

Imunoterapie v perioperační léčbě NSCLC

Řada studií byla věnována využití imunoterapie v perioperační léčbě. Ve studiích AEGEAN (4) a MDT-BRIDGE (5) je hodnocen durvalumab.

Studie AEGEAN zařadila 800 pacientů s resekabilním NSCLC stadia IIA–IIIB, EGFRwt/ALKwt s plánovanou lobektomií, bilobektomií nebo sleeve resekci. Stratifikováni byli opět podle stadia onemocnění (II vs. III) a exprese PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$). Randomizace v poměru 1:1 proběhla k užívání durvalumabu + ChT založené na platině, nebo samotné ChT založené na platině, a to ve 4 třítydenních cyklech. Poté pacienti podstoupili chirurgickou léčbu s patologickým hodnocením resekátu centrální komisí. Po operaci pokračovali účastníci randomizovaní do skupiny s durvalumabem v léčbě durvalumabem, účastníci původně randomizovaní do skupiny se samotnou ChT dostávali placebo. Primárním sledovaným parametrem jsou pCR a EFS (4).

Durvalumab byl také hodnocen ve studii **MDT-BRIDGE**, do níž bylo zařazeno 140 pacientů s NSCLC, kteří prošli hodnocením v MDT. Neoadjuvantní léčba u nich byla rozdělena do dvou fází: v první dostali 2 třítydenní cykly durvalumabu + ChT založené na platině. Poté proběhl restaging a rozhodnutí o dalším postupu v rámci MDT. Pacienti s resekabilním nálezem pokračovali v neoadjuvantní léčbě durvalumabem + ChT založenou na platině (1–2 třítydenní cykly), a poté podstoupili chirurgickou léčbu, pacienti s neresekabilním nálezem byli léčeni standardní chemoradioterapií (ChRT). V adjuvantní/konsolidační léčbě užívali všichni durvalumab v monoterapii každé 4 týdny po dobu 12 cyklů. Primárním sledovaným parametrem je podíl pacientů s resekci (5).

Imunoterapie v adjuvantní léčbě NSCLC

V adjuvantní léčbě NSCLC jsou z imunoterapie doporučeny atezolizumab a pembrolizumab (2). Atezolizumab je na základě studie IMpower010 indikován u pacientů s NSCLC s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ EGFRwt/ALKwt po úplné resekci a 4 cyklech ChT na bázi platiny (6). Pembrolizumab prokázal v této indikaci přínos ve studii PEARLS/Keynote-091, a to u pacientů s NSCLC po úplné resekci a ChT na bázi platiny s vysokým rizikem recidivy (7).

Podkladem pro dnešní standardní léčbu je studie **IMpower010**. Zařadila 1 280 pacientů s kompletně resekovaným NSCLC stadia IB–IIIA, kteří nejprve podstoupili nejméně 4 cykly ChT založené na cisplatině, a poté byli randomizováni k podávání atezolizumabu 1200 mg každé 3 týdny nebo k nejlepší podpůrné péči (BSC). Léčba probíhala nejvýše po dobu 16 cyklů nebo do recidivy onemocnění či nepříjemné toxicity. Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez onemocnění (DFS).

U pacientů s expresí PD-L1 $\geq 50\%$ a EGFRwt/ALKwt bylo zjištěno významné prodloužení DFS při podávání atezolizumabu (HR 0,43, 95% CI 0,26–0,71). Po 3 letech bylo naživu a bez onemocnění 75,1 % pacientů z ramene s atezolizumabem v porovnání s 50,4 % pacientů s BSC. Přínos atezolizumabu byl zjištěn i z hlediska prodloužení OS. Po 4 letech bylo naživu 84,8 % pacientů s touto imunoterapií a 70,0 % pacientů s BSC (6).

Placebem kontrolovaná studie **PEARLS/Keynote-091** prokázala přínos pembrolizumabu v adjuvantní léčbě NSCLC. Pembrolizumab ovšem v této indikaci dosud schválen není. Do této studie byli zařazeni pacienti s NSCLC stadia IB (≥ 4 cm), II nebo IIIA po kompletní chirurgické resekci s negativními okraji, u nichž byl k dispozici vzorek nádorové tkáně pro testování exprese PD-L1. Toto testování proběhlo centrálně. Pacienti museli mít ECOG PS 0/1 a žádné známky onemocnění po chirurgické léčbě. ChT byla možná u nádorů stadia IB a silně doporučena u nádorů stadia II a IIIA. Nejvýše mohla být podávána ve 4 cyklech. Tito nemocní byli randomizováni k podávání pembrolizumabu 200 mg každé 3 týdny nejvýše v 18 cyklech (tj. cca 1 rok léčby) nebo placebo. Primární sledovaný parametr byl duální a zahrnoval DFS u celkové populace a DFS u populace s expresí PD-L1 $\geq 50\%$.

Po 24 měsících bylo naživu bez známek onemocnění 67 % pacientů s pembrolizumabem a 59 % s placebem (HR = 0,76, 95% CI 0,64–0,91) (7).

Imunoterapie v léčbě neresekabilního NSCLC

U pacientů s NSCLC stadia III je v současné době doporučena konkomitantní/sekvenční ChRT + konsolidační imunoterapie. Ve stadiu III s nemožností ChRT a ve stadiu IV

doporučuje Česká onkologická společnost paliativní imunoterapii (2).

Konsolidační imunoterapie

V konsolidační terapii je doporučen durvalumab u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po ChRT na bázi platiny, a to na základě výsledků studie **PACIFIC** (8). Tato studie zařadila pacienty s lokálně pokročilým neresekabilním NSCLC stadia III splňujícím výše uvedené podmínky. Museli mít také ECOG PS 0/1 a předpokládanou délku života nejméně 12 týdnů. Za 1–42 dnů po ChRT byli randomizováni k podávání durvalumabu 10 mg/kg každé 2 týdny nejvýše po dobu 12 měsíců (n = 476) nebo placebo (n = 237). Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) dle nezávislé komise a OS.

Dnes jsou k dispozici výsledky již 5letého sledování, které dokládají přetrvávající přínos durvalumabu z hlediska prodloužení OS: medián OS 47,5 vs. 29,1 měsíce u placeba (HR 0,72, 95% CI 0,59–0,89). Po 5 letech bylo naživu 42,9 % pacientů z ramene s durvalumabem a 33,4 % z ramene s placebem (9). Nežádoucí příhody provázející imunoterapii umějí již onkologové řešit. Příhody stupně 3/4 se ve studii PACIFIC vyskytly u 30,5 % pacientů s durvalumabem a u 26,1 % s placebem, nežádoucí příhody vedoucí k úmrtí u 4,4 % s durvalumabem a 6,4 % s placebem a závažné nežádoucí příhody u 29,1 %, resp. 23,1 % pacientů. Pneumonitida nebo radiační pneumonitida byla popsána u 33,9 % léčných durvalumabem a u 24,8 % pacientů s placebem (8, 9).

Paliativní imunoterapie 1. linie

Schválená a hrazená imunoterapie v paliativní léčbě **neskvamózního NSCLC** bez řídící mutace u pacientů s ECOG PS 0/1 zahrnuje v případě exprese PD-L1 $\geq 50\%$ pembrolizumab, atezolizumab a cemiplimab, bez ohledu na expresi PD-L1 jsou hrazeny kombinované režimy s ChT (pembrolizumab + pemetrexed + platina, atezolizumab + bevacizumab + karboplatina + paklitaxel, atezolizumab + karboplatina + nabpaklitaxel, nivolumab + ipilimumab + ChT na bázi platiny a durvalumab + tremelimumab + ChT) (2).

Poslední uvedená léčba je doporučena na základě výsledků studie **POSEIDON** (11). V té