

# NAŠE IZKUŠNJE KOMBINIRANE TERAPIJE PRI BOLNIKIH Z NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM STADIJA III

Martina Vrankar

## Uvod

Rak pljuč je tretji najpogostejši rak v Sloveniji in najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, tako pri moških kot pri ženskah. Leta 2017 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1457 ljudi, 887 moških in 570 žensk. Od vseh ima okoli 80 % bolnikov nedrobnocelični pljučni rak (NDPR). Približno 30 % bolnikov z NDPR ima ob diagnozi lokalno napredovalo bolezen v stadiju III; od tega jih ima 70 % tumor, ki ga ni moč zdraviti z operacijo. Standardno zdravljenje teh bolnikov z namenom ozdravitve je bilo obsevanje (RT) v kombinaciji s kemoterapijo (KT) ali brez nje. S kombinacijo KT-RT je bilo 5-letno preživetje teh bolnikov med 20 – 30 %, kar kažejo tudi naši lastni podatki. V nedavno objavljene analizi 117 bolnikov, zdravljenih med leti 2012 in 2017 na Onkološkem inštitutu, je bil srednji čas do napredovanja bolezni (PFS, ang. progression free survival) 16,1 mesecev, PFS pri 12 in 24 mesecih pa 65 % in 29,9 %. Srednje preživetje (OS, ang. overall survival) je bilo 29,9 mesecev, OS pri 12 in 24 mesecih pa 82,9 % in 58,1 %.

Različni poskusi novih pristopov kombiniranega zdravljenja, vključno s tarčno terapijo in višjimi dozami obsevanja, niso izboljšali uspešnosti zdravljenja, ki več desetletij ni pokazalo napredka. Leta 2017 pa so bili objavljeni rezultati raziskave faze III PACIFIC, v kateri so bili bolniki z NDPR po zaključenem zdravljenju s KT-RT eno leto zdravljeni z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, s PD-L1 inhibitorjem - zdravilom durvalumab. V raziskavo je bilo vključenih 713 bolnikov z lokalno napredovalim NDPR, ki so bili zdravljeni s sočasno KT-RT na osnovi platine in po KT-RT niso imeli napredovanja bolezni. V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični raziskavi so bolniki v razmerju 2:1 prejeli durvalumab ali placebo. Rezultati raziskave so pokazali značilno razliko v srednjem PFS, za durvalumab je znašal 16,8 mesecev, za placebo pa 5,6 mesecev. PFS pri 12 in 24 mesecih je bil 55,3 % in 44,8 %. Prav tako je značilno daljši srednji OS pri bolnikih, ki so prejeli durvalumab s 47,5 meseci v primerjavi z 29,1 meseci pri bolnikih na placebo. Zadnji podatki o preživetju, objavljeni septembra 2020, kažejo na značilno boljše 4-letno OS z 49,6 % pri bolnikih zdravljenih z durvalumabom v primerjavi s 36,3 % pri bolnikih na placebo. OS pri 12 in 24 mesecih je bilo 83,1 % in 66,3 %. Tu je potrebno omeniti, da so v raziskavi PACIFIC PFS in OS definirali od začetka zdravljenja z durvalumabom in ne od začetka zdravljenja s KT-RT, kakor je bilo običajno v predhodnih raziskavah. Kakorkoli, gre za prvo klinično raziskavo, ki je dokazala dobrobit kombiniranega zdravljenja s KT-RT in imunoterapijo pri bolnikih z NDPR v stadiju III. Kombinirano zdravljenje bolnikov z NDPR v stadiju III v Sloveniji

Na Onkološkem inštitutu smo pričeli zdraviti bolnike z NDPR v stadiju III s KT-RT in durvalumabom decembra 2017 v sklopu Programa sočutne uporabe zdravila durvalumab, avgusta 2019 pa je bilo zdravilo razvrščeno na listo zdravil in odobreno za bolnike, ki imajo izraženost PD-L1  $\geq$  1 %. Do sedaj se je pri nas z zdravilom durvalumab zdravilo, oz. je še na zdravljenju skupno 111 bolnikov z NDPR.

V našo analizo smo vključili bolnike, ki so bili kandidati za zdravljenje z durvalumabom po radikalni KT-RT in so do decembra 2020 zaključili celotno zdravljenje. Identificirali smo 118 bolnikov, od katerih pa je po KT-RT zdravljenje z durvalumabom nadaljevalo 85 (72 %) bolnikov. Pri 16 (13,6 %) smo po KT-RT beležili napredovanje bolezni, 11 (9,3 %) bolnikov je zdravljenje

odklonilo, pri 6 (5,1 %) pa zdravljenja ni bilo možno pričeti zaradi vztrajanja neželenih učinkov KT-RT, od tega je en bolnik umrl zaradi pnevmonitisa in pridružene pljučnice.

V skupini 85 bolnikov, zdravljenih z durvalumabom, je bilo 60 moških in 25 žensk, srednja starost bolnikov je bila 63 let (36 – 73 let), prevladoval je ploščatocelični rak (50 bolnikov), večina bolnikov je bila v stadiju IIIB (48 bolnikov) (Tabela 1).

|                                  |                     | <b>N = 85 (%)</b> |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|
| <b>Spol</b>                      | Ženske              | 25 (29,4)         |
|                                  | Moški               | 60 (70,6)         |
| <b>Starost</b>                   | Srednja (razpon)    | 63 (36 – 73)      |
| <b>Stanje zmogljivosti</b>       | ECOG 0              | 37 (43,5)         |
|                                  | ECOG 1              | 46 (54,1)         |
|                                  | ECOG 2              | 2 (2,4)           |
| <b>Kadilski status</b>           | Nikoli              | 2 (2,4)           |
|                                  | Nekdanji            | 35 (41,6)         |
|                                  | Kadilec ob diagnozi | 47 (56,0)         |
| <b>Histologija</b>               | Žlezni rak          | 31 (36,5)         |
|                                  | Ploščatocelični rak | 50 (58,8)         |
|                                  | Drugi               | 4 (4,7)           |
| <b>Stadij (AJCC 8th Edition)</b> | IIIA                | 26 (30,6)         |
|                                  | IIIB                | 48 (56,5)         |
|                                  | IIIC                | 11 (12,9)         |
| <b>PD-L1 izraženost</b>          | < 1%                | 13 (15,3)         |
|                                  | 1%-49%              | 33 (38,8)         |
|                                  | > 50%               | 32 (37,6)         |
|                                  | Neznano             | 7 (8,2)           |
| <b>Status mutacij</b>            | Brez                | 66 (77,7)         |
|                                  | KRAS                | 16 (18,8)         |
|                                  | Neznano             | 3 (3,5)           |

Tabela 1. Značilnosti bolnikov

Večina bolnikov (96,5 %) je pričela zdravljenje z uvodno KT, večina z gemcitabinom in cisplatinom, le trije bolniki z žlezni rakom so prejeli kombinacijo pemetreksed/cisplatin. 63,5 % bolnikov je nadaljevalo s sočasno KT v sestavi etopozid/cisplatin, razen prej omenjenih treh, ki so nadaljevali uvodno shemo KT. Skupno je največ bolnikov prejelo 3 kroge KT (od 1-5 krogov). Največ bolnikov je prejelo dozo obsevanja 60 Gy (med 54-66 Gy) in pri 82,3 % bolnikov smo po KT-RT opažali delni odgovor na zdravljenje (PR). Bolniki so pričeli zdravljenje z durvalumabom od 12 do 99 dni po zaključku RT (srednji čas 57 dni). Srednji čas trajanja zdravljenja z durvalumabom je bil 10,8 mesecev (v razponu 0,5-12 mesecev). 41 bolnikov (48,2 %) je v celoti zaključilo predvideno 12-mesečno zdravljenje, 25 bolnikov (29,4 %) je zdravljenje zaključilo zaradi neželenih učinkov, 16 (18,8 %) zaradi napredovanja bolezni, en bolnik je doma nenadoma umrl brez ugotovljenega vzroka in brez napredovanja bolezni, en bolnik je prekinil zdravljenje zaradi CVI in en zaradi novo odkritega raka prostate (Tabela 2). Od neželenih učinkov, ki so zahtevali predčasno prekinitev zdravljenja, je imelo 12 bolnikov pnevmonitis, 5 kožno toksičnost, 4 artralgi, po

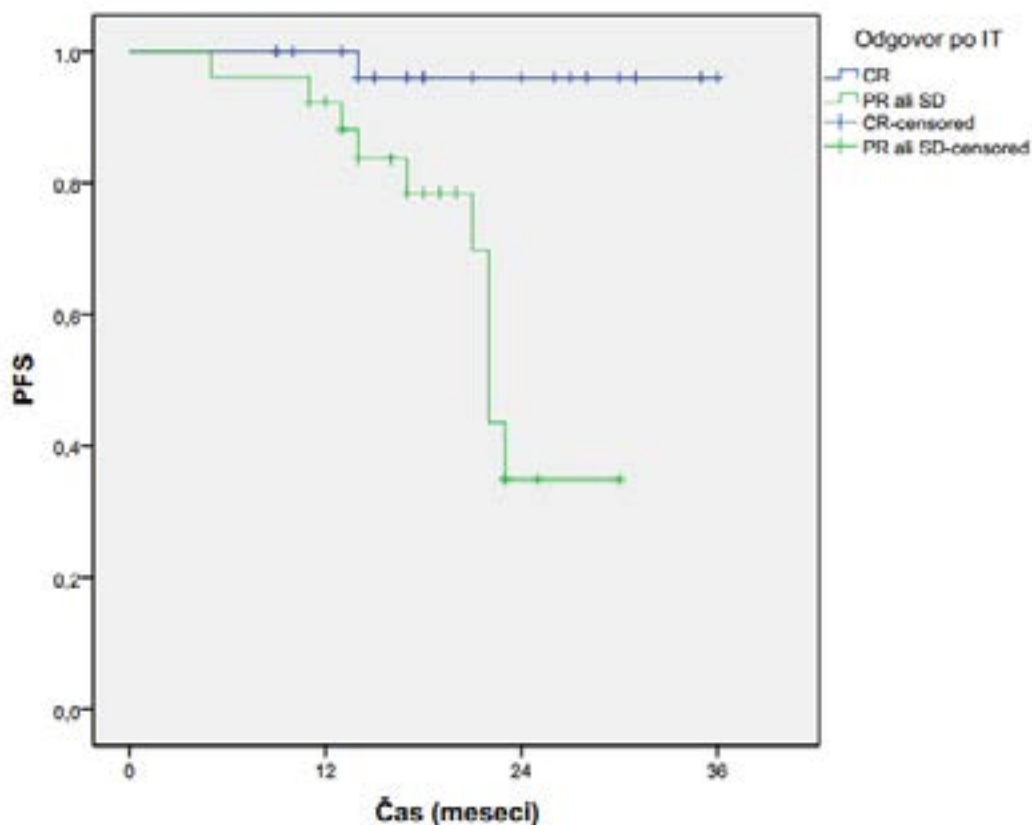
2 kolitis in nekontroliran hipotiroidizem. Večina neželenih učinkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja, je bilo stopnje 1 in 2 (68 %), le 32 % stopnje 3; stopnje 4 ali 5 ob zdravljenju z durvalumabom nismo beležili. Skupno je imelo 42 bolnikov (49,6 %) 47 neželenih učinkov, najpogosteje pnevmonitis (17,6 %) stopnje 1-3. Analiza parametrov obsevanja ni pokazala povečanega tveganja za pnevmonitis glede na tarčni volumen (PTV, ang. planning target volume), volumen pljuč, ki prejme dozo 20 Gy (V20) in srednjo dozo na pljuča (MLD, ang. mean lung dose). PTV je bil značilno večji pri bolnikih v višjem stadiju bolezni (p=0,013).

|                              |                                |              |
|------------------------------|--------------------------------|--------------|
| <b>Čas med RT-IT</b>         | Srednji (dnevi)                | 57 (12 – 99) |
| <b>Čas zdravljenja z IT</b>  | Srednji (meseci)               | 11 (1-12)    |
| <b>Zdravljenje z IT</b>      | 12 mesecev                     | 41           |
|                              | Predčasno zaključeno zaradi AE | 25           |
|                              | Napredovanje bolezni           | 16           |
|                              | Drugo                          | 3            |
| <b>Lokalni odgovor po IT</b> | Popoln odgovor                 | 29           |
|                              | Delni odgovor                  | 11           |
|                              | Stabilna bolezen               | 15           |
|                              | Napredovanje                   | 9            |
| <b>Napredovanje bolezni</b>  | Lokalno                        | 15           |
|                              | Regionalno                     | 6            |
|                              | Razsoj                         | 10           |
|                              | Oboje                          | 5            |
| <b>Razsoj</b>                | CŽS                            | 5            |
|                              | Izven CŽS                      | 10           |

Okrajšave: RT-obsevanje; IT-imunoterapija; CŽS-centralni živčni sistem

Tabela 2. Zdravljenje z durvalumabom

Srednji PFS od začetka zdravljenja z durvalumabom do zadnjega dneva spremljanja 3.2.2021 je bil v naši skupini bolnikov 22 mesecev. PFS pri 12 in 24 mesecih je bil 71 % in 45,8 %. Ker smo želeli primerjati podatke z našo historično skupino bolnikov, smo izračunali srednji PFS od začetka KT-RT, ki je bil 28 mesecev. Med zdravljenjem z durvalumabom smo napredovanje bolezni ugotovili pri 16 bolnikih (18,8 %). Do zadnjega dneva spremljanja smo beležili napredovanje bolezni pri skupno 36 bolnikih (42,4 %), pri 21 (24,7 %) lokalno ali regionalno in pri 15 (17,6 %) oddaljen razsoj. Starost, spol, stanje zmogljivosti (PS, ang. performance status), stadij, histologija, PD-L1 izraženost, status mutacij, doza obsevanja, čas med zaključkom RT in začetkom durvalumaba niso bili napovedni dejavniki za PFS. Bolniki, ki so imeli popoln odgovor (CR, ang. complete response) po KT-RT in po zaključeni imunoterapiji (IT) so imeli značilno daljši PFS (srednji PFS ni dosežen v primerjavi z 22 meseci, p=0,001), kar smo za bolnike s CR po IT potrdili v multivariantni analizi (p=0,032) (Slika 1).



Slika 1. PFS glede na odgovor po IT

Po srednjem času spremljanja bolnikov 23 mesecev od začetka zdravljenja z durvalumabom srednji OS še ni dosežen. OS pri 12 in 24 mesecih je bil 86,7 % in 68,6 %. Tudi za OS smo izračunali 12 in 24 mesečno preživetje od začetka KT-RT, ki znaša 94,0 % in 72,4 %. Starost, spol, PS, stadij, histologija, PD-L1 izraženost, status mutacij, doza obsevanja, čas med zaključkom RT in začetkom durvalumaba niso bili napovedni dejavniki za OS. Bolniki s CR po KT-RT so imeli daljši OS ( $p=0,045$ ), kar pa se ni potrdilo v Cox analizi.

## Zaključek

Naši rezultati zdravljenja z durvalumabom pri bolnikih z NDPR stadija III v klinični praksi so obetajoči in v skladu z raziskavo PACIFIC ter predstavljajo velik napredek v izboljšanju obravnave teh bolnikov. Zdravljenje z durvalumabom je varno, neželeni učinki pa zmerno izraženi in obvladljivi. Glede na analizo prejete doze obsevanja na zdrava pljuča nismo ugotavljali vpliva RT na razvoj imunsko pogojenega pnevmonitisa.

## Literatura

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al.

Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.

Vrankar, M., Kern, I., Stanic, K. Prognostic value of PD-L1 expression in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 15, 247 (2020).

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-29.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-50.

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; 15:288-93.