

# Využití imunoterapie v neoadjuvanci

**Martina Spisarová**

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

Lékařská fakulta, Univerzita Palackého Olomouc

Imunoterapie se za poslední dekádu stala novým pilířem onkologické léčby. Obrovský úspěch, který imunoterapie, zejména checkpoint inhibitory, zaznamenala u pokročilých onemocnění s metastatickým rozsevem, se dnes snaží nalézt více než stovka studií s checkpoint inhibitory v neoadjuvantní indikaci u pacientů s časným stadiem onemocnění. Slibné výsledky můžeme doposud vidět v diagnózách, jako jsou maligní melanom či karcinom prsu, kde se neoadjuvantní podání imunoterapie ukázalo jako účinné, navíc s dobré zvládnutelnými nežádoucími účinky. Tyto dvě diagnózy mají již výsledky studií III. fáze. Nicméně až výsledky rozsáhlejších studií nám pomohou odhalit, zda je tato cesta správná.

**Klíčová slova:** neoadjuvantní imunoterapie, imunoterapie, maligní melanom, karcinom plic.

## Immunotherapy in neoadjuvant setting

Immunotherapy has become new treatment option in oncology in the last decade. This treatment strategy has spread to many diagnosis. Excellent results were achieved, especially with checkpoint inhibitors, in patients with metastatic disease has been studied in more than a hundred clinical trials with checkpoint inhibitors in neoadjuvant setting in patients with early stage disease. Promising results with well manageable adverse events has been evidenced in patients with malignant melanoma and breast cancer till now, these two diagnosis have already results from phase III clinical trials. However, more extensive trials will help us to find, if this way is the right way to go.

**Key words:** neoadjuvant immunotherapy, immunotherapy, malignant melanoma, lung cancer.

Imunoterapie se za poslední dekádu stala novým pilířem onkologické léčby. Tato léčebná strategie se postupem času rozšířila do mnoha diagnóz. I přes to, že většina léků byla napřed užívána pouze za palliativním záměrem v pozdějších liniích léčby, dnes se postavení imunoterapeutik mění. Jejich pozice se posouvá do adjuvantních a v klinických studiích i do neoadjuvantních přístupů. Obrovský úspěch, který imunoterapie, zejména checkpoint inhibitory, zaznamenala u pokročilých onemocnění s metastatickým rozsevem, se dnes snaží nalézt více než stovka studií s checkpoint inhibitory v neoadjuvantní indikaci u pacientů s časným stadiem onemocnění. Dále jsou v článku rozvedeny pouze diagnózy, u kterých jsou již k dispozici výsledky studií III. fáze.

## Neoadjuvantní imunoterapie u maligního melanomu

Dva hlavní mechanismy inhibitorů kontrolních bodů imunitní odpovědi jsou inhibice CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) a PD-1 (programme death 1) receptorů a ligandu pro PD-1. Tak jako u metastatického onemocnění i v neoadjuvantní indikaci byla imunoterapie prvně zkoušena u lokálně pokročilého maligního melanomu stadia IIIB a IV. První studií s tímto schématem byla studie, kde byl pacientům podáván ipilimumab v dávce 10 mg/kg ve dvou cyklech před a po dvou cyklech po radikálním chirurgickém výkonu. Výsledky této studie však nebyly nijak uspokojivé, žádný z pacientů nedosáhl patologické kompletní odpovědi (pCR) (1).

Rozeman a kolektiv publikovali v roce 2018 výsledky OpACIN-neo multicentrické randomi-

zované studie fáze II, která navazovala na studii fáze I OpACIN. Studie OpACIN zahrnovala 20 pacientů s maligním melanomem stadia IIIB/IIIC s klinicky palpovatelným uzlinovým postižením, pacienti byli rozděleni do ramen, ve kterých dostali ipilimumab 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg ve 4 cyklech pooperačně nebo stejný režim imunoterapeutik, avšak 2 cykly byly podány před radikálním chirurgickým zákrokem a dva cykly po něm adjuvantně.

Studie OpACIN-neo randomizovala pacienty s maligním melanomem III. stadia do 3 ramen s různými dávkami léků. V rameni A pacienti dostávali 2 dávky ipilimumabu 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg po 3 týdnech, v rameni B dvě dávky ipi 1 mg/kg plus nivo 3 mg/kg po 3 týdnech a v rameni C pak 2 dávky ipi 3 mg/kg po 3 týdnech následované 2 dávkami nivolumabu 3 mg/kg po

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Spisarová, Martina.Spisarova@fnol.cz

Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/9, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 219–220

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2020

## » HLAVNÍ TÉMA

### VYUŽITÍ IMUNOTERAPIE V NEOADJUVVANI

2 týdnech. Primárním cílem studie byly imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 3 a více během prvních 12 týdnů, radiologická odpověď a patologická odpověď. Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 se objevily u 40%, 20% a 50% pacientů v rámci A, B a C. Radiologická odpověď byla zaznamenána u 60%, 60% a 42% pacientů v rámci A, B a C. Patologická odpověď, definovaná jako méně než 50% živých nádorových buněk v resekátu, byla zaznamenána u 80% (pCR – pathologic complete response u 47%), 77% (pCR u 57%) a 68% (pCR 23%) pacientů v rámci A, B a C. Žádný z pacientů, který dosáhl kompletní patologické odpovědi, neměl relaps nemoci. Tato studie jednoznačně definovala optimální schéma neoadjuvantního režimu s nejlepším poměrem nežádoucích účinků a benefitu – ipilimumab 1 mg/kg plus nivolumab 3 mg/kg se ukázala být nejméně toxicou a velmi účinnou kombinací (2).

Poslední aktualizované výsledky těchto studií ukázaly, že 80% nemocných dosáhlo 3 let bez relapsu nemoci u pacientů podstupujících neoadjuvantní i adjuvantní terapii oproti 60% pacientů, kteří byli imunoterapií léčeni pouze v adjuvanci. Navíc v době 36,7 měsíců sledování bylo 3leté celkové přežití 90% (u neoadjuvantní/ adjuvantní terapie) versus 70% (u terapie pouze adjuvantní).

U pacientů ve studii OpACIN-neo navíc relabovala po téměř 18 měsících sledování pouze 2% pacientů, kteří dosáhli patologické odpovědi na neoadjuvantni, naopak mezi pacienty, kteří patologickou odpověď nezaznamenali relabovalo v prvním roce a půl sledování 62%.

Výsledky obou studií podněcují k domněnce, že neoadjuvantní podání imunoterapie u lokálně pokročilého maligního melanomu

by mohlo vést k velmi dlouhému intervalu do relapsu choroby, přesto je nutné počkat na data z randomizované studie 3. fáze (3, 4).

Nuté je zmínit také právě probíhající studii s neoadjuvantním podáním jediné dávky pembrolizumabu 200 mg následované až ročním podáváním pembrolizumabu ve třítydenních intervalech, kde je však oproti výše zmíněným studiím neoadjuvance podávána pacientům bez uzlinového postižení, tedy stadiu IIB a IIC. Cílem této studie je zjistit, zda podání pembrolizumabu před chirurgickou resekcí povede ke snížení počtu pacientů s pozitivní sentinelovou uzlinou (5).

### Neoadjuvantní imunoterapie u karcinomu prsu

Karcinom prsu je typ nádoru, u kterého je neoadjuvantní terapie velmi často používána a pacienti, kteří na tuto léčbu zareagují patologickou kompletní odpověď, mívají vynikající prognózu. To vedlo k otázce, zda je možné zlepšit výsledky neoadjuvance přidáním imunoterapie.

Výsledky studie II. fáze I-SPY, kde byl sledován vliv přidání anti-PD-1 terapie (pembrolizumabu) ke kombinaci standardní chemoterapie paclitaxel následované doxorubicinem s cyklofosfamidem v neoadjuvantním režimu u pacientů s lokálně pokročilým triple negativním karcinomem prsu (TNBC) nebo hormonálně pozitivním HER-2 negativním karcinomem. U pacientů s TNBC došlo ke zvýšení pCR o 40% (60% u pacientů na kombinaci standardní chemoterapie a pembrolizumabu vs. 20% u pacientů na standardní chemoterapii). U pacientek s hormonálně pozitivním/HER-2 negativním kar-

cinomem prsu došlo přidáním pembrolizumabu ke zvýšení pCR z 13 % na 34 % (6).

Ve studii III. fáze KEYNOTE-522 byli zařazeni pacienti s TNBC stadia II a III. Randomizace proběhla v poměru 2:1 do ramene se standardním dávkováním pembrolizumabu spolu s chemoterapií paclitaxel + karboplatinu nebo do ramene s placebo s paclitaxelem a karboplatinou, poté následovaly další 4 cykly pembrolizumabu/placeba spolu s režimem AC. Adjuvantní podávání imunoterapie pembrolizumab/placebo pokračovalo do 9 pooperačních cyklů. Primárním cílem byla pCR v době operace a event-free survival. Patologické kompletní odpovědi dosáhlo 64,8% pacientů v rámci pembrolizumab plus chemoterapie a 51,2% v rámci placebo plus chemoterapie. Incidence vážných nežádoucích účinků spojených s léčbou (stupně 3 a vyšší) byla v rámci s pembrolizumabem 78%, v rámci pouze s chemoterapií 73% (7).

V interpretaci výsledků těchto studií však musíme být uvážliví a čekat na zralejší data, která nám snad napoví, které skupiny pacientů budou mít z přidání imunoterapie do neoadjuvantní léčby největší profit. Ve studii NeoTRIP naopak přidání atezolizumabu k neoadjuvantní chemoterapii s karboplatinou a nab-paclitaxelem (po chirurgickém výkonu byly podány 4 cykly antracyklinového režimu všem pacientům) nezvýšilo počet pCR v celé populaci pacientů s TNBC, avšak u populace s PD-L1 pozitivní expresí byl již rozdíl dosažené pCR statisticky signifikantní. Je třeba brát v úvahu, že počet pCR nebyl primárním cílem této studie, tento byl stanoven jako event-free survival v 5 letech sledování. Navíc se studie lišily i typem podávané chemoterapie a délku podávání imunoterapie (8).

## LITERATURA

1. Tarhini AA, Edington H, Butterfield LH, et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab. *PLoS ONE* 2014; 9(2): e87705.
2. Rozeman EA, Menzies AM, Van De Wiel B, et al. OpACIN-neo – a multicenter Phase II Study to identify the optimal neo-adjuvant combination scheme of ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO). *Ann. Oncol.* 2018; 29(Suppl. 8), Abstract LBA42.
3. Blank CU, Versluis JM, Rozeman EA, et al. 36-months and 18-months relapse-free survival after (neo)adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma patients—update of the OpACIN and OPACIN-neo trials. Presented at: 2020 AACR Virtual Annual Meeting; 2020: 22–24, Virtual. Abstract 3412.
4. <https://ascopost.com/News/59596>, ESMO Immuno-Oncology 2018: OpACIN Trial: Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab in Stage III Melanoma, By The ASCO Post, Posted: 12/20/2018 6:01:53 PM.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03757689>.
6. Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J Clin Oncol* 35, 2017; (suppl; abstr 506).
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early Triple-Negative Breast Cancer, *N Engl J Med* 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1910549.
8. Gianni L, Huang C, Egle D, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL Michelangelo randomized study.