

Pembrolizumab w leczeniu kolejnej linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca – opis przypadku

Magdalena KNETKI-WRÓBLEWSKA

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

Wstęp

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca pozostaje nowotworem o złym rokowaniu. W ogólnej populacji chorych leczeniem z wyboru pozostają schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny oraz docetaksel lub pemetreksed w przypadku udokumentowania progresji choroby. Skuteczność paliatywnej chemioterapii jest jednak ograniczona – odsetek obiektywnych odpowiedzi u chorych leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny wynosi ok. 15–30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla ogólnej populacji pacjentów nie przekracza 10 miesięcy [1].

W przypadku chorych, u których dochodzi do dalszej progresji choroby po dwóch liniach paliatywnej chemioterapii, sposób postępowania uzależniony jest przede wszystkim od stopnia sprawności pacjenta i korzyści, jakie uzyskano po zastosowaniu wcześniejszych schematów leczenia. W większości przypadków do rozważenia pozostaje jedynie paliatywne napromienianie lub najlepsze leczenie wspomagające. Opcją jest też próba kwalifikacji do leczenia w ramach kontrolowanych badań klinicznych [2].

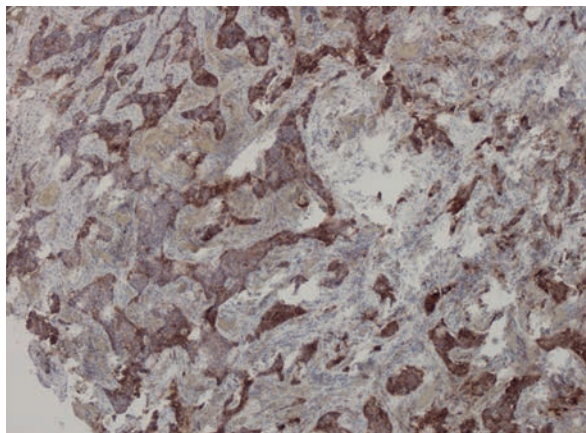
W ostatnich latach zaobserwowano skuteczność leków immunokompetentnych w odniesieniu do wielu nowotworów. Obecnie leki immunokompetentne (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab) są stosowane w leczeniu m.in. czerniaka, chłoniaka Hodgkina, niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotworów regionu głowy i szyi oraz raka pęcherza moczowego. Przedstawiono opis przypadku chorego, u którego podanie pembrolizumabu w III linii leczenia systemowego pozwoliło na uzyskanie korzyści klinicznej.

Opis przypadku

Czterdziestopięcioletni mężczyzna obciążony wieloletnim nikotynizmem był diagnozowany w styczniu 2016 roku z powodu duszności wysiłkowej, kaszlu, utraty masy ciała i dolegliwości bólowych w okolicy barkowej prawej. W badaniu tomografii komputerowej uwidocznił duży guz górnego płata płuca prawego ($5,5 \times 9$ cm) oraz obustronnie powiększone węzły chłonne śródpiersia i kilka guzków o charakterze przerzutowym w mięszu płuca prawego. Na podstawie badania histopatologicznego materiału uzyskanego z węzła chłonnego podostrogowego ustalono rozpoznanie raka gruczołowego płuca, nie potwierdzono obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR*.

Chorego zakwalifikowano do chemioterapii wg schematu PN (cisplatyna 75 mg/m^2 co 21 dni, winorelbina 30 mg/m^2 dzień 1 i 8, co 21 dni). Podano pięć cykli chemioterapii (od lutego do lipca 2016 roku), uzyskano częściową regresję zmian [wg kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) 1.1]. Leczenie było powikłane niedokrwistością oraz małopłytkowością 3 stopnia wg kryteriów CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Obserwowano również pogorszenie funkcji nerek. Po upływie niespełna 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii w badaniu tomografii komputerowej stwierdzono progresję choroby. Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii II linii wg schematu: docetaksel 75 mg/m^2 co 21 dni. Leczenie prowadzono od października 2016 do stycznia 2017 roku – uzyskano stabilizację zmian, nie obserwowano istotnych klinicznie powikłań.

Ponownie stwierdzono progresję zmian w obrębie klatki piersiowej w marcu 2017 roku. Wobec wyczerpania opcji terapeutycznych chorego skierowano do Centrum Onkologii – Instytutu w celu podjęcia dalszych decyzji. Pacjent pozostawał w stanie ogólnym dość dobrym, nasilały się jednak objawy ze strony układu oddechowego – duszność wysiłkowa, suchy kaszel oraz osłabienie 2 stopnia wg CTCAE. W materiale histopatologicznym chorego wykonano badanie immunohistochemiczne PD-L1 i stwierdzono reakcję błonową w ok. 50% komórek.



Fot. 1. Heterogeny odczyn błonowy przeciwciała PD-L1 w komórkach raka gruczołowego płuca

Dodatni odczyn PD-L1 22C3 (materiał własny Centrum Onkologii – Instytutu, dzięki uprzejmości dr. n. med. Piotra Wiśniewskiego)

Chorego zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w ramach programu rozszerzonego dostępu. Leczenie rozpoczęto w maju 2017 roku. Po podaniu dwóch dawek pembrolizumabu zaobserwowano zmniejszenie objawów ze strony układu oddechowego, a w badaniach tomografii komputerowej uwidoczniono regresję zmian mierzalnych (kolejno: stabilizacja i częściowa odpowiedź wg RECIST 1.1). Nie obserwowano działań niepożądanych leczenia ani odchyień w badaniach laboratoryjnych. Aktualnie (wrzesień 2017) chory kontynuuje leczenie.

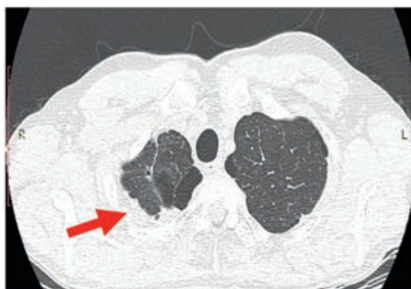
Omówienie

Przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca, u którego doszło do objawowej progresji choroby krótko po zakończeniu II linii chemioterapii. W związku z potwierdzeniem ekspresji PD-L1 na komórkach raka chorego zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem – humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1. Pembrolizumab blokuje interakcję receptora z ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza [3]. Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu u chorych uprzednio leczonych systemowo oceniono w badaniu KEYNOTE-010 z losowym doбором chorych fazy II/III [4]. Kryteria kwalifikacji do badania przedstawiono w tabeli 1.

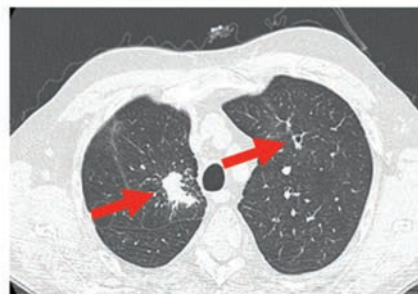
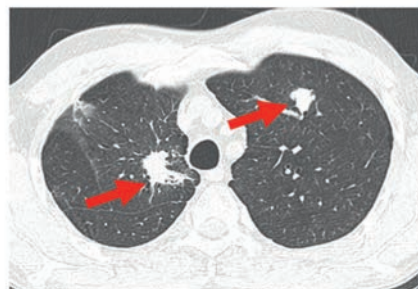
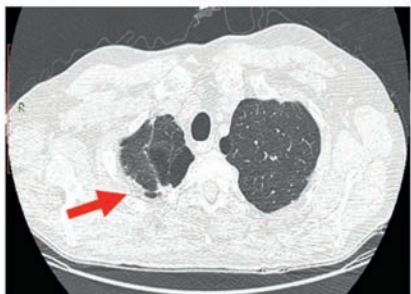
Chorych kwalifikowano do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m² lub pembrolizumab (w dawkach 2 lub 10 mg/kg). Łącznie analizie poddano grupę 1034 pacjentów. Ocenę odpowiedzi na leczenie oparto na kryteriach RECIST 1.1.

Wykazano przewagę pembrolizumabu nad docetakselem w odniesieniu do założonych punktów końcowych – czasu wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) i czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Należy zwrócić uwagę, że największą korzyść kliniczną odnotowano w grupie chorych, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 na co najmniej 50% komórek

03.2017



09.2017



Fot. 2. Obrazy tomografii komputerowej chorego (ocena odpowiedzi na leczenie reprezentatywnych zmian mierzalnych)

Kryteria kwalifikacji do badania KEYNOTE-010

- Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca
- Potwierdzona progresja po chemioterapii $\geq$ I linii
- Brak aktywnych przerzutów do mózgu
- Stopień sprawności wg ECOG 0–1
- PD-L1 $\geq$ 1%
- Brak istotnej klinicznie choroby autoimmunologicznej

Tab. 1. Najważniejsze kryteria kwalifikacji do badania KEYNOTE-010

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

nowotworowych. To kryterium spełniało ok. 40% osób spośród zakwalifikowanych do leczenia, a w odniesieniu do wszystkich chorych, u których udało się ocenić status PD-L1 w fazie przesiewowej badania (2222 pacjentów), chorzy z ekspresją na poziomie $\geq$ 50% stanowili grupę 633 osób (ok. 30% pacjentów). Szczegółowe dane dotyczące parametrów przeżycia i oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 2.

Wśród działań niepożądanych pembrolizumabu najczęściej obserwowano utratę apetytu i osłabienie (odpowiednio po 14% chorych), a spośród działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na układ immunologiczny stwierdzano niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc (odpowiednio 8% i 5%).

W analizowanej grupie chorych większość osób (ok. 70%) otrzymała wcześniej tylko jedną linię chemo-

terapii, ok. 20% chorych – dwie linie leczenia, a pozostali chorzy – trzy i więcej linii leczenia systemowego. W publikacji podsumowującej wyniki omawianego badania nie przedstawiono szczegółowych danych odnoszących się do skuteczności leczenia chorych, u których pembrolizumab zastosowano w III i dalszych liniach leczenia [4]. Szacuje się, że w ogólnej populacji chorych jedynie ok. 15–30% pacjentów otrzymuje leczenie III linii, a ok. 5–15% – leczenie systemowe IV linii. Najczęściej stosowane są gemcytabina, winorelbina, paklitaksel oraz docetaksel [5]. Wyniki leczenia cytostatykami pozostają jednak niezadowolające – leczenie pozwala na uzyskanie kontroli choroby u nie więcej niż 30–50% chorych [2, 6].

Pembrolizumab stanowi – obok niwolumabu i atezolizumabu – jedną z nowych opcji terapeutycznych u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Warunkiem kwalifikacji do leczenia jest dobry stopień sprawności chorego i obecność ekspresji PD-L1 (niwolumab i atezolizumab mogą być stosowane niezależnie od ekspresji PD-L1). Dotychczas nie zidentyfikowano innych czynników predykcyjnych dla leków immunokompetentnych, których wartość zostałaby potwierdzona w badaniu prospektywnym. Zapisy rejestracyjne umożliwiają leczenie chorych (w II i kolejnych liniach leczenia), u których obecność PD-L1 stwierdza się w co najmniej 1% komórek nowotworowych. W omówionym wyżej badaniu KEYNOTE-010 warunek ten spełniało około 70% chorych.

	Pembrolizumab 2 mg/kg mc.		Pembrolizumab 10 mg/kg mc.		Docetaksel 75 mg/m ² pc.	
	PD-L1 $\geq$ 50%	PD-L1 $\geq$ 1%	PD-L1 $\geq$ 50%	PD-L1 $\geq$ 1%	PD-L1 $\geq$ 50%	PD-L1 $\geq$ 1%
Pacjenci (n)	139	344	151	346	152	343
ORR [%]	30	18	29	19	8	9
PFS [miesiące]	5	3,9	5,2	4,0	4,1	4,0
OS [miesiące]	14,9	10,4	17,3	12,7	8,2	8,5

Tab. 2. Badanie KEYNOTE-010. Odpowiedź na leczenie

ORR (ang. *objective response rate*) – odsetek obiektywnych odpowiedzi

PFS (ang. *progression free survival*) – czas wolny od progresji

OS (ang. *overall survival*) – czas przeżycia całkowitego

Piśmiennictwo

1. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T et al. Real-world first-line treatment and overall survival in non-small-cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. PLoS One 2017; 12(6): e0178420.
2. Katakami N, Felip E, Spigel DR et al. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study to compare the efficacy and safety of eribulin to treatment of physician's choice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2017; 28(9): 2241–2247.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf.
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540–1550.
5. Davies J, Patel M, Gridelli C et al. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review of recently published studies. PLoS One 2017; 12(4): e0175679.
6. Asahina H, Sekine I, Horinouchi H et al. Retrospective analysis of third-line and fourth-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2012; 13(1): 39–43.



Adres do korespondencji

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii
Sklódowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl