Kazuistika výrazné regrese léčby NSCLC při léčbě pembrolizumabem v monoterapii

Jaromír Roubec

Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice, a. s., Ostrava-Vítkovice

Autoři předkládají kazuistické sdělení týkající se úspěšné léčby pembrolizumabem staršího muže s adenokarcinomem plic. Cílem sdělení je ukázat případ úspěšné léčby staršího pacienta imunoterapií mimo klinickou studii v České republice.

Klíčová slova: NSCLC, imunoterapie, starší pacienti, pembrolizumab, KEYNOTE-024.

Case report of the meaning therapeutical response of the NSCLC after pembrolizumab monotherapy

The authors present a case report of a successful treatment by pembrolizumab in an elderly man with with adenocarcinoma of lung. The aim is to show the case of the successful anticancer therapy in elderly patient, the today standard therapy by immunotherapy outside of clinical trials in the Czech republic.

Key words: NSCLC, immunotherapy, elderly patients, pembrolizumab, KEYNOTE-024.

Úvod

Imunoterapii check-point inhibitory můžeme dnes považovat v indikovaných případech za standardní léčbu nemalobuněčného karcinomu plic. Mechanismus jejich účinku je vysvětlen přítomností PD-1 receptorů na různých imunitních buňkách, včetně aktivovaných T-buněk. Nádorové buňky mohou exprimovat tzv. ligandy PD-L1 a PD-L2, jež se váží na PD-1 receptory, inhibují aktivované T-buňky a umožňují nádorovým buňkám vyhnout se imunitní reakci. PD-1/PD-L1 protilátky blokují vazbu PD-L1 a PD-L2 na PD-1 receptor v mikroprostředí nádoru, blokují interakci mezi PD-1 receptorem a jeho ligandy PD-L1 a PD-L2. Blokací inhibičního signálu umožňují cytotoxickým T-buňkám mediovat apoptózu nádorových buněk (1).

Vysoká exprese PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 50\%$) se zdá být jedním, ne však jediným prediktorem účinku a je v koexistenci s dalšími mechanismy předmětem dalšího zkoumání. Pozorujeme nižší míru odpovědi oproti chemoterapii (KEYNOTE-024 46%), ale ty jsou obvykle

dlouhotrvající, což vede k fázi plató na konci křivky přežívání (2).

Léčebná odpověď se i při vysoké expresi PD-L1 nedostává ve všech případech, odhaduje se na kolem 40% případů. Přitom vysoká exprese nad 50% pozitivních nádorových buněk je přítomna mezi 20–33% PD-L1 pozitivních případů (3). Přesto pacienti s vysokou expresí PD-L1 TPS více než 90% dosahují častěji výraznější parciální odpovědi (4) oproti stabilizaci nemoci nebo pacientům progredujícím na léčbě než pacienti s nižší expresí (exprese 90% versus 75%; $p < 0,001$), ORR je signifikantně vyšší u pacientů s PD-L1 expresí 90–100% oproti nemocným s expresí mezi 50–89% (60,0% vs. 32,7%; $p < 0,001$). Rovněž medián PFS je signifikantně delší u pacientů s expresí PD-L1 90–100% oproti skupině s expresí 50–89% (14,5 vs. 4,1 měsíce; HR = 0,50; $p < 0,01$).

Imunoterapie v léčbě NSCLC může být účinná i u silně předléčených pacientů jak u skvamózních tak neskvamózních NSCLC, léčebná odpověď v čase trvá i po ukončení léčby čas-

to i dlouhodobě oproti cílené terapii, která je rychlá, ale většinou pouze dočasná. Předmětem zkoumání byla i míra léčebné odpovědi na léčbu imunoterapií u starších nemocných (5, 7).

Kazuistika

V našem případě šlo o muže, ročník 1943, celoživotního kuřáka až 30 cigaret denně, pracujícího v aktivní pracovní anamnéze jako vysookoškolák v technické profesi, diabetik II. typu na PAD, léčený pro arteriální hypertenzi 3. stupně, CHOPN IIB, ischemickou chorobou srdeční po stentáži koronárních tepen v roce 2011, ischemickou chorobou cév dolních končetin a významným uzávěrem a. com. I. sin. 40%, stav po mozkové příhodě s tranzitorní poruchou. Na konci ledna 2019 byl přijat k hospitalizaci pro těžkou sideropenickou anémii s anemickým syndromem vstupně, pravděpodobně při objemných vnitřních hemorrhoidech, kdy byl zjištěn i drobný pleurální výpotek vlevo. Došetřením kolonoskopií a gastroskopií nebyly zjištěny známky krvácení, sonograficky sludge

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D., jaromir.roubec@vtn.agel.cz

Plicní oddělení, Vítkovická nemocnice, a. s., Zalužanského 1 192/15, 703 84 Ostrava-Vítkovice

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. B): 37–39

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2020

Obr. 1. Úvodní CT hrudníku – únor 2019 **Obr. 2.** Úvodní CT břicha a pánve – únor 2019

žlučníku a cholecystolitiáza. V provedených odběrech byla potvrzena středně těžká mikrocytární sideropenická anémie s hodnotou hemoglobinu 84 g/l – etiologicky s podezřením na ztráty ze zažívacího traktu. Dále v odběrech byla nalezena významná elevace tu-markerů CA19–9: 361,6 kU/l [0,8 ... 35], S_CEA: 197,9 µg/l [0,1 ... 3].

Prvotní CT vyšetření bylo zaměřeno na oblast břicha až do malé pánve s aplikací kontrastní látky (únor 2019) s nálezem nodulární změny v pravé nadledvině velikostně do 10 mm – bez patrného washoutu (v pozdní fázi mají stejnou až vyšší denzitu než v portovenozní). Nehomogenně se sytící ložiskové změny levé nadledviny, které ji nepravidelně rozšiřují až na 14 mm s podezřením na metastatický původ změn.

Při současném drobném pleurálním výpotku vpravo na zadopředním snímku hrudníku a nespécifickém zastínění v oblasti pravého plicního hilu bylo vysloveno podezření na malignitu v oblasti pravé plicé a bylo doplněno standardní CT vyšetření hrudníku a horního abdomen s kontrastem (polovina března 2019) (obrázky 1 a 2).

Byl zjištěn tumorózní infiltrát v oblasti pravého plicního hilu o rozměrech 33 × 27 × 43 mm stenózující lobární bronchus středního laloku až na 1,5 mm. Hilová i mediastinální lymfadenopatie vpravo, výpotek již nebyl neprokázán. Subfrenicky bylo patrné zvětšení obou nadled-

vin, vlevo na podkladě metastatického procesu. Následně bohužel došlo na straně pacienta k měsíčnímu zdržení k provedení bronchoskopie (začátek dubna 2019), kde vlevo i vpravo byl bronchiální strom volný a bylo zjištěno jen zneokrouhlení ústí středního lobárního bronchu s jeho mírně zaobleným, makroskopicky snad infiltrovaným limbem. Segmenty 4 a 5 byly málo patrné, stenotické. Provedeny byly excize z hloubi středního lobárního bronchu a jeho limbu na histologii s následným nátěrem kartáčku na sklo a do cytobloku.

Došetřením tkáně byly nalezeny opakovaně prokrajované vícečetné fragmenty bronchiální sliznice prostoupené formacemi adenokarcinomu grade 2, ALK – Ventana anti-ALK (D5F3) negativní, EGFR negativní, PD-L1 (22C3): membránová a cytoplazmatická 3+ u více než 50 % nádorových buněk.

Nález byl projednán v multidisciplinárním týmu KOC Nový Jičín, stanoven staging nemoci a výkonnostní stav v době diagnózy T2aN2M1b (levá nadledvina, vpravo pouze incidentalom) st. IVA, ECOG 1. Pro již aktuální možnost léčby pembrolizumabem byla zahájena tato léčba na začátku května podáním pembrolizumabu 200 mg ve třítydenním režimu.

Další léčba již probíhala zcela standardně, od 6. podání bylo pak pokračováno v terapii pembrolizumabem 400 mg v 6tydenním režimu bez projevů nežádoucích účinků, s normalizací výkonnostního stavu nemocného na ECOG 0

v odstupu již 6 týdnů od zahájení léčby a její průběh byl zobrazovacími metodami i laboratorně pravidelně monitorován. Další CT (září 2019) vykazuje výraznou částečnou odpověď v tumorózním ložisku pravé plicé, velikostní normalizací uzlin i v mediastinu, metastatické postižení levé nadledviny již nebylo diferencováno.

Na zatím posledním CT vyšetření (leden 2020) (obrázky 3 a 4) bylo je nalezeno jen pruhovité reziduum v oblasti primárního tumoru, ostatní nález již beze změn. Léčba pokračuje v posledním uvedeném dávkování. Pacientovi se stále daří velmi dobře bez projevů sledované nemoci na chronické terapii komorbidit.

Diskuze

Úhrada pembrolizumabu (6) je v České republice ze zdravotního pojištění stanovena od 1. 3. 2019. Vhodným pacientem je metastatický NSCLC (stadium IV), s vysokou expresí PD-L1 TPS ≥ 50 %, neskvamózní i skvamózní histologie, u neskvamózních NSCLC musí být vyloučeny aberace EGFR/ALK, výkonnostní stav pacienta dle ECOG 0–1, bez přítomnosti symptomatických mozkových metastáz nebo jsou metastázy adekvátně léčené a pacient splňuje standardní kritéria pro imunoterapii (kortikosteroidní léčba, autoimunitní onemocnění, laboratorní hodnoty apod.).

Náš pacient byl léčen mimo klinickou studii s aktuálně výše popsaným efektem léčby. Přes poměrně vysoký věk a komorbiditu snášel léčbu

Obr. 3. Kontrolní CT hrudníku – leden 2020 s výraznou regresí nálezu **Obr. 4.** Kontrolní CT břicha bez přítomnosti metastatického postižení levé nadledviny

výborně. Ve shodě s literárními údaji a výsledky metaanalýz klinických studií u starších nemocných nepozorujeme nižší toleranci léčby nebo vyšší počet nežádoucích účinků léčby (4).

Stárnutí se týká celého organismu s projevy poklesu funkce i v imunitní oblasti a daly by se tedy očekávat i horší výsledky léčby imunoterapií pro možnou nižší reaktivitu imunitního

systému. Nebyly však pozorovány horší výsledky léčby u starších nemocných a jiné nebo výraznější nežádoucí účinky této léčby napříč věkovému spektru léčených nemocných (6).

Závěr

Předpověď léčebného výsledku imunoterapie inhibitory PD-L1 i PD-1 je zatím stále pro-

blematická a vyžaduje další zkoumání. Přesto pro uvedené vysoké procento popsaných a v klinických studiích ověřených léčebných úspěchů, které jsme dříve nepozorovali, se stává imunoterapie nově i v kombinaci s ostatními léčebnými modalitami standardem léčby nejen v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (8).

LITERATURA

1. Brahmer J, Drake CG, 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: 3167–3175.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19).
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or

- Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1; 37(7): 537–546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8.
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31; 378(22): 2078–2092.
5. Aguilar EJ, Ricciuti B, Gainor JF, et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and very high PD-L1 expression. *Ann Oncol*. 2019 Oct; 30(10): 1653–1659.
6. Havel L. Is age limiting factor for nivolumab treatment? *Onkol Revue* 2018; 5(5): 57–59.

7. www.sukl.cz
8. Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R, et al. Immunotherapy in Older Adults With Advanced Cancers: Implications for Clinical Decision-Making and Future Research. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018; 38: 400–414.
9. Kim R, Keam B, Hahn S, et al. Firstline Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Non-small-cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. 2019 Sep; 20(5): 331–338.