

Kompletní remise generalizovaného dlaždicobuněčného karcinomu jícnu

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Metastatický karcinom jícnu je onemocnění s infaustní prognózou, kde je medián přežití přibližně 12 měsíců. Nové možnosti léčby využívající chemoterapii v kombinaci s imunoterapií mohou u části pacientů vést k dlouhodobé kontrole onemocnění a v malém procentu i ke kompletní remisi. Kazuistika popisuje případ pacientky s primárně metastatickým onemocněním, kde chemoimunoterapie vedla k rychlému ústupu klinické symptomatologie, zlepšení klinického stavu a k navození trvalé kompletní remise onemocnění.

Klíčová slova: metastatický karcinom jícnu, imunoterapie, kompletní remise.

Complete remission of metastatic squamous esophageal carcinoma

Metastatic esophageal cancer is a disease with an infaust prognosis, with a median survival of approximately 12 months. New treatment options using chemotherapy in combination with immunotherapy may lead to long-term disease control and, in a small percentage of patients, complete remission. This case report describes a patient with primary metastatic disease, where chemoimmunotherapy led to rapid resolution of clinical symptoms, improvement of clinical status and ultimately to induction of a durable complete remission of the disease.

Key words: metastatic esophageal carcinoma, immunotherapy, complete remission.

Úvod

Dlouhodobě byla standardem léčby metastatického onemocnění paliativní chemoterapie v kombinaci platinový derivát a 5-fluorouracil. V současnosti je standardem léčby těchto pacientů kombinace chemoterapie a imunoterapie, která je doporučována dle recentních pozitivních výsledků multicentrických studií.

KEYNOTE 590

Studie KEYNOTE 590 byla jedna z prvních, která prokázala benefit přidání imunoterapie (pembrolizumab) ke standardní chemoterapii (cisplatina a 5-fluorouracil). Do studie byli zařazeni jednak pacienti s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým dlaždicobuněčným karcinomem jícnu (73 % paci-

entů, 52 % pacientů z nich mělo PD-L1 CPS > 10), jednak pacienti s adenokarcinomem jícnu (27 % pacientů, 12 % z nich mělo PD-L1 CPS > 10). Primárním cílem studie bylo celkové přežívání pacientů v populaci s expresí PD-L1 CPS > 10. Největší benefit kombinace byl prokázán právě v této selektované populaci, u které byl dosažen mOS 13,9 měsíce vs. 8,8 měsíce, HR 0,57, $p < 0,0001$. Kombinace vedla rovněž k delšímu mPFS (7,5 měsíce vs. 5,5 měsíce, HR 0,51, $p < 0,0001$). Benefit chemoimunoterapie byl prokázán i v celkové populaci (dlaždicobuněčný karcinom a adenokarcinom), i když největší absolutní benefit léčby byl pozorován v populaci pacientů s dlaždicobuněčným karcinomem. Přidání imunoterapie vedlo rovněž k navýšení míry ORR (45 % vs. 29,3 %) v celkové populaci (1).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(2):104-107

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.021>

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 17. 4. 2025

MUDr. Marián Liberko, Ph.D.

marian.liberko@fnkv.cz

V rámci ASCO GI 2024 byly prezentovány 5leté výsledky přežívání, které potvrdily superioritu kombinace pembrolizumabu s chemoterapií, kdy 5 let přeživalo 12,8 % pacientů v experimentálním rameni vs. 3,8 % v kontrolním (2). Celkem u 6,7 % pacientů v rameni chemoimunoterapie byla pozorována zobrazovací/klinická kompletní remise. Na základě výsledků této studie je kombinace cisplatina, 5-fluorouracil + pembrolizumab doporučována jako standard 1. linie léčby.

CheckMate 648

Studie CheckMate 648, na rozdíl od KEYNOTE 590, randomizovala pouze pacienty s lokoregionálně pokročilým a/nebo metastatickým dlaždicobuněčným karcinomem jícnu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k chemoterapii + nivolumab vs. nivolumab + ipilimumab vs. chemoterapii samotné. Studie měla dva primární cíle – mPFS a mOS. Primárně byla analyzována populace pacientů s expresí PD-L1 TPS > 1. Ve studii byla prokázána superiorita obou experimentálních ramen vůči chemoterapii samotné. V případě chemoterapie + nivolumab byl mOS 15,4 měsíce vs. 9,1 měsíce pro chemoterapii samotnou, HR 0,54, $p < 0,001$. Režim bez chemoterapie (nivolumab + ipilimumab) byl rovněž superiorní vůči kontrole, kdy mOS byl 13,7 měsíce vs. 9,1 měsíce, HR 0,64, $p = 0,001$. S ohledem na mPFS byl režim chemoterapie + nivolumab superiorní vůči kontrole, nicméně kombinace nivolumab + ipilimumab vůči kontrole superiorní nebyla. V případě režimu duální imunoterapie bylo v průběhu prvních 6 měsíců kontrolní rameno chemoterapie samotné spojeno s lepšími výsledky v parametru mPFS, nicméně následně došlo k překřížení křivek a duální imunoterapie byla superiorní (3). Při volbě konkrétního režimu do první linie metastatického onemocnění může být pomůckou ORR, která byla vyšší v rameni chemoterapie + nivolumab vs. chemoterapie samotná (53 % vs. 20 %), než v rameni nivolumab + ipilimumab vs. chemoterapie samotná (35 % vs. 20 %). Vyšší míra ORR v případě chemoterapie + nivolumab může být důvodem indikace této kombinace u pacientů s vyšší náloží metastatického onemocnění, kde je potřeba rychlé redukci nádorové masy. Na druhou

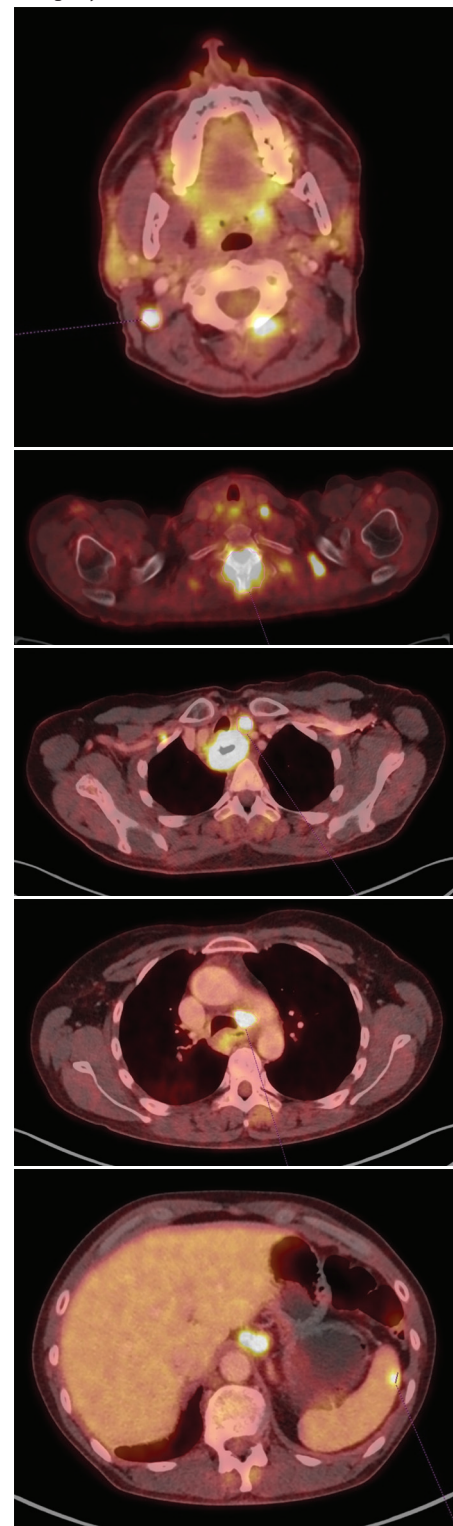
stranu kombinace nivolumab + ipilimumab může být dobrou volbou pro pacienty s izolovaným uzlinovým postižením, případně malou náloží metastatického onemocnění, kde by případná časná progresse onemocnění nevedla k nemožnosti podání systémové chemoterapie ve druhé linii.

Kazuistika

Pacientka, narozena v roce 1969, byla od listopadu 2021 vyšetřována pro progredující vertebrogenní obtíže v oblasti hrudní (Th) páteře. Vzhledem k horšícímu se celkovému stavu a farmakorezistentním bolestem byla pacientka odeslána na CT vyšetření se zaměřením na oblast Th páteře. Byla vyjádřena suspekce na patologickou infiltraci Th1 obratle a jako vedlejší nálezy byly popsány objemný tumor horní třetiny jícnu s regionální lymfadenopatií. Pacientka byla indikována k endoskopickému vyšetření, na kterém byla verifikována pokročilá tumorózní infiltrace v rozsahu 20–24 cm od řezáků. Histologicky se jednalo nediferencovaný karcinom s Ki 67 100 %. Vzhledem k pokročilému nálezu byla doplněna i bronchoskopie, kde byl pozorován extramurální útlak proximální třetiny trachey v oblasti pars membranaea, bez infiltrace sliznice. V rámci stadiingu onemocnění byla pacientka indikována k PET/CT vyšetření (Obr. 1), které proběhlo v lednu 2022 s nálezem pokročilé generalizované malignity: vysoce FDG-avidní tumor jícnu se spádovou maligní lymfadenopatií v okolí, zejména periklavikulárně bilaterálně a v regiiích V na krku bilaterálně; maligní lymfadenopatie byla přítomna i podbráničně v omentu. Současně bylo potvrzeno metastatické postižení skeletu – zejména Th1, kde byly popsány i lytické změny. Bylo vysloveno i podezření na metastatické postižení sleziny. S výsledky histologie a stagingového PET/CT byla pacientka konzultována v jednom z pražských KOC, kde byla vzhledem ke stavu PS 3 WHO kontraindikována protinádorová terapie s doporučením best supportive care.

V únoru 2022 pacientka kontaktovala KOC FNKV s žádostí o druhý názor. V době vstupního vyšetření byla nadále ve výkonostním stavu spíše PS 3 WHO s dominantní algickou symptomatologií, ale bez vážové-

Obr. 1. Vstupní PET/CT s nálezem generalizované malignity v 1/2022



ho úbytku (60 kg dlouhodobě). V chronické medikaci převládala analgetika a koanalgetika: Morphini chlorati 6 ml i.v./24 hod. cestou zavedeného PICC, pregabalin 150 mg 1-0-1, dexametason 4 mg i.v./24 hod., dále pacientka užívala omeprazol 40 mg 1-0-1. Osobní anamnéza pacientky byla jinak bez pozoruhodností.

Vzhledem k dominující algické symptomatologii byla vstupně zvažována paliativní radioterapie na oblast Th1, kterou si ale pacientka přála odložit. I přes celkově nedobrou klinický stav byla velmi motivována k jakékoliv onkologické léčbě, a proto bylo současně doplněno vyšetření exprese PD-L1 CPS, které bylo pozitivní (PD-L1 CPS 67). Možnost zahájení léčby imunoterapií vedla pacientku k rozhodnutí o hrazení si terapie formou samoplátce. Paralelně byla podána žádost reviznímu lékaři ke schválení úhrady kombinace cDDP + 5-FU + pembrolizumab na základě výsledků studie KEYNOTE 590.

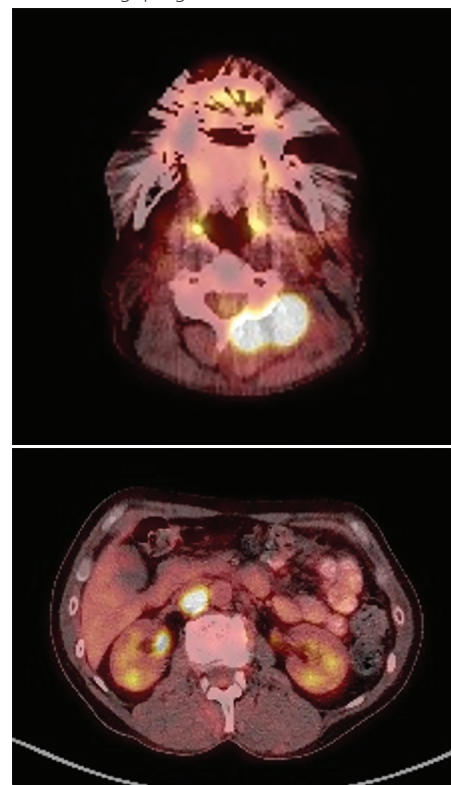
Vstupní laboratorní parametry byly vyhovující, markery negativní a současně byly z chronické medikace vysazeny kortikoidy. V polovině března 2022 pacientka zahájila 1. cyklus kombinované chemoimunoterapie (CHT/IO) v režimu samoplátce; výkonnostní stav pacientky v té době odpovídal nadále spíše PS 3 WHO. Vzhledem k metastatickému postižení skeletu byla současně zahájena terapie denosumabem společně se suplementací vápníku a vitamínu D. Tolerance léčby byla uspokojivá s mírnou gastrointestinální toxicitou ve smyslu nauzey a zvracení. Nebyla pozorována hematologická toxicita, nicméně již po prvním cyklu chemoimunoterapie byla zaznamenána renální toxicita G2 (vs. kombinace renálního poškození při podání cDDP a pembrolizumabu). Vstupní hodnota kreatininu byla 64 µmol/l, od 7. dne po aplikaci došlo k výrazné elevaci kreatininu: 256...258...222...192 µmol/l (odběry prováděny denně). Vzhledem k suspekci na imunitně podmíněnou nefritidu byla u pacientky zahájena kortikoterapie v dávce 1 mg/kg = 60 mg prednisonu denně. Po přibližně týdenní terapii došlo k rychlému poklesu kreatininu na hodnotu 117 µmol/l s postupnou deeskalací prednisonu na dávku 10 mg denně. Při této dávce byl zahájen druhý cyklus léčby začátkem dubna 2022. Pacientka absolvovala 2 cykly chemoimunoterapie v režimu samoplátce a následně v ní

pokračovala po schválení revizním lékařem. Po dvou cyklech CHT/IO se stav pacientky pomalu zlepšoval (PS 2 WHO), zavedená analgetická medikace byla dostačující. Třetí a čtvrtý cyklus CHT/IO proběhl dle plánu, kortikoidy byly vysazeny (hodnota kreatininu oscillovala na úrovni cca 100 µmol/l). Po čtvrtém cyklu CHT/IO došlo k dalšímu zlepšení celkového stavu pacientky (PS 1 WHO), redukcí analgeterapie: Morphini chlorati 1 % 1 ml s. c. 1-1-1.

V rámci prvního přešetření po třech měsících terapie v červnu 2022 byla dle CT popsána parciální odpověď v oblasti primárního nádoru, lymfadenopatie, sklerotizace v oblasti Th1. Vzhledem k efektu terapie, ale postupně horšící se gastrointestinální toleranci CHT/IO, pacientka dále pokračovala od 5. cyklu v monoterapii pembrolizumabem. Nadále se snižoval morfin, který byl v létě 2022 úplně vysazen. Klinický stav pacientky se během terapie nadále zlepšoval a byl hodnocen jako PS 0-1 WHO. Přibližně po 6 měsících terapie byla v říjnu 2022 dle CT popsána nepotvrzená progresse onemocnění: iUPD. Konkrétně se popisovala progresse velikosti lymfatických uzlin v supraclavikulární oblasti vlevo, nově zvětšené lymfatické uzliny supraclavikulárně vpravo a v progresi velikosti byly i lymfatické uzliny na krku dorzálně vlevo. Nově byla dle CT i zvětšená lymfatická uzlina v levé axile, v distálním mediastinu a při crus bránice v reteroperitoneu vpravo. Nález v oblasti primárního nádoru byl stacionární. CT nález (iUPD) nekoreloval se zlepšujícím se stavem pacientky, která nadále pokračovala v monoterapii pembrolizumabem. Konfirmační CT s odstupem 8 týdnů tuto progresi nepotvrdilo (velikost většiny minule zvětšených uzlin se zmenšila).

V červenci 2023 byla dle CT vyšetření konstatována kompletní zobrazovací remise se původně generalizovaného onemocnění. Doplněná scintigrafie skeletu byla také bez patologického nálezu a terapie denosumabem byla ukončena. Re-staging v listopadu 2023 potvrdil trvalý kompletní zobrazovací remise onemocnění. Monoterapie pembrolizumabem byla ukončena po 2 letech od zahájení, v březnu 2024 při dosažení trvalý dosažení kompletní remise a pacientka byla dále dispenzarizována.

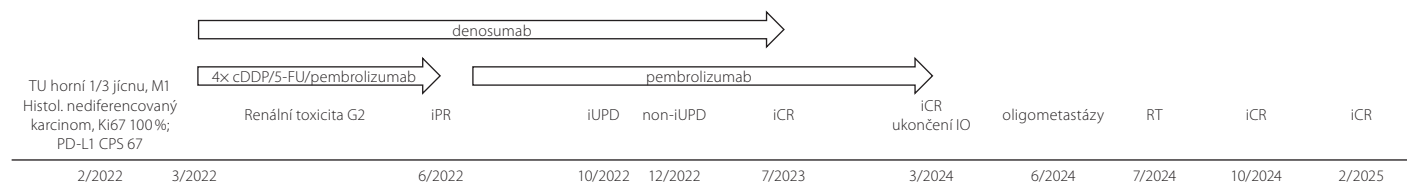
Obr. 2. Oligoprogrese onemocnění v 6/2024



Re-staging v listopadu 2023 potvrdil trvalý kompletní zobrazovací remise onemocnění. Monoterapie pembrolizumabem byla ukončena po 2 letech od zahájení, v březnu 2024 při dosažení trvalý dosažení kompletní remise a pacientka byla dále dispenzarizována.

V rámci re-stagingového PET/CT v červnu 2024 (3 měsíce od ukončení terapie) byl diagnostikován relaps onemocnění (Obr. 2): dvě výrazně hypermetabolická ložiska měkkých tkání paravertebrálně při zadních obloucích obratlů C3/C4 vlevo (větší ze dvou ložisek bylo laterálně, průměru 25 mm), dále byla přítomná hypermetabolická lymfadenopatie paraaortálně bilaterálně a retrokrurálně vpravo (největší paraaortální lymfatická uzlina byla vpravo diametru 14 mm). Zajímavé je, že se jednalo o lokality, které byly v minulosti u pacientky odpovědné za iUPD.

Vzhledem k oligoprogressi onemocnění byla pacientka indikována k radioterapii FDG-avidních lézí, kterou podstoupila v čer-



venci 2024. Léze byly ozářeny dávkou 39 Gy ve 13 frakcích. Kontrolní PET/CT v říjnu 2024 (3 měsíce po radioterapii) bylo opět s nálezem kompletní morfometabolické regrese onemocnění, potvrzené i na PET/CT v únoru 2025 (6 měsíců po radioterapii).

V současnosti je pacientka s primárně generalizovaným karcinomem jícnu (vstupně PS 3 WHO) již 3 roky od diagnózy metastatického onemocnění; v trvající kompletní remisi.

LITERATURA

1. Sun JM, Shen L, ShaH MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*.

Stav pacientky lze nyní hodnotit jako PS 0-1 WHO, s reziduální neuropatií G1 po cisplatině. Pacientka je plně aktivní a vrátila se do pracovního procesu.

Závěr

Kazuistika pacientky dokladuje, že i v běžné klinické praxi se lze setkat s někdy až nečekanou odpovědí na podávanou terapii. Pacientka dosáhla klinickou zobrazovací remisi, kterou

v jsme v éře klasické chemoterapie tohoto onemocnění nepozorovali. Případ je výjimečný i tím, že i v registrační studii byla zobrazovací remise pozorována pouze u 6,7% pacientů v experimentálním rameni. Personalizací léčby pacientů, někdy i mimo rámec doporučených postupů, lze dosáhnout zajímavých výsledků. Vždy je však potřeba k tomu motivovaného pacienta a do jisté míry i „zdravě odvážného lékaře i jeho nadřízeného“.

2021;398:759-771.

2. Shah MA, Sun MJ, Shen L, et al. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNO-

TE-590 study. *JCO*. 2024;42:250-250.

3. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-462. doi: 10.1056/NEJMoa2111380.