

# Možnosti léčby nemalobuněčného plicního karcinomu stadia III

Martin Svatoň<sup>1</sup>, Daniel Krejčí<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Klinika pneumologie, 3. LF UK, Praha

Tato práce se zabývá širokým polem možností léčby pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) stadia III. Probírá možnosti operačních řešení, kde poukazuje na nezastupitelnou roli multidisciplinárního týmu zejména u pacientů s pozitivními lymfatickými uzlinami kategorie N2. V této oblasti diskutuje i možnosti neoadjuvantní/adjuvantní chemoterapie případně imunoterapie. Rovněž je probírána otázka pooperačního ozařování. U pacientů, kteří nejsou vhodní k resekcímu výkonu, se poté práce zabývá důvody pro preferenci konkomitantní oproti sekvenční chemoradioterapii u únosných pacientů. Dále probírá přidání durvalumabu jako konsolidační léčby a i některé otázky spojené s imunoterapií v tomto kontextu. Poslední část je věnována cílené léčbě u pacientů s NSCLC stadia III, zejména pak studii s adjuvantním podáváním osimertinibu.

**Klíčová slova:** nemalobuněčný plicní karcinom, stadium III, chemoterapie, imunoterapie, radioterapie.

## Treatment options for non-small cell lung stage III cancer

This work deals with a wide range of treatment options for patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). The article discusses the possibilities of surgical solutions, where it points to the irreplaceable role of a multidisciplinary team, especially in patients with positive lymph nodes of category N2. In this part, the possibilities of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy or immunotherapy are also discussed. The issue of postoperative radiotherapy is also discussed. In patients who are not suitable for resection, the work deals with the reasons for the preference for concomitant over sequential chemoradiotherapy. Furthermore, the article discusses the addition of durvalumab as a consolidation therapy and some issues related to immunotherapy in this context. The last part is devoted to targeted treatment in patients with stage III NSCLC, especially the study with adjuvant administration of osimertinib.

**Key words:** NSCLC, stage III, chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy.

## Úvod

Nemalobuněčný plicní karcinom (NSCLC) stadia III je značně heterogenní onemocnění. Lze jej rozdělit na stadia IIIA, IIIB a IIIC (1). Zatímco u stadia IIIA lze uvažovat o případné operabilitě, stadium IIIB a zejména stadium IIIC patří již mezi tumory neoperabilní. Mezi tumory, u kterých lze ještě uvažovat o radikální operaci, a u kterých ne, existuje poměrně šedá hraniční linie, proto je vhodné nemocné s verifikovaným stadiem III diskutovat na multidisciplinárním

týmu. Rovněž je vhodný precizní staging jak zobrazovacími vyšetřeními (PET/CT, MRI mozku, příp. alespoň CT mozku), tak i invazivními metodami ověřujícími stav mediastinálních uzlin (bronchoskopie vč. ultrasonograficky naváděných punkcí – EBUS, příp. mediastinoskopie), aby byl diskutován nález co nejdřívejší realitě (2). Samotné morfologické vyšetření tumoru je nutné doplnit též PD-L1 stavem a u neskvamózních tumorů optimálně i genetickým vyšetřením (2). Na základě takto precizně diagnostikovaného

pacienta je poté možné zvážit jednotlivé terapeutické možnosti, jak je diskutováno níže.

## Operabilní NSCLC stadia III

Mezi resekabilní pacienty se řadí nemocní se stagingem T3N1 (příčemž případní nemocní s Pancoast tumory by měli mít neoadjuvantní chemoradioterapii). U pacientů s tumorem charakterizovaným jako T4 je třeba postupovat individuálně. Nemocní s plicními metastázami v jiných lalocích těžce plicí (T4)

jsou resekabilní, pokud jim to dovolí celkový stav. Postižení bránice (T4) bývá též obvykle resekabilní. U tumorů T4 s postižením velkých dýchacích cest / struktur mediastina je třeba na multidisciplinárním týmu pečlivě zhodnotit, zda bude proveditelná radikální resekce a pokud ne, pak postupovat jako u nádorů neresekabilních (2). Tento postoj odráží fakt, kdy je prognóza pacientů s R2 resekci výrazně horší oproti nemocným s resekci R0 – 5leté přežití s resekci R0 33 % vs. 19 % s R1 resekci vs. 12 % s R2 resekci ( $p < 0,0001$ ) (3). Pacienti s uzlinovým postižením N3 se považují za neresekabilní (3).

Nejvíce kontroverzním tématem je poté resekabilita pacientů s uzlinovým postižením N2. Pokud onemocnění přechází z uzlinového postižení formy N1 do formy N2, zhoršuje se významně prognóza pacienta (5leté přežití 29 vs. 16 %), navíc vícečetné N2 postižení znamená též horší prognózu oproti postižení jednoetážovému (3). Dalším faktorem, který hraje roli, je doba zjištění N2 postižení – pacienti s náhodně zjištěným N2 postižením z operační biopsie mají lepší prognózu než pacienti se známým postižením N2 uzlin předoperačně (3). Obecně se tedy operační řešení zvažuje spíše jen u pacientů s limitovaným N2 postižením a optimálně dosaženým downstagingem stran N2 po neoadjuvantní léčbě (4). Neoadjuvantní chemoterapie má srovnatelné výsledky jako adjuvantní léčba, kdy jedna z nich je u operovaných pacientů se stadiem III v zásadě nutnou podmínkou úspěšné léčebné strategie, neboť přináší jasné zlepšení přežití oproti samotnému operačnímu výkonu (5). Neoadjuvantní léčba může mít benefit downstagingu choroby a větší adherenci nemocných k léčbě, naopak nevýhodou je možné oddálení až neproveditelnost chirurgického výkonu při nežádoucích účincích léčby / její neefektivitě spojené s progresí tumoru (4). Naopak nejen u mnohočetného postižení mediastinálních uzlin, ale i objemného postižení (tzv. „bulky“ postižení) by i jedné lymfatické uzliny je tendence se klonit spíše k ozařování spolu s chemoterapií (CHTRT) (6).

V literatuře lze nalézt několik studií srovnávajících neoadjuvantní chemo(+/- radio)terapii se zvyklou chemoradioterapií (4, 5, 7). Studie fáze NTOG srovnávala pacienty léčené indukční chemoterapií (paclitaxel + carbopla-

tina, 3 cykly) následované resekci a poté operační radioterapií (PORT) vs. sekvenční chemoradioterapií. Studie byla předčasně ukončena, neboť konkomitantní chemoradioterapie (CHTRT) se stala v době studie zlatým standardem léčby. 5leté přežití bylo číselně vyšší u operované skupiny (20 vs. 16 %), ale nedosáhlo statistické významnosti, nicméně pro předčasné ukončení nedosahovala studie případné potřebné statistické síly. Studie fáze III EORTC-08941 se zaměřila na primárně neoperovatelné tumory stadia III s N2 uzlinovým postižením. Pacienti obdrželi indukční chemoterapii založenou na cisplatině a následně část z nich byla randomizována mezi sekvenční ozařování a operační řešení. Ve studii byl vysoký počet pneumektomií (47 %) s poměrně vysokou mortalitou (7 %). Navíc radikální operace bylo dosaženo pouze u zhruba poloviny pacientů. Není tedy divu, že celkové přežití nebylo v operované skupině zlepšeno. Studie fáze III INT 0139 jako indukční část protokolu u nemocných s resekabilními IIIA N2 plicními karcinomy využila konkomitantní CHRT (2 cykly cisplatina + etoposid, RT v dávce 45 Gy ve 25 frakcích) a následně probíhala randomizace mezi dokončení ozařování (61 Gy) a operační řešení. Primárním cílem bylo celkové přežití (OS). Studie byla po 7 letech předčasně ukončena pro nízký nábor pacientů. OS se signifikantně nelišilo, ačkoliv v resekované skupině bylo 5leté přežití číselně vyšší (27 vs. 20 %). Značným překvapením byla vysoká mortalita v operované skupině pacientů, kteří podstoupil pneumektomii (25 %). Proto byla následně post hoc vyhodnocena skupina pacientů léčených jen lobektomií, kde bylo dosaženo signifikantního zlepšení OS. Ve studii fáze III ESPATUE selektovaní pacienti stadia III obdrželi nejprve indukční chemoterapii (3 cykly cisplatinu s paclitaxelem) s následnou hyperfrakcionovanou CHTRT (CHT ve složení cisplatinu + vinorelbin, RT v dávce 45 Gy). U pacientů s odpovědí na léčbu následovala randomizace mezi boost RT (20–25 Gy) nebo resekční výkon. Výhodou studie bylo užít i precizních stagingových zobrazovacích metod (PET/CT, sken mozku). 5leté přežití bylo obdobné (40 vs. 44 %), kdy pro takovou úspěšnost patrně hrála roli i selekce pacientů. Zatím tedy nebyl přínos chirurgie u nemocných s N2 postižením jednoznačně prokázán. Roli zde ale hrála často

nedostatečná síla studií, kdy by nemusel být prokázán menší benefit.

Další studie se zabývaly tím, zda je rozdíl v užítí samotné neoadjuvantní CHT nebo kombinace CHRT před resekčním výkonem (5). Studie SAKK00/16 byla jediná, která používala sekvenční schéma RT. Procento odpovědí na léčbu a kompletních resekci bylo větší ve skupině s CHTRT, tento výsledek se však nepřenese do statisticky významného rozdílu v OS (medián 37,1 vs. 26,2 měsíce; HR 1,0, 95 % CI 0,7–1,4), kdy ale mohlo opět hrát roli předčasné ukončení studie pro pomalý nábor pacientů. Další studie fáze III (studie GLCCG, WJTOG9903) v tomto ohledu již volily konkomitantní CHTRT před operačním výkonem. Ani ony však neprokázaly lepší OS ve skupině s CHTRT, kde však mohlo hrát opět roli předčasné ukončení studie WJTOG9903 a příliš vysoké číslo pacientů stadia IIIB ve studii GLCCG, které pak razantně snížilo počty pacientů v randomizované části. Metaanalýza 12 studií a stejně tak i data z běžné klinické praxe (databáze SEER) pak také poukázaly na četnější procento odpovědí u nemocných s indukční CHTRT, ale to se následně nepřenese do delší přežití těchto pacientů.

Zajímavou novou zkoumanou možností je přidání imunoterapie do schématu indukční léčby (8, 9). Současná data ze studií nižší fáze poukazují na poměrně značný počet patologických významných odpovědí po této léčbě. Zda se to projeví i v delším přežívání pacientů by nám měly odpovědět probíhající studie fáze III. Nevýhodou může teoreticky být technicky obtížnější operační výkon z důvodu možné fibrózy v oblasti předchozích nádorových změn (7).

Další diskutovanou otázkou je pooperační radioterapie – PORT u nemocných po provedeném resekčním výkonu (3, 7). Nejstarší studie naznačovaly zlepšení lokální kontroly, ale ne přežití. Následné studie přinášely kontroverzní výsledky, a proto byla zhotovená metaanalýza, která poukazovala na možný přínos pro přežití u pacientů s prokázaným N2 onemocněním (pN2). Další metaanalýza pak poukazovala na lepší výsledek přidání PORT k adjuvantní chemoterapii. Nové studie fáze III, ale roli PORT i u stadia III NSCLC pN2 zpochybňují (10, 11). LungART trial byla evropská studie, která se snažila prokázat zlepšení doby

do rekurence onemocnění (DFS) při užití PORT po resekci a adjuvantní CHT oproti nemocným bez PORT. Studie neprokázala zlepšení DFS (a ani OS) při užití PORT, kdy sice tito pacienti měli o téměř 50 % nižší počet relapsů v mediastinu, ale zároveň vyšší počet úmrtí na kardiopulmonální sekundární toxicitu léčby. Problémem této studie byla dlouhá doba náběru pacientů, kdy se změnily radiační techniky k více šetřícím zdravou tkáň. Užití IMRT (intensity-modulated radiation therapy) a 3D CRT (3D conformal radiation technique) se stalo novým standardem a u zmíněné studie LungART nebylo IMRT bohužel z časových důvodů vzniku studie užíváno. Zároveň retrospektivní data naznačují, že IMRT zlepšuje kvalitu života pacientů, snižuje výskyt radiačních pneumonitid a možná i prodloužuje OS. Dalším trendem se stalo selektivní ozařování postižených oblastí oproti „plošnému“ záření mediastinu, což opět snižuje radiační dávky na kritické struktury (zejména myokard). Studie čínských autorů pak užívala již IMRT, ale nadále zůstalo u kompletního záření oblasti mediastinu. Její výsledky nebyly též signifikantně lepší stran 3letého DFS (40,5 % vs. 32,7 %, HR 0,84; 95 % CI, 0,65–1,09;  $p=0,20$ ), což mohlo být dáno kromě radiační techniky i statistickým plánem, který předpokládal alespoň 30 % zlepšení DFS a tomuto byl uzpůsoben náběr pacientů. 3leté přežití pak bylo srovnatelné ( $p=0,95$ ).

Při výše zmíněných údajích se poté ukazuje nezastupitelná role multidisciplinárního týmu (12). Freeman et al. ve své retrospektivní analýze provedené z dat 13 000 pacientů s NSCLC stadií I–III poukázali na zlepšení kvality péče u nemocných, kteří byli diskutováni multidisciplinárním týmem.

Celkově otázka vhodnosti operace u nemocných s N2 NSCLC není stále jasná. Dosavadním studiím se nepodařilo prokázat zlepšení přežití v primární populaci, ale z dnešního pohledu tyto práce trpěly s výjimkou zmíněného obtížného náběru vhodného počtu pacientů i dalšími nedostatky spojenými s danou dobou. Mimo jiné značně pokročila kvalita stagingu, kdy se více v praxi uplatňuje PET/CT a MR mozku spolu s precizním stanovením stavu N2/N3 uzlin u potenciálně resekabilních pacientů (obvykle pomocí EBUS – endobronchiální ultrasono-

grafie), který může odhalit pacienty vyšších stadií u zdánlivě operovatelných nemocných na základě CT vyšetření (2). Navíc se změnily od dob popisovaných studií techniky radio-terapie (např. IMRT, 3D CRT plánování apod.). A v neposlední řadě do hry vstoupila imunoterapie, kdy se CHTRT s následnou léčbou durvalumabem již stala standardem u stadia III NSCLC (viz níže). Na druhou stranu pokročily i operační techniky k pro pacienta šetrnějším a bezpečnějším zákrokům (techniky videoasistované či robotické chirurgie) a rovněž se ukazuje, že imunoterapie bude patrně hrát roli, pokud ne ve výše zmíněné neoadjuvantní léčbě, tak alespoň v léčbě adjuvantní. Studie IMPower10 totiž poukázala na lepší DFS (HR 0,66, 95 % CI: 0,50–0,88; medián nedosažen vs. 35,1 měsíce) u nemocných stadia II–III s PD-L1 pozitivitou léčených adjuvantně chemoterapií a poté atezolizumabem (13). Data pro přežití jsou ještě nezralá.

### Neoperabilní NSCLC stadia III

Jedná se o nemocné, jejichž nádory nelze radikálně odstranit (viz odstavec výše) nebo u nich není resekce možná z důvodů komorbidit / špatných plicních funkcí.

Základem je spojení CHT a RT, kdy byl prokázán lepší efekt při konkomitantním podání CHTRT (14). V tomto ohledu byly klíčové zejména dvě studie fáze III. RTOG 9410 srovnávala pacienty léčené dvěma cykly CHT (cisplatina + vinblastin) se sekvenční/konkomitantní RT (60 Gy ve 30 frakcích), případně 2 cykly cisplatiny s etoposidem a konkomitantní RT 69,6 Gy podávaných 2× denně ve frakci 1,2 Gy). Konkomitantní režim cisplatina + vinblastin se ukázal superiorní v parametru OS oproti sekvenčnímu podání (HR 0,81) za cenu vyšší nehematologické toxicity. Obdobné výsledky pak přinesla i druhá studie fáze III (byť s mírně odlišným designem). Tyto výsledky pak potvrdila i metaanalýza z roku 2010 – HR 0,71 ve prospěch konkomitantní vs. sekvenční léčby za cenu vyšší toxicity (zejména ezofagitid). Z toho důvodu je nutné u fragilnějších pacientů multidisciplinárním týmem zvážit, zda nepodávat léčbu sekvenční. Vážnými komorbiditami, které by mohly limitovat konkomitantní způsob léčby, se zabývala nizozemská retrospektivní studie, která poukazuje na vysoké číslo takto nemocných pacientů (v dané studii 59 %) (15).

Dalším krokem ve snaze zlepšit tuto léčbu bylo hledání optimální dávky a doby trvání RT (14). Studie RTOG 7301 ustanovila jako základní, a stále užívanou, mez RT v dávce 60 Gy podávanou ve frakcích 2 Gy (vždy 5 dní v týdnu). Zvýšení dávky na 74 Gy ve studii RTOG 0617 pak nepřineslo kýžený efekt v prodloužení OS, ale naopak zhoršení výsledků. Patrně to mohlo být vyšší toxicitou tohoto režimu na myokard a dále nižším procentem pacientů, kteří dokončili celý plánovaný režim (z důvodu toxicity). Výše zmíněný režim s dávkou 60 Gy, tak i přes některé pokusy s hypo/hyper frakcionací zůstává nejčastěji užívaným pro svoji relativně nejsnazší proveditelnost v praxi.

Rovněž byl zkoumán vliv použité chemoterapie (3, 16). Obvykle šlo o retrospektivní práce, které dokládají obdobnou účinnost režimů cisplatina + etoposid vs. carboplatina + paclitaxel. Rovněž nebyla prokázána inferiorita režimů cisplatina + vinorelbin a cisplatina + pemetrexed. Jedinou studií fáze III, která prokazuje lepší účinnost jednoho z těchto režimů, je čínská studie srovnávající cisplatinu + etoposid s carboplatinou + paclitaxelem, kdy bylo prokázáno signifikantně vyšší 3leté přežití pro režim cisplatina + etoposid (41,1 vs. 26,0 %) při vyšší toxicitě tohoto režimu stran ezofagitid. Nelze ale vyloučit vliv etnických rozdílů vůči Evropě, kde je proto možné užívat všechny výše zmíněné chemoterapeutické režimy.

Recentně byl zaznamenán významný posun v mezinárodní klinické studii fáze III s názvem PACIFIC (17). Ve dvouramenné studii bylo celkem randomizováno (2 : 1) 713 pacientů s neresekabilním NSCLC (PS 0–1 dle ECOG), kteří vstupně absolvovali standardní konkomitantní CHTRT. Po vyloučení progresu byla zahájena konsolidační aplikace durvalumabu (10mg/kg á 2 týdny) vs. placebo s plánem na 12 měsíců. Primárními cíli byly OS a PFS. Medián PFS byl 16,8 měsíce (95 % CI: 13,0–18,1) s durvalumabem vs. 5,6 měsíce (95 % CI: 4,6–7,8) s placebem (HR 0,52; 95 % CI: 0,42–0,65;  $p < 0,001$ ). Medián doby do smrti či do generalizace tumoru byl signifikantně delší s durvalumabem (23,2 měsíce vs. 14,6 měsíce;  $p < 0,001$ ). V roce 2019 byly publikovány výsledky tříletého celkového přežití. Medián doby follow-up byl 33,3 měsíce. Medián OS v rameni s durvalumabem

nebyl dosažen, u placebo byl medián OS 29,1 měsíců. Data tříletého přežití jsou konstantně signifikantně delší v rameni s durvalumabem oproti placebo s HR 0,69 (95 % CI: 0,55–0,86). OS ve 12, 24 a 36 měsících dosahovaly 83,1 %, 66,3 %, 57,0 % oproti placebo 74,6 %, 55,3 %, 43,5 %, respektive (18, 19). Režim CHTRT následovaný konsolidační terapií s durvalumabem je tedy novým léčebným standardem u indikovaných pacientů. V Evropě je tato léčba vázána na pozitivitu PD-L1, což je poměrně kontroverzní otázka. Toto omezení vychází z post hoc analýzy, která neprokazovala účinnost durvalumabu u pacientů s negativní PD-L1 expresí. Nicméně tato analýza nebyla v primárních cílech studie a navíc PD-L1 exprese byla známa jen u 63 % pacientů. A i u těchto pacientů bylo dosaženo číselného benefitu v PFS (medián 10,7 vs. 5,6 měsíce), který však nepřekročil hladinu statistické významnosti, kdy mohl hrát roli malý počet pacientů. Dalším aspektem je to, že PD-L1 exprese byla určována před CHTRT, která jí mohla během léčby měnit. Dále je vhodné podotknout, že ve studii PACIFIC byly podávány 2 cykly CHT konkomitantně s RT, indukční CHT pomocí 2 cyklů CHT byla povolena a neměla patrně na výsledky významný vliv stran klinické účinnosti léčby. Studie se sekvenční léčbou probíhá – studie fáze II PACIFIC-6. Možným biasem studie PACIFIC byla možnost neprovádět před zahájením do studie PET/CT, které může oproti CT samotnému odhalit vzdálené metastázy až ve 24 % případů a mezi pacienty stadia III, tak mohli proniknout i pacienti s neodhaleným stadiem IV. Nezodpovězenou otázkou je volba léčby po progresi na durvalumabu (která ve studii postihla 40 % pacientů), zejména se hledá odpověď na otázku, zda je i pro tyto pacienty vhodná další imunoterapie. Povzbuzující může být zjištění, že u značného počtu pacientů je progresie pouze v podobě oligometastatického onemocnění a připadá tedy v úvahu i lokální léčba (především stereotaktické ozáření) (20).

S možnou progresí souvisí i to, jak pacienti po radikální CHTRT sledovat (2). Mezi častý postup patří sledování po 3 měsících po 2 až 3 roky a poté po půl roce do 5 let, následně pak ročně, kdy je obvykle prováděno pomocí CT hrudi a epigastria případně dalších vyšetření

dle příznaků pacienta. Nicméně tento postup není podložen daty, která by ho porovnávala s jinými možnostmi sledování. Součástí sledování pacientů by měla být i adekvátní protikuřácká intervence, neboť minimálně pro nemocné nižších stadií platí, že trvalý nikotinismus významně zvyšuje mortalitu oproti nekuřákům (15).

Kromě již zmíněné studie se sekvenční CHTRT probíhá v současné době řada dalších studií s imunoterapií u neresekovatelných NSCLC ve stadiu III (21). Jednak jsou zkoušeny jiné preparáty z pole imunoterapie (např. pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab) jako konsolidační léčba po CHTRT a jednak podávání imunoterapie přímo již spolu s CHTRT (s jejím následným pokračováním). Zde studie fáze I Rutgers naznačila schůdnost této cesty, kdy pembrolizumab podávaný spolu s konkomitantní CHTRT nepřinesl zásadní zhoršení toxicity. Další studie, zkoumající nejen toxicitu, ale i účinnost těchto režimů, probíhají i s dalšími checkpoint inhibitory (20, 22).

K tématu konkomitantní CHTRT spolu s imunoterapií je ještě vhodné zmínit některé možné specifické podmínky léčby. Zprv ve studii Pacific nebyli zařazeni pacienti s ECOG PS 2. PS2 se obecně pojí s větším rizikem toxicity konkomitantní CHTRT, a proto je u těchto nemocných doporučován spíše režim sekvenční, případně u těžších celkových stavů pacientů jen RT samotná. Rovněž je známo pouze málo dat pro populaci starší než 70 let. Zde ale patrně hraje větší roli zhodnocení celkového stavu a komorbidit, nežli věk samotný. Ke snížení rizika pneumonitid je vhodné snažit se o provádění RT technikou IMRT. Nelze opomíjet ani důkladnou podpůrnou léčbu – zejména řádnou hydrataci před podáním cisplatiny, prevenci a léčbu kachexie (spojené s jednak horšími výsledky léčby CHTRT i vyšší toxicitou) a v neposlední řadě pak adekvátní léčbou případných nežádoucích účinků (s RT spojené zejména ezofagitidy a pneumonitidy) (15).

## Možnosti cílené léčby u NSCLC stadia III

V poslední době byla značná pozornost věnována i pacientům s řídícími mutacemi – zejména EGFR a ALK (3, 8, 16). Adjuvantnímu podání cílené léčby po operačním výkonu se

věnuje několik studií (ALCHEMIST, ADAURA, ALINA). Výsledky byly publikovány pro studii fáze III ADAURA (23). Tato studie prvně ukázala pozitivní výsledky pro radikálně resekovaná onemocnění stadia IB až IIIA. V této dvojité zaslepené randomizované studii fáze III srovnávající užití adjuvantního osimertinibu vůči placebo bylo primárním cílem přežití bez příznaků onemocnění (disease free survival = DFS) u pacientů stadií II a IIIA. Adjuvantní chemoterapie byla volena dle úvahy zkoušejících lékařů, z publikovaných dat pak vyplývá, že byla užitá u většiny pacientů stadia II a III a to ve stejné míře v obou ramenech studie. Studie dosáhla svého primárního cíle – DFS po 2 letech sledování bylo signifikantně lepší ve skupině s osimertinibem vůči placebo (HR 0,17;  $p < 0,001$ ). Celkové přežití (jeden ze sekundárních cílů studie) prozatím nedosahuje potřebné zralosti dat.

Několik studií se též věnovalo přidání EGFR-TKI k CHTRT ať už během této léčby samotné nebo jako udržovací léčbě po dokončení CHTRT. Studie raných fází prokázaly tolerabilitu přidání gefitinibu / erlotinibu k probíhající léčbě. Rovněž proběhlo několik studií nižších fází s udržovací léčbou. Celkově tyto práce naznačují možný přínos této terapie. Zároveň do léčebných modalit vstoupil osimertinib, a proto jsou nejvíce očekávanými výsledky data ze studie fáze III LAURA, která se zabývá udržovací léčbou osimertinibem po CHTRT u pacientů s EGFR mutacemi (16).

## Závěr

Léčba NSCLC stadia III prožívá stejně jako celá onkologie v posledních letech výrazné změny. Je nutné vzít v úvahu nejen klasické schéma resekce vs. chemoradioterapie, ale i nové léčebné modalit – imunoterapii a cílenou léčbu. Obě totiž přinášejí nové léčebné možnosti a je možné, že v budoucnu povedenou k větším diskuzím nad konkrétními případy nemocných. Chybí totiž srovnávací studie mezi operačním přístupem spolu s chemoterapií doplněným o moderní imunoterapii (příp. cílenou léčbu) a tyto možnosti podávané spolu s radioterapií. Multidisciplinární tým tak získává čím dál větší význam v diskuzi nad drobnými nuancemi konkrétních pacientů a tím souvisejícím nalezením optimálního léčebného schématu.



## LITERATURA

1. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017; 151(1): 193–203.
2. Jazieh AR, Zeitouni M, Alghamdi M, et al. Management guidelines for stage III non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 157: 103144.
3. Myall NJ, Das M. Advances in the Treatment of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Chest Med* 2020; 41(2): 211–222.
4. Van Meerbeeck JP, De Pooter C, Raskin J, et al. Local treatment of stage IIIA-N2 nonsmall cell lung cancer: surgery and/or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2020; 32(1): 54–62.
5. Palmero R, Vilariño N, Navarro-Martín A, et al. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(1): 539–554.
6. Putora PM, Leskow P, McDonald F, et al. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res* 2020; 6(1).
7. Yamaguchi M, Nakagawa K, Suzuki K, et al. Surgical challenges in multimodal treatment of N2-stage IIIA non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51(3): 333–344.
8. Gentzler RD, Riley DO, Martin LW. Striving toward Improved Outcomes for Surgically Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: the Promise and Challenges of Neoadjuvant Immunotherapy. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(11): 109.
9. 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).
10. Pechoux C. LBA3\_PR – An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology* 2020; 31(Suppl\_4): S1142-S1215.
11. Hui Z, Men Y, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncology* 2021.
12. Verma V, Lin SH. Optimizing current standard of care therapy for stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9(5): 2033–2039.
13. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2021; 39(15\_suppl): 8500–8500.
14. Conibear J. Rationale for concurrent chemoradiotherapy for patients with stage III non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2020; 123 (Suppl 1): 10–17.
15. Storey CL, Hanna GG, Greystoke A. Practical implications to contemplate when considering radical therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2020; 123(Suppl 1): 28–35.
16. Puri S, Saltos A, Perez B, et al. Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(4): 31.
17. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929.
18. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24): 2342–2350.
19. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol* 2020; 15(2): 288–293.
20. Mielgo-Rubio X, Rojo F, Mezquita-Pérez L, et al. Deep diving in the PACIFIC: Practical issues in stage III non-small cell lung cancer to avoid shipwreck. *World J Clin Oncol* 2020; 11(11): 898–917.
21. Käsmann L, Eze C, Taugner J, et al. Chemoradioimmunotherapy of inoperable stage III non-small cell lung cancer: immunological rationale and current clinical trials establishing a novel multimodal strategy. *Radiat Oncol* 2020; 15(1): 167.
22. Jabbour SK, Berman AT, Decker RH, et al. Phase 1 Trial of Pembrolizumab Administered Concurrently With Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(6): 848–855.
23. 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.