

Pembrolizumab v léčbě 82leté pacientky s NSCLC

Juraj Kultán

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

Skupina starších nemocných představuje podstatnou část nově diagnostikovaných případů karcinomu plic. Pokročilý kalendářní věk není kontraindikací aktivní léčby, ale je nutno dbát na specifickou problematiku této populace. Naše kazuistika popisuje případ pacientky, která přes vyšší věk profituje z došetření a léčby metastatického karcinomu plic pomocí imunoterapie.

Klíčová slova: karcinom plic, PD-L1, pembrolizumab, starší pacienti.

Pembrolizumab in treating an 82-year-old female patient with NSCLC

Elderly patients account for a substantial proportion of newly diagnosed lung cancer cases. Advanced chronological age is not considered a contraindication to active treatment; however, specific issues of this population have to be taken into account. We report a case of a patient who, despite her older age, has benefited from further evaluation and treatment of metastatic lung cancer with immunotherapy.

Key words: lung cancer, PD-L1, pembrolizumab, elderly patients.

Úvod

Rozvoj poznatků o interakci mezi buňkami imunitního systému a nádorovými buňkami, resp. nádorovým mikroprostředím umožnil, aby se imunoterapie stala standardní léčebnou modalitou i pro nemocné s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC – non small cell lung cancer). V klinické praxi jsou využívány léky ze skupiny tzv. checkpoint inhibitorů – CPI (inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce mezi nádorovou a imunkompetentní buňkou). Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed cell death-1), který je negativním regulátorem aktivity T-lymfocytů. Zabránění signalizace mezi PD-1 a PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) má za následek zlepšení T buněčné odpovědi proti nádorovým buňkám (1). V současné době je v České republice, za standardních podmínek, indikován v léčbě pacientů s metastatickým NSCLC, u kterých byla validovaným testem provedeným v akreditované laboratoři zjištěna exprese PD-L1 $\geq 50\%$

nádorových buněk a splňují další kritéria (stav výkonnosti, absence specifických komorbidit, komedikace nebo závažnějších orgánových dysfunkcí).

V budoucnosti lze očekávat etablování imunoterapie v léčbě NSCLC i u časných stadií – součást neoadjuvantní nebo adjuvantní kombinované léčby, dále její kombinace s chemoterapií a radioterapií u lokálně pokročilých nádorů – koncept „chemoradioimunoterapie“, u metastatického onemocnění její využití v kombinaci s chemoterapií, cílenou léčbou nebo její kombinací s jinou imunitně zaměřenou modalitou, vše s cílem zvýšit a prodloužit procento léčebných odpovědí (2, 3).

Kazuistika

Popisujeme případ pacientky, která byla vyšetřována na naší klinice od dubna 2019 pro dva měsíce trvající kašel, dušnost po námaze a hubnutí. Mezi důležitější údaje z osobní anamnézy patří: informace o léčbě sarkoidózy kortikosteroidy před více než 40 lety a dále léčba skvamózního karcinomu prsu (pT2N2M0, ablace levého prsu + exenterace axily v r. 1998, adjuvantní chemoterapie a radioterapie v r. 1999, hormonální léčba – ukončena v r. 2003), v současné době

léčena jen pro arteriální hypertenzi – bez orgánových komplikací, pacientka je exkuřačka 30 let, 16 balíčkoroků. Na vstupním skiagramu hrudníku bylo v levém plicním křídle, laterálně na rozhraní horního a středního plicního pole přítomné ložiskové zastínění, velikosti cca 3,5 × 4,5 cm, dále zvětšený levý plicní hilus s pruhovitými stíny perihilózně a s menším ložiskem navazujícím na dolní pól hilu a zastínění charakteru fluidothoraxu bazálně (obrázek 1). CT hrudníku prokázalo nález hilové a mediastinální lymfadenopatie, fluidothoraxu (vleže max. šíře 20 mm), mnohočetného ložiskového postižení levé plicce s maximem subpleurálně a pleurálně (největší 40 × 45 mm) (obrázek 2). Endobronchiálně byly patrný jen nepřímé patologické příznaky – zúžení, dislokační změny lobárních bronchů vlevo. CT břicha nenalezlo postižení orgánů břišní dutiny. V cytologickém vyšetření pleurálního

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

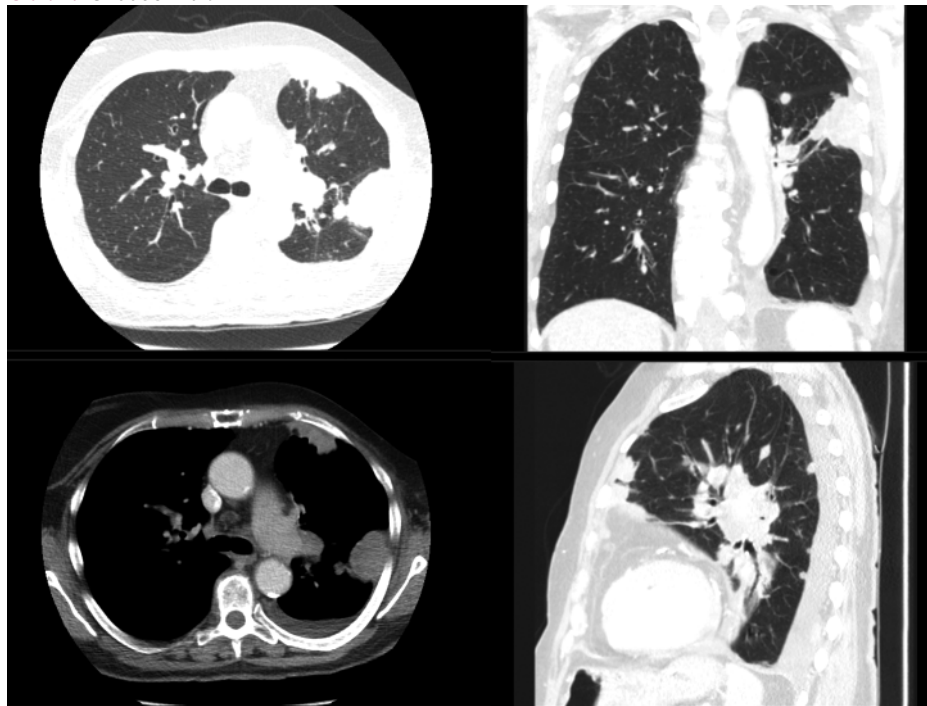
MUDr. Juraj Kultán, juraj.kultan@fnol.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. A): 9–12

Článek přijat redakcí: 20. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 10. 2. 2020

Obr. 1. Zadopřední a boční skiagram hrudníku, duben 2019**Obr. 2.** CT duben 2019

výpotku byly kromě četných eozinofilů, lymfocytů a aktivovaných mezotelií nalezeny i buňky suspektní z malignity. Mikromorfologické odběry, provedeny z oblasti periferních ložisek při bronchoskopii, resp. při punkci pod CT kontrolou, stanovily na cytologické úrovni diagnózu nemalobuněčného karcinomu, nicméně pro další typizaci nádoru nebyl dostatek materiálů. Z těchto důvodů jsme přistoupili k opakování bronchoskopie s punkcí hilových a subkarinních uzlin – vzhledem k věku, tolerabilitě a potřebě získání validního vzorku byl výkon proveden v celkové anestezii. Histologicky (perbronchiální odběr z hilových uzlin) byl nalezen spinocelulární karcinom, s expresí PD-L1 u 75 % nádorových buněk. Vzhledem k dlouhému intervalu od léčby karcinomu prsu (> 20 let), vstupní absenci invaze karcinomu prsu do hrudní stěny a aktuální absenci mimohrudního postižení, jsme nález

uzavřeli – spinocelulární karcinom levé plíce. Podíl radioterapie na indukci nádoru je možný – lokalizace se částečně překrývala s ozařovacím polem adjuvantní radioterapie karcinomu prsu. Stadium onemocnění IVA, T4N3M1a, věk pacientky v době stanovení diagnózy 82,4 let, stav výkonnosti ECOG 1. Od května 2019 jsme začali s podáváním pembrolizumabu, ve standardním dávkování 200 mg à 3 týdny. Již při první kontrole – cyklus 2, byla pacientka klinicky zlepšená, došlo k ústupu kašle, přestala hubnout a částečně regredovala i její ponámahová dušnost. Došlo ke snížení nutnosti provádění pleurálních punkcí, respektive po druhém cyklu již žádnou evakuaci fluidothoraxu neabsolvovala. Na kontrolních skiagramech hrudníku lze vidět postupnou regresi nádorových ložisek i fluidothoraxu (obrázek 3). Korespondující nález je i na kontrolních CT provedených v listopadu 2019 a v lednu 2020

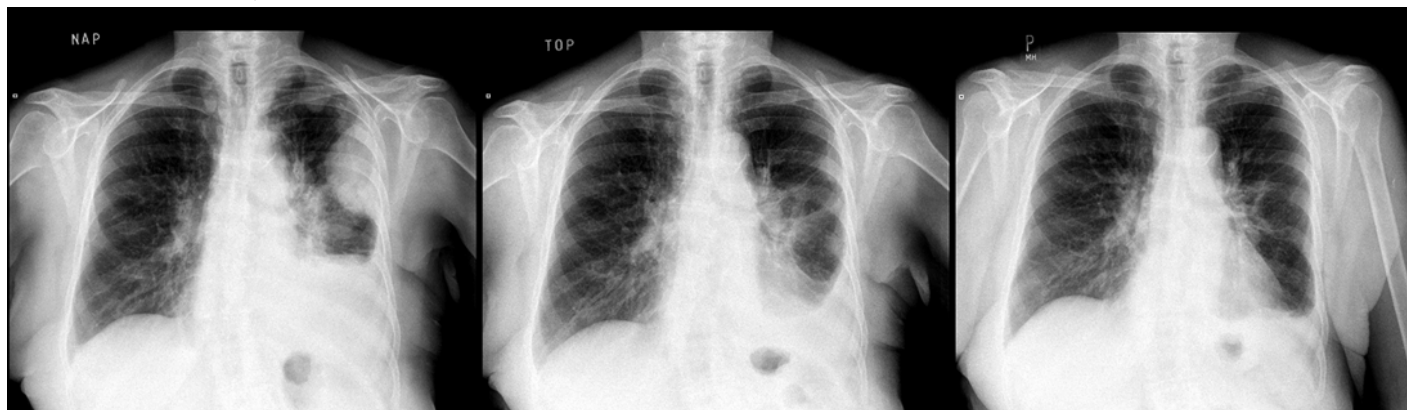
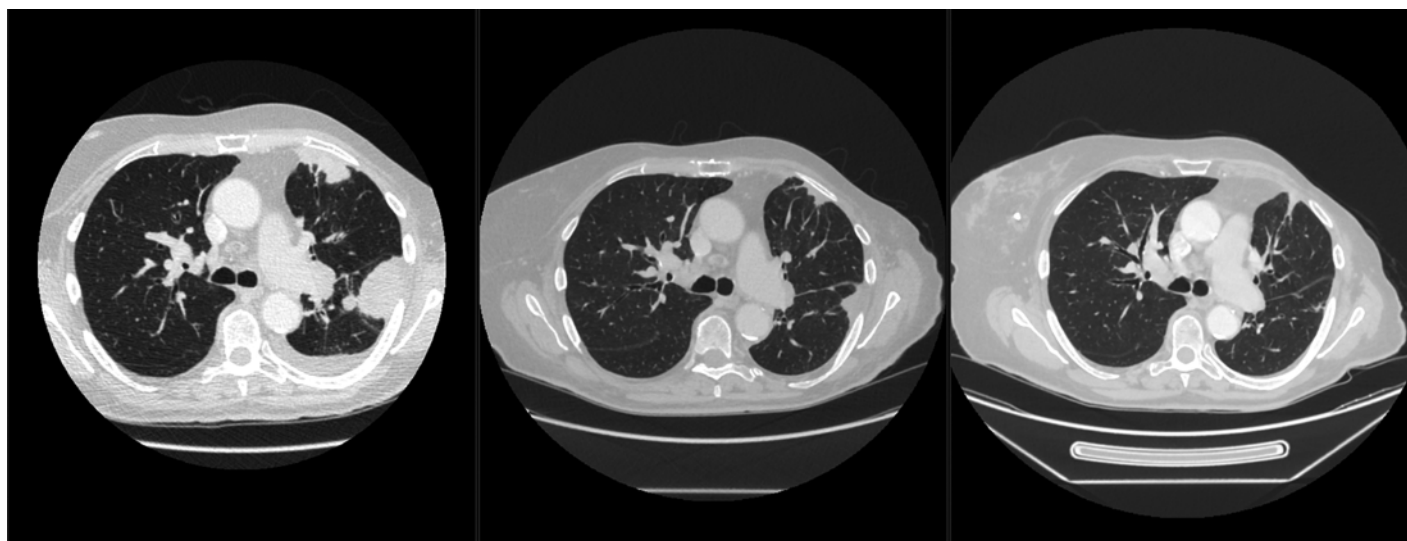
(obrázek 4). Aktuálně pacientka absolvovala 12 cyklů léčby, stav výkonnosti se zlepšil – PS 0, přibrala 6 kg, léčbu toleruje dobře, laboratorně je bez pozoruhodností. Stran výskytu možných nežádoucích účinků léčby stojí za zmínku jen přechodně zvýšená exfoliace pokožky (I st.), která může být projevem imunitně podmíněné kožní toxicity – specifická léčba nebyla podávána.

Diskuze

Karcinom plic je v ČR nejčastěji diagnostikován ve věkovém rozmezí 65–69 let, dle údajů z Národního onkologického registru v roce 2017, představovali v ČR nemocní ve věku > 65 let 72,91 %, ve věku > 75 let 27,12 % a ve věku > 85 let 5,22 % z celkového počtu nově diagnostikovaných případů karcinomu plic. V absolutních číslech jde o 4 794 pacientů ve věku > 65 let, 1 783 pacientů ve věku > 75 let a 343 pacientů > 85 let (4). Pro srovnání data z USA – pacienti nad 65 let představovali 70 %, nad 75 let 36,3 % a nad 85 let 9,6 % nových případů, medián věku v době stanovení diagnózy byl 70 let (období let 2009–2015) (5).

Stáří představuje životní etapu, která má určité společné charakteristiky (změny biologických, psychologických, sociálních procesů), nicméně jejich definice není jednoznačná a jednodimenzionální a podléhá změnám časovým, geografickým, socio-ekonomickým atd.

Kalendářní věk není nejdůležitějším kritériem pro diagnostiku a léčbu karcinomu plic, nicméně jde o přesný a nezpochybnitelný údaj, který bývá často využíván i při hodnocení výsledků klinických studií. WHO rozděluje stáří na stárnutí (časné stáří) – 60 až 74 let, stáří (pozdní věk) v rozmezí 75 až 90 let a dlouhověkost – nad 90 let. Nicméně většina rozvinutých zemí akceptuje hranici stáří od 65 let a existují i další rozdělení stáří dle věku (6, 7). Nejčastěji užívaná věková hranice v klinických studiích s karcinodem plic, definující populaci starších nemocných je ≥ 75 let, lze se setkat i s hranicí 70 let (8). V klinické praxi běžně používané skórovací systémy – stav výkonnosti (performance status – PS) nebo Karnofského skóre, jsou i ukazovatelem biologického stáří a mohou korelovat např. s mírou objektivní odpovědi k cytostatické léčbě, tolerancí léčby, s přežitím a kvalitou života onkologických nemocných, nicméně jsou zatíženy určitou mírou subjektivity, inter-observační variability a nezohledňují

Obr. 3. Kontrolní skiagramy hrudníku, květen 2019 (progrese nálezu, snímek před zahájením imunoterapie), červen a listopad 2019 (postupná regrese nálezu)**Obr. 4.** CT nálezy – srovnání v identickém místě v úrovni tracheální bifurkace, duben 2019, září 2019 a leden 2020

komplexně problematiku – komorbidit, rizik a „křehkosti“ geriatrických pacientů. Existují i skórovací systémy, které více upřesňují celkový stav a predikují vhodnost starších pacientů k onkologické léčbě – zejména chemoterapii, jde např. o CGA skóre (Comprehensive Geriatric Assessment Score), CARG skóre (Cancer and Aging Research Group's Toxicity Score), CRASH skóre (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients) (9). Nutriční a zánětlivý stav zohledňuje mGPS (modified Glasgow Prognostic Score) (10). S narůstajícím věkem dochází i v imunitním systému člověka k remodelaci (funkčním a kvantitativním změnám imunkompetentních buněk) – tzv. imunosenescenci. V případě vrozené imunity vedou tyto změny poklesu fagocytózy, zvýšené produkci volných radikálů a cytokinů (prozánětlivých IL-1, IL-6, IL-10, TNF), snížení chemotaxe a nárůstu počtu myeloidních buněk. U adaptivní imunity dochází ke zvýšení počtu paměťových buněk, zvýšení počtu T regulačních lymfocytů, ale deteriorací jejich funkcí, dále ke snížení proliferace, produkce protizánětlivých

cytokinů (IL-2), snížení počtu naivních lymfocytů, snížení počtu a funkce B lymfocytů (zvýšení produkce autoprotilátek, snížení produkce imunoglobulinů). Výsledný prozánětlivý stav a ztráta „imunitního dozoru“ vedou ke zvýšenému výskytu autoimunitních onemocnění, infekčních chorob a nádorových onemocnění (11). Kromě tumorigenize hraje imunitní systém klíčovou roli i v léčbě karcinomu plic. Variabilní léčebná odpověď imuno-onkoterapie vedla ke hledání prediktivních faktorů – biomarkerů, tyto lze rozdělit na biomarkery související s nádorem a biomarkery související s imunitním systémem pacienta. Mezi nádorové biomarkery patří exprese PD-L1 molekul na nádorových buňkách – v současnosti jde o jediný prediktivní marker využívaný rutinně v klinické praxi. Další nádorovými biomarkery jsou: nádorová mutační nálož (TMB), opravné geny DNA replikace a rekombinace „mismatch repair DNA“, nádorové mikroprostředí (zejména TILs – tumor infiltruující lymfocyty), imunitní genový podpis nádoru (immune gene signature), exprese IFN- γ mRNA genů. K hostitelským bio-

markerům se řadí: markery z periferní krve (počet lymfocytů, neutrofilů, eosinofilů, monocytů, krevních destiček a jejich vzájemné poměry), myeloidní supresorové buňky (MDSC), laktátdehydrogenáza, mikrobiom, regulace imunitních genů (HLA) a jednonukleotidový polymorfismus, přítomnost TIL, PD-L1 nebo PD-1 v periferní krvi. Všechny tyto biomarkery, resp. jejich kombinace, jsou předmětem preklinického a klinického výzkumu predikce odpovědi karcinomu plic na imunoterapii nebo kombinovanou léčbu (12).

Otázka efektivity a bezpečnosti pembrolizumabu v léčbě starších pacientů ≥ 75 let s NSCLC byla předmětem společné analýzy podskupin pacientů léčených ve studiích KEYNOTE-010 (pembrolizumab vs. docetaxel u předléčených pacientů s PD-L1 $\geq 1\%$), KEYNOTE-024 (pembrolizumab vs. chemoterapie u nepředléčených pacientů s PD-L1 $\geq 50\%$) a KEYNOTE-042 (pembrolizumab vs. chemoterapie u nepředléčených pacientů s PD-L1 $\geq 1\%$). Nosaki a kol. prokázal, že ve všech 3 věkových skupinách nad 75 let (celkem 264 pacientů) byl pembrolizumab úspěšnější v para-

metrech celkového přežití (OS – overall survival) než chemoterapie (KEYNOTE-042 statisticky ne-signifikančně). U nepředléčených pacientů nad 75 let s PD-L1 $\geq 50\%$ dosáhl medián OS 27,4 měsíce vs. 7,7 měsíce u chemoterapie. Pacienti ≥ 75 let ve studii KEYNOTE-024 dosáhli dokonce lepšího výsledku poměru rizik oproti chemoterapii než pacienti < 75 let (HR – hazard ratio, HR 0,49 vs. HR 0,64). Kombinovaná skupina pacientů s PD-L1 $\geq 50\%$ ze studií KEYNOTE-024 a 046 dosáhla HR 0,41. Léčba pembrolizumabem byla nemocnými ≥ 75 let lépe tolerována, nežádoucí účinky související s léčbou byl pozorován u 68,5 % pacientů vs. 94,3 % u chemoterapie (stupně ≥ 3 ve 3,42 % vs. 61 %). Imunitně podmíněné nežádoucí účinky a infuzní reakce byly častější u pembrolizumabu, 24,8 vs. 6,7 %, (stupně 3–4 ve 9,4 % vs. 0 %, k úmrtí souvisejícímu s imunoterapií nedošlo) (13). Bezpečnost a účinnost imunoterapie u pacientů s NSCLC nad ≥ 75 let zkoumali i další analýzy,

Mahur a kol. – pacienti s metastatickým NSCLC ve 4 klinických studiích s anti PD-1/antiPD-L1 inhibitory dosáhli lepšího OS ve srovnání s docetaxelem a současně bylo v rámci imunoterapie pozorováno méně nežádoucích účinků stupně 3–4 ve srovnání se skupinou pacientů < 65 let, Muchnik a kol. – lepší OS a doba do selhání léčby u pacientů > 70 let korelovala se stavem výkonnosti, 13,7 měsíce ECOG PS 0–1 vs 3,8 měsíce ECOG ≥ 2 , na rozdíl od kalendářního věku a komorbidit (14, 15).

Závěr

Naše kazuistika představuje pacientku, u které byl diagnostikován karcinom plic v pokročilém věku, ale s dobrým stavem výkonnosti – PS 1. Opakování bronchologických výkonů bylo plně indikováno, celková doba diagnostických procedur byla kratší než 3 týdny, u pacientky nedocházelo k rychlé progresi onemocnění. Stanovení exprese PD-L1 je dnes standardním vyšetřením

(má být reflexně provedeno u všech pacientů s diagnostikovaným NSCLC) a jeho absence může diskriminovat pacienty stran možnosti podání imunoterapie v první linii léčby metastatického NSCLC. S prodlužující se průměrnou délkou života, přetrvávající vysokou incidencí karcinomu plic a se zvyšujícími se nároky na diagnostickou preciznost, vzrůstá počet nemocných, u kterých bude stanovena dg. karcinomu plic v pozdějších životních obdobích nad 75, resp. 85 let. Skupina starších nemocných by měla proto být více zohledňována v klinických studiích a rovněž v analýzách z reálné praxe, s cílem získat co nejpřesnější informace o poměru benefitů a rizik jejich léčby. Přestože údaje naznačují, že kalendářní věk, na rozdíl od stavu výkonnosti ≥ 2 , není diskriminujícím parametrem pro léčbu CPI, je nutno dbát na křehkost těchto pacientů a věnovat jim zvýšenou pozornost procesu léčby a event. v managementu nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Raju S, Joseph R, Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. *Immunotargets Ther.* 2018; 7: 63–75. doi: 10.2147/ITT.S125070. eCollection 2018.
2. Lu M, Su Y. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: The past, the present, and the future. *Thorac Cancer.* 2019; 10(4): 585–586.
3. Wirsdörfer F, de Leve S, Jendrosseck V. Combining Radiotherapy and Immunotherapy in Lung Cancer: Can We Expect Limitations Due to Altered Normal Tissue Toxicity?. *Int J Mol Sci.* 2018; 20(1): 24. Published 2018 Dec 21.
4. www.svod.cz/graph/
5. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
6. Dziechciarz M, Filip R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21(4): 835–838. doi: <https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>

<https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>

7. <https://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder>
8. Singh S, Bajorek B. Defining "elderly" in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharmacy Practice* 2014; 12(4): 489s.
9. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol.* 2016; 2016: 6186543. doi: 10.1155/2016/6186543
10. Jomrich G, Hollenstein M, John M, et al. The modified glasgow prognostic score is an independent prognostic indicator in neoadjuvantly treated adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Oncotarget.* 2018; 9(6): 6968–6976. Published 2018 Jan 8.
11. Fulop T, Larbi A, Dupuis G et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front. Immunol.*

12. Prelaj A, Tay R, Ferrara R et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 2019; (106): 144–159.
13. 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.
14. Marur S, Singh H, Mishra-Kalyani P, et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin. Oncol.* 2018; (14): 220–225.
15. Muchnik E, Loh KP, Strawderman M, et al. Immune checkpoint inhibitors in real-world treatment of older adults with non-small cell lung cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2019; (35): 905–909.