

Skuteczność pembrolizumabu u chorego po niepowodzeniu leczenia metodą radykalnej chemioradioterapii – opis przypadku

Magdalena KNETKI-WRÓBLEWSKA

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

Wstęp

Wybór metody leczenia osób z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca jest determinowany przede wszystkim stopniem klinicznego zaawansowania choroby oraz ogólnym stanem pacjenta. W III stopniu zaawansowania metodą z wyboru pozostaje radykalna chemioradioterapia (optymalnie prowadzona jednocześnie), która pozwala na uzyskanie wieloletniego przeżycia u około 20–30% chorych [1, 2]. Niestety w większości przypadków dochodzi do nawrotu choroby – o miejscowym lub systemowym charakterze. Postępowaniem z wyboru jest wówczas paliatywna chemioterapia (lub leczenie ukierunkowane molekularnie w przypadku udokumentowania mutacji aktywujących w genie *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK*). W ogólnej populacji chorych leczeniem z wyboru pozostają schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny oraz docetaksel lub pemetreksed w przypadku dalszej progresji choroby. Decyzje o leczeniu III i kolejnej linii chemioterapii są podejmowane w sposób zindywidualizowany [3].

Skuteczność paliatywnej chemioterapii jest ograniczona – odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentów leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny wynosi około 15–30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla ogólnej populacji chorych nie przekracza 10 miesięcy [3]. Istnieje więc potrzeba poszukiwania nowych, skutecznych metod leczenia.

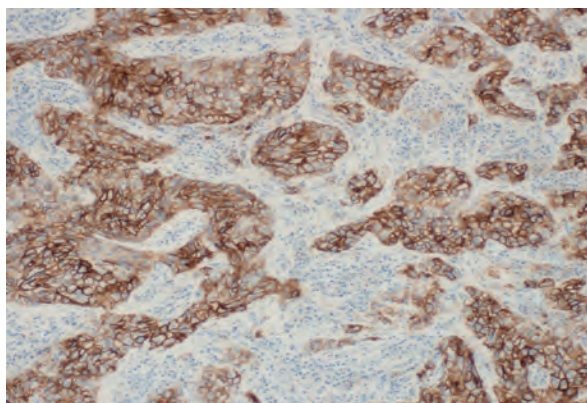
W ostatnich latach zaobserwowano skuteczność leków immunokompetentnych w odniesieniu do wielu nowotworów. U chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca zarejestrowano trzy leki: pembrolizumab, niwolumab i atezolizumab (w Polsce nie uzyskały jeszcze finansowania – stan na grudzień 2017).

W artykule przedstawiono opis przypadku pacjenta, u którego zastosowanie pembrolizumabu w III linii leczenia systemowego po wcześniejszej radykalnej sekwencyjnej chemioradioterapii pozwoliło na uzyskanie korzyści klinicznej.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletni mężczyzna po nefrektomii z powodu raka jasnokomórkowego nerki w 2012 r., obciążony wieloletnim nikotynizmem, stabilną chorobą wieńcową, przewlekłą niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym, był diagnozowany w maju 2014 r. z powodu stwierdzonego przypadkowo w badaniach obrazowych guza płuca lewego. Na podstawie wyników badań obrazowych oraz histopatologicznych ustalono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego płuca w stopniu klinicznego zaawansowania IIIB. W chwili kwalifikacji do leczenia chory był w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1). Nie zgłaszał istotnych dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych uwagę zwracało obniżenie klirensu kreatyniny (60 ml/min), ponadto nie stwierdzono nieprawidłowości. W związku z pogorszeniem czynności nerek (stan po nefrektomii) pacjenta zakwalifikowano do sekwencyjnej radykalnej chemioradioterapii opartej na schemacie zawierającym karboplatinę (dla AUC 6 – co 21 dni) i winorelbinę (30 mg/m² – dzień 1 i 8, co 21 dni). Podano 2 cykle leczenia systemowego (czerwiec–lipiec 2014 r.), a następnie przeprowadzono radykalne napromienianie na obszar guza płuca lewego i śródpiersia techniką 3D w warunkach X6MeV i X15MeV w dawce frakcyjnej 200 cGy do dawki całkowitej 6600 cGy. W czasie radioterapii obserwowano kliniczne cechy zapalenia przełyku w I stopniu nasilenia toksyczności według CTCAE (ang. *Common Toxicity Criteria of Adverse Events*). Po zakończeniu leczenia chory pozostawał pod obserwacją.

W lipcu 2015 r. w kontrolnym badaniu TK uwidocznił miejscową progresję choroby. Pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym. Został zakwalifikowany do chemioterapii II linii według schematu docetaksel 75 mg/m² co 21 dni. Podano 6 cykli leczenia, uzyskując



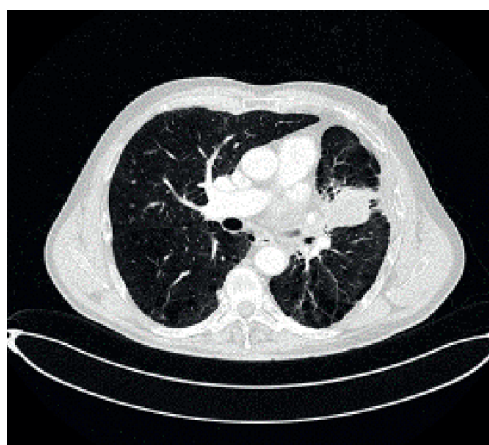
Fot. 1. Odczyn PD-L1 22C3 heterogeny, dodatni w blisko 100% komórek, widoczne jedynie nieliczne komórki raka bez dodatniego odczynu błonowego (materiał własny Centrum Onkologii – Instytutu, dzięki uprzejmości dr. Piotra Wiśniewskiego)

stabilizację zmian. Nie obserwowano istotnych klinicznie powikłań leczenia. Po kolejnych 10 miesiącach obserwacji uwidoczniono dalszą progresję zmian w obrębie klatki piersiowej – zarówno wzrost zmian zlokalizowanych przywnękowo w płucu lewym, jak i drobnoguzkowy rozsiew w mięszu płuc, obustronnie. Chory pozostawał w dobrym stanie ogólnym, nie zgłaszał objawów ze strony układu oddechowego ani innych istotnych dolegliwości. Podjęto decyzję o zakwalifikowaniu pacjenta do chemioterapii opartej na pochodnych platyny (karboplatyna dla AUC 5 co 21 dni, GCB 1250 mg *i.v.* dzień 1, 8, co 21 dni). Podało 4 cykle chemioterapii, uzyskując nieznaczną regresję zmian przy jednoczesnej dobrej tolerancji prowadzonego leczenia. Odpowiedź na chemioterapię utrzymywała się 8 miesięcy. W kwietniu 2017 r. stwierdzono dalszą progresję zmian w obrębie klatki piersiowej (wymiar największej zmiany: 62 × 31 mm). Wobec wyczerpania możliwości chemioterapii i dostępności pembrolizumabu w ramach programu rozszerzonego dostępu wykonano u pacjenta badania immunohistochemiczne i potwierdzono ekspresję PD-L1 (ang. *programmed death-ligand receptor, type 1*) w ponad 90% komórek guza pierwotnego (fot. 1).

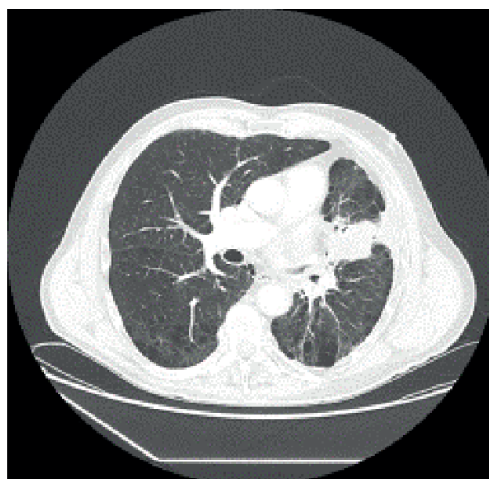
Chorego zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg masy ciała, co 21 dni. Leczenie rozpoczęto w maju 2017 r. W ocenie radiologicznej po 3 cyklach leczenia uwidoczniono regresję zmiany spełniającą kryteria częściowej odpowiedzi według kryteriów RECIST 1.1 (wymiar największej zmiany: 45 × 26 mm, fot. 2). Pacjent kontynuuje leczenie (stan na grudzień 2017), zgłasza jedynie skargi na osłabienie – G1 według CTCAE (możliwy związek z lekiem immunokompetentnym).

Omówienie

Przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego płuca, pierwotnie w stadium miejscowego zaawansowania, u którego doszło do progresji choroby po leczeniu radykalnym metodą sekwencyjnej chemioradioterapii. Pacjent otrzymał dwie linie paliatywnej chemioterapii. Szacuje się, że w ogólnej populacji chorych jedynie około 15–30% z nich otrzymuje leczenie III linii, a około 5–15% – leczenie systemowe IV linii. Najczęściej stosowane są gemcytabina, winorelbina, paklitaksel oraz docetaksel [4]. Wyniki leczenia cytostatykami pozostają jednak niezadowalające, leczenie umożliwia bowiem uzyskanie kontroli choroby u nie więcej niż 30–50% chorych [5]. Ponowne zastosowanie schematu opartego na pochodnych platyny pozwala zwiększyć odsetek efektywnych odpowiedzi i wydłużyć czas wolny od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), nie przekłada się jednak na wydłużenie OS. W wyjątkowych



04.2017



11.2017

Fot. 2. Obrazy TK dokumentujące odpowiedź na leczenie pembrolizumabem (materiał własny Centrum Onkologii – Instytutu)

sytuacjach – u chorych z powolnym przebiegiem choroby pozostających w bardzo dobrym stanie ogólnym – takie postępowanie może być brane pod uwagę [6].

W prezentowanym przypadku w momencie kwalifikacji do III linii leczenia systemowego potwierdzono obecność ekspresji PD-L1 na powierzchni $> 90\%$ komórek nowotworowych, co pozwoliło na zakwalifikowanie chorego do leczenia pembrolizumabem – humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1.

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu u pacjentów uprzednio leczonych systemowo oceniono w badaniu II/III fazy z losowym doбором chorych – KEYNOTE-010 [7]. Kryteria kwalifikacji do badania przedstawiono w tab. 1.

Chorych kwalifikowano do grupy otrzymującej docetaksel w dawce 75 mg/m^2 lub pembrolizumab (w dawkach 2 mg/kg lub 10 mg/kg). Łącznie analizie poddano

Kryteria kwalifikacji do badania KEYNOTE-010

- Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca
- Potwierdzona progresja po chemioterapii ≥ 1 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

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 i czasu przeżycia całkowitego. Należy zwrócić uwagę, że największą korzyść kliniczną odnotowano w grupie chorych, u których stwierdzono ekspresję PD-L1 na co najmniej 50% komórek nowotworowych. To kryterium spełniało około 30% spośród pacjentów, u których udało się ocenić status PD-L1 w fazie przesiewowej badania (natomiast obecność PD-L1 na $> 1\%$ komórek raka – co było warunkiem koniecznym przy kwalifikacji do leczenia – stwierdzono u 70% chorych ocenianych w fazie przesiewowej). Szczegółowe dane dotyczące parametrów przeżycia i oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tab. 2. Wśród działań niepożądanych pembrolizumabu najczęściej obserwowano utratę apetytu i osłabienie (odpowiednio po 14% chorych), a wśród działań niepożądanych związanych z oddziaływaniem na układ immunologiczny – niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc (odpowiednio 8% i 5%).

W przedstawionym przypadku pacjent jest leczony pembrolizumabem od 9 miesięcy z regresją zmian mierzalnych. W momencie kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem pacjent był w stanie ogólnym dobrym (ECOG 1), nie stwierdzano przetrwałych toksyczności prowadzonego wcześniej leczenia, potwierdzono ekspresję PD-L1 w ponad 90% komórek nowotworowych. Przed kwalifikacją do leczenia pembrolizumabem chory otrzymał m.in. leczenie metodą radykalnej sekwencyjnej chemioradioterapii. Przebieg radioterapii jest wskazywane jako czynnik determinujący wyższą skuteczność leczenia immunokompetentnego. Potwierdzenie tej obserwacji wymaga jednak dalszych analiz [8].

	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

Podsumowanie

Pembrolizumab stanowi – obok niwolumabu i atezolizumabu – jedną z nowych opcji terapeutycznych u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Warunkiem kwalifikacji do leczenia jest m.in. 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 pembrolizumabem chorych (w II i kolejnych liniach leczenia), u których obecność PD-L1 stwierdza się w co najmniej 1% komórek.

Piśmiennictwo

1. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl. 4): iv1–iv21.
2. Koning CC, Belderbos JS, Uitterhoeve AL. From cisplatin-containing sequential radiochemotherapy towards concurrent treatment for patients with inoperable locoregional non-small cell lung cancer: still unanswered questions. *Chemother Res Pract* 2010; 2010: 506047.
3. Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5): v1–v27.
4. 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.
5. 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.
6. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M et al. Platinum rechallenging in patients with advanced NSCLC: A pooled analysis. *Lung Cancer* 2013; 81(3): 337–342.
7. Herbst R, Baas P, Kim D 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: 1540–1550.
8. Shaverdian N, Lisberg A, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(7): 895–903.



Adres do korespondencji

dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej

Centrum Onkologii – Instytut

im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa

e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl