

Léčba seniora s kardiovaskulárními komorbiditami pomocí inhibitorů kontrolních bodů

Kristián Hrušák¹, Tomáš Büchler¹, Jana Votrubová²

¹Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

²Radiodiagnostické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

Kazuistika popisuje dlouhodobé přežívání seniora s metastatickým karcinomem ledviny a vícečetnými kardiovaskulárními komorbiditami po léčbě inhibitory kontrolních bodů.

Klíčová slova: karcinom ledviny, inhibitory kontrolních bodů, geriatrická onkologie, komorbidita.

Treatment of a senior patient with cardiovascular comorbidities using checkpoint inhibitor therapy

This case study describes a long-term survival of a senior patient with metastatic kidney cancer and a number of cardiovascular comorbidities after a treatment by checkpoint inhibitors.

Key words: kidney cancer, checkpoint inhibitors, geriatric oncology, comorbidities.

Úvod

Imunoterapie zcela změnila léčebné algoritmy a prognózu pacientů s některými onkologickými diagnózami. Světlobuněčný karcinom ledviny je typickým příkladem takového onemocnění. Je to onemocnění vyššího věku s maximální incidencí ve věkové kategorii 65–69 let. Navíc je Česko zemí s nejvyšší incidencí tohoto zhoubného onemocnění na světě (1). Benefit z léčby inhibitory kontrolních bodů (ICI), především z monoterapie, mohou mít i starší polymorbidní pacienti. Naše kazuistika toto demonstduje na případu 72letého polymorbidního pacienta, který byl léčen PD-1 (programmed cell death 1) inhibitem navzdory svému věku a rozsáhlé historii kardiovaskulárních chorob.

Kazuistika

V této kazuistice prezentujeme případ 74letého pacienta, bělocha, exkuřáka, kterému byl v roce 2013 diagnostikován světlobuněčný karcinom pravé ledviny (G3) s iniciálním stagingem pT3a N0 M0.

Podstatné byly také komorbidity pacienta. Léčí se s ischemickou chorobou srdeční (toho času se systolickou funkcí 45 %), v roce 1994 prodělal inferolaterální infarkt myokardu následovaný celkem 4 aortokoronárními bypassy, trpí diabetem 2. typu léčeným perorálními antidiabetiky a hypercholesterolemií. Kouřit pacient přestal před 20 lety, kouřil 20 let několik cigaret denně.

Na jiném pracovišti byla provedena nefrektomie a dále byl pacient sledován, až v červnu 2017 byla prokázána recidiva do plic a do m. gluteus medius.

I přes všechny komorbidity byl však jeho výkonostní stav opakovaně hodnocen jako velmi dobrý (Performance Status ECOG 1), byl proto indikován k systémové léčbě na naší klinice.

Pacient byl podle tehdejších doporučení pro první linii léčen pazopanibem, který užíval až do března 2019. Tehdy došlo k progresi v plicích, pacient byl tedy indikován k léčbě nivolumabem.

Pacient iniciálně léčbu velice dobře snášel a dostavil se i dobrý klinický efekt, po 6 měsících léčby měl pacient výraznou PR. Imunoterapie pokračovala bez nežádoucích reakcí až do dubna 2020, tj. 13 měsíců, kdy byl pacient hospitalizován na spádovém interním pracovišti pro náhlé zhoršení stavu: klinicky dominovaly febrilie a únava; laboratorně měl pacient CRP 118 mg/l, ale hlavně natremii 119 mmol/l. Bylo proto vysloveno podezření na Addisonovu chorobu na podkladě autoimunitní reakce, čemuž svědčila i hladina sérového kortizolu 18 nmol/l (referenční rozmezí při ranních odběrech přibližně 100–530 nmol/l). Pacient byl proto zaléčen kortikoidy, antibiotiky a domů byl vybaven hydrocortisonem. Dle doporučení pro autoimunitní adrenaltis při terapii ICI se v léčbě pokračovalo (2). Po podání dalšího cyklu se tento stav ještě jednou opakoval, pacient byl při průjemovém onemocnění podléčen hydrokortisonem a musel být krátce hospitalizován k iontové substituci. Následně však bylo možno v léčbě pokračovat až do 24. dávky, tedy

do dokončení protokolu léčby. Pacient měl být následně sledován až 3 měsíce, avšak již po prvním restagingu byla potvrzena progresse onemocnění jak v gluteu (viz obrázky 1a a 1b), tak v plicích. Toto bylo potvrzeno i pomocí kontrolního CT, které vyloučilo pseudoprogresi. Pacient dále pokračoval v léčbě cestou klinické studie, ve které se léčí dosud.

Diskuze

Světlobuněčný se řadí mezi chemorezistentní a radiorezistentní nádorová onemocnění a před zavedením měl iCI medián přežití jen 26 měsíců (3, 4). Studie CheckMate 025 srovnávající nivolumab s everolimem u pacientů s progresí na jedné nebo dvou liniích systémové léčby vedla k první registraci inhibitoru kontrolních bodů v indikaci renálního karcinomu.

Novější studie

Checkmate-214 zavedla inhibitory kontrolních bodů do klinické praxe i v první linii (3). Pětiletá aktualizace výsledků této studie demonstrovala medián přežití dokonce 47 měsíců (3).

Toto vede klinické onkology k postupnému upřesňování charakteristik pacientů, kteří budou z léčby profitovat.

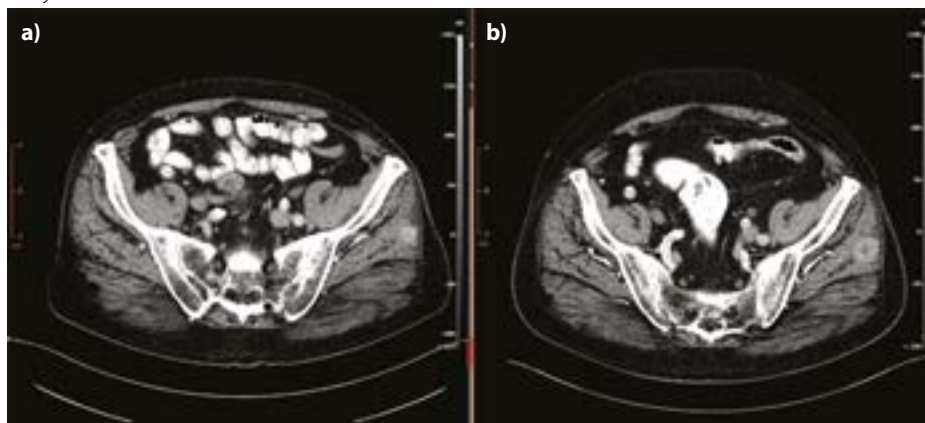
Základními otázkami bylo, do jaké míry imunosenescence (oslabení imunitního systému ve stáří) ovlivní účinnost terapie iCI a do jaké míry křehkost sníží bezpečnost.

Účinnost v první linii byla prokázána napříč diagnózami pro pacienty < 65 let, > 65 let, nikoliv však u pacientů nad 75 let (5). Podobné výsledky přinesla i analýza karcinomu ledviny (viz tabulku 1, dle Huang et al. (5)).

Vedlejší účinky spojené s imunoterapií (irAE) endokrinního charakteru byly častější u mladších pacientů (39,7 % vs. 21,7 %, $p = 0,002$), zatímco u starších pacientů relativně dominovala dermatologická toxicita (35,0 % vs. 11,3 %, $p = 0,047$) (6), byla však popsána obdobná bezpečnost léčby se srovnatelnou incidencí nežádoucích reakcí grade 3–5 (7).

Dle závěrů publikovaných na ASCO 2018 a 2021 bylo doporučováno provést u starších pacientů základní geriatrický screening, například geriatrický dotazník G8. Ten vyčlení pacienty, kteří buď z důvodu svých komorbidit nebo své stařecké křehkosti z léčby nebudou profitovat. Ostatní pacienti mohou léčbu

Obr. 1. a) Velikost gluteální metastázy v době parciální odpovědi, b) Progrese metastázy po ukončení léčby iCI



Tab. 1. Srovnání účinnosti inhibitorů kontrolních bodů v různých věkových kategoriích u renálního karcinomu, dle Huang et al. (5)

Renální karcinom	Hazard ratio ve srovnání s kontrolní skupinou, v závorce interval spolehlivosti	hodnota p
< 65 let	0,65 (0,44–0,94)	0,024
> 65 let	0,81 (0,64–1,01)	0,055
> 75 let	1,11 (0,69–1,77)	0,670

dostávat ve standardním režimu buď hned, nebo při hraničních výsledcích po geriatrické intervenci (viz obrázek 2) (8).

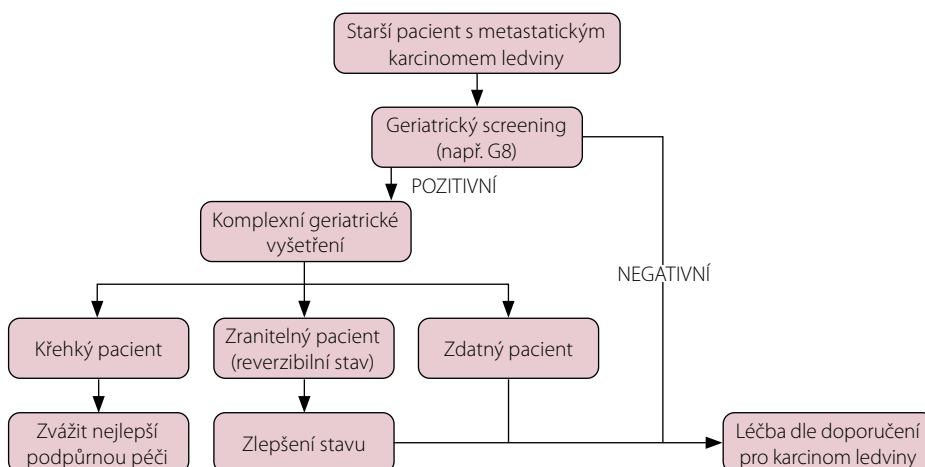
Co se týče léčby pacientů s velkým množstvím komorbidit jsou data ohledně účinnosti velice omezená. V retrospektivní studii byli pacienti stratifikováni do dvou skupin podle zátěže komorbiditami dle Charlson comorbidity index (dotazník hodnotící zátěž komorbiditami pacienta).

Toxicita terapie byla srovnatelná u obou skupin. Na druhou stranu přežití bez progresse (PFS) bylo nižší u skupiny pacientů s komorbiditami (medián 232 vs. 271 dnů). Na jednoznačné potvrzení těchto výsledků stále čekáme, dostupná data vycházejí z příliš malých počtů pacientů (9).

Dosud nezodpovězenou otázkou zůstává problematika vysazení inhibitoru kontrolních bodů po irAE u věkové skupiny nad 65 let. Starší pacienti, kteří měli endokrinní irAE, by v současné době měli být léčeni podle doporučení pro běžnou populaci.

Opatrnost je však na místě. Léčba nežádoucích reakcí často spočívá v podávání systémových kortikosteroidů, jež může u seniorů, u pacientů s diabetem i s kardiovaskulárními onemocněními způsobovat dekompenzace daných onemocnění. V prospektivní studii ELDERS byl popsán významný rozdíl v průměrné době podávání systémových kortikoidů v léčbě nežádoucích reakcí u pacientů starších, resp. mladších 70 let (22 versus 8 týdnů; $p = 0,208$) (10). Ve výsledku tedy i reakce

Obr. 2. Navrhovaný postup u geriatrického pacienta s metastatickým karcinomem ledviny. Přeloženo dle Kanesvaran R. et al.



nižšího stupně může způsobit dysregulaci onemocnění u pacientů s nižšími rezervami.

Závěr

Podání imunoterapie iCI vedlo u tohoto pacienta ke dlouhodobé stabilizaci one-

mocnění a pravděpodobnému prodloužení celkového přežití za cenu mírného zhoršení kvality života z důvodu autoimunitní nežádoucí reakce. Po nastavení vhodné léčby adrenální insuficience léčba pokračovala a pacient měl dále benefit z terapie nivo-

lumabem až do jejího ukončení a následné progrese.

Pacient přežívá 5 let po generalizaci onemocnění zejména díky zlepšení terapeutických možností pacientů se světlobuněčným karcinomem ledviny.

LITERATURA

1. Bai X, Yi M, Dong B, et al. The global, regional, and national burden of kidney cancer and attributable risk factor analysis from 1990 to 2017. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:27. [Cited 2020 Sep 29]. doi: 10.1186/s40164-020-00181-3.
2. Rapoport BL, Westman H. Fast Facts: Managing immune-related Adverse Events in Oncology, Early recognition, prompt intervention, effective management. Karger Publishers, 2019.
3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126.
4. Kalra S, Atkinson BJ, Matrana MR, et al. Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic me-

- tastases. *BJU Int*. 2016;117(5):761-765. doi: 10.1111/bju.13185.
5. Huang XZ, Gao P, Song YX, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors and age in cancer patients. *Immunotherapy*. 2020;12(8):587-603. doi: 10.2217/imt-2019-0124.
6. Paderi A, Fancelli S, Caliman E, et al. Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Elderly Patients: An Observational Study. *Curr Oncol*. 2021;28(5):3259-3267. [Cited 2021 Aug 25]. doi: 10.3390/curroncol28050283
7. Gomes F, Lorigan P, Woolley S, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients – the ELDERS study. *ESMO Open*. 2021;6(1):100042. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100042.
8. Kanesvaran R, Le Saux O, Motzer R, et al. Elderly pati-

- ents with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):e317-e326. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30125-6.
9. Zeng X, Zhu S, Xu C, et al. Effect of Comorbidity on Outcomes of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Anti-PD1 Immunotherapy. *Med Sci Monit*. 2020;26:e922576. [Cited 2020 Sep 7]. doi: 10.12659/MSM.922576.
10. Nemoto Y, Ishihara H, Nakamura K, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(1):47-54. doi: 10.1007/s11255-021-03042-y.

ZDROJE OBRAZOVÉ DOKUMENTACE

1. Radiodiagnostické oddělení, Thomayerova nemocnice.
2. Kanesvaran R, Le Saux O, Motzer R, et al. Elderly pati-

- ents with metastatic renal cell carcinoma: position paper from the International Society of Geriatric Oncology.

- Lancet Oncol*. 2018;19(6):e317-e326. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30125-6.