

Neo-/adjuvantní imunoterapie a cílená léčba nemalobuněčného plicního karcinomu

Martin Svatoň, Jiří Blažek

Klinika pneumologie a ftizeologie, FN Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

Operabilní nemalobuněčný plicní karcinom byl dlouhá léta spojen s vysokým procentem recidiv při omezené možnosti neo-/adjuvantní léčby v podobě samotné chemoterapie. V posledních letech byl však na tomto poli zaznamenán velký rozvoj. První studie fáze III přinesly pozitivní data pro adjuvantní užití osimertinibu, atezolizumabu a pembrolizumabu. Další pozitivní výsledky přineslo i neo-/adjuvantní užití nivolumabu spolu s chemoterapií a perioperační přístup s pembrolizumabem a chemoterapií. Cílem tohoto článku je proto přinést souhrn změn a nových poznatků v této oblasti a poukázat i na některé výzvy, kterým nadále čelíme.

Klíčová slova: NSCLC, neoadjuvantní léčba, adjuvantní léčba, imunoterapie, cílená léčba, EGFR.

Neo-/adjuvant immunotherapy and targeted therapy of non-small cell lung cancer

For many years, operable non-small cell lung cancer has been associated with a high percentage of recurrences with a limited possibility of neo-/adjuvant treatment in the form of chemotherapy alone. However, recent years have seen great development in this field. The first phase III studies yielded positive data for the adjuvant use of osimertinib, atezolizumab and pembrolizumab. Neoadjuvant use of nivolumab together with chemotherapy and perioperative approach with pembrolizumab and chemotherapy also brought other positive results. The aim of this article is therefore to bring a summary of the changes and new findings in this area and to point out some of the challenges we continue to face.

Key words: NSCLC, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, immunotherapy, targeted therapy, EGFR.

Úvod

Ačkoliv je radikální chirurgická léčba nadějí na vyléčení nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC), u značné části pacientů pozorujeme recidivu onemocnění. Pětileté přežití pacientů klesá od 92 % u stadia IA1 po 36 % ve stadiu III (1). Výsledky v posledních letech částečně pomohly zlepšit moderní operační a perioperační postupy, to však bohužel nic nemění na trvajícím značném počtu recidiv zejména ve stadiích II a III. Možnosti neo-/adjuvantní léčby byly dosud omezené jen na chemoterapii, která přinesla zlepšení pětiletého přežití o cca 5 % (2). Navíc se ji v reálné klinické praxi nedaří z různých důvodů podat všem teoreticky indikovaným pacientům (3). Imunoterapie a cílená léčba byly do-

ménou zejména inoperabilních pokročilých NSCLC. V posledních letech ale nastal obrovský rozvoj u těchto léčebných možností i pro pacienty v neo-/adjuvantním užití. Tomuto fenoménu se věnuje tento článek, který popisuje již publikované studie fáze III, ale zmiňuje se i o významných probíhajících studiích.

Cílená léčba

EGFR

Osimertinib

Prvním schváleným lékem pro užití v adjuvantní léčbě pacientů s radikálně resekovaným NSCLC stadií IB až IIIA (dle TNM 7. klasifikace) s mutacemi genu EGFR (dle studie omeze-

né na delecii na exonu 19 a bodovou mutaci EGFR L858R na exonu 21) byl osimertinib na základě studie fáze III ADAURA (4). V této studii byli pacienti randomizováni mezi osimertinib (80 mg denně po 3 roky) a placebo po případném podání adjuvantní chemoterapie (ta dle uvážení investigátorů). Radioterapie nebyla povolena, crossover placebové skupiny na osimertinib při recidivě ano. Primárním cílem byla doba do recidivy onemocnění/úmrtí pacienta – disease free survival (DFS) pro stadia II a III. DFS pro stadia IB až IIIA a celkové přežití (OS) pak patřily mezi sekundární cíle. V první plánované publikované interní analýze (DFS hodnocení po 24 měsících léčby) byl úspěšně splněn primární cíl, kdy DFS dosáhlo signifikantně lepší hodnoty ve prospěch osimerti-

INZERCE

nibu (HR 0,17; 99,06% CI 0,11–0,26; $p < 0,001$). V celkové populaci (stadia IB–IIIA) bylo též dosaženo signifikantního výsledku pro DFS (HR 0,18; 99,12% CI 0,14–0,30; $p < 0,001$). To platilo i pro recidivu v centrální nervové soustavě (CNS) s HR 0,18 (95% CI 0,10–0,33). Data pro OS nebyla tehdy ještě zralá, a tak byla publikována v roce 2023 (5). Osimertinib vedl k signifikantně lepšímu OS jak v primární skupině (st. II–IIIA) pacientů (HR 0,49; 95% CI 0,33–0,73; $p = 0,0004$), tak i pro celkovou skupinu (st. IB–IIIA) pacientů (HR 0,49; 95% CI 0,34–0,70; $p < 0,0001$). Celkové přežití bylo prodloužené bez ohledu na užití adjuvantní chemoterapie (užita u 60 % pacientů). Léčbu osimertinibem dokončilo 66 % pacientů. Léčba byla ukončena u 13 % pacientů z důvodu nežádoucích účinků. Kriticky by se dalo hodnotit to, že pouze 43 % pacientů, kteří měli relaps na placebo obdrželo osimertinib (celkem 88 % pacientů obdrželo tyrosinkinázový inhibitor (TKI), ale většina starší generace). Též je nutno vzít v úvahu, že data pro pacienty stadia IB (dle TNM 7. klasifikace) byla pouze sekundárním cílem. Stejně tak není zcela jasné, zda je nutné užití chemoterapie před podáním osimertinibu. Rovněž stagingové metody ve studii neodrážely snahu o provádění PET/CT před resekci, a tím i spolehlivější vyloučení pacientů stadia IV ze studie. V neposlední řadě není známá optimální doba léčby osimertinibem, kdy update dat pro DFS ukazuje významný pokles křivky DFS pro osimertinib právě po dokončení 3 let léčby oproti křivce s placebem, kde je nejvýznamnější pokles v prvních 2 letech léčby (6).

Ostatní léky

Využití adjuvantního podávání TKI u pacientů s EGFR mutacemi bylo zkoumáno u řady dalších molekul (7). Studie RADIANT srovnávala adjuvantně podávaný erlotinib (max. 2 roky) a placebo u stadií IB až IIIA (8). Podávání adjuvantní chemoterapie bylo možné před vstupem pacientů do studie. V podskupině 161 pacientů s EGFR mutacemi bylo dosaženo signifikantního zlepšení DFS (HR 0,61; 95% CI 0,38–0,98; $p = 0,039$), ale nikoliv OS (HR 1,09). V důsledku pouze vybrané podskupiny pacientů z celkové studie RADIANT nebylo balancované stadium pacientů mezi rameny (více stadií II B a IIIA u placeba vs. stadia I u erlotinibu)

a rovněž více pacientů ve větvi s placebem obdrželo adjuvantní chemoterapii (56 % vs. 45 %) (8). U značného počtu pacientů léčených erlotinibem byla nutná redukce dávky a rovněž u značného počtu pacientů nebyly dokončeny plánované 2 roky léčby (u 30 % z důvodu nežádoucích účinků). To, že původní studie nebyla zaměřena jen na EGFR pozitivní pacienty, vysoký počet nedokončené léčby i výběr primárního cíle (DFS), mohlo hrát roli při nedosažení OS. Nicméně i bez ohledu na data OS se vzhledem k udávané vyšší toxicitě zdá být osimertinib ve srovnání s erlotinibem lepší volbou.

Další čtyři studie obdobného designu porovnávaly na čínské populaci adjuvantní TKI vs. adjuvantní chemoterapii – jednalo se o studii fáze II EVAN (erlotinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina), studii fáze III ADJUVANT (gefitinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina), studii fáze III EVIDENCE (icotinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina) a studii fáze III IMPACT (gefitinib 2 roky vs. vinorelbin + cisplatina) (9–12). Studie EVAN zahrnovala pouze pacienty stadia III, zbylé dvě studie pak takřka 2/3 pacientů stadia III. Primárním cílem těchto studií bylo DFS. To vyšlo mimo studii IMPACT (HR 0,92; 95% CI 0,67–1,28) v ostatních studiích signifikantně vyšší pro TKI – EVAN HR 0,38 (95% CI 0,20–0,70), ADJUVANT HR 0,56 (95% CI 0,40–0,79) a EVIDENCE HR 0,36 (95% CI 0,24–0,55). Studie EVAN prokázala i signifikantní zlepšení OS (HR 0,37; 95% CI 0,19–0,73), ale je nutné podotknout, že šlo jednak o studii fáze II a zejména, že byli zahrnuti pacienti stadia III (97 % N2 pozitivních). Navíc pouze 68 % pacientů s recidivou na chemoterapii obdrželo TKI (nejčastěji erlotinib). Další tři zmíněné studie nepřinesly OS benefit pro TKI vs. chemoterapii (ADJUVANT HR 0,92, EVIDENCE HR 0,91 a IMPACT HR 1,03). Ačkoliv OS nebyl primárním cílem těchto studií, není patrný ani trend pro lepší OS při užití těchto TKI první generace. Příčinou pro neprůkazná OS data mohl být jednak horší průnik těchto preparátů do CNS ve srovnání s osimertinibem (a tím nezabráněním recidivě v CNS) a dále pak celkově nižší účinnost těchto preparátů s kratší dobou podávání (2 roky vs. 3 roky u osimertinibu), kdy je na křivkách DFS vidět překryv s křivkou pro placebo v pozdějších fázích studie. Zdá se tedy, že TKI první generace dokázaly potlačit reziduální cho-

robu po dobu podávání a krátce poté, ale nedokázaly pacienty „vyléčit“.

Další směry

Obdobný design jako studie ADAURA přináší studie fáze III ADAURA2, která zahrnuje pacienty stadií IA2 až IA3 a randomizuje je mezi osimertinib (opět maximálně 3 roky) a placebo (13). Primárním cílem je DFS u vysoce rizikových pacientů. První výsledky jsou očekávány v roce 2027.

Neoadjuvantní schéma pak zkoumá studii fáze III NeoADAURA, která randomizuje pacienty stadia II a III mezi osimertinib (min. 9 týdnů) +/- chemoterapii a chemoterapii samotnou (14). Studie probíhá a jejím primárním cílem je významná patologická odpověď (MPR). Že by tento přístup mohl dávat smysl ukazuje studie fáze II NEOS, kde byl osimertinib pacientům s onemocněním stadií II a III podáván neoadjuvantně po 6 týdnů (15) a bylo dosaženo 70% objektivní odpovědi na léčbu (ORR) a 10% MPR. U 94 % pacientů bylo dosaženo R0 resekce.

ALK a ostatní cíle

Studie s adjuvantní léčbou probíhají i s pacienty s ALK fuzemi (16). Nevýhodou je pomalý nábor pro malé počty těchto pacientů, který trvá několik let a paradoxně tak zkoumaný lék může být při bouřlivém vývoji v onkologii již zastaralým. Například studie ALCHEMIST, která zkoumá adjuvantní užití prvogeneračního TKI crizotinibu (po 2 roky vs. adjuvantní chemoterapii) začala v roce 2014 a doposud nebyl dokončen nábor, což může být zapříčiněno tím, že již započala studie fáze III ALINA s adjuvantním alectinibem jakožto TKI třetí generace, u které patrně nábor pacientů probíhá rychleji (očekávaný konec v roce 2026 vs. 2036 u studie ALCHEMIST) (16).

Obdobně probíhají studie i pro některé další targetabilní mutace (např. RET, MET), je však otázkou, kdy se pro obtížnější nábor dočkáme výsledků (17).

Imunoterapie

Atezolizumab

První studií fáze III, která prokázala přínos imunoterapie v adjuvantní léčbě NSCLC, byla studie IMpower010 (1). Tato studie porovná-

vala užití atezolizumabu (1 200 mg à 3 týdny po dobu 16 cyklů či max. 1 rok) oproti nejlepší podpůrné péči (BSC) u pacientů stadií IB–IIIA (dle 7. TNM klasifikace) po radikální resekci a adjuvantní chemoterapii (1–4 cykly – 80 % pacientů obdrželo 4 cykly). Primárním cílem bylo DFS hierarchicky testované následovně: u skupiny pacientů stadií IB–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 %, poté při signifikantním výsledku u skupiny pacientů stadií IB–IIIA a nakonec (při opět předchozím signifikantním výsledku) u skupiny pacientů stadií IB–IIIA. Studie dosáhla signifikantního výsledku jen pro první dvě testované skupiny – tj. pacienty stadia IB–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 % (HR 0,66; 95% CI 0,50–0,88; $p = 0,0039$) a pro všechny pacienty stadia IB–IIIA (HR 0,79; 95% CI 0,64–0,96; $p = 0,020$). Pro skupinu pacientů stadia IB–IIIA nebyl dosažen signifikantní výsledek. U pacientů s BSC nebyl povolen crossover na atezolizumab. V podskupinách je patrné, že největšího přínosu dosáhla tato léčba u pacientů s PD-L1 ≥ 50 %, zatímco u PD-L1 negativních pacientů profit z pohledu DFS benefit nepřinášela a pro skupinu pacientů s PD-L1 expresí 1 až 49 % byl přínos pro DFS velmi sporný. Explorativní data pro OS podporovala data DFS – u pacientů s PD-L1 ≥ 50 % dosáhl HR 0,43, u pacientů s PD-L1 1 až 49 % bylo HR 0,95 a pro skupinu s negativní expresí PD-L1 pak HR 1,36 (7). Ačkoliv ze statistických důvodů nebyla data pro OS formálně testována, byl v souladu s těmito daty a daty pro DFS atezolizumab v Evropě schválen pro adjuvantní užití pouze pro pacienty s expresí PD-L1 ≥ 50 %. Bohužel pro tuto skupinu není známo schéma následné léčby a zda tudíž bylo dostatek pacientů v rameni s BSC po recidivě adekvátně léčeno. Celkově však všichni pacienti ze skupiny s BSC recidivou obdrželi nějaký druh léčby (7). Co se týče nežádoucích účinků, imunitně podmíněné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 52 % pacientů. U pacientů, kteří nedokončili plánované podávání atezolizumabu, byly v 54 % případů příčinou nežádoucích účinků, z toho ale značná část stupně 1 a 2, což ukazuje na nižší tolerabilitu pokračování léčby pomocí adjuvantního režimu (1, 7).

Studie fáze III IMpower030 se zabývá perioperační léčbou, kdy srovnává 4 cykly neoadjuvantní chemoimunoterapie (atezolizumab + platinový doublet) s následnou adjuvantní

léčbou atezolizumabem po dobu 1 roku u pacientů stadií IB–IIIB (max. T3N2) dle TNM 8. klasifikace (18). Výsledky zatím nejsou k dispozici.

Nivolumab

První data pro neoadjuvantní užití imunoterapie ze studie fáze III přinesla studie Checkmate 816 (19). Pacienti stadia IB až IIIA (dle TNM 7. klasifikace) byli randomizováni mezi cykly neoadjuvantní chemoterapie a 3 cykly neoadjuvantní chemoterapie spolu s nivolumabem (360 mg à 3 týdny). Primárními cíli byla patologická kompletní odpověď (PCR) a event free survival (EFS – progresi předoperační či pooperační v případě nemožnosti resekce, recidiva či úmrtí). OS byl klíčový sekundární cíl. Pacienti s EGFR či ALK mutacemi byli vyloučeni. Adjuvantní chemoterapie (do 4 cyklů) i radioterapie byly povoleny. Adjuvantní chemoterapie byla užitá u 11,9 % pacientů ve skupině s nivolumabem a u 22,9 % pacientů ve skupině samotnou neoadjuvantní chemoterapií. Užití radioterapie či chemoradioterapie bylo vyrovnané mezi oběma větvemi studie. EFS byl signifikantně vyšší ve skupině s nivolumabem (HR 0,63; 97,38% CI 0,43–0,91; $p = 0,005$). Stejně tak u PCR bylo dosaženo signifikantně lepšího výsledku ve skupině s nivolumabem (24,0 vs. 2,2 %, $p = < 0,001$). U OS bylo dosaženo zřejmě pro nezralá data zatím jen nesignifikantního trendu (HR 0,57, 95% CI 0,30–1,07). Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly zaznamenány u 33,5 % pacientů ve skupině s nivolumabem (vedly v 10,2 % k předčasnému ukončení léčby vs. u 9,7 % pacientů ve skupině jen s chemoterapií). V podskupinách dle PD-L1 exprese nebylo EFS přesvědčivě lepší u pacientů s negativní PD-L1 expresí, což reflektuje i evropská indikace pro pacienty s PD-L1 ≥ 1 %. Obdobně nebyl výsledek EFS přesvědčivý pro pacienty stadia IB, což opět odráží evropská indikace. EFS bylo též významně lepší pro pacienty s PCR. Zajímavé je, že PCR byla spojena s vymizením cirkulující nádorové DNA (ctDNA) u pacientů ve skupině s nivolumabem. Chirurgický výkon nebyl uskutečněn ve skupině s nivolumabem u 6,7 % pacientů kvůli progresi onemocnění a u 1,1 % pro nežádoucí účinky. U dalších 7,8 % pacientů pak z jiných důvodů. U 4 % pacientů musel být chirurgický výkon pro

nežádoucí účinky odložen na dobu více než 6 týdnů od posledního cyklu léčby. Ve skupině s chemoterapií došlo k progresi u 9,5 % pacientů. Zarážející je v obou větvích pouze 83,2 % (nivolumab + chemoterapie), resp. 77,8 % (jen chemoterapie) počet R0 resekcí, tedy podíl, který se zdá z pohledu českého prostředí neobvykle vysoký, stejně jako počet vynucených pneumonektomií (10, resp. 11 %). Vzhledem k vysokému počtu neradikálních resekcí a zaznamenaným progresím zejména ve skupině s chemoterapií je otázkou, zda by nebyla lepším komparátorem adjuvantní místo neoadjuvantní chemoterapie, což bylo dosud i zvyklejším postupem. Další nedostatek studie lze vnímat ve značných modifikacích protokolu během studie (20). Celkem bylo ohlášeno 8 významných změn ve verzi protokolu. Rameno s nivolumabem a chemoterapií bylo přidáno během studie, naopak počáteční rameno (ipilimumab plus nivolumab) bylo uzavřeno a primární cílové parametry byly též změněny. Dle autorů byla důvodem nová data známá v průběhu studie. A v neposlední řadě jen 65 % pacientů v rameni s chemoterapií obdrželo po progresi imunoterapii, 35 % pacientů bylo léčeno jiným způsobem. Nicméně i přes tyto nedostatky byla data přesvědčivá pro registraci neoadjuvantní léčby s nivolumabem jak v USA, tak v Evropě.

Rovněž probíhají i další studie fáze III s nivolumabem (18). Studie ANVIL zkoumá adjuvantní užití nivolumabu po dobu jednoho roku. Studie CheckMate77-T se pak zabývá perioperačním přístupem (3 cykly chemoimunoterapie neoadjuvantně a poté adjuvantní podávání nivolumabu po dobu 1 roku). Bude tedy zajímavé následné porovnání výsledků těchto třech přístupů s jedním lékem.

Pembrolizumab

Studie fáze III PEARLS/KEYNOTE-091 se zabývala adjuvantním užitím pembrolizumabu (200 mg à 3 týdny po dobu 18 cyklů či max. 1 roku) vs. placebo u pacientů po radikální resekci NSCLC stadií IB–IIIA (dle TNM 7. klasifikace) po předchozí chemoterapii (ačkoliv nebyla povinná, 80 % pacientů obdrželo 3–4 cykly chemoterapie a 86 % pacientů alespoň 1 cyklus) (21). Plánovaných 18 cyklů pembrolizumabu obdrželo 52 % pacientů.

Primárními cíli bylo DFS v celkové populaci a u pacientů s PD-L1 $\geq 50\%$. Byl splněn pouze jeden z primárních cílů studie. V celkové populaci dosáhl pembrolizumab signifikantně vyššího DFS ve srovnání s placebem (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,91; $p = 0,0014$). Pro skupinu s PD-L1 $\geq 50\%$ nebylo signifikantního DFS dosaženo (HR 0,82; 95% CI 0,57–1,18; $p = 0,14$). Ze stratifikačních faktorů nebyl přínos pro DFS patrný také u skvamózní histologie. V explorativní analýze podskupin dle PD-L1 byl největší přínos patrný pro skupinu pacientů s PD-L1 expresí 1–49%, u skupiny s negativní expresí PD-L1 se zdál být přínos jen mírný. OS nebylo zralé, ale tříleté OS bylo prozatím lepší jen o 2% ve srovnání s placebem. Imunitně podmíněné reakce se objevily u 39% pacientů léčených pembrolizumabem. Ve studii nebyl povolen crossover a není jasné, jaký podíl pacientů byl léčen v rameni s placebem následnou léčbou po recidivě (7). Na základě prozatím dostupných dat a známých dalších možností léčby není postavení pembrolizumabu v adjuvantním užití jasné a je obtížné spolehlivě určit pacienty, kterým by tato léčba přinášela větší benefit než rizika. Budeme tedy muset doufat, že odpověď na tuto otázku přinesou další analýzy této studie.

Větší naděje je tak patrně možné vkládat do perioperativního užití pembrolizumabu na základě dat z recentně publikované studie fáze III KEYNOTE-671 (22). Zde byla u pacientů stadií II až IIIB (max. N2) porovnávána neoadjuvantní chemoterapie platinovým doubletem (4 cykly) + placebo neoadjuvantně a adjuvantně vs. platinový doublet + pembrolizumab (4 cykly) neoadjuvantně a poté pembrolizumab adjuvantně (do 13 cyklů a 3 týdny 200 mg pembrolizumabu). Primárními cíli byl event free survival (EFS) a OS. EFS byl definován jako progresse onemocnění, nerezekabilní tumor, recidiva či úmrtí. V první interní analýze, která vyhodnocovala EFS, bylo dosaženo signifikantně vyššího EFS pro skupinu s pembrolizumabem (HR 0,58; 95% CI 0,46–0,72; $p < 0,001$). OS bylo zatím nezralé a jeho dvouleté hodnoty dosáhly 80,9% pro pembrolizumab a 77,6% pro placebo ($p = 0,02$ – nesignifikantní). MPR a PCR byly signifikantně lepší pro pembrolizumab. 44,9% pacientů ve skupině s pembrolizumabem a 37,3% pacientů ve skupině s placebem mělo

nežádoucí účinek stupně ≥ 3 . 12,6% pacientů ve skupině s pembrolizumabem muselo pro nežádoucí účinky ukončit předčasně léčbu. Co se týče podskupin dle PD-L1 exprese, tak klinicky jasně významný benefit byl u EFS zaznamenán ve skupině pacientů s pozitivní PD-L1 expresí. Zajímavý byl vliv PCR a MCR na EFS, kdy pacienti s PCR, či alespoň MCR, měli významně lepší výsledky než pacienti bez PCR/MCR. Rovněž je podstatné poznamenat, že v této studii byli pacienti léčeni jen cisplatinou, na rozdíl od studie s CheckMate916, kde byla užívána i karboplatina.

Další studie fáze III s pembrolizumabem se zabývá odlišným přístupem (18). Ve studii ALCHEMIST je podáván adjuvantně pembrolizumab nejprve se 4 cykly chemoterapie a poté je jím pokračováno po dobu jednoho roku léčby.

Ostatní léky

Adjuvantní a perioperační přístup je zkoumán též u durvalumabu (18). Ve studii BR.31 je zkoumáno adjuvantní podání po dobu 1 roku. Studie AEGEAN pak řeší perioperační přístup (4 cykly chemoimunoterapie neoadjuvantně a poté adjuvantní podávání durvalumabu v délce 1 roku).

Další směry

Data ze studií nižších fází ukazují, že je možné jednak kombinovat imunoterapii navzájem, jak ukázala data ze studie NEOSTAR s kombinací nivolumab + ipilimumab (23). A dále, že je možné kombinovat imunoterapii s radioterapií na příkladu kombinace durvalumab + radioterapie (24). Teoreticky možné je též využití některých cílů jako např. LAG3, TIGIT apod. (25). Až případné studie fáze III však ukáží, zda má některý z těchto přístupů reálný potenciál.

Nevyřešené otázky

Ačkoliv nové studie přinesly řadu nových terapeutických možností, nesou si několik nových otázek. Jednak u většiny preparátů není jasná délka podávané léčby. Jak ukazuje studie fáze II s afatinibem, je správné trvání délky léčby důležité (26). Pokud byl afatinib podáván adjuvantně 2 roky, byl počet recidiv o 11% menší, než pokud byl podáván jen 3 měsíce. Na druhou stranu delší léčba vedla

k mnohem nižšímu počtu pacientů, kteří ji kompletně dokončili (41% při plánovaném 2letém podávání vs. 96% při 3 měsících podávání). V tomto ohledu hraje značnou roli i toxicita dané léčby – např. ve srovnání se zde uvedeným afatinibem dokončilo dokonce tříleté podávání méně toxického osimertinibu 66% pacientů (6). Patrný je i značný psychický vliv. Nemocný s generalizovaným onemocněním je vystaven viditelnému riziku úmrtí a je proto ochotný často snést i závažnější nežádoucí účinky, pokud je léčba efektivní. Oproti tomu si pacient po radikální resekci i případně „vyléčený“ a má tedy nižší ochotu podstupovat potenciálně toxickou léčbu. Tento fakt podporoval již data u chemoterapie, kterou v neoadjuvanci (pro pacienta „hmatatelné“ riziko tumoru) dokončilo 97% pacientů oproti 66,2% ve studii NATCH srovnávající neoadjuvantní vs. adjuvantní přístup (27).

Mimo již zmíněnou vyšší compliance s léčbou má neoadjuvantní přístup i několik dalších možných výhod (18). Jedná se o dřívější cílení na mikrometastázy, vyšší pravděpodobnost vytvoření protinádorové imunity, možná lepší operovatelnost při regresi tumoru či znalost odpovědi na danou léčbu pro pooperační období. Tento přístup má samozřejmě i určitá rizika – jednak hrozí progresse tumoru při necitlivosti k podávané léčbě a tím i inoperabilita nebo odložení operace pro řešení nežádoucích účinků léčby. Nelze vyloučit ani již zmíněný příliš krátký interval léčby, který by mohl případně řešit perioperativní léčba. Ta však na druhou stranu přináší více nežádoucích účinků léčby, kdy některé z nich mohou zejména v případě imunoterapie ovlivnit kvalitu života pacientů na dlouhé období či dokonce doživotně.

Další otázkou je volba a nutnost užití chemoterapie v neo-/adjuvantní léčbě. Jak ukazují data ze studie ADAURA, nebude to v případě cílené léčby patrně nutné, neboť výsledky pacientů s/bez adjuvantní chemoterapie se zdály být v explorativní analýze obdobné (28). Pro imunoterapie nemáme v tomto ohledu zatím dostatek dat, která by toto naznačovala, ale je možné, že se ukáže, že pro určité skupiny pacientů (např. s vysokou expresí PD-L1) nebude přidání chemoterapie nutné. V souvislosti s imunoterapií

je třeba zmínit i druh užití chemoterapie. Dosud byla nejužívanější chemoterapií cisplatina + vinorelbin, neboť pro tuto kombinaci máme nejvíce dat (27). Nicméně byly zkoušeny i jiné režimy, kdy některé z kombinací platinového derivátu a cytostatika třetí generace, např. cisplatina + docetaxel, se zdají být použitelné (29). V minulosti byla zkoušena i „cílená“ chemoterapie např. dle markerů ERCC1 či TS jako ve studii fáze III ITACA (30). Zde byl však prokázán pouze ne-signifikanční trend, což odráží komplexnost této problematiky. V souvislosti s imunoterapií však výběr chemoterapie nabývá ještě dalšího rozměru, kdy rozdílná chemoterapie může teoreticky navodit různé změny v mikroprostředí tumoru a tím docílit různého

efektu imunoterapie, jak naznačuje např. naše studie s nivolumabem ve vyšší linii léčby (31). Rovněž ve studii CheckMate816 bylo zajímavé lepší HR pro DFS v podskupině pacientů léčených karboplatinou vs. cisplatinou (19). U studie IMpower010, kde byly užití různé režimy s cisplatinou, se zdálo nejlepší použití kombinace cisplatina + vinorelbin (1). V tomto ohledu bude tedy zajímavý další výzkum.

V neposlední řadě je třeba zmínit, že studie fáze III s imunoterapií zatím prokázaly pouze signifikantně vyšší DFS a nikoliv OS pro ještě nezralá data. Jak ukazují studie s první generací EGFR TKI, nemusí se nutně předchozí úspěch v prodloužení DFS promítnout do OS (7).

Závěr

V poslední době byl zaznamenán velký rozvoj na poli neo-/adjuvantní léčby NSCLC. První studie fáze III přinesly pozitivní data pro adjuvantní užití osimertinibu, atezolizumabu a pembrolizumabu. Další pozitivní výsledky přineslo i neoadjuvantní užití nivolumabu spolu s chemoterapií a perioperační přístup s pembrolizumabem a chemoterapií. Daná data pak nastolují i řadu nových otázek. Bude lepší neoadjuvantní, adjuvantní či perioperační přístup? Jak dlouho bude vhodné léčbu podávat? Na podkladě jakých markerů vybrat vhodného pacienta pro konkrétní léčbu? Bude prostor pro zapojení radioterapie do těchto schémat? V tomto smyslu budou muset blíže odpovědět další probíhající/plánované studie.

LITERATURA

1. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357.
2. Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL, et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2022;104:102350.
3. Desage AL, Boulefour W, Tiffet O, et al. Use of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer in real-life practice: a systematic review of literature. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(12):4643-4665.
4. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723.
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389:137-147. doi: 10.1056/NEJMoa2304594.
6. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-1840.
7. Parr NJ, Anderson JA. VA Evidence-based Synthesis Program Reports. Immune Checkpoint Inhibitors and EGFR-TKIs as Adjuvant/Neoadjuvant Therapies for Resectable Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2023.
8. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4007-4014.
9. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(11):863-873.
10. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage IB-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):713-722.
11. He J, Su C, Liang W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage IB-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):1021-1029.
12. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol*. 2022;40(3):231-241.
13. Tsutani Y, Goldman JW, Dacic S, et al. Adjuvant Osimertinib vs. Placebo in Completely Resected Stage IA2-IA3 EGFR-Mutated NSCLC: ADAURA2. *Clin Lung Cancer*. 2023;24(4):376-380.
14. Tsuboi M, Weder W, Escru C, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncol*. 2021;17(31):4045-4055.
15. Cortiula F, Naidoo J. A brave NEO world: Neoadjuvant osimertinib in resectable EGFR-mutant NSCLC. *Lung Cancer*. 2023;181:107256.
16. Chen MF, Chaff JE. Early-stage anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung cancer: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(2):337-345.
17. Liu SY, Zhang JT, Zeng KH, Wu YL. Perioperative targeted therapy for oncogene-driven NSCLC. *Lung Cancer*. 2022;172:160-169.
18. Park S. Dancing with the Surgeon: Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapies from the Medical Oncologist's Perspective. *J Chest Surg*. 2023;56(2):67-74.
19. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985.
20. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? *Transl Oncol*. 2022;24:101505.
21. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEY-NOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274-1286.
22. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023.
23. Sepesi B, Zhou N, William WN, Jr, et al. Surgical outcomes after neoadjuvant nivolumab or nivolumab with ipilimumab in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(5):1327-1337.
24. Lee B, Mynard N, Nasar A, et al. Surgical resection after neoadjuvant durvalumab and radiation is feasible and safe in non-small cell lung cancer: Results from a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(1):327-34.e2.
25. De Giglio A, Di Federico A, Nuvola G, et al. The Landscape of Immunotherapy in Advanced NSCLC: Driving Beyond PD-1/PD-L1 Inhibitors (CTLA-4, LAG3, IDO, OX40, TIGIT, Vaccines). *Curr Oncol Rep*. 2021;23(11):126.
26. Neal JW, Costa DB, Muzikansky A, et al. Randomized Phase II Study of 3 Months or 2 Years of Adjuvant Afatinib in Patients With Surgically Resected Stage I-III EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:325-332.
27. O'Reilly D, Botticella A, Barry S, et al. Treatment Decisions for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer: Balancing Less With More? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e389950.
28. Wu YL, John T, Grohe C, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):423-433.
29. Kubota K, Kunitoh H, Seto T, et al. Randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel plus cisplatin versus paclitaxel plus carboplatin in patients with completely resected non-small cell lung cancer: TORG 0503. *Lung Cancer*. 2020;141:32-36.
30. Novello S, Torri V, Grohe C, et al. International Tailored Chemotherapy Adjuvant (ITACA) trial, a phase III multicenter randomized trial comparing adjuvant pharmacogenomic-driven chemotherapy versus standard adjuvant chemotherapy in completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(1):57-66.
31. Svaton M, Bratova M, Koubkova L, et al. Can Previous Chemotherapy Affect the Outcome of Nivolumab Treatment in Non-small Cell Lung Cancer? *Anticancer Res*. 2022;42(4):1987-1995.