

Kompletní odpověď na léčbu pembrolizumabem u pacienta ve IV. klinickém stadiu NSCLC

Marie Drösslerová

Pneumologická klinika Thomayerovy nemocnice a 1. LF UK, Praha

Imunoterapie využívá vlastní imunitní systém jedince k boji s nádorovým onemocněním. Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální IgG4 protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1. Prokázal svoji účinnost v 1. linii léčby metastazujícího NSCLC (nemalobuněčného plicního karcinomu). Co se týče monoterapie, je přípravek pembrolizumab v České republice hrazen v 1. linii k léčbě metastazujícího NSCLC u dospělých při PD-L1 expresi $\geq 50\%$, přičemž u neskvamózního NSCLC musí být vyloučena pozitivita nádorových mutací EGFR a ALK. Dále byla tento rok schválena úhrada přípravku pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií v 1. linii léčby metastazujícího NSCLC dospělých při PD-L1 expresi 1–49%. Opět platí, že v případě neskvamózního NSCLC musí být vyloučena pozitivita nádorových mutací EGFR a ALK. Naše kazuistika popisuje případ 69letého muže s metastatickým NSCLC, u kterého byla zaznamenána kompletní odpověď na léčbu pembrolizumabem v monoterapii a zvládnuta imunitně podmíněná kolitida pomocí mesalazinu.

Klíčová slova: stadium IV NSCLC (nemalobuněčného plicního karcinomu), imunoterapie, pembrolizumab, KEYNOTE-024, imunitně podmíněná kolitida, mesalazin.

Complete response to pembrolizumab in a patient with stage IV NSCLC (non-small cell lung cancer)

Immunotherapy is treatment that uses a person's own immune system to fight cancer. Pembrolizumab is a humanized IgG4 monoclonal antibody that targets the PD-1 receptor (Programmed cell death protein 1 receptor). Pembrolizumab demonstrated efficacy as first-line therapy for metastatic NSCLC. In the Czech Republic, pembrolizumab monotherapy has reimbursement as the first-line treatment of metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 $\geq 50\%$, with no EGFR or ALK positive tumour mutations in case of nonsquamous NSCLC. This year, there is new pembrolizumab reimbursement in combination with chemotherapy, as the first-line treatment of metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 1–49%, with no EGFR or ALK positive tumour mutations in case of nonsquamous NSCLC. We report the case of a 69-year-old male patient who presented with metastatic NSCLC. The patient received pembrolizumab monotherapy and there is complete response to pembrolizumab. The patient developed immune-mediated colitis successfully treated with mesalazine.

Key words: stage IV NSCLC (non-small cell lung cancer), immunotherapy, pembrolizumab, KEYNOTE-024, immune – mediated colitis, mesalazin.

Úvod do problematiky

Karcinom plic je jedna z nejčastějších malignit. Pravidelně zaujímá přední příčky v mortalitě. Česká republika není výjimkou. Ročně je u nás nově diagnostikováno něco přes 6 000 pacientů s tímto onemocněním a kolem 5 000 pacientů na něj umírá (1).

Nebezpečí tohoto onemocnění spočívá v tom, že se většinou nevyskytují časné varovné

signály, které by umožnily zachytit nemoc v počátečním stadiu. Jakmile se příznaky objeví, jedná se v drtivé většině o pokročilé onemocnění. V pokročilých stádiích III a IV, kdy je šance na vyléčení minimální, je takto diagnostikováno zhruba 80% nemocných. Šance na dlouhodobé přežití jsou v případě pokročilého onemocnění téměř mizivé. Pětileté relativní přežití nemocných s karcinomem plic je u stadia IV pouze 2,9%.

NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer, nemalobuněčný karcinom plic) tvoří majoritu plicních karcinomů (zhruba 85 %) (2). Úplného vyléčení lze dosáhnout pouze v časných stádiích tohoto onemocnění pomocí radikální plicní resekce anebo radioterapie (lze jen u 10–15% pacientů). Dlouhodobě neuspokojivé výsledky v léčbě vedly ke snaze o rozšíření terapeutického spektra o novou léčbu, jako je imunoterapie.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Marie Drösslerová, marie.drosslerova@ftn.cz

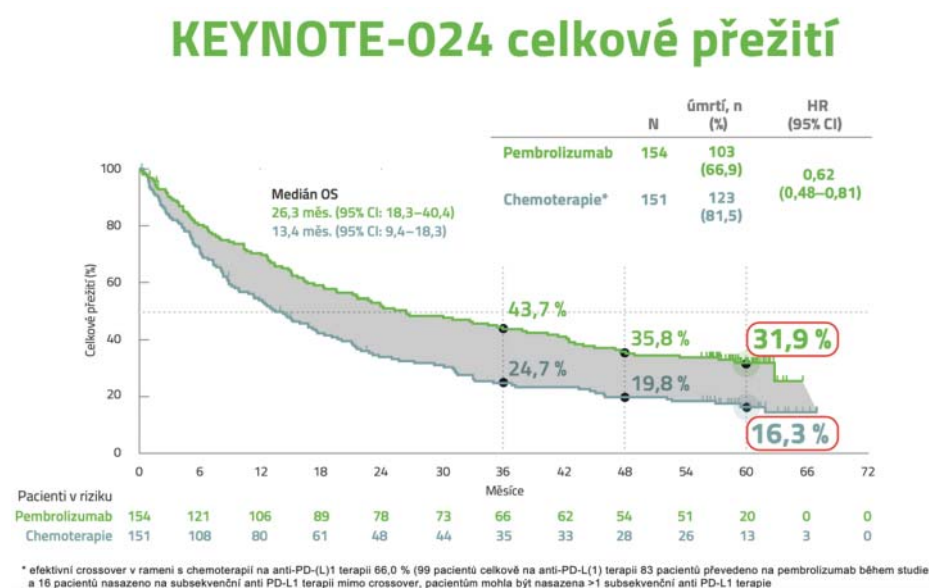
Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 00, Praha 4

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. F): 159–163

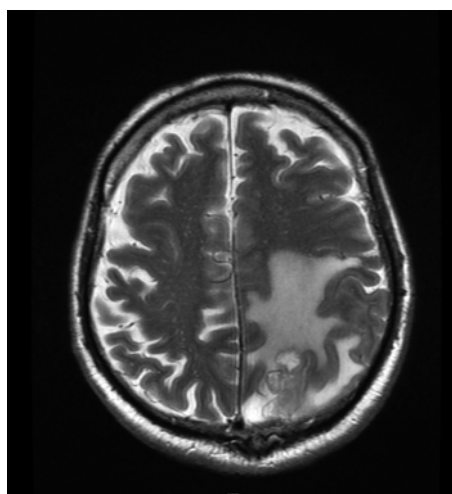
Článek přijat redakcí: 20. 10. 2020

Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2020

Obr. 1. Pětileté celkové přežití KEYNOTE-024 (Brahmer JR, et al. *Annals of Oncology* 2020; 31(Suppl. 4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325)



Obr. 2. Magnetická rezonance mozku v době diagnózy, solitární laločnaté ložisko lokalizované parietookcipitálně vlevo s výrazným perifokálním edém okolo (únor 2019)



Imunoterapie je zcela přelomová léčebná modalita. Využívá vlastní imunitní systém jedince k boji s nádorovým onemocněním. Stěžejní roli v tomto procesu hrají cytotoxické T-lymfocyty.

Umí se navázat na povrchovou strukturu nádorové buňky a následně ji usmrtit. Samy T-lymfocyty mají na svém povrchu receptory (antigeny), které regulují jejich činnost. Nazývají se kontrolní (checkpoint) body imunitní reakce. Nádorové buňky umí na úrovni kontrolních bodů zablokovat efektivní imunitní odpověď a uniknout tak kontrole lymfocytů. Sem patří i interakce proteinu programované buněčné smrti PD 1, který je na povrchu imunitní buňky, s ligandem PD L1, který je exprimován nádoro-

vou buňkou. Při této interakci dochází ke snížení aktivity cytotoxických T buněk, a v konečném důsledku je zablokována protinádorová imunitní reakce organismu (3).

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální IgG4 protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1. Jejím účinkem dochází k odblokování protinádorové imunitní reakce organismu (4).

Studie KEYNOTE-024 (NCT02142738)

KEYNOTE-024 (NCT02142738) byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, otevřená studie fáze III. Hodnotila účinek léčby pembrolizumabem oproti standardní chemoterapii platinovým dubletem v 1. linii léčby metastatického NSCLC s PD-L1 expresí $\geq 50\%$ (5).

Do studie byli zařazeni pacienti od 18 let věku s výkonnostním stavem ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) 0–1. Nesměla být přítomna EGFR aktivační mutace nebo ALK translokace. Účast ve studii vylučovaly neléčené mozkové metastázy, aktivní autoimunitní onemocnění vyžadující systémovou terapii nebo intersticiální plicní proces.

Celkem bylo zařazeno 305 pacientů. Tito pacienti byli randomizováni do dvou ramen 1:1. V prvním rameni byli pacienti léčeni pembrolizumabem v dávce 200 mg intravenózně každé 3 týdny. Celkem bylo možno podat maximálně 35 cyklů pembrolizumabu. Léčba byla ukončena při radiologicky potvrzené progresi

onemocnění dle kritérií RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), BICR (Blinded Independent Central Review) nebo při výskytu závažných nežádoucích účinků. Ve druhém rameni probíhala léčba standardní chemoterapií platinovým dubletem 4 až 6 cyklů. V případě progresu onemocnění v rameni s chemoterapií byl povolen crossover a pacienti mohli být léčeni dále pembrolizumabem, který bylo možno podávat opět maximálně 35 cyklů.

Primárním cílem studie bylo zhodnocení PFS (přežití bez progresu). Hlavním sekundárním cílem bylo OS (celkové přežití).

Studie prokázala statisticky významné prodloužení PFS i OS u pacientů léčených pembrolizumabem oproti standardní chemoterapii.

Medián PFS u léčby pembrolizumabem byl 10,3 měsíce oproti 6 měsícům při léčbě platinovým dubletem (HR = 0,50, (95% CI, 0,37–0,68)) (6).

V rámci kongresu ESMO 2020 byla prezentována aktualizovaná data OS (medián follow up 59,9 měsíců). 31,9% nemocných v rameni s pembrolizumabem přežívá 5 let, což je téměř dvojnásobek ve srovnání s 16,6% nemocných léčených chemoterapií (navzdory 66% crossoveru) (obrázek 1). Medián OS v rameni s pembrolizumabem dosáhl 26,3 měsíců vs. 13,4 měsíců v kontrolním rameni (HR = 0,62 (95% CI, 0,48–0,81)) (7).

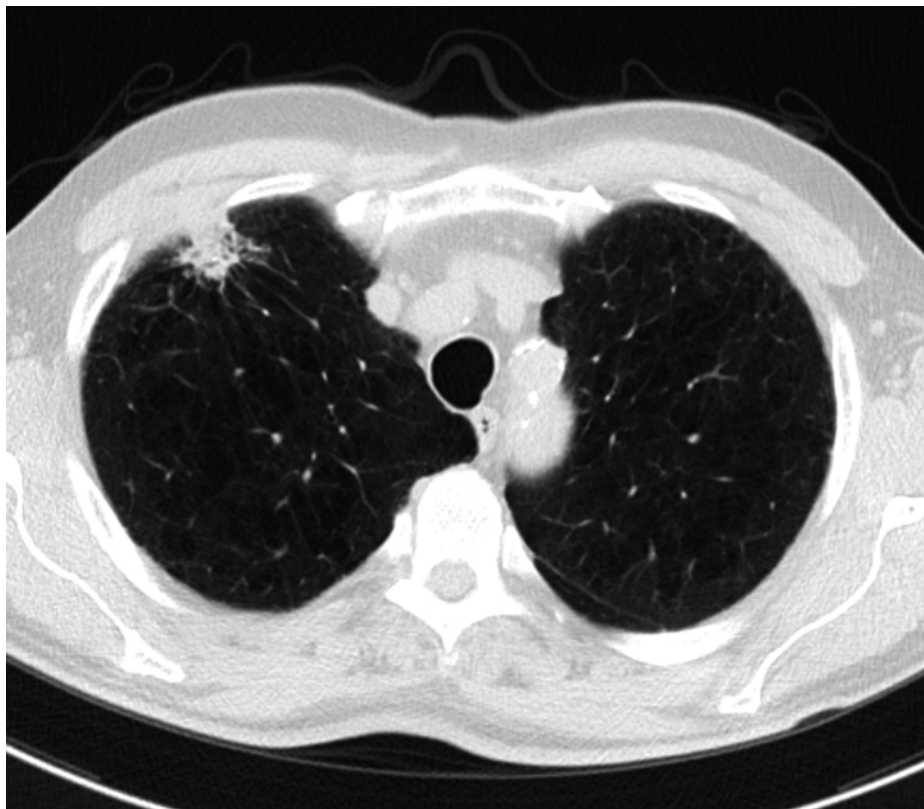
Pembrolizumab měl v monoterapii lepší profil snášenlivosti ve srovnání s chemoterapií. Vyskytovalo se při něm méně závažných nežádoucích účinků stupně 3–5. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky se logicky více vyskytovaly u pembrolizumabu. Většinou se jednalo o poruchy štítné žlázy. Podstatné je, že většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků je reverzibilních, dají se zvládnout pomocí kortikosteroidů nebo jiné imunosuprese (6).

Kazuistika

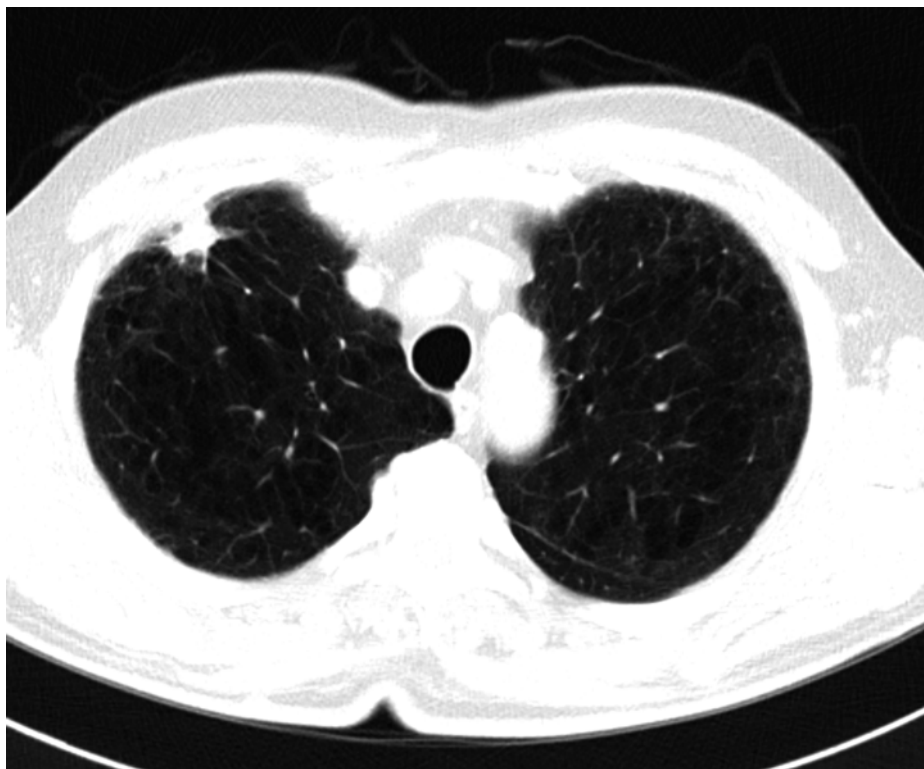
Naším pacientem je 69letý muž, běloch, exkuřák od roku 2016 (s celkovou náloží 40 balíčko-roků). Pacient měl arteriální hypertenzi a dyslipidemii. Prodělal spontánní rupturu aneurysmatu břišní aorty v roce 2016 a netransmurální infarkt myokardu v roce 2013. Byl v důchodu, předtím pracoval jako zedník.

Pacient se v únoru 2019 dostavil ke svému praktickému lékaři pro pravostrannou hemiparézu a pravostrannou hemianopii, před tím pociťoval vertigo a došlo u něj k prekolapsové-

Obr. 3. CT hrudníku v době diagnózy, ložisko v S3 v pravém horním plicním laloku, při hrudní stěně (únor 2019)



Obr. 4. Kontrolní CT hrudníku po 3. cyklu pembrolizumabu, ložisko v S3 v pravém horním plicním laloku v mírné regresi (květen 2019)



mu stavu. Byl odeslán na neurologii, kde kromě standardního neurologického vyšetření provedli CT a následnou magnetickou rezonanci mozku. Zobrazovací vyšetření mozku odhalila solitární laločnaté ložisko lokalizované parietooccipitálně

vlevo s výrazným perifokálním edémem (velikost ložiska 40 × 32 × 30 mm) (obrázek 2). Bylo doplněno CT hrudníku, břicha a malé pánve. Na CT hrudníku se zobrazilo neostře ohraničené, periferně uložené ložisko v S3 pravého

horního plicního laloku (velikost kolem 20 mm) (obrázek 3). Ostatní nález na CT byl fyziologický. Následovalo chirurgické odstranění solitárního ložiska v mozku, které proběhlo v únoru 2019. Histologické vyšetření potvrdilo metastázu NSCLC, adenokarcinomu. Uzavřeno tedy jako T1bN0M1b (metastáza mozek), IVA klinické stadium. Pacient byl odeslán na naše pracoviště k určení dalšího postupu. Na neurologii docházel na pravidelné kontroly.

Vzhledem k recentně prodělané náročné operaci mozku si pacient bronchoskopii a případné chirurgické odstranění primárního ložiska nepřál. Byla doplněna analýza prediktivních markerů z mozkové metastázy. Metastáza nevykazovala aktivační mutace EGFR ani ALK translokace. PD-L1 exprese byla zastižena v 60 % nádorových buněk.

Výkonnostní stav pacienta odpovídal ECOG PS 1. Pacient byl po operačním řešení mozkové metastázy zcela bez neurologických příznaků, kortikoidy měl již delší dobu vysazen, neměl rovněž autoimunitní onemocnění, ani intersticiální plicní proces. Jeho laboratorní výsledky zahrnující kompletní biochemii a krevní obraz s diferenciálem byly fyziologické. Pacient byl indikován k léčbě pembrolizumabem v dávce 200 mg intravenózně co 3 týdny, léčba byla zahájena v březnu 2019. V průběhu léčby měl pacient pravidelné kontroly zahrnující laboratorní vyšetření a skiagram hrudníku. Po třetím cyklu pembrolizumabu došlo k parciální remisi onemocnění, která byla potvrzena na kontrolním CT hrudníku a subfrenii (obrázek 4). Při léčbě probíhaly neurologické kontroly, v rámci kterých měl pacient několik magnetických rezonancí mozku, vždy bez nálezů nových mozkových metastáz. Během léčby pembrolizumabem pacient přibral na váze, vrátila se mu síla, začal pravidelně sportovat a zapojil se zpět do společenského života. Výkonnostní stav se zlepšil na ECOG PS 0. Léčba pembrolizumabem byla tolerována bez jakýchkoliv obtíží či nežádoucích účinků, kromě vzniku subklinické hypotyreózy, do začátku března 2020.

Začátkem března, po podání 16. cyklu pembrolizumabu, se u pacienta objevila mírná diareja (2 řídší stolice denně), bez jiných symptomů. V první řadě jsme zvažovali imunitně podmíněný nežádoucí účinek při léčbě pembrolizumabem – stupeň 1. Pacienta jsme odeslali k infektologovi, který provedl komplexní vyšetření, infekční příči-

Obr. 5. PET/CT před operací, drobné ložisko v S3 v pravém horním plicním laloku (červen 2020)



Obr. 6. Kontrolní CT hrudníku, pooperační jizevnaté změny v pravém horním plicním laloku (září 2020)



nu průjmu neprokázal, negativní bylo i vyšetření stolice na Clostridia. Zahájili jsme symptomatickou terapii průjmu – loperamid, hydratace, úprava stravy. Jelikož se jednalo o imunitně podmíněný nežádoucí účinek stupně 1, v léčbě pembrolizumabem jsme pokračovali. Pacient byl pravidelně kontrolován, jeho stav byl stabilní, laboratorní výsledky byly bez větších pozoruhodností. Po podání 18. cyklu (duben 2020) se diareja zhoršila. Pacient udával 5 řidších stolic denně, navíc se objevily bolesti břicha. Nyní se již jednalo o kolitidu jako imunitně podmíněný nežádoucí účinek stupně 2. Léčbu pembrolizumabem jsme přerušili, pokračováno bylo v symptomatické terapii průjmu. Kortikosteroidy ani jinou formu imunonosuprese jsme nepodávali. Po pár dnech došlo ke zlepšení průjmu opět na stupeň 1.

Začátkem června jsme provedli kontrolní PET CT, na kterém bylo popsáno drobné nízcí FDG avidní ložisko v S3 pravého horního plicního laloku (obrázek 5) a nízcí FDG avidní uzliny mediastinální vpravo a subkarinální. Pacient byl indikován k operačnímu zákroku.

Na konci června byla provedena neanatomická resekce ložiska v pravém horním plicním laloku, biopsie mediastinálních a subkarinálních uzlin. Následné histologické a imunohistochemické vyšetření resekovaného ložiska a uzlin malignitu neprokázalo. Uzliny byly nespecificky antigeně stimulované s přítomností mírné antrakózy, bez záchytu maligních nádorových formací. Ložisko kromě vaziva, antrakotického pigmentu a makrofágů obsahovalo drobné konglomeráty kulatobuněčné zánětlivé celu-

lizace a granulomy bez nekrózy non-sarkoidního typu, nejspíše jako reakce na použitou imunoterapii. Byla prokázána kompletní remise onemocnění.

U pacienta se stále vyskytovala mírná diareja, tentokrát 1–2 řidší stolice denně nad normu. Z tohoto důvodu jsme pacienta začátkem srpna odeslali na koloskopii. Makroskopicky byla popsána mírná pankolitida, histologicky chronická aktivní kolitida, nejspíše při imunoterapii. Vzhledem ke kompletní remisi onemocnění při léčbě pembrolizumabem, tudíž dobré funkci protinádorové imunity pacienta a recentní operaci, jsme se rozhodli vyzkoušet léčbu kolitidy nejdříve mesalazinem. Mesalazin se hojně využívá při léčbě neinfekčních střevních zánětů jejichž vznik je spjat s dysregulací imunitní odpovědi, jako je například Cronova choroba nebo ulcerózní kolitida. Ačkoliv tlumí místní zánětlivé reakce ve střevě, nezpůsobuje celkové oslabení imunity. Mesalazin jsme začali podávat v půlce srpna v dávkování 800 mg dvakrát denně 2 tablety. Spolu s mesalazinem byla podávána probiotika, doporučena byla šetřící dieta a dostatek tekutin. Koncem srpna pacient absolvoval kontrolu na gastroenterologii, došlo ke kompletní regresi průjmů. V léčbě mesalazinem bylo dále pokračováno, naplánována byla kontrolní koloskopie, která by měla proběhnout v nejbližších dnech.

Poslední kontrola u nás proběhla koncem září. Na provedeném CT hrudníku byly jizevnaté pooperační změny (obrázek 6), trvá kompletní remise onemocnění.

Závěr

Imunoterapie je přelomovou léčebnou metodou, která rychle mění standardy léčby mnohých zhoubných novotvarů včetně NSCLC. Pembrolizumab, ať už v monoterapii anebo v kombinaci s chemoterapií, je při splnění podmínek úhrady dostupný pro všechny pacienty s metastatickým NSCLC a pozitivní PD-L1 expresí. Dokáže výrazně prodloužit přežití pacientů. Léčba může vést ke kompletní remisi onemocnění. Pacienti musí být stran případného výskytu imunitně podmíněných nežádoucích účinků dobře edukováni. Jakýkoliv imunitně podmíněný nežádoucí účinek musí být brán velmi vážně. Management se odvíjí od stupně závažnosti. Mesalazin jsme v doporučeních léčby imunitně podmíněné kolitidy nenalezli, léčba našeho pacienta pomocí mesalazinu byla s efektem. Je na zvážení, zda jej při nízkém stupni závažnosti imunitně podmíněné kolitidy nevyzkoušet.

LITERATURA

1. Skříčková J, Kolek V. Základy moderní pneumoonkologie. Praha: Maxdorf, 2017: 560 s.
2. Mapování epidemiologické situace nemalobuněčného karcinomu plic a obraz léčebné péče v ČR s důrazem na léčbu neresekovatelného a metastatického stadia v letech 2007–2013. [cit. 20.10.2020]. Dostupné z: <https://www.icop.cz/res/file/odborne-zpravy/nsclc-epidemiologie-lecba-20160401.pdf>.
3. Imunoonkologické léky/regulátory kontrolního bodu » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2019 ČOS ČLS JEP [cit. 04.09.2019]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/imunoonkologicke-leky-regulatory-kontrolniho-bodu/>.
4. KEYTRUDA, 50MG INF PLV CSL 1, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2001 [cit. 04.09.2019]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0210911&tab=texts>.
5. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475–024/KEYNOTE-024) – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Home – ClinicalTrials.gov [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738>.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10; 375(19): 1823–1833.
7. Brahmer JR, et al. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325.