

Możliwości leczenia systemowego u chorych na NDRP po przeszczepie narządów — opis przypadku i przegląd literatury

Possibilities of systemic treatment in patients with NSCLC after organ transplantation — case report and literature review

Karolina Nalewaj¹, Anna Sienko¹, Justyna Kwołczak¹, Piotr Nalewaj¹, Michał Szczurek², Paweł Krawczyk², Janusz Milanowski²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, PL,

² Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin, PL

Streszczenie

Wstęp: Przeszczepianie narządów może być ratującą życie procedurą dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością płuc, serca, nerek i wątroby. W związku z tym, że transplantacja przedłuża życie pacjentów, nowotwory stają się coraz większym zagrożeniem dla ich długotrwałego przeżycia, zwłaszcza u pacjentów po przeszczepie wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego.

Opis przypadku: Prezentujemy przypadek 65-letniego mężczyzny, leczonego przewlekłe immunosupresyjnie po przeszczepie wątroby. Przeszczep wątroby wykonano z powodu marskości wątroby w przebiegu infekcji HCV powikłanej rakiem wątrobowokomórkowym. Po kilku latach od przeszczepu u chorego zdiagnozowano płaskonabłonkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB.

Wnioski: Ze względu na przyjmowane leki i obciążenie chorobami u mężczyzny zrezygnowano z leczenia systemowego. Chory został poddany obserwacji i leczeniu wspomagającemu. Mimo braku leczenia systemowego raka płuca u chorego uzyskano ponad roczne przeżycie.

Słowa kluczowe: leczenie systemowe, transplantacja, niedrobnokomórkowy rak płuca

Abstract

Background: Organ transplantation can be a life-saving procedure for patients with lung, heart, kidney and liver disfunctions. Due to the fact that transplantation prolongs the survival of patients, cancers become an increasing cause of death, especially in patients after liver transplantation due to hepatocellular carcinoma.

Case Report: We present a case of a 65-year-old man who was treated with chronic immunosuppressive therapy due to liver transplantation. Liver transplant was performed due to cirrhosis in the course of HCV infection complicated by hepatocellular carcinoma. A few years after the transplantation, advanced squamous cell lung cancer was diagnosed.

Conclusions: Due to immunosuppressive treatment and the coexistence of other diseases, systemic treatment of lung cancer was not possible. The patient was subjected to observation and best supportive care. Despite the lack of systemic treatment of lung cancer, the patient had more than one year of survival.

Key words: systemic treatment, transplantation, non-small cell lung cancer

Otrzymano: 13-06-2019 → Zaakceptowano: 02-02-2020 → Opublikowano: 12-02-2020

✉ Karolina Nalewaj, e-mail: kroz93@o2.pl — adres prywatny w dyspozycji Redakcji

Wstęp

Wprowadzenie antybiotyków, masowe szczepienia mające na celu zapobieganie chorobom zakaźnym oraz transplantacje narządów można uznać za największe osiągnięcia medycyny XX wieku.

Przeszczepy narządów litych ratują życie pacjentom dotkniętym niewydolnością narządową oraz poprawiają jakość ich życia. Długość życia pacjentów po przeszczepach uległa znacznej poprawie w ciągu dwóch ostatnich dekad. Skuteczne przeszczepienie zwiększa przeżywalność u chorych przewlekle dializowanych oraz u pacjentów z nieodwracalnymi chorobami wątroby, serca i płuc i schyłkową niewydolnością tych narządów. Odsetek wykonywanych transplantacji stale rośnie, ale wciąż jest niewystarczający [1].

Zgodnie z danymi zgłoszonymi do Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT), w 2010 roku w 95 krajach świata wykonano 106 879 przeszczepień organów w tym: 73 179 przeszczepów nerek (46% od żywych dawców), 21 602 przeszczepów wątroby (15% od żywych dawców), 5582 przeszczepów serca, 3927 przeszczepów płuc, 2362 przeszczepów trzustki i 227 przeszczepów jelita cienkiego. Aktywność ta wzrosła o 2,12% w stosunku do 2009 roku [2]. Niestety szacuje się, że liczba wykonywanych przeszczepów jest niewystarczająca. Jednocześnie istnieją ogromne różnice geograficzne w zakresie liczby przeszczepień przypadających na milion mieszkańców: od >70 na milion mieszkańców w krajach rozwiniętych do 0–2,4 w krajach rozwijających się [3].

W związku z tym, że transplantacja przedłuża życie pacjentów, nowotwory stają się coraz większym zagrożeniem dla długotrwałego przeżycia, zwłaszcza u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego HCC (ang. *hepatocellular carcinoma*) [4]. Ryzyko wystąpienia nowotworów u osób poddanych transplantacji jest wyższe niż w ogólnej populacji. Wynika to z trzech przyczyn. Leczenie immunosupresyjne towarzyszące przeszczepianiu narządów powoduje spadek odporności, który może sprzyjać zakażeniu wirusami onkogennymi jak np. HPV (ang. *humanpapillomavirus*) czy HHV-8 (ang. *humanherpesvirustype 8*) oraz może umożliwić ucieczkę powstających komórek nowotworowych spod osłabionego nadzoru immunologicznego. Ponadto leki immunosupresyjne działają cytotoksycznie, co może indukować powstanie mutacji i przekształcanie prawidłowych komórek w komórki nowotworowe. Dlatego też u chorych poddanych przeszczepianiu narządów najczęściej rozwijają się nowotwory hematologiczne, nowotwory związane z infekcją potencjalnie onkogennymi wirusami: mięsak Kaposiego (infekcja ludzkimi wirusami herpes), rak szyjki macicy i płaskonabłonkowe raki regionu głowy i szyi (infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego), rak wątroby (infekcja wirusami zapalenia wątroby typu B i C) oraz nowotwory skóry. Rak płuca, nowotwory przewodu pokarmowego lub układu moczowego występują nie częściej niż u 1% osób poddawanych transplantacji.

Możliwość zastosowania leczenia systemowego nowotworów u chorych po przeszczepie narządów musi zostać jeszcze zbadana. Największe kontrowersje budzi stosowanie immuno-

terapii u chorych na nowotwory poddanych wcześniej przeszczepom narządów i leczeniu immunosupresyjnemu. Współczesne metody immunoterapii chorób nowotworowych ukierunkowane na immunologiczne punkty kontroli mają za zadanie wzmocnić odpowiedź immunologiczną, a tym samym mogą zwiększyć ryzyko odrzucenia przeszczepu.

Rak płuca jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych na całym świecie. Istnieją dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) i drobnokomórkowy rak płuca (DRP). NDRP występuje znacznie częściej, stanowiąc 80–85% przypadków raka płuca. W leczeniu raka płuca zastosowanie znalazły zabiegi torakochirurgiczne, chemioterapia oraz radioterapia [5]. W związku z niezadawalającymi wynikami leczenia zaczęto poszukiwać nowych sposobów terapii. Przełomem okazało się zastosowanie immunoterapii oraz terapii ukierunkowanych molekularnie. Metody te z powodzeniem są stosowane u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP. Terapie te doprowadziły do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby oraz całkowitego czasu przeżycia pacjentów, co pozwoliło zakwalifikować raka płuca do choróbprzewlekłych [6].

Opis przypadku

65-letni pacjent, palący papierosy od 35 lat, był leczony przewlekle immunosupresyjnie takrolimusem w dawce 1g dziennie. W listopadzie 2014 roku u mężczyzny wykonano przeszczep wątroby z powodu marskości w przebiegu HCV powikłanej rakiem wątrobowokomórkowym (HCC). Dodatkowo pacjent przeszedł terapię eradykującą wirusa HCV, trzy zabiegi chemoembolizacji oraz leczenie endoskopowe żylaków przełyku (2013). W 2009 roku wykonano u niego zabieg usunięcia raka prostaty z następową radioterapią.

W połowie 2018 roku u chorego wystąpił kaszel, duszność, uczucie osłabienia i znaczny ubytek wagi ciała. W sierpniu 2018 roku w wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej ujawniono nacieki z rozpadem o wielkości 97x61 mm w płacie dolnym płuca prawego oraz konglomerat patologicznych węzłów chłonnych prawej wnęki okolicy przytchawiczej i podoługowej. Wykonano bronchoskopię z opcją USG wewnątrzoskrzelowego i z biopsją cienkoigłową przezoskrzelową EBUS-TBNA (ang. *endobronchialultrasound-guidedtransbronchialneedleaspiration*). W materiale uzyskanym z biopsji węzłów chłonnych grupy 7 rozpoznano NDRP o immunofenotypie rakapłaskonabłonkowego raka płuca. W komórkach nowotworowych nie wykryto mutacji genu EGFR (ang. *epidermalgrowthfactor receptor*) oraz rearanżacji genu ALK (ang. *anaplasticlymphomakinase*). 10% komórek nowotworowych wykazywało ekspresję PD-L1 (ang. *programmeddeath ligand 1*) na swojej powierzchni.



Ryc. 1. Guz płuca o wymiarach 97x61 mm w płacie dolnym płuca prawego

Według zaleceń ESMO (ang. European Society of Medical Oncology) chory na NDRP w stadium IIIB bez możliwości zastosowania radykalnej radioterapii i w dobrym stanie sprawności bez poważnych chorób współwystępujących powinien otrzymać w 1. linii chemioterapię opartą na związkach platyny. W 2. linii leczenia w przypadku progresji po chemioterapii 1. linii w Polsce refundowane są trzy opcje terapeutyczne: *monoterapia docetakselem, niwolumabem lub atezolizumabem* [7]. Natomiast z uwagi na stan po przeszczepieniu wątroby u naszego chorego zrezygnowano z leczenia systemowego, ze względu na wysokie ryzyko powikłań w przypadku stosowania chemioterapii oraz ryzyko odrzucenia przeszczepu w przypadku zastosowania immunoterapii.

U chorego zredukowano dawkę leku immunosupresyjnego. Ponadto zastosowano paliatywną radioterapię, którą przeprowadzono bez powikłań. Pacjent w listopadzie 2018 roku został przyjęty na Szpitalny Oddział Ratunkowy z powodu masywnego krwioplucia. Wykonano wówczas embolizację tętnic oskrzelowych. Stosowano leczenie wspomagające BSC (ang. *best supportive care*). Mimo braku leczenia systemowego chory przeżył 12 miesięcy od momentu diagnozy raka płuca.

Dyskusja

W omawianym przypadku najważniejszym pytaniem było, czy pacjent po przeszczepieniu wątroby może uzyskać korzyść z zastosowania chemioterapii, a następnie immunoterapii jako leczenia systemowego. Stosowanie chemioterapii u chorych po przeszczepach takich narządów jak nerka czy rogowka zwykle nie nastęrcza dużych problemów. U chorych z przeszczepami takich narządów jak wątroba problemów ze stosowaniem chemioterapii jest więcej, ale w literaturze znajdują się liczne przykłady, że w niektórych przypadkach jest to możliwe. Każdorazowo konieczne jest zredukowanie dawki leków immunosupresyjnych, żeby w przypadku zastosowania chemioterapii zminimalizować ryzyko wystąpienia leukopenii w tym zagrażającej ży-

ciu *agranulocytozy* i gorączki *granulocytopenicznej*. Korzyści i ryzyko stosowanie chemioterapii u chorych po przeszczepach narządów muszą być jednak drobiazgowo rozważone. W przypadku stosowania chemioterapii 1. linii u chorych na NDRP odpowiedź na leczenie uzyskuje się u około 35% pacjentów, a czas wolny od progresji choroby nie przekracza kilku miesięcy. Dlatego u naszego chorego zrezygnowaliśmy ze stosowania chemioterapii.

Dane literaturowe dotyczące stosowania immunoterapii nowotworów u chorych po przeszczepach są niezwykle skąpe. Immunoterapia za pomocą przeciwciał blokujących immunologiczne punkty kontrolne takie jak PD-1 (ang. *programmed death 1*), PD-L1 czy CTLA-4 (ang. *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) stała się standardem leczenia wielu chorób nowotworowych w tym NDRP, czerniaka, raka nerki, raka urotelialnego, raków regionu głowy i szyi. W terapii NDRP znalazły zastosowanie przeciwciała anty-PD-1 (*niwolumab* i *pembrolizumab*) i anty-PD-L1 (*atezolizumab* i *durwalumab*) oraz przeciwciała anty-CTLA-4 (*ipilimumab*). 50% chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych odpowiada na leczenie pembrolizumabem stosowanym w 1. linii leczenia. Odpowiedź na immunoterapię 2. linii (po niepowodzeniu chemioterapii 1. linii) możliwa jest u chorych na NDRP niezależnie od ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych i występuje u 15–20% pacjentów. Immunoterapia nie jest pozbawiona działań ubocznych. Najważniejszym efektem immunoterapii jest zwiększenie reaktywności układu immunologicznego, głównie odpowiedzi komórkowej ze strony limfocytów T. W związku z tym najczęstsze działania niepożądane immunoterapii dotyczą indukcji chorób autoimmunologicznych takich jak nadczynność lub niedoczynność tarczycy, śródmiąższowe zapalenie płuc, uszkodzenie śluzówki przewodu pokarmowego i inne [7–10].

W pierwszym przeprowadzonym badaniu klinicznym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania immunoterapii u pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu wykazano, że u większości pacjentów będących biorcami wątroby z powodu marskości w przebiegu infekcji HCV powikłanej HCC zastosowanie ipilimumabu nie wiązało się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, a część pacjentów uzyskała znaczącą korzyść z zastosowanego leczenia [11]. Wykazano także, że u większości chorych wystarczające jest zredukowanie dawki leku immunosupresyjnego celem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie immunoterapią. Konieczne jest jednak określenie biomarkerów, które umożliwiłyby prawidłowe zakwalifikowanie chorych do immunoterapii [12]. Chociaż nie zidentyfikowano żadnych jednoznacznych markerów prognostycznych, kilka badań wykazało, że dłuższy czas, który minął od przeszczepienia jest korzystnym czynnikiem prognostycznym tolerancji na zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych [13]. Tym samym u takich chorych zmniejsza się ryzyko wystąpienia odrzucenia przeszczepu w trakcie immunoterapii choroby nowotworowej. Ponadto w porównaniu z przeszczepami takich narządów jak serce, nerki i płuca, przeszczepy wątroby są uważane za najmniej immunogenne, a zatem mogą być podtrzymywa-

ne przez mniej agresywne schematy terapii immunosupresyjnej [14].

Jak pokazało kolejne badanie inhibitory PD-1 przynoszą dużą korzyść, jeśli chodzi o zmniejszenie rozmiarów guza, jednak mogą doprowadzić do odrzucenia narządu przeszczepionego. W celu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitora punktu kontrolnego konieczna jest minimalizacja immunosupresji, zwłaszcza wycofanie inhibitora kalcyneryny (takrolimus). Dodatek syrolimusu lub ewerolimusu może być pomocny w przypadku pojawienia się objawów odrzucania przeszczepu [15].

Niestety, ze względu na potencjalnie śmiertelne konsekwencje odrzucenia narządu, decyzja o zastosowaniu immunoterapii jest zwykle opóźniona, aż do momentu gdy zostaną wykorzystane z niepowodzeniem wszystkie inne metody leczenia [16]. Z badań wynika, że reakcja na immunoterapię występuje najczęściej w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia, opóźnione rozpoczęcie leczenia może uniemożliwić ujawnienie skuteczności terapii przed wystąpieniem znacznej progresji choroby lub dysfunkcji narządu. Może to, przynajmniej częściowo, odpowiadać za krótkie przeżycie, jakie dotąd zgłaszano u pacjentów po przeszczepieniu wątroby leczonych immunoterapią z powodu chorób nowotworowych [17].

Wnioski

W naszej pracy podsumowaliśmy przegląd literatury na temat innych bioprecursorów narządów, u których wykryto nowotwór, aby wykazać, że leczenie systemowe może być stosowane bezpiecznie w tej grupie pacjentów. Należy jednak pamiętać, że ostre odrzucenie i utrata przeszczepu wciąż stanowią poważne ryzyko u chorych poddanych immunoterapii. Biorąc pod uwagę poważne powikłania dotyczące przeszczepu, należy przeprowadzić szczegółową analizę ryzyka i ewentualnych korzyści płynących z zastosowania immunoterapii, aby uzyskać świadomą zgodę pacjenta. W każdym przypadku należy rozważyć możliwość zastosowania zabiegu operacyjnego lub radioterapii jako jedynej i stosunkowo bezpiecznej metody leczenia nowotworów u chorych poddanych transplantacji. Niemniej jednak, biorąc przeszczep, u których zdiagnozowano chorobę nowotworową nie powinni być zupełnie pozbawieni dostępu do leczenia systemowego, potencjalnie ratującego lub przedłużającego życie, a włączenie tej populacji do przyszłych badań klinicznych powinno być wzięte pod uwagę.

Bibliografia

- Grinyó J.M. *Is organ transplantation clinically important*. Cold Spring Harb Perspect Med, czerwiec 2013. 3(6):1–10.
- Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. Lung Transplant Report, październik 2012. 32(10):1052–64.
- Abecassis M., Bridges N.D., Clancy C.J. et al. *Solid-organ transplantation in older adults: Current status and future research*. Am J Transplant, październik 2012. 12(10):2608–22.
- Liu M., Guo W. i Zhang S. *Cancer immunotherapy in patients with new or recurrent malignancies after liver transplantation*. Int J Surg Oncol, grudzień 2017. 2(11):49.
- Malhotra J., Jabbour S.K. i Aisner J. *Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer*. Transl Lung Cancer Res, kwiecień 2017. 6(2):196–211.
- Zappa C. i Mousa S.A. *Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances*. Transl Lung Cancer Res, czerwiec 2016. 5(3):288–300.
- Planchard D., Popat S., Kerr K. et al. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, październik 2019. 1(29):192–237.
- Weber J.S., Yang J.C., Atkins M.B. et al. *Toxicities of immunotherapy for the practitioner*. J Clin Oncol, czerwiec 2015. 33(18):2092–9.
- Naidoo J., Page D.B. i Li B.T. *Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies*. Ann Oncol, grudzień 2015. 26(12):2375–91.
- Spain L., Diem S. i Larkin J. *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. Cancer Treat Rev, marzec 2016. 44(5):51–60.
- Liu M., Guo W. i Zhang S. *Cancer immunotherapy in patients with new or recurrent malignancies after liver transplantation*. Int J Surg Oncol, grudzień 2017. 2(11):49.
- Benitez C., Londoño M.C. i Miquel R. *Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients*. Hepatology, listopad 2013. 58(5):1824–35.
- Garza R.G., Sarobe P. i Merino J. *Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: factors predictive of tolerance*. Liver Transpl, wrzesień 2013. 19(9):937–44.
- Sanchez-Fueyo A. i Strom T.B. *Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs*. Gastroenterology, styczeń 2011. 140(1):51–64.
- Maggiore U. i Pascual J. *The bad and the good news on cancer immunotherapy: implications for organ transplant recipients*. Adv Chronic Kidney Dis, wrzesień 2016. 23(5):312–6.
- El-Khoueiry A.B., Sangro B. i Yau T. *Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial*. Lancet, czerwiec 2017. 389(10088):2492–2502.
- Varkaris A., Lewis D.W. i Nugent F.W. *Preserved liver transplant after PD-1 pathway inhibitor for hepatocellular carcinoma*. Am J Gastroenterol, grudzień 2017. 112(12):1895–6.

Wkład autorów/authors' contribution: Karolina Nalewaj – redakcja wstępu, redakcja dyskusji, redakcja opisu przypadku, opracowanie wniosków; Anna Sierko – zebranie materiału, zebranie bibliografii, redakcja wstępu; Justyna Kwolczak – zebranie materiału, zebranie bibliografii, redakcja opisu przypadku; Piotr Nalewaj – redakcja dyskusji, zebranie materiału, zebranie bibliografii; Michał Szczurek – zebranie materiału, korekta artykułu; Paweł Krawczyk – korekta artykułu, zebranie materiału; Janusz Milanowski – korekta artykułu, zebranie materiału