

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 studie 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-