

Införandet av immunterapi har inneburit stora förändringar på lungcancerområdet. Nu kan ökad kunskap om pneumonit som biverkan av behandling med PD 1-hämmaren durvalumab vid icke-småcellig lungcancer ytterligare förbättra prognosen för patienter som behandlas med kurativt syftande radiokemoterapi. Här beskriver läkarna och forskarna **Georg Holgersson** och **Andreas Hallqvist**, både specialiserade på lungcancer, den senaste kunskapen inom området.

Ökad förståelse för **pneumonit** kan behandling med **PD-1-hämmaren**

Varje år insjuknar omkring 4 000 människor med lungcancer i Sverige och av dessa är cirka 85 procent av icke-småcellig typ (NSCLC)¹. I cirka en tredjedel av fallen är tumören lokalt avancerad, det vill säga tumören är för utbredd för kirurgi, men utan tecken till spridning utanför thorax. Dessa patienter behandlas, om allmäntillståndet tillåter, med en kombination av strålbehandling och platinum-baserad cytostatika.

Den stråldos som ges i kurativt syfte bygger på resultaten från en randomiserad studie från 1980 där slutdoser på 40, 50 och 60 Gy jämfördes och där bäst resultat sågs hos de patienter som fick den högsta slutdosen². Sedan dess har bildgivningstekniker och dosplaneringssystem utvecklats dramatiskt vilket har möjliggjort högre slutdoser även om stora rando-

miserade studier saknas som bekräftar fördelen med ytterligare doseskalering. I Sverige har praxis sedan många år varit konventionellt fraktionerad strålbehandling i 2 Gy-fraktioner till en slutdos på 66–68 Gy tillsammans med tre–fyra kurer cytostatika (oftast cisplatin/karboplatin samt vinorelbin) där två av dessa ges samtidigt med strålbehandlingen. Behandlingen är kurativt syftande men resultaten har historiskt varit ganska modesta med en femårsöverlevnad på knappt 20 procent baserat på data från Svenska lungcancerregistret³.

INGÅR I STANDARDBEHANDLING

Under det senaste decenniet har immunterapin slagit igenom vid NSCLC och PD-1-hämmaren durvalumab ingår sedan nästan tre år tillbaka i standardbehandlingen vid





ytterligare förbättra **durvalumab vid NSCLC**

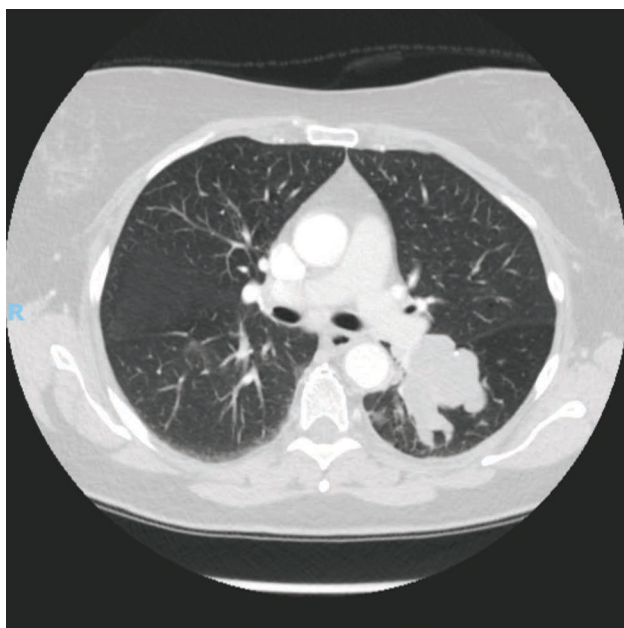
PD-L1-positiv NSCLC som behandlats med radiokemoterapi och inte progredierat under denna behandling. Behandlingen ges adjuvant i ett år efter radiokemoterapi och har i registreringsstudien ökat medianvärdet för progressionsfri överlevnad (PFS) från 5,6 till 17,2 månader och totalöverlevnaden vid fyra år från 36 till 50 procent*.

Radiokemoterapi vid NSCLC innebär en risk för strålrelaterade biverkningar, där den så kallade strålpneumoniten (Figur 1) är den allvarligaste och kan komma flera månader efter avslutad strålbehandling, i vissa fall med dödlig utgång. Tillståndet debuterar oftast tre–sex veckor efter avslutad strålbehandling, med symtom i form av hosta, feber och dyspné. Pneumoniten graderas enligt CTC-AE från 1–5 där grad 1 innebär asymptomatisk pneumonit med en-

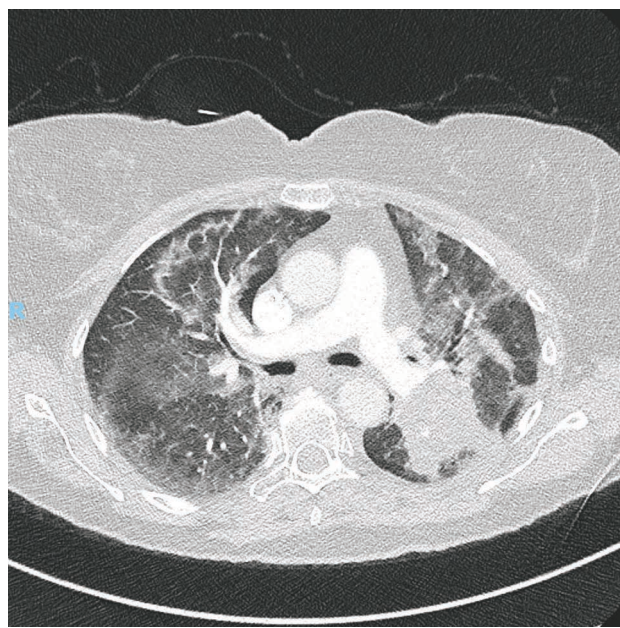
bart radiologiska fynd, grad 2 innebär symptomatisk pneumonit som kräver behandling, grad 3 innebär svåra symtom och behov av sjukhusinläggning, grad 4 innebär livshotande symtom och grad 5 innebär dödsfall.

Strålpneumonit behandlas i första hand med steroider där dosen beror på pneumonitens allvarlighetsgrad. Behandlingen pågår vanligen i två-tre månader med gradvis nedtrappning av kortison dosen. Vid allvarligare pneumoniter krävs ofta högre doser intravenöst kortison, syrgasbehandling och ibland även respiratorvård. Vid behov ges även antibiotika då samtidig bakteriell infektion förekommer. Med tanke på att steroidbehandlingen oftast blir relativt långvarig med höga doser brukar även profylax mot pneumocystisinfection övervägas.

FIGUR 1. PNEUMONIT



69-årig kvinna med adenocarcinom vänster lunga, T4N3M0, före behandling.



Samma patient tre månader efter avslutad radiokemoterapi under pågående durvalumab.

HÖGRE FÖREKOMST AV PNEUMONIT

I en meta-analys av tolv studier av patienter som behandlats med radiokemoterapi mot NSCLC fann man att 30 procent av patienterna fick pneumonit av någon grad, där en-två procent var fatala, men incidensen skiljer sig mycket mellan olika studier⁵. Dessa incidenssiffror för strålpneumonit kom innan durvalumab började användas och med tanke på att pneumonit även är en känd biverkan av immunterapi finns det skäl att misstänka att förekomsten av pneumonit numera är högre. I PACIFIC-studien som ligger till grund för godkännandet av durvalumab rapporterades pneumonit i någon grad hos 34 procent och grad 3–4 hos 3,4 procent av patienterna. Dessutom rapporterades pneumoni, som kliniskt och radiologiskt kan vara svårt att skilja från pneumonit, hos 13,1 procent och grad 3–4 hos 4,4 procent av patienterna⁶. Vid behandling av NSCLC med PD-1 och PD-1-hämmare utan föregående radiokemoterapi har man i en stor meta-analys sett en förekomst av pneumoniter på fyra procent⁷.

Durvalumab introducerades i Sverige i slutet på 2018 och på flera sjukhus i landet har man upplevt att pneumonit som biverkan av behandlingen har fö-

rekommit oftare än förväntat utifrån resultaten i PACIFIC-studien. Det finns några publicerade artiklar från USA och Japan som undersöker förekomsten av pneumonit hos patienter som behandlats med durvalumab efter kurativt syftande radiokemoterapi utanför kliniska studier, det vill säga hos en genomsnittlig patientpopulation (Tabell 1). Dessa studier visar på en förekomst av grad 2 pneumoniter eller värre på mellan 18–50 procent. Förekomsten av grad 3–5 pneumoniter är dock betydligt lägre (0–8 procent) i samma patientmaterial. I några studier ses ett samband mellan högre andel av lungvolymen som får över 20 Gy (V20) och högre risk för pneumonit^{8,9} men i andra studier ses inte detta samband^{10,11}.

PÅGÅENDE KARTLÄGGNING

För närvarande pågår en retrospektiv genomgång av patienter som behandlats med durvalumab efter kurativt syftande radiokemoterapi i Sverige där syftet är dels att kartlägga förekomsten av pneumonit hos svenska patienter, dels att undersöka om det finns något samband mellan förekomsten av pneumonit och olika typer av patient- och behandlingsrelaterade faktorer. Insamling av data pågår fortfarande, men

preliminära resultat från de första patienterna i studien presenterades i samband med ett vetenskapligt möte i november 2020¹². Totalt hade 32 patienter inkluderats och jämfört med patienterna i PACIFIC-studien var de svenska patienterna något äldre (medianålder 67 vs 64 år), något färre i PS 0 (28% vs 49%) och det var en högre andel kvinnliga patienter (50% vs 30%). Av de svenska patienterna hade 13 utvecklat pneumonit (41%) och av dessa var tio av grad 2 (31%), två av grad 3 (6%) och en av grad 4 (3%). Totalt fick tio patienter (31%) avsluta behandlingen på grund av pneumonit vilket är en betydligt högre andel än i PACIFIC-studien (6%). En annan tydlig skillnad mot PACIFIC-studien var den totala stråldosen där 84 procent av de svenska patienterna fick > 66 Gy jämfört med endast sex procent i PACIFIC-studien.

Hos de svenska patienterna fanns det en trend att pneumonit var vanligare hos äldre patienter, hos patienter som fått högre total stråldos (inga pneumoniter påvisades hos patienter som fick ≤ 66 Gy) och hos patienter som fått över 5 Gy i en större del av den kontralaterala lungan (V5). Dock var det för få patienter inkluderade så inget av dessa samband var statistiskt signifikant.

Sammanfattningsvis har införandet av immunterapi inneburit stora förändringar av lungcancerbehandlingen och PD-1-hämmaren durvalumab ser ut att kunna förbättra den hittills ganska dåliga prognosen hos patienter som behandlas med kurativt syftande radiokemoterapi. Detta verkar dock ske till priset av en ökad risk för pneumonit som biverkan av behandlingen och ökad förståelse behövs för att förstå vilka bakomliggande riskfaktorer som finns för att utveckla pneumonit och hur strålbehandlingen ska kunna optimeras för att minska risken för pneumonit utan att försämra behandlingseffekten.

REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer.,
 2. Perez CA, Stanley K, Rubin P, Kramer S, Brady L, Perez-Tamayo R et al.: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1980;45:2744-53.
 3. Nationellt kvalitetsregister för lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019.

4. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF et al.: Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2021;16:860-7.
 5. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M et al.: Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. International journal of radiation oncology, biology, physics 2013;85:444-50.
 6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al.: Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine 2017;377:1919-29.
 7. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H et al.: Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. BMC cancer 2019;19:558.
 8. Shintani T, Kishi N, Matsuo Y, Ogura M, Mitsuyoshi T, Araki N et al.: Incidence and Risk Factors of Symptomatic Radiation Pneumonitis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy and Consolidation Durvalumab. Clinical lung cancer 2021

9. Saito S, Abe T, Kobayashi N, Aoshika T, Ryuno Y, Igari M et al.: Incidence and dose-volume relationship of radiation pneumonitis after concurrent chemoradiotherapy followed by durvalumab for locally advanced non-small cell lung cancer. Clinical and translational radiation oncology 2020;23:85-8.
 10. Inoue H, Ono A, Kawabata T, Mamesaya N, Kawamura T, Kobayashi H et al.: Clinical and radiation dose-volume factors related to pneumonitis after treatment with radiation and durvalumab in locally advanced non-small cell lung cancer. Investigational new drugs 2020;38:1612-7.
 11. Hassanzadeh C, Sita T, Savor R, Samson PP, Bradley J, Gentile M et al.: Implications of pneumonitis after chemoradiation and durvalumab for locally advanced non-small cell lung cancer. Journal of thoracic disease 2020;12:6690-700.
 12. Vetenskapligt möte kring optimering av behandling vid Stadium III icke-småcellig lungcancer. Clarion, Arlanda Sky City, 10 november 2020
 13. Shaverdian N, Thor M, Shepherd AF, Offin MD, Jackson A, Wu AJ et al.: Radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with chemoradiation plus durvalumab. Cancer medicine 2020;9:4622-31.
 14. Miura Y, Moura A, Kaira K, Yamaguchi O, Shiono A, Hashimoto K et al.: Chemoradiotherapy followed by durvalumab in patients with unresectable advanced non-small cell lung cancer: Management of adverse events. Thoracic cancer 2020;11:1280-7.

GEORG HOLGERSSON, SPECIALISTLÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET OCH FORSKARE VID UPPSALA UNIVERSITET, GEORG.HOLGERSSON@AKADEMISKA.SE



ANDREAS HALLQVIST, ÖVERLÄKARE VID SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET OCH FORSKARE VID GÖTEBORGS UNIVERSITET, ANDREAS.HALLQVIST@GU.SE



Författare	År	Land	Antal patienter	Stråldos (Gy)	Median V20 (%)	Andel pneumoniter (%)	Grad 1 (%)	Grad 2 (%)	Grad 3 (%)	Grad 4 (%)	Grad 5 (%)
Shintani et al. ⁸	2021	Japan	146	60-66	21	N/A	N/A	30	3	1	1
Shaverdian et al. ¹³	2020	USA	62	54-66	30	N/A	N/A	16	2	0	0
Inoue et al. ¹⁰	2020	Japan	30	60 eller 64	22	73	27	47	0	0	0
Miura et al. ¹⁴	2020	Japan	41	60	19	61	32	27	2	0	0
Saito et al. ⁹	2020	Japan	36	60	19	80	44	28	5	0	3
Hassanzadeh et al. ¹¹	2020	USA	34	60-70	19	N/A	N/A	21	6	0	0

Tabell 1. Publicerade studier angående förekomst av pneumonit hos durvalumabpatienter.