

Piotr Jaśkiewicz, Marta Olszyna-Seremeta

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

# Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu z immunoterapią

Non-small-cell lung cancer radiochemotherapy with immunotherapy as a consolidation treatment — State of Art

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Piotr Jaśkiewicz  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej,  
Narodowy Instytut Onkologii  
— Państwowy Instytut Badawczy  
ul Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: piotr.jaskiewicz@pib-nio.pl

Copyright © 2021 Via Medica  
ISSN 2450-1646  
e-ISSN 2450-6567

## STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne zalecenia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania miejscowego z zastosowaniem radiochemioterapii i immunoterapii.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioradioterapia, immunoterapia

## ABSTRACT

The current recommendations for the treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer with radiochemotherapy and immunotherapy have been presented.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, chemoradiotherapy, immunotherapy

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 5: 288-290

Okolo 1/3 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w chwili rozpoznania jest w III stopniu zaawansowania klinicznego (CS, *clinical stage*). Do momentu zastosowania immunoterapii w leczeniu konsolidującym, standardem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP w CS IIIA/IIIB w dobrym stanie ogólnym (KPS, stan sprawności według Karnofsky'ego: 80-100), z utratą masy ciała poniżej 10%, była jednoczesna chemioradioterapia oparta na pochodnych platyny. Mimo stosowania nowoczesnych technik napromieniania, wyniki leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP nie były zadowalające. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression free survival*) wynosił od 8 do 12 miesięcy, a odsetek chorych przeżywających 5 lat niecałe 15-20% [1]. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskiwano po zastosowaniu jednoczesnej chemioradioterapii. Taki rodzaj leczenia skojarzonego wiązał się z istotną statystycznie poprawą w zakresie czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*)

w porównaniu z terapią sekwencyjną. Bezwzględny zysk terapeutyczny w porównaniu z leczeniem sekwencyjnym wynosił 4,5% w obserwacji 5-letniej na korzyść leczenia jednoczesnego z jednoczesnym zwiększeniem toksyczności ze strony przełyku z 4 do 18%; nie odnotowano zaś znaczącej różnicy w odniesieniu do ostrej toksyczności płucnej [2].

W badaniu RTOG 9410 (*Radiation Therapy Oncology Group*), gdzie porównano leczenie jednoczesną chemioradioterapią z leczeniem sekwencyjnym (chemioterapia oparta na cisplatynie w połączeniu z winorelbina) wykazano, że 5-letnie przeżycie jest statystycznie istotnie wyższe w grupie chorych otrzymujących jednoczesną chemioradioterapię — odpowiednio 15 vs. 10% [3].

Standardem leczenia skojarzonego są schematy dwulekowe chemioterapii opartej na pochodnych platyny w połączeniu z cytostatykiem nowej generacji (winorelbina, paklitaksel), aczkolwiek w wielu ośrodkach z powodzeniem stosowany jest chemioterapeutyk starszej generacji — etopozyd.

Metaanaliza kilku randomizowanych badań klinicznych w grupie ponad 1200 chorych na zaawansowanego miejscowo nieoperacyjnego NDRP (CS III) leczonych jednoczasową chemioradioterpią, u których podejmowano próbę zastosowania wstępnej lub uzupełniającej chemioterapii, nie doprowadziła do poprawy wyników leczenia, podobnie jak eskalacja dawki całkowitej z zastosowaniem nowszych technik napromieniania (IMRT, *intensity modulated radiation therapy*) [4].

Nie potwierdzono także skuteczności chemioterapii uzupełniającej pod względem wydłużenia całkowitego czasu przeżycia. Średni czas przeżycia dla grupy bez uzupełniającej chemioterapii wyniósł 17,9 miesiąca, co było porównywalne z wynikami badań, w których zastosowano chemioterapię uzupełniającą — 19,0 miesięcy. Dane te sugerują, że dodanie chemioterapii po zakończonej chemioradioterapii nie prowadzi do znaczącego wydłużenia przeżycia ani nie zmniejsza ryzyka zgonu, a może wiązać się głównie ze zwiększoną toksycznością leczenia i obniżyć jakość życia chorych [5]. Obecnie ten sposób postępowania terapeutycznego nie jest rekomendowany.

Ze względu na niezadowalające wyniki leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i radioterapii miejscowo zaawansowanego NDRP (CS IIIA/IIIB) podejmowane były również próby uzupełnienia takiego leczenia zabiegiem operacyjnym. Wszyscy chorzy otrzymywali wstępną chemioterapię (3 cykle według schematu PE), a następnie losowo przydzielani byli do jednej z dwóch grup: (1) samodzielna jednoczasowa chemioradioterapia zakończona leczeniem chirurgicznym lub (2) leczenie chirurgiczne, a następnie samodzielna radioterapia. Z grupy 126 chorych jedynie 54 ukończyło zaplanowane leczenie. Zaobserwowano, że w obu grupach nie doszło do istotnego pogorszenia jakości życia, a sposób postępowania terapeutycznego nie wpłynął w istotny sposób na poprawę wyników leczenia — nie jest on więc rekomendowany w przypadku leczenia miejscowo zaawansowanego NDRP (CS III) [6].

Nie udało się również poprawić wyników leczenia konsolidującego za pomocą leków ukierunkowanych molekularnie. Do badania SWOG S0023 (*Southwest Oncology Group*) kwalifikowano chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania. Wszyscy chorzy otrzymywali cisplatynę w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. oraz etopozyd w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., co 28 dni przez 2 cykle, z jednoczesnym napromienianiem na obszar klatki piersiowej (frakcje 1,8–2 Gy do dawki całkowitej 61 Gy), a następnie 3 cykle docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup>. Pacjentów, u których uzyskano co najmniej stabilizację choroby, poddawano randomizacji z losowym przydziałem gefitynibu 250 mg/dobę lub placebo. Mediana czasu przeżycia wyniosła 23 miesiące dla gefitynibu i 35 miesięcy dla placebo ( $p = 0,013$ ). Współczynnik śmiertelności z powodu toksyczności wynosił 2% w ramieniu z gefitynibem w porównaniu z 0% dla placebo. W tej niewyselekcjonowanej wobec statusu mutacji genu *EGFR* grupie chorych gefitynib nie poprawił całkowitego czasu

przeżycia. Skrócone przeżycie było najprawdopodobniej wynikiem progresji choroby, a nie toksyczności wynikającej z podawania gefitynibu [7].

Próba eskalacji dawki napromieniania w trakcie jednoczasowej radiochemioterapii (RTCT) również nie przyniosła oczekiwanych korzyści. W badaniu RTOG 0617 porównano całkowity czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP (IIIA/IIIB) i napromienianych standardową dawką 60 Gy z wysokodawkową radioterapią 74 Gy, jednoczasową chemioterapią i konsolidującą chemioterapią (karboplatiną i paklitakselem) w połączeniu z cetuksymabem lub bez cetuksymabu. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 28,7 miesiąca (95% CI: 24,1–36,9) dla pacjentów, którzy otrzymali radioterapię w standardowej dawce i 20,3 miesiąca (95% CI: 17,7–25,0) dla otrzymujących radioterapię wysokodawkową. Eskalacja dawki radioterapii do 74 Gy pogorszyła wyniki leczenia. Mediana całkowitego przeżycia u pacjentów, którzy otrzymywali cetuksymab, wynosiła natomiast 25,0 miesięcy (95% CI: 20,2–30,5) w porównaniu z 24,0 miesiącami (95% CI: 19,8–28,6) u tych, którzy go nie otrzymali. Dodanie cetuksymabu do jednoczesnej chemioradioterapii i leczenia konsolidującego nie przyniosło korzyści w zakresie całkowitego przeżycia [8].

Pierwsze próby zastosowania immunoterapii przez zastosowanie tak zwanych szczepionek w leczeniu konsolidującym również nie wpłynęły na poprawę wyników leczenia.

Zastosowanie tekemotydu (liposomalna szczepionka zawierająca antygen MUC1) czy belagenpumatu celu-L (anty-sensowny gen *TGF- $\beta$ 2* transfekowany do komórek raka) u pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania po zakończonej chemioradioterapii nie wpłynęło w istotny sposób na wydłużenie całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo [1, 9].

Dopiero zastosowanie durwalumabu — ludzkiego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*), było pierwszym badaniem, w którym wykazano poprawę wyników leczenia. W badaniu PACIFIC dedykowanemu chorym z NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego po jednoczasowej radiochemioterapii podczas pierwszej analizy wykazano, że durwalumab wobec placebo znamienne wydłuża PFS: 16,8 miesiąca wobec 5,6 miesiąca [10]. Należy zaznaczyć, że status ekspresji PD-L1 nie był czynnikiem stratyfikującym. Na tej podstawie zarejestrowano durwalumab u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP w stadium III), u których nie doszło do progresji choroby po zastosowanej jednoczasowej radiochemioterapii z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  komórek nowotworowych. Cytowana rejestracja dotyczy krajów Unii Europejskiej i oparta jest na analizie *post hoc*. Rejestracja w USA nie wymaga jakiegokolwiek oceny statusu PD-L1 przed rozpo-

częciem leczenia konsolidującego durwalumabem. Czas rozpoczęcia konsolidującego nie powinien przekroczyć 42 dni od zakończenia radiochemioterapii i powinien opierać się na ocenie obiektywnej odpowiedzi na przeprowadzone leczenie z zastosowaniem kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 (CR, PR lub SD). Wskaźnik przeżycia 12-miesięcznego wyniósł 83,1% w grupie otrzymującej durwalumab w porównaniu z 75,3% w grupie placebo. Odsetek przeżycia 24 miesięcy wyniósł 66,3% w grupie z durwalumabem w porównaniu z 55,6% w grupie placebo ( $p = 0,005$ ) [11]. Odsetek przeżyć 48 miesięcy wyniósł 49,6% w grupie z durwalumabem wobec 36,3% w grupie placebo. Zaktualizowana mediana przeżycia całkowitego dla durwalumabu i placebo wyniosła odpowiednio 47,5 miesiąca wobec 29,1 miesiąca. Korzyści dotyczące całkowitego przeżycia podczas stosowania durwalumabu obserwowano we wszystkich grupach, a leczenie prowadzone było tylko przez 12 miesięcy jako element terapii radykalnej (czyli z intencją wyleczenia trwałego) [12].

Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 15,4% pacjentów w grupie durwalumabu i 9,8% w grupie placebo. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia to zapalenie płuc (u 4,8% w grupie z durwalumabem i 2,6% placebo), popromienne zapalenie płuc (odpowiednio u 1,3 i 1,3%). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 29,1% pacjentów w grupie durwalumabu i 23,1% placebo, a zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił odpowiednio u 4,4 i 6,4% [11].

W retrospektywnej analizie badania PACIFIC wykazano, że podeszły wiek i planowane podanie średniej dawki powyżej 20 Gy i przy  $V20 \geq 35\%$  w objętości obu płuc, dyskwalifikowało chorych z włączenia do badania, co jest zrozumiałe, gdyż wysokie wartości  $V20$  nieuchronnie wynikają z dużej masy guza [13]. Planując leczenie napromienianiem, należy pamiętać, że przekroczenie 35% objętości płuc dla  $V20$  jest związane z wysokim ryzykiem rozwoju popromiennego zapalenia płuc zarówno w trakcie, jak i bezpośrednio po zakończeniu jednoczesnej chemioradioterapii.

Leczenie konsolidujące durwalumabem, dzięki znaczniejszej poprawie przeżycia w CS III NDRP, stało się nowym standardem postępowania u chorych bez progresji choroby nowotworowej po zakończonej jednoczesnej chemioradioterapii. Durwalumab jest podawany przez 12 miesięcy w dawce 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

Obecnie prowadzone są badania kliniczne III fazy nad inhibitorami szlaku PD-1 (*programmed death receptor 1*) i PD-L1 w połączeniu zarówno z leczeniem jednoczesnym, sekwencyjnym, jak i uzupełniającym. Także w najbliższych latach można się spodziewać kolejnych przełomów w leczeniu tej grupy chorych.

Przy tego rodzaju terapii trzeba pamiętać o dodatkowej toksyczności wynikającej z zastosowania immunoterapii. Zdarzenia niepożądane mogą wystąpić w każdym okresie leczenia oraz wiele miesięcy po zakończonej terapii.

Wdrożenie nowych standardów bywa trudne w codziennej praktyce klinicznej. Chorzy w CS III NDRP to bardzo heterogenna grupa, większość z nich jest za słaba, mają zbyt wiele obciążeń internistycznych, aby mogli być zakwalifikowani do jednoczesnej RTCT. Przydatna byłaby ogromnie współpraca z pulmonologami, kardiologami, endokrynologami, dietetykami w prowadzeniu chorych poddanych skojarzeniu tych trzech metod leczenia.

## Konflikt interesów

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al. START trial team. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 59–68, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70510-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70510-2), indexed in Pubmed: [24331154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24331154/).
- Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/JCO.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543), indexed in Pubmed: [20351327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/).
- Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(19): 1452–1460, doi: [10.1093/jnci/djr325](https://doi.org/10.1093/jnci/djr325), indexed in Pubmed: [21903745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21903745/).
- Bayman N, Blackhall F, McCloskey P, et al. How can we optimise concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 2014; 83(2): 117–125, doi: [10.1016/j.lungcan.2013.11.017](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.11.017), indexed in Pubmed: [24373738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373738/).
- Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(9): 1181–1189, doi: [10.1097/JTO.0b013e3182988348](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182988348), indexed in Pubmed: [23883782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23883782/).
- Schumacher A, Riesenbeck D, Braunheim M, et al. German Lung Cancer Cooperative Group. Combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer: preoperative chemoradiation does not result in a poorer quality of life. *Lung Cancer.* 2004; 44(1): 89–97, doi: [10.1016/j.lungcan.2003.10.004](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2003.10.004), indexed in Pubmed: [15013587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15013587/).
- Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol.* 2008; 26(15): 2450–2456, doi: [10.1200/JCO.2007.14.4824](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4824), indexed in Pubmed: [18378568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378568/).
- Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. 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. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 187–199, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71207-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71207-0), indexed in Pubmed: [25601342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601342/).
- Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2015; 51(16): 2321–2329, doi: [10.1016/j.ejca.2015.07.035](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.035), indexed in Pubmed: [26283035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283035/).
- Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/NEJMoa1709937](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937), indexed in Pubmed: [28885881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/).
- Gray JE, 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, doi: [10.1056/NEJMoa1809697](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697), indexed in Pubmed: [30280658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280658/).
- Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—an update from the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(5): 715–718.
- Hosoya K, Fujimoto D, Kawachi H, et al. Ineligibility for the PACIFIC trial in resectable stage III non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 84(2): 275–280, doi: [10.1007/s00280-019-03885-4](https://doi.org/10.1007/s00280-019-03885-4), indexed in Pubmed: [31201490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201490/).