

Imunoterapie pokročilého plicního a duplicitního uroteliálního karcinomu – první zkušenosti

Tomáš Vlášek

Onkologické oddělení, Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav

Imunoterapie je metoda, která je v onkologii známa desítky let. Dodnes se používá specifická imunoterapie (např. BCG vakcína v léčbě nádorů močového měchýře). Dříve používaná nespecifická imunoterapie byla efektivní zvláště u adenokarcinomu ledviny a maligního melanomu (interferony, interleukin – 2). Nověji se používají molekuly, které jsou cílené na tzv. kontrolní body imunitní reakce. Zvýšila se efektivita léčby a rozšířilo spektrum onkologických diagnóz, u kterých byla zaznamenána terapeutická účinnost. Patří mezi ně také pokročilý nemalobuněčný plicní karcinom. Kazuistika popisuje takový případ se souběžným výskytem duplicitního karcinomu močového měchýře.

Klíčová slova: imunoterapie, pembrolizumab, nemalobuněčný plicní karcinom, uroteliální karcinom.

Immunotherapy for synchronous advanced lung cancer and urothelial carcinoma: initial experience

Immunotherapy is a method that has been known in oncology for decades. Specific immunotherapy has been used until present day (e.g. the BCG vaccine in treating bladder cancer). The previously used non-specific immunotherapy was effective particularly in renal adenocarcinoma and malignant melanoma (interferons, interleukin – 2). More recently, molecules that are targeted at immune checkpoints have been used. Treatment efficacy has increased and the spectrum of cancer diagnoses for which therapeutic efficacy was noted has expanded. These also include advanced non-small cell lung cancer. The case report describes such a case of synchronous double cancer of the lung and the urinary bladder.

Key words: immunotherapy, pembrolizumab, non-small cell lung cancer, urothelial carcinoma.

Úvod

Metastazující bronchogenní karcinom je inkurabilní onemocnění. Nechirurgická léčba spočívá na paliativní radioterapii a systémovou chemoterapii, kdy v průběhu let konstatujeme jen malé zlepšení léčebných výsledků. Delší dobu se používá cílená léčba a ještě nověji imunoterapie, která může selektovaným nemocným přinést zlepšení intervalu do progresu i celkového přežití. Za efektivní a specifické imunoterapeutické cíle jsou považovány kontrolní body imunitní reakce. Značná pozornost je věnována inhibiční dráze PD-1/PD-L1, tj. dráze programované buněčné smrti. Imunoterapie je založena na přítomnosti PD-1 receptorů na různých typech imunitních buněk. Nádorové buňky mohou ex-

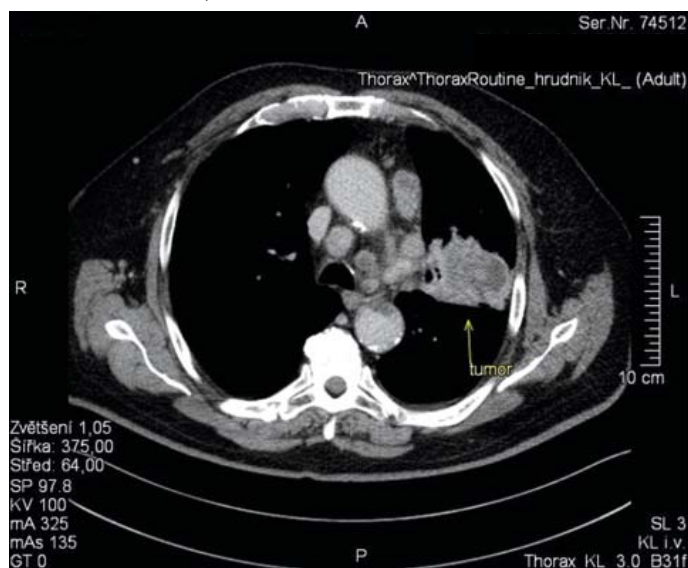
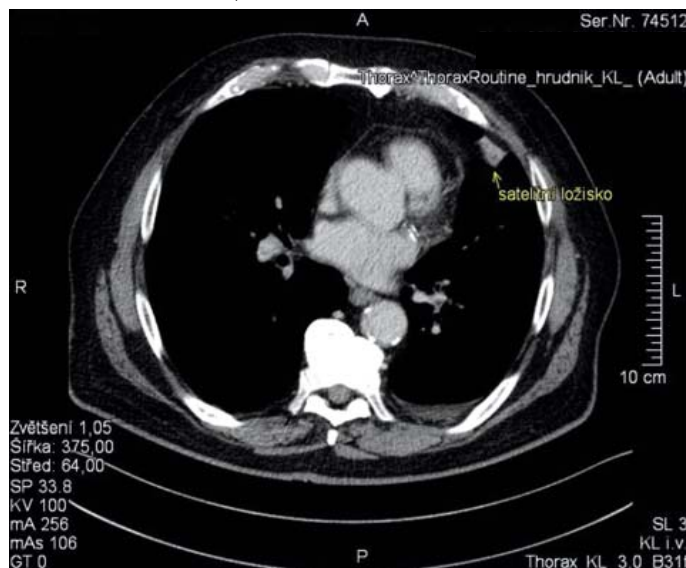
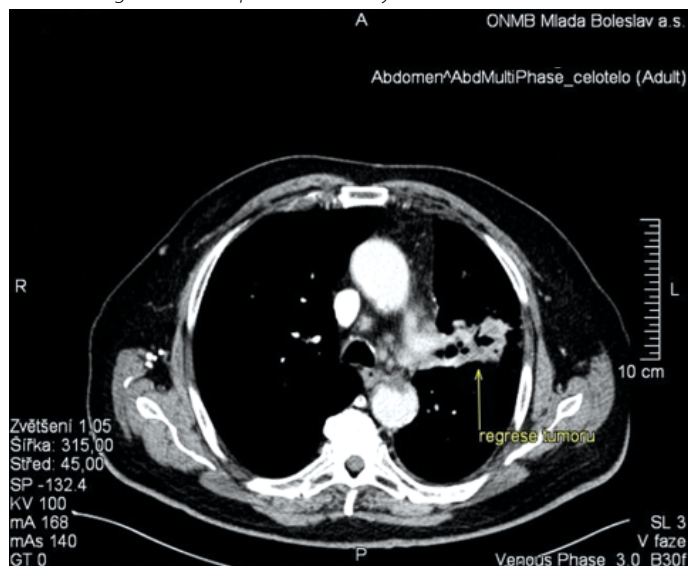
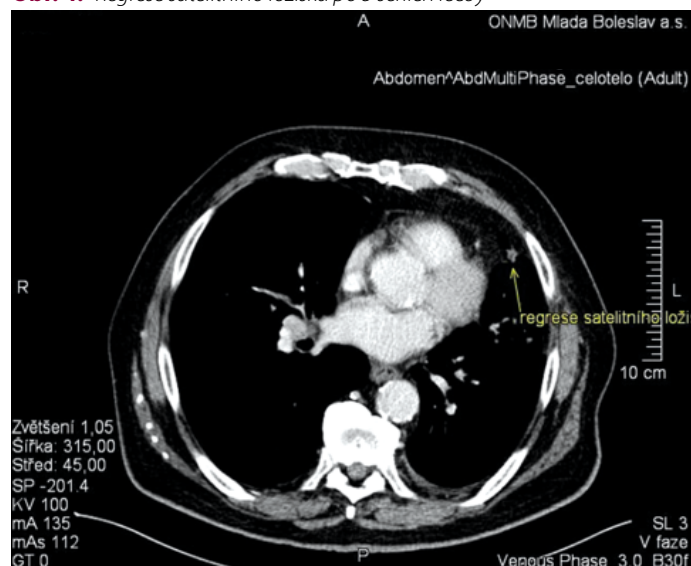
primovat PD-1, PD-L1 a PD-L2. PD-1 protilátky blokují vazbu PD-L1 a PD-L2 na PD-1 receptor v mikroprostřední nádoru. Blokační inhibičního signálu umožňují cytotoxickým T-buňkám mediovat apoptózu nádorových buněk. Expres PD-1, L1 a L2 je u různých nádorů nestejná, významně zvýšená je u nízkého procenta z nich. Právě vysoká exprese je podmínkou a předpokladem účinnosti imunoterapie u takových nemocných. Jednou z molekul působících na výše uvedeném principu je pembrolizumab, který jsme použili u prvních pacientů.

Kazuistika

Pacient, 76 let, se k nám dostavil v dubnu 2019 na doporučení TRN oddělení. Jde o poly-

morbidního pacienta. V osobní anamnéze má ischemickou chorobu dolních končetin, je po aortofemorálním bypassu pravé dolní končetiny. Hypertonik, letitý silný kuřák, který aktuálně přestal. Byl vyšetřován souběžně pro urologické a dechové potíže. Udával zejména únavu, horší dech, dysurie a opakované hematurie.

V lednu 2019 byl na CT vyšetření s nálezem dvou ložisek levé plic v segmentu S1/2 (44 mm) se satelitním ložiskem v S4 (obrázky 1, 2). Dále byl zobrazen tumor močového měchýře (expanze v lumen přední stěny), lymfadenopatie plicních hilů a mediastina a dvě ložiska jater vzhledu suspektních metastáz. Diferenciálně diagnosticky se nabízela metastatická ložiska tumoru měchýře nebo nádorová duplicita.

Obr. 1. Plicní tumor před léčbou**Obr. 2.** Satelitní ložisko před léčbou**Obr. 3.** Regrese tumoru po 5 sériích léčby**Obr. 4.** Regrese satelitního ložiska po 5 sériích léčby

Urolog provedl pacientovi cystoskopii z indikace opakované hematurie a dysurických potíží. Byl nalezen tumor na přední stěně verifikovaný jako středně až nízce diferencovaný invazivní uroteliální papilární karcinom s prorůstáním do lamina propria sliznice a hladké svaloviny stěny močového měchýře – stadium II.

Bronchoskopicky se tumor nejprve nedařilo verifikovat. Další re-bronchoskopie s endo-bronchiální ultrasonografií a kryo-transbronchiální biopsií, která byla provedena v únoru 2019 nalezla subtotální extramurální stenózu bronchu B1,2.

Histologicky byly zastiženy struktury málo diferencovaného karcinomu, jehož morfologie není zcela jednoznačná, ale vzhledem k výsledkům imunohistochemických vyšetření bylo toto hodnoceno jako primárně plicní nemalobuněč-

ný karcinom, nejspíše dlaždicobuněčný. Expres PD-L1 90%.

Nález jsme uzavírali jako duplicitní tumor plic a močového měchýře. Plicní nález s potenciálním předpokladem odpovědi na imunoterapii.

Během března 2019 byl nejprve paliativně ozářen fotony na oblast malé pánve dávkou 30 Gy v 10 frakcích. V průběhu měsíce po skončené radioterapii přestaly hematurie a zmírnily se dysurické potíže.

Od května 2019 pak zahájil imunoterapii pembrolizumabem 200 mg inf. à 3 týdny. Po prvním podání udával silný kašel s mohutnou expektorací, která postupně odeznívala. Po 3 sériích léčby již dušnost neudával, trvala nepřítomnost hematurie i dysurie a celkově zlepšil kondici.

V srpnu 2019 bylo po 5 sériích léčby provedeno CT s nálezem výrazné regrese ložiska plic v S1/2 vlevo na 26 mm, ložisko v S4 regredovalo úplně (obrázky 3, 4). Parciálně došlo k regresi mediastinální a hilové lymfadenopatie, játra se zobrazila bez zřetelných meta ložisek. Močový měchýř byl popsán s hladkou stěnou bez patologického ložiska!

V září měl pacient kontrolní urologické vyšetření včetně ultrazvuku, kde nebyl tumor měchýře nalezen a byl zcela ostrých kontur. Cystoskopie provedena nebyla, protože ji pacient odmítl.

V léčbě pokračoval dále do ledna 2020 s dalším CT restagingem, kdy dále regreduje ložisko v S1/2 na 16 mm a ostatní CT nález je neměnný (včetně negativního nálezu v měchýři).

Aktuálně má nemocný za sebou „13 sérií“ léčby imunoterapií. Nemá významné klinické potíže a v léčbě dále pokračuje.

Závěr

Pacient s duplicitním tumorem plicním v pokročilém stadiu a lokalizovaným tumorem močového měchýře. Nemapobuněčný plicní

karcinom i uroteliální karcinomy mohou exprimovat PD L-1, a tedy u obou onemocnění lze v definovaných případech očekávat přínos imunoterapie. Toto se u výše popsaného pacienta potvrdilo. Imunohistochemicky byla vyšetřena a potvrzena vysoká exprese PD L-1 u plicního nálezu. U urologických nádorů ji zatím standardně neprovádíme. Částečný podíl na léčebném vý-

sledku mohla mít v případě urologického nálezu i paliativní radioterapie, kdy nemocný udával zmírnění potíží již před zahájením imunoterapie. Během desetiměsíční léčby jsme konstatovali významnou CT regresi plicního i urologického nálezu a zlepšení klinického stavu pacienta.

První zkušenosti s imunoterapií pembrolizumabem hodnotíme jako velmi pozitivní.

LITERATURA

1. Tafuri A, et al. Programmed Death 1 and Programmed Death Ligand 1 Inhibitors in Advanced and Recurrent Urothelial Carcinoma: Meta-analysis of Single-Agent Studies; Clinical Genitourinary Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2020; 31: S1558–7673(20)30013–6. doi: 10.1016/j.clgc.2020.01.004.
2. Balar AV, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or

metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017; 18(11): 1483–1492. doi: 10.1016/S1470–2045(17)30616–2. Epub 2017 Sep 26.
3. Fradet Y, et. Al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019; 30(6): 970–976. doi: 10.1093/

annonc/mdz127.

4. Reck M, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(19): 1823–1833. Epub 2016 Oct 8.

5. Úloha PD-1/PD-L1 signalizace v protinádorové imunitní odpovědi. Klin Onkol 2016; 29(Suppl. 4): 72–77. DOI: 10.14735/amko20164572.