

Pembrolizumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic s metastázami do ledvin

Simona Marušáková

Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Pardubice

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) vykazuje v České republice pokles incidence i mortality, avšak stále je více než polovina nových případů diagnostikována ve čtvrtém klinickém stadiu. Mezi vzácné formy metastáz patří renální metastázy, které jsou často asymptomatické a obvykle jsou náhodným nálezem na zobrazovacích vyšetřeních. Kazuistické sdělení prezentuje pacienta s NSCLC a renálními metastázami, který byl léčen pembrolizumabem. Účinnost pembrolizumabu byla potvrzena ve studii KEYNOTE-024 u pacientů s NSCLC s vysokou PD-L1 (programmed death-ligand 1) expresí. Od roku 2019 je pembrolizumab v této indikaci dostupný i pro pacienty v České republice. Kazuistika podtrhuje význam multidisciplinárního přístupu k léčbě a monitorování vedlejších účinků imunoterapie.

Klíčová slova: NSCLC, pembrolizumab, renální metastázy.

Pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer with renal metastases

Non-small cell lung cancer (NSCLC) has shown a decline in incidence and mortality in the Czech Republic. However, over half of new cases are still diagnosed at the stage four. The renal parenchyma is rare metastatic site. Renal metastases are often asymptomatic and typically an incidental finding on imaging studies. This case report focuses on a patient with NSCLC and renal metastases treated with pembrolizumab. The efficacy of pembrolizumab has been confirmed in the KEYNOTE-024 trial in patients with NSCLC and high PD-L1 (programmed death-ligand 1) expression. Pembrolizumab has been available for this indication in the Czech Republic since 2019. This case underscores the significant role of immunotherapy in the treatment of NSCLC and emphasizes the importance of a multidisciplinary approach to treatment and monitoring of immunotherapy-related side effects.

Key words: NSCLC, pembrolizumab, PD-L1, renal metastases.

Úvod

Zhoubné nádory plic včetně nemalobuněčného karcinomu plic (non-small-cell lung cancer, NSCLC) mají v současnosti v České republice klesající incidenci i mortalitu. Stále je více než polovina nových případů diagnostikována ve čtvrtém klinickém stadiu (1). NSCLC může metastazovat prakticky do všech orgánů. Nejčastější lokalizace vzdálených metastáz jsou mozek, játra, skelet,

nadledviny a plíce. Renální metastázy se vyskytují vzácně (2).

Většina renálních metastáz je asymptomatických, obvykle jde o náhodný nález na zobrazovacích vyšetřeních. Jen přibližně 15 % pacientů je symptomatických ve smyslu hematurie nebo bolestí bederní krajiny (3). NSCLC s renálními metastázami má horší prognózu a častěji zakládá vzdálené metastázy i v jiných orgánech (4).

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.

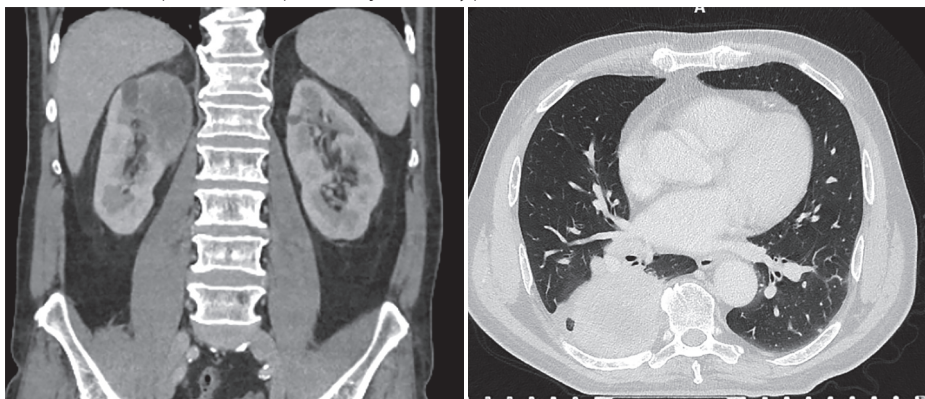
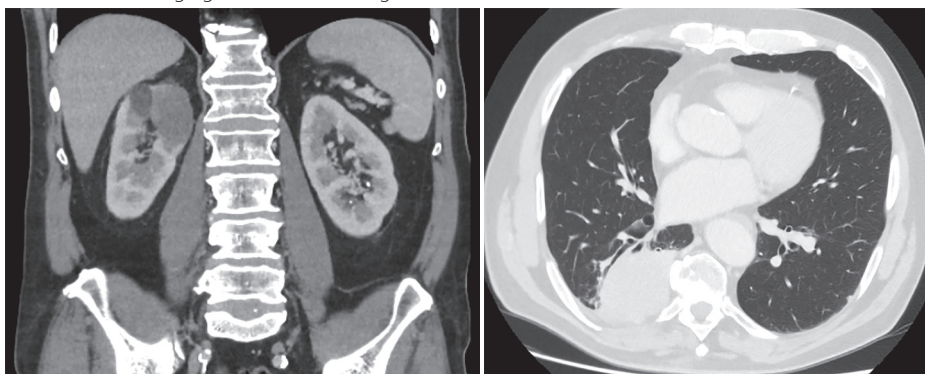
Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(3):220-222

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.042>

Článek přijat redakcí: 22. 4. 2024

Článek přijat k tisku: 2. 5. 2024

MUDr. Simona Marušáková
marusakova@multiscan.cz

Obr. 1. a 2. Vstupní CT 7/2023 před zahájením léčby pembrolizumabem**Obr. 3. a 4.** Restagingové CT 10/2023 s regresí onemocnění

Pembrolizumab je monoklonální protilátka, inhibitor kontrolního bodu imunitní reakce (immune checkpoint inhibitor, ICI), která se váže na receptor PD-1 (programmed cell death 1) na T-lymfocyty, čímž znemožňuje jeho vazbu s PD-L1/PD-L2. T-lymfocyt zůstává aktivní a může zničit nádorovou buňku (5). Klinická studie fáze 3 KEYNOTE-024 randomizovala pacienty s NSCLC a PD-L1 expresí 50 % a více do ramene s pembrolizumabem versus chemoterapie na bázi platiny dle výběru investigátora. Studie prokázala prodloužení přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) i celkového přežití (overall survival, OS) u pacientů v rameni s pembrolizumabem ve srovnání s chemoterapií (6).

Úhrada pembrolizumabu ze zdravotního pojištění pro pacienty s NSCLC je v České republice stanovena od 1. 3. 2019.

Kazuistika

Dvaasedmdesátiletý recentní stop-kuřák (40 balíčkokoroků) byl od dubna 2023 došetřován pro kašel, hemoptýzu a únavu. Pacient byl léčen s arteriální hypertenzí, v předchorobí bez autoimunitního onemocnění, rodinná anamnéza stran onkologického onemocnění byla negativní. Na skiagramu hrudníku

v dubnu 2023 byl nalezen infiltrát v oblasti pravého plicního hilu. Na následném CT trupu byl nalezen lokálně pokročilý tumor v dolním laloku pravé plíce velikosti 71 × 66 × 65 mm s infiltrací interlobií a pleury, hilovou a mediastinální lymfadenopatií a hemodynamicky nevýznamným perikardiálním výpotkem. V obou ledvinách byly popsány suspektní léze, největší vpravo v horním pólu velikosti 55 × 38 × 69 mm, charakter byl spíše maligní.

Diagnostická bronchoskopie v květnu prokázala zúžení v odstupu subsegmentu B6 zevním útlakem, nebyly nalezeny přímé tumorózní změny. Cytologie z kartáčkového stěru vyslovila suspekci na malignitu. V květnu 2023 pacient podstoupil UZ navigovanou biopsii. Definitivní histologie prokázala NSCLC, spíše dlaždicobuněčný, tumor proportion score (TPS) bylo 55.

Pro nejasný nález na ledvinách bylo v červnu doplněno celotělové PET/CT s nálezem již známého lokálně pokročilého tumoru pravé plíce s progresí velikosti proti CT (80 × 65 × 85 mm), známé lymfadenopatie s progresí velikosti. Nově byla popsána viabilní uzlina v pravém nadklíčku. V obou ledvinách byly popsány vysoce viabilní tumorózní léze suspektní z metastáz. V rámci diferenciální

Obr. 5. Restagingové CT 2/2024 s progresí ložiska levé ledviny

diagnostiky byla zvažována nádorová duplicita, metastáza již histologicky verifikovaného nemalobuněčného karcinomu plic, v úvahu přicházel i lymfom.

V červenci 2023 byla pro výše uvedené provedena UZ navigovaná biopsie tumoru horního pólu pravé ledviny s průkazem metastázy dlaždicobuněčného karcinomu. Pro známou vysokou expresi PD-L1 ve vzorku z plic plic již PD-L1 v biopsii z ledviny nebylo došetřováno. Definitivní staging byl tedy cT4 cN3 (supraklavikulární uzlina vpravo) pM1c (pravá a levá ledvina), stadium IVB. Výkonnostní stav pacienta dle ECOG byl 1. Ten samý měsíc byla zahájena léčba pembrolizumabem ve standardním dávkovacím režimu 200 mg každé 3 týdny.

Po druhém podání pembrolizumabu si pacient začal stěžovat na bolesti velkých i malých kloubů s ranní ztuhlostí. Klinicky byly klouby bez známek zánětu. Laboratorně byla jen mírná elevace zánětlivých parametrů (CRP 40 mg/l). V rámci diferenciální diagnostiky byl vyšetřen panel autoprotilátek s průkazem zvýšených hodnot RF (59 kIU/l) a anti-CCP (2254,4 kIU/l). Pacientovi byla nasazena léčba nesteroidním antiflogistikem (diclofenac 75 mg), které užíval při bolestech průměrně jednou denně. Revmatologickým konziliem byl stav uzavřen jako polyartrida stupně 2 indukovaná pembrolizumabem. Autoimunitní onemocnění bylo středně aktivní, pacienta omezovalo částečně, neprogredovalo. Dle doporučení ESMO byla zahájena léčba nízkými dávkami prednisonu (5 mg/den), pacient v imunoterapii pokračoval. Další léčba již probíhala bez komplikací.

Na restagingovém CT trupu v říjnu 2023 byla popsána regrese velikosti expanze pravé

plíce, nitrohrudní i retrokavální lymfadenopatie a meta ložisek ledvin. Pacient pokračoval v pembrolizumabu v zavedeném režimu. Na kontrolním CT trupu v únoru 2024 byla bohužel popsána progresse primárního tumoru pravé plíce, hilové lymfadenopatie i meta infiltrace ledvin o více než 20%. Nález byl proto uzavřen jako progresse onemocnění a první linie paliativní systémové léčby byla ukončena po podání 10 cyklů pembrolizumabu. Do druhé linie byl zvolen kombinovaný chemoterapeutický režim karboplatina AUC 5 a paklitaxel 175 mg/m² ve třítydenním režimu prozatím s dobrou tolerancí.

Do druhé linie byl zvolen kombinovaný chemoterapeutický režim karboplatina AUC 5 a paklitaxel 175 mg/m² ve třítydenním režimu, prozatím s dobrou tolerancí i odpovědí. Na nejnovějším CT zobrazení trupu je po 4 sériích chemoterapie popsána vcelku výrazná redukce objemu tumoru pravé plíce na vel. 97 × 73 × 60 mm (ve stejných rozměrech byl 120 × 93 × 80 mm) i ložiska levé ledviny (z 40 × 40 × 27 mm na 27 × 24 × 14 mm), ostatní nález stacionární. V chemoterapii proto pokračováno v zavedeném režimu i dávkách.

LITERATURA

1. SVOD. [Internet]. Available from: <https://svod.cz/>.
2. Scatena C, Comin CE, Lapini A, et al. Renal metastasis from pulmonary adenocarcinoma: the pathologist's approach to an uncommon finding: case report and review of the literature. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(5):460-463. doi: 10.1097/PAI.0b013e31827101b1. PMID: 23060303.
3. Wang J, Wang L, Long L, et al. Solitary renal metastasis from squamous cell carcinoma of the lung: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(5):e14310. doi: 10.1097/MD.00000000000014310. PMID: 30702606; PMCID: PMC6380867.
4. Zhou C, Urbauer DL, Fellman BM, et al. Metastases to the kidney: a comprehensive analysis of 151 patients from a tertiary referral centre. *BJU Int*. 2016;117(5):775-782. doi:

Diskuze

Pembrolizumab v první linii je vhodný pro pacienty s metastatickým NSCLC, s vysokou expresí PD-L1, TPS ≥ 50%, neskvamózní i skvamózní histologie, s výkonnostním stavem dle ECOG 0–1. Pacient současně musí splňovat standardní kritéria pro imunoterapii (6). V prezentované kazuistice se jedná o karcinom plic u kuřáka v 72 letech, kdy byl nález z biopsie plic patologem uzavřen jako „spíše“ dlaždicobuněčný, ovšem v biopsii z pravé ledviny byla již jednoznačná diagnóza dlaždicobuněčného karcinomu původem z plic. U pacienta byla prokázána vysoká exprese PD-L1 na nádorových buňkách s TPS víc než 50%. Na základě výsledků studie KEYNOTE-024 byl do první linie zvolen pembrolizumab v monoterapii. Studie prokázala prodloužení přežití bez progresse (10,3 vs. 6,0 měsíce) i celkového přežití (30,0 vs. 14,2 měsíců) v rameni s pembrolizumabem ve srovnání s chemoterapií u pacientů s pokročilým NSCLC bez předchozí léčby, bez EGFR a ALK alterace (6, 7). Ve studii byl povolen crossover, kdy 82% pacientů v rameni s chemoterapií při progresi přešlo na léčbu pembrolizumabem (7).

Léčba imunoterapií byla v prezentované kazuistice komplikována rozvojem autoimunitní artritidy. Artralgie je mezi pacienty léčenými pembrolizumabem jedním z nejčastějších nežádoucích účinků s incidencí kolem 9–12% (8). Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků imunoterapie (immunotherapy-related adverse events, irAE) predikuje lepší účinnost imunoterapie (9). Nežádoucí účinky spojené s léčbou stupně 3 až 5 se ve studii KEYNOTE-024 vyskytovaly méně u pacientů léčených pembrolizumabem ve srovnání s pacienty léčených chemoterapií (26,6 vs. 53,3%) (7).

Závěr

Pembrolizumab se v prezentované kazuistice osvědčil jako účinná léčba pro NSCLC s vysokou expresí PD-L1, což je v souladu s výsledky studie KEYNOTE-024. Navzdory jeho účinnosti je důležité pravidelné sledování a správné hodnocení imunitně podmíněných nežádoucích účinků. V případě jejich výskytu je nezbytný multidisciplinární přístup. U prezentovaného pacienta se nenaplnil předpoklad lepší účinnosti imunoterapie při výskytu irAE.

10.1111/bju.13194. Epub 2015 Jul 5. PMID: 26053895; PMCID: PMC4670601.

5. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/#article-58888.s3>.

6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.

7. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Grea-

ter. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.

8. Romão R, Mendes AS, Ranchor R, et al. Impact of Immune-Related Adverse Events on Immune Checkpoint Inhibitors Treated Cancer Patients' Survival: Single Center Experience and Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):888. doi: 10.3390/cancers15030888. PMID: 36765845; PMCID: PMC9913676.

9. Pagkopoulou E, Simopoulou T, Maragkouli E, et al. Arthritis and Myositis in a Patient Treated with Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitor Pembrolizumab for Lung Cancer. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(3):355-357. doi: 10.31138/mjr.31.3.355. PMID: 33163870; PMCID: PMC7641028.