

Monoterapie pembrolizumabem v první linii léčby u nemalobuněčného karcinomu plic s vysokou expresí PD-L1 $\geq 50\%$

Gabriela Krákorová¹, Jan Baxa²

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, Fakultní nemocnice Plzeň

²Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice Plzeň

Správná volba léčby u pacienta s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) je v současné době personalizovaná. Vychází z histologického subtypu NSCLC (skvamózní, neskvamózní), z výsledku exprese PD-L1 v nádoru a u neskvamózní histologie také z výsledku genetického vyšetření – mutací EGFR, ALK, ROS1 a BRAF. U nádorů s vysokou expresí PD-L1 $\geq 50\%$ (a u adenokarcinomů po vyloučení senzitivních mutací) je preferována do 1. linie léčba imunoterapií, pembrolizumabem. Autoři předkládají kazuistiku pacienta s generalizovaným adenokarcinomem plic, léčeným pembrolizumabem, u kterého byla zaznamenána při léčbě parciální odpověď. Zároveň se ale manifestovaly neurologické příznaky, které byly primárně podezřelé z nežádoucího účinku imunoterapie. Dle provedeného vyšetření MR mozku byly potíže vyhodnoceny jako nejspíše vazogenní edém po stereotaktické radioterapii mozkové metastázy. Autoři zmiňují problematiku vedení diagnostiky a léčby potenciálního nežádoucího účinku v době pandemie COVID-19.

Klíčová slova: nemalobuněčný karcinom plic, imunoterapie, pembrolizumab, PD-L1, PD-1.

Monotherapy with pembrolizumab in the first-line treatment of non-small cell lung cancer with a high expression of PD-L1 $\geq 50\%$

The current approach to treatment selection in a patient with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) is personalized. It is based on the histological subtype of NSCLC (squamous, non-squamous), the result of tumour PD-L1 expression, and, in non-squamous histology, on the result of genetic testing, i.e. EGFR, ALK, ROS1, and BRAF mutations. In tumours with a high expression of PD-L1 $\geq 50\%$ (and in adenocarcinomas in the absence of sensitive mutations), treatment with immunotherapy with pembrolizumab is preferred in the first line. The authors report a case of a patient with generalized lung adenocarcinoma treated with pembrolizumab in whom a partial response to treatment was observed. At the same time, however, neurological symptoms developed, primarily suspected to be an adverse reaction to immunotherapy. According to a brain MRI scan, the findings were evaluated to be most likely vasogenic oedema following stereotactic radiotherapy of the brain metastases. The authors discuss the issue of diagnosing and managing potential adverse events during the time of the COVID-19 pandemic.

Key words: non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, PD-L1, PD-1.

Úvod

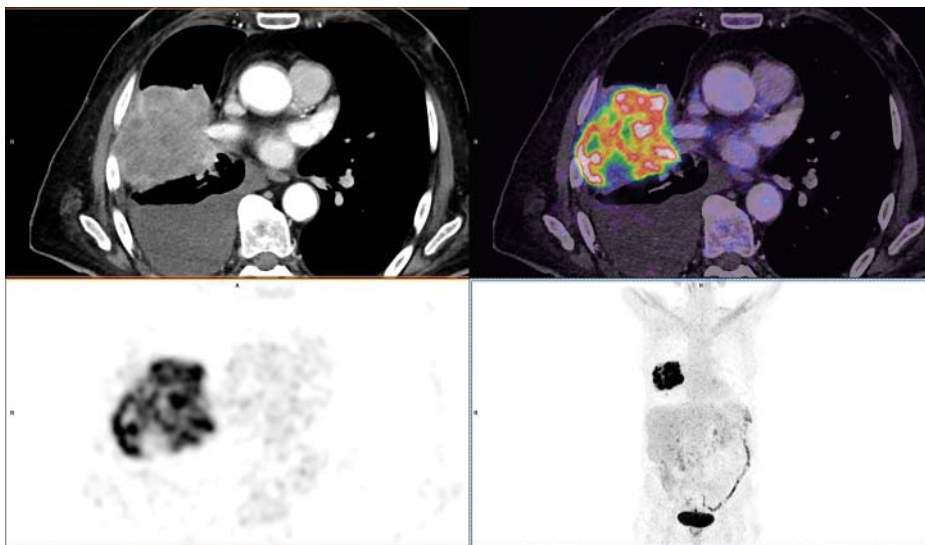
Správná volba léčby u pacienta s metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) je v současné době plně individualizovaná (personalizovaná), ušitá na míru všem zásadním charakteristikám nádoru u daného pacienta. Stanovení léčby vychází z histolo-

gického subtypu NSCLC (skvamózní, neskvamózní), z výsledku exprese PD-L1 v nádoru a u neskvamózní histologie také z výsledku genetického vyšetření – mutací EGFR, ALK, ROS1 a BRAF (1, 2, 3).

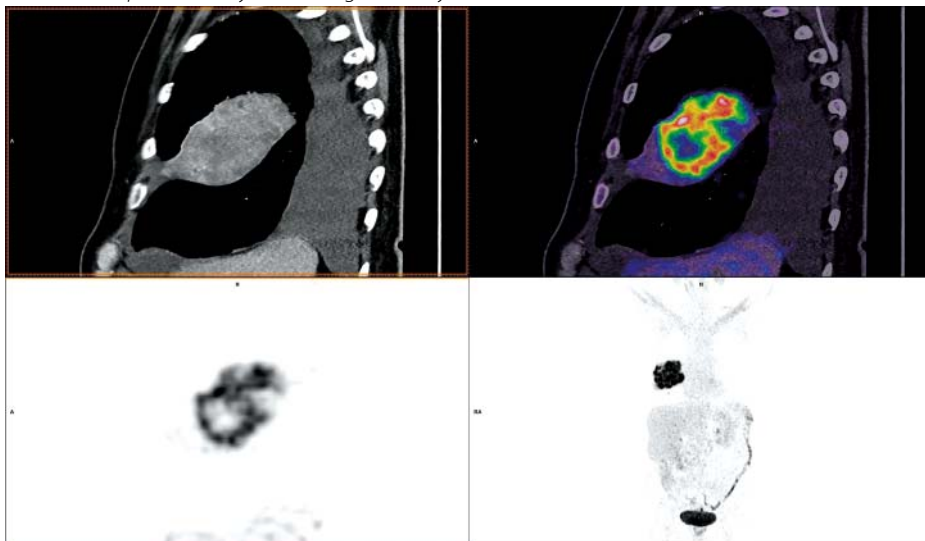
Imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce se v léčbě metastazujícího ne-

malobuněčného karcinomu plic pevně etablovala. U nemocných s vysokou expresí PD-L1 (ligandu proteinu programované buněčné smrti 1, PD-1, programmed cell death-1) nad 50% je možné indikovat pembrolizumab v monoterapii (viz dále). V této indikaci je také pembrolizumab v ČR hrazen ze zdravotního pojištění.

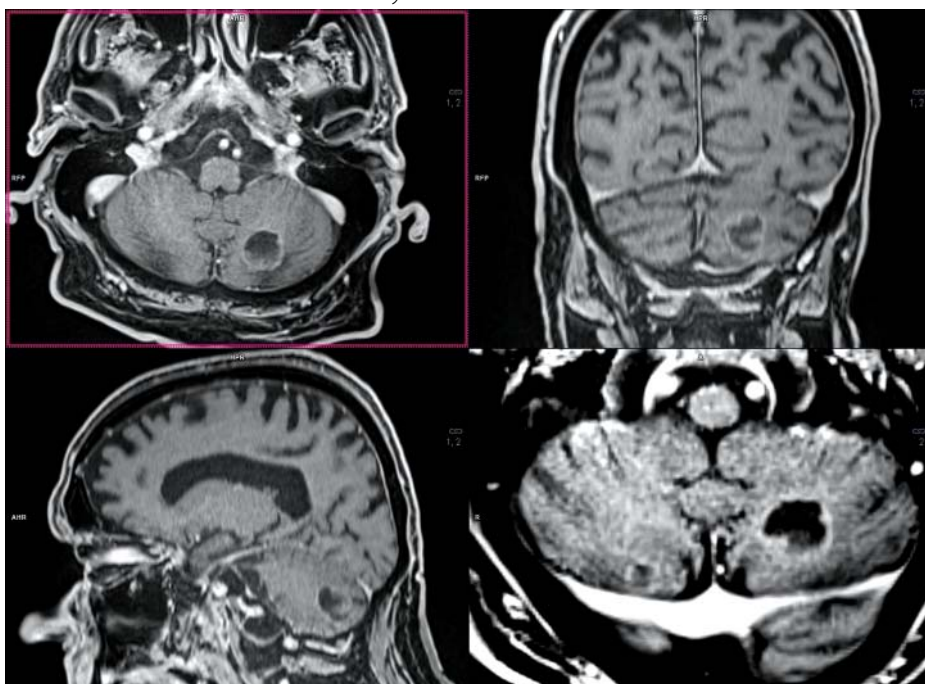
Obr. 1. Vstupní PET/CT vyšetření – axiální řezy a celotělové PET – hypermetabolický infiltrát středního laloku, prorůstající do horního laloku, pleurální výpotek vpravo



Obr. 2. Vstupní PET/CT vyšetření – sagitální řezy a celotělové PET



Obr. 3. MR mozku – 2 mozkové metastázy



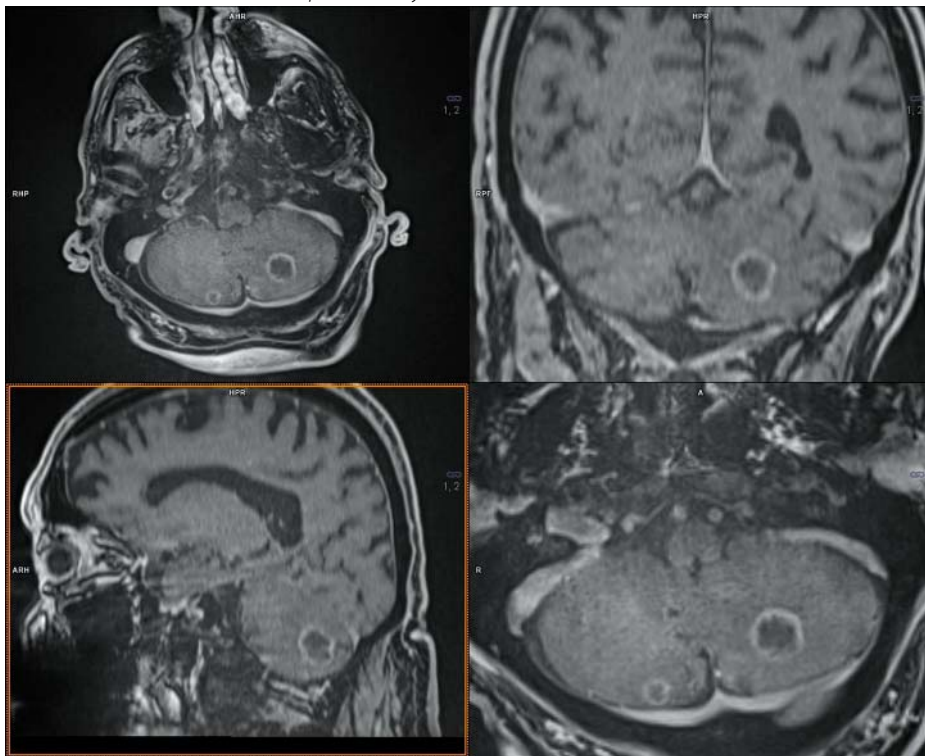
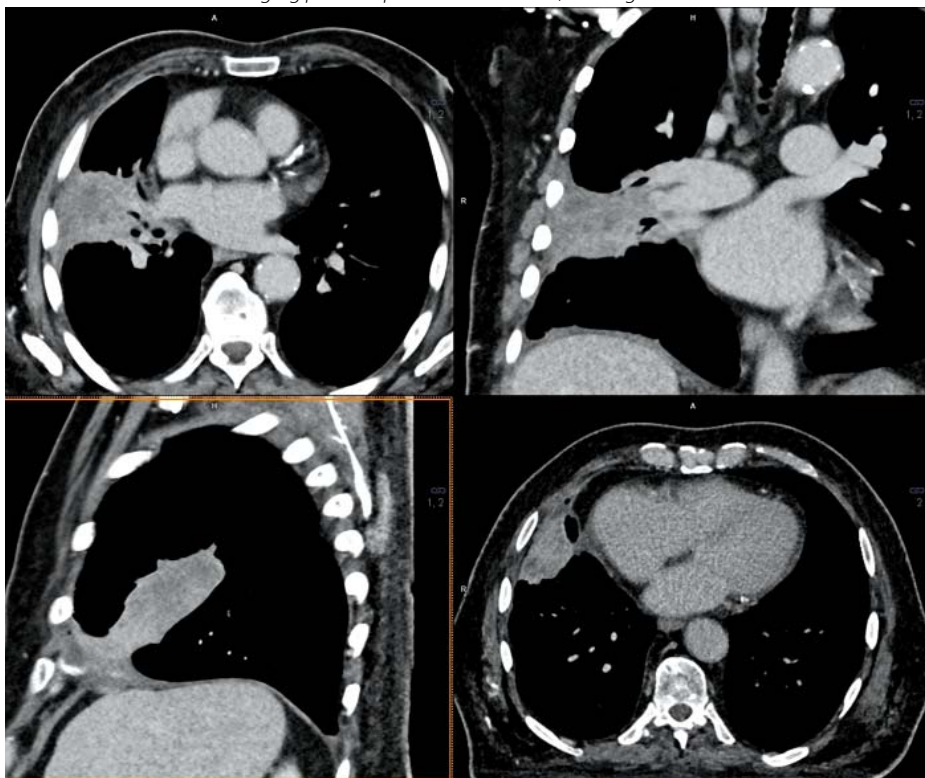
U pacientů s nižší expresí (respektive bez ohledu na výši exprese PD-L1) je indikována kombinace chemoterapie a imunoterapie. Kombinaci tedy lze podat i v případech vysokých expresorů. Guidelines ESMO ale pro tyto nemocné preferují jako první volbu monoterapii pembrolizumabem (2).

Pembrolizumab v 1. linii léčby

Pembrolizumab je monoklonální humanizovaná protilátka proti proteinu programované buněčné smrti 1, PD-1 (programmed cell death 1). U pacientů s NSCLC je indikován v 1. linii léčby metastazujícího onemocnění; v případě exprese PD-L1 nad 50% se doporučuje použití pembrolizumabu v monoterapii. Dávkování pembrolizumabu je 200 mg i.v. à 3 týdny. Tato indikace vychází z výsledků studie fáze III, KEYNOTE-024 (4). V prvním rameni byl podáván pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny (až 2 roky), ve druhém rameni 4–6 cyklů standardního platinového dubletu. Ve všech parametrech účinnosti prokázal pembrolizumab vyšší efektivitu – přežití bez progresu, (progression-free survival PFS, hazard ratio (HR) 0,5; 95% konfidenční interval (CI) 0,37–0,68; $P < 0,001$), celkové přežití (overall survival, OS, HR 0,6; 95% CI 0,41–0,89; $P = 0,005$), i frekvence léčebných odpovědí (overall response rate, ORR 45% versus 28%). Bezpečnost a kvalita života byla rovněž vyšší v rameni s pembrolizumabem. Pozitivní efekt pembrolizumabu byl ještě více vyjádřen s delší dobou sledování (5). Medián celkového přežití (medián OS, mOS) – mOS byl v rameni s pembrolizumabem dvojnásobný ve srovnání se standardní chemoterapií (30 měsíců versus 14 měsíců).

Cílem kazuistiky je poukázat na to, že je zásadní při stanovení optimální léčby metastazujícího karcinomu plic mít k dispozici nejen přesnou histologickou diagnózu, ale i stanovení exprese PD-L1. U neskvamózní nebo smíšené histologie pak i vyšetření mutací, zejména EGFR a ALK. Uvedená testování by měla patologem prováděna reflexně, při stanovení diagnózy (6). Podmínkou vyšetření exprese PD-L1 je přítomnost alespoň 100 buněk ve vzorku. Lze použít jak histologický preparát, tak cytoblok. Vyšetření exprese PD-L1 ve výpotech není možné.

Dále kazuistika dokládá velice dobrý efekt léčby pembrolizumabem v 1. linii léčby u pacienta s nemalobuněčným karcinomem plic. A v neposlední řadě upozorňuje na nutnost peč-

Obr. 4. Kontrolní MR mozku – stp. ozáření CyberKnife**Obr. 5.** CT hrudníku – restaging při léčbě pembrolizumabem, 35% regrese nálezu

livého vyhodnocení symptomů, které by mohly znamenat nežádoucí účinek imunoterapie. V tomto případě je totiž zásadní léčbu přerušit a pro dobré zvládnutí vážnějších nežádoucích účinků včas zahájit léčbu systémovými kortikosteroidy. Na jednu stranu jsou kortikosteroidy a jejich včasné nasazení často i život zachraňující,

na druhé straně jejich neuvážené nasazení v době pandemie onemocnění COVID-19 může mít i důsledky devastující.

Kazuistika

Nemocný muž, polymorbidní, 74 let, byl v říjnu 2019 přijat na Kliniku pneumologie a fti-

zeologie FN Plzeň k dovyšetření suspektního tumoru středního plicního laloku. Nemocný měl chronickou ischemickou chorobu srdeční po zavedení stentu do koronárních tepen pro stenózu. Léčil se s fibrilací síní, diabetem mellitem, hypercholesterolemií. Byl chronický kuřák, s náloží 72 krabičkoroků. Pacient udával od června váhový úbytek 10 kg, časté pády bez ztráty vědomí, zhoršení kognitivních funkcí, po celou dobu byl bez dušnosti a bez bolestí. Na PET/CT trupu (obrázky 1, 2) byl zjištěn hypermetabolický infiltrát, prostupující střední plicní lalok a vrůstající do horního laloku, mezi 5. a 6. žebrem bylo podezření na infiltraci mezižebních svalů a další uzel v dolním laloku pravé plic. Dále byl přítomen mohutný pravostranný pleurální výpotek. Byla provedena hrudní drenáž. Drén odvedl jednorázově 1 litr hemoragického výpotku, opakovaně byl výpotek bez průkazu maligních buněk. Pro přítomnou hyperkalcemii (3,2 mmol/l) byly podávány bisfosfonáty, s úpravou kalcemie.

Na MR mozku (obrázky 3) byla zjištěna infratentoriálně dvě drobná ložiska metastatického charakteru s centrální nekrózou, větší v levé mozečkové hemisféře, v pravé drobnější, bez významného expanzivního chování. Kortikoidy u nemocného nebyly iniciálně nasazovány. Následně proběhlo stereotaktické ozáření Leksellovým gama nožem v Praze, v Nemocnici Na Homolce. Z bronchoskopie byl z postiženého středního bronchu verifikován cytologicky i histologicky dlaždicový karcinom. Tumor byl stážován T4N0M1c, st. IVB. V nádoru byla zjištěna vysoká pozitivita exprese PD-L1 – 60 %.

S ohledem na dobrou kvalitu života a expresi PD-L1 nad 50 % byl u nemocného indikován pembrolizumab v monoterapii, v dávce 200 mg i. v. a 3 týdny. Nemocný absolvoval celkem 4 dávky pembrolizumabu, do 02/2020. V 02/2020 proběhl restaging pomocí CT hrudníku a MR mozku. Byla zjištěna parciální remise onemocnění, s 35% regresí dle RECIST (obrázek 5). Nemocný nadále vykonával lehkou práci, byl bez bolestí, zmírnila se mu dušnost, pleurální výpotek se nedoplňoval. V 03/2020 se u něho nově rozvinuly polykací potíže a poruchy řeči (smazaná řeč). Kontrolní MR mozku (obrázek 4) 03/2020 prokázalo rovněž zmenšení mozkových metastáz, s vazogenním edémem, vs. po léčbě Leksellovým gamanožem. Jiná nová léze nebyla prokázána. Bylo plánováno kontrolní MR mozku a vyšetření neurologem.

Vzhledem k pandemii onemocnění COVID-19 kontrolní MR mozku v 04/2020 neproběhlo, ani vyšetření neurologem. Léčba pembrolizumabem je t.č. pozastavena. S nemocným jsme v telefonickém kontaktu, aktuálně se jeho potíže nezhoršují. S ohledem na probíhající pandemii COVID-19 jsme léčbu kortikosteroidy nezahajovali. Kloníme se k tomu, že se spíše nejedná o nežádoucí účinek pembrolizumabu, ale o edém mozku po stereotaktické radioterapii.

Na přesné zhodnocení vývoje stavu si však musíme ještě počkat.

Závěr

Pro volbu léčby první linie nemalobuněčného karcinomu plic je zásadní znát mutační status (EGFR, ALK, event. ROS1 a BRAF) a vždy rovněž expresi PD-L1. V současné době je již v ČR u vysokých expresorů PD-L1, 50 % a výše hrazena do první linie léčba pembrolizumabem v monote-

ripi. Jak dokládá výše uvedená kazuistika, jedná se o vysoce efektivní léčbu. Důležité je dobře monitorovat a vyhodnocovat jak efekt léčby, tak i případné imunitně podmíněné nežádoucí účinky. V případě našeho nemocného jsme podezření na neurologickou symptomatologii vyhodnotili jako nejspíše obraz edému mozku po stereotaktickém ozáření metastáz a v období pandemie COVID-19 jsme kortikosteroidní léčbu neindikovali.

LITERATURA

1. NCCN guidelines. Non-small cell lung cancer. dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nsc_l_blocks.pdf, vyhledáno dne 10. 3. 2020.
2. ESMO guidelines. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostupné z: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>, vyhledáno dne 10. 3. 2020.
3. Modrá kniha České onkologické společnosti, dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/18.pdf>, vyhledáno dne 10. 3. 2020.
4. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG 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.
5. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson A et al. OA 17.06 updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS 50 %. *J Thorac Oncol* 2017; 12: S1793–S1794.
6. Společnost českých patoložů ČLS JEP. Konsenzus týkající se metodického aspektu vyšetřování a reportování exprese PD-L1, dostupné z: <http://www.patologie.info/standardy/28>. Vyhledáno dne 22. 3. 2020.