

# Imunoterapie – nová naděje i pro pacienty s prognosticky nepříznivým histologickým typem karcinomu plic

**Daniel Doležal, Ondřej Fibigr**

Plicní oddělení, Krajská zdravotní, a. s., Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

Článek pojednává o nových možnostech léčby nemalobuněčného karcinomu plic v pokročilém, tedy metastazujícím stadiu. Kazuistika popisuje případ pacientky s pokročilým metastazujícím pleomorfním karcinomem plic, která byla léčena pembrolizumabem. Výsledky terapie tímto tzv. blokátorem kontrolních bodů imunitní reakce jsou zřetelné na přiložených CT scanech hrudníku. Následně jsou rozebrána indikační kritéria této terapie a naznačena možná budoucnost a širší použití imunoterapie v onkologické léčbě.

**Klíčová slova:** karcinom plic, imunoterapie, pembrolizumab.

## Immunotherapy: a new hope for patients with a prognostically unfavourable histological type of lung carcinoma

The article deals with novel treatment options for non-small cell lung carcinoma in an advanced, i.e. metastatic, stage. The case report presents a female patient with an advanced, metastatic pleomorphic carcinoma of the lung, who was treated with pembrolizumab. The results of treatment with this immune checkpoint inhibitor are apparent on the enclosed chest CT scans. Also discussed are the indication criteria for this treatment as well as the possible future and a more widespread use of immunotherapy in oncological settings.

**Key words:** lung carcinoma, immunotherapy, pembrolizumab.

## Úvod

Incidence rakoviny plic v České republice je stále velmi vysoká, podle údajů ÚZIS činila v r. 2016 u mužů 86,2/100 000 obyvatel a u žen 42,9/100 000 obyvatel (1). V ČR je mezi zhoubnými novotvary na 3. místě v incidenci u mužů i u žen a na 1. místě v mortalitě u mužů i u žen (1). U lokálně pokročilých a metastazujících stadií rakoviny plic je střední doba přežití při léčbě chemoterapií přibližně 10 měsíců. Prodlužování této doby o měsíce a někdy i roky má na svědomí moderní léčba, ať už cílená léčba u nádorů s řídícími mutacemi nebo imunoterapie (2).

Zhoubné nádory plic dělíme tradičně na dva hlavní histologické typy, těmi jsou malobuněčný karcinom plic (SCLC – small cell lung cancer) a nemalobuněčný karcinom plic

(NSCLC – non-small cell lung cancer), kam řadíme především plicní adenokarcinom, skvamózní karcinom a velkobuněčný plicní karcinom. Histologická klasifikace karcinomů plic je však mnohem rozmanitější a některé typy se vyskytují vzácněji, poslední revize byla vydána v roce 2015 (WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart) (3).

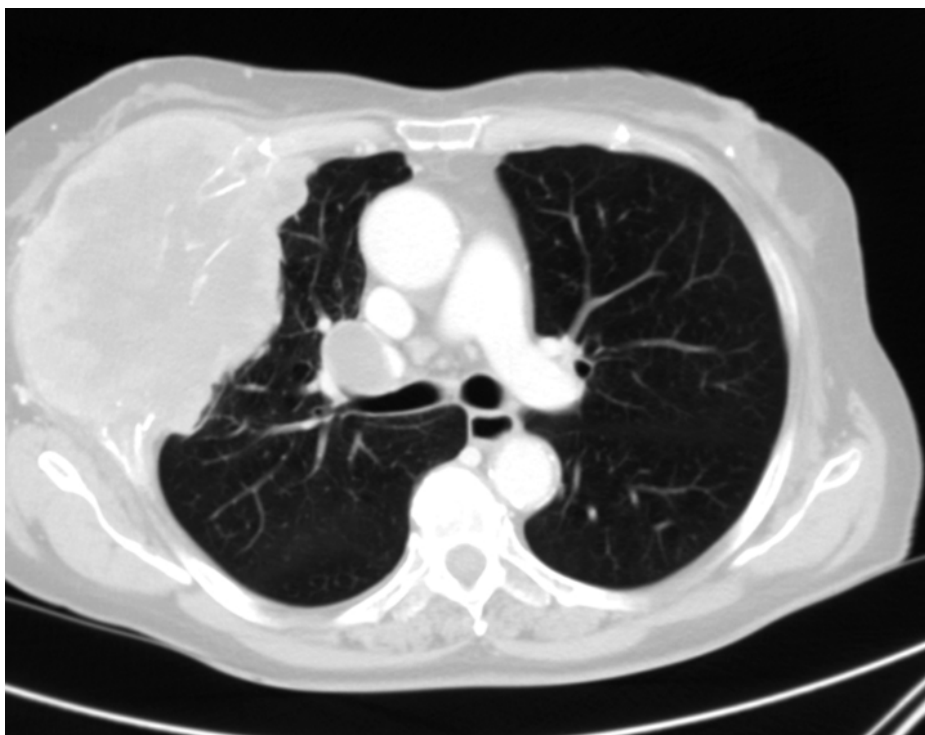
## Pleomorfní karcinom plic

Pleomorfní karcinom plic je vzácný maligní plicní tumor dříve řazený do skupiny adeno-skvamózních karcinomů. Dle poslední klasifikace WHO z r. 2015 řadíme pleomorfní karcinom do skupiny sarkomatoidních karcinomů spolu s větrobuněčným, obrovskobuněčným karcino-

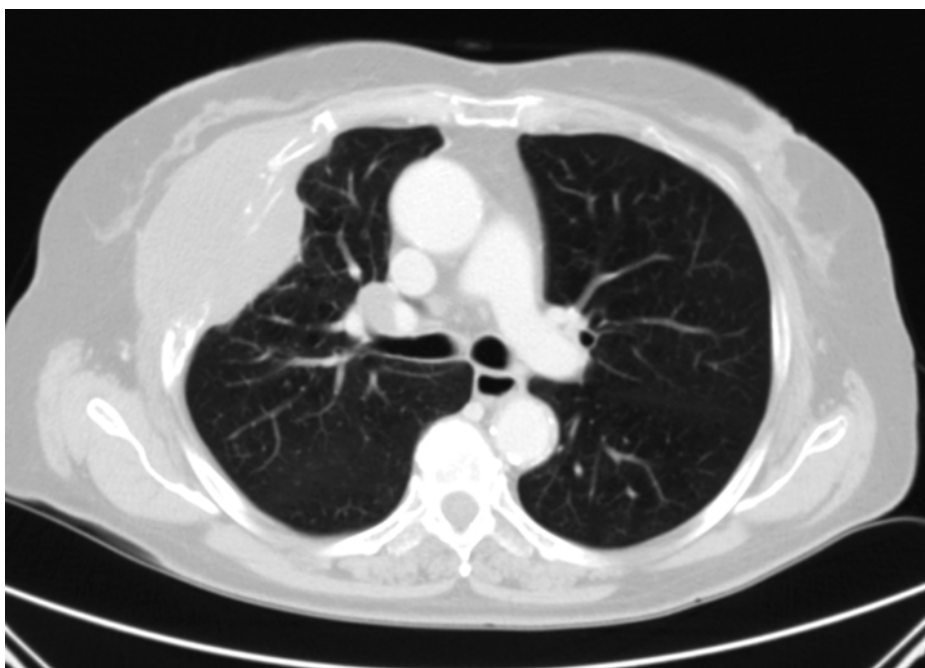
mem, karcinosarkomem a plicním blastomem (3, 4). Incidence pleomorfního karcinomu je odhadována na 0,1 až 0,4 % všech plicních karcinomů. Nádor je podle dosavadních údajů považován za onemocnění s výrazně špatnou prognózou, horší než u většiny jiných typů nemalobuněčného plicního karcinomu. Jedinou možností léčby u pokročilých stadií tohoto onemocnění byla donedávna paliativní chemoterapie, avšak s nepříliš povzbudivými výsledky (5). Některé studie popisují progresi onemocnění již během první linie chemoterapie u více než poloviny sledovaných pacientů a u všech pacientů v průběhu druhé linie léčby (6, 7).

Nadějnější výsledky léčby metastazujícího pleomorfního karcinomu plic by mohla přinést moderní imunoterapie, konkrétně léky inhibující

**Obr. 1.** CT scan hrudníku pacientky těsně před zahájením léčby; objemná, nehomogenní expanze v pravé plicí a měkkých tkáních hrudní stěny, s osteolytickou destrukcí zavzatého 4.–6. žebra ve střední a přední axilární čáře, největší vel. 138 × 93 mm



**Obr. 2.** CT scan hrudníku pacientky, 3 měsíce od zahájení terapie (po 4. cyklu léčby); značná regrese velikosti nehomogenní měkkotkáňové expanze hrudní stěny vpravo, v okolí osteolyticky destruovaných žebér a v plicním parenchymu přilehlé plicě, vel. 104 × 62 mm



kontrolní body imunitní reakce, v běžné klinické praxi doposud především preparáty pembrolizumab a nivolumab a u vybraných pacientů s průkazem řídicích mutací může i zde být vhodná terčová léčba tyrosinkinázovými inhibitory (8).

### Moderní imunoterapie – blokátory kontrolních bodů

### imunitní reakce (checkpoint inhibitory)

Východiskem pro rozvoj tohoto typu imunoterapie se stal objev tzv. kontrolních bodů imunitní reakce. Nádorové buňky jsou schopné uniknout kontrole lymfocytů tím, že si dokáží efektivní imunitní odpověď na úrovni těchto kontrolních bodů vypnout. Jedním z těchto me-

chanismů je interakce proteinu programované buněčné smrti – PD 1 – na povrchu imunitních buněk s ligandem PDL 1 exprimovaným nádorovou buňkou. Nová léčiva, tzv. checkpoint inhibitory, jsou schopná vázat se na PD 1 a tím blokovat vypnutí lymfocytů (9).

### Kazuistika

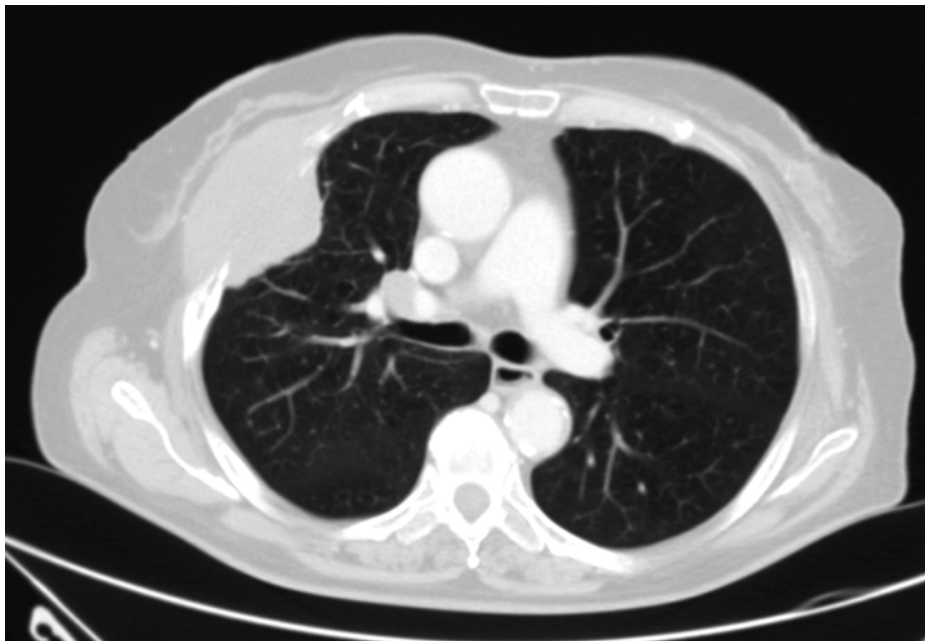
71letá pacientka byla odeslána praktickým lékařem k dovyšetření suspektního plicního tumoru vpravo. Podezření bylo vysloveno na základě hmatného tumoru na hrudní stěně ventrálně vpravo a nálezů na CT hrudníku, na kterém byla radiologem popsána cystická expanze v průběhu 4. žebra vpravo s infiltrací hrudní stěny a přilehlé pravé plicě vel. 74 × 57 × 75 mm, ložisko parakardiálně vlevo velikosti 38 × 21 mm (později u nás vyhodnocené jako lipom) a dále i expanzivní rozšíření levé nadledviny v oblasti junkce velikosti 23 × 19 mm, podezřelé z metastatického procesu. V diferenciální diagnostice připadal v úvahu nádor hrudní stěny či měkkých tkání.

Pacientka přiznala kouření přibližně 5 cigaret denně po dobu 40 let. Léčí se s vysokým krevním tlakem a dyslipidemií. Nebyla u ní prokázána autoimunitní choroba, neléčí se s poruchou štítné žlázy, ani s cukrovkou. V době diagnózy a začátku léčby byla pacientka ve velmi dobrém klinickém stavu (ECOG PS 1).

Pacientce byla za hospitalizace provedena transpirietální punkční biopsie primárního ložiska pod ultrasonografickou kontrolou. K upřesnění stagingu pak provedena ještě punkce axilární uzliny vpravo. Z obou odebraných vzorků odečetl patolog histologicky struktury níže diferencovaného karcinomu s imuno-histochemickým profilem odpovídajícím pleomorfnímu karcinomu. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nemalobuněčný karcinom plic, bylo doplněno vyšetření aktivačních mutací genu EGFR (Epidermal growth factor receptor), přestavby genu ALK (anaplastic lymphoma kinase) a exprese PD-L1. Žádná mutace genu EGFR prokázána nebyla, stejně tak přestavba genu ALK. Míra exprese PD-L1 ve vyšetřovaném vzorku tkáně byla 80 %.

Před zahájením léčby byla doplněna stagingová vyšetření. CT mozku vyloučilo metastatické poškození CNS, vzhledem k většímu časovému odstupu od prvního CT bylo provedeno nové CT hrudníku a horního břicha (obrázek 1), které ukázalo progresi primárního tumoru pravé plic s infiltrací hrudní stěny, destrukcí 4.–6. žebra

**Obr. 3.** CT scan hrudníku pacientky, 6 měsíců od zahájení terapie (po 8. cyklu léčby); tumor horního laloku a hrudní stěny vpravo má trnasverzální rozměry 94 × 50 mm, (kraniokaudálně 78 mm)



a propagací do podkoží velikosti 138 × 93 mm, dále objemné metastatické postižení lymfatické uzliny v pravé axile, zvětšení supraklavikulární a hilové lymfatické uzliny vpravo, expanze v levé nadledvině byla vyhodnocena jako jistá metastáza. Dle 8. vydání TNM klasifikace se tedy jednalo o T4N3M1c – IVB stadium onemocnění.

Při výběru onkologické léčby byla preferována imunoterapie pembrolizumabem v monoterapii v dávce 200 mg každé 3 týdny nitrožilně v pomalé infuzi. Imunoterapie byla indikována především pro dobrý klinický stav pacientky (performance status 1), vysokou expresi PD-L1 (nad 50%) a tedy předpokládaný lepší léčebný efekt, respektive delší dobu do progresu s menším množstvím nežádoucích účinků oproti chemoterapii. (8) Dle negativních výsledků vyšetření mutací genu pro EGFR a přestavby genu ALK nebyla pacientka kandidátkou cílené biologické léčby tyrosinkinázovými inhibitory.

Pacientka během prvních 4 cyklů léčby neprodělala žádný z nežádoucích účinků imunoterapie, mezi které patří především imunitně podmíněné nežádoucí účinky – pneumonitida, tyreopatie, kolitida, pankreatitida či jiné endokrinopatie. Léčebná odpověď po 3 měsících je patrná na obrázku 2, kde vidíme parciální regresi primárního tumoru, dále došlo k zmenšení metastaticky postižené lymfatické uzliny v pravé axile i metastázy v levé nadledvině.

Pro velmi dobrou snášenlivost terapie, uspokojivou léčebnou odpověď a delší dojezdovou

vzdálenost pacientky na pravidelnou léčbu, byla upravena dávka a frekvence podávání pembrolizumabu na 400 mg každých 6 týdnů (10, 11). Pacientka velmi dobře toleruje i tento léčebný režim. Na kontrolním CT hrudníku a horního břicha po dalších 3 měsících léčby (obrázek 3) trvá parciální regrese onemocnění.

### Pembrolizumab – imunoterapie nemalobuněčného plicního karcinomu

Pembrolizumab je humanizovaná protilátka třídy IgG4 proti receptoru PD-1 (receptor programované smrti 1) na povrchu aktivovaných efektorových T-lymfocytů. Tím, že se pembrolizumab naváže na receptor PD-1, zabrání interakci T-lymfocytů s ligandy (PD-L1 a PD-L2), což vede k narušení imunosupresivní funkce PD-1 receptoru. Nádorové buňky, které mají na svém povrchu tyto ligandy (PD-L1), působí inhibičně na cytotoxické T-lymfocyty a tím se vyhýbají protinádorové imunitní odpovědi. Tento způsob regulace patří mezi tzv. kontrolní body imunitní reakce (immune checkpoints) (12).

Pembrolizumab je indikován v léčbě metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic s expresí PD-L1  $\geq 50\%$  v první linii léčby u pacientů v dobré výkonnostní stavu (ECOG PS 0–1) při negativitě prediktivních markerů léčby TK inhibitory – mutací genu ALK a EGFR (8, 12).

Dále bylo ve studii Keynote-021 prokázáno zvýšení četnosti odpovědi na kombinovanou lé-

bu pembrolizumabem s chemoterapií (platinový derivát + pemetrexed) proti samotné chemoterapii u pacientů s metastazujícím neskvamózním nemalobuněčným karcinomem plic. Delší přežívání pacientů bylo prokázáno i u podávání pembrolizumabu v kombinaci s platinovým derivátem a paclitaxelem u metastazujícího skvamózního plicního karcinomu u dosud neléčených pacientů proti samotné chemoterapii (13).

U pacientů, kteří již byli léčeni chemoterapií a došlo k progresi onemocnění po ukončení léčby (a mají expresi PD-L1 ve vyšetřeném plicním karcinomu rovno nebo větší 1% a současně negativní prediktivní markery terčové léčby) může být podáván pembrolizumab ve II. linii léčby (14).

Pembrolizumab má v onkologii mnohem širší využití, než je jen léčba metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic. Uplatňuje se v první linii terapie pokročilého maligního melanomu (metastazující či inoperabilní stadium), případně jako adjuvantní terapie u tohoto onemocnění ve stadiu III. Dále pak v léčbě pokročilého uroteriálního karcinomu, skvamózních karcinomů hlavy a krku, karcinomu ledviny a dalších (12).

Pembrolizumab se podává nitrožilně v pomalé infuzi v dávce 200 mg každé 3 týdny, případně v dávce 400 mg každých 6 týdnů (10, 11, 12).

Ačkoliv je podávání pembrolizumabu obecně lépe snášeno než podávání chemoterapie, vyskytují se zde také nežádoucí účinky s různou mírou závažnosti. Mezi nejčastější hlášené nežádoucí účinky u pacientů sledovaných ve studiích byla únava, vyrážka, nauzea, průjem a pruritus. Mezi závažnější nežádoucí účinky patří ty imunitně podmíněné, kam řadíme pneumonitidy, hyperthyreózu, tyreoiditidu, adrenální insuficienci, diabetes mellitus 1. typu, srdeční arytmie, kolitidu, pankreatitidu, kožní projevy, abnormální jaterní testy a další (12).

V České republice je podávání pembrolizumabu v monoterapii v první linii léčby hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění maximálně v rozsahu 35 cyklů u pacientů s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (při negativitě ALK a EGFR) s expresí PD-L1  $\geq 50\%$  ve vyšetřené biopsii. Podávání tohoto léku v první linii s chemoterapií (u exprese PD-L1  $\geq 1\%$ ) a v druhé linii léčby zatím hrazeno není.

### Diskuze

V kazuistickém sdělení byl probrán případ pacientky, s diagnostikovaným lokálně

pokročilým metastazujícím pleomorfním karcinomem plic, která by bez podávání imunoterapie měla malou pravděpodobnost příznivé léčebné odpovědi a velmi špatnou prognózu doby přežití. Jak bylo demonstrováno na CT scanech po 3 a 6 měsících léčby pembrolizumabem, došlo k významné parciální odpovědi na léčbu, a to v tomto případě bez jakýchkoliv nežádoucích účinků. Imunoterapie se stává

běžnou praxí léčby konkrétních typů pokročilých, metastazujících karcinomů plic a je nadějí na dobrý léčebný výsledek, s významným prodloužením doby přežití, i u pacientů s prognosticky nepříznivými histologickými typy onemocnění.

V České republice stále brání širšímu podávání imunoterapie omezení úhrady plátcí zdravotní péče (tzv. indikační omezení úhrady).

Proces překonávání těchto bariér je zdoluhavý a náročný, což jistě souvisí s vysokou cenou těchto preparátů. Budoucnost imunoterapie nádorových onemocnění bude pravděpodobně bohatá, tato léčba má ambice v některých případech nahradit chemoterapii, v některých případech stát se v kombinaci s chemoterapií či jinými léčebnými modalitami (např. radioterapií) zásadní součástí léčebného plánu.

## LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Národní zdravotnický informační systém (NZIS), Národní onkologický registr (NOR), Novotvary 2016, dostupné z: <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/novotvary2016.pdf>.
2. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014; 84: 13–22.
3. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, France, 2003.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart; Lyon, France, 2014.
5. Chang YL, Lee YC, Shih JY, et al. Pulmonary pleomorphic (spindle) cell carcinoma: peculiar clinicopathologic manifestations different from ordinary non-small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2001; 34: 91–97.
6. Rossi GCA, Sturn N, Migaldi M, et al. Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 11–24.
7. Bae HM, Min HS, Lee SH, et al. Palliative chemotherapy for pulmonary pleomorphic carcinoma. *Lung Cancer* 2007; 58: 112–125.
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Andrew MD, Robinson G, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer November 10, 2016, *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833.
9. Krákorová G, Teřl M, Pešek M. Imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic. *Remedia*. [online]. 2017. Dostupné z: <http://www.remedia.cz>.
10. FDA Accepts Merck's Supplemental Biologics License Applications for KEYTRUDA® (pembrolizumab) Six-Week Dosing Schedule for Melanoma and Multiple Other Indications. Merck. Published July 9, 2019. <https://bit.ly/2LbQtG5>. Accessed July 9, 2019.
11. Lala M, Li M, Sinha V, de Alwis D, et al. A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation. *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl; abstr 306). doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.3062.
12. Keytruda 50 mg plv. inf., souhrn údajů o přípravku, dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).
13. Paz-Ares L, Alexander Luft MD, David Vicente MD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer, November 22, 2018, *N Engl J Med* 2018; 379: 2040–2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865
14. Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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. Alexander M, Ko B, Lambert R, Gadgil S, Halmos B. The evolving use of pembrolizumab in combination treatment approaches for non-small cell lung cancer, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2020; 14: 2, 137–147. DOI: 10.1080/17476348.2020.1702526