

Závažné komplikace u pacienta s generalizovaným nemalobuněčným plicním karcinomem léčeného pembrolizumabem

Jan Stejskal

Oddělení klinické a radiační onkologie, Nemocnice Pardubice

U pacienta s generalizovaným NSCLC s expresí PD-L1 v 90 % byla zahájena léčba pembrolizumabem. Po 4 měsících léčby došlo náhle k rozvoji toxicity (irAEs) – exacerbace ulcerózní kolitidy gr. 3 a k dalším závažným komplikacím s nutností kardiopulmonální resuscitace. Život ohrožující stav se podařilo zvládnout a pacient úspěšně pokračuje v imunoterapii.

Klíčová slova: NSCLC, PD-L1, imunoterapie, irAEs, pembrolizumab.

Serious complications in a patient with generalized non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab

Treatment with pembrolizumab was initiated in a patient with generalized NSCLC with a PD-L1 expression of 90 %. After four months of treatment, he suddenly developed toxicity (irAEs) – exacerbation of grade 3 ulcerative colitis and other serious complications which required cardiopulmonary resuscitation. The life-threatening condition was managed successfully and the patient continues to receive immunotherapy.

Keywords: NSCLC, PD-L1, immunotherapy, irAEs, pembrolizumab.

Úvod

Hlavním přístupem k léčbě generalizovaných nemalobuněčných plicních karcinomů v předchozích dekádách byla systémová chemoterapie. S rozvojem imunohistochemických a molekulárně genetických histopatologických metod došlo ke zlepšení klasifikace jednotlivých subtypů nádoro-

vých buněk. To vedlo k zavádění cílené léčby do klinické praxe. V současnosti jsou moderní přístupy v terapii pokročilých nemalobuněčných plicních karcinomů (NSCLC) založeny na možnostech predikce odpovědi na specifickou léčbu. Zavádění molekulárně cílené terapie a imunoterapie významně ovlivňuje dobu přežití pacientů (1–8).

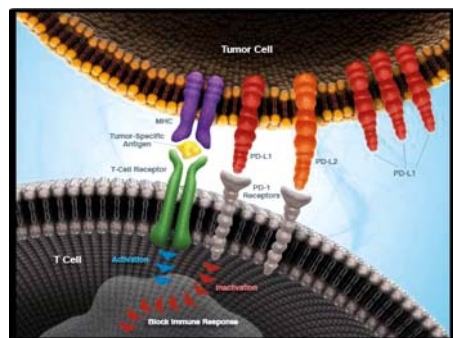
Nádorové mikroprostředí je tvořeno nejen neoplastickou buněčnou populací a nádorovým stromatem, ale rovněž buňkami reagujícího imunitního systému organismu. PD-1 a jeho ligandy, programmed cell death 1 ligand (PD-L1) a 2 (PD-L2), jsou důležitými regulátory imunitní odpovědi. PD-1, PD-L1 a PD-L2, které jsou nadměrně exprimovány na povrchu nádorových buněk a lymfocytech reagujících s nádorovou populací, jsou nápomocny úniku maligních buněk před imunitním systémem hostitele. Přirozený dozor imunitního systému je pak

blokován aktivací patologické signalizace PD1/PD-L1. Proti tomuto mechanismu je zaměřena terapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (obrázek 1) (9).

Tab. 1. Hlavní imunitně podmíněné vedlejší účinky imunoterapie – přehled

■	Pneumonitida
■	Kolitida
■	Nefritida
■	Endokrinopatie: hypofyzitida, DM typ 1, hypertyreóza
■	Hepatitida
■	Kožní reakce: toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS)
■	Myokarditida
■	Encefalitida
■	Guillain-Barrého syndrom
■	Uveitida
■	Artritida, myozitida
■	Pankreatitida
■	Myastenický syndrom
■	Hemolytická anémie
■	Sarkoidóza

Obr. 1. Schéma mechanismu blokady check pointu PD1/PD-L1



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Stejskal, Ph.D., janstej@seznam.cz
Nemocnice Pardubického kraje, a. s., Oddělení klinické a radiační onkologie
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. A): 17–20
Článek přijat redakcí: 9. 1. 2020
Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2020

Obr. 2. CT hrudníku – vstupní nález (tumorózní masa v dolním laloku levé plicе velikosti 70×60×75 mm)



Obr. 3. CT břicha – vstupní nález (hypodenzní metastáza jater v segmentu S8 velikosti 30 mm)



Imunohistochemická detekce exprese PD-L1 na nádorových buňkách tedy zprostředkovatelně umožňuje selektivní výběr těch pacientů, u kterých lze očekávat častější prospěch z anti PD-L1 terapie. Zavedení metodiky Imunoscore do běžné praxe vedlo ke zlepšení kategorizace tumorů podle míry PD-L1 exprese (10). V důsledku blokády check pointu PD1/PD-L1 dochází k inhibici růstu nádoru a zpomalení růstové aktivity nádorových metastáz (11).

Pembrolizumab je humanizovaná vysoce selektivní protilátka IgG4 kappa proti PD-1. Tím, že se váže na receptor PD-1 na T-lymfocyty, znemožňuje jeho vazbu s PD-L1/PD-L2. T-lymfocyt tak zůstává aktivní a může mediovat apoptózu, což vede ke zničení nádorové buňky (12, 13).

Na základě výsledků klinických studií KEYNOTE-001,-010,-024,-042 byl pozorován výrazný posun v úspěšnosti léčby, zejména zlepšení celkového přežití (1, 2, 3, 14, 15, 16, 17). Jednalo se o pacienty s generalizovaným nemalobuněčným plicním karcinodem s vyjádřenou expresí PD-L1, u kterých byla porovnávána efektivita chemoterapie (platinový dublet) vs. imunoterapie (pembrolizumab).

Obecně imunoterapie zhoubných nádorů s sebou přináší poměrně četná a různorodá rizika

plynoucích z takovéto léčby. Použití protilátek proti kontrolním bodům imunitního systému, jako jsou PD-1 a jeho ligand PD-L1, je v klinické praxi spojeno se známými nežádoucími účinky imunoterapie (18). Tyto nežádoucí účinky mohou být různého stupně od mírných průvodních obtíží až po závažné komplikace ohrožující život pacientů (19).

Výskyt nežádoucích účinků pembrolizumabu, a to jak v počátku, tak v pozdějším období léčby, může fatálně zkomplikovat zdravotní stav pacienta (19). Imunitně podmíněné vedlejší účinky provázející léčbu (immune related adverse events – irAEs) jsou přehledně uvedeny v tabulce 1 (tabulka 1). Jejich intenzita by měla být hodnocena prostřednictvím Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v příslušné verzi (20). Při dosažení toxicity gr. 4 (kromě endokrinopatií, které většinou dobře reagují na hormonální substituční terapii) je nutno zvážit trvalé ukončení léčby pembrolizumabem (18–22).

Vedle výskytu imunitně podmíněných vedlejších nežádoucích účinků je rovněž důležité počítat s možnými reakcemi v průběhu samotné aplikace léku – anafylaktické reakce, hypersenzitivita a syndrom z uvolnění cytokinů (21, 23, 27).

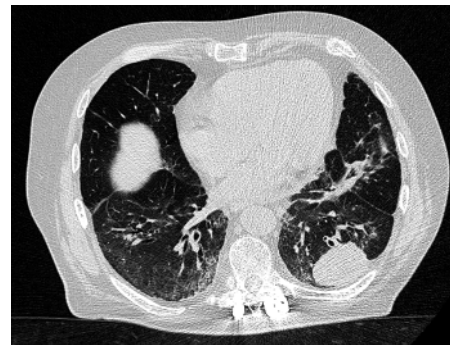
Popis případu

Pacient, muž ve věku 64 let, ve velmi dobrém celkovém stavu (ECOG PS-1), byl pro bolesti bederní páteře vyšetřen v neurologické ambulanci. Zde vysloveno podezření na zhoubné nádorové onemocnění a pacient byl odeslán na spádové neurochirurgické pracoviště, kde provedena transpedikulární biopsie z těla obratle L2. Histologicky zastižena osteoporotická kostní tkáň částečně projižená v oblasti fraktury, maligní nádorové struktury však nebyly zjištěny.

Dále byl pacient předán s postupně narůstající dušností na plicní ambulanci. Zde doplněna stagingová vyšetření – CT hrudníku a CT břicha, kde diagnostikován plicní tumor vlevo se vzdálenou diseminací do skeletu a jater. Provedena transtorakální biopsie plicního tumoru vlevo. Histologicky byl verifikován níže diferencovaný karcinom s adenokarcinomovou komponentou.

Molekulární patologické vyšetření nezjistilo přítomnost mutace ve vyšetřovaných oblastech genu EGFR. Imunohistochemické vyšetření stanovilo: nádorové buňky silně a difúzně exprimují vinmentin, negativní je průkaz p40, BER EP4, napsinu a TTF1, proliferační antigen Ki67 je pozitivní ve více jak 80 % nádorových buněk, průkaz ALK

Obr. 4. CT hrudníku – nález po 3 měs. (regrese tumorózní masy, vel. 50×33×40 mm)



Obr. 5. CT břicha – nález po 3 měs. (regrese hypodenzní metastázy jater v segmentu S8, vel. 10 mm)



antigenu je v nádorových buňkách negativní. Vyšetření potvrdilo membránovou pozitivitu PD-L1 v 90 % nádorových buněk.

Nemocný v únoru 2019 doporučen na naše pracoviště, onemocnění klasifikováno (TNM-8, 2017) jako NSCLC: cT3 cN0 cM1b. Na vstupních CT vyšetření byly v oblasti hrudníku popsány následující nálezy: tumorózní masa v dolním laloku levé plicе velikosti 70×60×75 mm (obrázek 2), hypodenzní metastáza jater v segmentu S8 velikosti 30 mm (obrázek 3) a osteolytické metastázy v obratlech Th2, Th4, Th8, L2.

Anamnesticky byly u pacienta zjištěny následující vedlejší onemocnění: pacient je dlouhodobě sledován a léčen pro chronickou obstrukční plicní nemoc, hyperurikemii, osteoporózu. Na gastroenterologii je sledován pro ulcerózní kolitidu rektosigmatu v úvodu středně těžkou, t.č. v dlouhodobé remisi při kortikoterapii prednison 5 mg denně. Pacient prodělal segmentální kolitidu a terminální ileitidu. Dále dispenzarizován pro divertikulózu tračnicku, vředovou chorobu gastroduodena, antrální bulbitidu a enterorhagie v anamnéze. V roce 2011 přechodně léčen pro hlubokou femoropopliteokrurální žilní trombózu vlevo.

Onkologickou léčbu pro generalizovaný nemalobuněčný plicní karcinom jsme zahájili v březnu 2019. Do první linie paliativní systémové léčby jsme indikovali pembrolizumab v dávce 200 mg (30minutová infuze každé 3 týdny). Pacient byl před zahájením léčby důkladně poučen o rizicích výskytu vedlejších nežádoucích účinků při takovémto typu léčby. Podepsal informovaný souhlas s léčbou imunoterapií. Před první aplikací léčby byl pacient na kontrole na gastroenterologii. Ulcerózní kolitida byla v remisi při kontinuální kortikoterapii prednison 5 mg denně. V průběhu léčby pacient pravidelně docházel ke kontrolám na gastroenterologickou ambulanci v intervalu 2 měsíce.

Po 4 cyklech léčby pembrolizumabem byl pacient přeshetřen. Provedena restagingová vyšetření – CT hrudníku a břicha, kde popsána podstatná regrese onemocnění. Tumorózní masa v dolním laloku levé plicce regredovala na velikost 50 × 33 × 40 mm (obrázek 4), hypodenzní metastáza jater v segmentu S8 regredovala na velikost 10 mm (obrázek 5). Nález na skeletu byly popsány jako stacionární. Pacient dosavadní léčbu velmi dobře toleroval.

Po 4 měsících léčby (po 6 cyklech imunoterapie) došlo během několika dnů ke zhoršení zdravotního stavu pacienta. Přestože jsme pacienta řádně poučili, o nově vzniklých obtížích nás neinformoval. Byl přijat k hospitalizaci na spádové interní oddělení pro silný kašel a teploty. Byla zjištěna elevace zánětlivých markerů a zahájena léčba antibiotiky. Na rentgenovém snímku plic byla popisována zánětlivá infiltrace bazálně vlevo. Následně se dostavily profúzní průjmy. Laboratorně zjištěn minerální rozvrat, hyponatremie, hyperchloremie, známky renální insuficience. Pacient byl přeložen na interní kliniku. Pravděpodobně v důsledku akutního zánětlivého stavu a zejména minerálové dysbalance došlo k oběhové zástavě srdce při fibrilaci komor. U pacienta provedena kardiopulmonální resuscitace, byl 2x defibrilován. Bylo provedeno onkologické konzilium, které doporučilo zahájit kortikoterapii prednisonem v dávce 2 mg/kg/den. V těžkém stavu (ECOG PS-4) byl pacient z jednotky intenzivní péče interní kliniky přeložen na hospicové lůžko, kde pokračováno v kortikoterapii prednisonem v dávce 1 mg/kg/den, dále v realimentaci a rehabilitaci. Překvapující

byla poměrně rychlá rekonvalescence pacienta. Po 2 týdnech strávených v hospicovém zařízení přichází pacient do naší ambulance v perfektním celkovém stavu s pouze retrográdní amnézií na poslední události. V rámci přeshetření jsme pacienta odeslali ke kontrole do gastroenterologické ambulance. Na základě provedené kolonoskopie gastroenterolog nález uzavřel jako exacerbaci ulcerózní kolitidy gr. 3. Při další kontrole za 14 dní byla stanovena udržovací léčba kortikoidy v dávce prednison 10 mg denně.

Po 6 týdenní pauze v léčbě pembrolizumabem jsme provedli přeshetření pacienta. Na CT hrudníku a CT břicha se potvrdila dále pokračující regrese nálezů. Vzhledem k velmi dobrému celkovému stavu (ECOG PS-1) jsme se rozhodli v léčbě pembrolizumabem pokračovat.

Pacient dále pokračuje v onkologické léčbě za aktivní spolupráce gastroenterologa. Dosud pacient podstoupil 12 aplikací léčby pembrolizumabem a je t.č. ve velmi dobrém celkovém stavu.

Diskuze

K léčbě pembrolizumabem byl indikován pacient s generalizovaným NSCLC s expresí PD-L1 v 90 %. Po 6 cyklech imunoterapie došlo náhle k rozvoji toxicity (irAEs) – exacerbace ulcerózní kolitidy gr. 3 a k dalším komplikacím (minerální rozvrat, renální insuficience, oběhová zástava srdce při fibrilaci komor vedoucí ke kardiopulmonální resuscitaci). Závažný, život ohrožující stav pacient překonal a pokračuje v léčbě.

Pacient byl řádně edukován o riziku výskytu imunitně podmíněných vedlejších nežádoucích účinků léčby, avšak doporučenými pokyny se neřídil. Při propukající infekci s febriliemi neinformoval onkologické pracoviště o změně svého zdravotního stavu.

Pokud se začnou projevovat již první příznaky nežádoucích účinků pembrolizumabu, pak je velmi důležité, aby se pacient dostavil bez zbytečného odkladu na pracoviště, kde je vedena léčba nebo na jiné pracoviště se zkušenostmi s tímto typem terapie.

Nejdůležitějším faktorem, který může rozhodnout ve prospěch pacienta a zmírnit nastupující komplikace, je z našeho pohledu čas. U pacienta došlo k rychlému rozvoji minerálového rozvratu s následnou kardiopulmonální resuscitací. Sled navazujících jednotlivých selhání vyústil v komplikaci s téměř fatálním

koncem. Průběh by byl pravděpodobně mírnější, pokud by pacient informoval již při počínajících potížích nejbližší zdravotnický personál o onkologické léčbě. Lépe by pak bylo přeložit pacienta co nejdříve ze spádového zařízení na specializované pracoviště. Zahájením včasné, adekvátní terapie kortikoidy by nemuselo dojít k závažné exacerbaci ulcerózní kolitidy stupně 3 a později k oběhové zástavě srdce při fibrilaci komor.

Jestliže ztratíme čas v začátku, když jsou komplikace ještě mírného stupně, pak ani vysoce specializovaný multioborový přístup nemusí vést ke zvládnutí již vystupňovaných komplikací.

Poučením je, že pokud pacient včas informuje svého lékaře o změně zdravotního stavu, je menší pravděpodobnost zahájení intenzivní superspecializované péče, a to se rovněž odrazí v úspoře vynaložených prostředků na zdravotní péči.

V běžné praxi výskyt mírných nežádoucích účinků není důvodem k přerušení imunoterapie. Komplikovaný stav, jako byl v tomto případě, nedával jinou možnost než léčbu přerušit. Zvládnutí nežádoucích účinků a rychlý průběh rehabilitace umožnil návrat k léčbě pembrolizumabem.

Pro úspěšné zvládnutí léčby je také nutná motivace pacienta, jeho osobní odhodlání a vůle. Pacient většinu života pracoval ve Švýcarsku a Německu jako kapitán v říční lodní dopravě. Jeho hlavním přáním je návrat na kapitánský můstek.

Za zmínku rovněž stojí fakt, že zdravotní pojišťovna pacienta ve Švýcarsku proplácí veškeré náklady na léčbu pojišťovně v České republice. Pacient má vždy kladné vyjádření k proplacení léčby na základě svého telefonátu do švýcarské pojišťovny ještě téhož dne nebo v „nejhorším“ případě následující den ráno. Kontrastem jsou naše vlastní zkušenosti čekání 30–60 dní na vyřízení žádosti o léčbu v České republice.

Závěr

Průběh léčby našeho pacienta nás ujistil o významu znalosti imunitně podmíněných vedlejších nežádoucích účinků léčby. Opakované, důrazné poučení pacientů, kteří často mají sklon bagatelizovat svoje chronické potíže, může vést k úspoře času, který je rozhodujícím faktorem při rozvoji fatálních komplikací a může hrát zásadní roli v jejich úspěšném zvládnutí.

LITERATURA

1. Felip E, Hellman M, Hui R, et al. 4-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: results from KEYNOTE-001. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2018; 36 (abstr 9030).
2. Brahmer J, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1600–1609.
3. Mok T, Wu Y-L, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; (published online April 4.) S0140–6736(18)32409–7.
4. Puyuan X, Di M, Qiang W, et al. Impact of crizotinib on long-term survival of ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: A Chinese multicenter cohort study. *Chin J Cancer Res*. 2019 Jun; 31(3): 481–488.
5. Topalian S, Hodi F, Brahmer J, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *JAMA Oncol*. 2019 Jul 25; e192187.
6. Ramalingam S, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2019; DOI:10.1056/NEJMoa1913662.
7. Miller V, Hirsh V, Cadranel J, et al. Phase IIb/III double-blind randomized trial of BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/HER1 and HER2 + best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1–2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-Lung 1). In: Presented at European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress. 2010 [abstract LBA1].
8. Wang C, Li Y, Ke L, et al. The Impact of Afatinib on Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cancer* 2019; 10(4): 885–892.
9. Brahmer J, Drake C, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010; 28(19): 3167–75.
10. Mahoney K, Atkins M. Prognostic and predictive markers for the new immunotherapies. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28(Suppl. 3): 39–48.
11. McDermott J, Jimeno A. Pembrolizumab: PD-1 inhibition as a therapeutic strategy in cancer. *Drugs Today (Barc)* 2015; 51(1): 7–20.
12. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252–264.
13. Dunn G, Bruce A, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3: 991–998.
14. 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.
15. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single agent chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 1543–1552.
16. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823–1833.
17. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2078–2092.
18. Yeonghee E, In Young K, Jong-Mu S, et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Scientific Reports* volume 9, Article number: 2019; 14039.
19. Naidoo J, Page D, Li B, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue 12, December 2015: 2375–2391.
20. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
21. Di Giacomo A, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Semin Oncol* 2010; 37: 499–507.
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf
23. Postow M. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 35: 76–83.
24. Weber J, Yang J, Atkins M, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2092–2099.
25. Schwartz R, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 11–20.
26. Momtaz P, Park V, Panageas K, et al. Safety of infusing ipilimumab over 30 minutes. *J Clin Oncol* 2015 June 29 [epub ahead of print], doi: 10.1200/JCO.2015.61.0030.
27. Robert C, Schachter J, Long G, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–2532.