

Pembrolizumab v první linii léčby metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu

Markéta Černovská, Marie Drösslerová

Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK, Praha

Imunoterapie představuje onkologickou léčbu, která využívá záměrné stimulace imunitního systému k léčbě nádorového onemocnění. Jejím cílem je zlepšit přirozenou schopnost imunitního systému v boji s onkologickým onemocněním. Imunoterapie není cílená přímo na nádorovou tkáň, ale jejím cílem je zvýšení protinádorové aktivity vlastního imunitního systému. Cílem výzkumu posledních let jsou protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PDL-1) a jeho ligandu (PDL-1). Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 (programmed cell death-1).

Klíčová slova: imunoterapie, plicní karcinom, monoklonální protilátka, pembrolizumab.

First-line pembrolizumab for metastatic non-small-cell lung cancer

Immunotherapy is a form of cancer treatment that uses the artificial stimulation of the immune system to treat cancer, improving on the immune system's natural ability to fight the disease. Immunotherapy do not target the tumor directly but they interfere with the ability of cancer cells to avoid immune system attack. Antibodies against the PDL-1 receptor and its PDL-1 ligand are the main focus of recent studies. Pembrolizumab is a humanized monoclonal immunoglobulin antibody directed against human cell surface receptor PD-1 (programmed cell death-1).

Key words: immunotherapy, immunosenescence, lung cancer, monoclonal antibody, pembrolizumab.

Úvod

Většina pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) je diagnostikována v lokálně pokročilém či metastatickém stadiu (stadia IIIB a IV). U těchto stadií NSCLC se z léčebného hlediska jedná ve většině případů o paliativní léčbu, a to i přesto, že nové léčebné možnosti posledních let vedly k prodloužení celkového přežití při zachování dobré kvality života.

Prvoliniová léčba pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic prodělala v posledních letech významné změny, zejména v důsledku zavedení imunoterapie. Vyšetřování molekulárních markerů (EGFR, ALK, ROS-1, PD-L1) je standardní součástí diagnostického procesu a jeho výsledek určuje volbu terapie. U pacientů s aktivujícími mutacemi genu EGFR nebo s přestavbou genu ALK je indikována cílená léčba inhibitory EGFR či ALK v monoterapii.

U pacientů bez těchto mutací je indikována systémová chemoterapie, případně v kombinaci s antiangiogenní léčbou nebo imunoterapií.

Imunoterapie představuje zcela nový léčebný přístup. Zatímco ostatní dosud užívaná systémová léčba byla cílena přímo na nádorovou buňku, cílem imunoterapeutických léků je posílit a obnovit protinádorovou imunitu pacienta. Protinádorový účinek tedy vzniká až sekundárně aktivací imunitního systému. Na rozdíl od chemoterapie, jejíž účinek je většinou dočasný, může imunoterapie působit dlouhodobě. Do onkologické léčby nemalobuněčného plicního karcinomu se imunoterapie dostává již od první linie léčby.

Imunoterapie zaměřená na ovlivnění kontrolních bodů imunitní reakce je standardní léčebnou modalitou v léčbě NSCLC. Využívány jsou zejména tzv. checkpoint inhibitory, které jsou cíleny

na receptory na povrchu buněk, které interagují s imunitním systémem. Tím, že dochází k blokadě inhibiční molekuly, je zvýšena preexistující protinádorová odpověď. Receptor programované buněčné smrti (programmed cell death membrane protein, PD-1) představuje v současné době nejvíce prozkoumanou cílovou strukturu v imunoterapii plicního karcinomu. Terapeuticky se využívá blokády vazby PD-1 na jeho ligand PD-L1 exprimovaný na nádorových buňkách protilátkou, která se váže na PD-1 nebo PD-L1.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka patřící mezi tzv. checkpoint inhibitory antiPD-1 (3). V současné době je od 1. 3. 2019 v monoterapii indikován v první linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1, se skóre nádorového podílu (tumour proportion score – TPS)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Markéta Černovská, marketa.cernovska@ftn.cz

Pneumologická klinika 1. LF UK a TN, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. F): 154–155

Článek přijat redakcí: 11. 6. 2020

Článek přijat k publikaci: 8. 8. 2020

Obr. 1. RTG snímek hrudníku před zahájením léčby pembrolizumabem



Obr. 2. CT hrudníku před zahájením léčby pembrolizumabem

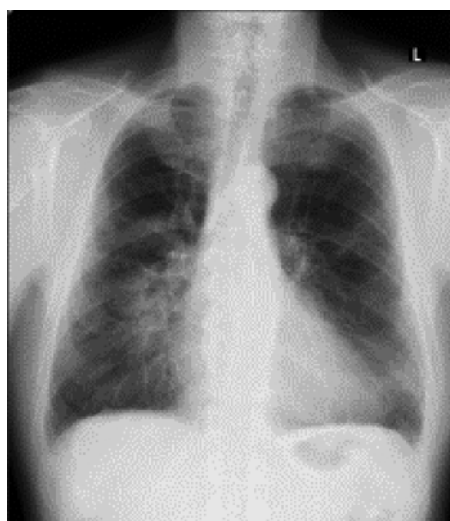


≥ 50 %, bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK. Pacientů s vysokou expresí PD-L1 (TPS ≥ 50 %) je v populaci kolem 15 %. Podle výsledků klinických studií prodlužuje léčba pembrolizumabem medián přežití pacientů s NSCLC o 15,8 měsíce ve srovnání s chemoterapií (1, 2). Nyní nově s platností od 1. 8. 2020 je pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií hrazen také v první linii léčby u nemocných s metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s PD-L1 expresí 1–49 %, což představuje velkou skupinu nemocných.

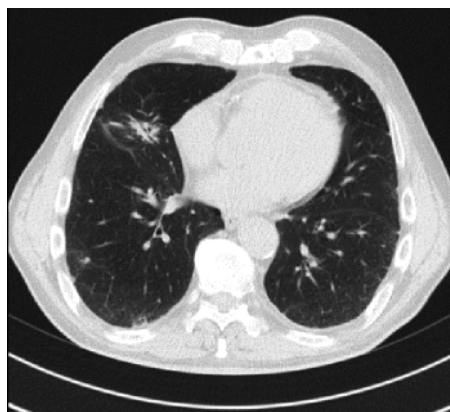
Kazuistika

Předmětem kazuistického sdělení je 68letý nemocný, exkuřák, zámečnický, bez závažných komorbidit léčený pembrolizumabem pro metastatický nemalobuněčný plicní karcinom.

Obr. 3. RTG snímek hrudníku po 2 cyklech léčby pembrolizumabem



Obr. 4. CT hrudníku po 8 měsících léčby pembrolizumabem



Výše uvedený pacient byl na naše pracoviště odeslán z interního oddělení pro několik týdnů progredující námaňovou dušnost a oboustranný plicní nález na skiagramu hrudníku, který budil podezření na nádorové onemocnění (obrázek 1). Koncem května 2019 bylo doplněno CT vyšetření hrudníku s nálezem tumoru ve středním laloku pravé plicí, mnohočetnými metastázami v obou plicních křídlech, oboustrannou mediastinální a hilovou lymfadenopatií, oboustranným fluidotoraxem, masivním perikardiálním výpotkem a trombózou v. jugularis interna vpravo (obrázek 2). CT mozku a břicha bylo bez vzdálených metastáz. Tumor byl klasifikován jako T4N3M1a, st. IV. Nejprve pacient podstoupil punkci klinicky významného perikardiálního výpotku, který byl maligní etiologie (z cytobloku potvrzen plicní adenokarcinom) a po stabilizaci stavu indikováno bronchoskopické

vyšetření (počátkem června 2019) s transbronchiální biopsií z bronchu pro střední plicní lalok. Cytologicky a histologicky byl diagnostikován primárně plicní adenokarcinom, s negativními mutacemi EGFR, ALK, ROS1 a pozitivitou exprese PD-L1 v 90 % nádorových buněk. Vzhledem k dobrému výkonnostnímu stavu (ECOG 1), absenci závažných komorbidit, výsledku histologie a PD-L1 byla v 1. linii indikována léčba pembrolizumabem.

Léčba pembrolizumabem byla zahájena koncem června 2019 v dávce 200 mg parenterálně v intervalu 3 týdnů. Již po 2 cyklech léčby byla na skiagramu hrudníku patrná výrazná regrese nálezu (obrázek 3). Dle echokardiografie nedošlo k doplnění perikardiálního výpotku. Subjektivně pacient udával vymizení dechových obtíží, přibral na hmotnosti a začal aktivně cvičit a pracovat. Ke zlepšení nálezu na skiagramu hrudníku docházelo i v následujících týdnech a měsících, RTG snímky hrudníku byly prováděny před každou aplikací imunoterapie. Regrese nálezu byla potvrzena následně i na CT vyšetření hrudníku po 3 měsících léčby. Dle posledního CT vyšetření z února 2020 je patrná výrazná remise onemocnění. Při srovnání s CT před zahájením terapie došlo k regresi nálezu bilaterálně. Je patrné zmenšení primárního nádorového ložiska ve středním laloku pravé plicí na 24 mm (původně 37 mm), došlo k významné regresi velikosti i počtu plicních metastáz oboustranně, regresi mediastinální i hilové lymfadenopatie, regresi karcinomatózní lymfangiopatie vpravo. Téměř kompletně vymizel fluidotorax oboustranně i fluidoperikard (obrázek 4).

Léčba pembrolizumabem probíhá bez přerušování již 12 měsíců. Klinicky se pacient cítí výborně (ECOG 0), pracuje, sportuje a nebyly zaznamenány žádné nežádoucí příhody vyplývající z léčby. V současné době pacient absolvoval 18 cyklů imunoterapie a je plánováno další CT vyšetření.

Diskuze a závěr

Výše uvedená kazuistika dokládá významný a dlouhotrvající léčebný efekt imunoterapie v monoterapii v první linii léčby metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu s vysokou expresí PD-L1. Léčba probíhá bez komplikací.

LITERATURA

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1823–1833.

2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, 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. *J Clin Oncol.* 2019. PMID: 30620668 Clinical Trial.
3. Keytruda, SP, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139385/anx_139385_cs.pdf.