

Cemiplimab v léčbě lokálně pokročilého NSCLC

Andrea Müllerová, Juraj Kultán

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

V článku je zpracován případ pacientky, u které byl diagnostikován inoperabilní adenokarcinom pravé plíce, stadia IIIB. Na základě vysoké positivity markeru PD-L1 – 90 % a negativity aktivačních mutací představovala imunoterapie modalitu s reálnou šancí na léčebnou odpověď. Vzhledem ke komorbiditám, rozsahu nemoci (karcinomatózní lymfangoitida, satelitní ložisko) a věku pacientky, jsme neindikovali chemoradioterapii (CRT), jak v konkomitantní (cCRT) či sekvenční (sCRT) formě, pro vysoké riziko komplikací. Z těchto důvodů jsme u pacientky nasadili cemiplimab, který je v současné době jedinou molekulou z imuno-onkoterapeutik schválenou pro léčbu lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v monoterapii. Léčba cemiplimabem vedla k parciální regresi onemocnění, s příznivým efektem na klinický stav nemocné.

Klíčová slova: NSCLC, cemiplimab, stadium III, imunoterapie.

Cemiplimab in treating locally advanced NSCLC

A case is reported of a female patient who was diagnosed with an inoperable, stage IIIB adenocarcinoma of the right lung. Given the high PD-L1 positivity of 90% and negativity of activating mutations, immunotherapy was chosen as the treatment modality with a real chance for a therapeutic response. Due to comorbidities, disease extent (carcinomatous lymphangitis, satellite lesion), and the patient's age, chemoradiotherapy (CRT), whether in concurrent (cCRT) or sequential (sCRT) form, was not indicated because of a high risk of serious complications. For these reasons, the patient was started on cemiplimab which is currently the only molecule among immuno-oncology therapeutics to have been approved for the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in monotherapy. The treatment with cemiplimab resulted in partial disease regression, with a favourable effect on the patient's clinical condition.

Key words: NSCLC, cemiplimab, stage III, immunotherapy.

Úvod

Imunoterapie se etablovala do doporučených postupů léčby NSCLC nejdříve v rámci metastatického stadia, postupně se dostavily pozitivní výsledky klinických studií i pro nižší stadia – lokálně prokročilé neoperabilní onemocnění a nejnověji i v rámci neoadjuvantní léčby u operabilních stadií. U části pacientů lokálně pokročilého, neoperabilního stadia, u kterých je podání chemoterapie či radioterapie nevhodné z důvodu rizika neúměrné toxicity a exprese PD-L1 na nádorových buňkách představuje $\geq 50\%$, lze využít monoterapii cemiplimabem. Tato léčba byla schválena jak americkou FDA (Food and

Drug Administration), tak i Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency – EMA). V České republice je zatím potřebné k léčbě tímto preparátem, v rámci úhrady ze zdravotního pojištění, pozitivní vyjádření revizního lékaře.

Kazuistika

V červnu 2022 byla k léčbě na naši kliniku odeslána ze spádového pracoviště 77letá žena, aktivní kuřačka (28,5 balíčkoroků), s nově diagnostikovaným adenokarcinomem pravé plíce, v osobní anamnéze s vícečetnými komorbiditami (levostranná hemikolektomie v roce 2012 pro adenokarcinom + adjuvantní

chemoterapie; CHOPN 2/B – emfyzematický fenotyp; arteriální hypertenze; dyslipidemie; Sjögrenův syndrom – xerostomie, jinak dlouhodobě bez známek klinicky závažné aktivity; glaukom – primární s otevřeným komorovým úhlem). První symptomy nemoci – kašel a drobná hemoptýza se objevily v březnu 2022, později se přidala anorexie s hubnutím a bolest na hrudi. Endobronchiálně (květen 2022) byla nalezena téměř úplná obturace hlavního bronchu polypoidním tumorem vycházejícím z horního bronchu (kleštěmi odstraněna část obturující hlavní bronchus), histologicky/imunohistochemicky potvrzen primárně plicní adenokarcinom, s negativí-

INZERCE

tou prediktivních markerů cílené léčby EGFR, ALK, ROS-1, naopak s vysokou expresí PD-L1, pozitivní na 90 % nádorových buněk. Staging onemocnění – IIIB (cT4N2M0 – tumor nejv. rozměru 52 mm, invadující do mediastina, karcinomatózní lymfangoitida a satelitní ložisko ve stejném laloku, N2 uzliny) (Obr. 1, 2). Stav výkonnosti v době rozhodování o léčebné strategii byl ECOG PS 1, nicméně pacientka geriatricky fragilní s rizikovými faktory potenciální toxicity kombinované protinádorové léčby. Na základě těchto skutečností multidisciplinárním indikačním seminářem pacientka nebyla doporučena ke konkomitantní chemoradioterapii s event. pokračující imunoterapií. Žádosti na paragraf 16 o schválení úhrady cemiplimabu bylo vyhověno kladně. Ještě před podáním 1. cyklu však došlo ke komplikacím – pacientka byla pro infekční exacerbaci CHOPN hospitalizována ve spádové nemocnici, po bronchodilatační a ATB léčbě (amoxicilin/klavulanát) krátkodobě zlepšená a dimitována. Nicméně při kontrole na naší ambulanci stav opět zhoršen, elevace CRP 171 mg/ml, leukocytóza $17,87 \cdot 10^9/l$, progresse infiltrací na skiagramu hrudníku – post-obstrukční pneumonie, zchvácená, zhoršení stavu výkonnosti na PS 3. Hospitalizována na naší klinice celkem 8 dnů, podávány ATB (piperacilin/tazobaktam) – etiologické agens nezachyceno, dále i léčba exacerbace CHOPN, včetně i. v. kortikoidů. Po zlepšení stavu jsme přistoupili koncem července k podání cemiplimabu. Klinický stav od podání prvního cyklu se dále zlepšoval, již první kontrolní skiagram hrudníku v srpnu 2022 prokázal příznivý efekt léčby. Parciální regrese byla potvrzena i kontrolním CT po 5 cyklech léčby v listopadu 2022 a přetrvává do dnešní doby – koncem ledna 2023 podán 9. cyklus (Obr. 3, 4). Imunoterapie nebyla doprovázena vznikem žádné závažné toxicity, de novo se objevil jen kožní exantém st. I–II, u Sjögrenova syndromu se ke xerostomii přidaly drobné slizniční eroze, bez vlivu na chuť nebo nutrici – přechodně nízká dávka kortikoidů – prednison $\leq 10 \text{ mg/den}$, jinak zvládnuto lokální terapií.

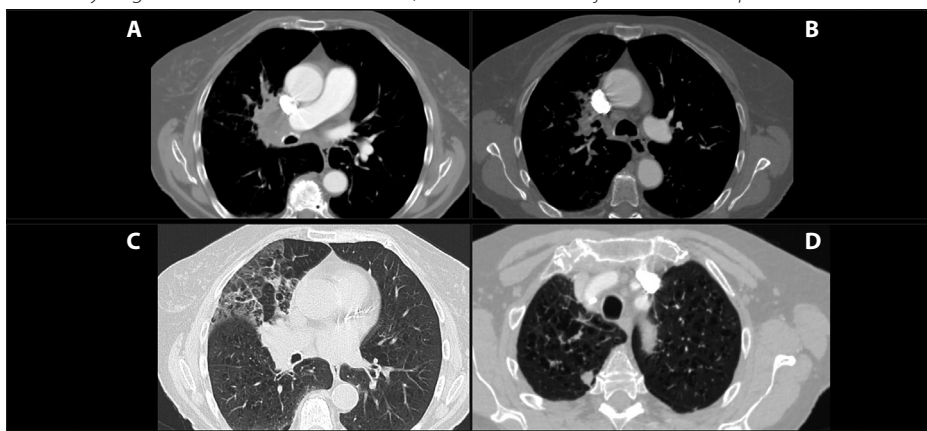
Diskuze

Pro inoperabilní stadia III NSCLC je v současné době v ČR, v případě splnění kritérií: stav výkonnosti PS 0–1, exprese PD-L1 $\geq 1 \%$,

Obr. 1. Tumorózně zvětšený pravý hilus s navazující zhrubělou kresbou do periferie. V boční projekci změny zejména v oblasti hilu a interlobia, vedlejší nález: sudkovitý tvar hrudníku – typický nález u CHOPN/emfyzému



Obr. 2. A: centrální tumor s infiltrací mediastina; B: lymfadenopatie paratracheálně, hilová; C: karcinomatózní lymfangoitida v oblasti horního laloku; D: metastáza ve stejném laloku subpelurálně



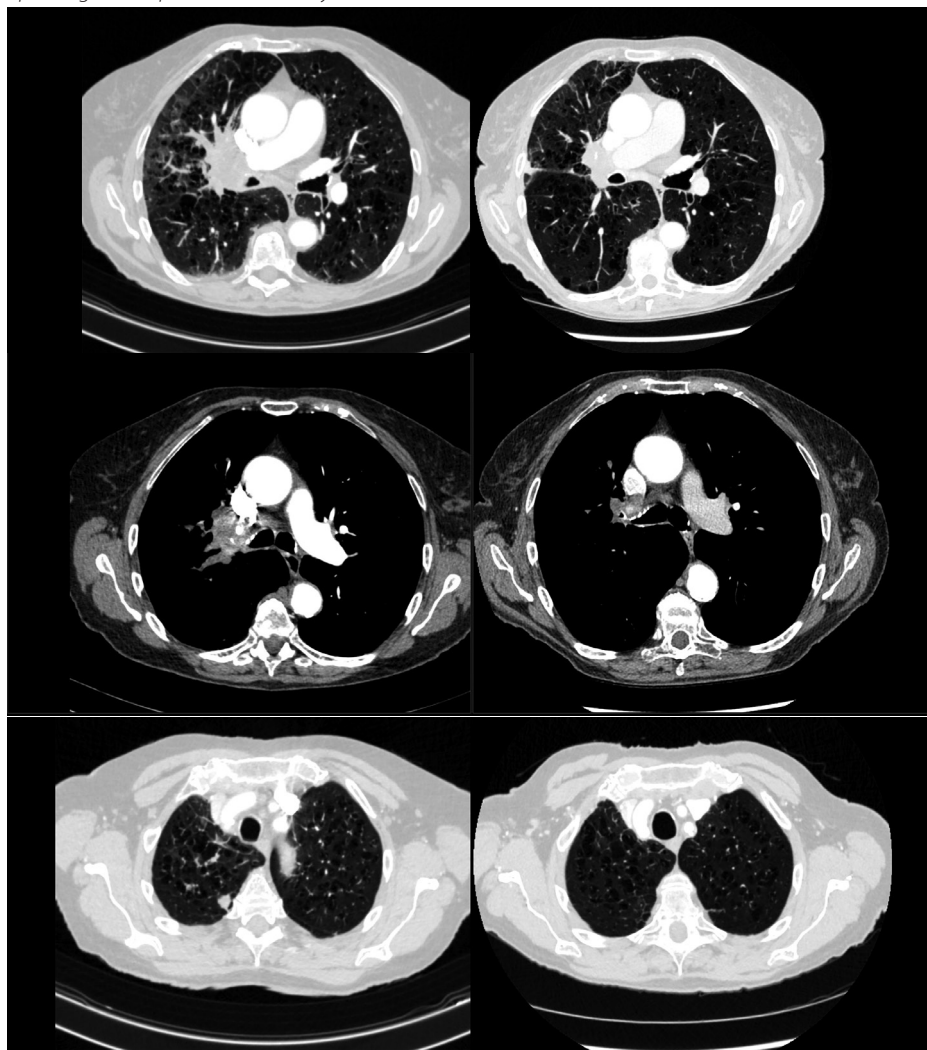
Obr. 3. Skiagramy hrudníku 6/2022, 7/2022 (postobstrukční pneumonie), 1/2023 (zlepšení nálezu po léčbě)



aptabilní laboratorní funkce; nepřítomnost závažné autoimunitní nemoci nebo intersticiálního plicního onemocnění; absence dlouhodobé léčby kortikoidy v dávce prednisonu (či odpovídajícího ekvivalentu) $> 10 \text{ mg}$ denně nebo užívání jiné imunosupresivní léčby; nepřítomnost aktivačních mutací EGFR nebo ALK, doporučena konkomitantní chemoradioterapie, po které pokud nedojde k progresi onemocnění, do 6 týdnů od jejího ukončení, pokračuje léčba imunoterapií – durvalumabem po dobu 12 měsíců (1). Situace u neresekabilního stadia III NSCLC je ale v reálné

klinické praxi komplikovanější, např. dle retrospektivní studie kanadských autorů, která se věnovala přímo neresekabilním stádiím v provincii Ontario, méně než 1/3 pacientů byla léčena dle guidelines – chemoradioterapií 27,5 % (cCRT 22,1 %, sCRT 5,4 %, analyzovány roky 2010–2015) (2). Jiná kanadská studie z provincie Quebec zaznamenala příznivější data pro uplatnění CRT 59 % CRT (v rámci CRT: cCRT 85 %, sCRT 15 %, analyzovány roky 1998–2018), v této analyzované skupině představoval stav výkonnosti PS 0–1 téměř 94 % všech případů (3). Zastoupení chemoradiote-

Obr. 4. CT obrazy tumoru a metastázy před a po léčbě cemiplimabem (parciální regrese primárního tumoru, úplná regrese subpleurální metastázy)



rapie u neresekabilního st. III NSCLC dosáhla ve studii z Číny, dle údajů z národní databáze, 50,7 % (analyzovány roky 2001–2016, bez bližší specifikace stran sekvenční – konkomitantní CRT) (4). Středoevropská data z reálné klinické praxe v práci Zemanové a kol. ukázala, že definitivní chemoradioterapie v rámci celé skupiny stadia III byla použita ve 34,3 %, přičemž převažovala sekvenční modalita. Samotná chemoterapie představovala 25,7 % a samotná radioterapie 11,8 % případů. PS ECOG 0–1 mělo zde 83 % všech nemocných skupiny stadia III (5). Co se týče stavu výkonnosti, podobně vysoká čísla PS ECOG 0–1, a to 87 % u všech stadií, uvádí například i španělská studie pro nově diagnostikované případy NSCLC (6). I když je problematika stadia III NSCLC, resp. podskupiny neoperabilních karcinomu značně heterogenní a chybí podrobnější analýzy zaměřené na přesné důvody, proč nemocný s PS 0–1 není léčen dle platných doporučení –

CRT, resp. CRT s následnou imunoterapií (např. rozhodnutí pacienta, lokální dostupnost, ztráta ze sledování a jiné) je nepochybné, že část nemocných není shledána při rozhodování schopna podstoupit tuto léčbu.

Co se týče incidence autoimunitních (AI) nemocí, které mohou mít rovněž vliv na rozhodování o trimodální léčbě – chybí robustnější data, např. v USA se jejich populační zátěž pohybuje v rozmezí 7,6–9,4 % (zahrnuto 29 AI onemocnění) (7). Kontraindikací pro imunoterapii jsou ale jen závažná AI onemocnění, resp. imunosupresivní léčba viz výše. Další kontraindikací podání imunoterapie v rámci trimodální léčby je přítomnost EGFR a ALK mutací, tyto se vyskytují, s geografickou variabilitou u 10–30 %, resp. 2–8 % lokálně pokročilých stadií neskvamózních NSCLC (8). Skupina intersticiálních plicních procesů (IPP) je značně heterogenní (> 200 nemocí), některé jsou samy o sobě rizikovým faktorem vyšší in-

cidence karcinomu plic. Toxicita radioterapie je limitujícím faktorem zejména pro skupinu fibrotizujících IPP – zejména u idiopatické plicní fibrózy není radioterapie s kurativním záměrem u lokálně pokročilých NSCLC obecně akceptována, lze ji připustit u vysoce selektované skupiny, imunoterapie zde ale obecně není indikována (9). Limitace stran nesplnění laboratorních kritérií – hematologických, hepatálních či renálních pro užití imunoterapie je zcela heterogenní záležitostí – individuálně lze žádat i u těchto pacientů o úhradu imunoterapie v léčbě NSCLC, včetně stadia III.

V reálné klinické praxi, přes všechny výše uvedené limitace, zůstává nemalá skupina pacientů neresekabilního stadia III, splňující důležité kritérium léčby – stav výkonnosti PS 0–1, která nemá jiné kontraindikace, nicméně multidisciplinárním týmem není uschopněna pro absolvování chemoradioterapie – nezapustitelná je zde role klinického a radiačního onkologa, ale i lékařů jiných profesí, kteří posuzují celkový stav před rozhodnutím o postupu – pneumolog, kardiolog, revmatolog, neurolog, endokrinolog, hematolog, event. další. Faktory, které je nutno brát v potaz stran vysokého rizika toxicity pro podání CRT, jsou věk, „křehkost“ pacienta, použití některých cytostatik (u NSCLC běžně užívaných např. toxicita cisplatiny, riziko vyšší plicní toxicity u taxanů), malnutrice, primární přítomnost deteriorace orgánových funkcí (kostní dřeň – anémie, kardiální komorbidity, renální komorbidity a další), velikost ozařovaného pole, lokalizace tumoru (vyšší toxicita radioterapie u nádorů lokalizovaných ve středních a dolních částech plic), nemožnost splnění doporučených pokynů pro vztah dávka-objem a toxicity okolních tkání, předchozí ozařování v dané lokalitě. Co se týče v praxi častého, poklesu samotných plicních funkcí – např. u CHOPN nebo emfyzému, zde nebyly pozorovány vyšší toxicity RT/CRT u NSCLC. Naopak současná koincidence NSCLC se systémovým onemocněním pojava je rizikovým faktorem toxicity RT (10–13).

Studie EMPOWER-Lung1 (multicentrická, otevřená, globální, randomizovaná, studie fáze III) lépe odrážela v zařazovacích kritériích reálnou klinickou praxi a dovolovala vstup, kromě metastatických stadií i pro stadia IIIB/IIIC (TNM 8), u kterých exprese

PD-L1 na nádorových buňkách byla $\geq 50\%$, a kteří současně nebyli vhodní pro definitivní chemoradioterapii ($n = 45$ cemiplimab vs. $n = 42$ chemoterapie). Primárním cílem byly parametry mediánu OS – celkové přežití, mediánu PFS – doba do progresu onemocnění. V celkové populaci (st. IIIB + IIIC + IV) mOS pro cemiplimab nebyl dosažen oproti chemoterapii, kde bylo dosaženo mOS 14,2 měs., HR 0,57. V podskupině stadia III mOS rovněž u cemiplimabu nebyl nedosažen, u chemoterapie 15,5 měs., hodnota HR 0,48, $p = 0,09$. V parametru mPFS pro celkovou studijní populaci léčenou cemiplimabem bylo dosaženo mPFS 8,2 měs., u chemoterapie mPFS 5,7 měs., HR 0,54. V podskupině stadia III byly dosaženy hodnoty mPFS 8,4 měs. pro cemiplimab, 6,2 měs. pro chemoterapii, hodnota HR 0,49; $p = 0,02$. Objektivní léčebná odpověď – ORR u cemiplimabu byla u pacientů st. III dosažena

ve 44,4%, u chemoterapie ve 31 %. V rameni s cemiplimabem nejlepší dosažené odpovědi představovaly: kompletní remise 2,2%, parciální remise 42,2%, stabilizace nemoci 22,2%, progresu 15,6%, nezhodnoceno 17,8%. Ve sledované populaci nebyly zaznamenány žádné nově bezpečnostní signály stran nežádoucích účinků léčby (14, 15). Benefit cemiplimabu oproti chemoterapii se odrazil i v hodnocení parametru kvality života (dotazníky QLQ-C30 a QLQ-LC13). V celé studijní populaci Empower-Lung 1 změna oproti výchozímu stavu ukázala na prospěch léčby cemiplimabem ve zlepšení celkového zdravotního stavu, resp. snížení tíže symptomů (HR v rozmezí 0,48 až 0,63). Cemiplimab prokázal i nižší riziko definitivního zhoršení symptomů souvisejících s onemocněním (dušnost, kašel, bolest na hrudi, bolest jiných částí těla, únava) a stavů souvisejících s léčbou (periferní

neuropatie, alopecie, nauzea/zvracení, ztráta chuti k jídlu) (16).

Závěr

Cemiplimab je lékem volby první linie léčby nemocných s NSCLC stadia III B, C, s expresí PD-L1 $\geq 50\%$, kteří jsou neresekabilní z hlediska rozsahu nemoci, event. z důvodu interních charakteristik pacienta a současně nejsou vhodnými kandidáty pro aplikaci chemoradioterapie pro riziko neúměrné toxicity. Kazuistika naší pacientky popsala právě takový případ, kde cemiplimab v monoterapii prokázal efektivitu s velmi dobře přijatelným profilem toxicity. Vzhledem k tomu, že v této indikaci cemiplimab je již schváleným lékem Evropské léčkové agentury, snad se v brzké době dočkáme i v České republice jeho použití v rámci standardní úhrady ze zdravotního pojištění.

LITERATURA

1. Modrá kniha České onkologické společnosti, 28. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2022. Available from: www.linkos.cz.
2. Seung SJ, Hurry M, Walton RN, et al. Retrospective cohort study of unresectable stage III non-small-cell lung cancer in Canada. *Curr Oncol.* 2020;27(4):e354-e360. doi: 10.3747/co.27.6047.
3. Agulnik J, Kasymjanova G, Pepe C, et al. Understanding clinical practice and survival outcomes in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer in a single centre in Quebec. *Curr Oncol.* 2020;27(5):e459-e466. doi: 10.3747/co.27.6241.
4. Shang S, Wang R, Wang F, et al. Treatment Patterns for Patients With Unresected Stage III NSCLC: Analysis of the Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) Database. *Front. Oncol.* 2022;12:874022. doi: 10.3389/fonc.2022.874022.
5. Zemanova M, Pirker R, Petruzelka L, et al. Care of patients with non-small-cell lung cancer stage III – the Central European real-world experience. *Radiol Oncol.* 2020;54(2):209-220. doi: 10.2478/raon-2020-0026. PMID: 32463394; PMCID: PMC7276648.
6. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, et al. Lung

- cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(4):461-475. doi: 10.21037/tlcr.2019.08.05.
7. Committee for the Assessment of NIH Research on Autoimmune Diseases; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Enhancing NIH Research on Autoimmune Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); May 10, 2022.
8. Remon J, Hendriks LEL. Targeted therapies for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Mediastinum.* 2021;5:22. doi: 10.21037/med-21-8.
9. Goodman CD, Nijman SFM, Senan S, et al. A Primer on Interstitial Lung Disease and Thoracic Radiation. *Journal of Thoracic Oncology* 2020;15(6):902-913.
10. Pass HI, Ball D, Scagliotti GV, et al. IASCLC Thoracic Oncology. Elsevier; 2014.
11. Yamada M, Kudoh S, Hirata K, et al. Risk factors of pneumonitis following chemoradiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(1):71-75. doi:10.1016/s0959-8049(97)00377-8.
12. Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, et al. Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37(1):54-63. doi:10.1016/s0959-8049(00)00350-6.
13. Vogelius IR, Bentzen SM. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis. *Acta Oncol.* 2012 November;51(8):975-983. doi:10.3109/0284186X.2012.718093.
14. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:592-604.
15. Bondarenko I, Sezer A, Kilickap S, et al. Clinical benefit of first-line cemiplimab in patients with locally advanced NSCLC: subgroup analysis from EMPOWER-Lung 1. IASLC World Conference on Lung Cancer. 2021;September 8-14, Abstract FP04.03.
16. Gümüş M, Chen CI, Ivanescu C, et al. Patient-reported outcomes with cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of $\geq 50\%$: The EMPOWER-Lung 1 study. *Cancer.* 2023;129(1):118-129. doi:10.1002/cncr.34477.