Postavení imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Bohdan Kadlec
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

Rakovina plic je hlavní příčinou úmrtnosti na nádorová onemocnění u nás i ve světě. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je ze všech typů rakoviny plic zodpovědný za více než 80 % případů. U pacientů v pokročilým stadiu NSCLC prodlužuje chemoterapie založená na platině celkové přežití průměrně o méně než rok. K významnému zlepšení celkového přežití došlo až v posledních letech cílenou léčbou, která je však účinná jen u malého procenta nemocných. Vedle pozoruhodného pokroku dosaženého s cílenými léky, jako jsou inhibitory EGFR a ALK u nádorů nesoucích řídící mutace, se velké naděje vkládají do imunoterapie. Imunoterapie u rakoviny plic nebyla v minulosti příliš úspěšná. V posledním desetiletí však lepší pochopení funkce imunitního systému a identifikace příslušných cílových antigenů umožnily testovat nové terapie se slibnými výsledky. Nádory mají různé mechanismy, jak se vyhnout imunitnímu systému. Průlomovou léčbu v imunoterapii NSCLC představují zejména monoklonální protilátky proti kontrolním bodům imunitní reakce. Z nich je nutné zmínit zejména protilátky proti receptoru programované buněčné smrti PD-1 a jeho ligandu PD-L1. Úkolem do budoucna zůstává identifikovat nejúčinnější sekvenci léčby zahrnující imunoterapii, porozumět mechanismům rezistence inhibitorů kontrolních bodů a identifikovat biomarkery pro optimální benefit imunoterapie u pacientů s NSCLC.

Klíčová slova: imunoterapie, pokročilý NSCLC, PD-1, PD-L1.

The role of immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality in the Czech Republic and worldwide. Of all lung cancer cases at least 80 % are non-small-cell lung cancer (NSCLC). For patients with advanced-stage NSCLC, modern platinum doublet chemotherapy results in a median overall survival (OS) of 10 months. Recently, personalized therapy for patients with tumors with specific molecular biological characteristics, such as tyrosine kinase inhibitors for tumors with activating EGFR mutations, has resulted in better OS outcomes in these biologically selected subgroups. Significant improvement in overall survival (OS) has been achieved in recent years with targeted treatment, but only effective in a small amount of patients. In addition to the remarkable progress made with targeted drugs, such as EGFR and ALK inhibitors in tumor-bearing control mutations, much hope also resides in immunotherapy. Lung cancer immunotherapy has not been successful in the past. In the last decade, however, a better understanding of the immune system and identification of relevant target antigens has made it possible to test new therapies with promising results. The breakthrough treatment in NSCLC immunotherapy represent monoclonal antibodies against the immune response checkpoints, especially antibodies to the PD-1 cell death programmed receptor and its ligand PD-L1. The challenge remains to identify the most effective treatment sequence involving immunotherapy, to understand the mechanisms of resistance of checkpoint inhibitors and to identify biomarkers for the optimal benefit from immunotherapy for NSCLC patients.

Key words: immunotherapy, advanced NSCLC, PD-1, PD-L1.

Úvod

Karcinom plic patří mezi nejčastěji diagnostikované druhy rakoviny a patří k nejčastějším příčinám úmrtí na nádorové onemocnění u nás i ve světě. I přes neustále se rozšiřující možnosti cílené léčby z ní má prospěch v bílé populaci pouze 10 až 15 % pacientů (1), a tak tradiční léčbou většiny pacientů s nemalobuněčným karcinomem (NSCLC) zůstává kombinovaná chemoterapie založená na platinovém derivátu (2). Imunoterapie, modulující aktivitu T-lymfocytů, nabízí léčebný přístup, který čím dál více přispívá

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Bohdan Kadlec, Ph.D., Kadlec.Bohdan@fnbrno.cz
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(4): 185–193
Článek přijat redakcí: 11. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2018

ke zlepšení léčebných výsledků. Zásadní zlom přišel s poznatky, že je možné cíleně ovlivnit kontrolní body (checkpointy) imunitní odpovědi, což je poměrně složitá síť molekul a drah zajišťujících chod imunitního systému. I když rakovina plic nebyla dříve považována za imunitně ovlivnitelný nádor, stále více se ukazuje, že imunitní systém zde hraje důležitou úlohu. Retrospektivní analýzy nádorových vzorků od pacientů s rakovinou plic, ukázaly, že buněčná imunitní odpověď je spojena s příznivější prognózou. Zvýšená infiltrace nádorového stromatu CD4+/CD8+ T lymfocyty, se projevila jako nezávislý prognostický indikátor u jak u pacientů s časným stadiem NSCLC (3, 4, 5), tak i u pacientů s metastazujícím onemocněním. Přítomnost vyššího počtu makrofágů a CD8+ T-lymfocytů v nádoru je spojena s příznivější prognózou. Vysoká exprese tumor infiltrujících regulačních T-lymfocytů na druhé straně snižuje protinádorovou imunitu a je spojena s recidivou onemocnění (6, 7).

Inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí tzv. „checkpoint inhibitory“

Průlomovou léčbu v imunoterapii představují léky založené na monoklonálních protilátkách proti kontrolním bodům imunitní reakce. Z nich je nutné zmínit zejména protilátky proti receptoru programované buněčné smrti (PD-1) – nivolumab, pembrolizumab a proti jeho ligandu (PD-L1) – atezolizumab a durvalumab – tabulka 1. Princip účinku těchto inhibitorů spočívá v blokádě inhibičních receptorů na buňkách imunitního systému nebo nádoru, a tím prolomení tolerance imunitního systému vůči nádoru. Ipilimumab působí spíše na „centrální úrovni“ v orgánech lymfatického systému, kde po prezentaci antigenů dendritickými buňkami, blokádou inhibičního CTLA–4 receptoru udržuje aktivaci T lymfocytů, a ty pak putují do nádorové tkáně, kde plní svoji funkci. Protilátky bránící inhibiční interakci mezi PD – 1 a PD–L1/ L2 naopak sekundárně zesilují efektorovou složku imunity přímo v nádorové tkáni.

Anti PD-1/PD-L1 protilátky v léčbě NSCLC

Nivolumab (OPDIVO®) je plně humánní protilátka IgG4, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2 a obnovuje imunitní reakci proti nádorovým buňkám. V březnu 2015 schválila FDA nivolumab v léčbě pokročilého skvamózního NSCLC, po předchozím selhání chemoterapie na základě výsledků klinické studie fáze III CheckMate-017 (8). V randomizované nezaslepené studii fáze III CheckMate-017 byl porovnán účinek nivolumabu s docetaxelem ve 2. linii. V celkovém přežití dosáhl medián OS u nivolumabu 9,2 měsíce proti docetaxelu 6,0 měsíce (HR 0,59; 95 % CI, 0,44–0,79; p = 0,00025). Riziko úmrtí bylo u pacientů s nivolumabem sníženo o 41 %. Jednoletého OS dosáhlo s nivolumabem 42 % pacientů proti 24 % s docetaxelem. Celkový počet objektivních odpovědí byl 20 % u pacientů léčených s nivolumabem proti 9 % (12/137) s docetaxelem (p = 0,0083). Stanovená hladina exprese PD-L1 neprokázala prediktivní ani prognostický význam. Bezpečnostní profil nivolumabu se ukázal lepší než u docetaxelu.

V říjnu 2015 FDA rozšířila svůj souhlas i o neskvamózní NSCLC, na základě studie fáze III CheckMate-057 (9). Do studie byli randomizováni pacienti 1 : 1, kteří byli v 1. linii předléčeni chemoterapií s platinovými deriváty nebo tyrozinkinázovým inhibitorem. OS bylo výrazně prodlouženo u pacientů s nivolumabem, medián OS 12,2 měsíce proti 9,4 měsíce s docetaxelem (HR 0,73; 96 % CI, 0,59–0,89; p = 0,00155). Ročního OS dosáhlo 50,5 % pacientů léčených nivolumabem a 39,0 % docetaxelem. Také bylo dosaženo zlepšení celkového počtu objektivních odpovědí (19,2 vs. 12,4 %; p = 0,0235). Riziko úmrtí a progrese se snížilo u pacientů s nivolumabem o 27 %. V této studii byla PD-L1 exprese spojena s lepšími výsledky při léčbě nivolumabem a účinnost léčby byla prokázána napříč všemi hodnotami exprese receptorů PD-L1 (1, 5 a 10 %). Nivolumab, na rozdíl od pembrolizumabu, se neprosadil jako léčba první linie, když v klinické studii CheckMate-026 (10) nesplnil svůj primární cíl – přežití bez progrese u pacientů s dříve neléčeným pokročilým NSCLC, které exprimovaly PD-L1.

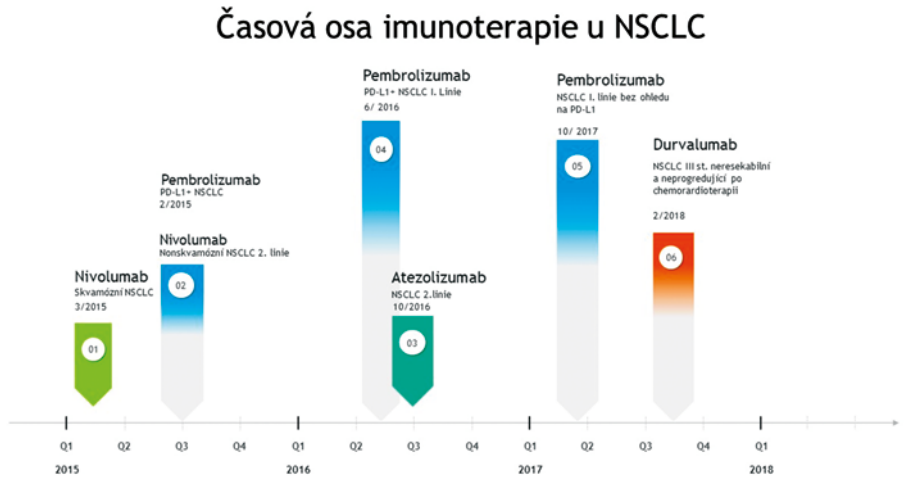
Vzhledem k tomu, že někteří pacienti s pokročilým NSCLC profitují z léčby nivolumabem i po jejím ukončení, vyvstává otázka, zda je dlouhodobá léčba nivolumabem nezbytná. Na tuto otázku odpovídá studie CheckMate-153 (11), což je první randomizovaná studie, která vyhodnocuje optimální dobu trvání terapie s inhibitorem

Tab. 1. *Přehled anti-PDL1/PD1 protilátek u pokročilého NSCLC*

	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Durvalumab	Avelumab
Společnost	Bristol-Myers Squibb	MSD	Roche	AstraZeneca	Merck KGaA/Pfizer
Název přípravku	OPDIVO®	KEYTRUDA®	TECENTRIQ®	IMFINZI®	BAVENCIO®
Cíl	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-L1	PD-L1
Třída	mAb (IgG4)	mAb (IgG4)	mAb (IgG1)	mAb (IgG1)	mAb (IgG1)
Dávka	240 mg q2w nebo 480 mg q4w	2 mg/kg q3w (EU při ≥2L) nebo 200 mg q3w (EU při 1L; US 1L a ≥2L)	1 200 mg q3w	20 mg/kg q4w	10 mg/kg q2w
Aplikace	Intravenózní infuze	Intravenózní infuze	Intravenózní infuze	Intravenózní infuze	Intravenózní infuze
Schválení u metastatického NSCLC	**FDA/EMA:** metastatický NSCLC po předchozí chemoterapii	**FDA/EMA:** dosud neléčený metastatický NSCLC s vysokou expresí PD-L1 § **FDA/EMA:** metastatický PD-L1+ NSCLC po předchozí chemoterapii	**FDA:** metastatický NSCLC po předchozí chemoterapii	**FDA/EMA:** NSCLC III st. neresekabilní, po chemoradioterapii	Dosud neschváleno
Pivotní studie u NSCLC	**Dříve léčení:** CheckMate 017, CheckMate 057 **Dříve neléčení:** CheckMate 026, CheckMate 227	**Dříve léčení:** KEYNOTE-010 **Dříve neléčení:** KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, KEYNOTE-021g, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407	**Dříve léčení:** POPLAR, OAK **Dříve neléčení:** IMpower110, IMpower130, IMpower131, IMpower132, IMpower150	**Dříve léčení:** ATLANTIC ARCTIC PACIFIC **Dříve neléčení:** NEPTUNE MYSTIC	**Dříve léčení:** JAVELIN Lung 200 **Dříve neléčení:** JAVELIN Lung 100

Zdroj dat: Food and Drug Admistration (FDA), Summary of Basis of Approval & EMA Drug Approval Recommendations

Obr. 1. *Časová osa imunoterapie u NSCLC*



Food and Drug Admistration (FDA), Summary of Basis of Approval

PD-(L)1. Pacienti s pokročilým NSCLC v této studii byli randomizováni 1 : 1, aby pokračovali v léčbě nivolumabem až do progrese/nepřijatelné toxicity nebo, aby léčbu po roce ukončili s možností léčbu znovu zahájit při progresi onemocnění. U pacientů, kteří byli nepřetržitě léčeni nivolumabem se významně zlepšil medián doby do progrese (HR 0,43; 95 % CI, 0,25–0,76) ve srovnání s těmi, kteří ukončili léčbu nivolumabem po roce. Medián celkového přežití byl v ročním léčebném rameni 23,2 měsíců a nebyl zatím dosažen v kontinuálním rameni léčby (HR, 0,63; 95 % CI, 0,33–1,20). V kontinuálním léčebném rameni byl sice zaznamenán mírně vyšší výskyt nežádoucích účinků (39 % vs. 25 %), ale u žádného pacienta nedošlo v souvislosti s léčbou k úmrtí. Studie CheckMate-153 ukázala, že pokračování v léčbě nivolumabem je prospěšnější než její ukončení po roce. Oproti dřívějším léčebným protokolům již dávkování nivolumabu nevychází z hmotnosti pacienta, ale pro všechny registrované indikace platí fixní dávka 240 mg podávaná 1× za 14 dní. Dávku 480 mg 1× za 4 týdny lze sice použít jen pro maligní melanom a karcinom ledviny, ale v dohledné době se očekává toto dávkování i pro NSCLC, což jistě přispěje k zvýšení komfortu pro pacienty.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) je plně humanizovaná IgG-4 monoklonální protilátka cílená proti PD-1. V dubnu 2015, kdy byly publikovány výsledky studie fáze I KEYNOTE-001. Pacienti dříve léčeni či bez předchozí léčby dostávali pembrolizumab. ORR byl 19,4 %, medián OS byl 12 měsíců. Při expresi PD-L1 alespoň 50 % nádorových buněk byl ORR 45,2 %, medián OS nebyl dosažen. V říjnu 2015 byl pembrolizumab schválen FDA pro léčbu metastatického nemalobuněčného karcinomu plic s expresí PD-L1 progredujícího po předchozí léčbě. V prosinci 2015 byly publikovány výsledky studie fáze II/III KEYNOTE-010, porovnávající pembrolizumab s docetaxelem, u předléčených pacientů s NSCLC s prokázanou pozitivitou PD-L1. Medián OS byl signifikantně delší v rameni s pembrolizumabem než v rameni s docetaxelem u pacientů s pozitivitou PD-L1 ≥ 50 % (14,9 a 17,3 měsíce vs. 8,2 měsíce), ale také s PD-L1 pozitivitou ≥ 1 % (10,4 a 12,7 měsíce vs. 8,5 měsíce). Obě dávky pembrolizumabu prodloužily PFS v porovnání s docetaxelem, ale rozdíl byl signifikantní pouze u pacientů s PD-L1 ≥ 50 % (5,0 a 5,2 měsíce vs. 4,1 měsíce). ORR byl signifikantně vyšší v rameni s pembrolizumabem, a to jak u pacientů s pozitivitou PD-L1 ≥ 50 % (30 a 29 % vs. 8 %), tak v celé populaci (18 a 18 % vs. 9 %).

Do první linie léčby NCLC byl pembrolizumab schválen FDA na základě dat z KEYNOTE-024 (12), randomizované, otevřené, klinické studie fáze 3 studie hodnotící pembrolizumab ve srovnání s chemoterapií obsahující platinu pro léčbu pacientů se skvamózním (18 %) i neskvamózním (82 %) metastatickým NSCLC. Studie hodnotila nepředléčené pacienty s metastatickým onemocněním, jejichž nádory vykazovaly vysokou expresi PD-L1 (TPS 50 % nebo více) a zároveň nebyly přítomny řídící mutace ALK nebo EGFR. Studie randomizovala 305 pacientů, kteří dostávali pembrolizumab v dávce 200 mg každé tři týdny nebo chemoterapii na bázi platiny. Medián přežití bez progrese onemocnění byl 10,3 měsíce (95 % CI) ve skupině s pembrolizumabem proti 6,0 měsícům (95 % CI, 4,2–6,2) u chemoterapie, riziko progrese onemocnění/úmrtí bylo 0,50 (95 % CI, 0,37–0,68, p < 0,001). Míra odpovědi byla vyšší u skupiny s pembrolizumabem než ve skupině s chemoterapií (44,8 % vs. 27,8 %), medián trvání odpovědi nebyl u pembrolizumabu dosažen (rozmezí 1,9 + 14,5) oproti 6,3 měsíce při chemoterapii Nežádoucí účinky související s léčbou v jakémkoli stupni byly méně časté (vyskytly se u 73,4 % oproti 90,0 % pacientů), stejně jako u 3., 4. nebo 5. stupně nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (26,6 % vs. 53,3 %). U pacientů s vysokou expresí PD-L1 (> 50 % nádorových buněk) byl pembrolizumab spojen s významně delším přežitím bez progrese a celkovým přežitím při méně nežádoucích účincích než s chemoterapií na bázi platiny.

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií jako nový standard pro první linii skvamózních NSCLC

Dle výsledků studie fáze III KEYNOTE-407 (13), zkoumající přidání pembrolizumabu k první linii chemoterapie (karboplatina/paklitaxel nebo nab-paklitaxel) snižuje riziko úmrtí o 36 % ve srovnání se samotnou chemoterapií u pacientů s metastazujícím skvamózním NSCLC. Celkové přežití dosáhlo 15,9 měsíce (95 % CI: 13,2 – nedosaženo) s pembrolizumabem oproti 11,3 měsíci (95 % CI, 9,5–14,8) s chemoterapií samotnou (HR 0,64; 95 % CI, 0,49–0,85; p = 0,0008). Prospěch z delšího OS byl pozorován bez ohledu na úroveň exprese PD-L1, věku, pohlaví nebo výkonnostního stavu. Tyto údaje naznačují, že pembrolizumab přidaný k chemoterapii v kombinaci karboplatina/paklitaxel nebo nab-paklitaxel by mohl stát novým standardem léčby první linie metastatického dlaždicových NSCLC, bez ohledu na PD-L1 expresi. Prováděny jsou i další studie s pembrolizumabem v kombinaci s bevacizumabem, inhibitory tyrozinkinázy nebo ipilimumabem.

Atezolizumab (TECENTRIQ®) je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka působící přímo a selektivně na PD-L1 s cílem obnovit potlačenou schopnost T-lymfocytů zabíjet nádorové buňky blokádou interakce PD-L1 a PD-1. Oproti podobným protilátkám byla vyvinuta tak, aby co nejvíce zachovala homeostázu imunitního systému v normálních tkáních, tím že šetří interakce PD-L2 s PD-1 receptorem, čímž minimalizuje nežádoucí účinky léčby.

Atezolizumab byl schválen na základě dat z klinických studií III fáze POPLAR a OAK (14, 15),

v nichž bylo pozorováno zlepšení celkového přežití o 27 % u pacientů užívajících atezolizumab ve srovnání s pacienty léčenými docetaxelem (p = 0,0003) bez ohledu na hladiny exprese PD-L1, a to včetně pacientů s expresí menší než 1 %. Pokud byli pacienti členěni podle úrovně exprese PD-L1, bylo celkové přežití v rameni s atezolizumabem u pacientů s nejvyšší mírou exprese PD-L1 dokonce o 59 % vyšší než ve srovnání se stejnou skupinou léčenou docetaxelem. Nicméně i u pacientů léčených atezolizumabem, kteří nevykazovali expresi PD-L1, došlo k významnému zlepšení celkového přežití o 25 % ve srovnání s pacienty léčenými docetaxelem. Zlepšení celkového přežití bylo přitom podobné u pacientů se skvamózním i neskvamózním karcinomem. Atezolizumab byl dobře snášen a měl příznivější bezpečnostní profil ve srovnání s docetaxelem. V rameni s atezolizumabem bylo méně (15 %) nežádoucích účinků stupně 3–4 v porovnání s docetaxelem (43 %) a též incidence obávaných specifických imunitních nežádoucích účinků (pneumonitidy – 1 %, hepatitidy – 0,3 %, kolitidy 0,3 %) byla velmi nízká. Podle studie II fáze BIRCH (16), provedené u pacientů s NSCLC napříč léčebnými liniemi, zvyšuje atezolizumab významně počet pacientů, kteří dosáhli objektivní odpovědi (ORR) ve srovnání s dosavadní léčbou. Do klinické studii fáze II BIRCH bylo zařazeno 659 pacientů, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 na ≥ 5 % nádorových buněk nebo imunitních buněk infiltrujících nádor. Objektivní odpovědi (ORR) bylo dosaženo u 22 % dosud neléčených pacientů užívajících atezolizumab (1 200 mg každé tři týdny), u 19 % u pacientů léčených v druhé linii a 18 % ve třetí linii léčby. Aktualizovaná analýza po 20 měsících sledování ukázala, že medián celkového přežití (OS) byl nejvyšší u pacientů léčených v první linii – 23,5 měsíce (95 % CI, 18,1 měsíců – nedosaženo) oproti 15,5 (95 %CI, 12,3–19,3) měsíce v druhé linii a 13,2 (95 % CI, 10,3–17,5) měsících v třetí linii. Na rozdíl od ORR se zdá, že míra exprese PD-L1 nemá vliv na celkové přežití. Léčba atezolizumabem tak zlepšila celkové přežití ve srovnání s chemoterapií na bázi platiny (23,5 vs. 10 až 12 měsíců) u pacientů, kteří dostávali léčbu první linie a vykazovali vysokou expresi PD-L1 (5). Celkově výsledky studie BIRCH prokázaly klinickou účinnost a bezpečnost atezolizumabu ve všech liniích léčby.

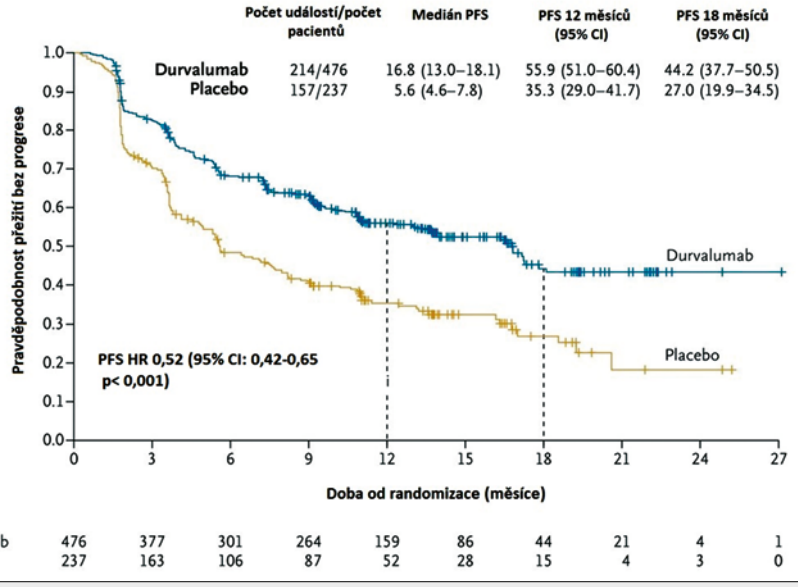
Durvalumab (IMFINZI®) je humanizovaná IgG-1 protilátka, která se váže na ligand PD-L1. Byla testována ve studii fáze I; probíhají studie fáze II a III, také v kombinaci s tremelimumabem (anti-CTLA-4 protilátka), s gefitinibem, studie s adjuvantním podáním u kompletně resekovaného NSCLC a také u lokálně pokročilého NSCLC, který neprogredoval po chemoradioterapii. Další studie rovněž probíhá i u SCLC, a to i v kombinaci s tremelimumabem.

Durvalumab dosáhl dlouhodobé odpovědi u vysoce předléčených pacientů (ve třetí a další linii) s NSCLC, bez přítomnosti aktivující mutace, jak bylo zjištěno ve studii fáze II Atlantic (17). Celková míra odpovědí dosáhla 16,4 % u pacientů s ≥ 25 % expresí PD-L1 a 30,9 % u pacientů s ≥ 90 % expresí PD-L1, míra ročního přežití dosáhla 47,7 % a 50,8 % respektive. Nežádoucí účinky se vyskytly u 20,6 % pacientů. Míra odpovědí a přínos byl u všech podskupin pacientů, včetně těch s mozkovými metastázami. Hypotyreóza patřila mezi nečastější nežádoucí účinky, zatímco pneumonitida byla vzácná. Výsledky jsou zvláště pozoruhodné, že pacienti byli léčeni v třetí a dalších liniích léčby, kdy mají obvykle velmi špatnou prognózu a při podpůrné péči mají tito pacienti medián přežití 2–3 měsíce.

Durvalumab u pacientů s neresekabilním NSCLC stadia III po chemoradioterapii

Většina pacientů s lokálně pokročilým, neresekovatelným, nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) má progresi onemocnění navzdory definitivní chemoradioterapii. Studie fáze 3 Pacific (18) porovnávala durvalumab s placebem v rámci konsolidační léčby u pacientů s NSCLC III. stadia, kteří neměli progresi onemocnění po dvou nebo více cyklech souběžné chemoradioterapie na bázi platiny. Ze 713 pacientů, kteří byli randomizováni, dostalo konsolidační léčbu 709 (473 pacientů léčeno durvalumabem a 236 pacientů placebem, randomizace 2 : 1). Výsledný medián přežití bez progrese, kterého dosáhli pacienti v rameni s durvalumabem byl 16,8 měsíců (95 % CI, 13,0–18,1) oproti 5,6 měsíci (95 % CI, 4,6 až 7,8) dosažených s placebem (HR 0,52; 95 % CI, 0,42–0,65; p < 0,001); 12měsíční přežití bez progrese bylo 55,9 % oproti 35,3 % a 18 měsíců přežití bez progrese bylo 44,2 % oproti 27,%. Míra odpovědi byla vyšší s durvalumabem než s placebem (28,4 % vs. 16,0 %, p < 0,001) a medián trvání odpovědi byla delší (72,8 % vs. 46,8 % pacientů mělo pokračující odpověď i po 18 měsících). Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 29,9 % pacientů léčených durvalumabem a u 26,1 % léčených placebem. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem byla pneumonie (4,4 % a 3,8 %) a celkem 15,4 % pacientů ve skupině s durvalumabem a 9,8 % pacientů ve skupině s placebem muselo kvůli nežádoucím účinkům léčbu ukončit. Durvalumab je tedy pro pacienty po chemoradioterapii jako konsolidační léčba významně účinější při dobré toleranci a rozšiřuje tak možnosti imunoterapie u pokročilého NSCLC. Durvalumab v této indi-

Obr. 2. *Doba do progrese (PFS) u studie Pacific*



Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. N engl J Med. 2017

kaci je navíc dostupný i v ČR v rámci programu časného přístupu.

Anti-CTLA-4 protilátky

Inhibitory pro cytotoxický T-lymfocytární antigen 4 (CTLA-4) jsou sice v ovlivnění kontrolních bodů průkopníky, nicméně u karcinomu plic se zatím v praxi neprosadili. CTLA-4 je imunomodulační molekula, exprimovaná na povrchu T-lymfocytů, která působí jako negativní regulátor imunitní odpovědi zprostředkované T-lymfocyty. Monoklonální protilátky proti CTLA-4 jsou navrženy tak, aby se zabránilo vzájemnému působení mezi CTLA-4 a jeho ligandy (CD80 / CD86), což vede k blokádě inhibičního signálu zprostředkovaného CTLA-4 a následnému zvýšení aktivace a proliferace nádorových specifických T-lymfocytů, což umožňuje účinnou imunitní reakci proti nádoru (19, 20). Ukazuje se že role CTLA-4 protilátek bude u NSCLC spíše v kombinaci než samostatně.

Ipilimumab (YERVOY®) je humanizovaná IgG-1 anti-CTLA-4 monoklonální protilátka, která působí jako selektivní inhibitor CTLA-4. Ve studii fáze II u pokročilého NSCLC prokázal zlepšení doby do progrese onemocnění při podání společně s chemoterapií karboplatina + paklitaxel (21, 22). Následně pak studie fáze III NSCLC neprokázala přínos pro celkové přežití. Zklamání z výsledků této studie v kombinaci s chemoterapií u pacientů se skvamózním NSCLC je v rozporu s randomizovanou studií fáze II karboplatiny a pemetrexedu s pembrolizumabem, u které se naopak benefit celkového přežití prokázal.

Tremelimumab je humanizovaná IgG-2 anti-CTLA-4 monoklonální protilátka. V současné době probíhá studie fáze Ib/II u pokročilého NSCLC v kombinaci s anti-PD-L1 a gefitinibem, a též u maligního mezoteliomu pleury a extenzivního SCLC.

Prediktory imunoterapie PD-1/PD-L1

Vzhledem k faktu, že z imunoterapie profituje jen menšina nemocných s plicními karcinomy, je důležitá identifikace optimálních kandidátů pro tuto terapii. U molekul blokujících interakci mezi receptorem PD-1 a jeho ligandy bylo prokázáno, že z léčby zpravidla více profitují nemocní s expresí PD-L1 v nádoru. Imunohistochemická detekce exprese PD-L1 naráží na zejména na velkou míru heterogenity této exprese. Intenzita exprese se též mění s celou řadou faktorů jako například podání kortikoidů, po chemoterapii apod. Na rozdíl od řídících mutací, (EGFR, ALK či ROS1), dochází k expresi PD-L1 teprve v průběhu rozvoje nádoru a exprese PD-L1 tím umožní nádorovým buňkám unikat imunitnímu dozoru. Bohužel, únik cestou zablokování PD-1 v lymfocytech není jediným způsobem, jak nádor imunitnímu dozoru uniká, a tudíž není ani exprese PD-L1 v nádorových buňkách homogenní. Ve většině nádorů lze proto pozorovat nepravidelnou distribuci v nádorové tkáni (exprese bývá slabší v centru nádoru a silnější na periferii, kde nádor komunikuje s imunitními buňkami). Heterogenita exprese tak může vést, zejména u vyšetření z malých vzorků (bronchoskopické mikroexcize, transparietální biopsie), k falešně negativnímu nebo falešně pozitivnímu výsledku. Dále existují pouze velmi omezená data o korelaci exprese mezi primárním nádorem a metastázami. Vyšetření exprese PD-L1 je podobné jako jiná imunohistochemická vyšetření prediktivních markerů, například exprese ALK. Pro reprezentativní a validní výsledek je nezbytná přítomnost alespoň sta nádorových buněk, u kterých se hodnotí výhradně membránová pozitivita. Při stanovení PD-L1 je určující procentuální zastoupení pozitivních buněk, a to bez ohledu na sílu exprese. Zodpovědné vyhodnocení pozitivity tak může provádět výhradně erudovaný patolog, nejlépe se zkušenostmi s pneumoonkologickou diagnostikou. Lze předpokládat, že do doby, než budou nalezeny metodicky robustnější markery, bude patřit testování PD-L1 mezi standardní prediktivní vyšetření karcinomů plic (23).

Predikci vhodných kandidátu zdokonaluje kombinace exprese PD-L1 a imunitní signatury

Nádorový fenotyp do značné míry koreluje s mutační náloží nádoru, tedy čím má v sobě nádor více mutací, tím silnější je protinádorová imunitní odpověď. To souvisí mimo jiné i se schopností reparačních mechanismů při opravě DNA, na kterých se podílejí mismatch repair proteiny, které zodpovídají za následnou mikrosatelitovou nestabilitu (24). Pacienti s nádory, kteří mají poruchu „mismatch repair instability“ (asi 4 % NSCLC), mají i dramaticky vyšší počet mutací. U NSCLC pak má mutační nálož podobnou predikční hodnotu odpovědi na imunoterapii jako exprese PD-L1 (25). Navíce se ukázalo, že se jedná o dva naprosto nezávislé markery a že jejich kombinací by bylo možné lépe predikovat prospěch z imunoterapie. Pacienti s vysokou mutační náloží a současně vysokou expresí PD-L1 mají zdaleka nejlepší prognózu při imunoterapii. Důležitá je i reakce organismu na nádor, tedy zda nádor dokázal indukovat protinádorovou imunitní odpověď. K tomu se dají použít tzv. imunitní signatury (26), kdy se sleduje exprese některých genů souvisejících se zánětem. Ukazuje se, že imunitní signatura dokáže dobře predikovat, jestli u pacientů existuje, nebo neexistuje pravděpodobnost odpovědi na imunoterapii. Kombinace vysoké exprese PD-L1 a vysoké exprese interferon gamma signatury (zánětlivé signatury), pak identifikuje nemocné, kteří mají nejlepší odpověď na imunoterapii. Úkolem v nejbližší době bude pomocí prediktivních testů odlišit nemocné s vysoce antigenními nádory nebo s vysokou expresí PD-L1, kteří jsou nejlepší kandidáti imunoterapie.

Nežádoucí účinky imunoterapie

Nežádoucí účinky imunoterapie (Ir–AEs) jsou časté, většinou však mírné, některé však mohou být i život ohrožující (pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida). Prolomení imunitní tolerance vůči nádoru vede k vedlejším účinkům, které se svým charakterem podobají autoimunitním onemocněním. K nejčastějším patří kožní toxicita (exantém, pruritus), GIT toxicita (průjem, kolitida), endokrinní toxicita (hypotyreóza, hypertyreóza, hypopituitarismus, hypofyzitida, insuficience nadledvin), jaterní toxicita (elevace transaminás, hepatitida), a zejména u anti-PD-1 protilátek pneumonitida. K rozvoji toxicity však může dojít kdekoliv v těle, a proto je nutné vzít v úvahu i vzácnější nežádoucí účinky zejména neurologické (syndrom Guillan-Barré, myastenia gravis, meningoencefalitida), které vyžadují správnou diagnózu a odpovídající bezodkladnou léčbu. Nežádoucí účinky mají dobře popsaný počátek a délku trvání, ale mohou se vyskytnout i několik měsíců po léčbě (27). U stejného pacienta se může rozvinout více těchto nežádoucích účinků, přičemž jejich výskyt je vyšší u anti-CTLA-4 protilátek ve srovnání s anti-PD(L)1 protilátkami a nejvyšší výskyt nežádoucích reakcí je u kombinace více imunopreparátů (např. ipilimumabu a nivolumabu). Vzhledem k tomu, že může být ústup toxicity u anti-PD(L)-1 protilátek pomalejší

Tab. 2. *Obecný postup pro řešení nežádoucích účinků imunoterapie*

Závažnost	Stupeň (CTC)	Léčba NÚ	Následný postup	Imunoterapie
Lehká	1	Dle symptomů	Monitorace	Léčba ponechána (s vyjímkou pneumonitidy, kolitidy)
Střední	2	Dle symptomů + perorální kortikoterapie (prednison 0,5 mg/kg/den)	Monitorace, postupné vysazení kortikoterapie dle efektu	Léčba pozastavena dokud se závažnost nesníží na lehký stupeň (G1)
Těžká	3	Dle symptomů + parenterální kortikoterapie (prednison 1–2 mg/kg/den)	Monitorace, ponechání kortikoidů alespoň 30 dní, pak postupné vysazení při efektu	Léčba trvale ukončena
	4			

CTC (common toxicity criteria), škála toxicity dle mezinárodní klasifikace (NCTCAE)
Management of toxicities from immunotherapy: esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, volume 28, issue suppl_4, 1 july 2017

je doporučováno dlouhodobé sledování. Časné zahájení léčby kortikosteroidy je zásadním krokem ke zvládnutí nežádoucích účinků a snížení morbidity a mortality – tabulka 2. Pokud nejsou kortikoidy dostatečně účinné, tak se přidávají další protizánětlivé léky jako infliximab nebo mykofenolát mofetil. Vzhledem k vysoké četnosti ir–AEs s rizikem rozvoje život ohrožujících komplikací je nezbytná dostatečná edukace pacienta a jeho blízkých.

Závažná a život ohrožující toxicita bývá zaznamenána u cca 20–25 % pacientů. K vedlejším účinkům může dojít již v průběhu infuze nebo po ní (nevolnost, zvracení, teplota, bolesti a točení hlavy, vyrážka a svědění kůže), jde však o ojedinělé a ve většině případů nezávažné reakce. Obecně je doporučeno přerušení infuze do ústupu potíží, případně podání antihistaminik nebo antipyretik a následně její opětovné spuštění s pomalejší rychlostí (přibližně poloviční) a monitorací pacienta. Před další aplikací je vhodné zvážit premedikaci antihistaminiky a/nebo antipyretiky. Při vážné reakci (bronchospasmus, hypotenze, anafylaxe) je postup identický jako při jiných hypersenzitivních reakcích a je doporučeno trvalé ukončení léčby. Nejobávanějším nežádoucím účinkem anti-PD-1/PD-L1 protilátek bývá pneumonitida (< 5 %), která mívá variabilní nástup (již od 9 dnů po zahájení léčby až po 20 měsíců s mediánem 3 měsíce). Vyznačuje se různorodým nálezem v RTG i CT obraze. Základem léčby jsou kortikoidy ve vysokých dávkách (prednison 1–2 mg/kg i.v.) a při zvládnutí komplikace jejich pomalé vysazování (28). Při neúčinnosti kortikoidů přidáváme další imunosupresiva – infliximab (kolitidy), mykofenolát mofetil (hepatitidy). Nebylo prokázáno, že by imunosupresivní léčba pro ir–AEs snižovala efekt imunoterapie. U pacientů léčených checkpoint inhibitory jsou nezbytné pravidelné laboratorní kontroly (krevní obraz, ionty, glykemie, jaterní testy, funkce ledvin, hormony štítné žlázy) před každou aplikací protilátky a v intervalech 6–12 týdnů během prvních šesti měsíců po léčbě. Při výskytu únavy nebo nespecifických potíží je třeba vyšetřit i hladinu ACTH, ranního kortizolu a u mužů i testosteronu. Důležitá je samozřejmě i spolupráce pacienta a jeho příbuzných.

Bezpečnost inhibitorů PD-1/PD-L1 u pacientů s NSCLC s autoimunitními chorobami

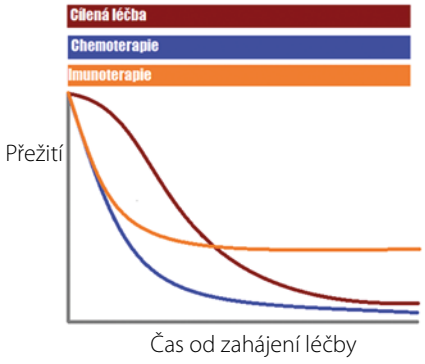
Velký počet pacientů s NSCLC trpících souběžně autoimunitním onemocněním byl z klinických studií týkajících se imunoterapie vyloučen. V současné době totiž nebyla zcela známa bezpečnost inhibitorů PD-1 receptoru a jeho ligandu PD-L1 u pacientů s NSCLC se souběžnou autoimunitní chorobou. Tomuto tématu se věnovala rerospektívní multiinstitucionální studie, při které byly shromážděny klinicko-patologické údaje od pacientů s NSCLC trpících souběžně autoimunitním onemocněním, kteří byli léčeni imunoterapií anti-PD-1/PD-L1 protilátkou. Byla shromážděna data pacientů s výskytem revmatologické, neurologické, endokrinní, gastrointestinální, dermatologické a jiné autoimunity, kterými trpělo 56 pacientů s NSCLC. V době zahájení léčby mělo 18 % pacientů aktivní příznaky autoimunitního onemocnění a 20 % pacientů dostávalo pro tuto diagnózu imunomodulační léky. Nežádoucí účinky spojené s imunitou se vyskytly u 21 pacientů (38 %). Mezi irAEs bylo 74 % lehkého stupně a 26 % bylo stupně 3 nebo 4; osm pacientů potřebovalo pro kontrolu nežádoucích účinků kortikosteroidy. Léčba PD-(L)1 byla trvale přerušena kvůli irAEs u 8 pacientů (14 %). Celková odpověď na imunoterapii u zkoumané populace činila 22 %. U pacientů s NSCLC a souběžným autoimunitním onemocněním léčených inhibitory PD-(L)1 se tedy zhoršení autoimunitního onemocnění vyskytlo pouze u menšiny pacientů. Výskyt irAE byl podobný hlášeným hodnotám v klinických studiích, kde byli pacienti s autoimunitou vyloučeni. Nežádoucí účinky byly obecně zvládnutelné a zřídka vedly k trvalému přerušení imunoterapie (29).

Hodnocení protinádorové odpovědi u imunoterapie

Průběh léčebných odpovědí se při léčbě checkpoint inhibitory liší ve srovnání s konvenční léčbou. Zatímco při konvenční protinádorové léčbě může dojít k výraznému léčebnému účinku, který ale po ukončení zpravidla odeznívá a nemá zásadní vliv na prodloužení celkového přežití. Cílená terapie vyvolává v nádoru většinou rychlou odpověď, jak ukazuje počáteční posun doprava v křivkách přežití. Imunoterapie naproti tomu může vyvolat imunitní protinádorovou odpověď, při které dochází k aktivaci paměťových buněk, a rozvíjí se pomalý, zato však dlouhodobý protinádorový efekt, který se odrazí v dlouhotrvající léčebné odpovědi – obrázek 3. Protože imunitní odpověď na rakovinu se může časem prohlubovat a udržovat, cílem je, aby se křivky přežití u imunoterapie posouvaly směrem vzhůru a dále se oddělovaly od křivky přežití konvenční léčby v průběhu času (30).

Hodnocení podle WHO nebo RECIST neodpovídá charakteru léčebných odpovědí, při imunoterapii, a proto byla vytvořena nová hodnotící kritéria – irRC (immune-related response criteria) (31). Ta berou v úvahu jednak pozdní nástup účinku imunoterapie, možnost přechodné počáteční progrese i vznik nových ložisek i při celkovém zmenšování nádoru. Účinky imunoterapie mohou být na rozdíl od chemoterapie časově opožděné, proto je třeba pečlivě zvážit čas, kdy se má účinek imunoterapie hodnotit. To je dáno jiným mechanismem účinku, kdy musí nejprve dojít k aktivaci buněk imunitního systému, k jejich vycestování do lokální spádové uzliny, k jejich pomnožení, návratu do místa protinádorového účinku a v ideálním případě k napadení a destrukci nádorové tkáně. K tomuto účinku nedojde v řádu dnů či týdnů, ale spíše měsíců. Nejenže se po aplikaci imunoterapie může objektivní odpověď proje-

Obr. 3. *Průběh přežití v závislosti na léčbě NSCLC*



Upraveno podle Kaufman et al. The value of cancer immunotherapy summit at the 2016 society for immunotherapy of cancer 31st anniversary annual meeting. J immunother cancer. 2017; 5: 38

vit později, ale mohou se objevit i atypické odpovědi na léčbu. Po imunoterapeutické léčbě se nádor může zvětšit v důsledku jeho infiltrace T buňkami imunitního systému, které napadají nádorovou tkáň. Mohou se též objevit nová nádorová ložiska, neboť původně nepatrné ložisko se po infiltraci buňkami imunitního systému zvětší a může být chybně vyhodnoceno jako progrese onemocnění (32). Také stabilizace choroby, které se při hodnocení účinku chemoterapie přikládá malý význam pro její krátké trvání, nabývá po imunoterapeutické léčbě značného významu. Při léčbě imunoterapií je nutné brát v úvahu možnost pseudoprogrese, když dochází ke zvětšení tumoru, metastáz nebo se objeví nová ložiska a klinický stav pacienta je přitom stabilní nebo dokonce lepší, je nutné pokračovat v léčbě do další kontroly. Ta již potvrdí, zda se jedná o skutečnou progresi onemocnění, nebo naopak o pseudoprogresi. Naopak, když dochází ke zvětšování ložisek a zároveň k zřejmému horšení klinického stavu, je nutné léčbu změnit.

Kritéria irRC představují návod, jak na průběh onemocnění pohlížet. Inhibitory checkpointů vyvolávají objektivní léčebné odpovědi v podobě kompletní a částečné remise až u 20 % nemocných. Kontrola onemocnění, když uvažujeme o stabilizaci onemocnění, se pohybuje na úrovni 30 %. Relativně nízké procento léčebných odpovědí významně vyvažuje fakt, že tyto odpovědi mají dlouhodobý charakter. Na rozdíl od odpovědí u chemoterapie je proto stabilizace onemocnění velmi důležitým cílem imunoterapie. Při stabilizaci choroby dochází k dlouhodobé kontrole onemocnění i k dlouhodobému přežívání pacientů. Dokonce i u některých pacientů, kteří mají počáteční progresi, je zaznamenáno delší celkové přežití, protože k léčebné odpovědi u nich dochází až v odstupu mnoha měsíců, což je pravděpodobně odrazem dlouhé doby potřebné k vyvolání protinádorové imunity (33–36).

Kombinace imunoterapie s dalšími druhy léčby

Budoucnost imunoonkologie může směřovat do několika kombinačních postupů. V úvahu přichází kombinace imunoterapie s chemoterapií, radioterapií, cílenou léčbou a buněčnou terapií. Chemoterapie i radioterapie mohou zvýšit účinnost imunoterapie různorodými mechanismy a dosáhnout tak synergického terapeutického účinku (37–42). Ať již jde o produkci a prezentaci nádorových antigenů, imunomodulaci posilováním cytotoxické aktivity T-lymfocytů a redukci myeloidních supresorových buněk, což umožňuje synergický účinek s inhibitory kontrolních bodů.

Závěr

Inhibitory kontrolních bodů imunitních reakcí mění zaběhnutá schémata léčby u pacientů s pokročilou rakovinou plic a přináší výsledky, které jsme u této diagnózy dlouho neviděli. Nadějné výsledky imunoterapeutických léků vedou k vlně klinických studií, které hodnotí dané preparáty v rámci celého spektra nádorových onemocnění a v různých indikacích. Doufejme, že tyto studie přinesou větší poznání, co se týče charakteristiky pacientů, charakteristiky nádorů a zejména biomarkerů, které povedou k optimálnímu využití těchto léků.

LITERATURA

1. Skřičková J, Kadlec B, Venclíček O. Nemalobuněčný karcinom plic. Vnitřní lékařství 2017; 63: 11.
2. Skřičková J, Babičková L, Tomíšková M, et al. Biologická léčba nemalobuněčného karcinomu plic. Interní medicina pro praxi, 2011; 13: 7–8.
3. Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small cell lung carcinoma. Br. J. Cancer, 2006.
4. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. Annu. Rev. Immunol. 1996; 14, 233–258.
5. Raez LE, Fein S, Podack ER. Lung cancer immunotherapy. Clin. Med. Res. 2005; 3: 221–228.
6. Al-Shibli KI, Donnem T, Al-Saad S, et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer. Clin. Cancer Res. 2008; 14: 5220–5227.
7. Kawai O, Ishii G, Kubota K, et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8+ T cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV non-small cell lung cancer. Cancer 2008; 113: 1387–1395.
8. Spigel DR, Reckamp KL, Rizvi N, et al. A phase III study (CheckMate 017) of nivolumab (NIVO; anti-programmed death-1 (PD-1)) vs docetaxel (DOC) in previously treated advanced or metastatic squamous (SQ) cell non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2015; 33 (Suppl): abstr. 8009.
9. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2015; 33(Suppl): abstr. LBA109.
10. Dempke W, Fenchel K. Pembrolizumab as first-line treatment for non-small cell lung cancer – a game changer? Translational Lung Cancer Research. 2016; 5(5): 538–542.
11. Spigel D, McLeod M, Hussein M, et al. Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at ESMO 2017 Congress; September 8–12, 2017; Madrid, Spain. Abstract 1297O.
12. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 375: 1823–1833, 2016.Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat. Rev. Cancer 2012; 12: 252–264.
13. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2018; 36 (suppl; abstr 105).
14. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1837–46.
15. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389: 255–65.
16. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). J Clin Oncol 2017; 35: 2781–9.
17. Garassino M, Paz-Ares Rodriges L, et al. Durvalumab as third-line or later treatment for advanced non-small-cell lung cancer (ATLANTIC): an open-label, single-arm, phase 2 study The Lancet Oncology, 19(4). 521–536.
18. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017; 377(20): 1919–1929.
19. Fong L, Small EJ. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5275–5283.
20. Maker AV, Attia P, Rosenberg SA. Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. J. Immunol. 2005; 175: 7746–7754.
21. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter Phase II study. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2046–2055.
22. Reck M, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease small cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter Phase 2 trial. Ann. Oncol. 2013; 24: 75–83.
23. Ryška A a kol. Testování PD-L1 nová výzva v prediktivní diagnostice nemalobuněčných plicních karcinomů, Acta medicinae 2016: 8.

24. Dung T, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science, 2017 DOI: 10.1126/science.aan6733.
25. Ryška A. Kdo bude profitovat z imunoterapie. Terapie 2018: 6.
26. Green S, et al. Immune Signatures of Non–Small Cell Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology , 12(6): 913–915.
27. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30(21): 2691–2697.
28. Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi; Klin Onkol 2015; 28 (Suppl. 4): 4S103–4S114.
29. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al. Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors Among Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Preexisting Autoimmune Disorders. J Clin Oncol. 2018 May 10;
30. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune--related response criteria. Clin. Cancer Res. 2009; 15: 7412–7420.
31. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205–216.
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revise RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer, 2009; 45: 228–247.
33. Wolchok JD, Hoos A, O'day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune--related response criteria. Clin Cancer Res, 2009; 15: 7412–7420.
34. SEYMOUR L, BOGAERTS J., PERRONE A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol, 18 , e143– e152
35. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis, 2010; 30: 52–60, dostupné na: https://doi.org/10.1055/s-0030–1247132.
36. Recist kritéria. Dostupná na: http://www.eortc.org/recist/.
37. Ramakrishnan R, Gabrilovich DI. Novel mechanism of synergistic effects of conventional chemotherapy and immune therapy of cancer. Cancer Immunol. Immunother. 2013; 62: 405–410.
38. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. J. Natl. Cancer Inst. 2013; 105: 256–265.
39. Mellstedt H, Vansteenkiste J, Thatcher N. Vaccines for the treatment of non-small cell lung cancer: Investigational approaches and clinical experience. Lung Cancer 2011; 73: 11–17.
40. Gettinger SN, Rizvi N, Chow LQ, et al. First-line nivolumab monotherapy and nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced NSCLC: Long-term outcomes from CheckMate 012. 2016 World Conference on Lung Cancer. Abstract OA03.01. Presented December 5, 2016.
41. Tang C, Wang X, Soh H, et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? Cancer Immunol Res 2014; 2: 831–8.
42. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. J Exp Med 2006; 203: 1259–1271.