

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 II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 %, poté při signifikantním výsledku u skupiny pacientů stadií II–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 II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 % (HR 0,66; 95% CI 0,50–0,88; $p = 0,0039$) a pro všechny pacienty stadia II–IIIA (HR 0,79; 95% CI 0,64–0,96; $p = 0,020$). Pro skupinu pacientů stadia I–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 II–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.