

# Dlouhodobá kontrola generalizovaného karcinomu plic pembrolizumabem

**Libor Havel**

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

Doposud jedinou léčebnou možností pro pacienty s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic byla chemoterapie platinovým dubletem. Jedinou výjimkou byli pacienti s EGFR či ALK mutacemi, pro které byla metodou volby léčba příslušnými tyrozinkinázovými inhibitory. S nástupem imunoterapie a řadou pozitivních studií provedených ve vyšších liniích léčby se zájem přesunul na první linii léčby. Filozofií tohoto přístupu bylo nabídnout nemocným účinnější a zároveň méně toxickou léčbu, s jednoznačně prodlouženým přežíváním. S pembrolizumabem byly provedeny dvě studie porovnávající monoterapii pembrolizumabem s léčbou platinovým dubletem: Keynote-024 zařazovala silné PD-L1 expresory (nad 50 % PD-L1 exprese), Keynote-042 pak pacienty s jakoukoliv PD-L1 expresí. Obě studie byly pozitivní a pembrolizumab získal v těchto indikacích FDA schválení. V naší kazuistice ukazujeme příběh jednoho z prvních pacientů úspěšně léčených v první linii léčby pembrolizumabem.

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

## Long-term control of generalized lung cancer with pembrolizumab

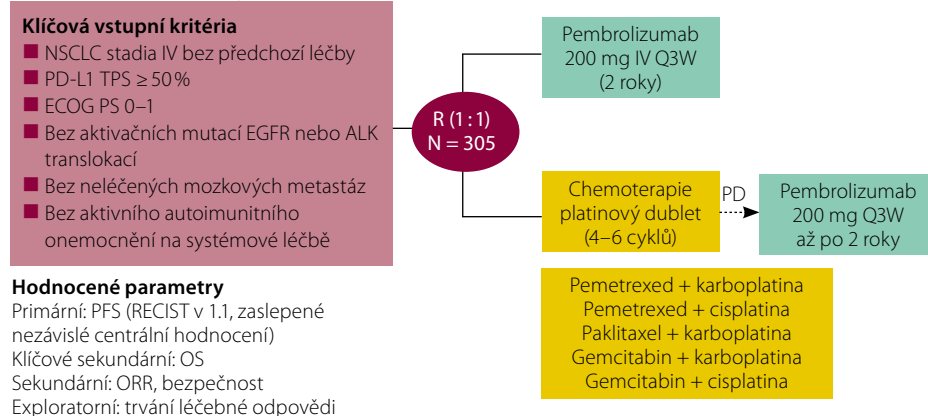
So far, platinum doublet chemotherapy has been the only treatment option for patients with advanced non-small cell lung cancer. The only exception were patients with EGFR or ALK mutations in whom treatment with the respective tyrosine kinase inhibitors was the method of choice. With the advent of immunotherapy and a number of positive trials performed in higher lines of treatment, interest has shifted to the first line of treatment. The philosophy of this approach has been to offer patients a more effective as well as less toxic treatment, with a clearly prolonged survival. Two trials with pembrolizumab have been conducted comparing pembrolizumab monotherapy with platinum-based doublet treatment: Keynote-024 included strong PD-L1 expressors (over 50% of PD-L1 expression) while Keynote-042 enrolled patients with any PD-L1 expression. Both trials were positive and pembrolizumab was approved by the FDA for use in these indications. We present a case report of one of the first patients treated successfully with pembrolizumab in the first line of treatment.

**Key words:** non-small-cell-lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, chemotherapy.

## Úvod

Léčba metastatického nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) prodělala v posledních 15 letech zásadní posuny. Ještě na přelomu tisíciletí byla k dispozici pouze léčba platinovým dubletem, popř. cytostatická monoterapie u nemocných v horším stavu výkonnosti. Po roce 2000 byla do praxe zavedena druhá linie léčby, kde postupně získaly registraci docetaxel, pemetrexed a erlotinib. Do praxe se po objevu mutací EGFR a ALK translokací začaly dostávat tyrozinkinázové inhibitory,

**Obr. 1.** Design studie Keynote-024



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

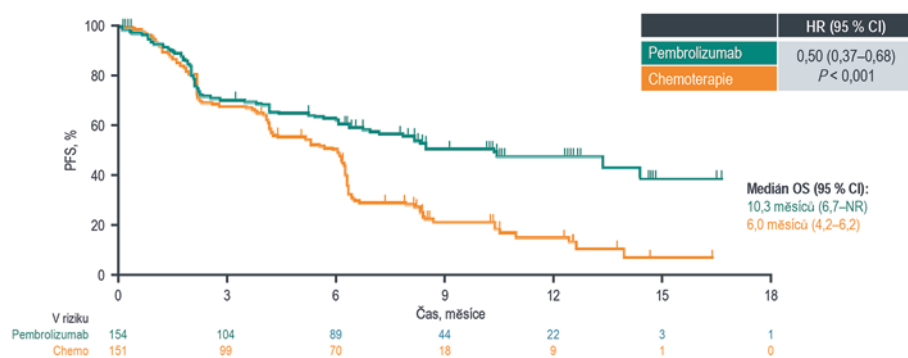
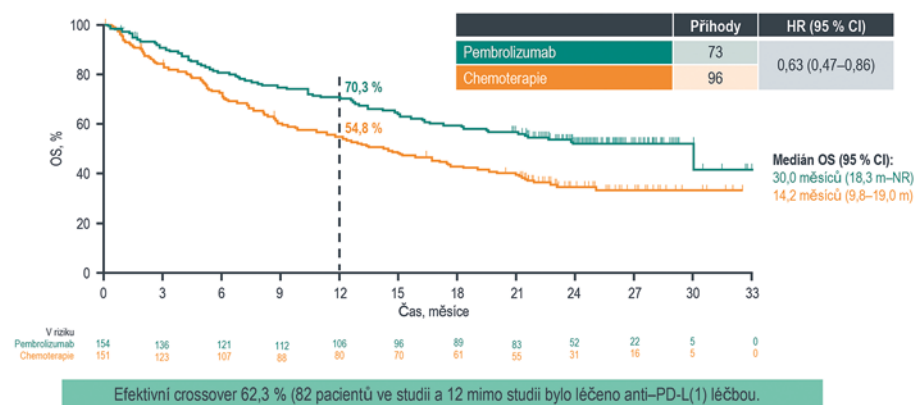
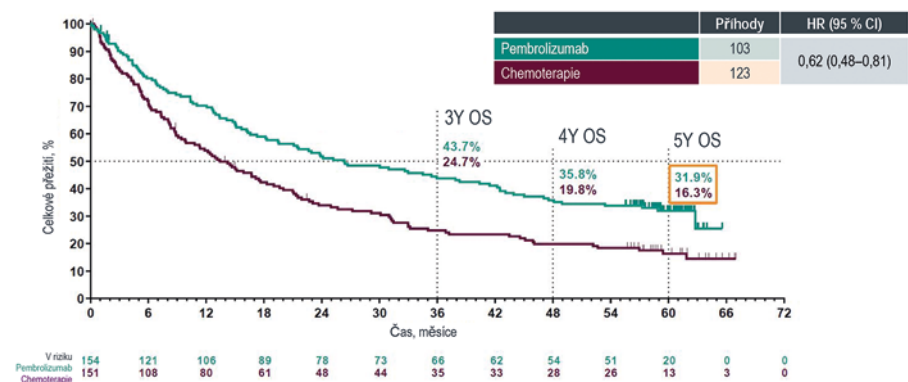
MUDr. Libor Havel, libor.havel@ftn.cz

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4-Krč

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. G): 171–174

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2020

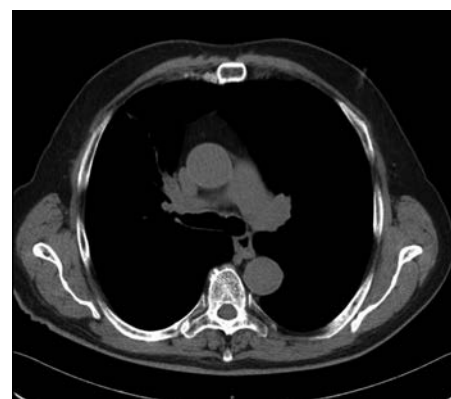
**Obr. 2.** Primární PFS analýza studie Keynote-024**KEYNOTE-024: Přežití bez progresu onemocnění (PFS)**Reck M, et al. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833.**Obr. 3.** Finální analýza OS ve studii Keynote-024**KEYNOTE-024: Celkové přežití (OS) – finální analýza**Reck M, et al. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7): 537–546.**Obr. 4.** Aktualizovaná data dlouhodobého přežití ve studii Keynote-024**KEYNOTE-024: 5leté celkové přežití**Brahmer JR, et al. *Annals of Oncology* 2020; 31(suppl\_4): S1142–S1215. 10.1016/annonc/annonc325.

kteřé toto pole záhy zcela opanovaly. V praxi se však jedná o reálnou léčebnou možnost pro cca 7 % nemocných a zbytek zůstal odkázán na chemoterapii platinovým dubletem.

Po roce 2010 se začíná v onkologii prosazovat imunoterapie. Nejvýraznějších posunů v léčebných výsledcích bylo dosaženo na poli

blokátorů kontrolních bodů imunitních reakcí, a to zejména molekul blokující dráhu PD-1 – PD-L1. V léčbě plicního karcinomu se tyto léky (nivolumab, pembrolizumab a atezolizumab) etablovaly nejprve v druhé linii léčby (1, 2, 3, 4).

Dosahované výsledky záhy vedly k přesunutí zájmu do první linie léčby. Protože byl znám

**Obr. 5.** Vstupní CT scan – leden 2017**Obr. 6.** Léčebná odpověď po 3 dávkách pembrolizumabu – duben 2017**Obr. 7.** Únor 2020 – přetrvávající kompletní remise

vztah mezi úrovní PD-L1 exprese a efektu léčby, byla podmínkou pro prvoliniovou léčbu určitá míra PD-L1 exprese. Tuto si každý výrobce stanovoval individuálně a kolísala mezi 5–50 %.

Pembrolizumab (původně lambrolizumab) je IgG4 humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru PD-1 na lymfocytech. Navázáním na tento receptor dojde k reaktivaci imunitního systému s výsledným posíleným protinádorovým účinkem. Účinnost pembrolizumabu byla v první linii léčby testována ve studii KEYNOTE-024. Do studie byli zařazováni nemocní s metastatickým nemalobuněčným plicním karcinomem, a to skvamózní i neskvamózní histologie (u těch musely být vyloučeny EGFR a ALK mutace). Nádor musel vykazovat silnou (nad 50 %) PD-L1 expresi na nádorových buňkách při použití diagnostického systému Dako 22C3. Jako komparátor sloužil platinový dublet. Pro

**Obr. 8.** Leden 2017 – iniciální skiagram – před bronchoskopickou dezobliterací



**Obr. 9.** Únor 2017 – 1. cyklus pembrolizumabu (již po rekanalizaci pravého hlavního bronchu)



**Obr. 10.** Polovina března 2017 po 2 cyklech pembrolizumabu



**Obr. 11.** CT topogram červenec 2019



skvamózní karcinomy to byly kombinace paclitaxel + karboplatina nebo gemcitabin + cisplatina nebo karboplatina. Pro neskvamózní karcinomy byl k dispozici pemetrexed s cisplatinou nebo

karboplatinou, udržovací léčba pemetrexedem byla povolena. Design studie připouštěl crossover nemocných s progresí na chemoterapii na léčbu pembrolizumabem. Primárním cílem byla doba do progresu nemoci (PFS), hlavním sekundárním cílem celkové přežití (OS).

Výsledky studie byly prvně aplaudovány na ESMO 2016. Studie prokázala jasnou superioritu pembrolizumabu v primárním parametru PFS: 10,3 měsíce vs. 6,0 měsíce, HR 0,50 (0,37–0,68),  $p < 0,001$  (5).

Zásadní rozdíl v PFS se promítl i do finální analýzy celkového přežití. Medián OS nemocných léčených pembrolizumabem byl 30 měsíců, u nemocných léčených chemoterapií (a to i při 62 % crossoveru na pembrolizumab) byl 14,2 měsíce, HR 0,63 (0,47–0,86),  $p = 0,002$  (6).

Na základě těchto dat se stal pembrolizumab lékem volby pro nemocné s metastatickým NSCLC se silnou PD-L1 expresí. Zároveň se opět potvrdil slogan „best first“ – i když bylo procento nemocných léčených ve druhé linii pembrolizumabem vysoké, nepříznivý průběh křivky OS to již nezachránilo. V říjnu 2016 byl pembrolizumab schválen FDA pro první linii léčby metastatického NSCLC se silnou PD-L1 expresí, v prosinci 2016 pak následovalo schválení EMA.

## Kazuistika

Jednalo se o 74letého muže, celoživotního kuřáka 20 cigaret denně, diabetika. Pacient byl doporučen k vyšetření pro narůstající dušnost, a to v lednu 2017.

Dle rtg a CT vyšetření byl zjištěn pokročilý tumor pravé plic s pleurálním postižením vpravo. Bronchoskopicky nádor zasahoval do hlavního bronchu, který prakticky uzavíral. Z provedené biopsie byla stanovena diagnóza skvamózního karcinomu, PD-L1 exprese byla 75 %.

Dušnost nemocného se podařilo částečně zmírnit endoskopickou rekanalizací, kterou se docílilo částečné reventilace pravé plic. Konečná diagnóza byla skvamózní bronchogenní karcinom stadium IV, s metastázami do obou nadledvin. Pacient byl léčen v rámci studie Keynote-042, která měla design identický jako Keynote-024. Jediným rozdílem byla požadovaná míra PD-L1 exprese, ta mohla být jakákoliv (tedy 1 % a více). Stejně jako studie Keynote-024 byla tato studie pozitivní (7).

Pacient zahájil léčbu pembrolizumabem na začátku února 2017 a probíhala bez problémů.

Jediným nežádoucím účinkem vyžadujícím terapeutickou intervenci byla hypothyreóza, která byla vyřešena substitucí euthyroxem.

Již po 3 dávkách pembrolizumabu bylo dosaženo výrazné parciální remise a subjektivně se dosáhlo výrazného zlepšení celkového stavu pacienta.

Pacient absolvoval kompletní léčbu 35 cykly pembrolizumabu, léčbu dokončil v březnu 2019. Od té doby je bez jakékoliv protinádorové intervence a jeho hlavní obtíží je gonarthróza (ta již byla přítomna dávno před léčbou pembrolizumabem). Radiologicky sice přetrvává drobné nádorové reziduum, nicméně se vzhledem k průběhu nemoci domnívám, že pokud by bylo toto ložisko histologicky vyšetřeno, že by se v něm žádná maligní buňka nenašla. Je to ovšem samozřejmě pouze hypotéza. Poslední CT bylo provedeno v únoru 2020, na další kontroly již dojíždět nechtěl, protože usoudil, že se již uzdravil. Dle telefonického kontaktu byl pacient v říjnu 2020 naživu a bez známek klinické progresy. Toto téměř 4leté přežití je významně lepší než medián OS v registrační studii.

## Diskuze

Diskutovaný případ ukazuje několik charakteristik průběhu léčby, které jsou patrně prediktorem dlouhodobé kontroly nemoci. Patrně je to časné dosažení léčebné odpovědi (během prvních tří měsíců léčby). Tato odpověď by měla být kompletní nebo by se kompletní radiologicky měla blížít. Bohužel je jisté, že prostý CT scan není schopen posoudit, co se vlastně s nádorem děje. Opakovaně jsme byli svědky situace, kdy byl histologicky vyšetřeno nádorové reziduum po imunoterapii a histopatologicky se jednalo o kompletní remisi. Též přítomnost „nedevastující“ imunitně mediované toxicity nemusí být na závalu a správnější výklad asi je, že se jedná o klinický průkaz aktivace imunitního systému. Zdá se též, že by dvouletá léčba pembrolizumabem u nemocných s takto jasnou léčebnou odpovědí mohla být postačující.

## Závěr

Imunoterapie se již stala nedílnou součástí algoritmu léčby plicního karcinomu. Jako optimální se jeví její nasazení v první linii léčby, kde je monoterapie pembrolizumabem u silných PD-L1 expresorů metodou volby.

## LITERATURA

1. Brahmer J, Reckamp K, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer May 31, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
2. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA109).
3. Herbst R, Baas P, Dong-Wan K, Felip E, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet 2016; 387(10027): 1540–1550.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial The Lancet 2017; 389(10066): 255–265.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823–1833.
6. Reck M, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2019 Jan 8; JCO1800149.
7. Mok TS, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1 expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell-lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized, open-label, controlled, phase III trial. The Lancet 393(10183): 1819–1830.