

Nivolumab ve druhé linii léčby pacientů s pokročilým nemalobuněčným plicním karcinomem

Marie Drösslerová

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

Imunoterapie se začlenila do standardu léčby pacientů s pokročilým NSCLC (nemalobuněčným plicním karcinomem). K dispozici máme hned několik přípravků. Jedním z nich je nivolumab. V první linii léčby je u pacientů s metastazujícím NSCLC indikován v kombinaci s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny. U nemocných, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií pro lokálně pokročilý nebo metastazující NSCLC, je nivolumab indikován v monoterapii. Nivolumab lze podat, pokud nebyly prokázány aktivační mutace EGFR (epidermálního růstového faktoru) ani přítomnost přestavby genu ALK (anaplastické lymfomové kinázy). Kazuistika popisuje případ 73leté pacientky, která má za sebou úspěšnou léčbu nivolumabem ve druhé linii a bylo jí podáno všech 52 cyklů nivolumabu v monoterapii.

Klíčová slova: pokročilý NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom), imunoterapie, nivolumab, 2. linie léčby, kazuistika.

Nivolumab as second-line therapy for patients with advanced NSCLC (non-small cell lung cancer)

Immunotherapy has become integrated into the standard treatment of patients with advanced NSCLC. There are available different immunotherapy drugs, one of them is nivolumab. Nivolumab in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic NSCLC. Nivolumab as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC after prior chemotherapy in adults. In both cases, nivolumab is for patients without EGFR mutation or ALK translocation. We present a clinical case of a 73 years old patient successfully treated with nivolumab as second-line therapy. She received all 52 cycles of nivolumab monotherapy.

Key words: advanced NSCLC (non-small cell lung cancer), immunotherapy, nivolumab, second-line treatment, case report.

Úvod

Nivolumab je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje receptor PD-1 (receptor programované buněčné smrti 1) na aktivovaných cytotoxických T lymfocytech. Interakcí receptoru PD-1 s ligandy PD-L1 a PD-L2, které jsou exprimovány na nádorových nebo antigen prezentujících buňkách, dochází k inhibici proliferace T-buněk a zablokování imunitní protinádorové odpovědi. Nivolumab tedy obnovuje aktivaci „utlumených“ T-buněk. Nivolumab má široké indikační spektrum, je používán

k léčbě NSCLC, melanomu, maligního mezoteliomu pleury, renálního karcinomu, uroteliálního karcinomu a dalších nádorových onemocnění (1).

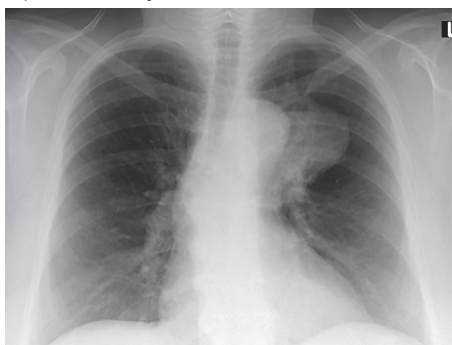
Kazuistika

Kazuistika popisuje případ 73leté ženy, bělošky, exkuřačky (celková nálož 25 balíčků). Dotyčná se před diagnózou nádorového onemocnění léčila pouze s arteriální hypertenzí a diabetem mellitem 1. typu. Jinak byla nemocná v důchodu, dříve pracovala jako brusička kovů a poté jako servírka v restauraci.

Od února 2019 pacientku začal trápit silný kašel, pak se přidaly bolesti na hrudi vlevo a začala hubnout. Praktický lékař ji pro kašel léčil antibiotiky, která byla zcela bez efektu. Následovalo vyšetření u ambulantního pneumologa. Ten provedl skiagram hrudníku a následně CT hrudníku. Pro nález na CT ji odeslal na vyšší pracoviště.

Skiagram hrudníku ukázal ostře ohrazenou kulovitou expanzi navazující na hilus vlevo (obrázek č. 1). Na doplněném celotělovém PET/CT se zobrazilo vysoce FDG avidní, centrálně nekrotické tumorózní

Obr. 1. Vstupní vyšetření – skiagram hrudníku polovina června 2019 (syťé ostře ohraničená kulovitá expanze navazující na hilus vlevo)

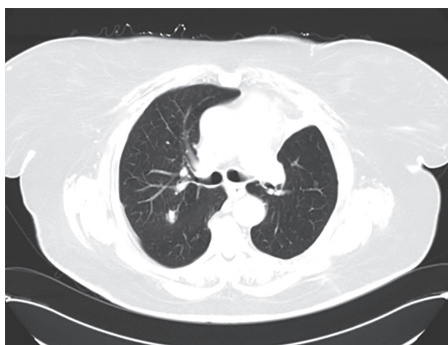


ní ložisko v S1/2 levé plíce (velikost ložiska 6 × 5 × 5 cm), bez podezření na uzlinové metastázy a bez vzdálené diseminace. Z provedené bronchoskopie v lokální anestezii byla při cytologickém vyšetření aspirátu z levých horních bronchů vysoká suspekce na skvamocelulární karcinom. Pacientka byla silně motivována k co nejrychlejší operaci. Na začátku září 2019 byla provedena lobektomie levého horního plicního laloku a mediastinální lymfadenektomie. Definitivní histopatologická diagnóza z resekátu byla skvamocelulární karcinom, pT2b PL1 a bohužel incidentálně byla při operaci zjištěna izolovaná metastáza v jedné ipsilaterální mediastinální uzlině pN2. Jednalo se tedy o IIIA klinické stádium, PD-L1 exprese byla negativní.

Následovala adjuvantní chemoterapie, která proběhla v říjnu až prosinci 2019. Celkem byly podány 4 cykly ve složení CBDCA (karboplatina) + Navelbin. Karboplatina byla zvolena vzhledem k vyššímu věku nemocné a lepšímu bezpečnostnímu profilu.

V lednu 2020 restagingové CT odhalilo metastázu v pravém horním plicním laloku (velikost metastázy 13 × 14 mm, obrázek č. 2) a zvětšenou lymfatickou uzlinu v horním mediastinu paraaortálně (velikost lymfatické uzliny 35 × 31 × 22 mm). Výkonnostní stav pacientky odpovídal ECOG 1. V osobní anamnéze neměla autoimunitní onemocnění. Laboratorní výsledky se pohybovaly v rozmezí fyziologických hodnot. Od adjuvance uběhla příliš krátká doba, tudíž následovala druhá linie léčby imunoterapií. Koncem ledna byla zahájena léčba nivolumabem v dávce 240 mg intravenózně co 2 týdny. Před každým podáním dalšího cyklu

Obr. 2. Relaps onemocnění – CT hrudníku polovina ledna 2020 (metastáza v pravém horním plicním laloku)



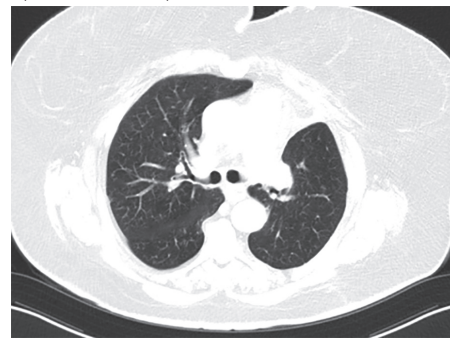
proběhla vždy kontrola. Součástí kontroly bylo kompletní laboratorní vyšetření a každý měsíc skiagram hrudníku. V průběhu podávání nivolumabu bylo rovněž provedeno opakovaně kontrolní CT hrudníku a subfebrilí k vyhodnocení efektu léčby. Již na prvním CT došlo ke kompletní remisi onemocnění, zcela regredovala metastáza v pravém horním plicním laloku (obrázek č. 3) a zvětšená lymfatická uzlina v horním mediastinu paraaortálně. Celkem bylo pacientce podáno všech 52 cyklů nivolumabu, přičemž aplikace poslední dávky proběhla v únoru 2022. Z nežádoucích účinků se během léčby u nemocné objevil pouze exantém stupně 1. Nález na CT, stejně tak na skiagramu hrudníku je i po ukončení nivolumabu bez známek relapsu onemocnění (obrázek č. 4).

Diskuze a závěr

Účinnost léčby nivolumabem oproti docetaxelu, po selhání chemoterapie platinovým dubletem v 1. linii, byla u pacientů s pokročilým skvamózním NSCLC prokázána ve studii CheckMate 017 (NCT01642004). Výsledky studie prokázaly významné prodloužení OS (celkového přežití) a PFS (přežití bez progresu) u pacientů léčených nivolumabem. Ve studii se hodnota PD-L1 neukázala jako prediktor účinnosti léčby (2). Naše kazuistika tento závěr potvrzuje, z léčby mohou profitovat i pacienti s negativní PD-L1 expresí.

Dále byla opakovaně prokázána asociace mezi některými imunitně podmíněnými nežádoucími účinky a lepší prognózou pacientů po podání anti-PD1 terapie (3, 4). Imunitně podmíněné kožní nežádoucí účinky jsou typicky spojeny s lepším OS, což je i případ naší pacientky.

Obr. 3. Kompletní remise onemocnění – 1. kontrolní CT hrudníku březen 2020 (úplná regrese metastázy v pravém horním plicním laloku)



Obr. 4. Trvající kompletní remise onemocnění – skiagram hrudníku březen 2022



Check-point inhibitory (inhibitory imunitních kontrolních bodů) v monoterapii anebo v kombinaci jsou dnes standardem léčby již v 1. linii metastatického NSCLC u pacientů bez řídících mutací. A imunoterapie by tak měla být u vhodných pacientů nasazena již v 1. linii metastatického NSCLC u pacientů bez řídících mutací. A imunoterapie by tak měla být u vhodných pacientů nasazena již v 1. linii léčby. Poměrně novou možností je léčba duální imunoterapií s limitovanou chemoterapií. První studie, která prokázala účinnost této kombinace, je studie CheckMate 9LA (NCT03215706) (5). Na základě výsledků této studie lze u pacientů s metastatickým NSCLC indikovat kombinaci nivolumabu s ipilimumabem a dvěma cykly chemoterapie na bázi platiny v 1. linii (úhrada je u nás omezena na PD-L1 expresi 0–49%).

Lze shrnout, že možností léčby NSCLC pomocí imunoterapie je nespočet a neustále přibývají. Máme i pozitivní výsledky u adjuvance (atezolizumab). S napětím očekáváme výsledky neoadjuvaních studií, které se převážně zaměřují na kombinaci imunoterapie s chemoterapií a mohou zcela změnit postupy u resekabilního NSCLC.

LITERATURA

1. SPC OPDIVO [cit. 5.03.2022]. Dostupné z http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-e-par-product-information_cs.pdf.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35.
3. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, Korenstein D. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793.
4. Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, Niederer R, Ackermann CJ, Baumgaertner P, Pikor N, Cruz CG, van de Veen W, Akdis M, Nikolaev S, Läubli H, Zippelius A, Hartmann F, Cheng HW, Hönger G, Recher M, Goldman J, Cozzio A, Früh M, Neefjes J, Driessen C, Ludewig B, Hegazy AN, Jochum W, Speiser DE, Flatz L. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1043-1047.
5. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannoun J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. 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.