Pembrolizumab v 1. linii terapie generalizovaného spinocelulárního karcinomu jícnu

Pembrolizumab as a first-line therapy in spinocellular esophageal cancer

Křížová L.¹, Charvát F.², Petruželka L.¹

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

² Radiodiagnostické oddělení, ÚVN Praha

Souhrn

Východiska: Léčebné možnosti pokročilého karcinomu jícnu jsou dlouhodobě považovány za značně omezené. V posledních letech proběhla řada klinických studií, jež u této diagnózy hodnotily efekt checkpoint inhibitorů, z nichž vyplynulo, že pacienti s vyšší expresí PD-L1 mohou profitovat z terapie pembrolizumabem, a to zejména v případě spinocelulárního histologického subtypu. **Případ:** V naší kazuistice budeme demonstrovat podání pembrolizumabu v 1. linii terapie u generalizovaného spinocelulárního karcinomu jícnu s expresí PD-L1 > 70 %. Imunoterapií bylo docíleno kompletní remise onemocnění. **Závěr:** Naše kazuistika ukazuje důležitost vyšetřování exprese PD-L1 u pokročilého karcinomu jícnu. Podle dosavadních zjištění se zdá, že imunoterapie má na rozdíl od chemoterapie potenciál vyvolat dlouhodobou léčebnou odpověď.

Klíčová slova

imunoterapie – novotvary jícnu – checkpoint inhibitory – klinické studie – PD-L1 – léčba 1. linie

Summary

Background: The treatment options in advanced stage of esophageal cancer are very limited. In recent years, a number of clinical trials have evaluated the effect of checkpoint inhibitors in this diagnosis. **Case:** In our case report, we will demonstrate the administration of pembrolizumab in first-line therapy in generalized squamous cell carcinoma of the esophagus with PD-L1 expression > 70%. Complete remission of the disease was achieved by this approach. **Conclusion:** Our case report shows the importance of investigating the expression of PD-L1 in advanced esophageal cancer. According to previous findings, immunotherapy, unlike chemotherapy, appears to have the potential to elicit a long-term response.

Key words

immunotherapy – esophageal neoplasms – checkpoint inhibitors – clinical studies – PD-L1 – first-line treatment

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

MUDr. Ludmila Křížová

Onkologická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 2

120 00 Praha 2

e-mail: ludmila.krizova@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 7. 2020

Přijato/Accepted: 22. 10. 2020

doi: 10.48095/ccko202159

Teoretický úvod

Léčebné možnosti u lokálně pokročilého inoperabilního nebo generalizovaného karcinomu jícnu jsou i v dnešní době velmi omezené. Podle současných tuzemských i mezinárodních doporučení představuje v 1. linii léčby preferovanou volbu kombinovaná chemoterapie obsahující platinový derivát a 5-fluorouracil, a to jak u spinocelulárního karcinomu, tak i u adenokarcinomu jícnu. V 2. linii paliativní terapie je u adenokarcinomu gastroezofageální junkce doporučen též režim obsahující paklitaxel v kombinaci s ramucirumabem. Dále byla ve 2. linii léčby karcinomu jícnu i gastroezofageální junkce prokázána účinnost u režimů s paklitaxelem, docetaxelem nebo irinotekanem [1,2].

V nejnovějších amerických doporučeních Národní onkologické sítě (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) je na rozdíl od guidelines Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) již u pacientů s karcinomem jícnu a gastroezofageální junkce imunoterapie indikována. Nivolumab je zde doporučován u spinocelulárního karcinomu jícnu ve 2. linii paliativní terapie, a to nezávisle na hodnotě exprese PD-L1. Podání pembrolizumabu ve 2. linii je pak možné u spinocelulárního karcinomu jícnu s kombinovaným pozitivním skóre (combined positive score – CPS) ≥ 10 . Dále je pembrolizumab indikován také u karcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce s prokázanou mikrosatelitovou nestabilitou. Ve 3. nebo vyšší linii potom doporučení NCCN uvádějí možnost podání pembrolizumabu u adenokarcinomu jícnu nebo gastroezofageální junkce pacientům s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ [1].

Z níže uvedeného stručného přehledu klinických studií však vyplývá, že i u nás bude zařazení imunoterapie do standardního léčebného algoritmu u pokročilého karcinomu jícnu a gastroezofageální junkce pravděpodobně jen otázkou času.

Pembrolizumab

Klinická studie Keynote-059 (studie fáze II) prokázala efektivitu pembrolizumabu ve vyšších liniích paliativní terapie

u adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Do této jednoramenné studie bylo zařazeno 259 pacientů s adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkcí, u nichž došlo k progresi po dvou a více liniích terapie. U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$ (57,1 %; n = 143) byla míra objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 15,5 % (95% CI 10,1–22,4), z toho 2 % (95% CI 0,4–5,8) pacientů dosáhla kompletní remise (complete remission – CR) [3].

V klinické studii Keynote-180 pak byla potvrzena účinnost a bezpečnost pembrolizumabu ve 3. linii terapie u spinocelulárního karcinomu jícnu s pozitivním PD-L1, což bylo v této studii definováno jako CPS ≥ 10 . V této jednoramenné studii fáze II byl pembrolizumab podáván v monoterapii při progresi po dvou liniích paliativní chemoterapie, a to jak u pacientů se spinocelulárním karcinomem jícnu, tak s adenokarcinomem jícnu či gastroezofageální junkce. Zatímco u pacientů se spinocelulárním karcinomem dosáhla celková ORR 14,3 %, u adenokarcinomu to bylo jen 5,2 %. U nádorů s CPS ≥ 10 byla ORR zaznamenána v 13,8 %, přičemž u pacientů s CPS < 10 dosáhla ORR pouze 6,3 % [4].

Klinická studie Keynote-181 potom prokázala, že pembrolizumab je účinný též ve 2. linii terapie u pacientů s pokročilým spinocelulárním karcinomem jícnu s CPS ≥ 10 , a to navíc i s příznivějším bezpečnostním profilem než v případě chemoterapie. V této studii fáze III, do níž bylo zařazeno celkem 628 pacientů, byl porovnáván pembrolizumab s chemoterapií (docetaxel, paklitaxel nebo irinotecan) ve 2. linii terapie u spinocelulárního karcinomu jícnu a u adenokarcinomu jícnu či gastroezofageální junkce. Studie neprokázala u imunoterapie v porovnání s chemoterapií statisticky signifikantní rozdíl v celkovém přežití (overall survival – OS), u podskupiny pacientů se spinocelulárním karcinomem, kteří vykazovali CPS ≥ 10 , však pembrolizumab oproti chemoterapii signifikantně prodloužil medián OS (9,3 vs. 6,7 měsíce; p = 0,007) [5].

Klinická studie fáze III Keynote-061 porovnávala pembrolizumab s paklita-

xelem ve 2. linii terapie pokročilého adenokarcinomu žaludku a gastroezofageální junkce. Medián celkového přežití u pacientů léčených pembrolizumabem představoval 9,1 měsíce, zatímco u pacientů léčených paklitaxelem 8,3 měsíce, a rozdíl v OS zde tedy nebyl statisticky signifikantní. Ačkoli studie neprokázala statisticky signifikantní prodloužení celkového přežití, potvrdila lepší tolerabilitu terapie i bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky vyššího stupně (grade 3–5) se objevily jen u 14 % pacientů léčených pembrolizumabem v porovnání s 35 % pacientů, jimž byl podáván paklitaxel [6].

V současnosti stále probíhá Keynote-590, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která má za cíl u adenokarcinomu jícnu, spinocelulárního karcinomu jícnu a adenokarcinomu gastroezofageální junkce zhodnotit rozdíl v léčebné odpovědi v 1. linii terapie mezi dvěma rameny, kdy v jednom je podávána chemoterapie s placebem, zatímco v druhém chemoterapie v kombinaci s pembrolizumabem. Výsledky této studie ale prozatím nejsou k dispozici [7].

Nivolumab

Multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III ATTRACTION-03 porovnávala účinnost nivolumabu oproti chemoterapii po selhání 1. linie chemoterapie u spinocelulárního karcinomu jícnu. Zahrnovala celkem 419 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 do dvou ramen studie: nivolumab vs. chemoterapie (paklitaxel nebo docetaxel). Medián OS byl v porovnání s pacienty s chemoterapií prokázán signifikantně delší u pacientů s nivolumabem (8,4 vs. 10,9 měsíce; p = 0,019). Souvislost mezi prodloužením celkového přežití a hodnotou PD-L1 nebyla prokázána [8].

Kazuistika

Námi prezentovaný případ popisuje podání pembrolizumabu v monoterapii v 1. linii paliativní léčby u spinocelulárního karcinomu jícnu.

V prosinci 2018 byl v té době 60letý pacient diagnostikován tumor jícnu, přičemž prvním příznakem onemocnění byla dysfágie. Při gastrokopii byl po-

psán objemný exulcerovaný tumor ve střední části jícnu (28–33 cm), dále byl na zadní stěně žaludku patrný kulovitý útvar krytý normální sliznicí, který se vyklenoval do lumen žaludku. Histologicky byl následně potvrzen středně diferencovaný spinocelulární karcinom grade 2. CT trupu ukázalo objemný nekrotizující tumor středního jícnu, mediastinální lymfadenopatii (paraesofageálně v horním mediastinu vpravo lymfatická uzlina 12 mm; paket uzlin nasedající na zesílenou stěnu jícnu 41 × 30 × 47 mm utlačující pravou plicnici) a dále objemnou solitární centrálně nekrotickou lymfatickou uzlinu dorzálně od žaludku o rozměrech 63 × 63 × 42 mm. V jaterním parenchymu pak byla popsána dvě metastatická ložiska v segmentech S4 a S5/8.

Po stanovení diagnózy byla pacientka odeslána na naši kliniku k zahájení specifické onkologické terapie. Před zahájením léčby jsme doplnili vyšetření exprese PD-L1 z biopsie, jež potvrdilo vysokou pozitivitu tohoto markeru – exprese PD-L1 byla zastížena v přibližně 70 % nádorových buněk.

Následně jsme zvažovali, jakou 1. linii chemoterapie pro tento metastatický karcinom jícnu zvolit. Dle soudobých platných doporučení by byla v 1. linii indikována kombinovaná chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu a platinového derivátu [2]. Pacientka nicméně splňovala několik kritérií (dlaždicobuněčný karcinom, vysoká hodnota exprese PD-L1, nikotinismus), která nasvědčovala, že by mohla profitovat z imunoterapie. Z těchto důvodů bylo rozhodnuto podat žádost reviznímu lékaři o úhradu pembrolizumabu v dané indikaci a v lednu 2019 jsme jej tak pacientce mohli začít aplikovat v dávce 200 mg à 21 dní. Již po prvním podání pacientka pociťovala výrazné zlepšení dysfágie. Terapii celkově tolerovala velmi dobře, bez komplikací a nežádoucích účinků, jež by mohly být spojeny s imunoterapií. Po čtyřech cyklech terapie bylo provedeno kontrolní CT trupu, kde byla popsána parciální regrese jaterních metastáz i lymfadenopatie. Proto byly pacientce podány další čtyři cykly imunoterapie. V červnu 2019 pak byla na kontrolním CT popsána kompletní zobrazovací remise metastá-

Obr. 1. Vstupní CT leden 2019 a kontrolní CT po 6 měsících terapie z června 2019.

tického postižení jater, lymfatická uzlina dorzálně od žaludku byla patrná jen jako zastření při gastroezofageální junkci a dále bylo dosaženo regrese primárního tumoru a lymfadenopatie v mediastinu (obr. 1). Pacientka nadále pokračuje v imunoterapii pembrolizumabem a vždy po čtyřech či pěti cyklech pembrolizumabu je odeslána na pravidelné kontrolní CT trupu. Podle prozatím posledních kontroly, jež proběhla v květnu 2020, trvá kompletní zobrazovací remise jaterních metastáz a stabilizace v oblasti primárního tumoru i lymfatických uzlin epigastria a mediastina. Pacientka do této doby absolvovala celkem 20 cyklů imunoterapie, a to bez jakýchkoli potíží či nežádoucích účinků s imunoterapií spojených.

Závěr

Kazuistika demonstruje důležitost vyšetřování exprese PD-L1 u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem jícnu, kteří jsou jinak v celkově dobrém stavu. Podle dosavadních zjištění se zdá, že imunoterapie má na rozdíl od chemoterapie potenciál vyvolat dlouhodobou léčebnou odpověď. Ač v současné době není v České republice u této diagnózy imunoterapie standardně hrazena zdravotními pojišťovnami, je vhodné její indikaci u vybraných pacientů zvážit a podat žádost o mimořádnou úhradu, příp. se pokusit o zařazení pacienta do klinické studie. Lze očekávat, že v následujících letech

se imunoterapie stane součástí standardního léčebného algoritmu u karcinomu jícnu nejen v USA, ale též v Evropě, a tedy i v České republice.

Literatura

1. National Comprehensive Cancer. Esophageal and esophagogastric junction cancers (version 4.2020). [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf, 2020.
2. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(5): v50–57.
3. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
4. Shah MA, Kojima T, Hochhauser D et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol* 2019; 5(4): 546–550. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5441.
5. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019; 38(35): 4138–4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888.
6. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10142): 123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
7. Kato K, Shah MA, Enzinger P et al. KEYNOTE-590: phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Futur Oncol* 2019; 15(10): 1057–1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609.
8. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1506–1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6.