

# Neo/adjuvantní imunoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu

Martin Svatoň<sup>1</sup>, Jiří Blažek<sup>1</sup>, Marcela Burešová<sup>1</sup>, Josef Vodička<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika pneumologie a ftizeologie, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

<sup>2</sup>Chirurgická klinika, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

I přes zlepšení vyšetření k určení klinického stadia, operační techniky a zavedení adjuvantní chemoterapie a případně radioterapie u stadií II a III nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) dochází u velkého počtu operovaných pacientů k recidivám onemocnění. Vzhledem k průlomovým výsledkům imunoterapie u pokročilých stadií NSCLC se logicky nabízely studie zkoumající její případný přínos i u operovaných nemocných. První studie se zabývaly jejím užitím v adjuvantním podání po chemoterapii, kde již prokázal přínos atezolizumab ve studii fáze III. V nedávné době bylo publikováno i tiskové prohlášení o pozitivních datech pro pembrolizumab ve stejné indikaci. Následovaly studie s neoadjuvantní imunoterapií, které ve stadiích fáze III přešly povětšinou na režim chemoimunoterapie (s případným pokračováním imunoterapie adjuvantně). Recentně vyšlo tiskové prohlášení o pozitivních výsledcích nivolumabu spolu s chemoterapií v neoadjuvantním podání. Je proto vysoce pravděpodobné, že se tyto léčebné modalitty v blízké době promítnou do standardních léčebných režimů.

**Klíčová slova:** adjuvantní léčba, imunoterapie, neoadjuvantní léčba, NSCLC.

## Neo/adjuvant immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Despite improvements in staging, surgical techniques, and the introduction of adjuvant chemotherapy for stage II and III non-small cell lung cancer (NSCLC), a large number of operated patients have recurrences of the disease. Due to the breakthrough results of immunotherapy in advanced stages of NSCLC, studies examining its potential benefits in operated patients were logically started. The first studies looked at the use of adjuvant immunotherapy after chemotherapy, where they had already shown the benefits of atezolizumab in a phase III study. A press release on positive data for pembrolizumab in the same indication has also been published recently. This was followed by studies with neoadjuvant immunotherapy, which in the phase III trials mostly switched to the chemoimmunotherapy regimen (with possible continuation of immunotherapy in adjuvant administration). Recently, there was a press release on the positive results of nivolumab with neoadjuvant chemotherapy. It is therefore highly likely that these treatment modalities will translate into standard treatment regimens in the near future.

**Key words:** adjuvant therapy, immunotherapy, neoadjuvant therapy, NSCLC.

## Úvod

Ačkoliv radikální chirurgická léčba přináší řadě pacientů úplné vyléčení nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC – non-small cell lung cancer), nemalá část pacientů recidivuje. Pětileté přežití pacientů klesá od 92 % u stadia IA1 po 36 % ve stadiu III (1). Výsledky pochopitelně dokázal o něco zvýšit precizní staging, vylučující dříve nepoznané inoperabilní pacienty, i rozvíjející se moderní operační

přístupy, nicméně situace není stále uspokojivá. Proto byla řada snah o snížení recidivy onemocnění pomocí neo/adjuvantní léčby. Z dosud zkoušených možností jsme do recentní doby znali pouze pozitivní výsledky pro neo/adjuvantní chemoterapii, která přinesla zlepšení pětiletého přežití o cca 5 % (2). Navíc se jí v reálné klinické praxi nedaří z různých důvodů podat všem teoreticky indikovaným pacientům (3). Zatímco léčba pokročilého NSCLC prožívala boom díky moderní cílené

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 stádiích.

## 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 à 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 výsledek 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 dosáhl 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

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 resekátu 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 progresi 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 větví 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 resekci (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 progresi 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 nedorozřešenou otázkou je stadium I – většina studií počítá i s pacienty stadia IB  $\geq 4$  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.*

## LITERATURA

1. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357.
2. Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2022;104:102350.
3. Desage AL, Boulefour W, Tiffet O et al. Use of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer in real-life practice: a systematic review of literature. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(12):4643-4665.
4. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723.
5. Catania C, Muthusamy B, Spitaleri G et al. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer. A review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2021;S1525-7304(21)00279-5.
6. Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(4):287-302.
7. Chaft JE, Rimner A, Weder W et al. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(9):547-557.
8. Ahern E, Solomon BJ, Hui R et al. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: right drugs, right patient, right time? *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002248.
9. Tisková zpráva firmy Merck. Dostupné na: <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-showed-statistically-significant-improvement-in-disease-free-survival-versus-placebo-as-adjuvant-treatment-for-patients-with-stage-ib-iiia-non-small-cell/>
10. Chmielewska I, Stencel K, Kalinka E et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer-Clinical Trials Experience. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5048.
11. Szeto CH, Shalata W, Yakobson A et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2021;10(23):5614.
12. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2021;27(3):504-514.
13. Spicer J, Wang CH, Tanaka F et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:15\_suppl, 8503-8503
14. Tiskové prohlášení firmy BMS. Dostupné na: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Significantly-Improves-Event-Free-Survival-in-Patients-with-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx>
15. Deng H, Zhao Y, Cai X et al. PD-L1 expression and Tumor mutation burden as Pathological response biomarkers of Neoadjuvant immunotherapy for Early-stage Non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 170:103582.