

léčbě a imunoterapii, data pro operabilní NSCLC nepřinášela nové pozitivní výsledky řadu let. Průlomem nového optimismu se stala studie ADAURA, která prokázala zlepšení disease free survivalu (DFS), tj. doby do recidivy onemocnění / úmrtí pacienta (z jakéhokoliv důvodu), pro adjuvantní léčbu osimertinibem u pacientů s častými senzitivními EGFR mutacemi (4). Tuto cestu následují i další studie zkoumající cílenou léčbu u pacientů s EGFR a ALK mutacemi v neo/adjuvantním podání (5). Avšak většina pacientů s plicními adenokarcinomy a prozatím všichni nemocní s plicními skvamózními karcinomy nemají cílitelnou mutaci. Proto vznikla řada studií zkoumajících možnosti imunoterapie u operabilních pacientů v neo/adjuvantním podání. Rozvoj problematiky na tomto poli se pak snaží postihnout tento článek. Rozvoj těchto možností je obzvláště důležitý v souvislosti se zahájením programu vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách v České republice, od kterého se očekává zachytávání více pacientů v operabilních stadiích.

## Adjuvantní či neoadjuvantní léčba?

Vzhledem k nedostatku zkušeností vznikaly první studie s imunoterapií u operovaných pacientů s NSCLC v adjuvantním podání. To odstraňuje riziko odložení až nemožnost uskutečnění operačního výkonu při progresi choroby či toxicitě podané léčby. Případně lze též zvažovat problémy při operaci v důsledku teoretické změny vlastností tkání v důsledku předchozí léčby (2). Nicméně pokusy na myších ukazovaly na lepší přežití myši při neoadjuvantním podání imunoterapie, a to zejména při kombinované léčbě s další modalitou (6). Vysvětlením může být vyšší neoantigenní nálož s nižší heterogenitou (7). Další výhodou neoadjuvantní léčby je možnost v podstatě okamžitého zahájení bez čekání na rekonvalescenci pacienta po operaci a možný downstaging tumoru s možností vyhodnocení odpovědi na léčbu in vivo (2). Zkušenosti s neoadjuvantní chemoterapií poukazují na podobný efekt přežití jako chemoterapie adjuvantní, nicméně tato léčba byla limitována nízkou významnou patologickou odpovědí (MPR – major pathological response) definovanou jako  $\leq 10\%$  vitálních nádorových buněk v resekátu (2). Od imunoterapie (viz níže) je očekávána mnohem vyšší MPR, a proto začíná být tento přístup více akcentován v nových studiích. Nicméně možná progresse nálezu zůstává rizikem pro část pacientů. Navíc je radiologickými metodami ne zcela dobře zjištělná, neboť okolo 10 % pacientů jeví známky zánětlivé pseudoprogrese na radiologickém vyšetření (8). Riziko progresse by patrně mohlo snížit podávání imunoterapie spolu s chemoterapií, která může s imunoterapií působit synergicky na základě řady mechanismů známých již z pokročilých stadií NSCLC (7). Nežádoucí účinky neoadjuvantní imunoterapie se nezdají být pro drtivou většinu pacientů limitující – patrně i vzhledem k omezenému počtu cyklů léčby před operačním výkonem (2). Stejně tak se v současné době nezdá, že by tato léčba významně ovlivnila chirurgické možnosti včetně miniinvasivních technik (8).

## Adjuvantní imunoterapie

Adjuvantní léčba pomocí imunoterapie představuje modalitu, kde jsou již známa pozitivní data ze studie fáze III. Ve studii IMpower010 byl u pacientů stadia IB ( $\geq 4$  cm) až IIIA (dle 7. TNM klasifikace) po radikální resekci a zvyklé adjuvantní chemoterapii platinovým doubletem (v různých kombinacích s optimem podání 4 cyklů) podáván atezolizumab

(v dávce 1200 mg  $\times$  3 týdny) po 16 cyklů či maximálně 1 rok, nebo nejlepší podpůrná léčba (BSC – best supportive care) (1). Primárním cílem byl DFS v hierarchickém testování v tomto pořadí: a) pacienti stadia II a III s pozitivitou PD-L1, b) všichni pacienti stadia II a III a naposledy c) celá populace pacientů. Zatímco pro první dvě skupiny (a + b) dosáhl výsledků statisticky významného zlepšení DFS (HR 0,66; 95% CI 0,50 – 0,88;  $p = 0,0039$  resp. HR 0,79; 95% CI 0,64–0,96;  $p = 0,020$ ) pro třetí skupinu (c) nikoliv. Medián sledování pacientů dosáhl 32,2 měsíce. Třiletý DFS dosáhlo ve skupině a) (stadium II a III s PD-L1 pozitivitou) 60 % pacientů léčených atezolizumabem ve srovnání s 48 % pacientů léčených BSC. V podskupinách pacientů bychom upozornili na možnost horších výsledků při užití chemoterapie s gemcitabinem a zejména pak na vztah k PD-L1 expresi. Ačkoliv se jednalo o explorativní analýzu, je patrné, že tato léčba nejspíš nepřinese benefit pacientům bez PD-L1 positivity, a navíc je zřejmé, že zásadní benefit přináší pacientům s PD-L1 expresí nad 50 %. Ve studii byli zařazeni i pacienti s EGFR a ALK mutacemi. Výsledky naznačují, že ne nutně musí být tito pacienti z této léčby vyloučeni, ale vzhledem k výsledkům již zmíněné studie ADAURA je minimálně pro pacienty s EGFR častými mutacemi vhodnější volit v současné době cílenou léčbu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly zaznamenány u 8 % pacientů. Nebyly pozorovány žádné nové neznámé nežádoucí účinky atezolizumabu. V době psaní tohoto článku se jednalo o jedinou publikovanou studii fáze III s imunoterapií v neo/adjuvantním podání.

V recentní tiskové zprávě byly též oznámeny pozitivní výsledky studie PEARLS (9). Tato studie fáze III porovnávala DFS u pacientů s NSCLC stadia IB až IIIA (dle 7. TNM klasifikace) léčených pembrolizumabem vs. placebem po předchozí resekci a chemoterapii. Její design tak v podstatě kopíroval výše zmíněnou studii s atezolizumabem a oznámení o pozitivitě výsledků tak potvrzuje pozitivní roli adjuvantní imunoterapie na DFS. Na rozdíl od studie s atezolizumabem zde ale dle tiskové zprávy nemá hrát roli PD-L1 exprese. Nicméně oficiální výsledky zatím nebyly publikovány.

Obdobné studie fáze III probíhají i s durvalumabem a nivolumabem, a to jak v podobě samotné imunoterapie po chemoterapii, tak i v podobě chemoimunoterapie. Na výsledky čekáme (10, 11).

## Neoadjuvantní terapie

První významnou studii, která podpořila další výzkum v této oblasti, byla studie fáze II NEOSTAR (12). Byly podávány buď tři cykly samotného nivolumabu nebo v kombinaci s ipilimumabem, následoval chirurgický výkon. Nivolumab dosáhl MPR 22 %, což bylo značně vyšší číslo, než bylo zvykem u chemoterapie (zde MPR dosahuje obvykle do 10 % pacientů) (2, 12). U kombinace nivolumab + ipilimumab dosáhla MPR dokonce 38 % (12). Ve studii s atezolizumabem bylo dosaženo MPR 19 % (2 cykly atezolizumabu, poté chirurgie a adjuvantní podávání atezolizumabu po 1 rok) (10). Byť byly tyto výsledky nadějně, slibnější data přinesly studie fáze II kombinující imunoterapii s chemoterapií. Durvalumab, atezolizumab i nivolumab v kombinaci s carboplatinou a taxanem dosáhli MPR 62 resp. 57 resp. 83 % (11).

Následovaly proto studie fáze III kombinující neoadjuvantní podání imunoterapie a chemoterapie, kdy nejvíce známých dat máme zatím ze studie CheckMate 816. Tato studie podávala pacientům s NSCLC stadia