



CAPÍTULO 22

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-29.

por **Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima**

Oncologista clínico, especializado em tumores torácicos e mamários; oncologista do Departamento de Oncologia Clínica do AC Camargo Cancer Center; pesquisador associado do Laboratório de Imuno-Oncologia do Centro Internacional de Pesquisa (CIPE), do AC Camargo Cancer Center; presidente eleito do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); vice-presidente do Lung Cancer Steering Committee (LACOG); ex-membro diretor da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); assessor técnico-científico de Medicina de Precisão em Oncologia do Grupo Fleury

ABSTRACT

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 III 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 10mg/kg of body weight intravenously) or placebo every two weeks for up to 12 months. The study drug was administered one 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% CI; 13-18.1) with durvalumab versus 5.6 months (95% CI; 4.6-7.8) with placebo (stratified hazard ratio for disease progression or death, 0.52; 95% CI; 0.42-0.65; $p < 0.001$); 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%. The response rate was higher with durvalumab than with placebo (28.4% versus 16%; $p < 0.001$), and the median duration of response was longer (72.8% versus 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 versus 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.

ANÁLISE DO ESTUDO

O uso de inibidores de *checkpoint* imune, notadamente dos anticorpos contra PD-1 e PD-L1 (ligante de PD-1), isolado ou em combinação com quimioterapia, resultou em um aumento significativo da taxa de resposta, da sobrevida livre de progressão (SLP) e da sobrevida global (SG) de pacientes portadores de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático sem alterações genômicas acionáveis¹.

Em vista dos bons resultados na doença avançada, tal estratégia migrou para o tratamento de tumores localmente avançados, que, apesar de serem potencialmente curáveis com quimiorradioterapia concomitante, apresentam altas taxas de falha locorregional e sistêmica, com uma sobrevida em cinco anos variando entre 13% e 25%^{2,3}.

O estudo PACIFIC foi um estudo de fase III que incluiu pacientes portadores de CPNPC estágio III (7ª edição da AJCC) irresssecável, independentemente da histologia, tratados com quimioterapia baseada em platina concomitante à radioterapia e que não apresentaram progressão ao término da radioterapia. Tais pacientes poderiam ter recebido quimioterapia de indução, mas não podiam receber quimioterapia de consolidação. Não houve testagem sistemática de mutação em *EGFR* ou rearranjo de *ALK*, nem seleção pela expressão de PD-L1 (36,7% da amostra tinha PD-L1 desconhecido)³.

Tais pacientes foram randomizados para receberem terapia de consolidação com durvalumabe (um anticorpo monoclonal anti-PD-L1) ou placebo, administrados de maneira intravenosa a cada duas semanas por um período máximo de 12 meses. O estudo incluiu 713 pacientes de maio de 2014 a abril de 2016, dos quais 709 (três não receberam durvalumabe e um não recebeu placebo) foram de fato tratados de acordo com o protocolo. A taxa de retirada de consentimento ou não aderência ao protocolo foi semelhante nos dois braços. As características demográficas e clínicas foram bem balanceadas nos dois braços, com uma população composta principalmente de homens (70,1%), fumantes ou ex-tabagistas (91%) e com idade mediana de 64 anos. Cerca da metade dos pacientes (45,7%) tinha tumores de histologia escamosa e cerca de um quarto dos pacientes em cada braço recebeu quimioterapia de indução³.

Na publicação de 2017, após uma análise interina para SLP, o estudo demonstrou progressão da SLP (mediana de 16,8 meses *versus* 5,6 meses; HR=0,52; IC de 95%; 0,42-0,65; $p<0,001$), favorecendo o grupo tratado com durvalumabe. Tal benefício foi observado em todos os subgrupos avaliados. A taxa de SLP em 12 meses (55,9% *versus* 35,3%) e em 18 meses (44,2% *versus* 27%) também foram maiores entre os pacientes tratados com durvalumabe³.

O estudo também demonstrou aumento da taxa de resposta objetiva (TRO – 28,4% *versus* 16%; $p < 0,001$), aumento da duração de resposta (não alcançada *versus* 13,8 meses; HR=0,43; IC de 95%; 0,22-0,84) e aumento do tempo para metástase à distância ou morte (23,2 meses *versus* 14,6 meses; HR=0,52; IC de 95%; 0,39-0,68; $p < 0,001$)³.

Efeitos adversos de graus 3 e 4 foram observados em 29,9% dos pacientes que receberam durvalumabe e em 26,1% dos pacientes que receberam placebo. Pneumonia (4,4% *versus* 3,8%) e pneumonite (3,4% *versus* 2,6%) foram os efeitos adversos de graus 3 e 4 mais comuns. Efeitos adversos imunomediados de qualquer grau foram mais comuns no grupo tratado com durvalumabe (24,2% *versus* 8,1%), conforme o esperado³.

Na atualização de 2018, foi apresentada a análise de SG, sendo observada uma redução do risco relativo de morte de 32% favorecendo o grupo tratado com durvalumabe (HR=0,68; IC de 99,73%; 0,43-0,997; $p = 0,0025$)⁴. Tal benefício se manteve ao longo do tempo. Após um seguimento mediano de 60,1 meses, a SG em cinco anos foi de 42,9% *versus* 33,4% e a SLP em cinco anos, de 33,4% *versus* 19%, ambas favorecendo o grupo tratado com durvalumabe. Entretanto, uma análise *post hoc* não demonstrou aumento de sobrevida em pacientes cujos tumores não expressam PD-L1 e naqueles com mutação ativadora do gene *EGFR*^{5,6}.

O estudo PACIFIC testou a hipótese de que a aplicação de quimiorradioterapia concomitante no tratamento do CPNPC localmente avançado irressuscável modificaria o microambiente tumoral, suprimindo populações de células imunes com atividade imunossupressora. Também promoveria morte celular, com liberação de maior quantidade de antígenos tumorais, e promoveria sinais de dano celular que favoreceriam a ativação de células apresentadoras de antígenos. Isso, em combinação com um inibidor de *checkpoint* imune direcionado contra o PD-L1, promoveria uma melhora da resposta imune adaptativa, resultando em um melhor controle da doença micrometastática, reduzindo o risco de recorrência sistêmica e aumentando a taxa de cura e a SG³.

De fato, o estudo demonstrou uma significativa redução do desenvolvimento de doença sistêmica, com aumento da SLP e da SG dos pacientes que receberam consolidação com durvalumabe, sem aumento significativo da toxicidade, incluindo toxicidade pulmonar imunomediada grave³. Esse ponto era algo que preocupava os clínicos, dado o uso de inibidores de *checkpoint* imune após a radioterapia.

MENSAGEM FINAL

Até a publicação do estudo PACIFIC em 2017, a quimiorradioterapia concomitante havia se consolidado como a melhor estratégia de tratamento do CPNPC localmente avançado e irresssecável, como demonstrado na metanálise de Aupérin *et al*². No entanto, a taxa de controle em longo prazo ainda permanecia bastante baixa, com menos de três quartos dos pacientes vivos em cinco anos, a despeito de várias estratégias de intensificação (cirurgia, aumento de dose de radioterapia e quimioterapia de indução) ou de consolidação (quimioterapia de consolidação, gefitinibe, talidomida e cetuximabe) terem sido testadas⁷.

Após anos, a consolidação com durvalumabe resultou em uma melhora significativa das taxas de controle de doença e de sobrevida em longo prazo, quase triplicando o percentual de pacientes vivos em cinco anos quando comparado com o tratamento padrão até então (quimiorradioterapia concomitante), estabelecendo assim um novo paradigma de tratamento para o CPNPC estágio III irresssecável.

REFERÊNCIAS

1. Dafni U, Tsourti Z, Vervita K *et al*. Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer*. 2019;134:127-40.
2. 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):2181-90.
3. 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(20):1919-29.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D *et al*. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2342-50.
5. Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE *et al*. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-11.
6. Paz-Ares L, Spira A, Raben D *et al*. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol*. 2020;31(6):798-806.
7. Tam K, Daly M, Kelly K. Treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(1):45-57.