeniem na zakażenie wirusem przez częste hospitalizacje, a także zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, pacjenci onkologiczni powinni być szczególnie zachęceni do szczepień przeciwko COVID-19.

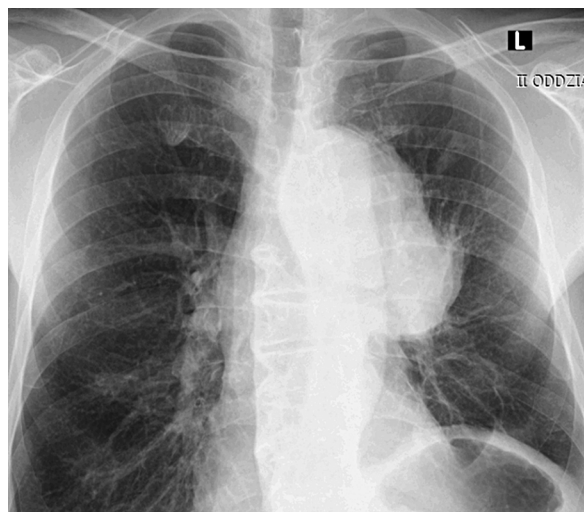
Opis przypadku

Chory S-B, lat 61, aktywny palacz papierosów (40 paczolat), bez wywiadu chorób przewlekłych skarżył się na suchy, męczący kaszel, ból zlokalizowany za mostkiem i między łopatkami, zmniejszenie apetytu (utrata masy ciała około 10 kg w ciągu ostatnich dwóch miesięcy) oraz chrypkę. Dolegliwości stopniowo się nasilały od 3 miesięcy. Pacjent zgłosił się do lekarza rodzinnego i po wykonaniu radiogramu klatki piersiowej, w którym uwidoczniono zacinienie guzowe w płucu lewym, został skierowany do Kliniki Chorób Płuc celem dalszej diagnostyki i leczenia. W chwili przyjęcia chory nie był zaszczepiony przeciwko COVID-19.

W Klinice ponownie wykonano RTG klatki piersiowej (ryc. 1) oraz TK klatki piersiowej ze środkiem kontrastującym z objęciem nadbrzusza (ryc. 2A, B, C). Uwidoczniono guz w lewym płucu, płyn w lewej jamie opłucnowej oraz guzy nadnerczy. W badaniu bronchofiberoskopowym stwierdzono nieruchomą lewą strunę głosową, tchawicę zrotowaną na lewą stronę. Ostroga główna była poszerzona. Około 2 cm poniżej ostrogi głównej na ścianie przyśrodkowej stwierdzono twór kalafiorowaty, zwężający oskrzele główne lewe. Ujście oskrzeli płata górnego całkowicie zamknięte przez egzofityczny twór (ryc. 3). Pobrano wycinki do badania histopatologicznego. Wykonano EBUS-TBNA węzła grupy 7 (ryc. 4). Z pobranego materiału uzyskano rozpoznanie raka płaskonabłonkowego.

W tomografii komputerowej mózgowia ze środkiem kontrastującym nie stwierdzono nieprawidłowości.

Stopień zaawansowania choroby ustalono na cT4N2M1 (CS IV). Wykonano oznaczenie ekspresji PD-L1 22C3 i uzyskano wynik: PD-L1 <1% (< 1% komórek wykazuje reakcję błonową). Zakwalifikowano chorego do leczenia skojarzonego immunochemioterapią: pembrolizumab, paklitaksel, karboplatyna, które chory

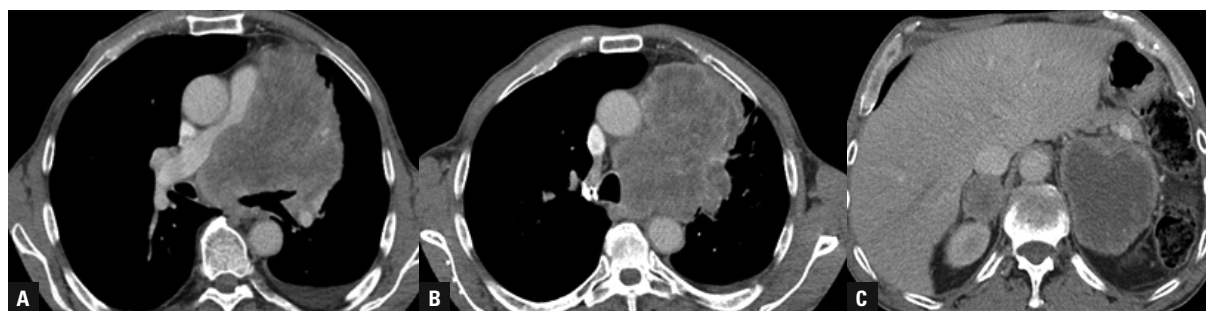


Rycina 1. RTG klatki piersiowej (PA) (kwiecień 2021): masywne, gładkościenne zacięciem w rzucie łuku aorty, modelujące oskrzele główne lewe i dające niewielkie przywznowkowe obszary niedodmy. Obraz RTG może odpowiadać guzowi wewnątrz lewej. Płuco prawe bez świeżych zmian ogniskowych i naciekowych

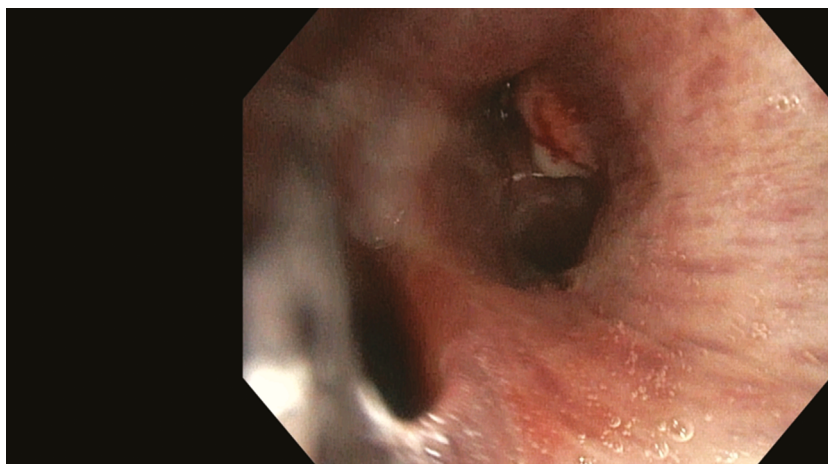
rozpoczął w maju 2021. W trakcie każdej hospitalizacji przypominano i zalecano choremu szczepienie przeciwko COVID-19, obszernie przedstawiając zagrożenia wynikające z braku szczepienia i potencjalnego wpływu zakażenia wirusem SARS-Cov-2 na dalszy przebieg choroby. Mimo tego chory nie zastosował się do zaleceń.

W kontrolnej TK klatki piersiowej ze środkiem kontrastującym z objęciem nadbrzusza stwierdzono częściową remisję (ryc. 5A, B, C).

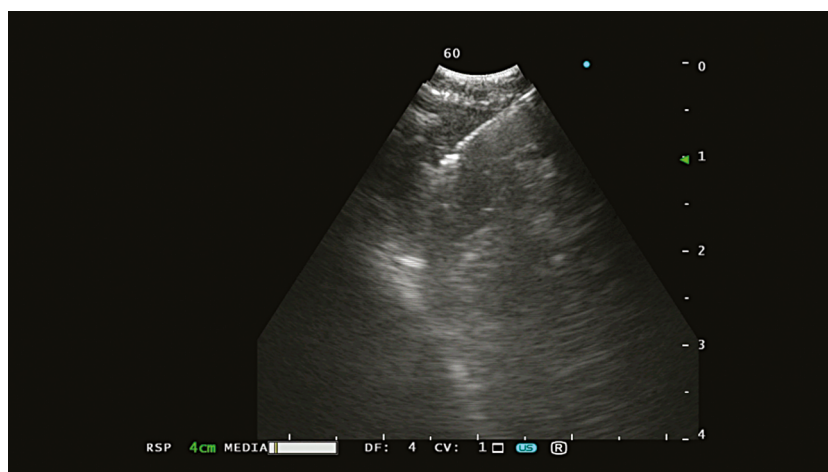
W listopadzie, po 6 miesiącach leczenia, chory zgłosił się do Kliniki w celu wykonania kolejnych badań kontrolnych. Przy przyjęciu chory zgłosił gorączkę



Rycina 2A, B, C. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ze środkiem kontrastującym (kwiecień 2021): guz w górnym biegunie lewej wnęki obejmująca wnękę i śródpiersie, łącznej wielkości około 130 x 110 x 110 mm. Masa przylega do łuku aorty i aorty piersiowej na około 1/3 obwodu oraz do dystalnego odcinka tchawicy, miejscowo przylega do przedniej ściany klatki piersiowej. W sąsiadującym mięszu płucnym w płacie górnym lewego płuca pasmowate i guzkowe zagęszczenia do około 8 mm, w szczycie nieregularny guzek około 12 x 9 mm. Płyn w lewej jamie opłucnowej szerokości warstwy około 17 mm. Guz w lewym nadnerczu średnicy około 70 mm, w prawym średnicy około 28mm — najprawdopodobniej przerzut



Rycina 3. Bronchofiberoskopia. Ujście oskrzeli płata górnego całkowicie zamknięte przez egzofityczny twór



Rycina 4. EBUS-TBNA patologicznych węzłów podostrogowych (grupy 7)



Rycina 5A, B, C. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ze środkiem kontrastującym (sierpień 2021): niejednorodna masa guzowata wnęki lewej obejmująca przednią część płata górnego oraz płat środkowy płuca lewego penetrująca śródpiersie wielkości 91 x 84 x 78 mm Guzek wielkości 8 x 6 mm w szczycie płuca lewego. Guzek w nadnerczu prawym wielkości 23 x 21 mm, w lewym 42 x 38 mm — oba mniejsze niż w badaniu poprzednim

do 39°C utrzymującą się od 3 dni, zaburzenia smaku i węchu. Na Izbie Przyjęć wykonano test antygenowy w kierunku COVID-19, który dał wynik pozytywny, a na-

stępnie zakażenie potwierdzono pozytywnym wynikiem badania PCR na obecność wirusa SARS-CoV-2. Chory z rozpoznaniem COVID-19 został przetransportowany

do Szpitala Tymczasowego. Wykonano TK klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości, w której uwidoczniono guz lewego płuca znacznie mniejszy niż w badaniach poprzednich, obecnie wielkości około 62 x 51 x 48 mm. Guzki w nadnerczach mniejsze: w prawym: 13 x 11 mm, w lewym: 40 x 28 mm. W polach dolnych i środkowych płuc uwidoczniono obwodowo zagęszczenia plamiste oraz masywne pasmowate zagęszczenia konsolidacji miąższu — obraz charakterystyczny dla COVID-19. W leczeniu stosowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi: antybiotykoterapię, remdesiwir, steroidy systemowe, tlenoterapię, profilaktykę przeciwzakrzepową. Mimo stosowanego leczenia stan chorego się pogarszał i po 10 dniach hospitalizacji stwierdzono zgon chorego z powodu niewydolności oddechowej.

Dyskusja

W grupie podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 znajdują się osoby starsze, obciążone licznymi chorobami współistniejącymi oraz z osłabioną odpornością. Zwiększone zagrożenie infekcją wirusem SARS-CoV-2 dotyczy również pacjentów onkologicznych — w trakcie lub po leczeniu. Ośrodki onkologiczne w Polsce wprowadziły całkowity zakaz odwiedzin chorych, aby zmniejszyć ryzyko zachorowania na COVID-19 na oddziałach, a wszyscy przyjmowani pacjenci są testowani przed przyjęciem. Chorzy zachęceni są do szczepień przeciwko COVID-19, aby uniknąć zachorowania i zwiększyć szanse na łagodne przebiecie ewentualnego zakażenia. Niestety zapewnienie przez szpital najlepszych środków ochrony nie uchroni pacjentów przed zachorowaniem, jeżeli sami nie zdecydują się na szczepienie. Przedstawiony przypadek kliniczny wskazuje, iż leczenie skojarzone immunochemioterapią, a następnie podtrzymująca immunoterapia były dobrze tolerowane przez chorego. Nie obserwowano

żadnych działań ubocznych, nie było potrzeby redukcji dawki cytostatyków. Mimo ciągłych zaleceń i rozmów dotyczących szczepienia przeciwko COVID-19, chory nie zaszczepił się przed leczeniem, ani na żadnym etapie terapii. Po zastosowaniu immunochemioterapii uzyskaliśmy dobrą odpowiedź na leczenie. Guz w płucu zmniejszył swoją objętość o ponad 50%, stwierdzono również remisję przerzutów w nadnerczach. COVID-19, który stwierdzono u chorego spowodował rozwój niewydolności oddechowej i doprowadził do jego zgonu.

Podsumowanie

Należy zawsze podejmować próbę przekonania pacjentów do dostępnej profilaktyki czynnej COVID-19, aby nie dopuścić do groźnych powikłań ze zgonem łącznie. Chorzy leczeni immunochemioterapią, należą do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Pomimo sukcesu terapeutycznego (regresja nowotworu) i dobrze dobranego leczenia choroby zasadniczej, chory zmarł z powodu COVID-19. Powinniśmy wykorzystywać wszystkie dostępne metody, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób, mogących wpłynąć negatywnie na przebieg leczenia. Niezwykle ważne jest zrozumiałe i rzeczowe przedstawienie chorym ryzyka jak i możliwości profilaktyki czynnej. Tylko w ten sposób umożliwimy im podjęcie jedynie słusznej decyzji.

Piśmiennictwo

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092, doi: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005), indexed in Pubmed: 29658856.
2. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(21): 2040–2051, doi: [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865), indexed in Pubmed: 30280635.



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.