

to studii bylo randomizováno 1 013 nemocných s NSCLC stadia IV GFRwt/ALKwt s EGOG PS 0/1 bez předchozí léčby metastatického onemocnění v poměru 1 : 1 : 1 k podávání:

- 1) durvalumabu 1 500 mg + ChT ve 4 třítydenních cyklech s pokračující léčbou durvalumabem 1 500 mg každé 4 týdny + pemetrexedem (skupina D + ChT), nebo
- 2) durvalumabu 1 500 mg + tremelimumabu 75 mg + ChT ve 4 třítydenních cyklech s pokračující léčbou durvalumabem 1 500 mg každé 4 týdny + podáním tremelimumabu v 16. týdnu + podáváním pemetrexedu (skupina D + T + ChT), nebo
- 3) ChT založené na platině až v 6 třítydenních cyklech s následnou léčbou pemetrexedem (skupina ChT).

Pokračující léčba byla vždy podávána do progresu onemocnění. Primárním sledovacím parametrem bylo PFS podle nezávislé komise a OS v rameni s durvalumabem + ChT vs. v rameni se samotnou ChT.

Medián OS činil 14 měsíců s D + T + ChT a 11,6 měsíce s ChT (HR 0,76, 95% CI 0,64–0,89). Pětileté OS dosáhlo 15,7 % v rameni s D + T + ChT a 6,8 % s ChT. I porovnání OS u pacientů s D + ChT versus s ChT ukázalo přínos přidání imunoterapie (HR 0,84, 95% CI 0,72–1,00). Pětileté OS při léčbě D + ChT dosáhlo 13,0 %. Tyto výsledky jsou v souladu s primární analýzou této studie. Analýza podskupin prokázala přínos D + T + ChT i D + ChT oproti samotné ChT nezávisle na expresi PD-L1, na histologickém typu nádoru i dalších parametrech. Přínos T + D + CT versus ChT z hlediska prodloužení OS byl více vyjádřen u neskvamózních nádorů (HR 0,69, 95%

CI 0,56–0,85) než u nádorů skvamózních (HR 0,85, 95% CI 0,65–1,10). Přínos imunoterapie na prodloužení OS byl zjištěn také u podskupin pacientů s nádory obvykle špatně reagujícími na léčbu, a to s neskvamózní histologií, s mutacemi STK11, KEAP1 a KRAS.

Bezpečnostní profil léčby zahrnující imunoterapii byl dobře zvládnutelný. Závažné nežádoucí příhody související s léčbou byly zaznamenány u 27,6 % pacientů s D + T + ChT, u 19,8 % s D + ChT a u 17,7 % s ChT (11).

U **skvamózních NSCLC** bez řídicí mutace je v 1. linii paliativní léčby pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1) doporučena u nádorů s expresí PD-L1 ≥ 50 % (stejně jako u neskvamózních nádorů) imunoterapie pembrolizumabem, atezolizumabem nebo cemiplimabem a bez ohledu na expresi PD-L1 jsou doporučeny režimy chemoimunoterapie: pembrolizumab + karboplatina + paklitaxel/ nabpaklitaxel nebo nivolumab + ipilimumab + ChT na bázi platiny (na základě výsledků studie CheckMate 9LA) (2,12).

Paliativní imunoterapie 2. linie

Ve 2. linii paliativní léčby **NSCLC s řídicími mutacemi EGFR/ALK** je po selhání vhodných možností cílené léčby doporučen atezolizumab (bez ohledu na míru exprese PD-L1 v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou) nebo pembrolizumab (v monoterapii u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %) (2).

U **NSCLC bez řídicí mutace EGFR/ALK** je doporučena monoterapie nivolumabem nebo atezolizumabem bez ohledu na míru exprese PD-L1 nebo pembrolizumab u nádorů s expresí PD-L1 ≥ 1 % (2).

Kazuistika

U 71leté ženy byl v červnu 2020 diagnostikován spinocelulární karcinom horního laloku pravé plic. Jednalo se o kuřačku, která měla v anamnéze chronickou bronchitidu, arteriální hypertenzi, hypothyreózu na substituci a tromboembolii. Z klinických obtíží byl přítomen jen suchý kašel. CT hrudníku a břicha u ní ukázalo tumor pravé plic s obturací bronchu pro horní lalok se zavzetím pravé plicní tepny, postobstrukční atelektázu a bronchopneumonii horního laloku pravé plic. Videobronchoskopie potvrdila kompletní obturaci pravého horního lobárního bronchu zevním útlakem a tumorózními granulacemi. Histologické vyšetření prokázalo spinocelulární karcinom T3N1M0 (stadium III) stupně 2 s expresí PD-L1 40 %.

MDT indikoval konkomitativní ChRT: 60 Gy na oblast pravé plic a mediastina + 4 cykly karboplatiny + vinorelbinu. Léčba byla tolerována bez komplikací. Restaging ukázal regresi centrálního tumoru pravé plic bez progresu do mediastinálních uzlin s 1 výraznější uzlinou v 2R skupině. Na základě rozhodnutí MDT dostávala pacientka konsolidační léčbu durvalumabem od listopadu 2020 po dobu 1 roku bez výraznější toxicity. Průběžný restaging ukazoval opakovaně stabilizaci onemocnění.

Při posledním CT vyšetření v říjnu 2022 bylo popsáno zmenšení horního laloku pravé plic s kondenzací při centrální stenotizaci bronchu, bez známek progresu tumoru. Poslední klinická kontrola proběhla v únoru 2023. Prostý skiagram hrudníku byl bez známek progresu onemocnění, pacientka byla v dobrém klinickém stavu. V dubnu 2023 došla v klidu zemřela.

LITERATURA

1. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti (2024). Brno: Masarykův onkologický ústav; 2024.
3. Provencio Pulla M, Forde PM, Spicer JD, et al. LBA57 – Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression. *Annals of Oncology.* 2023;34 (suppl_2):S1254-S1335.
4. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(3):e247-e251.
5. Reck M, Nadal E, Girard N, et al. MDT-BRIDGE: Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy Followed by Either Surgery

- and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab in Resectable or Borderline-resectable Stage IIb-IIIB NSCLC. *Clin Lung Cancer.* 2024;25(6):587-593.e3.
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol.* 2023;34(10):907-919.
7. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(10):1274-1286.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929.

9. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301-1311.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342-2350.
11. Peters S, Cho BC, Luft AV, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol.* 2024;S1556-0864(24)02264-0.
12. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.