

NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom) a tumor ledviny u staršího pacienta s odpovědí na chemoimunoterapii

Marie Drösslerová

Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Inhibitory imunitních kontrolních bodů jsou dnes standardem léčby v 1. linii metastatického NSCLC bez řídících mutací. V České republice lze v současné době vzhledem k úhradovým podmínkám zvolit k léčbě monoterapii pembrolizumabem (skvamózní a neskvamózní NSCLC s PD-L1 expresí $\geq 50\%$) nebo kombinaci pembrolizumabu a chemoterapie na bázi platiny (skvamózní NSCLC s PD-L1 expresí 1–49 %, neskvamózní NSCLC s PD-L1 expresí 1–100 %). U neskvamózního metastatického NSCLC byla účinnost zmíněné kombinace prokázána ve studii KEYNOTE-189. Pembrolizumab má celou řadu dalších indikací (např. renální a uroteliální karcinom, melanom, Hodgkinův lymfom, skvamózní karcinom hlavy a krku). O typu léčby by měl rozhodovat biologický věk pacienta, ne ten kalendářní. Kazuistika popisuje raritní případ 86letého pacienta, který má diagnózu metastatického neskvamózního NSCLC a duplicitního tumoru pravé ledviny (dle zobrazovacích metod). Nemocný je úspěšně léčen, vstupně kombinací pembrolizumabu s chemoterapií, nyní pembrolizumabem samotným.

Klíčová slova: stadium IV NSCLC (nemalobuněčného plicního karcinomu), kombinace pembrolizumabu a chemoterapie, KEYNOTE-189, kazuistika, biologický věk, tumor ledviny.

NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) and kidney tumor in the elderly patient with response to chemoimmunotherapy

Immune checkpoint inhibitors are standard of care for front-line metastatic NSCLC without activating mutations. In the Czech Republic, due to health insurance reimbursement it is possible to choose treatment with pembrolizumab monotherapy (squamous and nonsquamous NSCLC with PD-L1 expression $\geq 50\%$) or combination of pembrolizumab and platinum-based chemotherapy (squamous NSCLC with PD-L1 expression 1–49 %, nonsquamous NSCLC with PD-L1 expression 1–100 %). The efficacy of pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic nonsquamous NSCLC was proved by KEYNOTE-189 trial. Pembrolizumab has a broad range of other indications (e.g. renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, melanoma, Hodgkin lymphoma, head and neck squamous cell cancer). It is the biological age of an individual rather than his chronological age which should determine the choice of a treatment. The case report describes the case of a 86-year-old patient. He was diagnosed with metastatic nonsquamous NSCLC and right kidney tumor (based on radiography imaging). The patient is successfully treated, initially with a combination of pembrolizumab and chemotherapy, continuing with pembrolizumab monotherapy.

Key words: stage IV NSCLC (non-small cell lung cancer), combination of pembrolizumab and chemotherapy, KEYNOTE-189, case report, biological age, kidney tumor.

Úvod

Zhruba polovina pacientů s NSCLC (nemalobuněčným plicním karcinomem) je diagnostikována v metastatickém stadiu. Prognóza je nepříznivá. V posledních letech

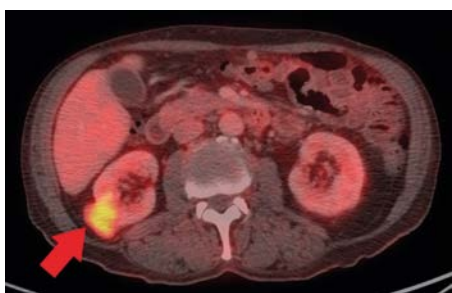
došlo k významnému posunu v léčbě díky imunoterapii. Imunoterapie může být použita k léčbě metastatického NSCLC v monoterapii nebo v kombinacích. Přípravek pembrolizumab je schválen i u zhoubných nádorů jiných

primárních lokalizací, například u renálního karcinomu. Imunoterapie tak může příznivě ovlivnit i dvě současně probíhající maligní nádorová onemocnění. A právě takový případ popisuje naše kazuistika.

Obr. 1. Vstupní PET CT 8/2020 (na snímku vysoce FDG avidní periferní plicní tumor v pravém dolním plicním laloku)



Obr. 2. Vstupní PET CT 8/2020 (na snímku duplicitní FDG avidní tumor pravé ledviny)



Obr. 3. Kontrolní CT 6/2021 (na snímku výrazná parciální remise plicního tumoru)



Obr. 4. Kontrolní CT 6/2021 (na snímku parciální remise tumoru pravé ledviny)



Kazuistika

Kazuistika popisuje raritní případ 86letého pacienta, bělocha, kuřáka (celková nálož 50

balíčkoroků). Dotyčný pracoval celý život jako soustružník. Navzdory pokročilému věku je pacient ve skvělé kondici, chodí pravidelně na horské túry, jezdí do zahraničí a hraje s kapelou po hospodách na heligonku. Léčí se jen s arteriální hypertenzí, hyperlipoproteinemií, glaukomem a v roce 2010 podstoupil extirpaci bazaliomu na hlavě. K vyšetření se poprvé dostavil v srpnu 2020. Důvodem byla progresující námahová dušnost.

Skiagram hrudníku vzbudil podezření na ložiskový plicní proces. Záhy provedené PET CT odhalilo objemný vysoce FDG avidní periferní plicní tumor (velikost 66 × 53 × 88 mm). Tumor se nacházel v pravém dolním plicním laloku a nasedal široce na pleuru (obr. 1). Zachycena byla metastatická ložiska obou plicních křídel a oboustranná maligní mediastinální lymfadenopatie. Zároveň byl na PET CT vyšetření popsán FDG avidní tumor pravé ledviny suspektní spíše z duplicity než z metastázy (obr. 2). Následovala bronchoskopie. Nemocný měl normální endobronchiální nálezy, cytologie z transbronchiální plicní biopsie potvrdila NSCLC, ale histologie nebyla výtěžná. Z důvodu nutnosti přesnější diagnostiky proběhla transparietální punkce plicního ložiska pod CT kontrolou, ze které vzešel plicní adenokarcinom. Konečná diagnóza v říjnu 2020 zněla: NSCLC vpravo, adenokarcinom, T4N3M1a, IVA stadium, EGFR negativní, ALK negativní, ROS1 negativní, PD-L1 5 %. Pacient měl výkonnostní stav odpovídající ECOG PS 0 a fyziologické laboratorní hodnoty, pouze kreatinin se pohyboval v rozmezí 100–120 μmol/l. Následoval multidisciplinární indikační seminář. Semináře se vždy kromě pneumologů a hrudních chirurgů účastní i radiolog, klinický a radiační onkolog. Vzhledem k závažnosti diagnózy měl prioritu v léčbě NSCLC, indikována byla chemoimunoterapie. Tumor pravé ledviny byl uzavřen jako duplicitní renální karcinom určený ke sledování (bez indikace k ověření).

Pacient zahájil léčbu pembrolizumabem v kombinaci s karboplatinou a pemetrexedem koncem října 2020. Karboplatina byla volena vzhledem ke zhoršeným renálním funkcím. Po prvním cyklu u pacienta vznikla mírná nauzea a diareja. Tyto obtíže rychle odezněly a přisouzeny byly na vrub chemoterapie. Následně během léčby došlo k recidivě těchto

gastrointestinálních obtíží, vždy s úpravou stavu. K přerušení léčby nedošlo. Po úvodních čtyřech cyklech následovala udržovací léčba pembrolizumabem s pemetrexedem. Již po zahájení vznikla neutropenie, leukopenie a anémie. Dále se opět objevila nauzea. Proto byl další cyklus odložen o dva týdny, podávány byly růstové faktory. Kvůli výše popsaným nežádoucím účinkům souvisejícím s chemoterapií, s ohledem na stáří pacienta, byla léčba pemetrexedem ukončena a dále je podáván pembrolizumab v monoterapii. Průběžná zobrazovací vyšetření jsou s parciální remisí jak NSCLC, tak duplicitního renálního karcinomu. Poslední kontrolní CT je z června 2021 (celkem po devátém cyklu pembrolizumabu). Je na něm výrazná parciální remise plicního tumoru (obr. 3), kompletní remise plicních metastáz a mediastinální lymfadenopatie. Trvá i parciální remise renálního karcinomu (obr. 4). Doposud bylo podáno celkem jedenáct cyklů pembrolizumabu. Od doby přechodu na monoterapii pembrolizumabem se u pacienta nevyskytl žádný nežádoucí účinek. Léčbu skvěle toleruje a vede velmi aktivní život.

Diskuze a závěr

Chemoimunoterapie nebo imunoterapie v monoterapii je standardem léčby v 1. linii metastatického NSCLC u pacientů bez řídících mutací. V České republice můžeme naše pacienty léčit pembrolizumabem hrazeným z prostředků veřejného zdravotního pojištění, pokud jsou splněny podmínky úhrady.

Pembrolizumab je humanizovaná monoklonální IgG4 protilátka proti receptoru programované buněčné smrti PD-1. Jejím účinkem dochází k odblokování protinádorové imunitní reakce organismu. V 1. linii léčby metastazujícího NSCLC je indikován v monoterapii u nemocných s PD-L1 expresí ≥ 50 %, dále je v kombinaci s chemoterapií v tomto klinickém stadiu indikován bez ohledu na výši PD-L1 exprese. V případě neskvamózního NSCLC je nutnost vyloučit pozitivní mutace EGFR nebo ALK (1).

U neskvamózního metastatického NSCLC byla účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií prokázána ve studii fáze III KEYNOTE-189 (NCT02578680). Šlo o studii randomizovanou, dvojitě zaslepenou. Porovnávala účinnost pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií (pemetrexedem

a platinovým derivátem) oproti chemoterapii. Léčba byla podávána každé 3 týdny, celkem 4 cykly. Poté následovala udržovací léčba pembrolizumabem s pemetrexedem anebo pemetrexedem. Pacienti mohli obdržet maximálně 35 cyklů pembrolizumabu (2).

Léčba pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií vedla k významně delšímu OS, PFS a vyšší ORR (četnosti objektivních odpovědí) oproti chemoterapii. Aktualizovaný medián OS (medián follow-up 23,1 měsíců) při léčbě pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií činil 22,0 měsíců vs. 10,7 měsíců při chemoterapii (stratifikovaný HR (poměr rizik) = 0,56, (95 % CI: 0,45–0,70)). Medián PFS dosáhl 9,0 měsíců při chemoimunoterapii oproti 4,9 měsíců v kontrolním rameni (HR = 0,48, (95 % CI: 0,40–0,58)). Kombinační léčba měla rovněž příznivý bezpečnostní profil (3).

Benefit kombinace pembrolizumabu s chemoterapií byl zaznamenán u všech podskupin nemocných, včetně těch s jaterními a mozgovými metastázami a především nezávisle na výši PD-L1 exprese. Doposud u nás není úhrada pro pacienty s negativní PD-L1 expresí.

Starší pacienti jsou často z léčby chemoimunoterapií diskvalifikováni kvůli věku. Zásadní roli ale hraje věk biologický. Naše kazuistika dokládá, že i někteří starší nemocní mohou z chemoimunoterapie profitovat. Předpokladem je pečlivá selekce vhodných kandidátů a velká obezřetnost při vedení léčby. U našeho letitého pacienta nežádoucí účinky při podávání kombinace vznikly. Proto jsme raději dále pokračovali v monoterapii pembrolizumabem, který pacient toleruje bez jakýchkoliv potíží. To, že je monoterapie

pembrolizumabem pacienty lépe tolerována než chemoterapie dokládá poolovaná analýza dat ze studií KEYNOTE-10, 024, 042.

Stran tumoru pravé ledviny lze jistě spekulovat, zda se opravdu o duplicitní renální karcinom jedná, možnost metastázy nelze vyloučit, jelikož neproběhla biopsie a diagnóza byla stanovena pomocí zobrazovacích vyšetření po uzavření multidisciplinárním týmem. Zásadní roli v rozhodování o léčebném postupu hrálo to, že pacienta na životě více ohrožoval NSCLC. Navíc pembrolizumab může příznivě ovlivnit i renální karcinom, v jeho léčbě má pembrolizumab rovněž indikace (1).

Závěrem lze konstatovat, že se u nás samotná chemoterapie v 1. linii léčby metastatického NSCLC stane nejspíše brzy minulostí i pro pacienty s negativní PD-L1 expresí.

LITERATURA

1. SPC KEYTRUDA [cit. 09.09.2021]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De

- Angelis F, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(22): 2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
3. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip

- E, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1505–1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136.