

Trendy v multimodální léčbě lokálně pokročilého NSCLC

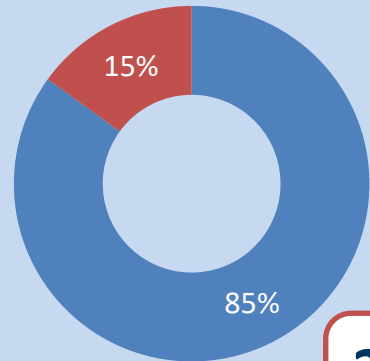
Renata Soumarová, Tereza Kohlová

FNKV

3. LF UK



Většina NSCLC je diagnostikována jako neresekabilní st. III nebo IV, které jsou spojeny se špatnou prognózou

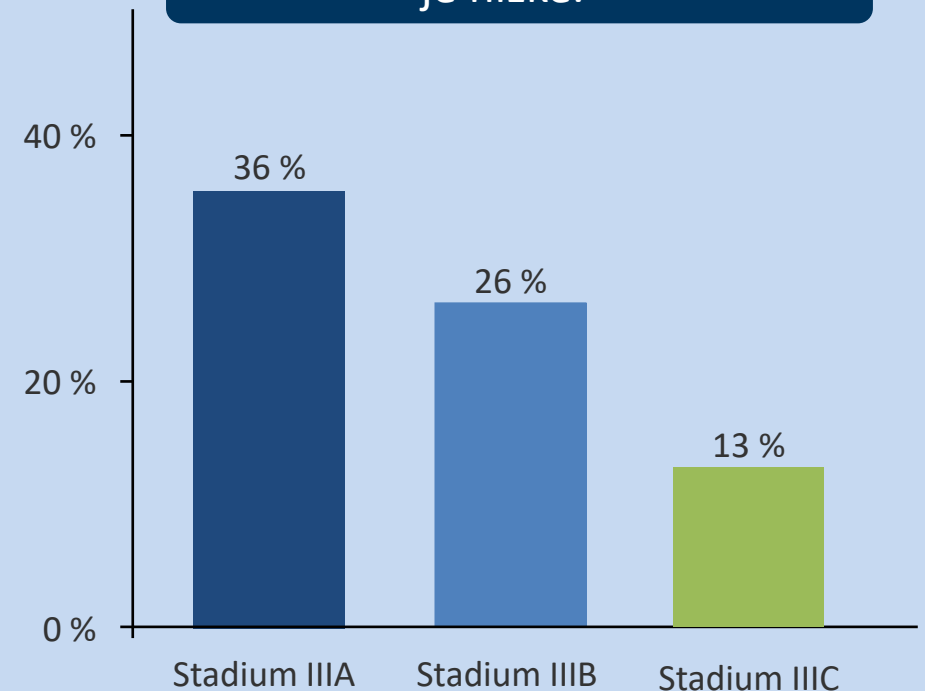


~85 % případů rakoviny plic je klasifikována jako NSCLC.¹

25–40 % pacientů s NSCLC se dostaví k lékaři s lokálně pokročilým onemocněním.²⁻⁷

Přibližně 30 % pacientů se dostaví s lokálně pokročilým onemocněním, které je neresekabilní (stadium IIIA nebo IIIB).³

Pětileté přežití u NSCLC stadia III je nízké.^{6*}

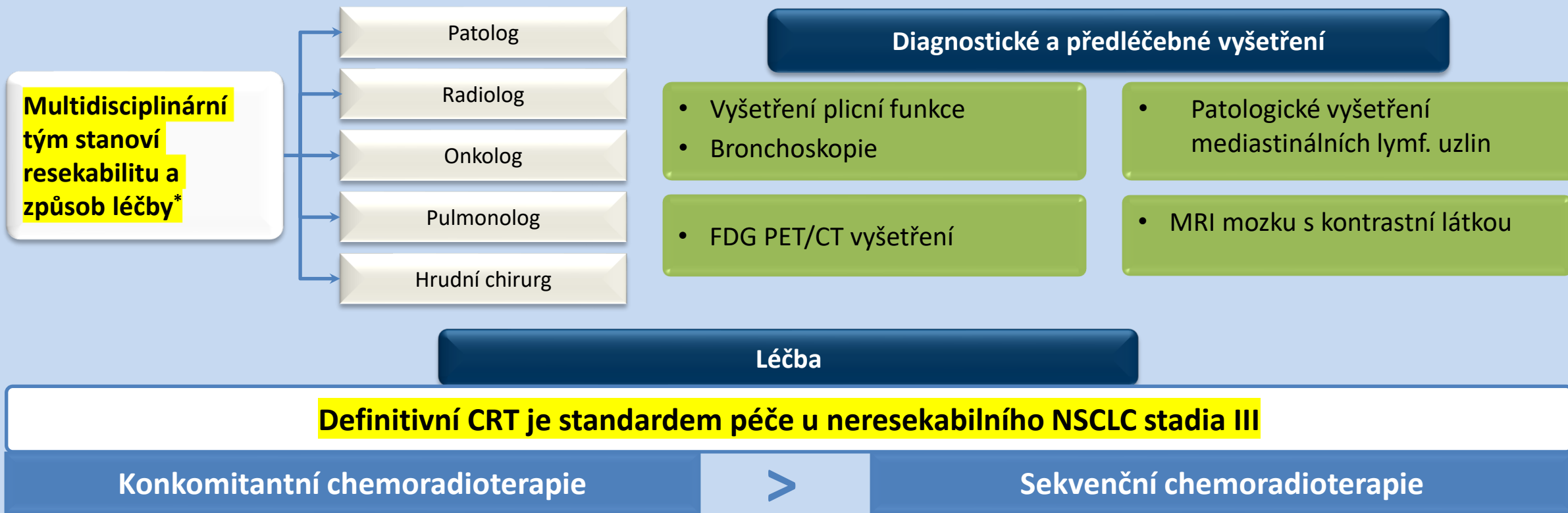


*Včetně jedinců, kteří zemřou z jiných než onkologických příčin.

NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic.

1. Zappa C and Mousa SA. *Transl Lung Cancer Res* 2016;5:288-300; 2. Provencio M, et al. *J Thorac Dis* 2011;3:197-204; 3. Scorsetti M, et al. *Radiat Oncol* 2010;5:94-102; 4. Fournel P, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:5910-5917; 5. Johnson DH. *Chest* 2000;117:1235-1265; 6. American Cancer Society. NSCLC survival rates by stage. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. Accessed November 2017; 7. Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#heading=Three>. Accessed November 2017.

Proces stagingu vyžaduje řadu diagnostických kroků a spolupráci v rámci multidisciplinárního týmu ¹



*Podle doporučených postupů NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), by stanovení resekability, chirurgického stagingu a plicní resekce mělo být provedeno hrudními chirurgy s patřičným osvědčením, kteří provádějí operace plicního karcinomu jako běžnou součást své praxe.

CRT = chemoradioterapie; CT = výpočetní tomografie;

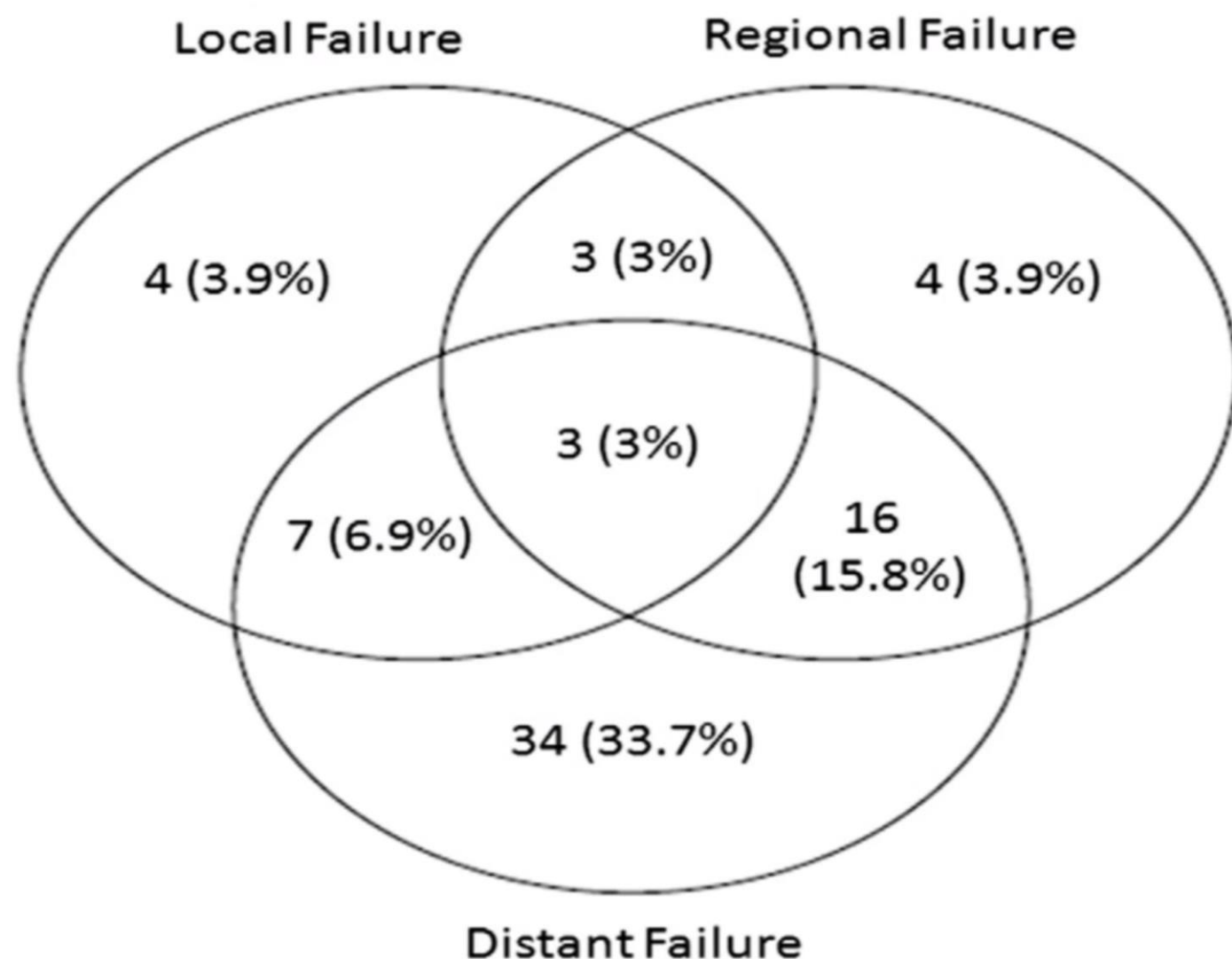
NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic;

FDG PET = pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou.

Inoperabilní NSCLC III. stádia

- NSCLC III. st. je velmi heterogenní skupinou onemocnění.
- Část nemocných je resekabilních, přibližně 30 % nemocných stadia IIIA a IIIB je neresekabilních.
- Zlatým standardem léčby u této skupiny byla doposud **konkomitantní chemoradioterapie (CHT/RT)**.
- U části nemocných s resekabilním ca st. IIIA lze uvažovat o neoadjuvantní léčbě.
- Přesto takto léčení nemocní se ve většině případů dožijí relapsu onemocnění.

Patterns of failure in LA-NSCLC



Evidence pro konkomitantní CHT/RT

- RTOG 7301 Perez 1982 prokázal zlepšení výsledků s dávkou 60 Gy ve srovnání s 40-50 Gy
- Tři následující studie ukázaly lepší výsledky s použitím CHT ve srovnání se samostatnou RT – sekvenční podání (*Dillman CALGB JNCI 1996, Sause RTOG/ECOG JNCI 1995, LeChevalier JNCI 1991*)
- Další studie ukázaly lepší výsledky s konkomitantní CHT/RT (*Curran RTOG 9410, Furuse JCO 1999, Furnel JCO 2005*)

Řada studií prokázala přínos konkomitantní chemoradioterapie vs. samostatné RT u neresekabilního NSCLC stadia III

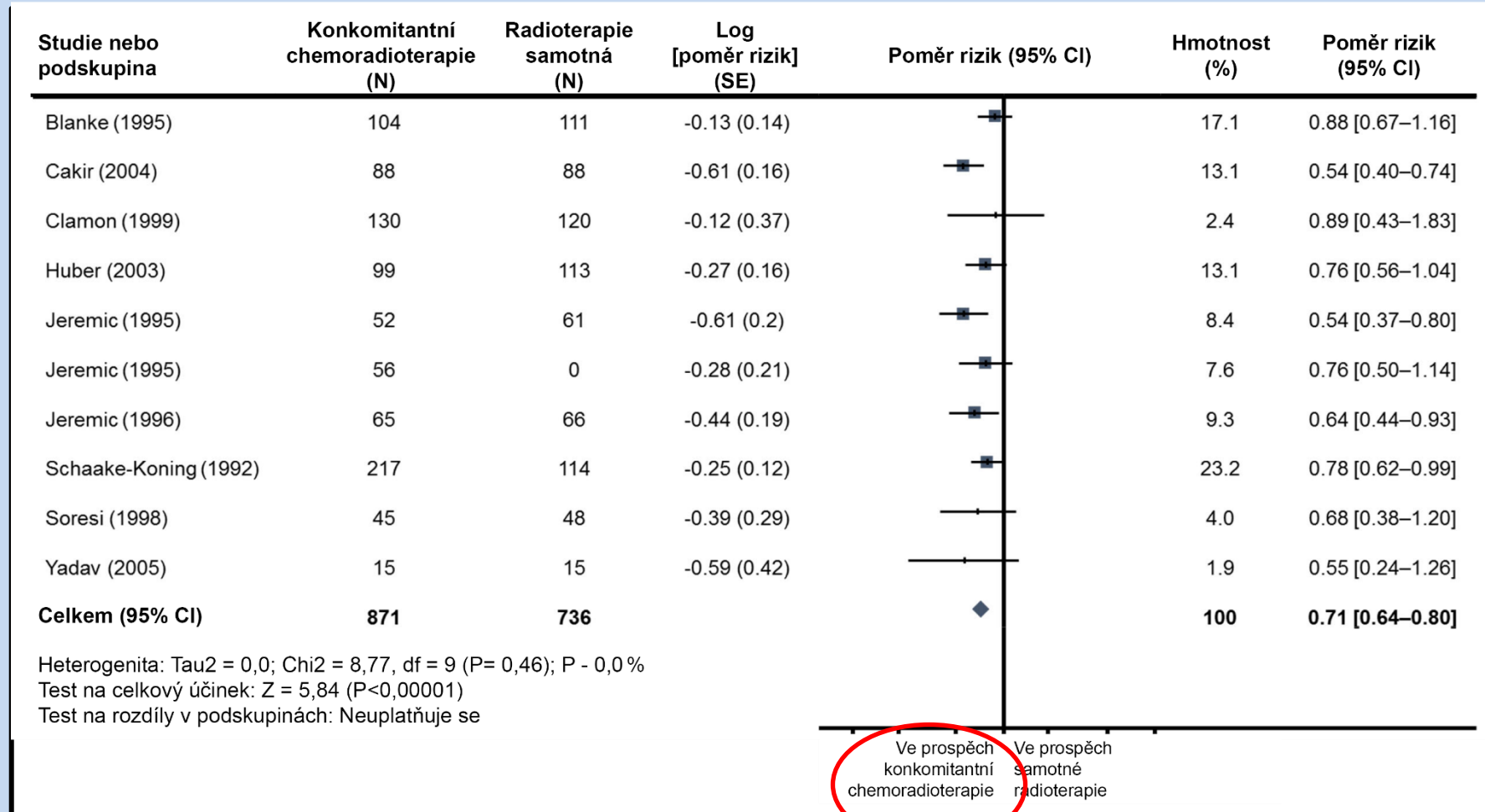
Příklady klinických studií, které pomohly ustavit konkomitantní chemoradioterapii jako standardní péči u neresekabilního NSCLC stadia III.¹⁻⁴

Konkomitantní chemoradioterapie vs. samotná radioterapie¹

Studie (počet pacientů)	Léčba	Tříleté přežití (%)	Hodnota <i>P</i>
EORTC (1992) ² (N=331)	Cisplatina jednou denně Cisplatina jednou týdně TRT	16 % 13 % 2 %	0,009
Jeremic et al. (1995) ³ (N=169)	Hyperfrakcionovaná TRT Hyperfrakcionovaná TRT s CB/etoposidem Hyperfrakcionovaná TRT s CB/etoposidem	6,6 % 23 % 16 %	0,0024
Jeremic et al. (1996) ⁴ (N=131)	Hyperfrakcionovaná TRT Hyperfrakcionovaná TRT s CB/etoposidem	9 % 23 %	0,021

Hyperfrakcionovaná radioterapie je léčba, při které je celková dávka záření rozdělena na malé dávky a léčba se podává více než jednou denně. Hyperfrakcionovaná radioterapie se podává ve stejném časovém období (dny nebo týdny) jako standardní radioterapie.

Metaanalýzy potvrdily přínos konkomitantní chemoradioterapie z hlediska přežití u NSCLC stadia III

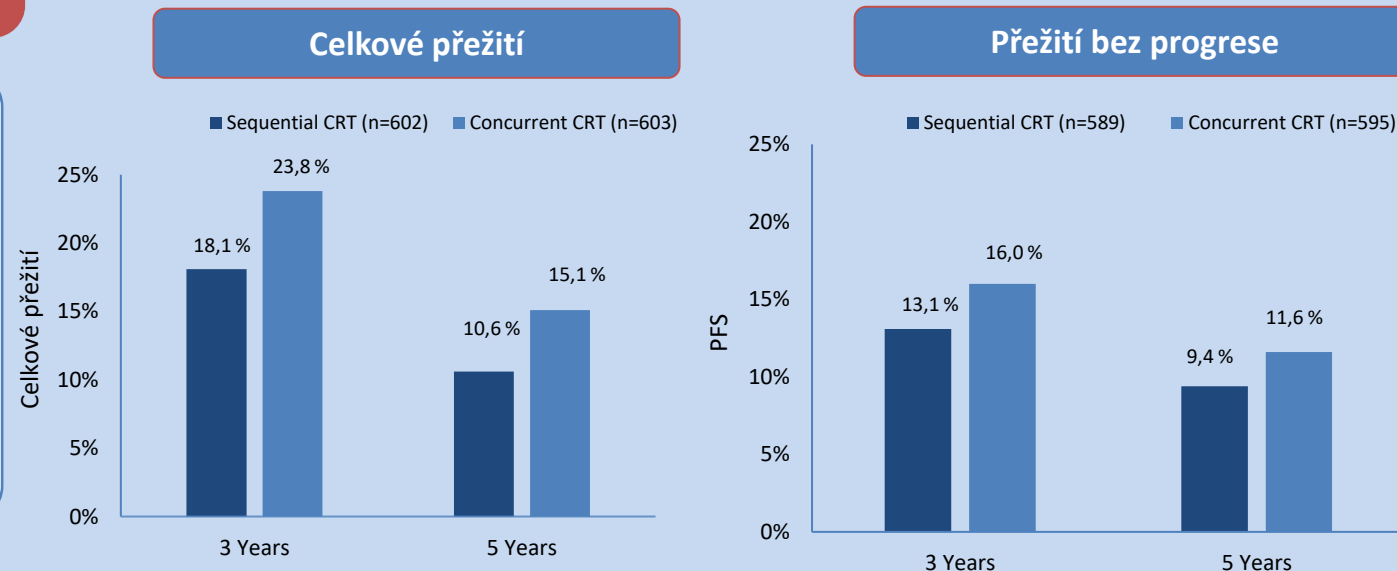


Konkomitantní chemoradioterapie poskytuje pacientům větší klinický přínos než sekvenční léčba

Retrospektivní srovnání mezi sekvenční a konkomitantní CRT na jednom pracovišti v letech 2003-2010¹

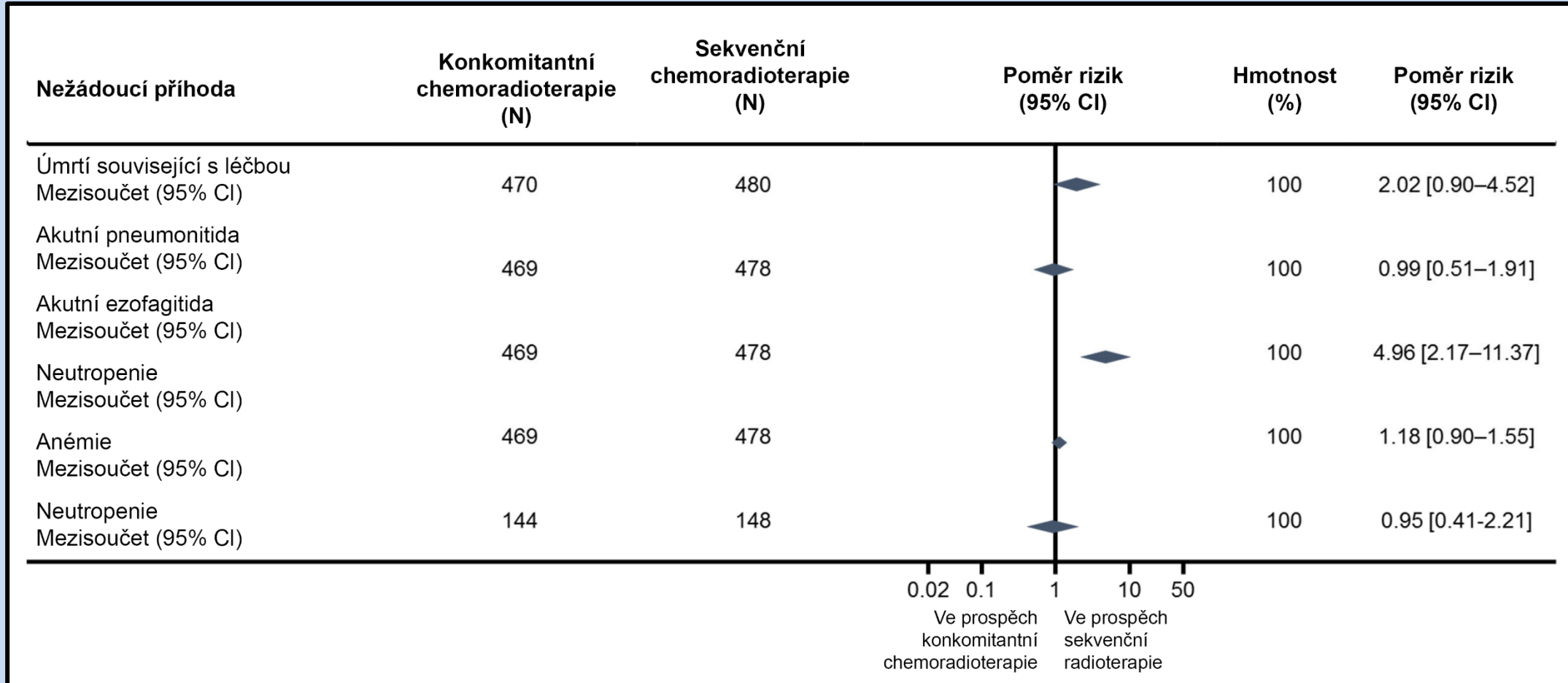
- **Výsledky u sekvenční CRT (n=90)**
 - Medián OS: 17,4 měsíců
 - Pětiletá míra přežití: 17 %
- **Výsledky u konkomitantní CRT (n=190)**
 - Medián OS: 18,6 měsíců
 - Pětiletá míra přežití: 19 %

Metaanalýza 6 randomizovaných studií (n = 1205) přímo porovnávající sekvenční a konkomitantní CRT²



U pacientů, u nichž není možná konkomitantní CRT (např. oslabení pacienti), je vhodnou alternativou sekvenční chemoterapie následovaná definitivní radioterapií.³

Zvýšená toxicita při konkomitantní chemoradioterapii ve srovnání se sekvenční chemoradioterapií

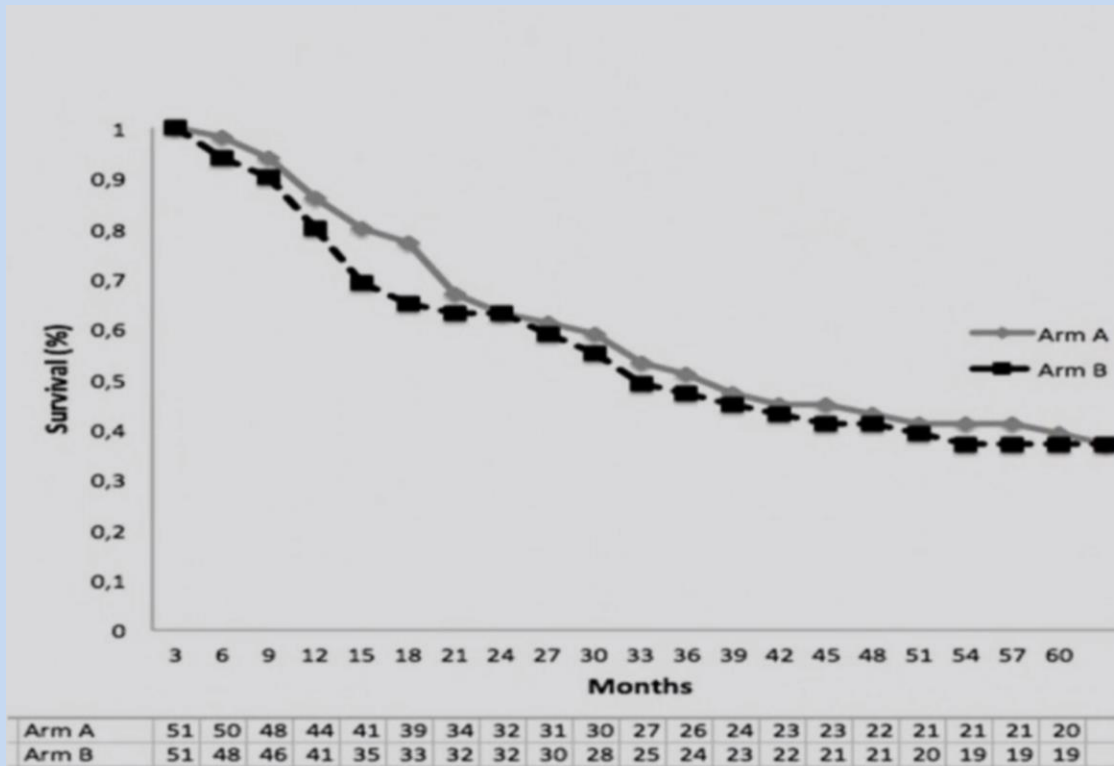


Strategie zlepšení výsledků

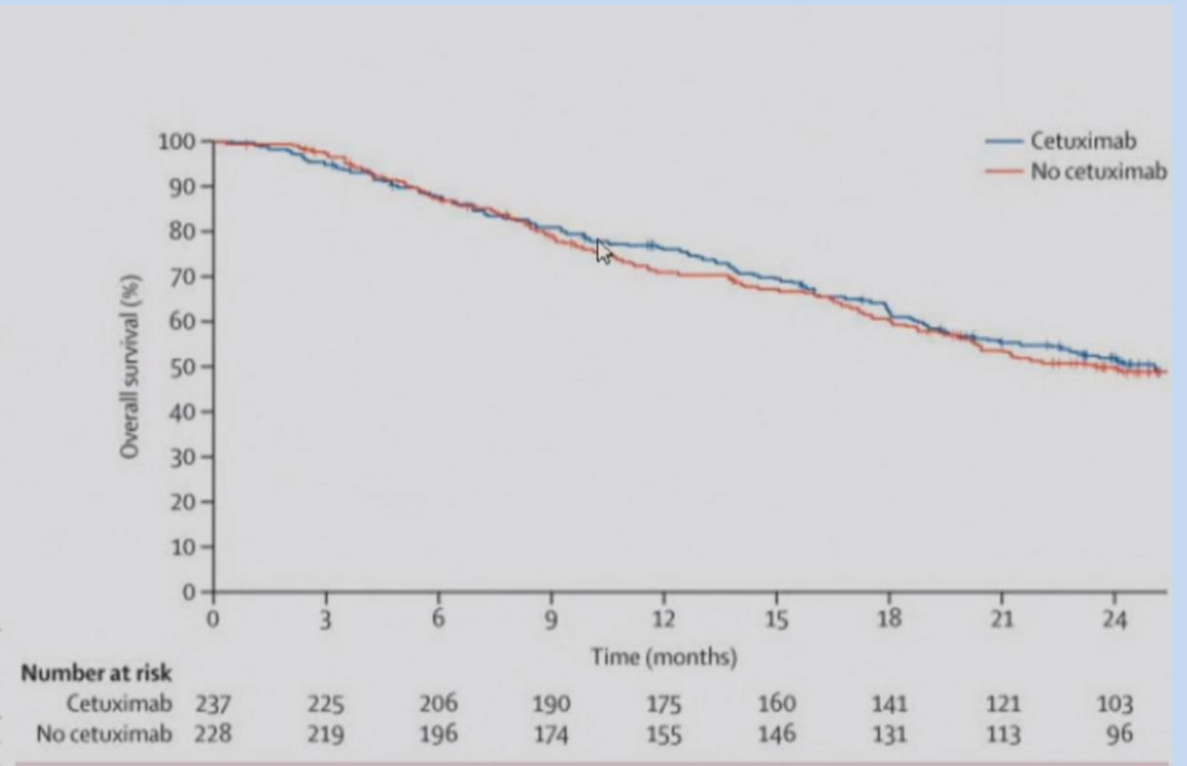
1. kombinace cytostatik

- jako nejlepší se jeví „doublet“ s platinovým derivátem.
- Práce srovnávající radikální radioterapii a režim cisplatina s etoposidem (EP) s radioterapií a karboplatinou a paklitaxelem (PC) prokázala superioritu prvně jmenovaného. Medián celkového přežití s cisplatinou byl signifikantně vyšší (23,3 m. vs. 20,7 m.).
- režim EP je však zatížen vyšší morbiditou

Konkomitance s cetuximabem



Walraven et al. *Radiother Oncol* 2016;118:442-6.

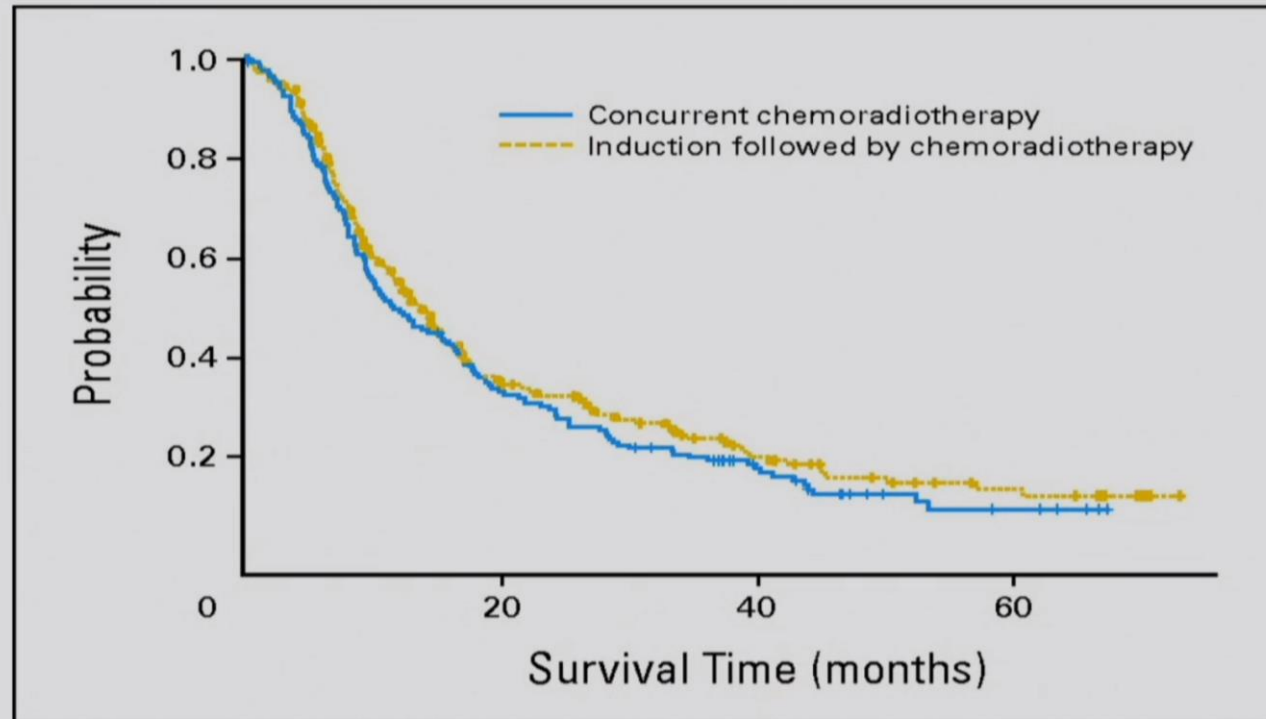


Bradley et al. *Lancet Oncol* . 2015;16:187-199

Strategie zlepšení výsledků

2. indukční CHT

Induction carboplatin+paclitaxel

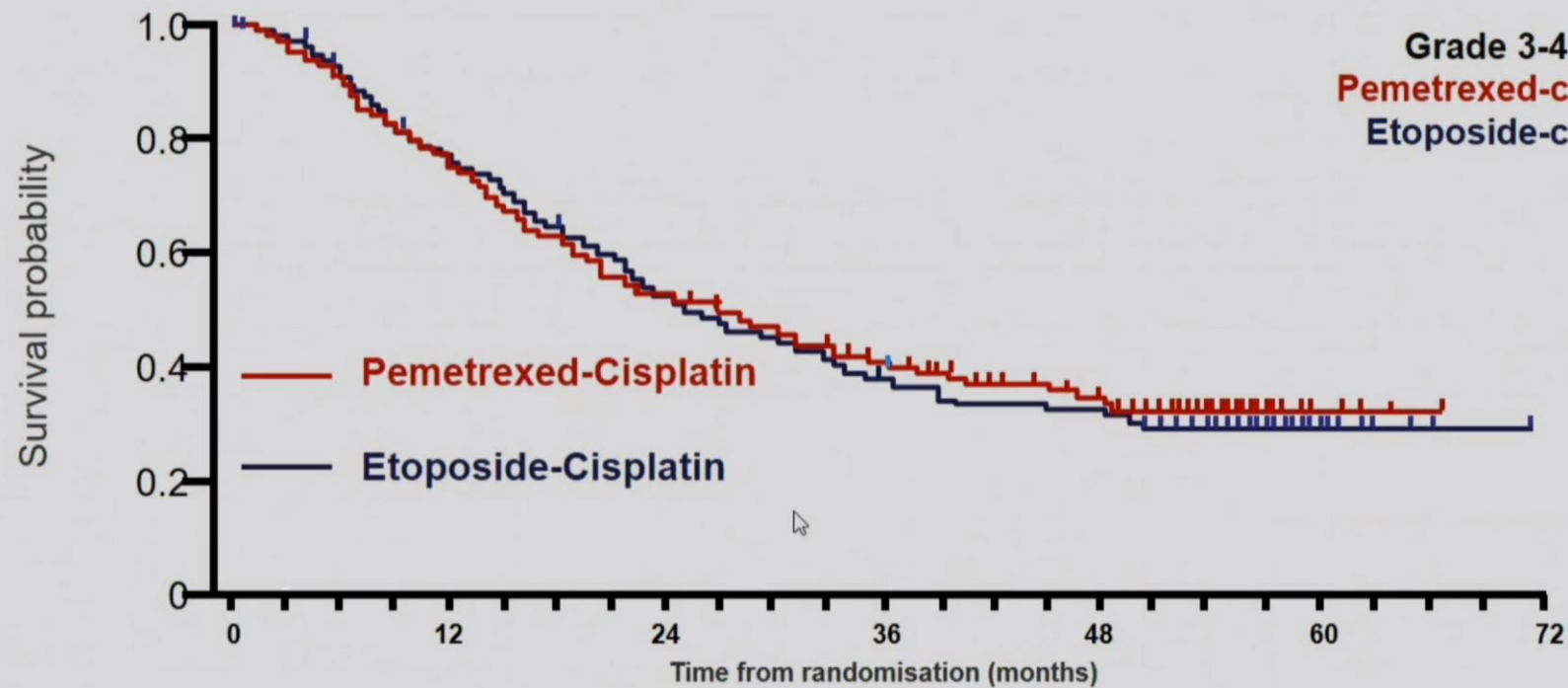


Strategie zlepšení výsledků

3. konsolidační systémová léčba po konkomitantní CHT/RT.

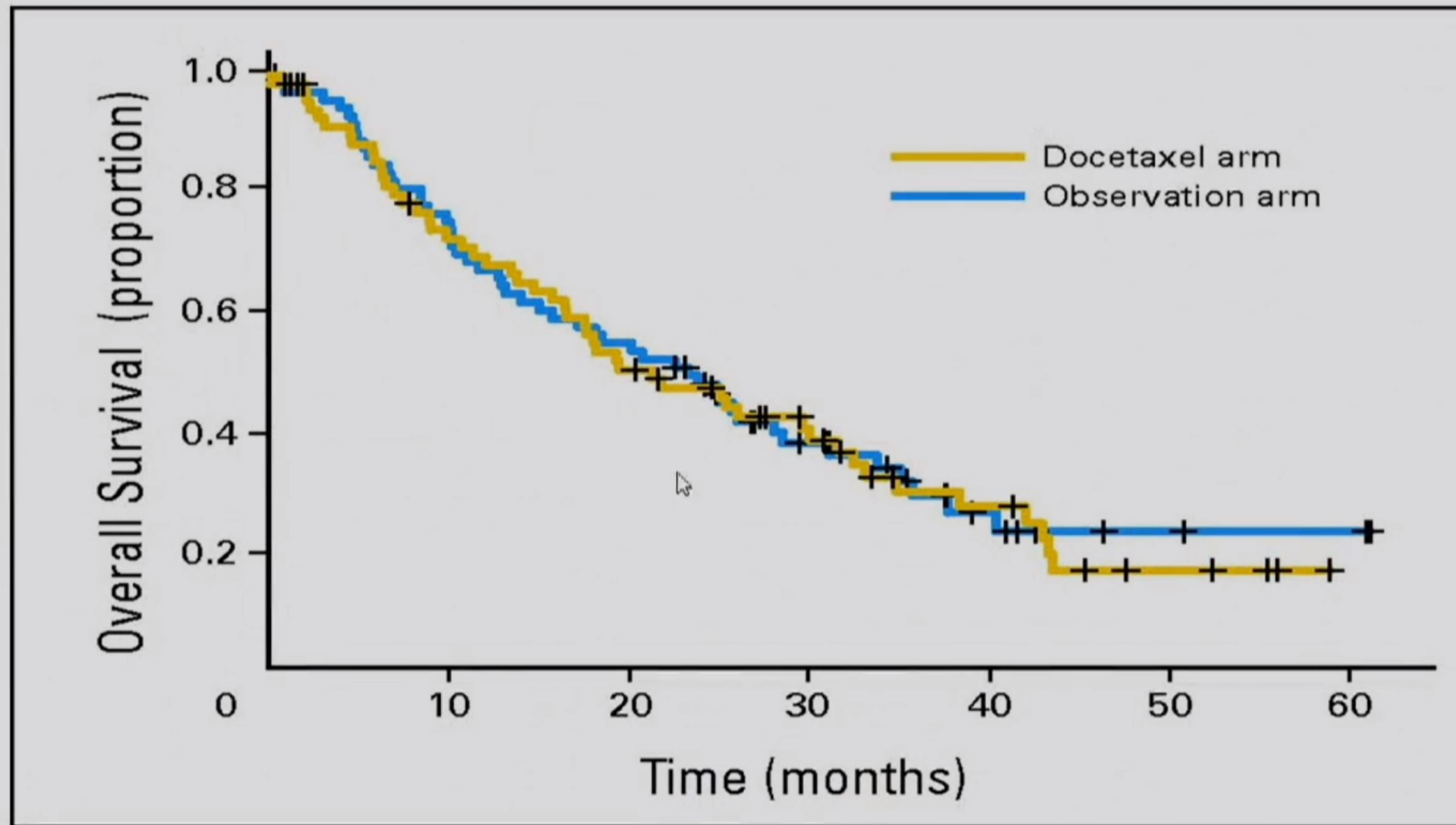
- Studie PROCLAIM srovnávala kombinaci pemetrexed s cisplatinou podanou současně s radioterapií a konsolidační aplikaci pemetrexedu s režimem cisplatina etoposid. Kombinace s pemetrexedem nebyla účinnější a studie byla předčasně uzavřena.
- RTOG 0617 přidání cetuximabu jako konsolidační léčby nevedlo ke zlepšení výsledků, ale naopak ke zhoršení toxicity.

Studie PROCLAIM – konkomitantní CHT u neskvamózního NSCLC



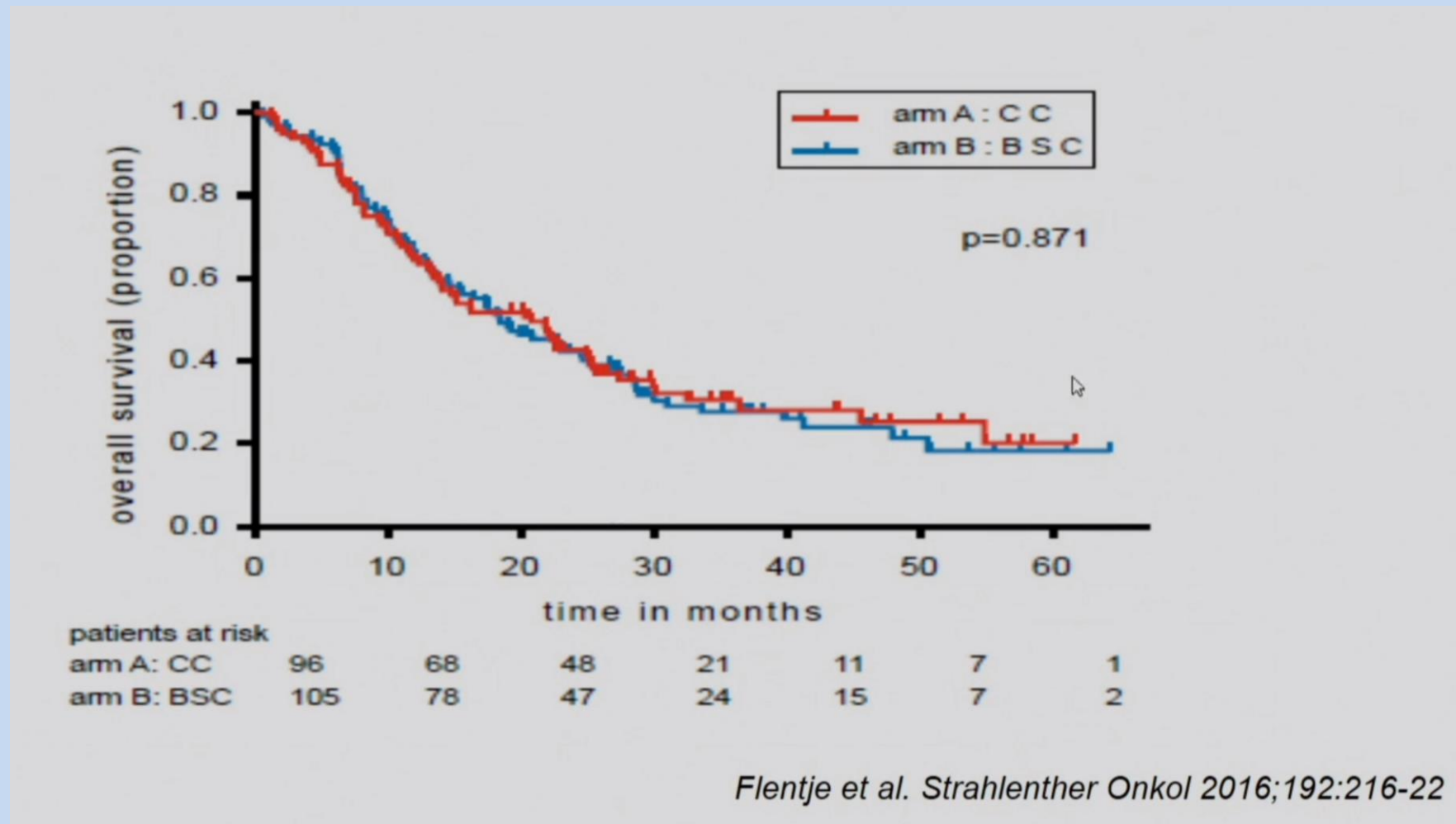
301	282	268	239	221	194	178	157	145	126	98	75	67	56	46	42	33	25	19	14	10	3	1	0	0
297	278	262	232	216	201	179	164	140	113	97	82	69	56	49	46	31	26	22	16	10	6	3	1	0

Konsolidační terapie s docetaxelem

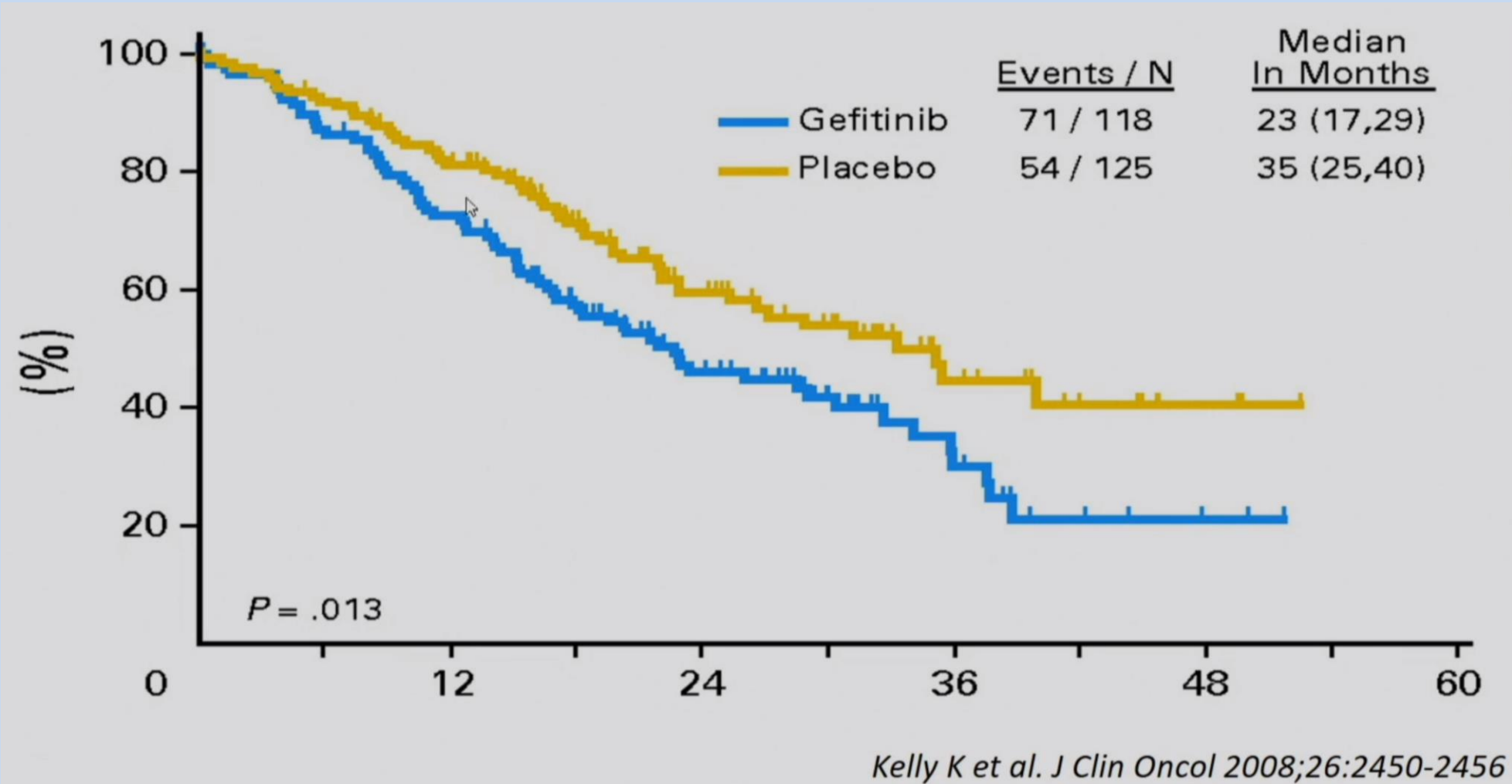


Hanna et al. J Clin Oncol. 2008;26:5755-60

Konsolidační terapie s vinorelbinem a cisplatinou



Konsolidační terapie s gefitinibem



Studie za posledních 10 let nedokázaly modifikovat ani zlepšit konkomitantní chemoradioterapii jako standard péče u pacientů s neresekabilním NSCLC stadia III

Studie (datum uveřejnění)	Léčebná ramena	Populace pacientů	Ukazatele		Závěr
			PFS	OS	
CALGB 39801 (2007) ²	<ul style="list-style-type: none"> Rameno A: CRT s karboplatinou AUC 2 a paklitaxel 50 mg/m² Rameno B: Dva cykly karboplatiny AUC 6 a paklitaxel 200 mg/m² a konkomitantní CRT 	Stadium III neresekabilní (N = 366)	Medián PFS: <ul style="list-style-type: none"> Rameno A: 7 měsíců Rameno B: 8 měsíců 	Medián OS: <ul style="list-style-type: none"> Rameno A: 12 měsíců Rameno B: 14 měsíců 	Indukční terapie před konkomitantní CRT zvýšila toxicitu a neprodloužila přežití oproti CRT samotné.
HOG/USO (2008) ³	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatina 50 mg/m² a etoposid 50 mg/m² následovaný radioterapií Pacienti bez progresse byli nahodile přiděleni k léčbě docetaxelem 75 mg/m² vs. observace. 	Stadium III neresekabilní (N = 203)	Žádný signifikantní rozdíl v PFS mezi oběma rameny (P = 0,960)	Medián OS: <ul style="list-style-type: none"> Observe: 23.2 měsíců Docetaxel: 21.2 měsíců (P = 0.883) 	Konsolidační léčba docetaxelem zvýšila toxicitu a nezlepšila přežití oproti samotné CRT.
SWOG S0023 (2008) ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Úvodní kohorta: Cisplatina 50 mg/m², etoposid 50 mg/m², konkomitantní hrudní ozařování následované docetaxelem 75 mg/m² Gefitinib 250 mg versus placebo 	Neléčení pacienti stadium III (N = 672)	Medián PFS: <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 8,3 měsíců Placebo: 11,7 měsíců 	Medián OS: <ul style="list-style-type: none"> Gefitinib: 23 měsíců Placebo: 35 měsíců 	Přidání konsolidační léčby gefitinibem v neselektované populaci pacientů zkrátilo dobu přežití oproti kontrolnímu rameni.

Studie za posledních 10 let nedokázaly modifikovat ani zlepšit konkomitantní chemoradioterapii jako standard péče u pacientů s neresekabilním NSCLC stadia III

Studie (datum uveřejnění)	Léčebná ramena	Populace pacientů	Ukazatele		Závěr
			PFS	OS	
KCSG-LU05-04 (2015) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Observační rameno: Konkomitantní CRT (cCRT) samotná • Konsolidační rameno: cCRT plus docetaxel a cisplatina 	Inoperabilní stadium IIIA nebo IIIB (N = 459)	Medián PFS: <ul style="list-style-type: none"> • Konsolidační rameno: 8,1 měsíců • Observační rameno: 9,1 měsíců • (P = 0,36) 	Medián OS: <ul style="list-style-type: none"> • Konsolidační rameno: 21,8 měsíců • Observační rameno: 20,6 měsíců • (P = 0.44) 	Konsolidace docetaxelem a cisplatinou neprodloužila přežití po přidání k CRT.
RTOG 0617 (2015) ²	<ul style="list-style-type: none"> • Nahodile přiřazení k léčbě <ul style="list-style-type: none"> ○ CRT (60 Gy) ○ CRT (74 Gy) ○ CRT (60 Gy) plus cetuximab ○ CRT (74 Gy) plus cetuximab 	Neléčení pacienti stadium III (N = 544)	Medián PFS: <ul style="list-style-type: none"> • CRT (60 Gy): 11,8 měsíců • CRT (74 Gy): 9,8 měsíců • CRT (60 Gy) s cetuximabem: 10,8 měsíců • CRT (74 Gy) s cetuximabem: 10,7 měsíců 	Medián OS: <ul style="list-style-type: none"> • CRT (60 Gy): 28,7 měsíců • CRT (74 Gy): 20,3 měsíců • CRT (60 Gy) s cetuximabem: 25 měsíců • CRT (74 Gy) s cetuximabem: 24 měsíců 	Přidání cetuximabu ke konkomitantní CRT neprodloužilo přežití oproti konkomitantní CRT samotné.
CALGB 30605 (2015) ³	<ul style="list-style-type: none"> • Karboplatina, nab-paklitaxel 100 mg/m² následované erlotinibem 150 mg s CRT 	stadium IIIA nebo IIIB neresekabilní (N = 75)	Medián PFS: <ul style="list-style-type: none"> • 11 měsíců 	Medián OS: <ul style="list-style-type: none"> • 17 měsíců 	Přidání erlotinibu k RT neposkytlo žádný významný přínos z hlediska přežití oproti samotné RT po indukční CT.

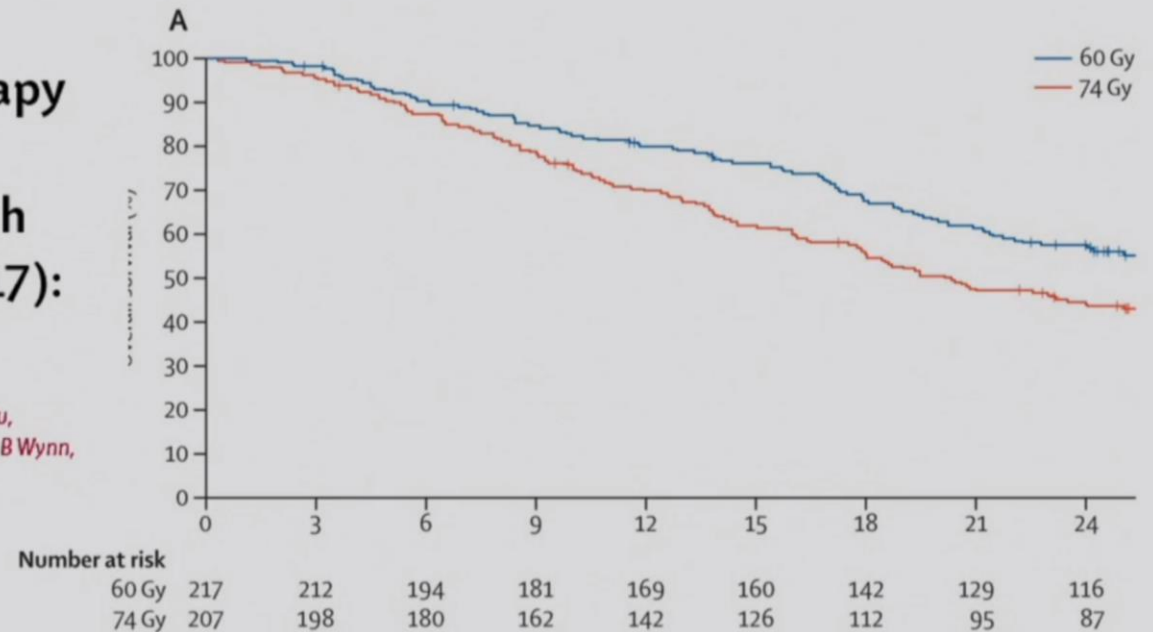
Strategie zlepšení výsledků

4. Eskalace dávky záření

- Předpoklad lepších výsledků v případě eskalace dávky záření se však zcela nepotvrdil ve studii RTOG 0617. 74 Gy (2 Gy/frakci) nezlepšilo celkové přežití se srovnání s 60 Gy.
- Práce z National Cancer Database (NCDB) z roku 2016. S lepším přežitím byla spojena aplikovaná dávka vyšší než 60 Gy (2 Gy/fr.). Další zvyšování nad 70 Gy už ale zlepšení nepřineslo.

Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study

Jeffrey D Bradley, Rebecca Paulus, Ritsuko Komaki, Gregory Masters, George Blumenschein, Steven Schild, Jeffrey Bogart, Chen Hu, Kenneth Forster, Anthony Magliocco, Vivek Kavadi, Yolanda I Garces, Samir Narayan, Puneeth Iyengar, Cliff Robinson, Raymond B Wynn, Christopher Koprowski, Joanne Meng, Jonathan Beitler, Rakesh Gaur, Walter Curran Jr, Hak Choy



Bradley et al. *Lancet Oncol* . 2015 16: 187

For 40 years and still 60 Gy/30 fractions constitutes standard dose in stage III NSCLC

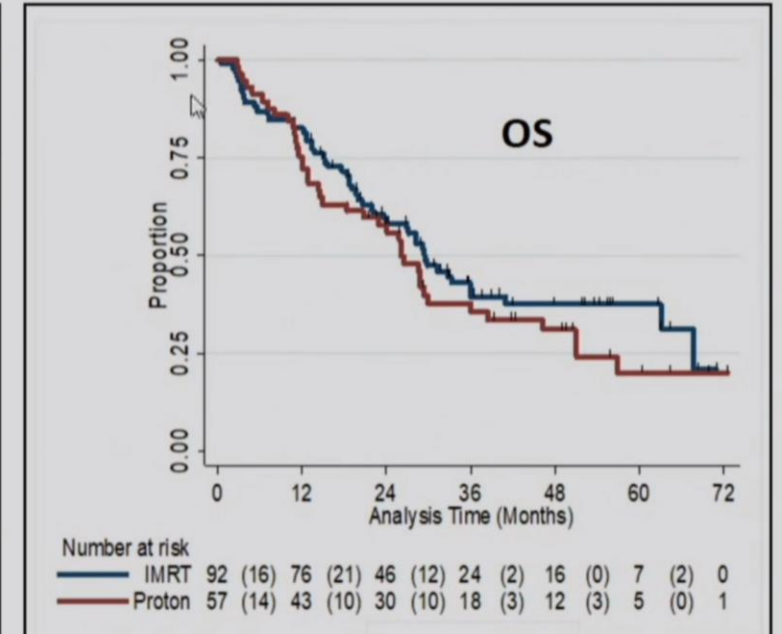
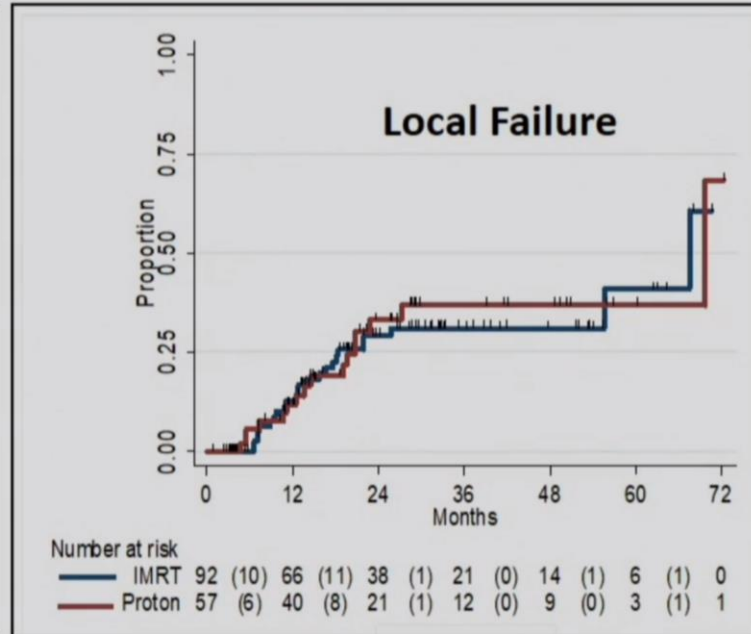
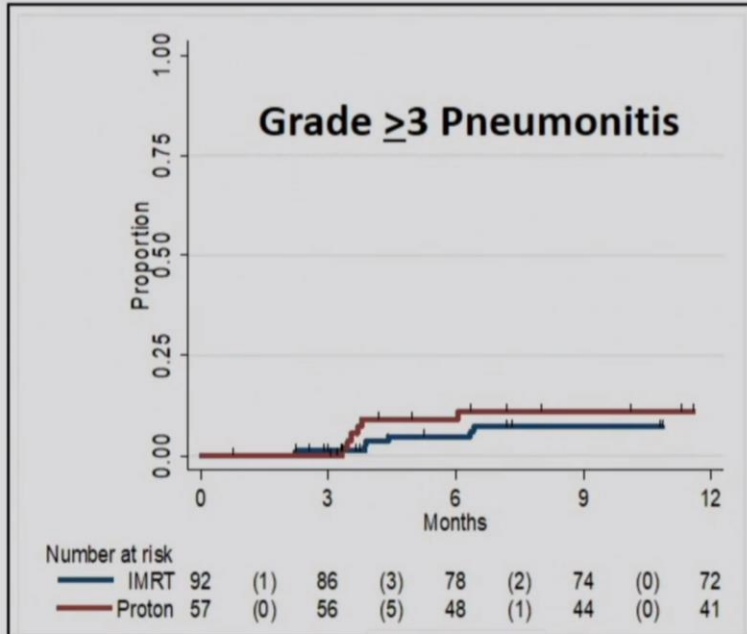
Technika RT

- V roce 2018 byla publikovaná práce Liao a kol., která randomizovala pac. mezi IMRT a protonovou RT. Selhání terapie ve 12 m. byla nesignifikantně horší po protonové RT (21.1 vs 17.4% po fotonové RT). Střední dávka na srdce byla nižší u protonové RT, ale zatím se to neodráží ve výsledcích.

Liao Z et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol (2018)

- Protonová RT teoreticky může minimalizovat dávky na kritické orgány – srdce, plíce, jícn. Zda-li se teoretické předpoklady transformují v klinický benefit osvětlí studie RTOG 1308.

IMRT vs. Proton Therapy



Příklad tolerančních dávek na kritické orgány

Organ at risk tolerance doses and target volume dose criteria

Organ at risk

Spinal cord PRV

Lungs (excluding gross tumour volume)

Brachial plexus PRV

Proximal bronchial tree and great vessels PRV

Target volume

Clinical target volume

Planning target volume (or PTV85% if there was overlap between the planning target volume and a serial organ at risk)

Tolerance dose

<50 Gy to 1 cm³

Mean lung dose 20 Gy

<66 Gy to 1 cm³

<75.1 Gy to 1 cm³

Dose objective

Minimum dose to 1 cm³ >90% of prescribed dose

D_{95% (volume)} >95% of prescribed dose

Maximum dose to 1 cm³ <107%

Minimum dose to 1 cm³ >80% of prescribed dose

D_{95% (volume)} >90% of prescribed dose

Maximum dose to 1 cm³ <107%

PRV, planning organ at risk volume.

V20 < 35-30% - objem plic bez PTV, které obdrží 20 Gy

Základní principy pro použití RT

- Rutinní integrace 4D CT a PET pro plánování RT
- Přesnost výpočtu dávky
- Přesné zobrazení a verifikace na ozařovači (IGRT)



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



EORTC recommendations

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer



Dirk De Ruysscher^{a,b,*}, Corinne Faivre-Finn^c, Ditte Moeller^d, Ursula Nestle^{e,f}, Coen W. Hurkmans^g, Cécile Le Péchoux^h, José Belderbosⁱ, Matthias Guckenberger^j, Suresh Senan^k,
on behalf of the Lung Group and the Radiation Oncology Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

^a Maastricht University Medical Center+, Department of Radiation Oncology (Maastricht Clinic), GROW Research Institute, The Netherlands; ^b KU Leuven, Radiation Oncology, Belgium; ^c Division of Cancer Sciences University of Manchester, Christie NHS Foundation Trust, UK; ^d Aarhus University Hospital, Department of Oncology, Denmark; ^e Freiburg University Medical Center (DKTK partner site), Department of Radiation Oncology; ^f Department of Radiation Oncology, Kliniken Maria Hilf, Moenchengladbach, Germany; ^g Catharina Hospital, Department of Radiation Oncology, Eindhoven, The Netherlands; ^h Gustave Roussy, Department of Radiation Oncology, Villejuif, France; ⁱ Netherlands Cancer Institute, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, The Netherlands; ^j University Hospital Zurich, Department of Radiation Oncology, Switzerland; ^k VU University Medical Center, Department of Radiation Oncology, Amsterdam, The Netherlands

Strategie zlepšení výsledků

5. kombinace radioterapie s imunoterapií

- Myšlenka to není nová, ale k dispozici jsou nové léky, tzv. check point inhibitory.

Immune-checkpoint blockade

References	Phase	NSCLC setting (accrual)	Immunotherapy	Radiotherapy	Design	Primary outcome
IMMUNE CHECKPOINT BLOCKADE						
Antonia et al. (31) (PACIFIC)	III	Stage III, unresectable (N = 713)	Durva	54–66 Gy, concurrently with CT	<ul style="list-style-type: none"> CRT > durva CRT > placebo 	Median OS NR vs. 28.7 m (HR 0.68; $p = 0.0025$); median PFS 17.2 vs. 5.6 m (HR 0.51)
Durm et al. (54)	II	Stage III, unresectable, CR/PR/SD after CRT (N=92)	Pembro	59–66.6 Gy, concurrently with CT	CRT > pembro	Median TMDD 22.4 m (95% CI 17.9-NR)
Lin et al. (55) (DETERRED)	II	Stage III, unresectable (N = 40)	Atezo	60–66 Gy/30–33 fx, concurrently with CT	<ul style="list-style-type: none"> CRT > CT + atezo CRT + atezo > CT + atezo 	\geq G3 atezo-related toxicity in 6 pts; G5 TE fistula ($n = 1$). G3 radiation pneumonitis ($n = 1$)
Peters et al. (56, 57) (NICOLAS)	IA/II	Stage III, unresectable (N = 79)	Nivo	<ul style="list-style-type: none"> 66 Gy/33 fx, concurrently with CT 66 Gy/24 fx, sequentially after CT 	CRT + nivo > nivo	No \geq G3 post-RT pneumonitis, 1-year PFS 50%

Sequential

Durvalumab
Pembrolizumab

Concurrent

Atezolizumab
Nivolumab

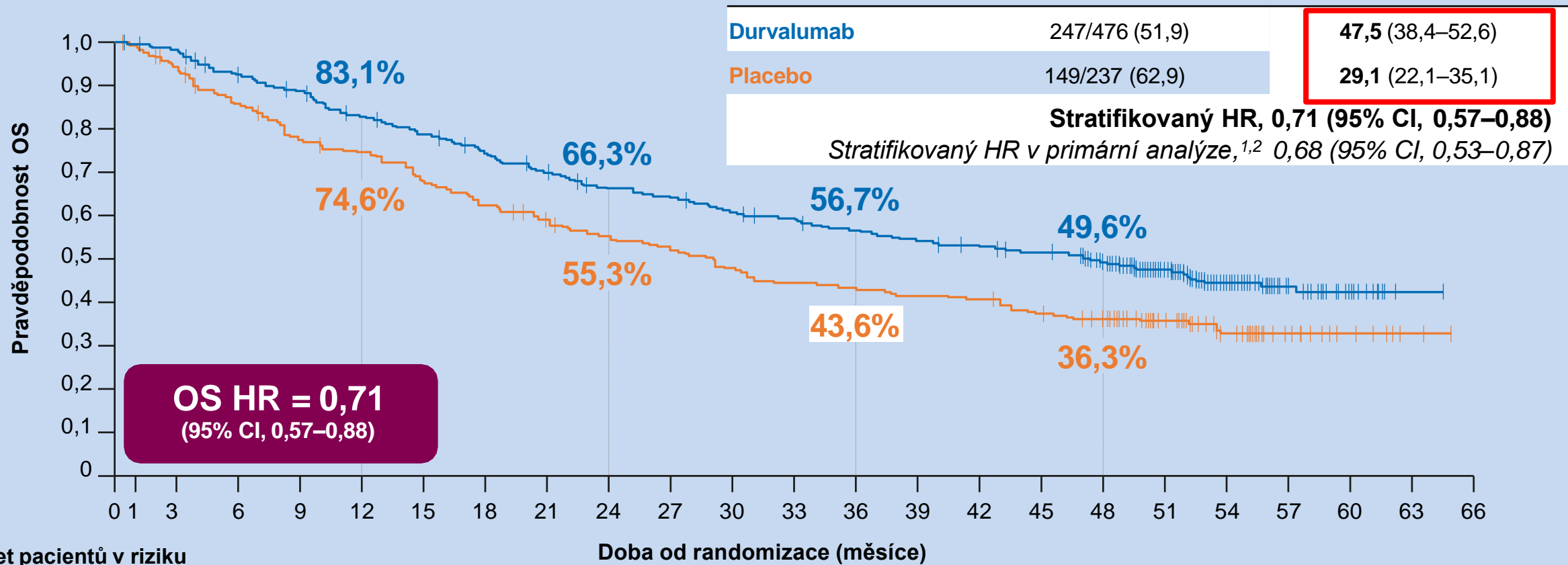
Konsolidační terapie s durvalumabem – studie PACIFIC

Aktualizované OS (ITT)

Aktualizované výsledky hodnocení OS a PFS ve studii PACIFIC, provedené v odstupu ~4 roků od randomizace posledního zařazeného pacienta, včetně prvního odhadu mediánu OS v léčebné skupině durvalumabu

Počet událostí / Celkový počet pacientů (%)

Medián OS (95% CI), měsíce



Strategie st. IIIA N2 NSCLC

- 20 % NSCLC
- Definitivní konkomitantní CHT/RT zůstává standardem léčby
- U potenciálně resektabilních III A (N2) může být alternativou indukční terapie před chir. výkonem

Majem M. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. Clinical and Translational Oncology 2019



Indukční terapie?

- Ve studii Intergroup 0139 bylo zařazeno 400 pac. s konkomitantní CHT/RT. Byli randomizováni do ramene s operací nebo dokončení RT. Použití chirurgie nebylo spojeno se zlepšením přežití (5-OS 27% vs. 20%).

Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379

- EORTC 08941 studie také neprokázala rozdíl v OS u pac. s indukční CHT a RT nebo operací. Obě skupiny (RT vs. CH) měly podobné PFS. Pouze ale 50% pac. s operací mělo kompletní resekci.

van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442



Indukční terapie?

- Neexistují prospektivní studie, které by potvrdily benefit operace

Faktory, které mohou vést k úvaze o operaci po indukční terapii

- Postižení pouze jedné stanice N2 do <3 cm před indukční léčbou,
- Nutnost použití lobektomie ne pneumonektomie,
- Odpověď na indukční terapii



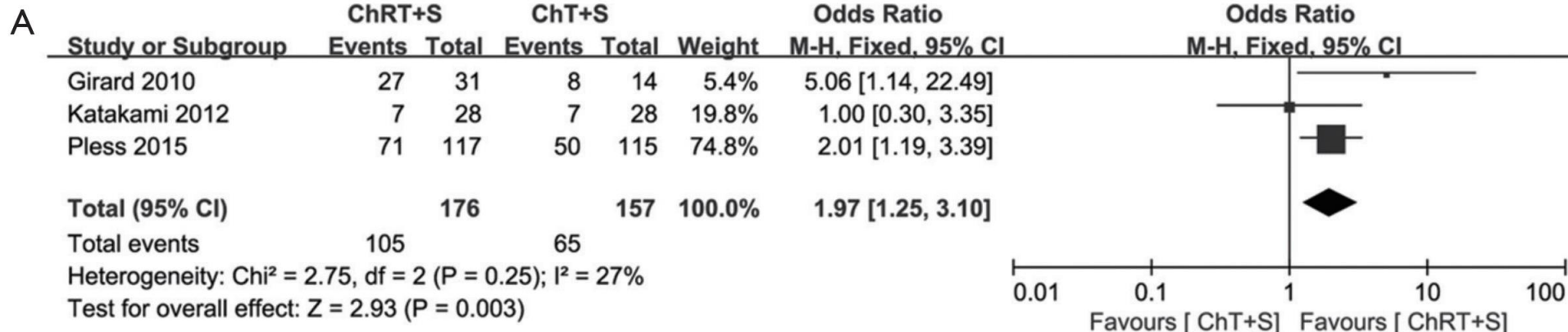
Indukční terapie

- Studie fáze III srovnávající CHT/RT vs. CHT u pac. IIIA (N2) neukázaly benefit přidání RT

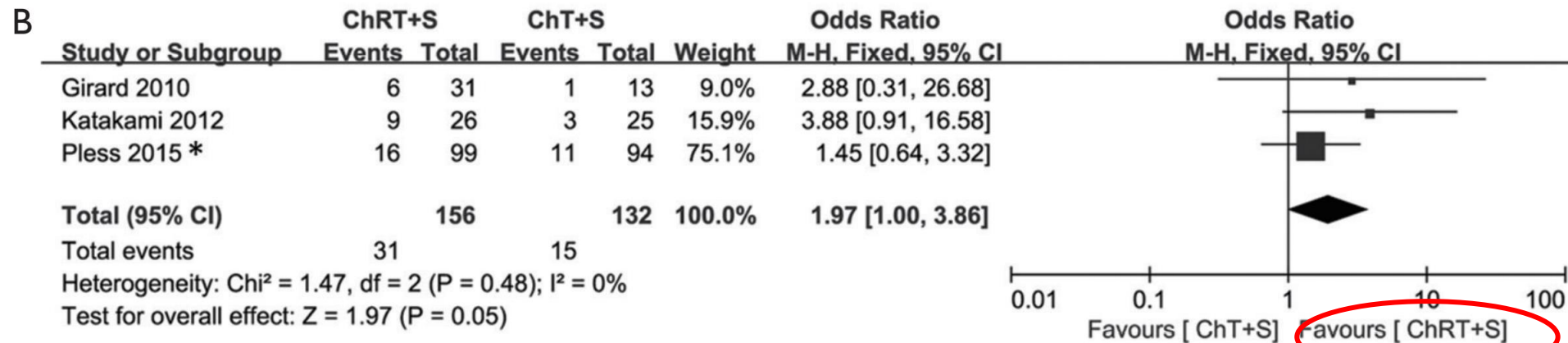
Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. Lancet 2015; 386:1049-56.



Metaanalýza: indukční CHT vs CHT/RT (A) ORR; (B) pCR mediastinálních uzlin



Mediastinální
downstaging je
spojen s lepší
prognózou



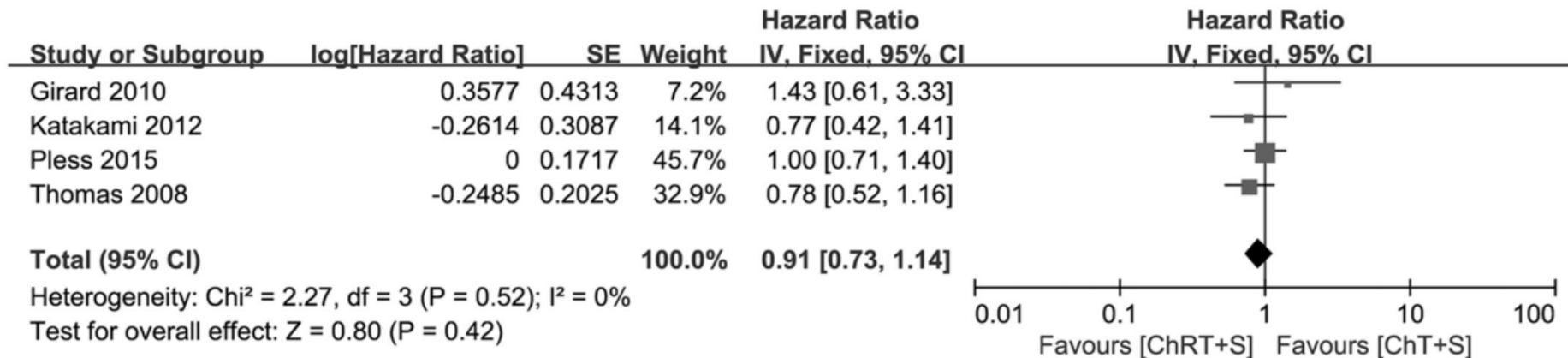
Tong S. et al. Induction chemoradiotherapy versus induction chemotherapy for potentially resectable stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis 2018;10(4):2428-2436



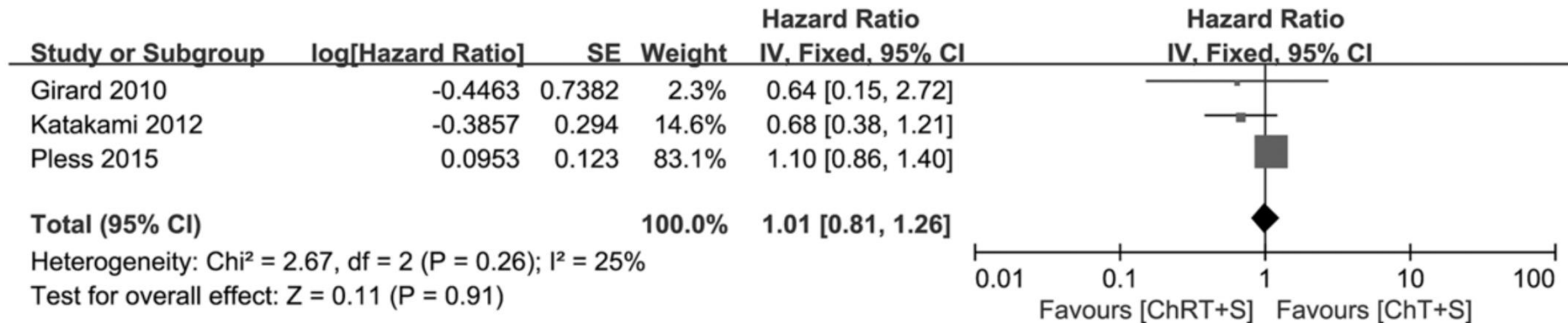
OS a PFS

- Bez rozdílu v OS (A)
- Bez rozdílu v PFS (B)

A



B



Adjuvantní léčba (CHT) po indukční terapii

- Neexistují data podporující použití adjuvantní CHT po indukční terapii a operaci u st. IIIA-N2 NSCLC.
- Proto by podávání CHT mělo být zváženo u každého pac. na základě patol. nálezu a odpovědi.

Majem M. Multidisciplinary consensus statement on the clinical management of patients with stage III non-small cell lung cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2019.

- Adjuvantní terapie je spojena s lepším OS u pacientů s yp stage II po chemoradioterapii.

Shin, Sumin, et al. Adjuvant therapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer after neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12.5: 2602



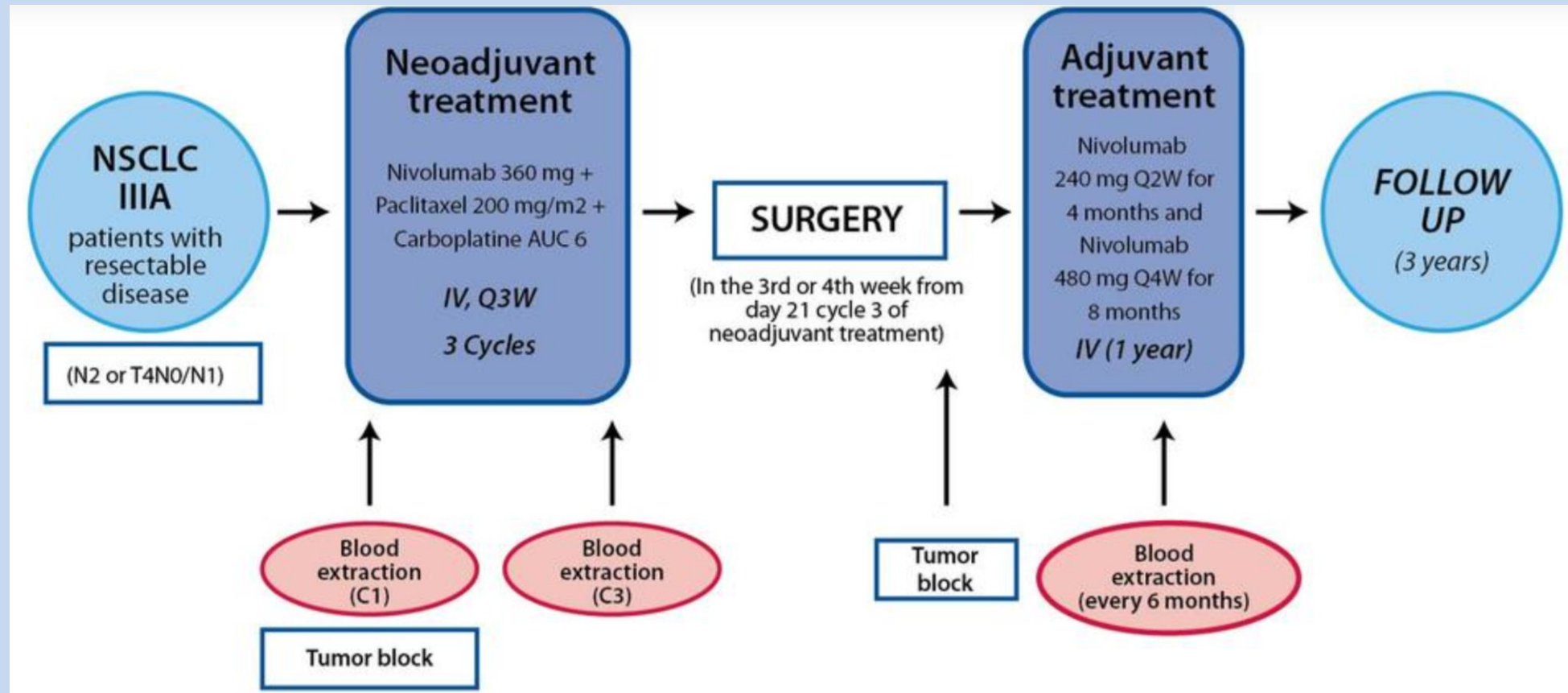
Adjuvantní léčba (RT) po indukční terapii

- Pooperační RT (PORT) po kompletní resekci neprokázala statisticky signifikantní zlepšení 3-letého DFS (studie Lung ART ESMO 2020).
- RT na oblast mediastina u pN2 není tedy standardem péče v případě R0 resekce.
- Je možné ji zvážit v případě R1 a R2 resekce.



Budoucnost

- NADIM Study (CA209-547) studie fáze II, multicentrická, bezpečnost, účinnost neoadjuvantní CHT a imunoterapie



Downstaging dosažen u 90% pac.!



Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial

[Mariano Provencio, MD](#)   • [Ernest Nadal, MD](#) • [Amelia Insa, MD](#) • [María Rosario García-Campelo, MD](#)

[Joaquín Casal-Rubio, MD](#) • [Manuel Dómine, MD](#) • et al. [Show all authors](#)

Published: September 24, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)



- V lednu 2020, medián sledování 24 m., 35 ze 41 pac. mělo resekci tumoru bez progresu.
- PFS 77,1%



Fáze III studie s neoadjuvantní imunoterapií

Trail	NCT	Stage	Phase	Size	Treatment	Cycle	Adjuvant therapy I/O	Primary Endpoint
CheckMate816	02998528	III	Ib–IIIa	350	<ul style="list-style-type: none"> • Nivo + platinum doublet • Platinum doublet • Nivo + Ipi [CLOSED 12/2018] 	3	No	MPR, EFS
KEYNOTE-671	03425643	III	IIb–IIIa	786	<ul style="list-style-type: none"> • Pembro + platinum doublet • Platinum doublet 	4	Yes	EFS, OS
IMpower030	03456063	III	II–IIIb	374	<ul style="list-style-type: none"> • Atezo + platinum doublet • Platinum doublet 	4	Yes	MPR, EFS
AEGEAN	03800134	III	IIa–IIIb	300	<ul style="list-style-type: none"> • Durva + platinum doublet • Platinum doublet 	4	Yes	MPR

MPR, major pathological response; EFS, event-free survival; OS, overall survival.

Předběžné výsledky potvrzují bezpečnost a účinnost neoadjuvantní imunoterapie. Načasování operace po imunoterapii je stále předmětem výzkumu.



Klíčová doporučení pro radikální léčbu inop. NSCLC

- Pro léčbu lokálně pokročilého onemocnění s kurativním cílem je doporučována konkomitantní CHT/RT která zlepšuje lok. reg. kontrolu i OS ve srovnání se sekvenčním podáním CHT a RT nebo samostatnou RT.
- Standardní je normofrakcionace 60-66 Gy, techniky IMRT, IGRT. Maximální doba léčby by neměla přesáhnout 7 týdnů.
- Není důvod pro rutinní používání indukční CHT před CHT/RT.
- Ideální režim pro konkomitanci není znám, nejčastěji se používá cisplatina+etoposid (vinorelbin) a karboplatina+paklitaxel.
- U pac. bez progresu na konkomitantní CHT/RT, u nichž je exprese PD L1 $\geq 1\%$, je indikována **konsolidační léčba s durvalumabem.**

Klíčová doporučení

- Předoperační CHT je alternativou u pac. st. IIIA (N2), CHT/RT pouze u sulcus superior tumor (Intergroup trial 0160).
- Pokud pac. není vhodný k operaci, jak bylo původně plánováno, měla by být provedena RT v radikální dávce.





Děkuji za pozornost