

expresí PD-L1, tj. alespoň 25 % (ORR 25,3 % vs. 6,1 %) (5). Následující studie fáze I/II prezentující podání durvalumabu u 59 nepředlčených pacientů rovněž ukázala velmi dobrou odpověď u podskupiny s expresí PD-L1 alespoň 25 % (ORR 29 % vs. 11 % s nízkou expresí PD-L1) (6).

Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii II. fáze ATLANTIC, v níž bylo hodnoceno 444 pacientů s metastatickým NSCLC předlčených minimálně dvěma liniemi onkologické léčby. U pacientů s expresí PD-L1 alespoň 90 % dosahovalo jednoleté OS 50,8 %, u podskupiny s expresí alespoň 25 % bylo dosaženo hodnoty 47,7 %, u pacientů s expresí PD-L1 pod 25 % byla hodnota 34,5 %. Do studie ATLANTIC bylo zařazeno i 111 pacientů s aktivační mutací EGFR či ALK. Dosáhli nižší léčebné odpovědi než pacienti bez mutace, ORR 12,2 % u podskupiny s pozitivitou PD-L1 alespoň 25 % (7).

Studie MYSTIC

Studie III. fáze MYSTIC hodnotila účinnost durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s anti CTLA-4 protilátkou tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií (8). Bylo randomizováno 1118 pacientů s metastatickým EGFR a ALK negativním NSCLC k léčbě durvalumabem v dávce 20 mg/kg v intervalu čtyři týdny, dále durvalumabem 20 mg/kg v kombinaci s tremelimumabem 1 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4–6 cyklů a chemoterapii s platinou. Primárním cílem bylo OS u pacientů s TPS ≥ 25 %. Byl prokázán přínos

durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií, výsledky však nebyly statisticky signifikantní. V roce 2019 byla zveřejněna explorativní analýza zahrnující vliv následné léčby. Crossover nebyl ve studii povolen, avšak 96 (58,6 %) pacientů v rameni s chemoterapií absolvovalo následnou léčbu včetně imunoterapie. Po korekci dat prokázal durvalumab významné prodloužení přežití ve srovnání s chemoterapií (HR 0,66; 97,54 % CI, 0,49–0,90; $p = 0,002$) (9). Další explorativní analýza zahrnovala vyšetření TMB v krvi pacientů a vliv na OS. Hodnoceno bylo 70 % zařazených pacientů, 40 % z nich mělo vysokou TMB, tj. ≥ 20 mut/Mb. U pacientů s vysokou TMB byl dosažen mOS 16,5 měsíce při kombinované léčbě durvalumabem s tremelimumabem vs. 10,5 měsíce při léčbě chemoterapií. Při léčbě durvalumabem v monoterapii dosahovalo OS 11 měsíců. U pacientů s nízkou TMB činil mOS 8,5 měsíce při léčbě durvalumabem s tremelimumabem, 12,2 měsíce při léčbě durvalumabem a 11,6 měsíce při chemoterapii (10).

Durvalumab v léčbě lokálně pokročilého NSCLC

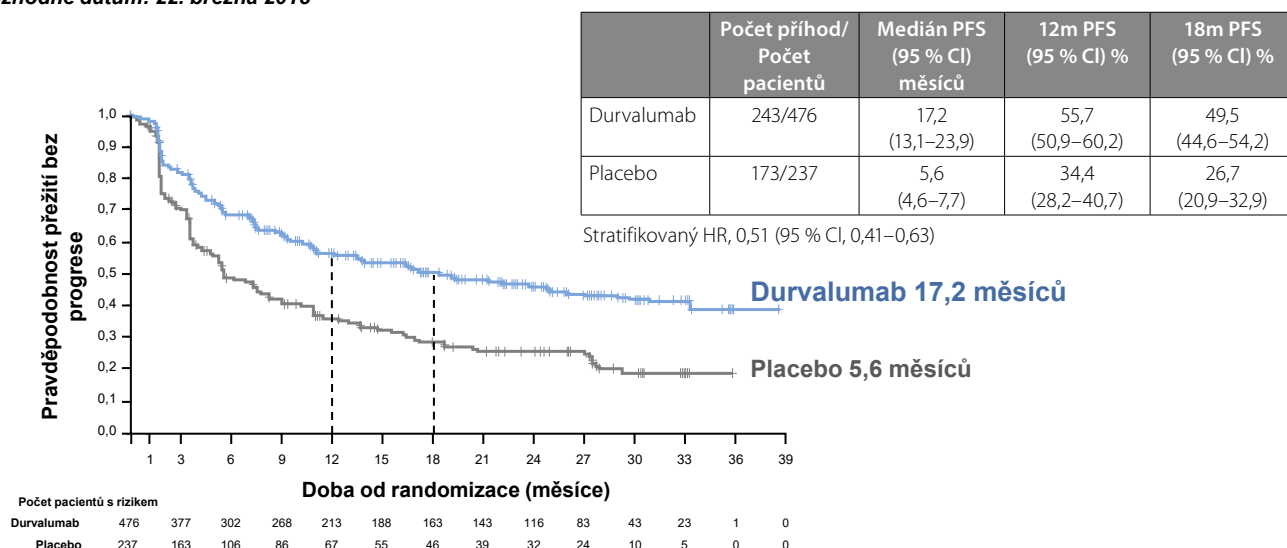
Synergický potenciál radioterapie a imunoterapie

Pacienti s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC jsou standardně léčeni radioterapií a chemoterapií založenou na derivátu plati-

ny. Konkomitantní aplikace CRT byla spojena s lepšími výsledky léčby (11). Preklinická data konzistentně ukazují benefit kombinace anti-PD-L1 imunoterapie s radioterapií (12). Radioterapie může významně příznivě ovlivnit odpověď na léčbu imunoterapií cestou ovlivnění imunitní komponenty nádoru (12). Podílí se na redukci nádorových buněk prostřednictvím apoptózy, nekrózy, mitotické katastrofy, autofagie či stárnutí. Prostřednictvím těchto mechanismů může „zviditelnit“ nádorové antigeny pro vrozené a adaptivní složky imunitního systému. Dochází k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů či zvýšené expresi MHC I. třídy (13). Indukcí reakce T-lymfocytů proti specifickému antigenu může vzácně navodit léčebnou odpověď i mimo ozařované pole známou jako abskopální efekt (14). Poškození nádorové DNA bývá spojeno se vznikem neoantigenů a následná imunitní reakce může vést k obnovení imunitního dohledu. Synergický účinek radioterapie a imunoterapie je součástí klinického výzkumu, dosavadní studie dokládají správnost tohoto konceptu (15). Zlepšení léčebné odpovědi imunoterapie po aplikaci radioterapie bylo zaznamenáno v rámci sekundární analýzy studie I. fáze KEYNOTE-001 (NCT01295827). Bylo prokázáno zlepšení PFS a OS u pacientů, kteří byli léčeni radioterapií před léčbou pembrolizumabem ve srovnání s pacienty, kteří radioterapii neabsolvovali (15). Rovněž

Obr. 1. Studie PACIFIC: Přežití bez progresu podle – ITT populace

Rozhodné datum: 22. března 2018



HR = poměr rizik; PFS = přežití bez progresu

Adaptováno z: Antonia SJ, et al. N Eng J Med. 2018 Dec 13; 379(24): 2342–2350.