

Zaznělo na VII. kongrese ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech

Imunoonkologická léčba NSCLC napříč stadii

Přednášel MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín, Plicní oddělení nemocnic Agel, Vítkovice

Protinádorová imunoterapie významně ovlivnila léčbu karcinomu plic. Již byla publikována a stále probíhá řada klinických studií, které přinášejí nové poznatky a mění praxi léčby zejména nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), a to ve všech stadiích onemocnění. MUDr. Roubec ve své přednášce na VII. kongresu ČPFS a XXXII. moravskoslezských pneumologických dnech, které proběhly v září 2024 v Ostravě, probíral některé z těchto prací, jejichž výsledky vedly ke změně terapeutických postupů u NSCLC. Svou prezentaci doplnil kazuistikou starší pacientky se spinocelulárním karcinomem plic stadia III, u níž chemoradioterapie s konsolidační léčbou durvalumabem vedla k celkovému přežití (OS) 2,5 roku.

Imunoterapie v neoadjuvantní léčbě NSCLC

Imunoonkologická léčba je založena na modulaci imunitního systému pacienta. V léčbě NSCLC má dnes důležité místo ve všech stadiích onemocnění, kromě stadia I, kde se užívá lokoregionální chirurgická léčba nebo kurativní radioterapie.

U pacientů s NSCLC stadia II a III rozhoduje o terapeutickém postupu multidisciplinární tým (MDT). U resekabilních nádorů se využívá neoadjuvantní imunochemoterapie a adjuvantní imunoterapie. V neoadjuvantní imunochemoterapii je na základě výsledků studie CheckMate 816 indikován nivolumab v kombinaci se 3 cykly chemoterapie (ChT) na bázi platiny, podmínkou je exprese PD-L1 $\geq 1\%$ (1, 2). Nivolumab je první molekula zavedená v imunoterapii NSCLC, dnes již běžně využívaná v klinické praxi, donedávna omezená na použití v pneumoonkologických centrech.

Studie CheckMate 816 (1) zařadila 358 pacientů s nově diagnostikovaným resekabilním NSCLC stadia IB (≥ 4 cm) až IIIA v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1), bez známé

mutace EGFR (EGFRwt) a alterace ALK (ALKwt). Pacienti byli stratifikováni podle stadia onemocnění (IB/II vs. IIIA) a exprese PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) a randomizováni k podávání nivolumabu 360 mg každé 3 týdny a 3 třítydenních cyklů ChT, nebo k samotné ChT. Poté proběhl radiologický restaging a do 6 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby chirurgická léčba. Pacienti mohli po operaci užívat adjuvantní ChT $\pm$ radioterapii (RT). Primární sledované parametry byly dosažení patologické kompletní remise (pCR) a přežití bez příhody (EFS) dle nezávislé komise.

Výsledky ukázaly významný přínos přidání nivolumabu u pacientů s expresí PD-L1 $\geq 1\%$. Podíl pacientů s pCR byl 32,6% s nivolumabem v porovnání s 2,2% se samotnou ChT. Přidání nivolumabu k ChT také významně prodloužilo EFS (HR = 0,46, 95% CI 0,28–0,77). Po 3 letech bylo naživu a bez příhody 72% pacientů s nivolumabem + ChT a 47% pacientů se samotnou ChT. Podobně prodloužil nivolumab přidání k ChT celkové přežití (HR = 0,37, 95% CI 0,20–0,71). Po 3 letech bylo naživu 85% pacientů ze skupiny s nivolumabem a 66% se samotnou ChT (3).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

AstraZeneca Czech Republic, s. r. o.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(1):50-52

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

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. Stratifikování 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 placebo (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

to studii bylo randomizováno 1 013 nemocných s NSCLC stadia IV GFRwt/ALKwt s EGOG PS 0/1 bez předchozí léčby metastatického onemocnění v poměru 1 : 1 : 1 k podávání:

- 1) durvalumabu 1 500 mg + ChT ve 4 tří-týdenních cyklech s pokračující léčbou durvalumabem 1 500 mg každé 4 týdny + pemetrexedem (skupina D + ChT), nebo
- 2) durvalumabu 1 500 mg + tremelimumabu 75 mg + ChT ve 4 tří-týdenních cyklech s pokračující léčbou durvalumabem 1 500 mg každé 4 týdny + podáním tremelimumabu v 16. týdnu + podáváním pemetrexedu (skupina D + T + ChT), nebo
- 3) ChT založené na platině až v 6 tří-týdenních cyklech s následnou léčbou pemetrexedem (skupina ChT).

Pokračující léčba byla vždy podávána do progresu onemocnění. Primárním sledovacím parametrem bylo PFS podle nezávislé komise a OS v rameni s durvalumabem + ChT vs. v rameni se samotnou ChT.

Medián OS činil 14 měsíců s D + T + ChT a 11,6 měsíce s ChT (HR 0,76, 95% CI 0,64–0,89). Pětileté OS dosáhlo 15,7 % v rameni s D + T + ChT a 6,8 % s ChT. I porovnání OS u pacientů s D + ChT versus s ChT ukázalo přínos přidání imunoterapie (HR 0,84, 95% CI 0,72–1,00). Pětileté OS při léčbě D + ChT dosáhlo 13,0 %. Tyto výsledky jsou v souladu s primární analýzou této studie. Analýza podskupin prokázala přínos D + T + ChT i D + ChT oproti samotné ChT nezávisle na expresi PD-L1, na histologickém typu nádoru i dalších parametrech. Přínos T + D + CT versus ChT z hlediska prodloužení OS byl více vyjádřen u neskvamózních nádorů (HR 0,69, 95%

CI 0,56–0,85) než u nádorů skvamózních (HR 0,85, 95% CI 0,65–1,10). Přínos imunoterapie na prodloužení OS byl zjištěn také u podskupin pacientů s nádory obvykle špatně reagujícími na léčbu, a to s neskvamózní histologií, s mutacemi STK11, KEAP1 a KRAS.

Bezpečnostní profil léčby zahrnující imunoterapii byl dobře zvládnutelný. Závažné nežádoucí příhody související s léčbou byly zaznamenány u 27,6 % pacientů s D + T + ChT, u 19,8 % s D + ChT a u 17,7 % s ChT (11).

U **skvamózních NSCLC** bez řídicí mutace je v 1. linii paliativní léčby pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0/1) doporučena u nádorů s expresí PD-L1 ≥ 50 % (stejně jako u neskvamózních nádorů) imunoterapie pembrolizumabem, atezolizumabem nebo cemiplimabem a bez ohledu na expresi PD-L1 jsou doporučeny režimy chemoimunoterapie: pembrolizumab + karboplatina + paklitaxel/ nabpaklitaxel nebo nivolumab + ipilimumab + ChT na bázi platiny (na základě výsledků studie CheckMate 9LA) (2,12).

Paliativní imunoterapie 2. linie

Ve 2. linii paliativní léčby **NSCLC s řídicími mutacemi EGFR/ALK** je po selhání vhodných možností cílené léčby doporučen atezolizumab (bez ohledu na míru exprese PD-L1 v monoterapii nebo v kombinaci s bevacizumabem, paklitaxelem a karboplatinou) nebo pembrolizumab (v monoterapii u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %) (2).

U **NSCLC bez řídicí mutace EGFR/ALK** je doporučena monoterapie nivolumabem nebo atezolizumabem bez ohledu na míru exprese PD-L1 nebo pembrolizumab u nádorů s expresí PD-L1 ≥ 1 % (2).

Kazuistika

U 71leté ženy byl v červnu 2020 diagnostikován spinocelulární karcinom horního laloku pravé plic. Jednalo se o kuřačku, která měla v anamnéze chronickou bronchitidu, arteriální hypertenzi, hypothyreózu na substituci a tromboembolii. Z klinických obtíží byl přítomen jen suchý kašel. CT hrudníku a břicha u ní ukázalo tumor pravé plic s obturací bronchu pro horní lalok se zavzetím pravé plicní tepny, postobstrukční atelektázu a bronchopneumonii horního laloku pravé plic. Videobronchoskopie potvrdila kompletní obturaci pravého horního lobárního bronchu zevním útlakem a tumorózními granulacemi. Histologické vyšetření prokázalo spinocelulární karcinom T3N1M0 (stadium III) stupně 2 s expresí PD-L1 40 %.

MDT indikoval konkomitativní ChRT: 60 Gy na oblast pravé plic a mediastina + 4 cykly karboplatiny + vinorelbinu. Léčba byla tolerována bez komplikací. Restaging ukázal regresi centrálního tumoru pravé plic bez progresu do mediastinálních uzlin s 1 výraznější uzlinou v 2R skupině. Na základě rozhodnutí MDT dostávala pacientka konsolidační léčbu durvalumabem od listopadu 2020 po dobu 1 roku bez výraznější toxicity. Průběžný restaging ukazoval opakovaně stabilizaci onemocnění.

Při posledním CT vyšetření v říjnu 2022 bylo popsáno zmenšení horního laloku pravé plic s kondenzací při centrální stenotizaci bronchu, bez známek progresu tumoru. Poslední klinická kontrola proběhla v únoru 2023. Prostý skiagram hrudníku byl bez známek progresu onemocnění, pacientka byla v dobrém klinickém stavu. V dubnu 2023 došla v klidu zemřela.

LITERATURA

1. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973-1985.
2. Modrá kniha České onkologické společnosti (2024). Brno: Masarykův onkologický ústav; 2024.
3. Provencio Pulla M, Forde PM, Spicer JD, et al. LBA57 – Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression. *Annals of Oncology*. 2023;34 (suppl_2):S1254-S1335.
4. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(3):e247-e251.
5. Reck M, Nadal E, Girard N, et al. MDT-BRIDGE: Neoadjuvant Durvalumab Plus Chemotherapy Followed by Either Surgery

- and Adjuvant Durvalumab or Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab in Resectable or Borderline-resectable Stage II-III NSCLC. *Clin Lung Cancer*. 2024;25(6):587-593.e3.
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-III non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial. *Ann Oncol*. 2023;34(10):907-919.
7. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-III non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1274-1286.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.

9. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-1311.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-2350.
11. Peters S, Cho BC, Luft AV, et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol*. 2024;S1556-0864(24)02264-0.
12. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211.