

IB–IIIA (dle TNM 7. klasifikace) 3 cykly neoadjuvantní léčby v možnostech: nivolumab (360 mg) + platinový doublet vs. nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) vs. platinový doublet – vše celkem 3 cykly po 3 týdnech s následnou resekci. Adjuvantní chemoterapie / radioterapie byla povolena jako možnost (10). Primárním cílem studie byla kompletní patologická odpověď (pCR, definováno jako 0 % nádorových buněk v resekatu tumoru i lymfatických uzlinách) spolu s event-free survival (obdoba DFS). Prozatím byla na ASCO 2021 prezentována data ohledně pCR a následné chirurgické léčby ve větvích chemoimunoterapie vs. chemoterapie (13). Léčba kombinací nivolumab + chemoterapie musela být ukončena pouze u 6 % pacientů z důvodu toxicity. Předoperační progresse nemoci byla zaznamenána u 7 % pacientů. Chemoimunoterapie ve srovnání s chemoterapií samotnou vedla k mírně nižšímu počtu pacientů vyžadujících pneumonektomii, radikální resekce bylo dosaženo v obdobném procentu pacientů (83 vs. 78 %). pCR bylo dosaženo u 24 % pacientů s chemoimunoterapií a jen u 2,2 % pacientů s chemoterapií ($p < 0,0001$). V analýze dle subpopulací se zdá, že na podíl zlepšení vůči chemoterapii neměla vliv histologie NSCLC (adenokarcinomy vs. skvamózní karcinomy) ani stadium tumoru. Lepší výsledky ale patrně opět odráží vyšší PD-L1 exprese. Vyšší byla ve větvi s chemoimunoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií i MPR (36,9 vs. 8,9 %). Ve skupině s chemoimunoterapií mělo 34 % pacientů nežádoucí účinky stupně 3 / 4 pravděpodobně spojených s léčbou. Dále byla zveřejněna tisková zpráva, která uvádí, že studie dosáhla i svého druhého primárního cíle – tj. statisticky významného zlepšení event free survival (14). V době psaní tohoto článku ale nebyla data ze studie publikována.

Další probíhající studie fáze III s nivolumabem, atezolizumabem, pembrolizumabem i durvalumabem kombinují neoadjuvantní chemoimunoterapii s adjuvantní imunoterapií po resekcii (10, 11). Jejich výsledky zatím nejsou známy.

Prediktivní markery

Žádný z dále uvedených markerů se zatím nedostal v indikaci predikce neo/adjuvantní chemo/imunoterapie do běžného užívání, ačkoliv je možné, že vzhledem k výsledkům studie fáze III bude léčba atezolizumabem v reálné praxi vázána na pozitivitu PD-L1. Vliv exprese PD-L1 na účinnost léčby v různých studiích vychází různě, nicméně se celkově zdá, že vyšší exprese odráží vyšší odpověď na imunoterapii v této indikaci (2, 15). Mutační nálož nádoru (TMB – tumor mutation burden) je pak též nadějným parametrem, ale bude potřebovat ještě další ověření (2, 15). Dále je intenzivně zkoumána role cirkulující nádorové DNA (ctDNA), jejíž pokles je patrně spojen s lepší odpovědí na léčbu i prognózou (2, 15). Nevýhodou ctDNA je pak zjištění tohoto vztahu až během léčby, nikoliv před jejím zahájením, což v případě neoadjuvantní léčby může být problematické stran relativně krátkého časového okna do následné operace. Lze ale spekulovat, zda by nešlo tento parametr užít při rozhodování o tom, zda po neoadjuvantní léčbě pokračovat i léčbou adjuvantní.

Možná úskalí

O možnostech progresse a nežádoucích účincích léčby, které by mohly oddálit operační výkon v případě neoadjuvantní léčby již bylo pojednáno výše. Při tomto druhu podání musíme vzít též v úvahu nutnost vyšetře-

ní senzitivních mutací (a tedy odebrání dostatečného množství tkáně v předoperační diagnostice), protože pacienti s prokázanými senzitivními mutacemi budou spíše léčeni léčbou založenou na tyrozinkinázových inhibitech (TKI) (6). Zda budou TKI v budoucnu případně kombinovány s imunoterapií, není jasné, nezanedbatelnou roli zde může hrát toxicita. Další nedořešenou otázkou je stadium I – většina studií počítá i s pacienty stadia IB ≥ 4 cm dle 7. TNM klasifikace, kdy tito nemocní nyní přešli do stadia II dle 8. TNM klasifikace. Pro stadium I nám tak chybí data. Rovněž prozatím dle výsledků studií není jasné, zda bude vhodné při neoadjuvantním podání chemoimunoterapie pokračovat v imunoterapii i pooperačně. Dále nevíme, zda by bylo bezpečné u některých pacientů chemoterapii zcela vynechat a podávat jen imunoterapii (ať už v monoterapii, či kombinaci) – např. při vysoké expresi PD-L1 či vysokém TMB. Stejně tak není známo, zda pro (ať už technicky, či medicínsky) inoperabilní pacienty, kteří jsou léčeni radioterapií, je přidání imunoterapie též vhodné (7). Další nevyřešenou otázkou je doba neoadjuvantní léčby a načasování operačního výkonu (6).

V neposlední řadě jsou pak diskutovány primární cíle daných studií (2, 6, 7). Optimálním cílem je pochopitelně OS, protože cílem léčby NSCLC stadií I–IIIA je kompletní vyléčení pacienta. Nicméně čekání na výsledky takovéto studie by vyžádalo řadu let. Jak ukazuje např. studie ALCHEMIST, je poté značné riziko, že preparáty v dané studii (v tomto případě erlotinib a crizotinib) již budou zastaralé a vývoj tak neumožní nasazení nových léčebných možností (5). Proto se studie snaží hledat cíle zástupné, které by odrážely OS. V případě adjuvantních studií je to obvykle DFS a v případě neoadjuvantních studií pak pCR / MPR a DFS. Tyto cíle alespoň pro chemoterapii vcelku relevantně odrážely OS, nicméně nevíme, zda to bude přenositelné i na půdu imunoterapie (2, 6, 7). Na druhou stranu čekat na ověření by opět vyžadovalo několik let, a proto se tyto zástupné cíle považují v současné době za akceptovatelné.

Nové směry

Ačkoliv studie LungART vyvolala rozpaky z dříve běžně používané adjuvantní radioterapie při chirurgicky prokázané mediastinální lymfadenopatii, byl její neúspěch značně svázán s úmrtími nesouvisejícím s tumorem, které lze přičíst zejména toxicitě radioterapie. Je známo, že radioterapie při kombinaci s imunoterapií může vést k abскопálnímu efektu (6, 7). Proto je její využití k případnému zvýšení účinku imunoterapie lákavé. Toto schéma tak zkoumá několik studií fáze I/II (8). Dalšími možnostmi je kombinace současných check-point inhibitorů s protilátkami proti novým cílům – např. LAG3 (8).

Závěr

Imunoterapie užívaná ať už v adjuvantním, či neoadjuvantním podání se v této době stává novou modalitou v rámci komplexní léčby operovaných pacientů s NSCLC stadia II a III. Zda se ujme u většiny pacientů spíše neoadjuvantní, či adjuvantní léčba, či se budou vzájemně doplňovat, jakou roli budou hrát při jejím podání senzitivní mutace ve známých onkogenech a zda se v případě jejího podání ujme role některého prediktivního markeru, zatím není vyřešeno. Rovněž na data stran očekávaného zlepšení přežití těchto pacientů budeme muset několik let počkat.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806.