

# Konkomitantná chemorádioterapia NSCLC s následnou imunoterapiou durvalumabom

Iveta Priatelová

13.3.2024

## Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- ☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov  
☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
X Prednášajúci	Astra Zeneca
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

# Konkomitantná chemorádioterapia NSCLC - EBM

- Najoptimálnejšia liečba pacientov s neresakabilným NSCLC bez vzdialenej diseminácie
- Potvrdené metaanalýzou konkomitantnej vs sekvenčnej CHTRT u lokálne pokročilého NSCLC
- Bol preukázaný signifikantný benefit konkomitantnej CHTRT v porovnaní so sekvenčnou –  $p = 0,004$
- Tiež bol preukázaný benefit v celkovom prežívaní ako aj v predĺžení času do progresie a znížení lokoregionálnych recidív
- Rozdiely vo výskyte vzdialenej diseminácie neboli signifikantné

Aupérin A, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced NSCLC. *J Clin Oncol*, 2010

# Konkomitantná chemorádioterapia NSCLC - EBM

- V porovnaní s výsledkami metaanalýzy z r 2010 sa účinnosť definitívnej CHTRT pre štádium III NSCLC výrazne zlepšila
- Medián OS približne 20–30 mesiacov a päťročné OS približne 30 % bez konsolidačnej imunoterapie
- Pokrok bol spôsobený predovšetkým zlepšeným stagingom, pokročilými technológiami RT a reštriktívnou kontrolou kvality a menej vďaka efektívnejšej CHT
- Lokálna a regionálna kontrola pri CHTRT je v súčasnosti v rozsahu 80 % a 90 %, v uvedenom poradí čo ponecháva malú rezervu na ďalšie zlepšenie

# Konkomitantná chemorádioterapia NSCLC - EBM

- Asi 40–50 % pacientov recidivuje na vzdialených miestach, a preto si zvýšenie miery vyliečenia bude vyžadovať účinnejšie systémové terapie
- Nedávnym úspešným príkladom takéhoto prístupu je konsolidačná imunoterapia durvalumabom po definitívnej CHTRT, súčasný terapeutický štandard pri inoperabilnom štádiu III NSCLC

# Treatment patterns and prognosis of patients with inoperable stage III NSCLC after completion of concurrent chemoradiotherapy ± immune checkpoint inhibition: a decade-long single-center historical analysis

Benedikt Flörsch<sup>1</sup> · Julian Taugner<sup>1</sup> · Lukas Käsmann<sup>1,2,3</sup> · Saskia Kenndoff<sup>1</sup> · Julian Guggenberger<sup>1</sup> · Amanda Tufman<sup>4</sup> · Niels Reinmuth<sup>5</sup> · Thomas Duell<sup>5</sup> · Claus Belka<sup>1,2,3</sup> · Chukwuka Eze<sup>1</sup> · Farkhad Manapov<sup>1,2,3</sup>

- Analyzovali vplyv doby liečby a liečebných schém pri inoperabilnom štádiu III. NSCLC po konkomitantnej CHRT
- Stratifikácia pacientov podľa rokov liečby: A 2011-2014  
B 2015- 2017  
C 2018-2020
- Hodnotili lokoregionálne prežívanie bez recidívy (LRLFS), čas do progresie (PFS) a celkové prežívanie (OS)
- 136 pacientov RT v TD  $\geq 60$ Gy
- 26% (36pct.) dostalo imunoterapiu



# Treatment patterns and prognosis of patients with inoperable stage III NSCLC after completion of concurrent chemoradiotherapy ± immune checkpoint inhibition: a decade-long single-center historical analysis

Benedikt Flörsch<sup>1</sup> · Julian Taugner<sup>1</sup> · Lukas Käsmann<sup>1,2,3</sup> · Saskia Kenndoff<sup>1</sup> · Julian Guggenberger<sup>1</sup> · Amanda Tufman<sup>4</sup> · Niels Reinmuth<sup>5</sup> · Thomas Duell<sup>5</sup> · Claus Belka<sup>1,2,3</sup> · Chukwuka Eze<sup>1</sup> · Farkhad Manapov<sup>1,2,3</sup>

- Medián PFS 8,0 vs 8,2 vs 26,3mesiaca (p= 0,007)
- Medián OS 19,9 vs 23,4 vs nedosiahnutý
- V skupine C bol LRLFS 27,2 vs nedosiahnutý a PFS 14,2 vs 26,3 mesiaca v prospech skupiny pacientov, ktorí dostávali imunoterapiu
- Pacienti liečení po r 2018 mali lepšie prežívanie bez ohľadu na podanie imunoterapie
- PTV ≥ 700 cc bolo prognosticky významné
- Implementácia imunoterapie viedla k ďalšiemu významnému zvýšeniu všetkých sledovaných parametrov

# Kontraindikácie CHTRT?

- Vek nad 75 rokov – relatívna KI – pri dobrom VS možno podať 2 cykly chemoterapie s redukciou dávky na 75%
- Komorbidity – relatívna KI – taktiež podľa VS a aktuálnej závažnosti komorbidít
- VS 2 – kontraindikácia radikálnej liečby ako takej = paliatívna liečba
- Pokiaľ pacient zvládne platinový dublet zvládne ho aj pri konkomitantnej CHTRT
- Pokiaľ zvládne radikálnu RT zvládne aj pridanie 2 cyklov CHET alebo niekoľko weekly cyklov CHT



# Kontraindikácie CHTRT

- 1. kontraindikácia platinového dubletu – VS 3, závažné komorbidity  
Samostatná RT – štandard  
Štúdie: RT + následná imunoterapia (prebieha- durvalumab po RT)  
Imunoterapia - štúdia IPSOS
- 2. nemožnosť ožiarenia = nedodržanie limitov dávky na zdravé tkanivá  
Príliš veľký nádor + LU  
Extrémny pokles pľúcnych funkcií ev. iné komorbidity

# Dávka a frakcionácia

- Najčastejšie odporúčaná a najviac overená je konvenčná frakcionácia v dávke 60 – 64Gy
- Zvyšovanie dávky neprinieslo benefit, ale zvýšilo toxicitu
- Hypofrakcionované režimy môžu hrať väčšiu úlohu v budúcom manažmente
- Prebiehajú štúdie s hypofrakcionovanou CHTRT (SOCCAR – 55Gy v 20 fr. + cisplatina/vinorelbin, štúdia poľských autorov RT 58,8Gy v 21 frakciách + cisplatina/vinorelbin a ďalšie)
- Režim SOCCAR sa zdá byť bezpečný, v režime 58,8 Gy významne vyššia toxicita

- Maguire J., et al: SOCCAR: A randomised phase II trial comparing sequential versus concurrent chemotherapy and radical hypofractionated radiotherapy in patients with inoperable stage III Non-Small Cell Lung Cancer and good performance status, Eur J Cancer 2014 Nov;50(17):2939-49

# Režimy chemoterapie

- NCCN aj ESMO doporučované dublety na báze platiny s treťogeneračnými cytostatikami
- Najčastejšie: cisplatina + pemetrexed  
cisplatina + vinorelbin  
carboplatina + paclitaxel

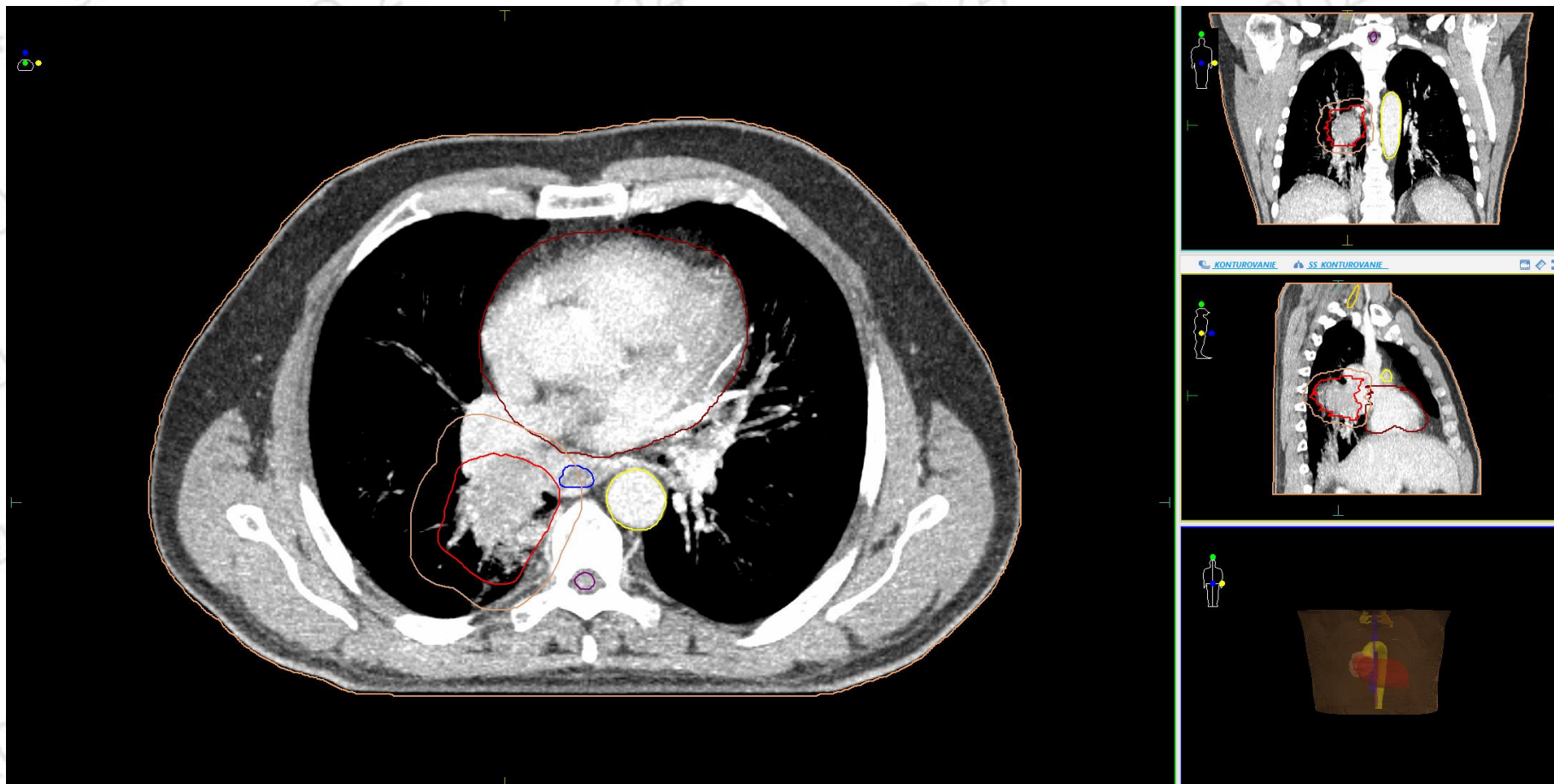
# Plánovanie RT

- Minimálnym štandardom pre plánovanie rádioterapie je použitie 3DCT, avšak odporúča sa použiť 4DCT alebo PETCT.
- U nás používame prevažne 4DCT zobrazenie hrudníka pri voľnom dýchaní na vytvorenie fúzneho CT skenu
- Jedná sa o manažment pohyblivosti nádoru. Umožňuje použitie menších objemov pre plánovanie. Pre kontúrovanie sa používa zobrazenie v MIP(maximum intensity projection) a pre plánovanie average, ktoré reprezentuje časovo- váhovanú priemernú polohu nádoru počas dýchacieho cyklu a zároveň aj najčastejšiu polohu počas ožarovania pri kontrolovanom dýchaní

# Stanovenie cieľových objemov

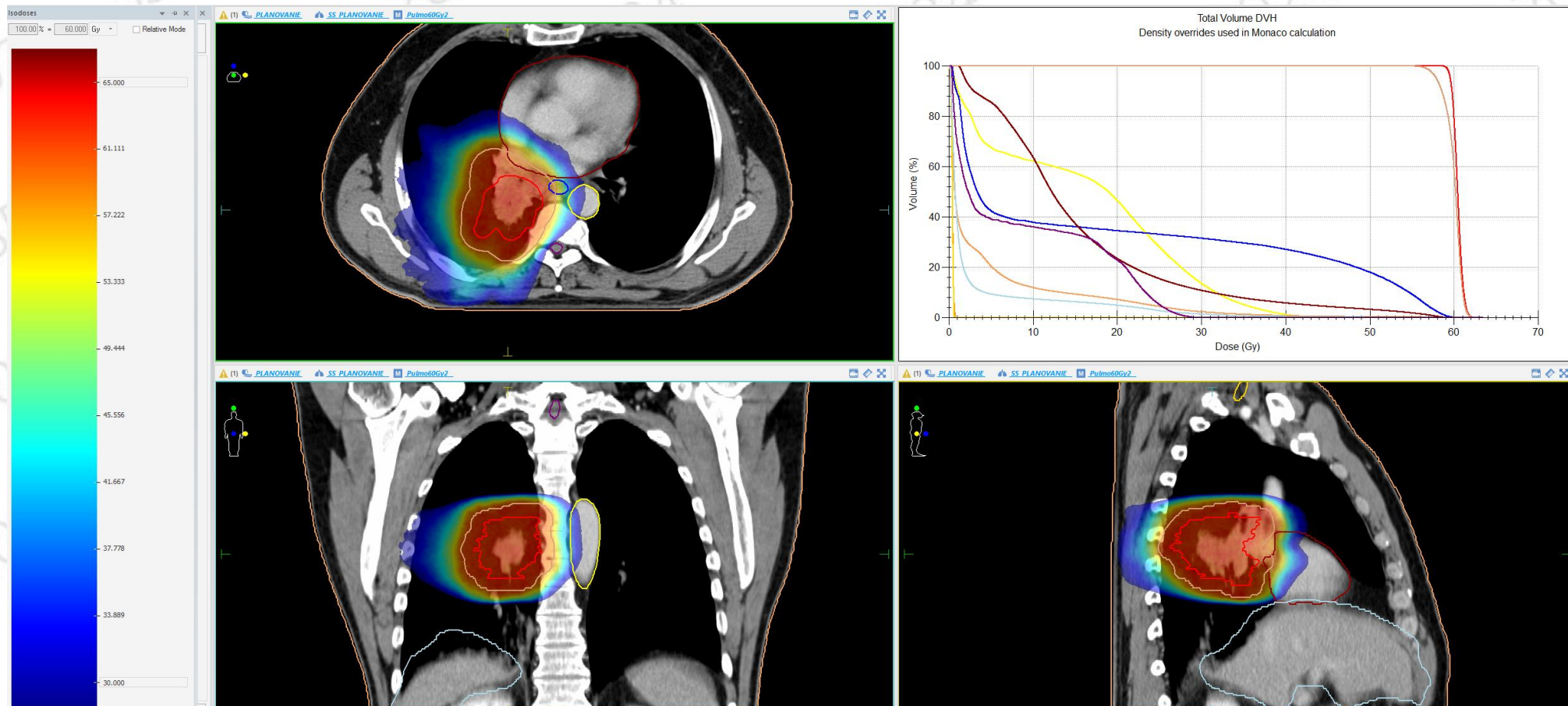
- ITV – je vytvorený tak, aby zahŕňal GTV počas dýchacieho cyklu – zahŕňa teda gross tumor + oblasti rizika mikroskopickej choroby
- CTV – ITV + 5mm (možno manuálne upraviť, ak zasahuje do neinfiltrovaných anatomických bariér a štruktúr – napr. kosť)
- PTV: CTV + 3-10 mm, pri 4DCT doporučujem 5 mm
- elektívne ožiarenie lymfatických uzlín nie je považované za štandard
- dodržanie dávkovo – objemových obmedzení
- zobrazenie v priebehu ožarovania

# Kontúrovanie v MIP (maximum intensity projection)

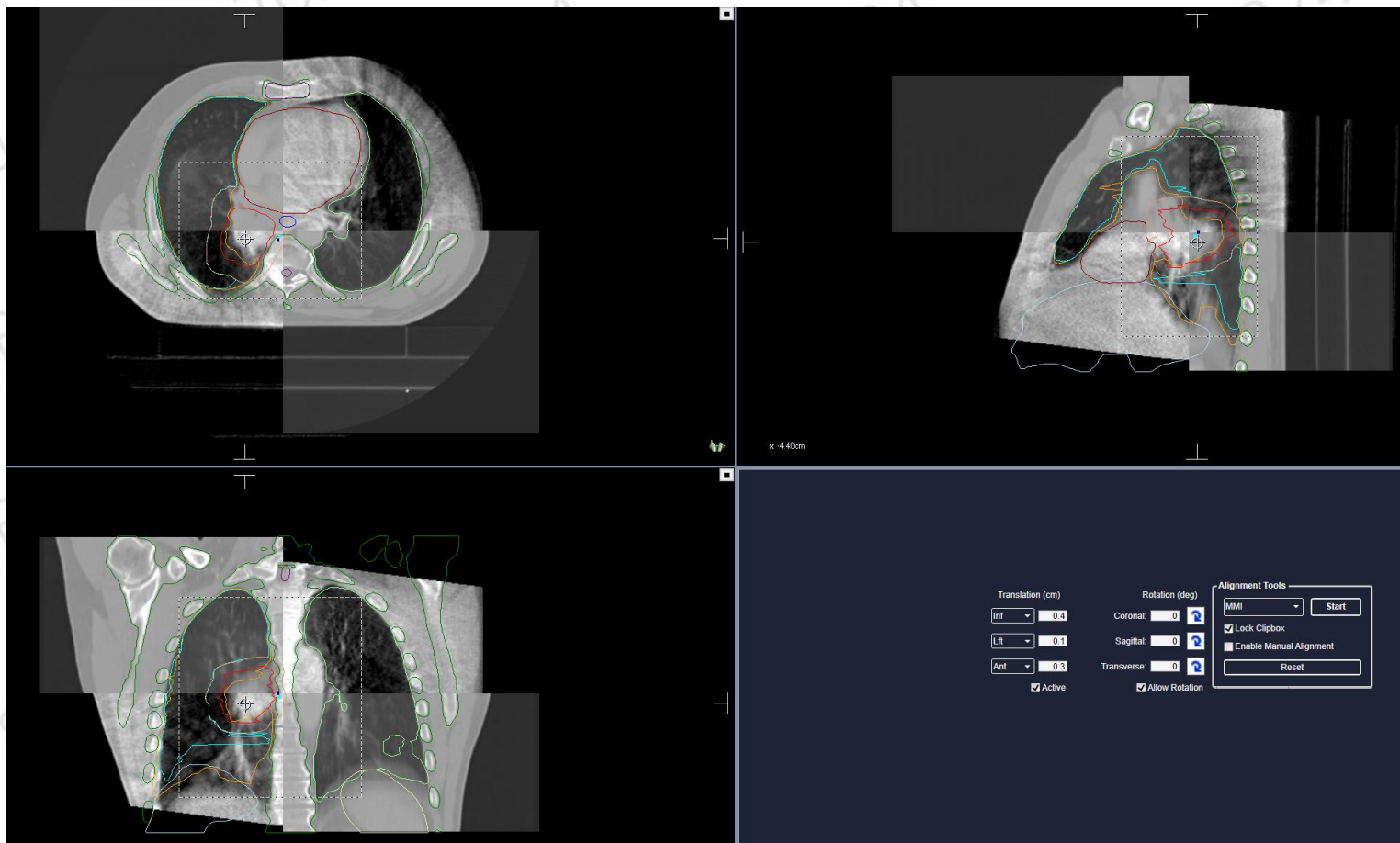




# Plánovanie – izodózový plán (v average)



# CBCT verifikácia ožarovania



# Imunoterapia po konkomitantnej CHTRT - prečo je vhodnou liečbou NSCLC?

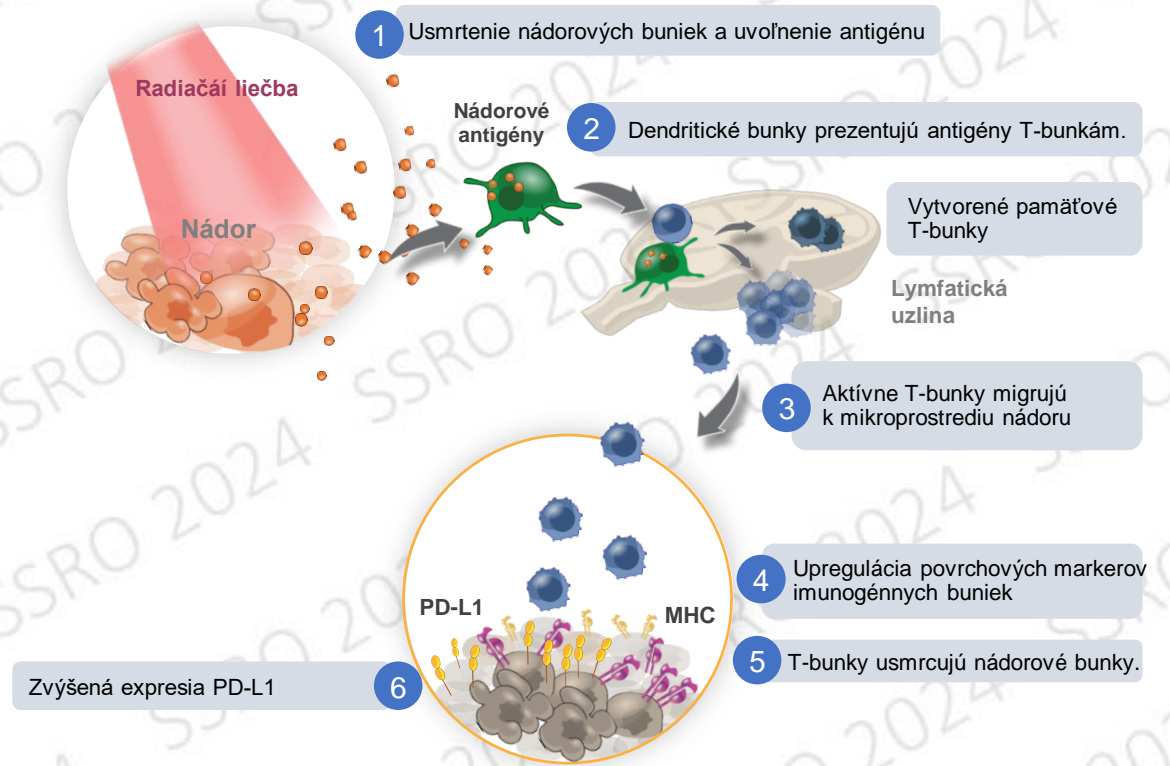
## Imunoterapia u lokálne pokročilého NSCLC (štádia III)

Konkomitantná chemorádioterapia je odporúčaným štandardom liečby pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým ochorením. Neresekovateľné lokálne pokročilé ochorenie môže byť buď štádia IIIA, štádia IIIB alebo štádia IIIC, v závislosti od veľkosti nádoru a od postihnutia lymfatických uzlín (AJCC Staging Manual, 8. vydanie).<sup>1</sup> Prognóza pacientov s lokálne pokročilým NSCLC je zlá bez ohľadu na resekovateľnosť a 5-ročná miera prežívania je 16 %. Približne u 66 % pacientov s ochorením štádia IIIA a u 72 % pacientov s ochorením štádia IIIB/C sa pri recidíve vyvinie metastatické ochorenie.<sup>2</sup>

### Odôvodnenie pre kombináciu rádioterapie a imunoterapie<sup>3</sup>

1. RT poškodzuje DNA nádorových buniek a vedie k bunkovej smrti, ktorá má za následok uvoľnenie nádorových antigénov.
2. Dendritické bunky vychytávajú nádorové antigény a prezentujú antigény T-bunkám v lymfatických uzlinách.
3. Aktivované T-bunky migrujú z lymfatických uzlín do mikroprostredia nádoru a vstupujú do interakcií s nádorovými bunkami.
4. Zmeny mikroprostredia nádoru súvisiace s ožiarením, ako je napr. upregulácia povrchových markerov imunogénnych buniek (napr. MHC-1, ICAM1), môžu zosilniť imunitnú protinádorovú odpoveď.
5. Lokálna zápalová odpoveď však môže rovnako vyvolať zvýšenú expresiu PD-L1 v mikroprostredí nádoru, ktorá môže inaktivovať T-bunky.<sup>4</sup>

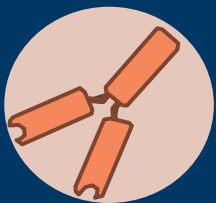
Liečba protilátkami proti PD-L1 po chemoterapii a/alebo radiačnej terapii preto môže viesť k zosilneniu protinádorovej aktivity.<sup>4</sup>



Účinky rádioterapie na expresiu PD-L1 a aktiváciu T-buniek.<sup>5,6,7</sup>

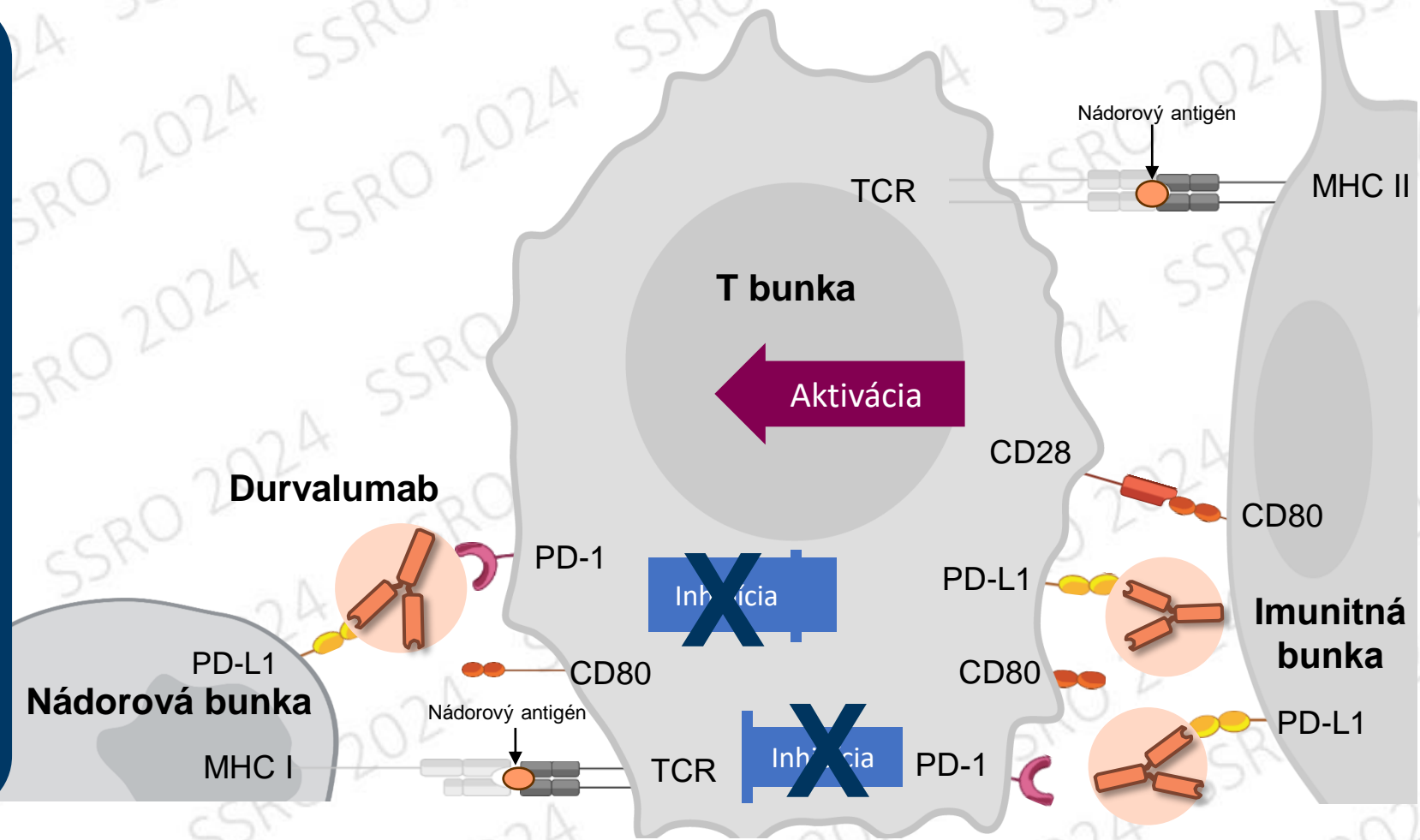


# Durvalumab blokuje naviazanie PD-L1 na PD-1 a CD80



## Durvalumab

- Ľudská IgG1 monoklonálna protilátka, navrhnutá na zabránenie od protilátok závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicity.
- Blokuje PD-1-sprostredkovanú inhibičnú signalizáciu.
- Zosilňuje efektorovú funkciu T-buniek a likvidáciu nádorových buniek.



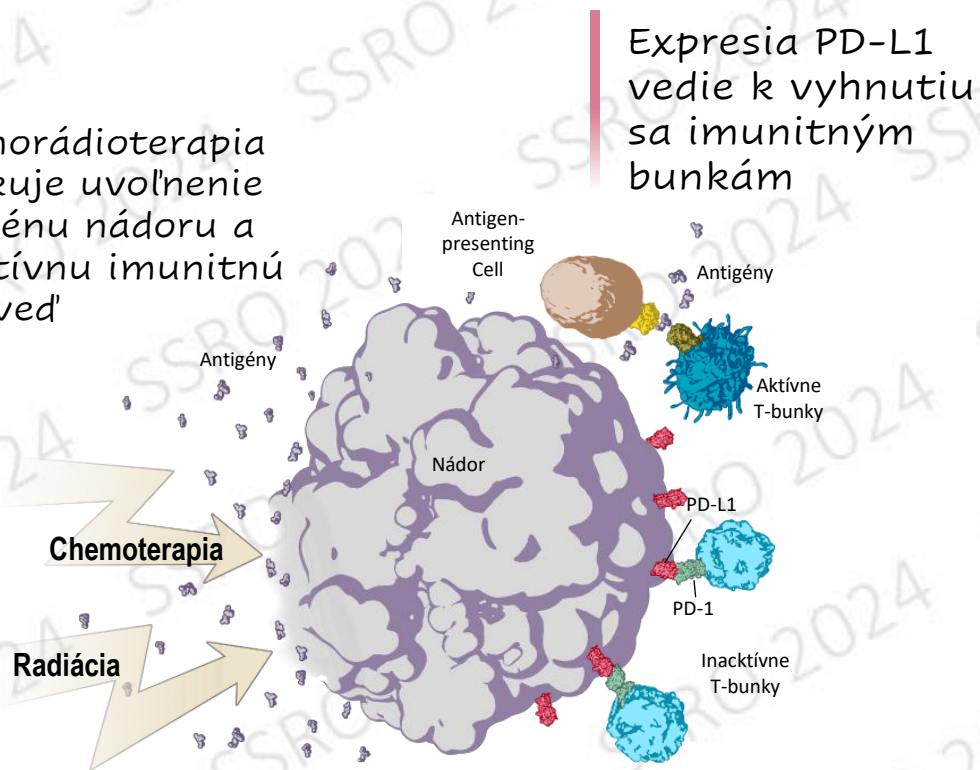
CD = diferenciačná skupina; IgG1 = imunoglobulín G1; MHC = hlavný histokompatibilný komplex; PD-1 = receptor programovanej bunkovej smrti-1; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; TCR = T-cell receptor.

Stewart R et al. *Cancer Immunol Res.* 2015;3:1052-1062.

# Imunoterapia po konkomitantnej CHTRT

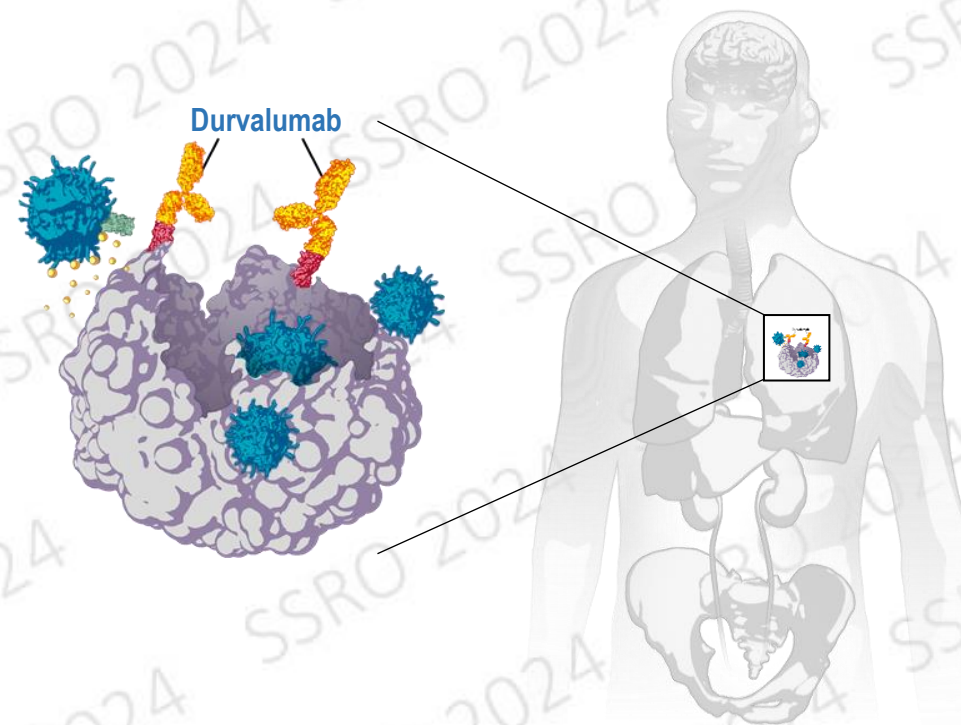
## CHEMORÁDIOTERAPIA

Chemorádioterapia indukuje uvoľnenie antigénu nádoru a adaptívnu imunitnú odpoveď



## DURVALUMAB

Durvalumab zvráti imunitnú supresiu a vedie k systémovej protinádorovej odpovedi



1. Deng L, et al. J Clin Invest 2014;124:687–95;
2. Dovedi SJ, et al. Cancer Res 2014;74:5458–68;
3. Chacon JA, et al. Vaccines (Basel) 2016;4:E43;
4. Formenti SC, Demaria S. J Natl Cancer Inst 2013;105:256–65;
5. Funaki S, et al. Oncol Rep 2017;38:2277–84;
6. Antonia SJ, et al. N Engl J Med 2017;377:1919–29

# Imunoterapia po konkomitantnej CHTRT

- PACIFIC Trial : 709 pacientov s lokálne pokročilým NSCLC po konkomitantnej CHTRT bez progresie ochorenia bolo randomizovaných v pomere 2:1 do ramena s durvalumabom vs placebom
- Primárne ciele: prežívanie bez progresie a celkové prežívanie
- Sekundárne ciele: 12 a 18 mesačné prežívanie bez progresie, miera objektívnej odpovede, trvanie odpovede, čas do smrti alebo vzdialených MTS a bezpečnosť
- Prežívanie bez progresie bolo významne dlhšie pri durvalumabe (16,8 vs 5,6 mesiaca)



# Imunoterapia po konkomitantnej CHTRT

- 12-mesačné prežívanie bez progresie bolo 55,9 % oproti 35,3 % a 18-mesačné prežívanie bez progresie bolo 44,2 % oproti 27,0 %.
- Miera odpovede bola vyššia pri durvalumabe ako pri placebe (28,4 % oproti 16,0 %;  $P < 0,001$ )
- Medián trvania odpovede bol dlhší (72,8 % oproti 46,8 % pacientov malo pretrvávajúcu odpoveď po 18 mesiacoch).
- Medián času do úmrtia alebo vzdialených metastáz bol dlhší pri durvalumabe ako pri placebe (23,2 mesiaca vs. 14,6 mesiaca;  $P < 0,001$ )

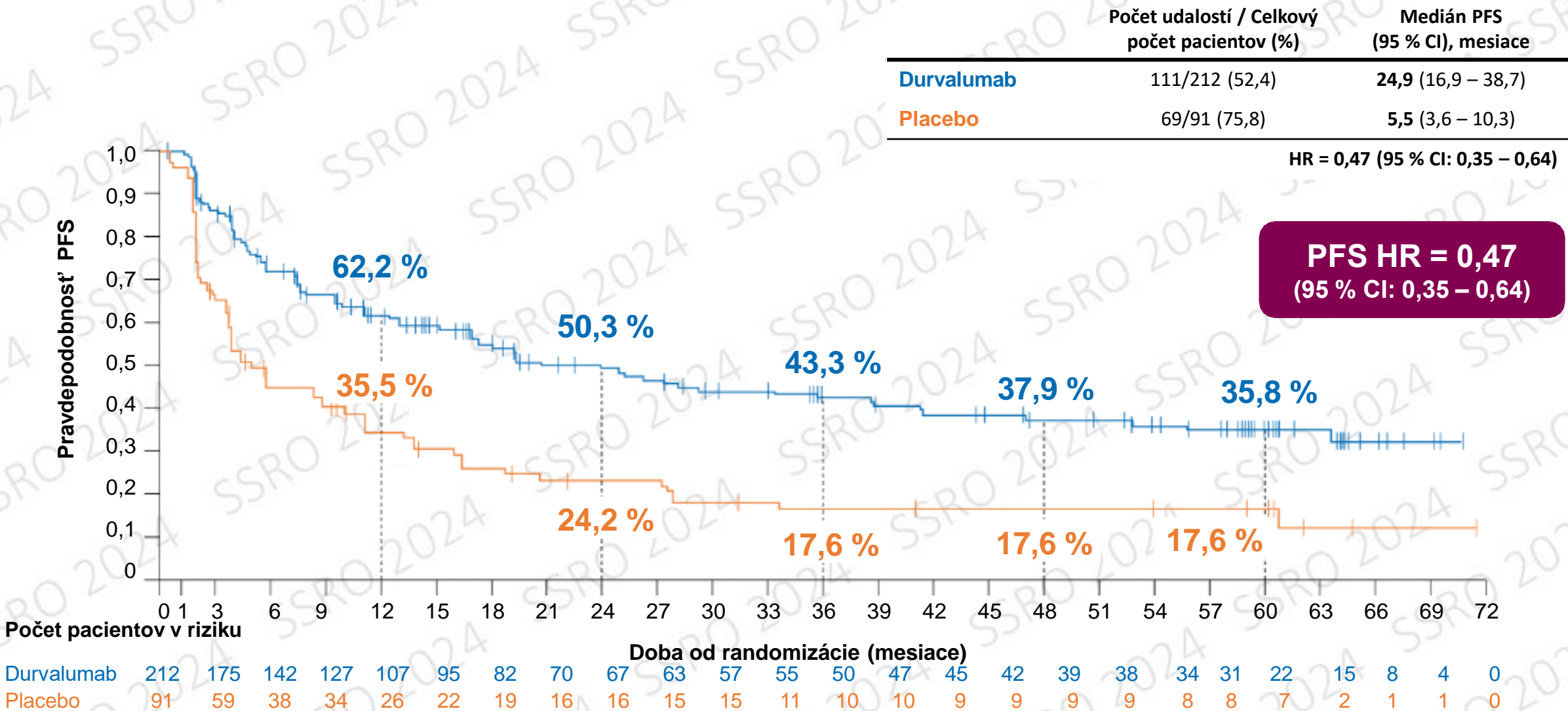
# Imunoterapia po konkomitantnej CHTRT

- Nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 29,9 % pacientov, ktorí dostávali durvalumab, a 26,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo;
- Najčastejším nežiaducim účinkom 3. alebo 4. stupňa bola pneumónia (4,4 % a 3,8 %).
- Celkovo 15,4 % pacientov v skupine s durvalumabom a 9,8 % pacientov v skupine s placebom prerušilo skúšaný liek z dôvodu nežiaducich účinkov.

# **Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non- Small-Cell Lung Cancer (JCO2022)**

- K 11. januáru 2021 (medián sledovania: 34,2 mesiaca [všetci pacienti]; 61,6 mesiaca [cenzurovaní pacienti])
- aktualizované OS : medián, 47,5 vs. 29,1 mesiaca
- PFS : medián, 16,9 vs. 5,6 mesiaca
- obe v súlade s primárnymi analýzami.

# Skúšanie PACIFIC: Aktualizované PFS (PD-L1 TC ≥1% populácia\*) (BICR)



Zber dát: 11. 1. 2021. \*Exploratória, post-hoc subpopulácia  
BICR, zaslepené nezávislé centrálné hodnotenie; CI, interval spoľahlivosti; HR, pomer rizík; ITT, so zámerom liečiť; PD-L1, ligand programovanej bunkovej smrti 1; PFS, prežívanie bez progresie; TC, nádorová bunka  
1. De Wit M et al. DEGRO congress, virtual 2021, Abs. #106. [https://www.eventclass.org/contxt\\_degro2021/scientific/online-program](https://www.eventclass.org/contxt_degro2021/scientific/online-program) (Accessed June 2021).

# Režim PACIFIC

DG:

- NSCLC
- S-III
- PS = 0,1
- vylúčené mutácie pre cielenú liečbu
- PD-L1  $\geq 1\%$

**Konkomitantná chemorádioterapia**  
na báze platiny

**Plánovanie CT** ihneď po  
ukončení cCRT  
(nutnosť vylúčiť  
progresiu!)

maximálna  
doba liečby  
12 mesiacov

**Realizácia CT**  
(bez progresie  
ochorenia)

**Súhlas  
poistovne**

Durvalumab - do **6t.** od  
ukončenia cCRT  
- optimálne výsledky **do 14  
dní od ukončenia cCRT**

Začať durvalumab do 6t.

Max. doba liečby 12 mesiacov

Postup

# Indikácia registrovaná na základe štúdie Pacific<sup>1</sup>

- Durvalumab je v monoterapii indikovaný dospelým na liečbu lokálne pokročilého, neresekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) exprimujúceho PD-L1 na  $\geq 1\%$  nádorových buniek a u ktorých po chemoradiačnej liečbe na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia

## Indikačné obmedzenie pre durvalumab<sup>2</sup>

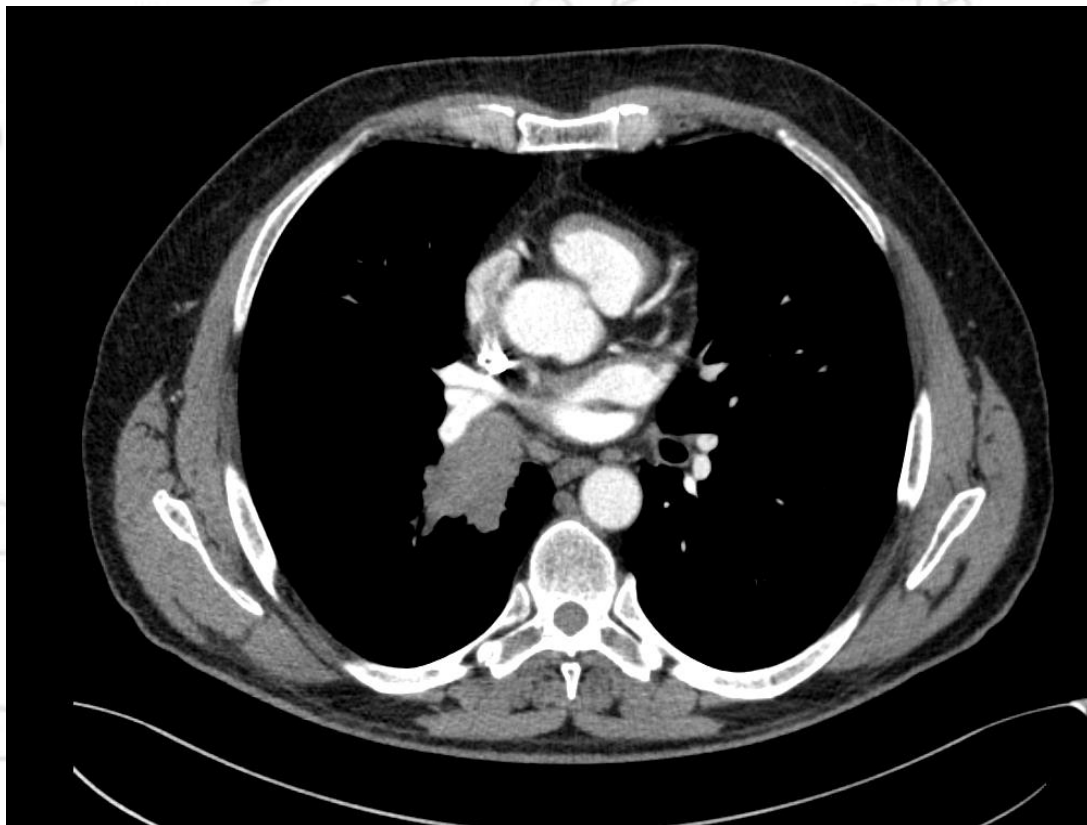
- Hradená liečba sa môže indikovať na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým neresekovateľným nemalobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer, NSCLC) exprimujúcim PD-L1 na  $\geq 1\%$  nádorových buniek a u ktorých po **konkomitantnej chemoradiačnej liečbe** na báze platiny nedošlo k progresii ochorenia.
- Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.



# Naše skúsenosti

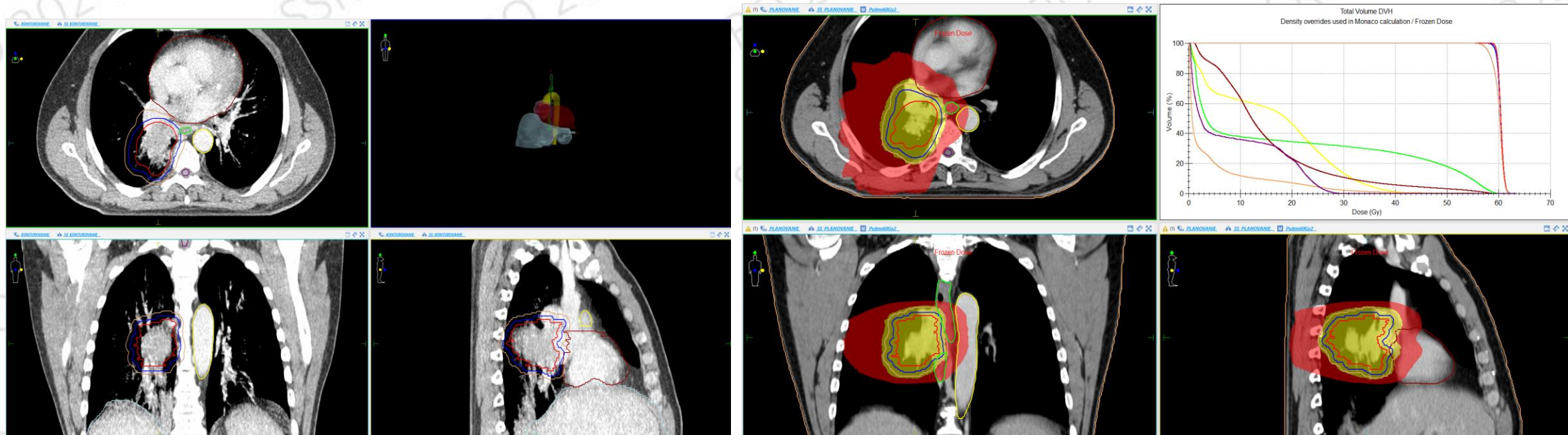
- Pacient s dg ca pulmonum l.dx. 11/22
- RA: otec ca hrtana
- OA: lieči sa na vysoký TK
- Exfajčiar
- VS: 1
- Histologicky: SCCA
- PDL 1 viac ako 1%

# Naše skúsenosti



- CT centrálny TU pľúc S6 vpravo najskôr T3N1M0, postobštrukčná atelektáza S4/5 I. dx
- Aplikovaná konkomitantná chemorádioterapia
- RT v TD 60 Gy + 3 cykly cisplatina/ navelbine
- Ukončená 18.1.2023

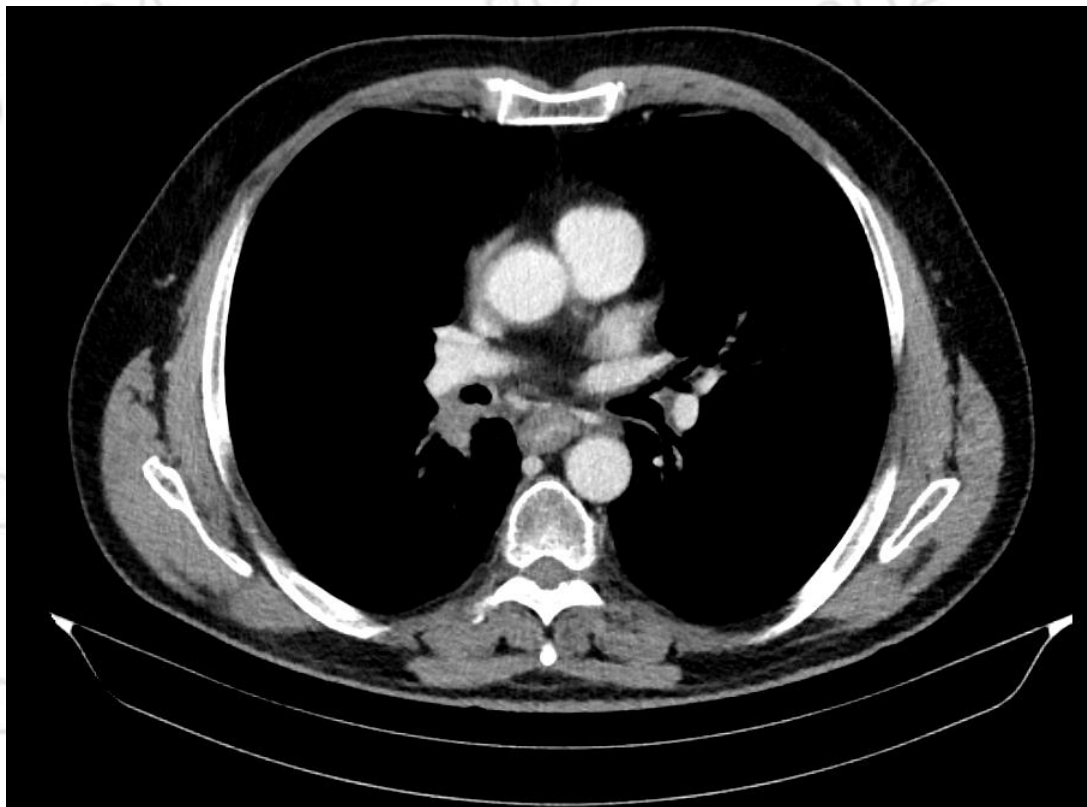
# Naše skúsenosti



# Naše skúsenosti

- CT 20.1.2023:
- Nález je výrazne zlepšený, so známkami pozitívnej liečebnej odpovede -
- Signifik. zmenšenie centrálneho pľúcneho TU procesu vpravo s rezid. zmenami v pôvodnej lokalite TU v S6 vpravo, v peribronchovask. interstíciu pravého hľu a pozdĺž centrálnych bronchovask. štruktúr vpravo, ústup stenookluzívnych zmien príslušných elementov bronchiálneho stromu vpravo.
- Prakticky kompletná regresia subtotálnej postobštrukčnej lobárnej atelektázy stredného laloka vpravo. Zmenšenie patol. mediastinálnych LU paratracheálne a subkarinálne.
- Nový nález nestenotizujúceho difúzneho cirkulárneho zhrubnutia steny distálneho hrudného ezofágu v.s. postradiačnej genézy.
- Bez evid. nových TU ložísk.

# Naše skúsenosti



- Pacient absolvoval ročnú imunoterapiu durvalumabom od 1.2.2023 do 31.1.2024
- Liečba bez komplikácií s dobrou toleranciou
- CT nález stále stabilizovaný



# Naše skúsenosti



- CT po ukončení liečby 16.2.2024:  
Nový nález dvoch diskretných  
inflamatórnych pľúcnych GG  
areálov v hornom laloku  
vpravo a dolnom laloku vľavo.  
Ostatný nález je inak stabilný,  
bez evid. nových TU ložísk.



# Záver

- Rádioterapia v radikálnej dávke ideálne s konkomitantným podaním chemoterapie patrí medzi základné liečebné modality inoperabilného NSCLC.
- Pri plánovaní RT je potrebné využiť moderné technológie zahrňajúce 4DCT eventuálne PETCT, ktoré umožňujú minimalizáciu potrebných cieľových objemov a šetrenie zdravých tkanív a tým zníženie toxicity.
- Tiež je nevyhnutná precízna verifikácia ožarovaného objemu pri každej frakcii pomocou IGRT.
- Najoptimálnejšou liečebnou modalitou inoperabilného lokálne pokročilého NSCLC je konkomitantná chemorádioterapia nasledovaná imunoterapiou durvalumabom.
- Prebiehajú aj štúdie s aplikáciou samostatnej radikálnej RT s následnou imunoterapiou, na ich výsledky si ešte budeme musieť počkať.

Ďakujem za pozornosť