

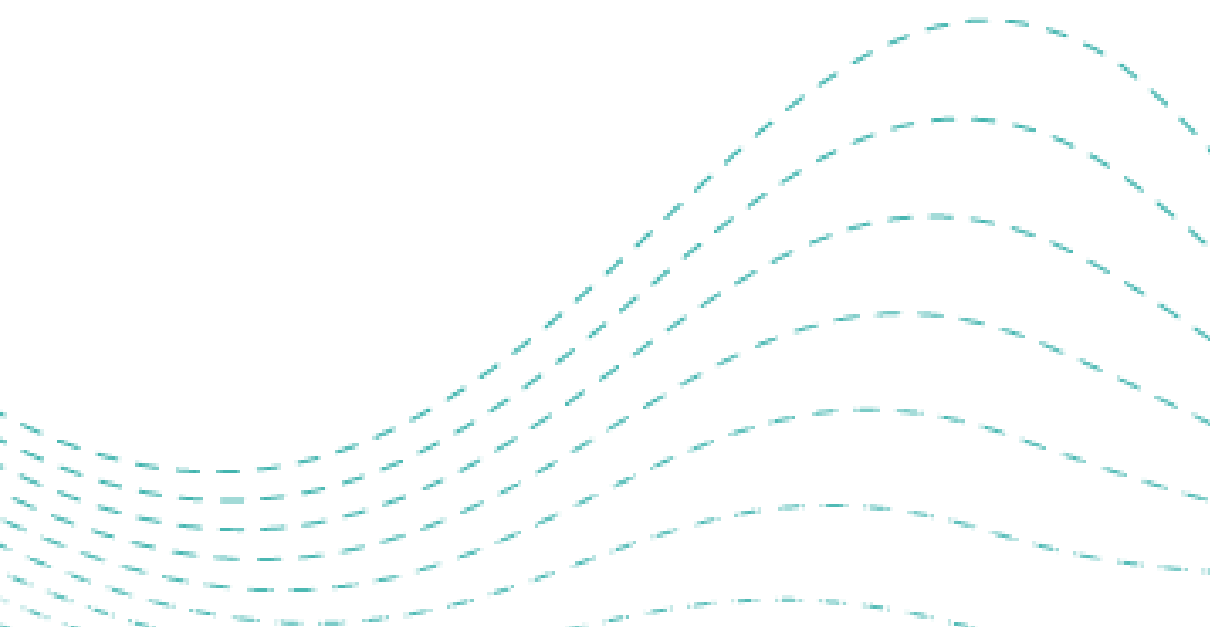


CAPÍTULO 28

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):1973-85.

por **Milena Perez Mak**

Médica oncologista da Oncologia D'Or; integrante do Grupo de Oncologia Torácica e Câncer de Cabeça e Pescoço e do Núcleo de Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp)



ABSTRACT

BACKGROUND

Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy confers a modest benefit over surgery alone for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). In early-phase trials, nivolumab-based neoadjuvant regimens have shown promising clinical activity; however, data from phase III trials are needed to confirm these findings.

METHODS

In this open-label, phase III trial, we randomly assigned patients with stage IB to IIIA resectable NSCLC to receive nivolumab plus platinum-based chemotherapy or platinum-based chemotherapy alone, followed by resection. The primary end points were event-free survival and pathological complete response (0% viable tumor in resected lung and lymph nodes), both evaluated by blinded independent review. Overall survival was a key secondary end point. Safety was assessed in all treated patients.

RESULTS

The median event-free survival was 31.6 months (95% CI; 30.2-not reached) with nivolumab plus chemotherapy and 20.8 months (95% CI; 14-26.7) with chemotherapy alone (hazard ratio for disease progression, disease recurrence, or death, 0.63; 97.38% CI; 0.43-0.91; $p=0.005$). The percentage of patients with a pathological complete response was 24% (95% CI; 18%-31%) and 2.2% (95% CI; 0.6-5.6), respectively (odds ratio, 13.94; 99% CI; 3.49-55.75; $p<0.001$). Results for event-free survival and pathological complete response across most subgroups favored nivolumab plus chemotherapy over chemotherapy alone. At the first prespecified interim analysis, the hazard ratio for death was 0.57 (99.67% CI; 0.30-1.07) and did not meet the criterion for significance. Of the patients who underwent randomization, 83.2% of those in the nivolumab-plus-chemotherapy group and 75.4% of those in the chemotherapy-alone group underwent surgery. Grade 3 or 4 treatment-related adverse events occurred in 33.5% of the patients in the nivolumab-plus-chemotherapy group and in 36.9% of those in the chemotherapy-alone group.

CONCLUSIONS

In patients with resectable NSCLC, neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy resulted in significantly longer event-free survival and a higher percentage of patients with a pathological complete response than chemotherapy alone. The addition of nivolumab to neoadjuvant chemotherapy did not increase the incidence of adverse events or impede the feasibility of surgery.

ANÁLISE DO ESTUDO

No estudo CheckMate 816, Forde *et al* tiveram como objetivo avaliar a melhor estratégia de tratamento neoadjuvante para câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) localizado. Foram incluídos 358 pacientes com tumores ressecáveis, estádios IB a IIIA conforme a 7ª edição da American Joint Committee on Cancer (AJCC), sem alterações genômicas acionáveis (AGA) de EGFR ou ALK. Os objetivos primários foram a resposta patológica completa e a sobrevida livre de eventos, conforme um comitê de monitoramento independente¹.

Um total de 179 pacientes foi incluído em cada grupo, para receberem três ciclos de quimioterapia baseada em platina associada ao nivolumabe ou placebo. No braço de associação com nivolumabe, 94% dos pacientes completaram três ciclos de tratamento e 83% prosseguiram para a cirurgia em uma mediana de 5,3 semanas. Esses números se comparam favoravelmente ao grupo da quimioterapia isolada, no qual 85% completaram três ciclos de tratamento e 75% prosseguiram para cirurgia. A frequência de eventos adversos foi similar em ambos os braços, com 40,9% de eventos de graus 3 e 4 no braço de associação com nivolumabe e 43,8% no braço da quimioterapia isolada¹.

Trata-se de um estudo positivo para o seu desfecho primário, com uma taxa de resposta patológica completa de 24% contra 2,2% no braço da quimioterapia (HR=13,94; IC de 99%; 2,49-55,75; $p<0,001$). Em relação ao desfecho coprimário de sobrevida livre de eventos, houve uma mediana de 31,6 meses para a combinação de quimioterapia e nivolumabe *versus* 20,8 meses para quimioterapia isolada¹.

O uso de inibidores de *checkpoint* imune com ação direcionada à via do PD-1 ou PD-L1 (imunoterapia) representa um grande avanço no tratamento da doença metastática, levando a incrementos substanciais de sobrevida global (SG) nesse cenário. Sabe-se que, para o sucesso do emprego de tal terapêutica, faz-se necessária uma adequada seleção de pacientes. Fatores associados à resposta são a expressão imuno-histoquímica de PD-L1 no tumor e a ausência de alterações acionáveis em alvos moleculares, como as mutações ativadoras do EGFR e os rearranjos do gene ALK, nos quais há um microambiente imune tumoral².

Nesse contexto, estudos preliminares mostraram que o uso da imunoterapia neoadjuvante seria uma estratégia favorável no contexto da doença localizada. A presença do tumor facilita o reconhecimento de neoantígenos e a resposta imune subsequente. Além disso, permite-se um reconhecimento da biologia do tumor quanto à sensibilidade da terapêutica empregada. Estudos prévios demonstraram um benefício absoluto similar em termos de SG com a realização de quimioterapia neoadjuvante quando comparado à estratégia adjuvante. Sendo assim, a

quimioterapia neoadjuvante isolada pode ser considerada um padrão de tratamento a ser comparado à nova estratégia^{3,4}.

No estudo CheckMate 816, esse conceito foi colocado à prova por meio da associação do nivolumabe (um anticorpo monoclonal anti-PD-1) com a quimioterapia baseada em platina de escolha do investigador por três ciclos a serem completados nas seis semanas anteriores à cirurgia. Os pacientes incluídos apresentavam critérios padrão de tratamento adjuvante, com tumores acima de 4cm até estágio IIIA, conforme 7ª edição da AJCC, refletindo a prática atual de tratamento sistêmico pré e pós-operatório. Este foi um estudo internacional e multicêntrico, com cerca de metade dos pacientes asiáticos (47,5 e 51,4% nos braços nivolumabe e placebo, respectivamente)¹.

Os dois desfechos coprimários escolhidos foram pragmáticos, sendo a sobrevida livre de eventos (até progressão ou morte por qualquer causa) e a resposta patológica completa – esta como um marcador mais imediato e em validação como substitutivo para a SG. A revisão central desse último desfecho torna essa análise, definida como 0% de tumor viável no primário e linfonodos, mais robusta. A avaliação de SG, desfecho de interesse em estudos de avaliação de tratamento curativo, foi um desfecho secundário e com análise imatura na publicação do presente estudo¹.

Numericamente, houve uma menor duração do tempo de cirurgia e menor incidência de cirurgias abertas e pneumonectomias para os pacientes submetidos a tratamento com a combinação, possivelmente decorrente da maior resposta tumoral atingida com essa estratégia. Cerca de 10% dos pacientes realizaram quimioterapia adjuvante, o que aparentemente não impactou as métricas de desfecho avaliadas nessa análise interina¹.

Com um seguimento mediano de 21 meses, a sobrevida livre de eventos foi de 31,6 meses com nivolumabe e de 20,8 meses com quimioterapia isolada, com HR de 0,63 (IC de 97,38%; 0,43-0,91; p=0,005). Nas análises de subgrupos, o benefício foi mais evidente para pacientes com tumores mais avançados, estágio IIIA (HR=0,54; 0,37-0,80), PD-L1 $\geq$ 50% (HR=0,24; 0,1-0,61) e histologia não escamosa (HR=0,5; 0,32-0,79). A ocorrência de resposta patológica completa se mostrou consistente em todos os subgrupos analisados, cruzando a unidade somente para pacientes nunca tabagistas¹.

Numericamente, houve uma superioridade de SG para pacientes que receberam o tratamento combinado, embora, considerando a imaturidade de dados, não há possibilidade de interpretações conclusivas quanto aos dados apresentados. Em uma análise exploratória, houve superioridade numérica de sobrevida livre de eventos para pacientes com resposta patológica completa, não atingida em ambos os grupos. As taxas de eventos adversos foram similares em ambos os grupos¹.

Sendo assim, o estudo atingiu o seu desfecho primário, demonstrando o benefício da associação de nivolumabe e quimioterapia neoadjuvante por três ciclos em termos de sobrevida livre de eventos e resposta patológica completa para pacientes com CPNPC localizado, sem AGA conhecida em EGFR e ALK. Aguardam-se dados maduros de SG para determinar a magnitude do benefício desse tratamento para essa população. Porém, dada a diferença considerável encontrada para os desfechos primários, essa estratégia pode ser considerada como um novo padrão de tratamento¹.

O benefício da incorporação da imunoterapia no contexto do tratamento neoadjuvante foi demonstrado em diversos outros estudos, tornando-se, assim, uma importante ferramenta para a melhoria de desfechos no tratamento do câncer de pulmão localizado. Embora esses resultados sejam encorajadores, faz-se necessário buscar a população de maior benefício de uso dessa estratégia. É importante ressaltar que estudos recentes demonstram impacto significativo do uso de terapia-alvo dirigida em doença localizada com alterações como AGA em EGFR e ALK, de forma que o uso de imunoterapia nessas situações é desfavorecido^{5,6}.

MENSAGEM FINAL

O tratamento neoadjuvante permite que uma parcela maior de pacientes receba tratamento sistêmico, sabidamente reconhecido como fator associado a maior SG. A realização de três ciclos de tratamento apenas se mostra como uma opção atrativa nesse contexto. Dessa forma, a incorporação de nivolumabe em combinação à quimioterapia antes da cirurgia demonstrou um benefício robusto em termos da ocorrência de eventos de progressão, recorrência da doença e de resposta patológica em pacientes com CPNPC localizado sem alterações de EGFR e ALK. Sendo assim, esse dado contribuiu para o estabelecimento de um novo paradigma de tratamento e demonstra a possibilidade de uma melhora significativa no cuidado de pacientes com câncer de pulmão em contexto do tratamento curativo.

REFERÊNCIAS

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):1973-85.
2. Thummalapalli R, Ricciuti B, Bandlamudi C *et al*. Clinical and molecular features of long-term response to immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2023;29(21):4408-18.
3. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R *et al*. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351(6280):1463-9.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV *et al*. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
5. Tsuboi M, Herbst RS, John T *et al*. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-47.
6. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS *et al*. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265-76.