

Dlouhodobá léčebná odpověď a kompletní regrese nemoci nemocného s NSCLC léčeného pembrolizumabem v monoterapii v 1. linii

Jaromír Roubec¹, Jaroslav Krátký²

¹Plicní oddělení, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice, a.s.

²Radiodiagnostické oddělení, Komplexní onkologické centrum, Nový Jičín

Autoři předkládají kazuistické sdělení týkající se úspěšné léčby pembrolizumabem staršího muže s adenokarcinomem plic. Cílem sdělení je ukázat případ úspěšné léčby pacienta imunoterapií mimo klinickou studii v České republice.

Klíčová slova: NSCLC, imunoterapie, starší pacienti, pembrolizumab, KEYNOTE-024.

Long-term therapeutic response and complete regression in the treatment of a patient with NSCLC treated with pembrolizumab as first-line monotherapy

The authors present a case report of a successful treatment by pembrolizumab in an elderly man with adenocarcinoma of lung. The aim is to show the case of the successful anticancer therapy in elderly patient, the today standard therapy by immunotherapy outside of clinical trials in the Czech republic.

Key words: NSCLC, immunotherapy, elderly patients, pembrolizumab, KEYNOTE-024.

Úvod

Imunoterapii check-point inhibitory může dnes považovat v indikovaných případech za standardní léčbu nemalobuněčného karcinomu plic. Mechanismus jejich účinku je vysvětlen přítomností PD-1 receptorů na různých imunitních buňkách, včetně aktivovaných T-buněk. Nádorové buňky mohou exprimovat tzv. ligandy PD-L1 a PD-L2, jež se váží na PD-1 receptory, inhibují aktivované T-buňky a umožňují nádorovým buňkám vyhnout se imunitní reakci. PD-1/PD-L1 protilátky blokují vazbu PD-L1 a PD-L2 na PD-1 receptor v mikroprostředí nádoru, blokují interakci mezi PD-1 receptorem a jeho ligandy PD-L1 a PD-L2. Blokadou inhibičního signálu umožňují cytotoxickým T-buňkám mediovat apoptózu nádorových buněk (1).

Vysoká exprese PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 50\%$) se zdá být jedním, ne však jediným

prediktorem účinku a je v koexistenci s dalšími mechanismy předmětem dalšího zkoumání. Pozorujeme nižší míru odpovědí oproti chemoterapii (KEYNOTE-024 46%), ale ty jsou obvykle dlouhotrvající, což vede k fázi plató na konci křivky přežívání (2).

Léčebná odpověď se i při vysoké expresi PD-L1 nedostaví ve všech případech, odhaduje se na kolem 40% případů. Přitom vysoká exprese nad 50% pozitivních nádorových buněk je přítomna mezi 20–33% PD-L1 pozitivních případů (3). Přesto pacienti s vysokou expresí PD-L1 TPS ve více než 90% dosahují častěji výraznější parciální odpovědi (4) oproti stabilizaci nemoci nebo pacientům progredujícím na léčbě než pacienti s nižší expresí (exprese 90% versus 75%; $p < 0,001$), ORR je signifikantně vyšší u pacientů s PD-L1 expresí 90–100% oproti nemocným s expresí mezi 50–89% (60,0% vs. 32,7%;

$p < 0,001$). Rovněž medián PFS je signifikantně delší u pacientů s expresí PD-L1 90–100% oproti skupině s expresí 50–89% (14,5 vs. 4,1 měsíce; HR = 0,50; $p < 0,01$).

Imunoterapie v léčbě NSCLC může být účinná i u silně předléčených pacientů jak u skvamózních, tak neskvamózních NSCLC, léčebná odpověď v čase trvá i po ukončení léčby často i dlouhodobě oproti cílené terapii, která je rychlá, ale většinou krátkodobá a na konci křivky celkového přežití (OS) je efekt na délku přežití nejasný. Předmětem zkoumání byla i míra léčebné odpovědi na léčbu imunoterapií u starších nemocných (5, 7).

Kazuistika

V našem případě šlo o muže, ročník 1943, celoživotního kuřáka až 30 cigaret denně, pracujícího v aktivní pracovní anamnéze jako vyso-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D., jaromir.roubec@vtn.agel.cz

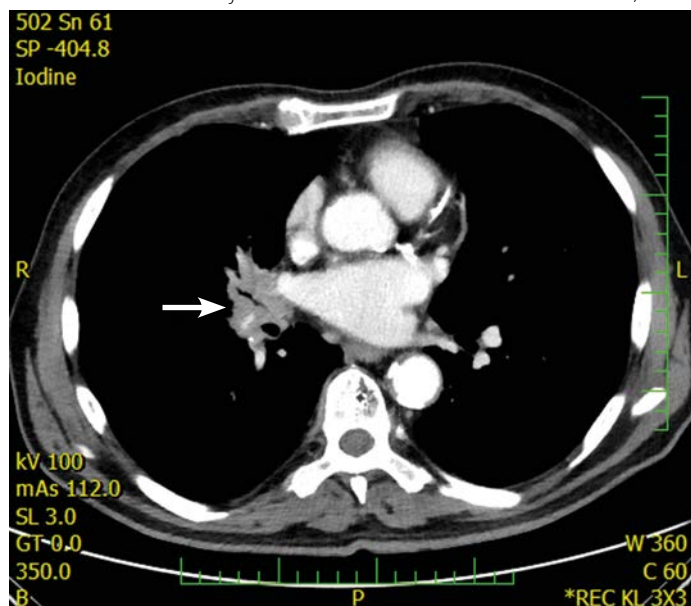
Plicní oddělení, Nemocnice AGEL Ostrava-Vítkovice, a.s., Zalužanského 1 192/15, 703 84 Ostrava-Vítkovice

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. G): 189–191

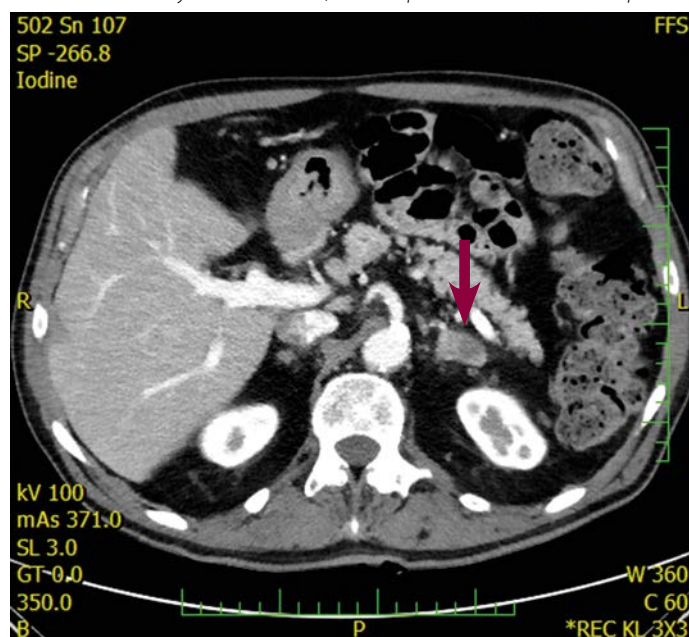
Článek přijat redakcí: 1. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 16. 11. 2020

Obr. 1. Tumorózní infiltrát v oblasti pravého plicního hilu o rozměrech 33 × 27 × 43 mm stenózující lobární bronchus středního laloku až na 1,5 mm



Obr. 2. Subfrenicky obou nadledvin, vlevo na podkladě metastatického procesu



koškolák v technické profesi, diabetik II. typu na PAD, léčený pro arteriální hypertenzi 3. stupně, CHOPN IIB, ischemickou chorobu srdeční po stentáži koronárních tepen v roce 2011, ischemickou chorobu cév dolních končetin a významným uzávěrem a. com. l. sin. 40 %, stav po mozkové příhodě s tranzitorní poruchou. V lednu 2019 byl přijat k hospitalizaci pro těžkou sideropenickou anémii s anemickým syndromem vstupně, pravděpodobně při objemných vnitřních hemoroidech, kdy byl zjištěn i drobný pleurální výpotek vlevo. Došetřením kolonoskopií a gastroskopií nebyly zjištěny známky krvácení, sonograficky sludge žlučníku a cholecystolitiáza. V provede-

ných odběrech byla potvrzena středně těžká mikrocytární sideropenická anémie s hodnotou hemoglobinu 84g/l – etiologicky s podezřením na ztráty ze zažívacího traktu. Dále v odběrech byla nalezena významná elevace tu-markerů CA19-9: 361,6 kU/l [0,8 ... 35], S_CEA: 197,9 µg/l [0,1 ... 3].

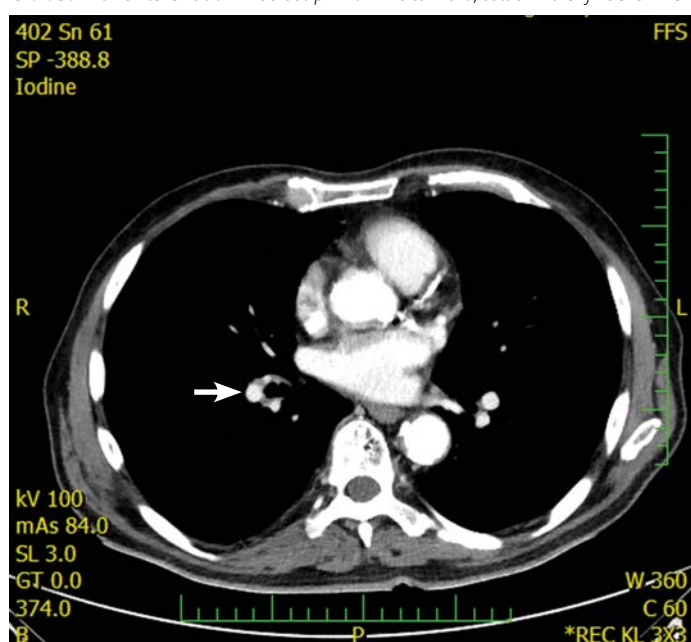
Prvotní CT vyšetření bylo zaměřeno na oblast břicha až do malé pánve s aplikací kontrastní látky (únor 2019) s nálezem nodulární změny v pravé nadledvině velikostně do 10 mm – bez patrného washoutu (v pozdní fázi mají stejnou až vyšší densitu než v portovenózní). Nehomogenně se sytící ložiskové změny levé nadledviny, které ji

nepravidelně rozšiřují až na 14 mm s podezřením na metastatický původ změn.

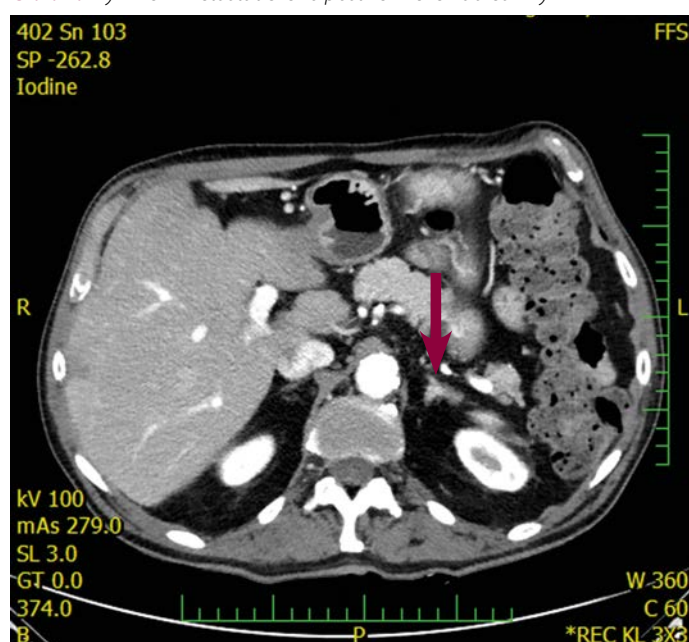
Při současném drobném pleurálním výpotku vpravo na zadopředním snímku hrudníku a nespecifickém zastínění v oblasti pravého plicního hilu bylo vysloveno podezření na malignitu v oblasti pravé plicě a bylo doplněno standardní CT vyšetření hrudníku a horního abdomen s kontrastem (polovina března 2019) (obrázky 1 a 2).

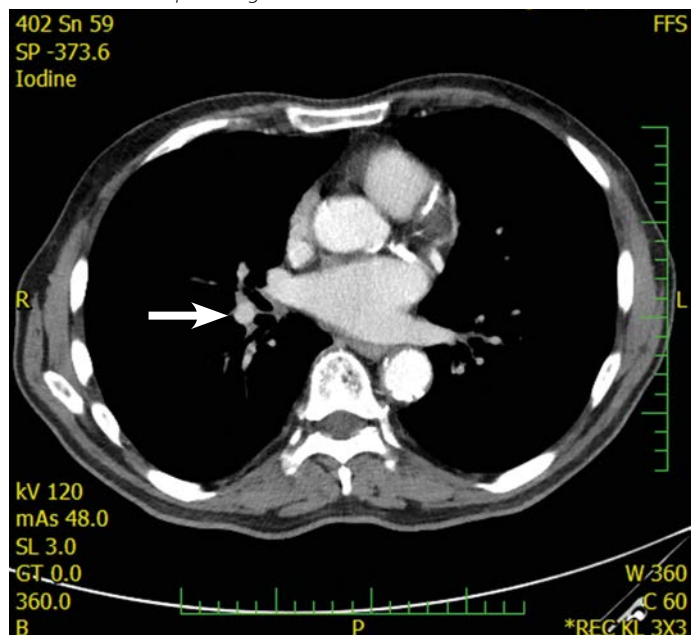
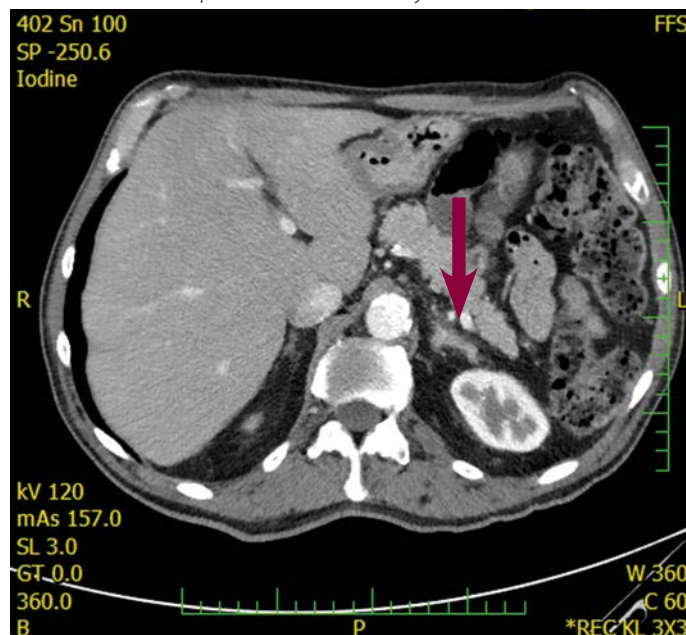
Byl zjištěn tumorózní infiltrát v oblasti pravého plicního hilu o rozměrech 33 × 27 × 43 mm stenózující lobární bronchus středního laloku až na 1,5 mm. Hilová i mediastinální

Obr. 3. Pruhoité reziduum v oblasti primárního tumoru, ostatní nález již beze změn



Obr. 4. Vymizení metastatického postižení levé nadledviny



Obr. 5. Trvá kompletní regrese nálezů**Obr. 6.** Nadále bez postižení levé nadledviny

lymfadenopatie vpravo, výpotek již nebyl prokázán. Subfrenicky bylo patrné zvětšení obou nadledvin, vlevo na podkladě metastatického procesu. Následně bohužel došlo na straně pacienta k měsíčnímu zdržení k provedení bronchoskopie až do začátku dubna 2019, kde vlevo i vpravo byl bronchiální strom volný a bylo zjištěno jen zneokrouhlení ústí středního lobárního bronchu s jeho mírně zaobleným, makroskopicky snad infiltrovaným limbem. Segmenty 4 a 5 byly málo patrné, stenotické. Provedeny byly excize z hloubi středního lobárního bronchu a jeho limbu na histologii s následným nátěrem kartáčku na sklo a do cytobloku.

Došetřením tkáně byly nalezeny opakovaně prokrajované vícečetné fragmenty bronchiální sliznice prostoupené formacemi adenokarcinomu grade 2, ALK – Ventana anti-ALK (D5F3) negativní, EGFR negativní, PD-L1 (22C3): membránová a cytoplazmatická 3+ u více než 50 % nádorových buněk.

Nález byl projednán v multidisciplinárním týmu KOC Nový Jičín, stanoven staging nemoci a výkonnostní stav v době diagnózy TNM T2aN2M1c (levá nadledvina, vpravo pouze incidentalom) st. IVB, ECOG 1. Pro již aktuální možnost léčby pembrolizumabem byla zahájena tato léčba v květnu 2019 podáním pembrolizumabu 200 mg ve třítydenním režimu.

Další léčba již probíhala zcela standardně, od 6. podání na konci září 2019 bylo pak pokračováno v terapii pembrolizumabem 400 mg v 6týden-

ním režimu bez projevů nežádoucích účinků, s normalizací výkonnostního stavu nemocného na ECOG 0 v odstupu již 6 týdnů od zahájení léčby a její průběh byl zobrazovacími metodami i laboratorně pravidelně monitorován. Léčba v 6týdenním režimu dávkou 400 mg pembrolizumabu pokračuje beze změn dosud. CT v září 2019 vykazuje výraznou částečnou odpověď v tumorózním ložisku pravé plic, velikostní normalizací uzlin i v mediastinu, metastatické postižení levé nadledviny již nebylo diferencováno.

Na CT vyšetření v lednu 2020 (obrázky 3 a 4) je nalezeno pruhovité reziduum v oblasti primárního tumoru, ostatní nález již beze změn. Pacientovi se stále daří velmi dobře bez projevů sledované nemoci na chronické terapii ostatních komorbidit.

Poslední restaging CT proběhl v polovině října 2020 (obrázky 5 a 6), kdy je nález stabilizovaný, prakticky v kompletní regresi.

Diskuze

Úhrada pembrolizumabu (6) je v České republice ze zdravotního pojištění stanovena od 1. 3. 2019. Vhodným pacientem je metastatický NSCLC (stadium IV), s vysokou expresí PD-L1 TPS $\geq$ 50 %, neskvamózní i skvamózní histologie, u neskvamózních NSCLC musí být vyloučeny aberace EGFR/ALK, výkonnostní stav pacienta dle ECOG 0–1, bez přítomnosti symptomatických mozkových metastáz nebo jsou metastázy adekvátně léčené a pacient splňuje standardní kritéria pro imunoterapii (kortikosteroidní léčba, autoimunitní onemocnění, laboratorní hodnoty, apod.).

Náš pacient byl léčen mimo klinickou studii s aktuálně výše popsaným efektem léčby. Přes poměrně vysoký věk a komorbiditu snáší léčbu výborně. Ve shodě s literárními údaji a výsledky metaanalýz klinických studií u starších nemocných nepozorujeme nižší toleranci léčby nebo vyšší počet nežádoucích účinků léčby (4). Dlouhodobá léčba pembrolizumabem v dvojnásobné dávce 400 mg co 6 týdnů je pro pacienty léčbou pohodlnou a nezatěžující klinicky ani sociálně.

Co se týče věku pacientů, tak lze shrnout, že stárnutí se týká celého organismu s projevy poklesu funkce i v imunitní oblasti a daly by se tedy očekávat i horší výsledky léčby imunoterapií pro možnou nižší reaktivitu imunitního systému. Nebyly však pozorovány horší výsledky léčby u starších nemocných a jiné nebo výraznější nežádoucí účinky této léčby napříč věkovému spektru léčených nemocných (7).

Závěr

Předpověď léčebného výsledku imunoterapie inhibitory PD-L1 i PD-1 je zatím stále problematická a vyžaduje další zkoumání. Přesto pro uvedené vysoké procento popsaných a v klinických studiích ověřených léčebných úspěchů, které jsme dříve nepozorovali, se stává imunoterapie nově i v kombinaci s ostatními léčebnými modalitami standardem léčby nejen v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (8).

Literatura u autora
a na www.onkologiecs.cz