

Design studie DESTINY-Lung02

Do této multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie fáze II byli zařazeni nemocní s metastatickým NSCLC s mutací HER2 nejméně po 1 předchozí protinádorové léčbě zahrnující chemoterapii na bázi platiny, v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1). Byli stratifikováni podle užívání předchozí anti-PD-L1 terapie a randomizováni v poměru 2:1 k podávání T-DXd 5,4 mg/kg každé 3 týdny (n = 102) nebo 6,4 mg/kg každé 3 týdny (n = 50). Primárním sledovaným parametrem byl podíl pacientů s potvrzenou objektivní odpovědí na léčbu (ORR) dle zaslepeného hodnocení nezávislou komisí (BICR). Sekundárními sledovanými parametry byly ORR podle zkoušejících, délka trvání léčebné odpovědi (DoR), podíl pacientů s kontrolou onemocnění (DCR), přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost (5).

Populace ve studii

Vstupní charakteristiky pacientů v obou terapeutických skupinách byly srovnatelné. Medián počtu předchozích linií léčby činil v obou skupinách 2, přičemž > 2 předchozí linie léčby užívalo 36,3 % pacientů s dávkou 5,4 mg/kg a 38,0 % s dávkou 6,4 mg/kg, předchozí anti-PD-L1 terapii užívalo 73,5 %, resp. 78 % pacientů, a to 50 %, resp. 58 % v kombinaci s platinových derivátem. Radioterapii nádorového onemocnění před vstupem do studie podstoupilo 56,9 %, resp. 50 % zařazených, chirurgickou léčbu 24,5 % resp. 26 %.

Výsledky – protinádorová účinnost

Po mediánu sledování 11,5/11,8 měsíce dosáhl ORR 49 % s dávkou 5,4 mg/kg a 56 % s dávkou 6,4 mg/kg, což je srovnatelný výsledek. Velmi podobné výsledky byly zjištěny také z hlediska DCR, který činil 93,1 % s nižší dávkou (1 % kompletních remisí [CR], 48 % parciálních remisí [PR] a 44,1 % stabilizací onemocnění [SD]) a 92 % s vyšší dávkou (4 % CR, 52 % PR a 36 % SD). Medián DoR činil k datu uzávěrky dat 23. 12. 2022 16,8 měsíce s dávkou 5,4 mg/kg, přičemž s vyšší dávkou nebyl dosažen. Medián OS byl u pacientů s nižší dávkou T-DXd 19,5 měsíce, u pacientů s vyšší dávkou nebyl dosažen. Po 1 roce bylo naži-

vu 67 %, resp. 73 % pacientů. Protinádorová účinnost obou dávek tedy byla vyhodnocena jako srovnatelná.

Bezpečnost léčby

Výskyt nežádoucích příhod byl vyšší ve skupině s vyšší dávkou T-DXd. Jednalo se především o nevolnost: 67,3 % s nižší dávkou (včetně 4 % příhod stupně ≥ 3) vs. 82 % s vyšší dávkou (včetně 6 % příhod stupně ≥ 3); neutropenii: 42,6 % (18,8 %) vs. 56 % (36 %); únavu: 44,6 % (7,9 %) vs. 50 % (10 %); sníženou chuť k jídlu: 39,6 % (2 %) vs. 50 % (4 %) a anémii 36,6 % (10,9 %) vs. 52 % (16 %).

Velmi podstatné jsou výsledky týkající se výskytu pneumonitidy. Pro hodnocení výskytu této nežádoucí příhody byli pacienti rozděleni do skupiny s předchozí anti-PD-L1 léčbou a bez předchozí anti-PD-L1 léčby. Výskyt pneumonitidy u těchto dvou skupin pacientů dle dávky T-DXd a dle stupňů závažnosti ukazuje tabulka 1.

Závěr studie

Ve studii DESTINY-Lung02 vykázaly obě hodnocené dávky T-DXd 5,4 mg/kg a 6,4 mg/kg klinickou aktivitu s kvalitativně podobným profilem bezpečnosti u pacientů s předléceným metastatickým NSCLC s mutací HER2. U dávky 5,4 mg/kg byl zaznamenán nižší výskyt nežádoucích příhod, zejm. stupně ≥ 3, než v rameni s dávkou 6,4 mg/kg. Výskyt pneumonitidy související s léčbou byl nižší v rameni s nižší dávkou bez ohledu na předchozí léčbu anti-PD-L1.

Kazuistika

Jedním ze 4 pacientů léčených pro NSCLC trastuzumab deruxtecane na Klinice plicních nemocí a TBC v Olomouci je 71letý muž, který byl poprvé pro toto onemocnění vyšetřen v říjnu 2021. V té době navštívil praktického lékaře z důvodu dušnosti. Rentgen srdce a plic prokázal fluidothorax a pacient byl odeslán na plicní kliniku. Zde podstoupil CT plic a punkci fluidothoraxu. Cytologické vyšetření prokázalo maligní buňky bez specifické subtypizace, bronchoskopie ale byla negativní. Pacient byl odeslán na chirurgické oddělení, kde byla provedena video asistovaná thorakoskopie s talkáží. Následné histologické vyšetření potvrdilo adenokarcinom plic bez alterací EGFR, ALK i ROS, s nízkou expresí PD-L1.

V 1. linii léčby byla nasazena kombinace cisplatina, pemetrexed, pembrolizumab, kterou pacient dobře toleroval. Absolvoval všech 30 cyklů a na CT byla zjištěna parciální remise. Během terapie proběhlo vyšetření NGS na vzdáleném pracovišti. Výsledek ukázal negativitu KRAS, NRAS i BRAF, zjištěna ale byla zvýšená mRNA HER2 a doporučeno další vyšetření. Imunohistochemické vyšetření vzorku a následně metoda FISH potvrdily amplifikaci HER2.

Tento výsledek byl k dispozici v březnu 2023, kdy byl pacient po 30. cyklu léčby a nově u něj byla na CT zjištěna asymptomatická metastáza do frontoparietálního laloku vpravo. Indikována byla stereotaktická radioterapie metastázy v CNS 1 × 20 Gy, kterou pacient podstoupil v prosinci 2023. Mezioborová indikační komise doporučila na základě výsledků stu-

Tab. 1. Výskyt pneumonitidy u pacientů léčených T-DXd dle předchozí léčby anti-PD-L1, dle dávky T-DXd a dle stupňů závažnosti ve studii DESTINY-Lung02 (5)

Pneumonitida	T-DXd 5,4 mg/kg (n = 101)	T-DXd 6,4 mg/kg (n = 50)
Pacienti s předchozí léčbou anti-PD-L1	n = 74	n = 39
Celkem	14,9 %	28,2 %
stupeň 1	5,4 %	5,1 %
stupeň 2	6,8 %	23,1 %
stupeň 3	1,4 %	0 %
stupeň 4	0 %	0 %
stupeň 5	1,4 %	0 %
Pacienti bez předchozí léčby anti-PD-L1	n = 27	n = 11
Celkem	7,4 %	27,3 %
stupeň 1	0	18,2 %
stupeň 2	7,4 %	0 %
stupeň 3	0 %	0 %
stupeň 4	0 %	0 %
stupeň 5	0 %	9,1 %