

TRATAMENTO

Paula Werneck Steimback

Médica pneumologista TE-SBPT e intensivista TE- AMIB. Professora Substituta de Pneumologia do IDT/UFRJ e Coordenadora de pneumologia do Hospital Glória D'Or e Caxias D'Or -RJ
werneckp@gmail.com

Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.

Background: Most patients with locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer (NSCLC) have disease progression despite definitive chemoradiotherapy (chemotherapy plus concurrent radiation therapy). This phase 3 study compared the anti-programmed death ligand 1 antibody durvalumab as consolidation therapy with placebo in patients with stage III NSCLC who did not have disease progression after two or more cycles of platinum-based chemoradiotherapy.

Methods: We randomly assigned patients, in a 2:1 ratio, to receive durvalumab (at a dose of 10 mg per kilogram of body weight intravenously) or placebo every 2 weeks for up to 12 months. The study drug was administered 1 to 42 days after the patients had received chemoradiotherapy. The coprimary end points were progression-free survival (as assessed by means of blinded independent central review) and overall survival (unplanned for the interim analysis). Secondary end points included 12-month and 18-month progression-free survival rates, the objective response rate, the duration of response, the time to death or distant metastasis, and safety.

Results: Of 713 patients who underwent randomization, 709 received consolidation therapy (473 received durvalumab and 236 received placebo). The median progression-free survival from randomization was 16.8 months (95% confidence interval [CI], 13.0 to 18.1) with durvalumab versus 5.6 months (95% CI, 4.6 to 7.8) with placebo (stratified hazard ratio for disease progression or death, 0.52; 95% CI, 0.42 to 0.65; $P < 0.001$); the 12-month progression-free survival rate was 55.9% versus 35.3%, and the 18-month progression-free survival rate was 44.2% versus 27.0%. The response rate was higher with durvalumab than with placebo (28.4% vs. 16.0%; $P < 0.001$), and the median duration of response was longer (72.8% vs. 46.8% of the patients had an ongoing response at 18 months). The median time to

death or distant metastasis was longer with durvalumab than with placebo (23.2 months vs. 14.6 months; $P < 0.001$). Grade 3 or 4 adverse events occurred in 29.9% of the patients who received durvalumab and 26.1% of those who received placebo; the most common adverse event of grade 3 or 4 was pneumonia (4.4% and 3.8%, respectively). A total of 15.4% of patients in the durvalumab group and 9.8% of those in the placebo group discontinued the study drug because of adverse events.

Conclusions: Progression-free survival was significantly longer with durvalumab than with placebo. The secondary end points also favored durvalumab, and safety was similar between the groups. (Funded by AstraZeneca; PACIFIC ClinicalTrials.gov number, [NCT02125461](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02125461)).

TRATAMENTO

O tratamento do câncer de pulmão inclui diversas modalidades: cirurgia, radioterapia e tratamento com drogas que vão desde a quimioterapia convencional avançando para uma medicina mais atual e personalizada que inclui as drogas-alvo, os inibidores de check point imunológico (ICI) e mais recentemente os anticorpos droga conjugadas. Todas essas terapêuticas isoladas e/ ou combinadas mudaram o cenário da sobrevida do câncer de pulmão nos diferentes estágios da doença, aumentando a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão.

A base do tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) irrissecável em estágio III era o sequenciamento do regime de quimioterapia com *doublet* de platina com radioterapia resultando numa sobrevida de 20% em 5 anos.

O ensaio PACIFIC de 2017 anunciou a incorporação do durvalumabe, um ICI que age bloqueando o receptor de morte celular programada 1 (PD-1) no linfócito, como consolidação após quimiorradiação com intenção curativa para CPCNP em estágio III. Este estudo demonstrou um aumento estatisticamente e clinicamente significativo da sobrevida livre de progressão (mediana 16,8 meses vs. 5,6 meses, $HR = 0,55$) e do tempo médio até a morte ou metástases à distância (23,2 meses vs. 14,6 meses, $HR = 0,72$) em pacientes com CPCNP em estágio III que receberam até 12 meses de durvalumabe consolidativo versus placebo após quimioterapia à base de platina no contexto de quimiorradiação concomitante. A análise de 5 anos, mostrou um benefício de sobrevida global (SG) de 42,9% com mediana de 47,5 meses versus 29,1 meses, favorecendo o grupo durvalumabe.

Ocorre que, a terapia com ICI tem sido associada a diversas complicações que afetam os pulmões. Estas incluem reações *sarcoid-like*, derrame pleural, exacerbação de doença pulmonar obstrutiva e, mais notavelmente, a pneumonite. A pneumonite induzida por ICI (CIP) é a toxicidade mais frequentemente causadora da descontinuidade do tratamento e óbito. No estudo original do PACIF 2017 a incidência de pneumonite (todas causas) no grupo que recebeu ICI foi de 33,9% comparado a 24,8% no grupo placebo. O aumento absoluto do risco de efeitos adversos foi estimado em 1,9% maior no grupo durvalumabe, enquanto os efeitos adversos imunorelacionados (IRAEs) de grau 3-4 foram 3,8% maiores no grupo durvalumabe, um risco-benefício gerenciável considerando-se o benefício dos ICI nos pacientes CPCNP em estágio localmente avançado. No entanto, estudos de "vida real" mostraram que essa incidência pode chegar até 19% dos pacientes tratados.

A CIP é definida como o acometimento intersticial pulmonar inflamatório imunomediado que ocorre após o início do primeiro ciclo da imunoterapia até 6 meses após o último.

Em relação a apresentação clínica, pode ocorrer de forma assintomática (grau 1) até fatal (grau 5).

O diagnóstico é essencialmente baseado na tomografia computadorizada de tórax, entretanto não há um padrão específico de apresentação. A grande maioria dos casos apresenta-se com padrão de pneumonia em organização. O padrão de dano alveolar difuso é mais raro e está relacionado a praticamente 100% de mortalidade.

A presença de alterações intersticiais pulmonares e radioterapia torácica prévia (volume pulmonar irradiado (V20) acima de 23%) aumentam significativamente o risco de pneumonite grave. Não há dados na literatura que mostrem o valor da avaliação funcional pulmonar desses pacientes no que concerne a avaliação prospectiva da perda funcional pulmonar ou como preditor de risco de pneumonite (qualquer grau).

Os principais diagnósticos diferenciais são infecção, pneumonite induzida pela radioterapia e progressão de doença. Por isso a abordagem multidisciplinar é fundamental. Na coorte do Hospital Johns Hopkins publicada por Balaji em 2021 foram analisados retrospectivamente todos pacientes no período de 2011 a 2020 listados no ambulatório de toxicidade por ICI e foram identificados 65 pacientes com pneumonite. Nessa coorte todos

pacientes foram avaliados por um pneumologista e mais da metade por um infectologista reforçando a necessidade da avaliação multidisciplinar.

O tratamento primário é a corticoterapia associada a interrupção do tratamento oncológico com a ICI. A resposta completa ao tratamento com corticoterapia ocorre em 80-90% dos casos, nesse contexto está autorizada a reexposição ao imunoterápico. Entretanto, uma minoria de pacientes pode apresentar as formas resistentes (recrudescência da inflamação pulmonar geralmente durante o desmame da corticoterapia) e refratárias (ausência de resposta clínica após 48h de corticoterapia adequada), nesses casos o uso de imunossupressores adicionais e/ou imunoglobulina humana intravenosa está indicado.

Referências bibliográficas

Conte P, Ascierto PA, Patelli G, Danesi R, Vanzulli A, Sandomenico F, Tarsia P, Cattelan A, Comes A, De Laurentiis M, Falcone A, Regge D, Richeldi L, Siena S. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open*. 2022 Apr;7(2):100404. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100404. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35219244; PMCID: PMC8881716.

Balaji A, Hsu M, Lin CT, Feliciano J, Marrone K, Brahmer JR, Forde PM, Hann C, Zheng L, Lee V, Illei PB, Danoff SK, Suresh K, Naidoo J. Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2021 Jan;9(1):e001731. doi: 10.1136/jitc-2020-001731. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2022 Sep;10(9):e001731corr1. doi: 10.1136/jitc-2020-001731corr1.

Ghanbar MI, Suresh K. Pulmonary toxicity of immune checkpoint immunotherapy. *J Clin Invest*. 2024 Jan 16;134(2):e170503. doi: 10.1172/JCI170503. PMID: 38226621; PMCID: PMC10786690.

Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Davies MJ, Ernstoff MS, Fecher L, Ghosh M, Jaiyesimi I, Mammen JS, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Reichner CA, Seigel C, Song JM, Spira A, Suarez-Almazor M, Swami U, Thompson JA, Vikas P, Wang Y, Weber JS, Funchain P, Bollin K. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Jan 20;40(3):315. doi: 10.1200/JCO.21.02786. PMID: 34724392.