

Dlouhodobá odpověď na léčbu imunoterapií u pacienta s nízkou expresí PD-L1, vysokou mutační náloží a mutací *STK11*

Long term response to immunotherapy in a patient with low PD-L1 expression, high tumor mutational burden, and *STK11* mutation

Kysela M., Bílek O., Lordick Obermannová R., Grell P.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Imunoterapie checkpoint inhibitory je součástí léčby celé řady onkologických diagnóz – vč. nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). Vzhledem k rozšiřujícím se indikacím podání imunoterapie v posledních letech exponenciálně přibývá zkušeností jak s pozitivními výsledky, tak s nežádoucími účinky této léčby. Ve snaze o racionalizaci indikace imunoterapie je v současnosti věnována značná pozornost identifikaci prediktivních markerů, které by umožnily přesnější vymezení skupiny pacientů odpovídajících na tuto terapii. **Případ:** Autoři předkládají kazuistiku pacienta s plicním adenokarcinomem charakterizovaným nízkou expresí PD-L1, vysokou mutační náloží (37 muts/Mb) a mutací *STK11*. Jedná se o kombinaci dvou prediktorů nepříznivé odpovědi na imunoterapii (nízké PD-L1 a mutace *STK11*) a současně vysoké mutační nálože, která je naopak považována za prediktor senzitivity k imunoterapii. Pacient byl léčen dle dnes pevně etablovaného standardu 1. linie systémové terapie, a to kombinací imunoterapie pembrolizumab s chemoterapií. Tato léčba vedla k dlouhodobé a vzhledem k dosavadní délce i trvalé odpovědi s minimálními nežádoucími účinky. **Závěr:** Imunoterapie check-point inhibitory může, obdobně jako v námi předkládané kazuistice, i u pacientů s negativními prediktivními markery vést k dlouhodobé odpovědi a prodloužení přežití. V rámci rozhodovacího algoritmu před zahájením systémové léčby u metastatického NSCLC je přínosné provést dostupnou komplexní prediktivní a mutační analýzu.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – imunoterapie – nádorová mutační nálož – *STK11*

Summary

Background: Immune checkpoint inhibitors are an integral part of the treatment of a wide range of malignancies, including non-small cell lung cancer (NSCLC). With the expanding indications for immunotherapy in recent years, clinical experience has increased exponentially, encompassing both its therapeutic efficacy and associated adverse events. In an effort to rationalize the use of immunotherapy, considerable attention is currently focused on identification of predictive biomarkers that would allow for more precise selection of patients likely to benefit from this treatment. **Case:** The authors present a case report of a patient with lung adenocarcinoma characterized by low PD-L1 expression, high tumor mutational burden (37 muts/Mb), and an *STK11* mutation. This represents a combination of two predictors of poor response to immunotherapy (low PD-L1 expression and *STK11* mutation) along with a high tumor mutational burden, which is conversely considered a predictor of sensitivity to immunotherapy. The patient was treated according to the currently well-established standard of first-line systemic therapy, consisting of pembrolizumab in combination with chemotherapy. This treatment resulted in a durable response, which given its current duration, may be considered sustained with minimal adverse effects. **Conclusion:** Immune checkpoint inhibitor therapy, as illustrated by this case, may lead to durable responses and prolonged survival even in patients with unfavorable predictive biomarkers. Within the decision-making algorithm prior to initiation of systemic therapy in metastatic NSCLC, it is beneficial to perform a comprehensive and readily available predictive and molecular analysis.

Key words

non-small cell lung cancer – immunotherapy – tumor mutational burden – *STK11*

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

The authors declare that 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. Michal Kysela

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: michal.kysela@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 5. 2026

Přijato/Accepted: 16. 6. 2026

doi: 10.48095/ccko2026364

Úvod

Bronchogenní karcinom se dlouhodobě řadí mezi nejčastější nádorová onemocnění. V roce 2023 byl v České republice (ČR) diagnostikován u celkem 6 731 pacientů (2 754 žen, 3 977 mužů), přičemž diagnóza IV. klinického stadia byla stanovena u přibližně 56 % nových případů [1]. Léčebný postup u NSCLC IV. klinického stadia je stanoven na základě předchozí mutační analýzy specifických mutací nebo genových přestaveb a hladiny exprese PD-L1 imunohistochemicky. U pacientů bez průkazu řídicí mutace je kromě chemoterapie k dispozici do 1. linie systémové léčby řada monoklonálních protiláték fungujících jako checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitors – ICI). Na základě reflexního testování exprese PD-L1 jsou pacienti léčeni imunoterapií ICI v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Bez ohledu na expresi PD-L1 lze indikovat imunoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem, podávanou spolu s chemoterapií. Podání pembrolizumabu v kombinaci s chemoterapií je dostupné s úhradou od srpna 2022. Úhrada je podložena výsledky studie KEYNOTE-189 pro neskvamózní NSCLC. V posledním vydaném 5letém updatu této studie byly potvrzeny předchozí výsledky prodloužení celkového přežití (overall survival – OS), kde se 5leté přežití pohybuje okolo 20 % ve skupině s pembrolizumabem oproti 11 % ve skupině s placebem [2]. Vzhledem ke komplexnosti působení ICI a řadě vlivů, které mohou přispět k odlišným efektům léčby, se v posledních letech věnuje značné globální vědecké úsilí k hledání prediktivních markerů pro účinnost imunoterapie.

Kazuistika

Naším pacientem je muž, rok narození 1964, nekuřák, bez závažnějších komorbidit. Pacient přechodně z pracovních důvodů přebýval ve Spojených státech amerických (USA), kde byla v Cancer Treatment Centers of America, Chicago, v červenci 2019 stanovena diagnóza primárního adenokarcinomu bronchogenního origa v levém horním plicním laloku. Již vstupně bylo přítomno metastatické postižení mediastina, hrudní stěny a lymfatických uzlin v dutině břišní.

V rámci diagnostiky byla také provedena mutační analýza FoundationOne s nálezem vysoké mutační nálože (tumor mutational burden – TMB, 37 muts/Mb), bez nálezu alterace v *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET* a *NTRK*, bez postižení MMR proteinů, byly zjištěny mutace *STK11* a *ARID1A*, exprese PD-L1 (tkáňový specifický polypeptidový antigen) byla stanovena na 1 %. U pacienta byla ještě v průběhu diagnostiky zahájena systémová léčba kapcitabinem z důvodu podezření na primární karcinom prsu. Na základě definitivní histologie s průkazem bronchogenního adenokarcinomu byla následně indikována změna léčebné strategie a zahájena 1. linie systémové léčby pembrolizumabem v kombinaci s karboplatinou a docetaxelem. Pacient v USA absolvoval celkem pět aplikací v tomto režimu. Dle CT vyšetření došlo k výrazné regresi onemocnění. Začátkem roku 2020 se pacient vrátil do ČR a dostavil se na naše pracoviště k pokračování v léčbě. V ČR nebyla imunoterapie v 1. linii léčby NSCLC s expresí PD-L1 < 50 % v té době hrazena. Z toho důvodu bylo pokračováno v chemoterapii karboplatinou v monoterapii, bez docetaxelu pro již rozvinutou neurotoxicitu. V rámci restagingu bylo provedeno CT vyšetření s nálezem stacionárního infiltrátu horního laloku levé plic, stacionární lymfadenopatie hilové, mediastinální, retroperitoneální a mezenterální. Vzhledem ke stabilizaci onemocnění a velmi dobrému klinickému stavu bylo indikováno pokračování léčby imunoterapií. Na základě úspěšné žádosti na § 16 byl od března 2020 pacient léčen pembrolizumabem. Následná vyšetření CT a PET (pozitronová emisní tomografie) s CT prokázala přetrvávající stabilizaci onemocnění, postupně se normalizovala hladina karcioembryonálního antigenu. Pacient pokračoval v léčbě pembrolizumabem do dubna 2022, kdy dokončil léčbu aplikací celkem 35. cyklu imunoterapie, dále bylo indikováno sledování. Léčbu pacient toleroval výborně, bez rozvoje imunitních nežádoucích účinků. Na přeshetřeních v průběhu sledování již infiltrát v horním laloku levé plic bez PET aktivity, stejně tak sledované uzliny. Pacient je stále bez potřeby další aktivní onkologické léčby, již 80 měsíců od stanovení diagnózy.

Diskuze

Prediktivní hodnota PD-L1 je u bronchogenního karcinomu nezpochybnitelná, avšak limitace tohoto vyšetření jsou všeobecně známy, ať už se jedná o intra- a intertumorální heterogenitu, tak o heterogenitu mezi jednotlivými individuálními vyhodnoceními výsledku vyšetření. O hodnotě a prediktivním významu nádorové mutační nálože a různých komutací nalezených při sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS) vzniká v poslední době celá řada prací. Hledání validních prediktivních markerů je zásadní pro správnou selekci pacientů odpovídajících na léčbu ICI. Mimo PD-L1, TMB a dMMR patří mezi potenciální prediktory znaky charakterizující nádorové mikroprostředí (zejména TILs – tumor infiltrující lymfocyty), imunitní genový podpis nádoru (immune gene signature), exprese IFN- γ mRNA genů, markery hodnotitelné z krve – počet lymfocytů, neutrofilů, eozinofilů, monocytů, krevních destiček a jejich vzájemné poměry – poměr neutrofilů k lymfocytům atd., lung immune prognostic index (LIPI), myeloidní supresorové buňky, laktátdehydrogenáza, dále také mikrobiom, regulace imunitních genů (lidský leukocytární antigen) a jednonukleotidový polymorfismus, přítomnost TIL, PD-L1 nebo PD-1 v periferní krvi [3]. V souvislosti s expresí PD-L1 je předpokládána úměra – čím vyšší exprese, tím lepší očekávatelný efekt imunoterapie, avšak i pacienti s negativitou exprese PD-L1 mohou klinicky profitovat. Je nutné brát v potaz, že exprese PD-L1 je časově a místně proměnlivá [4]. V souvislosti s těmito výzvami se hledají cesty, jak lépe cílit odběr vzorku pro reprezentativní vyšetření PD-L1; příkladem může být studie užívající PET zobrazení založené na zirconiem-89 značeném atezolizumabu [5]. Imunozobrazování zaměřené na PD-L1 má velký potenciál, ale stále čelí několika problémům a prozatím naráží na limitace převedení výsledků z preklinických modelů do klinické praxe [6]. V praxi je již pevně zavedeným biomarkerem nádorová mutační nálož (analýza probíhající v rámci panelu NGS). Předpoklad je takový, že nádorové buňky s TMB produkují více s tumorem asociovaných antigenů,

kteřé mohou být rozpoznány T-lymfocyty a vést k aktivaci imunitní reakce. Od dubna 2020 je Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv schváleno podání pembrolizumabu pro tumor agnostickou indikaci, kde je jako dostatečná hodnota TMB považováno > 10 muts/Mb [7]. Indikace je založena na výsledcích prospektivně plánované retrospektivní analýzy pacientů s TMB-high solidními nádory v rámci studie Keynote-158. Významnou limitací je fakt, že bylo zahrnuto jen limitované množství nádorových typů a NSCLC v této analýze zcela chybí. Práci, které hledají ideální cut-off hodnoty TMB pro NSCLC, existuje celá řada. Ve studii B-F1RST, která pracovala s hodnotami cut-off 16 muts/Mb (měřeno v krvi jako bTMB), nebyl pozorován statisticky významný rozdíl přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) mezi skupinami TMB-high vs. low, nicméně bTMB ≥ 16 byl spojen s vyšší celkovou mírou odpovědi (objective response rate – ORR) a ORR se zlepšovala s rostoucími absolutními hodnotami bTMB [8]. Ve studii CheckMate 568 a prospektivní studii CheckMate 227 s nivolumabem + ipilimumabem, kde byl stanoven cut-off pro TMB-high na > 10 muts/Mb, byl pozorován statisticky významný rozdíl jak v ORR, tak v PFS (ORR 44 vs. 12 % a PFS 7,1 vs. 2,6 měsíce a ORR 45,3 vs. 26,9 % a PFS 7,2 vs. 5,5 měsíce) [9,10]. Tento efekt byl nezávislý na expresi PD-L1. Ve studii MYSTIC (durvalumab ± tremelimumab) byl u TMB ≥ 10 mut/Mb pozorován trend k lepšímu OS, ale bez statistické významnosti; PFS ani ORR nebyly jednoznačně zlepšeny [11]. Ve zmíněných klinických studiích byl rovněž hodnocen vliv stavu TMB-high na léčebnou odpověď nezávisle na expresi PD-L1, přičemž výsledky těchto analýz byly nekonzistentní. Rozsáhlá metaanalýza Ricciutiho et al. publikovaná v roce 2022 a zahrnující 1 552 pacientů s NSCLC léčených inhibitory PD-1/PD-L1 ukázala, že potenciální optimální cut-off hodnotou TMB pro NSCLC může být ≥ 19 mut/Mb. Příznivý efekt stavu TMB-high byl přitom jednoznačně patrný napříč skupinami s různou expresí PD-L1, což ilustruje i námi předkládaná kazuistika [12]. S rutinním prováděním NGS testování identifikujeme stále více

genomických faktorů, které jsou spojeny s účinností ICI. Mezi tyto prediktivní komutace řadíme mimo jiné mutaci *STK11*. Gen *STK11* (známý také jako *LKB1*) hraje u NSCLC klíčovou roli jako nádorový supresor a regulátor buněčného metabolismu. Jeho mutace se vyskytují přibližně u 8–21 % případů adenokarcinomů plic a jsou spojovány s agresivnějším průběhem nemoci a horší odpovědí na léčbu [13]. Vliv mutací *STK11* je ovlivněn také přítomností dalších mutací. Negativní efekt na citlivost k inhibici PD-(L)1 je výraznější u NSCLC s mutací *KRAS*, zatímco u *KRAS* wild-type NSCLC se tento efekt jeví jako oslabený [14]. V komplexní analýze 145 pacientů s NSCLC byla prokázána negativní prediktivní hodnota četných mutací, u mutace *STK11* byl mOS 8 měsíců vs. 17,3 měsíce u pacientů *STK11wt*, u mutací *TP53* (mOS 8,3 vs. 17,3), *KRAS* (mOS 9,2 vs. 15,9) a *KEAP1* (mOS 8,9 vs. 15,9) byl rovněž pozorován horší medián přežití, stav *SMARCA4* neměl vliv na mOS [15]. Nedávná metaanalýza naznačila, že u pacientů s NSCLC a mutací *STK11* nebo *KEAP1* bylo přežití lepší, pokud pacienti dostali imunoterapii s chemoterapií nebo bez ní, ve srovnání s chemoterapií samotnou. ICI zůstávají standardní 1. linií léčby pro tyto pacienty, i když s omezenější účinností, a pacienti s nepříznivými molekulárními charakteristikami, jako je mutace *STK11*, by neměli být apriorně vyřazováni z indikace imunoterapie [16]. Jsou zkoumány i nové terapeutické možnosti pro pacienty s *STK11* mutací, jako je TNG260 (inhibitor CoREST). Dosud nebyla publikována práce, která by v jednom souboru pacientů hodnotila kombinovaný vliv molekulárních charakteristik přítomných i u námi prezentovaného pacienta. Nelze proto spolehlivě určit, který z těchto faktorů vedl k excelentnímu léčebnému efektu, ačkoliv lze předpokládat, že dominantní roli sehrála výrazně zvýšená mutační nálož.

Závěr

Tato kazuistika je dokladem excelentního efektu imunoterapie pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií v 1. linii systémové léčby neskvamózního NSCLC u pacienta s nízkou expresí

PD-L1 a mutací *STK11* jakožto prediktory špatné prognózy a špatné odpovědi na ICI. Kromě právě zmíněné kombinace protichůdných prediktivních markerů je výjimečná také délka trvání remise one-mocnění ve sledování. Vliv na odpověď u tohoto pacienta jistě měla hodnota TMB, avšak široce uznávaný konsenzus ohledně cut-off hodnoty pro NSCLC se stále hledá a TMB zřejmě nebude nikdy jediným prediktivním markerem, a to ani u pacientů s velmi vysokou mutační náloží. Pro uplatňování komutací jako prediktivních markerů je zapotřebí dalších analýz a případně i studií. Dále můžeme v rámci popisu případu v praxi vidět různou dynamiku implementace nových zjištění u klinických studií mezi USA a Evropou, potažmo ČR. V rámci aktuálních doporučení platí indikace reflexního testování PD-L1 exprese u všech nově diagnostikovaných NSCLC. Nejedná se však o jediný prediktivní marker odpovědi na terapii ICI. Vhodné je při výběru strategie léčby využívat další komplexní prediktivní markery dostupné z panelu NGS, který je u metastatických NSCLC proveden na žádost onkologa, avšak do jisté míry probíhá téměř reflexně u všech pacientů. Limitací našich závěrů je fakt, že se jedná o jednotlivé pozorování s omezenou zobecnitelností.

Literatura

1. Krejčí D, Mužík J, Šnábl I et al. Portál epidemiologie novotvarů v ČR. [online]. Brno: Masarykova univerzita 2024. [cit. 2026-03-09]. Dostupné z: <https://www.svod.cz>.
2. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G et al. Pembrolizumab Plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1992–1998. doi: 10.1200/JCO.22.01989.
3. Bai R, Lv Z, Xu D et al. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Biomark Res* 2020; 8: 34. doi: 10.1186/s40364-020-00209-0
4. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(11): 655–668. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.88.
5. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med* 2018; 24(12): 1852–1858. doi: 10.1038/s41591-018-0255-8.
6. Dev ID, Puranik AD, Singh B et al. Current and future perspectives of PDL1 PET and SPECT imaging. *Semin Nucl Med* 2024; 54(6): 966–975. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2024.09.008.
7. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab:

prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(10): 1353–1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

8. Kim ES, Velcheti V, Mekhail T et al. Blood-based tumor mutational burden as a biomarker for atezolizumab in non-small cell lung cancer: the phase 2 B-FIRST trial. *Nat Med* 2022; 28(5): 939–945. doi: 10.1038/s41591-022-01754-x.

9. Ready N, Hellmann MD, Awad MM et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol* 2019; 37(12): 992–1000. doi: 10.1200/JCO.18.01042.

10. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell

lung cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2020–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.

11. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(5): 661–674. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237.

12. Ricciuti B, Wang X, Alessi JV et al. Association of high tumor mutation burden in non-small cell lung cancers with increased immune infiltration and improved clinical outcomes of PD-L1 blockade across PD-L1 expression levels. *JAMA Oncol* 2022; 8(8): 1160–1168. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.1981.

13. Facchinetti F, Bluthgen MV, Tergemina-Clain G et al. LKB1/STK11 mutations in non-small cell lung cancer patients: descriptive analysis and prognostic value.

Lung Cancer 2017; 112: 62–68. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.002.

14. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. *J Thorac Oncol* 2022; 17(3): 399–410. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.013.

15. De Giglio A, De Biase D, Favorito V et al. STK11 mutations correlate with poor prognosis for advanced NSCLC treated with first-line immunotherapy or chemo-immunotherapy according to KRAS, TP53, KEAP1, and SMARCA4 status. *Lung Cancer* 2025; 199: 108058. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.108058.

16. Di Federico A, De Giglio A, Gelsomino F et al. Predictors of survival to immunotherapy and chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2023; 115(1): 29–42. doi: 10.1093/jnci/djac205.