

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