

Studie CheckMate 9LA: komentář a kazuistika pacienta s mozečkovou metastázou a negativní PD-L1 expresí

Marie Drösslerová

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

Pacienti s metastatickým NSCLC, u kterých nebyly prokázány řídící mutace, jsou v první linii léčení imunoterapií v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Studie CheckMate 9LA prokázala účinnost a bezpečnost duální imunoterapie (nivolumab, ipilimumab) s limitovanou chemoterapií. Ze zmiňované kombinace mají výrazný přínos i nemocní s negativní PD-L1 expresí a vstupně detekovanými mozkovými metastázami. Naše kazuistika popisuje případ 72letého pacienta s NSCLC a mozečkovou metastázou, který je léčen režimem CheckMate 9LA.

Klíčová slova: NSCLC, IV. stadium, CheckMate 9LA, mozkové metastázy, kazuistika.

CheckMate 9LA trial: commentary and clinical case report of patient with cerebellar metastasis

Patients with non-oncogene-addicted metastatic NSCLC are treated with first-line immunotherapy with or without chemotherapy. CheckMate 9LA trial demonstrated survival benefits and safety of dual immunotherapy (nivolumab, ipilimumab) with limited chemotherapy. Survival outcomes were significantly improved in patients with tumor PD-L1 expression < 1% and baseline brain metastases. We present a clinical case of a 72 years old patient with NSCLC and cerebellar metastasis treated according to CheckMate 9LA trial.

Key words: NSCLC, stage IV, CheckMate 9LA, brain metastases, case report.

Krátce ke studii CheckMate 9LA

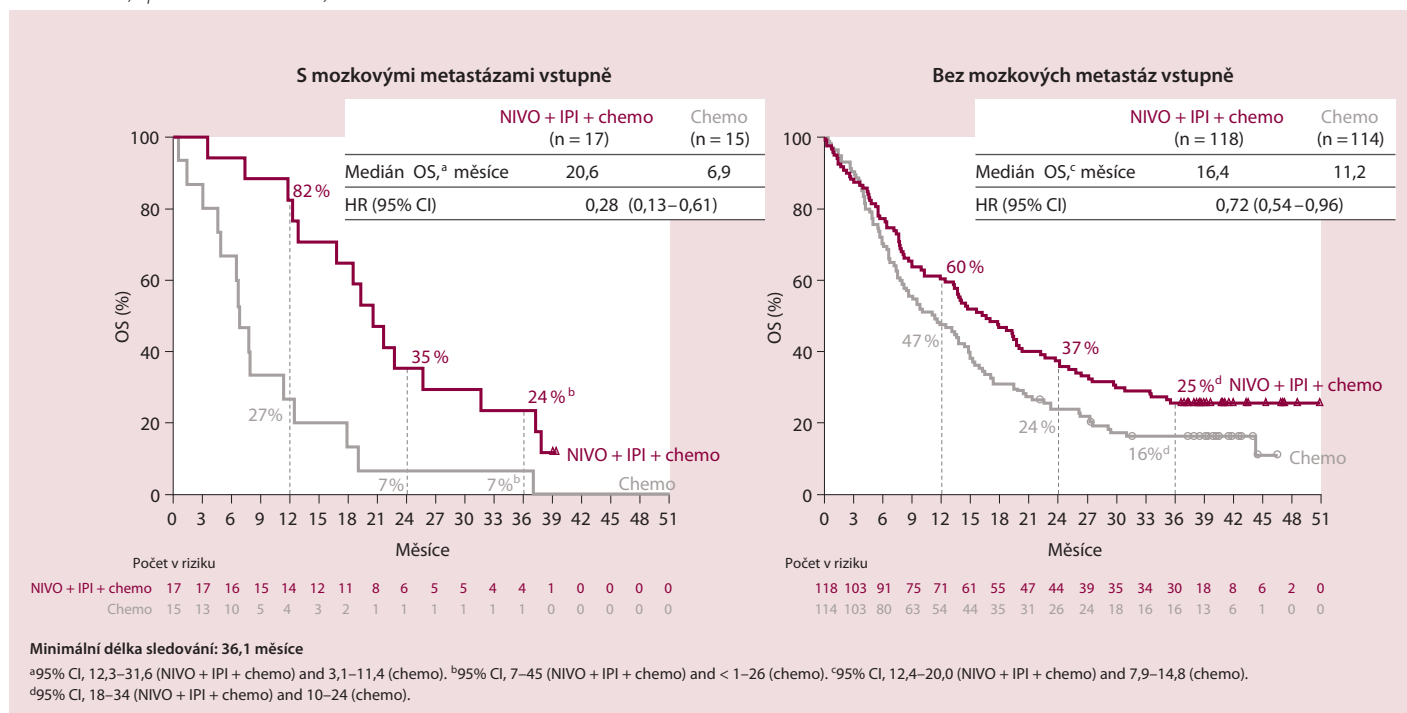
Studie CheckMate 9LA (NCT03215706) prokázala účinnost duální imunoterapie (nivolumab, ipilimumab) s limitovanou chemoterapií oproti chemoterapii samotné. Šlo o multicentrickou randomizovanou studii III. fáze. Zařazení do ní byli dosud neléčení dospělí s NSCLC (non-small cell lung cancer) IV. klinického stadia nebo dospělí s rekurentním NSCLC, kteří měli dobrý výkonnostní stav odpovídající ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status) 0 nebo 1. Pro zařazení do studie bylo také nutné, aby pacient nevykazoval přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo aby byly mozkové metastázy adekvátně léčené. Účast nebyla umožněna nemocným s mutací EGFR (epidermal growth factor receptor) nebo tran-

slokací ALK (anaplastic lymphoma kinase) senzitivní na cílenou biologickou léčbu.

Celkem 719 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 do dvou ramen. V prvním, experimentálním rameni byla pacientům intravenózní infuzí aplikována kombinace nivolumabu (fixní dávka 360 mg každé 3 týdny) s ipilimumabem (dávka 1 mg/kg tělesné hmotnosti každých 6 týdnů) a vstupně 2 cykly chemoterapie platinovým dubletem (každé 3 týdny, výběr dle histologického typu). Léčba nivolumabem s ipilimumabem probíhala po dobu maximálně 2 let, dříve byla ukončena při progresi onemocnění nebo vzniku neakceptovatelné toxicity. Ve druhém, kontrolním rameni dostali pacienti standardní chemoterapii platinovým dubletem (celkem 4 cykly, podáváno každé 3 týdny, výběr dle histologického

typu). V rameni s duální imunoterapií bylo zařazeno 18% pacientů s mozkovými metastázami, v rameni s chemoterapií to bylo 16%.

K dispozici máme již 3letá data. Aktuálně výsledky potvrzují dlouhodobý léčebný přínos kombinace nivolumabu s ipilimumabem a limitovanou chemoterapií oproti chemoterapii jak z hlediska OS (overall survival), tak v parametrech PFS (progression-free survival) a DOR (duration of response). Medián OS v rameni s duální imunoterapií činil 15,8 měsíce vs. v rameni se samotnou chemoterapií byl 11,0 měsíců (HR: 0,74; 95% CI: 0,62–0,87). V rameni s imunoterapií bylo dokumentováno rovněž delší PFS než v rameni se samotnou chemoterapií a pravděpodobnost PFS po 3 letech sledování byla 13% v rameni s duální imunoterapií vs. 5% v rameni s che-

Graf 1. Grafy OS režim CheckMate 9LA vs. chemoterapie u pacientů s negativní PD-L1 expresí dle přítomnosti mozkových metastáz vstupně (vlevo s mozkovými metastázami, vpravo bez metastáz)

moterapií. Nejčastější zaznamenané imunitně mediované nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 v experimentálním rameni byly gastrointestinální, kožní a jaterní. Většina z nich byla dobře zvládnutelná pomocí kortikosteroidů.

Z režimu CheckMate 9LA výrazně benefitovali pacienti s negativní PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) expresí, nezávisle na histologii nebo na přítomnosti mozkových metastáz v době zařazení. Pacienti s negativní PD-L1 expresí a zároveň s mozgovými metastázami detekovanými při zařazení dosáhli mediánu OS 20,6 měsíce při léčbě duální imunoterapií vs. 6,9 měsíce při terapii standardní chemoterapií (HR: 0,28; 95% CI: 0,13–0,61), (graf č. 1).

Kazuistika

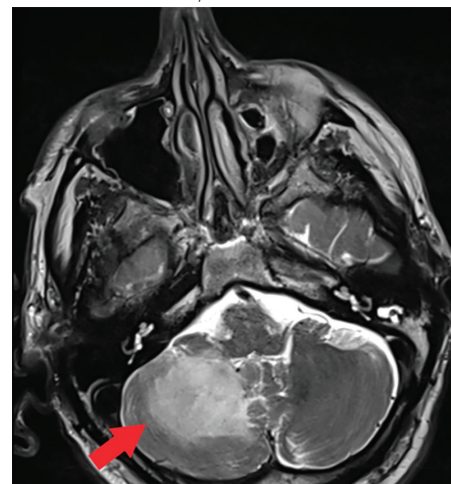
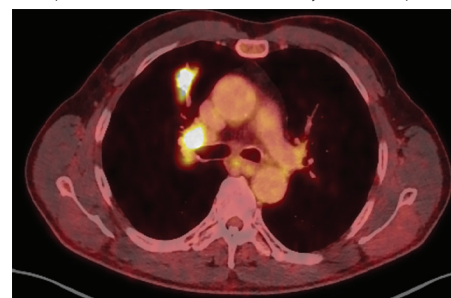
Naším pacientem je 72letý muž, běloch, exkuřák s celkovou náloží 52 balíčkoroků. V předchorobí se léčil pouze s arteriální hypertenzí a měl poruchu glukózové tolerance. U nemocného se v lednu 2022 objevilo výrazné vertigo a suchý kašel. Pro vertigo byl odeslán na neurologii do naší nemocnice.

MRI (magnetická rezonance) mozku odhalila solitární mozečkovou metastázu vpravo (velikost 23 × 29 × 24 mm) (obrázek č. 1). Neurologové indikovali kortikoidy, provedli skiagram hrudníku a pro vysokou suspekci

na bronchogenní karcinom odeslali pacienta na naše pracoviště.

Vzhledem k neurologické symptomatice proběhlo nejprve ošetření mozečkové metastázy gama nožem. Následovala postupná detrakce kortikoidů a zároveň diagnostika plicního tumoru. Vyšetření PET/CT (pozitronová emisní tomografie) potvrdilo vysoce FDG (fluorodeoxyglukóza) avidní tumor v pravém horním plicním laloku (velikost 34 × 16 × 19 mm) s pravostrannou hilovou a mediastinální lymfadenopatií (obrázek č. 2). Při bronchoskopii měl nemocný normální endobronchiální nále. Přistoupeno bylo k punkci mediastinálních lymfatických uzlin pod EBUS (endobronchiální ultrasonografie). Konečná diagnóza zněla: NSCLC vpravo, adenokarcinom, T2N2M1b, IVA stadium, EGFR, ALK, ROS-1, PD-L1 vše negativní.

Pacient se na onkologickou ambulanci dostavil v březnu 2022. Kortikoidy již neužíval. V první linii léčby jsme indikovali duální imunoterapii v kombinaci s limitovanou chemoterapií. Konkrétně byla započata léčba imunoterapií ve složení nivolumab, ipilimumab a k ní vstupně pacient obdržel 2 cykly chemoterapie obsahující karboplatinu s pemetrexedem. V červenci 2022, po pátém cyklu léčby, nemocný absolvoval kontrolní MRI mozku a CT hrudníku a subfrenií. MRI mozku

Obr. 1. Vstupní MRI mozku 1/2022 (solitární mozečková metastáza vpravo)**Obr. 2.** Vstupní PET CT 2/2022 (na obrázku FDG avidní tumor v pravém horním plicním laloku s pravostrannou hilovou lymfadenopatií, dále u pacienta pravostranná mediastinální lymfadenopatie)

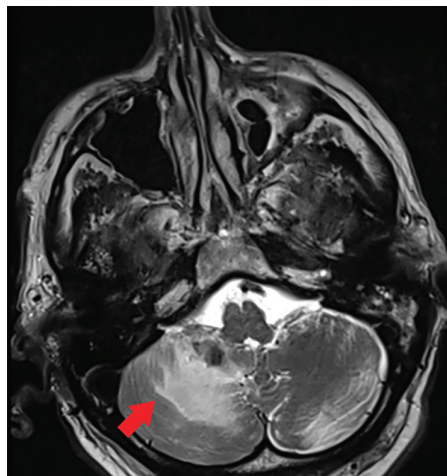
neodhalila nové léze, ozářená mozečková metastáza parciálně regredovala (obrázek č. 3). Na CT došlo k výrazné parciální remisi tumoru

(velikost $14 \times 3 \times 3$ mm) a zcela regredovala lymfadenopatie (obrázek č. 4). Další kontrolní CT hrudníku a subfrenií bylo provedeno v listopadu 2022, po devátém cyklu terapie, trvá na něm téměř kompletní remise primárního tumoru (obrázek č. 5). MRI mozku proběhne začátkem ledna 2023, zhoršení či nové neurologické symptomy se neobjevily. V léčbě dále pokračujeme. Kromě hypertyreózy a následné hypotyreózy se u pacienta žádné nežádoucí účinky nevyskytly.

Diskuze

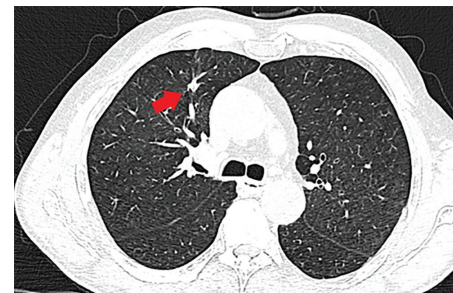
Na základě výsledků studie CheckMate 9LA lze u pacientů s metastatickým NSCLC indikovat v 1. linii léčby kombinaci nivolumabu s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny. Úhrada je u nás omezena na PD-L1 expresi 0–49%. Takto můžeme naše pacienty léčit již více než jeden rok. Přičemž je dobře známo, že z uvedené léčebné kombinace mají významný profit pacienti s negativní PD-L1 expresí. Jak ve studii, tak v reálné klinické praxi má velká část nemocných mozkové

Obr. 3. Kontrolní MRI mozku 7/2022 (parciální regrese solitární mozečkové metastázy vpravo)

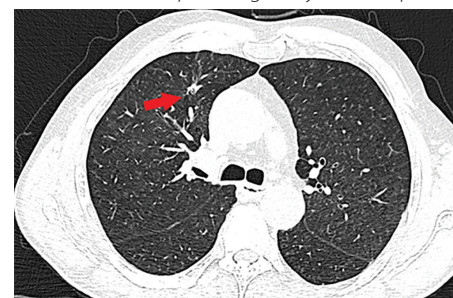


metastázy. Režim CheckMate 9LA lze nasadit, pokud pacient nevykazuje přítomnost klinicky aktivních mozkových metastáz anebo jsou mozkové metastázy adekvátně léčené. Stěžejním zobrazovacím vyšetřením je MRI mozku. Naše kazuistika jasně dokládá příznivý efekt duální imunoterapie s limitovanou chemoterapií u pacienta s negativní PD-L1 expresí a mozečkovou metastázou. Díky probíhající

Obr. 4. Kontrolní CT 7/2022 (výrazná parciální remise tumoru, kompletní regrese lymfadenopatie)



Obr. 5. Kontrolní CT 11/2022 (oproti předchozímu CT stacionární nález, nadále výrazná parciální remise tumoru, kompletní regrese lymfadenopatie)



terapii má náš nemocný šanci na výrazné prodloužení života.

LITERATURA

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198–211.

2. Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Cobo-Dols M, et al. First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) versus chemoalone (4 cycles) in patients (pts) with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): 3-year update from CheckMate 9LA. 2022 ASCO Annual Meeting, poster LBA9026.

3. John T, Ciuleanu T, Cobo Dols M, et al. Clinical outcomes in patients (pts) with tumor PD-L1 < 1% with first-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of chemotherapy (chemo) vs chemo alone for metastatic NSCLC (mNSCLC): Results from CheckMate 9LA. 2022 ESMO Congress, poster 1049P.