

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

”CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ



**STUDII OBSERVAȚIONALE ÎN CANCERUL BRONHOPULMONAR
AVANSAT FĂRĂ CELULE MICI CU DATE „REAL WORLD”
PRIVIND TERAPIA MULTIMODALĂ ÎN LINIA a II-a și a III-a
NIVOLUMAB ȘI TERAPIA ȚINTITĂ CU ERLOTINIB**

Conducător de doctorat:

C.S.I DR. GRIGORESCU ALEXANDRU CĂLIN

Student-doctorand:

ALBU (CĂS. TEODORESCU) MIHAELA

2024

Cuprins

1	STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	4
1.1	Elemente epidemiologice.....	4
1.2	Carcinogeneza în epiteliul pulmonar	4
1.2.1	Etapele carcinogenezei.....	4
1.3	Modificări morfologice, genetice și epigenetice în carcinomul bronhopulmonar non-microcelular	4
1.3.1	Aberații cromozomiale.....	4
1.3.2	Mutația p53	4
1.3.3	Mutația K-RAS	4
1.3.4	Mutația EGFR.....	5
1.3.5	Mutația ALK.....	5
1.3.6	Mutația ROS1	5
1.3.7	Mutația BRAF.....	5
1.3.8	Mutația NTRK	5
1.3.9	Mutația MET.....	5
1.3.10	Mutația HER.....	5
1.4	Modificări Epigenetice.....	6
1.4.1	Metilarea bazelor ADN.....	6
1.4.2	Remodelarea cromatinei	6
1.4.3	Factorul NFIB	6
1.5	Diagnosticul cancerelor pulmonare	6
1.5.1	Diagnosticul clinic	6
1.5.2	Diagnosticul imagistic	6
1.5.3	Diagnosticul Bronhologic	6
1.5.4	Diagnosticul histopatologic, imunohistochimic și molecular-genetic	7
1.6	Stadializarea tumorilor pulmonare.....	7
1.7	Abordarea terapeutică a cancerului bronhopulmonar non-microcelular	7
1.7.1	Metode chirurgicale	7
1.7.2	Metode radioterapeutice.....	8
1.8	Terapia sistemică a cancerului bronhopulmonar non-microcelular.....	8
1.8.1	Chimioterapie.....	8
1.8.2	Imunoterapie	9
1.8.3	Terapia țintită	9
1.8.4	Terapie genică.....	9
2	Contribuții Personale: studii originale cu date de tip „real world” privind chimioterapia, imunoterapia și terapia țintită în linia a 2-a în cancerle bronhopulmonare fără celule mici (CBFCM)	10
2.1	Aspecte ale terapiei cancerului bronhopulmonar fără celule mici avansat prin date de real world; studiu efectuat pe 77 pacienți tratați în Institutul Oncologic București.....	10
2.1.1	Introducere	10
2.1.2	Ipoteza studiului.....	10
2.1.3	Motivația studiului	11
2.1.4	Obiectivele studiului	11
2.1.5	Material și metodă.....	11

2.1.6	Rezultate	12
2.1.7	Discuții.....	13
2.1.8	Concluzii.....	14
2.2	Studiu cu date de tip „real world” privind utilizarea nivolumab în cancerul pulmonar fără celule mici avansat: dincolo de a doua linie terapeutică.	14
2.2.1	Introducere	14
2.2.2	Ipoteza studiului.....	15
2.2.3	Motivația studiului	15
2.2.4	Obiectivele studiului	15
2.2.5	Material și metodă.....	15
2.2.6	Rezultate	16
2.2.7	Discuții.....	18
2.2.8	Concluzii.....	19
2.3	Studiu cu date de tip „real world” asupra eficacității inhibitorilor tirozinkinazici administrați în linia a doua și dincolo de aceasta pentru pacienții cu tumori bronhopulmonare fără celule mici avansate și metastatice.....	19
2.3.1	Introducere	19
2.3.2	Ipoteza studiului.....	20
2.3.3	Motivația studiului	20
2.3.4	Obiectivele studiului	20
2.3.5	Material și metodă.....	20
2.3.6	Rezultate	21
2.3.7	Discuții.....	22
2.3.8	Concluzii.....	22
2.4	Concluzii finale și contribuții personale	23
3	Bibliografie selectivă	25

1 STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1.1 Elemente epidemiologice

Neoplaziile reprezintă o provocare majoră în domeniul sănătății, clasându-se ca a doua cauză de deces la nivel mondial în anul 2018, conform datelor furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Cu aproximativ 9,6 milioane de morți, cancerul este responsabil pentru unul din șase decese în întreaga lume. Tumorile bronhopulmonare domină pe lista de incidență și mortalitate, în special la bărbați, cu 2,09 milioane de cazuri și 1,76 milioane de decese în 2018, conform GLOBOCAN. [1]

1.2 Carcinogeneza în epiteliul pulmonar

1.2.1 Etapele carcinogenezei

În ansamblu, procesul de carcinogeneză implică o serie complexă de evenimente moleculare și celulare, cu multiple etape și interacțiuni între factorii de mediu și genetici, oferind o bază pentru înțelegerea și intervenția în cancerul pulmonar. [2]

1.3 Modificări morfologice, genetice și epigenetice în carcinomul bronhopulmonar non-microcelular

1.3.1 Aberații cromozomiale

Alterările cromozomiale în ADN sunt frecvente în cancerurile umane, inclusiv în cancerul bronhopulmonar. Pierderile alelice pe anumiți cromozomi sugerează prezența genelor supresoare tumorale. Incidența și mortalitatea cancerului pulmonar au crescut global. Pierderea heterozigotității la anumite loci este asociată cu cancerul pulmonar, iar frecvența acestei pierderi variază între tipurile histologice ale cancerului pulmonar. [3]

1.3.2 Mutația p53

Mutațiile în gena supresoare tumorală p53 sunt printre primele identificate în celulele tumorale umane. Aceste mutații, concentrate în domeniile de legare cu ADN-ul, generează forme mutante ale p53, afectând legarea la ADN. [4], [5]

1.3.3 Mutația K-RAS

Gena K-RAS, o oncogenă umană crucială, reglează proliferarea celulară prin semnalizare transmembranară. Mutațiile RAS, în special K-RAS, prezente în 30% din cancer, sunt comune în tumori pulmonare, pancreatice, colorectale. K-RAS mutant este predominant la fumători, sugestiv pentru influența carcinogenelor din tutun în semnalizarea celulară. [6]

1.3.4 Mutația EGFR

Gena EGFR, pe cromozomul 7p11.2, codifică o proteină-receptor transmembranară cu 28 de exoni. Exonii 5-7 și 13-16 codifică domeniul de legare a ligandului, exonii 18-24 codifică domeniul tirozin-kinazic, iar exonii 25-28 induc autofosforilarea. Mutările frecvente în exonii 18-21 sunt asociate cu cancerul pulmonar. [7]

1.3.5 Mutația ALK

Kinaza Limfomului Anaplastic (ALK) este o proteină-receptor tirozin-kinazic, exprimată în neoplazii. Mutările ALK sunt prezente în neuroblastom, limfomul anaplastic, tumorile miofibroblastice și cancerul pulmonar non-microcelular. [8]

1.3.6 Mutația ROS1

ROS1, membru al familiei de receptori insulini, este o proteină tirozin-kinazică. Implicată în translocății cromozomiale în diverse neoplazii, inclusiv cancerul pulmonar non-microcelular, este localizată pe cromozomul 6q22. [8]

1.3.7 Mutația BRAF

Gena BRAF codifică o serin/treonin kinază situată pe cromozomul 7q34. Mutațiile activatoare, precum V600E, sunt prezente în melanomul malign și adenocarcinomul pulmonar, având o incidență de 1%-4%. [9]

1.3.8 Mutația NTRK

Genele NTRK codifică receptori tropomiozin-neurotrofici (TRK), esențiali în dezvoltarea neurală. Acești receptori se leagă de neurotrofine, incluzând NGF, BDNF, NT-3 și NT-4, inițiind semnalizarea celulară. [10]

1.3.9 Mutația MET

Gena MET codifică proteina c-MET, localizată pe cromozomul 7. C-MET formează un heterodimer legat de domeniul extern și activează semnalizarea tirozin-kinazică în urma legării cu factorul de creștere HGF, declanșând căi de semnalizare RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK, PI3K/AKT/m-TOR și Wnt-β-catenin, reglând proliferarea și invazivitatea celulară. [11]

1.3.10 Mutația HER

Supraexpresia sau amplificarea HER2 sunt prezente în 6-30% dintre pacienți, sugerând o potențială țintă terapeutică. Terapii anti-HER sunt în studiu. [12]

1.4 Modificări Epigenetice

1.4.1 Metilarea bazelor ADN

Metilarea anormală a citozinei în promotorii genelor reglează expresia genetică în cancerul pulmonar. Genele p16, APC, CDH1, CDH13, MGMT și PTEN sunt afectate, influențând proliferarea, apoptoza și mobilitatea celulară. [13]

1.4.2 Remodelarea cromatinei

Remodelarea cromatinei inactivează transcripția ADN-ului. Mutările epigenetice, incluzând metilarea MGMT și p16, sunt posibile biomarkere pentru diagnosticarea precoce, iar APC, CDH1, MLH1, PTEN pentru prognosticul cancerului pulmonar. [14]

1.4.3 Factorul NFIB

NFIB facilitează accesibilitatea cromatinei și promovează starea prometastatică neuronală în metastazele cancerelor pulmonare microcelulare. Aceste descoperiri deschid perspective terapeutice noi pentru cancerule non-microcelulare. [15]

1.5 Diagnosticul cancerelor pulmonare

1.5.1 Diagnosticul clinic

Pacienții cu tumori pulmonare prezintă simptome variate, inclusiv tuse, hemoptizie, sindroame paraneoplazice și simptome asociate extensiei bolii sau metastazelor. Diagnosticul implică anamneză, examen fizic și paraclinică detaliată, cu radiografie toracică și PET-CT. Suspectarea tumorii pulmonare este esențială în pacienții cu factori de risc și simptome asociate. [16]

1.5.2 Diagnosticul imagistic

Metodele imagistice de diagnostic pentru tumori pulmonare includ radiografia toracică, CT toracic, scintigrafia osoasă și PET/CT. Radiografia toracică este frecvent utilizată, dar poate fi limitată în detectarea invaziilor ganglionare. CT-ul toracic este preferat pentru detaliile invaziei ganglionare și stadializare. [17]

1.5.3 Diagnosticul Bronhologic

Bronhoscopia, esențială în diagnosticul și stadializarea tumorilor pulmonare, folosește metode variate precum biopsie transbronșică, EBUS sau mediastinoscopie. Din secolul XVIII

până în prezent, evoluția tehnologiei a transformat bronhoscopia într-un instrument crucial, permițând nu doar diagnosticul și tratamentul, ci și cercetarea procesului carcinogenezei și evaluarea răspunsului la terapii țintite. [18] , [19]

1.5.4 Diagnosticul histopatologic, imunohistochimic și molecular-genetic

1.5.4.1 *Diagnosticul histopatologic*

Diagnosticul precis al cancerului bronhopulmonar este crucial pentru alegerea tratamentului optim și are un impact semnificativ asupra prognosticului. Biopsia tisulară furnizează informații esențiale despre histologie și imunohistochimie, necesare pentru clasificarea tumorilor și identificarea terapiilor ulterioare. [20]

1.5.4.2 *Diagnosticul imunohistochimic*

Imunohistochimia (IHC) este esențială în diagnosticul și clasificarea cancerului pulmonar, oferind informații cruciale pentru a distinge între diferitele tipuri celulare și pentru a ghida terapia adecvată. Folosirea IHC minimizează erorile de diagnostic și identifică markeri specifici de linia celulară, esențiali pentru excluderea originii metastatice. [21], [22]

1.5.4.3 *Diagnosticul molecular-genetic*

În tratamentul tumorilor bronhopulmonare non-microcelulare, testarea mutațiilor genetice este esențială și validată, orientând terapia moleculară. Terapiile țintite, direcționate către mutații specifice, reduc toxicitatea și îmbunătățesc supraviețuirea comparativ cu chimioterapia standard. [23]

1.6 Stadializarea tumorilor pulmonare

Stadializarea tumorilor bronhopulmonare (TNM) este esențială pentru inițierea tratamentului adecvat. Stadiile variază de la 0 la IV, bazate pe coroborarea descriptorilor T, N și M. [24]

1.7 Abordarea terapeutică a cancerului bronhopulmonar non-microcelular

1.7.1 Metode chirurgicale

Rezecția chirurgicală reprezintă standardul terapeutic pentru carcinoamele bronhopulmonare în stadiile incipiente, cu supraviețuiri de 60-80% pentru stadiul I și 30-50% pentru stadiul II. Lobectomia cu disecție ganglionară mediastinală este recomandată, cu

alternativa VATS pentru reducerea complicațiilor. Studiile evidențiază că rezecția completă (R0) este crucială pentru prognosticul favorabil al supraviețuirii generale. [25], [26]

1.7.1.1 Sistemul nervos central

Metastazarea cerebrală este comună (20-30%) în carcinomul non-microcelular. Studii arată supraviețuire pe termen lung (1-30%) cu tratament agresiv. Terapia sincronă pentru metastaze cerebrale recomandă ablația chirurgicală sau radiologică. [27], [28]

1.7.1.2 Țesutul osos

Studii sugerează că metastazele osoase nu sunt considerate boală oligometastatică, având supraviețuiri scăzute, chiar cu intervenții chirurgicale și radioterapie. Rezultatele nefavorabile indică că aceste metastaze nu au un prognostic favorabil pe termen lung, indiferent de localizare. [29]

1.7.1.3 Glandele suprarenale

Metastazarea în glandele suprarenale este frecventă la tumori non-microcelulare. Pentru pacienții cu tumori primare rezecabile, este recomandată mai întâi rezecția tumorii primare și apoi adrenalectomia. [30]

1.7.1.4 Pulmonul

Chirurgii se confruntă cu dilema între metastaze și proces multifocal în leziunile pulmonare separate. Criteriile Martini și Melamed sunt utile, dar discutate. Rezecția ambelor leziuni este preferată, în absența ganglionilor mediastinali afectați. [31]

1.7.2 Metode radioterapeutice

Radioterapia pentru tumori pulmonare a evoluat semnificativ, trecând de la planificarea pe simulator la tehnicile tridimensionale și radioterapia de intensitate modulată (IMRT), îmbunătățind precizia și minimizând efectele adverse. Imagistica 4DCT și CBCT permit vizualizarea mișcării tumorale și o planificare mai precisă. IMRT și VMAT permit modelarea dozelor în jurul tumorii și reducerea dozelor către organele sănătoase. [32]

1.8 Terapia sistemică a cancerului bronhopulmonar non-microcelular

1.8.1 Chimioterapie

Pacienții cu tumori bronhopulmonare non-small beneficiază de intervenție chirurgicală curativă, însă recurențele sunt comune. Chimioterapia adjuvantă, deși eficientă, se aplică selectiv, având în vedere stadiul, vârsta, comorbiditățile etc. Efectele secundare și rezistența la

tratament sunt provocări. Chimioterapia rămâne standardul de aur, deși se ia în calcul raportul risc-beneficiu pentru fiecare pacient. [33], [34]

1.8.2 Imunoterapia

Imunoterapiile se concentrează pe stimularea răspunsului imunitar împotriva tumorilor. Abordările actuale includ vaccinurile antitumorale, manipularea celulelor imune și inhibarea mecanismelor de evaziune tumorală, în special prin inhibitorii punctelor de control imun (ICI), precum CTLA-4 și PD-1. [35]

1.8.3 Terapia țintită

În tratamentul adenocarcinomului pulmonar, căile AKT/mTOR, EGFR, RAS și ROS1 sunt esențiale, iar terapiile țintite s-au dovedit eficiente în studii clinice. Exemple includ inhibitorii AKT/mTOR (everolimus), ALK (crizotinib), EGFR (erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib), NTRK (entrectinib). [36]

1.8.4 Terapia genică

Terapia genică, deși promițătoare în teorie, se confruntă cu obstacole tehnice în practică. Utilizarea vectorilor virali este preferată în livrarea transgenelor, dar îmbunătățiri sunt necesare în identificarea vectorilor și creșterea eficienței acestora [37]

1.8.4.1 Vectori adenovirali

Vectorii virali modificabili, în special cei adenovirali, sunt folosiți pentru transferul genetic eficient și sigur. Cu toate avantajele și dezavantajele lor, aceștia rămân importanți pentru diverse aplicații terapeutice și de cercetare. [38]

1.8.4.2 Virusuri oncolitice

Virusurile oncolitice, precum T-VEC, acționează prin uciderea directă a tumorilor și stimularea răspunsului imunitar. Ele ar putea oferi o terapie sigură și pot fi combinate cu alte tratamente pentru eficacitate crescută. [39]

1.8.4.3 Vectori virali vaccinia

Vectorii vaccinia, asemănători cu cei adenovirali, sunt capabili să transducă o varietate de celule, rezultând în expresie tranzitorie, dar cu liză celulară inevitabilă, afectând transducția dendritică. [40]

1.8.4.4 Vectori plasmide și retrovirusuri

Vectorii plasmidici au eficiență scăzută de transducție, mai ales în vivo. Spre deosebire de vectorii virali, aceștia sunt mai puțin imunogeni, dar oferă o expresie transgenică inferioară. [41]

2 Contribuții Personale: studii originale cu date de tip „real world” privind chimioterapia, imunoterapia și terapia țintită în linia a 2-a în cancerle bronhopulmonare fără celule mici (CBFCM)

Scop și obiective

Datele de tip „Real World” folosite în cercetarea medicală sunt informații obținute din dosarele electronice sau foile de observație ale pacienților. Aceste date sunt cuprind examinările clinice, imagistice și indicațiile terapeutice. Sunt consemnate efectele secundare și evoluția pacienților. Totodată sunt utile pentru cercetarea medicală și pot ajuta la implementarea unor noi medicamente în practica curentă confirmând sau infirmând rezultatele studiilor clinice. Studiile de tip „Real World” pot reproduce mai fidel condițiile întâlnite de medici în practica lor zilnică și pot contribui la optimizarea tratamentului pacienților. În acest studiu, eficacitatea și eficiența diferitelor terapii pentru tumori bronhopulmonare au fost evaluate folosind date de tip „Real World” colectate din instituții medicale din București între anii 2015-2018. Aceste date sunt importante pentru a determina dacă rezultatele studiilor clinice sunt relevante și aplicabile în practica medicală reală din țară.

2.1 Aspecte ale terapiei cancerului bronhopulmonar fără celule mici avansat prin date de real world; studiu efectuat pe 77 pacienți tratați în Institutul Oncologic București.

2.1.1 Introducere

Cancerul bronhopulmonar fără celule mici reprezintă o provocare majoră în oncologie, fiind printre cele mai comune forme de cancer la nivel global. Cercetarea recentă a adus progrese în terapiile antitumorale, îmbunătățind supraviețuirea și calitatea vieții. Totuși, supraviețuirea rămâne scăzută pentru stadiile avansate. Terapiile țintite și imunoterapia oferă perspective noi, dar necesită cercetare suplimentară pentru a înțelege mai bine impactul și prognosticul acestora.

2.1.2 Ipoteza studiului

Ipoteza studiului a pornit de la faptul că cele mai multe CBFCM avansate au avut o terapie complexă utilizându-se chirurgia, radioterapia și terapia sistemică, fapt ce demonstrează necesitatea tratamentului în echipă. Desigur am avut în vedere mai mult impactul terapeutic al terapiei sistemice având în vedere că abordarea s-a făcut din unghiul de vedere al oncologului medical. Scopul a fost evaluarea răspunsului și supraviețuirii în contextul terapiei multimodale. S-a urmărit evoluția pacienților pentru a înțelege efectele terapiei convenționale și introducerea imunoterapiei și terapiei țintite.

2.1.3 Motivația studiului

Studiul a urmărit să demonstreze necesitatea implementării în cancer bronhopulmonar fără celule mici a terapiei multidisciplinare pe de o parte și importanța introducerii noilor terapii sistemice evaluând impactul imunoterapiei și terapiilor țintite. Aspectele esențiale abordate includ nevoia de înțelegere mai profundă a eficacității acestor terapii în medii clinice diverse, factorii care influențează răspunsul și supraviețuirea pacienților și compararea rezultatelor cu literatura existentă. Scopul final este îmbunătățirea rezultatelor supraviețuirii și reducerea impactului cancerului bronhopulmonar fără celule mici asupra societății.

2.1.4 Obiectivele studiului

- Compararea duratei de supraviețuire generală între pacienții tratați cu terapii multiple, inclusiv imunoterapie și terapii țintite, și cei tratați doar cu chimioterapie, în raport cu datele din studiile clinice anterioare.
- Analizarea duratei de supraviețuire fără semne de boală între pacienții cu imunoterapie și cei cu chimioterapie, comparându-i cu datele din studiile clinice anterioare.
- Identificarea corelațiilor între diversele caracteristici ale pacienților (gen, status de performanță, stadiul bolii, vârstă, statusul de fumător, tip histopatologic) și supraviețuirea generală și fără semne de boală, în funcție de diversele terapii aplicate.
- Evaluarea profilului de siguranță al tratamentelor, pentru a evalua efectele secundare și gradele de toxicitate asociate, alături de eficacitatea terapeutică.

2.1.5 Material și metodă

2.1.5.1 Participanți

Studiul, realizat între Ianuarie 2015 și Decembrie 2018 la Institutul Oncologic București, a avut un design real-world, unicentric, retrospectiv și observațional. Au fost examinate fișele de evidență oncologică și foile de observație ale 77 de pacienți externi, îndeplinind criterii precum statusul de performanță ECOG 0,1,2 și prezența adenocarcinomului sau carcinomului scuamos. Pacienții înrolați au avut cel puțin două linii terapeutice administrate, iar răspunsul terapeutic a fost documentat în dosarele lor medicale.

2.1.5.2 Criterii de includere și excludere

Criterii de includere	Criterii de excludere
Vârsta > 18 ani	Vârsta < 18 ani

Histologie tumorală de carcinom fără celule mici: carcinom cu celule scuamoase, carcinom cu celule non-scuamoase	Histologie celulară de carcinom microcelular
Efectuarea testelor imunohistochimice	Fără imunohistochimie efectuată
Administrarea a cel puțin două linii terapeutice	Administrarea dor a unei singure linii terapeutice
Intervenție chirurgicală diagnostică, paliativă sau curativă	Fără intervenție chirurgicală
Radioterapie paliativă sau curativă	Fără radioterapie
Stadiile III și IV de boală	Stadiile I și II de boală
Status de performanță ECOG 0, 1 și 2	Status de performanță ECOG >2

Tabelul 2.1.1: caracteristicile pacienților înrolați

2.1.5.3 Metode statistice utilizate

Pentru a evalua supraviețuirea generală (OS) și progresia fără semne de boală (PFS) în lipsa certificatelor de deces, s-a utilizat un marker surogat, calculând diferența între ultima vizită și data de înregistrare oncologică. OS și PFS au fost estimate folosind statistici descriptive și reprezentate grafic prin curbele Kaplan-Meier. PFS a fost definit ca timpul de la începutul terapiei până la progresia bolii/deces. Evaluarea răspunsului la terapie s-a bazat pe criteriile RECIST 1.1 și CTCAE 4.0. Analiza a fost realizată în R 3.6.2, iar distribuția datelor a fost evaluată cu testul Shapiro-Silk. Pentru comparații, s-au folosit teste t, Wilcoxon-Mann Whitney, ANOVA și Kruskal-Wallis. Testele log-rank și chi-pătrat au fost utilizate pentru supraviețuire și proporții. Limitarea setului de date a fost dată de dimensiunea mică a eșantionului.

2.1.6 Rezultate

Studiul a inclus 77 de pacienți, dintre care 34% femei și 66% bărbați, cu o medie de vârstă de 62 de ani, cu o minoritate cu proveniență din mediul rural (35%). Majoritatea (71%) au avut adenocarcinom, iar 23% carcinom scuamos. ECOG a fost predominant 1 (65%). Metastazele au fost observate în 43% din cazuri, cele mai comune fiind pleurale și pulmonare. 55% au fost testați pentru statusul mutațional EGFR, predominant fără mutații detectate (45%). Toți au primit chimioterapie sau terapie țintită în linia întâi de tratament în funcție de rezultatul testelor moleculare. Majoritatea pacienților (27) au beneficiat de 2 linii de chimioterapie. Imunoterapia s-a administrat la linia a treia și dincolo de tratament la 31% din participanți. Terapiile țintite, incluzând TKI-uri, au fost administrate la 47% din pacienți. Supraviețuirea generală a fost estimată la 24 de luni, cu o medie de 50 de luni. 40.2% au decedat. Analiza supraviețuirii a arătat o mediană de 50 de luni, (CI [95%]: 28 - infinit).

Analiza supraviețuirii în raport cu diferite variabile reprezintă un aspect crucial în studiile medicale, având impact direct în gestionarea și tratamentul pacienților. Într-un studiu de tip „real world”, vârsta și comorbiditățile asociate sunt factori deosebit de relevanți.

Pentru a evalua influența vârstei, pacienții au fost împărțiți în două grupuri: cei sub 65 de ani și cei de 65 de ani și peste. Rezultatele indică o medie de supraviețuire de 50 de luni pentru cei <65 și de 42 de luni pentru cei >65. Totuși, setul de date a fost neechilibrat, cu mai puțini pacienți în grupul celor peste 65 de ani. Analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative între cele două grupuri.

O altă variabilă luată în considerare este sexul. Mediana supraviețuirii la femei nu a putut fi calculată din cauza unui număr redus de evenimente, în timp ce pentru bărbați a fost de 31 de luni. De asemenea, setul de date a fost dezechilibrat, cu mai puține femei incluse. Totuși, analiza a evidențiat diferențe semnificative între sexe.

Statusul ECOG, exprimat binar, a demonstrat diferențe semnificative în supraviețuire între cei cu un scor ECOG= 2 și cei cu scoruri ECOG=1 și 0. Analiza a indicat o supraviețuire semnificativ mai scăzută pentru cei cu un scor ECOG=2.

Rezultatul histopatologic a fost asociat și el cu diferențe în supraviețuire. Cu toate acestea, analiza nu a evidențiat diferențe semnificative între grupurile de pacienți.

Analiza mutației EGFR nu a evidențiat diferențe semnificative în supraviețuire între diferitele mutații, deși au existat variații în mediana supraviețuirii. În fine, numărul de metastaze nu a fost asociat cu diferențe semnificative în supraviețuire, conform analizei statistice. În ceea ce privește administrarea tratamentului chimioterapic, am efectuat corelația numărului de linii chimioterapice administrate cu supraviețuirea și care este una semnificativă: cu cât crește numărul de linii de chimioterapie, cu atât și supraviețuirea în luni (p -value = 0.004).

Durata supraviețuirii în cazurile combinației de imunoterapie+terapie țintită a fost mult mai mare decât a celor care nu au primit niciunul din cele două tratamente: 36.71 vs 21.86 luni.

În concluzie, analiza supraviețuirii în raport cu diverse variabile oferă o imagine complexă asupra evoluției bolii și a eficacității tratamentelor, cu implicații importante în gestionarea pacienților.

2.1.7 Discuții

Studiul a inclus 77 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici, majoritatea fiind bărbați cu o medie de vârstă de 62 de ani, provenind în principal din mediul urban și cu status de performanță ECOG între 0 și 1. Se constată o medie a supraviețuirii generale de 24 de luni și o medie a supraviețuirii mediane de 22 de luni. Pacienții sub 65 de ani au prezentat o medie

a supraviețuirii mai mare decât cei peste 65 de ani, iar cei cu ECOG între 0 și 1 au avut o supraviețuire mai bună decât cei cu ECOG = 2. Adenocarcinomul a fost asociat cu o supraviețuire mai mare decât carcinomul scuamos.

Se observă o corelație semnificativă între numărul de linii de chimioterapie administrate și supraviețuirea pacienților. Administrarea terapiei țintite și/sau imunoterapiei a dus la o supraviețuire semnificativ mai mare, în special combinația de imunoterapie și terapie țintită. Durata supraviețuirii în cazul combinației de imunoterapie și terapie țintită a fost semnificativ mai mare decât în cazul pacienților care nu au primit niciunul dintre aceste tratamente.

2.1.8 Concluzii

Studiul nostru retrospectiv, desfășurat între ianuarie 2015 și decembrie 2018, evidențiază rezultate similare cu alte cercetări internaționale, cum ar fi studiul lui Gong J. et al. (2015) [42] și lucrarea lui Debiuvre (2017) [43]. În cadrul acestor studii, vârsta medie a participanților a fost de aproximativ 58 de ani, majoritatea fiind de sex masculin. Supraviețuirea medie a variat între 14.3 și 27.91 luni, în funcție de stadiul bolii și linia terapeutică.

Rezultatele evidențiază că terapiile combinate au fost mai eficiente decât monoterapia. Combinațiile de terapie țintită și imunoterapie au demonstrat o eficacitate crescută în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici. Un studiu canadian a confirmat aceste constatări, raportând o supraviețuire generală de 9.2 luni pentru pacienții tratați doar cu chimioterapie sistemică, comparativ cu 20.2 luni pentru cei care au primit imunoterapie și terapie țintită.

De asemenea, importanța testării imunohistochimice și a statusului mutațional al pacienților este importantă, deoarece acestea au influențat supraviețuirea. Pacienții neevaluați pentru aceste aspecte au prezentat rata de supraviețuire mai scăzută.

Studiul nostru oferă o perspectivă relevantă asupra eficacității tratamentelor într-un context real-world, însă recunoaște limitele sale și necesitatea unor investigații suplimentare pe un eșantion mai larg. Concluzionăm că fiecare linie terapeutică contribuie la prelungirea supraviețuirii generale, iar evaluarea adecvată a caracteristicilor tumorale poate ghida managementul și prognosticul pacienților.

2.2 Studiu cu date de tip „real world” privind utilizarea nivolumab în cancerul pulmonar fără celule mici avansat: dincolo de a doua linie terapeutică.

2.2.1 Introducere

Imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control imun a revoluționat tratamentul cancerelor bronhopulmonare avansate și metastatice. Supraviețuirea la 5 ani, anterior între

7% și 19%, este acum îmbunătățită semnificativ. Inhibitorii PD-L1 și PD-1 sunt fundamentali, oferind beneficii comparabile sau superioare chimioterapiei standard. Tehnicile de diagnostic și terapiile avansate, incluzând radioterapia și imunoterapia, extind perspectivele de supraviețuire. PD-1, denumit și "proteina morții celulare programate-1", reglează recunoașterea imunitară și interacțiunile cu celulele tumorale. Anticorpul anti-PD-1/PD-L1 îmbunătățește răspunsurile terapeutice, activând limfocitele T citotoxice. FDA a aprobat cinci tipuri de anticorpi, inclusiv nivolumab și pembrolizumab, pentru tratamentul cancerelor bronhopulmonare, consolidând progresul în lupta împotriva acestor afecțiuni. [44]

2.2.2 Ipoteza studiului

Studiul urmărește evaluarea eficacității și eficienței imunoterapiei cu nivolumab în tratamentul pacienților cu tumori pulmonare avansate și metastatice, luând în considerare datele real world din țara noastră. Scopul este de a confirma sau infirma rezultatele studiilor pivotale anterioare și de a extinde înțelegerea utilizării acestui tratament dincolo de etapele inițiale ale bolii și a limitelor cercetărilor clinice.

2.2.3 Motivația studiului

Studiul a urmărit să evalueze supraviețuirea real-world cu nivolumab în a doua linie de tratament și ulterior, comparând rezultatele cu studiile clinice anterioare. Obiectivele au inclus identificarea factorilor prognostici legați de supraviețuirea globală și rata de răspuns la imunoterapie cu nivolumab.

2.2.4 Obiectivele studiului

1. Stabilirea eficacității terapeutice pentru nivolumab în linia a doua și dincolo la pacienții cu neoplasm bronhopulmonar fără celule mici avansat și metastatic.
2. Estimarea supraviețuirii generale.
3. Estimarea progresiei fără semne de boală.
4. Compararea datelor cu cele din studiile pivotale care au dus la aprobarea acestor terapii inovatoare.

2.2.5 Material și metodă

2.2.5.1 Participanți

Studiul a examinat dosarele a 34 de pacienți cu cancer pulmonar avansat, tratându-se la Institutul Național de Oncologie "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu" din București. S-au evaluat eficacitatea terapeutică, siguranța, beneficiile de supraviețuire și intervalul de progresie

fără semne de boală. Doza de nivolumab utilizată în 2018 era de 1 mg/kg la fiecare două săptămâni, diferită de standardul actual de 240 mg la fiecare două săptămâni.

A fost un studiu unicentric de tip open-label observațional retrospectiv, desfășurat între ianuarie 2018 și decembrie 2020, a analizat eficacitatea și siguranța nivolumabului în tratamentul cancerului pulmonar metastatic. Pacienții au fost monitorizați pentru supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (PFS), comparându-se cu chimioterapia standard. Siguranța nivolumabului a fost, de asemenea, evaluată. OS și PFS au fost calculate folosind analize descriptive și reprezentate grafic. OS a însemnat timpul de la începerea tratamentului cu nivolumab până la deces, iar PFS a reprezentat timpul de la începerea nivolumabului până la progresia bolii sau deces. Răspunsul la tratament a fost evaluat clinic și radiografic conform standardelor CTCAE și RECIST 1.1.

2.2.5.2 Criterii de includere și excludere

Criterii de includere	Exclusion criteria
vârsta > 18 ani	vârsta <18 ani
Histologie de carcinom pulmonar fără celule mici	Histologie de cancer bronhopulmonar microcelular
Cancer bronhopulmonar avansat (IIIB-IIIC)	Stadii incipiente de boală (IA-IIIA)
Cancer bronhopulmonar metastatic (IV)	Sarcină și/sau alăptare
Progresia bolii după/în timpul chimioterapiei pe bază de platină	Status de performanță depreciat ECOG =3
Recurența bolii în 6 luni de terapie cu un regim pe bază de platină	Terapie concomitentă pentru altă neoplazie

2.2.5.3 Metode statistice

Analiza datelor s-a efectuat în programul R 3.6.2 și în aplicația Excel din pachetul Microsoft 365 for Enterprise. Pentru evaluarea distribuției datelor, s-a folosit testul Shapiro-Wilk, considerând o semnificație de 0.05. Testul t independent pentru două loturi a fost utilizat pentru datele distribuite normal, în timp ce testul Wilcoxon-Mann Whitney a fost aplicat în cazul distribuției non-normale. Pentru mai mult de două subgrupuri, s-au folosit ANOVA sau testul Kruskal-Wallis, în funcție de distribuția datelor. Compararea proporțiilor s-a realizat cu testul chi-pătrat sau testul Fisher. Pentru analiza supraviețuirii, s-a utilizat curba Kaplan-Meier și testul log-rank pentru comparații între grupuri.

2.2.6 Rezultate

În studiul nostru, distribuția pacienților pe sexe: am avut incluse 7 femei și 27 bărbați. Analiza statistică nu a evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta între cele două genuri: $W = 115$, $p\text{-value} = 0.3934$.

În ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de statusul de fumător, observăm că am avut 27 fumători și 7 nefumători. Proporția celor fumători a fost mult mai mare la bărbați decât la femei, iar această diferență a fost semnificativă statistic: $p\text{-value} = 0.02044$.

Referitor la tipul histopatologic identificat la examenul anatomopatologic, am avut 15 pacienți cu carcinom scuamos și 19 pacienți cu carcinom non-scuamos. Din punct de vedere statistic, diferența între aceste două tipuri de cancer nu a fost semnificativă: $X\text{-squared} = 0.52941$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.4669$.

În practica clinică, majoritatea pacienților prezintă comorbidități semnificative, în special cardiovasculare și metabolice, asociate cu un stil de viață nesănătos, obezitate, fumat și boli cardiovasculare. Cu excepția pacienților cu comorbidități cardiovasculare (50% din pacienți), toate celelalte cazuri (comorbidități gastroenterologice – 26%, pulmonare – 21%, metabolice-9%, psihiatrice-6%, oncologice-3%) au înregistrat diferențe statistic semnificative în comparație cu distribuția generală a pacienților.

Toți pacienții incluși în studiu au primit terapie de primă linie care conținea platină (34 de pacienți), urmată de terapia în a doua linie (29%), a treia linie (9%) și a patra linie de tratament (6%). Distribuția alegerilor terapeutice: majoritatea pacienților au primit gemcitabina + carboplatin, urmați de cei cu alimta + carboplatin și apoi de cei cu paclitaxel + carboplatin. Vinorelbin + carboplatin și monoterapia cu vinorelabină au fost utilizate în mod egal.

Toate foile de observație ale pacienților au documentat administrarea imunoterapiei pentru carcinomul bronhopulmonar fără celule mici avansat și metastatic în linia a doua și dincolo. Imunoterapia cu nivolumab a fost relativ bine tolerată, cu 24 de pacienți care nu au avut niciun fel de evenimente adverse, în timp ce 10 pacienți au raportat cel puțin un tip de eveniment advers. Niciun pacient nu a obținut un răspuns complet (RC), jumătate din pacienți au avut boală în evoluție (BE), restul de pacienți au avut boală staționară (BS), iar un singur pacient a obținut un răspuns parțial (RP). Numărul maxim de cicluri administrate a fost 31, iar minimum a fost unul. În medie, s-au administrat aproximativ 10 cicluri/pacient.

Supraviețuirea generală (OS) a fost calculată utilizând un marker surogat, cu o medie de 32,57 luni și o mediană de 24,43 luni. 75% din pacienți au avut OS sub 45,55 luni. Pentru analiza supraviețuirii, s-a utilizat metoda Kaplan-Meier. Mediana OS a fost de 61,2 luni. Nu au existat diferențe semnificative între funcțiile de supraviețuire ale femeilor și bărbaților. Progresia fără semne de boală (PFS) a fost de 16,87 luni pentru cei decedați și de 12,081 luni pentru cei la care s-a pierdut evidența. Supraviețuirea globală pentru terapia cu Nivolumab a avut o mediană de 72,3 săptămâni, cu un interval de încredere de 95% între 12,5 luni și infinit.

Analiza supraviețuirii și rezumatul Kaplan-Meier au arătat diferențe semnificative între sexe și între fumători și nefumători. De asemenea, s-au observat diferențe între tipurile histologice de cancer pulmonar în ceea ce privește supraviețuirea și PFS cu terapia cu Nivolumab. Mediana pentru non-scuamos a fost de 17,3 săptămâni (4,3 luni), iar pentru scuamos nu a fost atinsă (NA). $\chi^2 = 0$ pe 1 grad de libertate, $p = 0,9$.

2.2.7 Discuții

Nivolumabul, primul inhibitor al checkpoint-urilor imuni din clasa sa, a fost aprobat pentru terapia cancerului pulmonar fără celule mici avansat în a doua linie de tratament. Studiile controlate randomizate au arătat îmbunătățiri ale supraviețuirii comparativ cu chimioterapia standard în cazul cancerului pulmonar fără celule mici avansat/metastatic pre-tratat. Cercetarea prezentată a fost realizată pe o cohortă unică de mici dimensiuni de pacienți ai aceluiași medic, cu tratament conform ghidurilor terapeutice, pentru a asigura uniformitatea criteriilor de selecție și eliminarea diferențelor în terapia de suport asociată. Această cercetare reprezintă un studiu de fezabilitate pozitiv, însă pentru consolidarea rezultatelor sunt necesare eșantioane mai mari.

Supraviețuirea generală (OS) a fost calculată ca diferența dintre data ultimei vizite înregistrate și data luării în evidență oncologică. Rezultatele OS și supraviețuirea fără semne de boală (PFS) au fost similare cu cele din studiile pivot CheckMate 017 [45] și 075 [46].

În studiile CheckMate 017 și 057, criteriile de includere au fost restricționate, cu o proporție mică de pacienți cu vârsta peste 65 de ani, în timp ce eșantionul nostru avea o vârstă mediană de 65,5 ani. Rezultatele pozitive ale nivolumabului nu au fost influențate de vârsta înaintată. Studiul nostru a inclus pacienți cu multiple comorbidități și contraindicații posibile pentru terapie, reprezentând o provocare semnificativă.

Răspunsurile favorabile la terapie au fost asociate cu un status bun de performanță, sex masculin, statut de fumător, histologie non-scuamoasă și număr redus de comorbidități, confirmând rezultatele altor studii. Nu s-au identificat rezultate pozitive pentru hiperprogresie sau răspuns complet la imunoterapie, fiind consistent cu reviziile literaturii de specialitate. [47]

În concluzie, rezultatele sugerează că nivolumabul este eficient în tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici avansat, însă rezistența la terapie poate fi un obstacol și necesită o definiție științifică clară. Sunt necesare studii ulterioare pentru a confirma aceste constatări și pentru a dezvolta strategii de management mai eficiente.

2.2.8 Concluzii

Nivolumabul, primul inhibitor al checkpoint-urilor imune aprobat pentru tratamentul cancerelor bronhopulmonare fără celule mici, a demonstrat îmbunătățiri în supraviețuire comparativ cu chimioterapia standard în linia a doua de tratament pentru stadiile avansate/metastatice. Un studiu pilot realizat pe o bază de date extinsă din România, între 2018 și 2020, a evaluat eficacitatea și tolerabilitatea nivolumabului în aceste condiții.

Rezultatele au indicat o supraviețuire mediană de 32,5 luni, sugerând că nivolumabul poate reprezenta o opțiune terapeutică promițătoare, în special pentru pacienții cu opțiuni terapeutice limitate. Factorii asociați cu un rezultat mai favorabil au inclus genul masculin, statutul de fumător, starea bună de sănătate și histologia non-scuamoasă.

Tolerabilitatea nivolumabului a fost bună, cu o singură întrerupere a terapiei din cauza unui eveniment advers grav, indicând că acest tratament poate fi administrat cu evenimente adverse gestionabile în practica clinică.

Acest studiu aduce evidențe din lumea reală care validează constatările din studiile controlate randomizate, esențiale pentru înțelegerea eficacității tratamentului și gestionarea costurilor în practica clinică zilnică.

Cu toate acestea, dimensiunea mică a eșantionului subliniază necesitatea unor studii pe scară mai largă pentru a confirma aceste constatări și pentru a investiga mecanismele de rezistență la imunoterapie, în vederea îmbunătățirii rezultatelor în cazul cancerului bronhopulmonar fără celule mici metastatic.

2.3 Studiu cu date de tip „real world” asupra eficacității inhibitorilor tirozinkinazici administrați în linia a doua și dincolo de aceasta pentru pacienții cu tumori bronhopulmonare fără celule mici avansate și metastatice.

2.3.1 Introducere

Terapiile țintite introduse în tratamentul cancerului bronhopulmonar reprezintă un mare salt în îmbunătățirea răspunsului terapeutic, creșterea supraviețuirii fără semne de boală, a supraviețuirii generale, și nu în ultimul rând, a calității vieții pacienților diagnosticați cu neoplasm pulmonar fără celule mici avansat. Terapia țintită este aplicată în prima linie de tratament, după certificarea mutațiilor identificate la cancerule pulmonare fără celule mici: EGFR, ALK, ROS. La progresie, în cazul liniilor subsecvente de tratament, se poate administra terapia țintită cu molecule mici de tip TKI, fără să se țină cont de prezența mutațiilor, întrucât administrarea acestora prezintă eficacitate și profil favorabil de toxicitate. Decizia terapeutică trebuie să țină cont în primul rând de dorințele pacienților și efectele secundare ale

medicamentelor utilizate. Cea mai studiată moleculă în acest sens este reprezentată de erlotinib, inhibitor tirozin-kinazic pentru receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR).

2.3.2 Ipoteza studiului

Terapia țintită cu erlotinib în cancerul bronhopulmonar fără celule mici, în cazul pacienților pretratați, e subiect de dezbatere. Studiul lui P. Neumair și L. Joos [48] arată eficacitate similară a erlotinibului și chimioterapiei la acești pacienți. În cercetarea noastră, ne propunem să evaluăm eficacitatea erlotinibului în această categorie de pacienți.

2.3.3 Motivația studiului

Scopul principal în gestionarea tumorilor bronhopulmonare avansate și metastatice este îmbunătățirea supraviețuirii generale și a altor aspecte precum perioada fără recurență și supraviețuirea fără progresie. În timp ce prima linie de tratament este clară, eficacitatea tratamentului cu erlotinib în linii terapeutice ulterioare și în cazul pacienților vârstnici cu comorbidități este investigată pentru a oferi date din practica reală.

2.3.4 Obiectivele studiului

1. Stabilirea eficienței și eficacității terapiei cu inhibitori tirozinkinazici la pacienții tratați, pretratați, cu tumori bronhopulmonare fără celule mici și care **nu prezintă mutații** activatoare care să fi necesitat anterior această linie terapeutică.
2. Stabilirea profilului de toxicitate asociat terapiei cu inhibitori tirozinkinazici la pacienții pretratați și prezentând comorbidități semnificative asociate.
3. Stabilirea de corelații între administrarea terapiei țintite cu supraviețuirea generală, supraviețuirea fără semne de boală, precum și a intervalului liber de boală.

2.3.5 Material și metodă

2.3.5.1 Participanți

Acesta a fost un studiu de tip cohortă observațională, retrospectiv, open-label desfășurat într-un singur centru în intervalul de timp 1 ianuarie 2015 și 31 decembrie 2020. Bazat pe datele unui singur medic, a avut metodologie deschisă pentru a minimiza bias-ul. Au fost selectați 79 de pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat, criteriile incluzând statusul ECOG, tipul histologic al tumorii și terapia anterioară. Evaluările au vizat eficacitatea, siguranța și supraviețuirea.

2.3.5.2 Criterii de includere și excludere

Criterii de includere	Criterii de excludere
vârsta > 18 ani	Vârsta <18 ani

Histologie celulară fără celule mici: carcinom scuamos, adenocarcinom	Histologie celulară de carcinom cu celulă mică
Status EGFR de tip negativ / “wild type”	Prezența mutației EGFR
Carcinom pulmonar fără celule mici avansat (IIIA/IIIB/IIIC)	Stadiu incipient de boală (IA-IIIA)
Carcinoma pulmonar fără celule mici metastatic (IV)	Sarcină și/sau alăptare
Terapia standard de linia I conform ghidurilor terapeutice (chimioterapie)	Status de performanță alterat ECOG > 2
Terapia de linia a doua și dincolo de aceasta cu inhibitor de tirozinkinază (erlotinib)	Terapie concomitentă pentru altă neoplazie
Număr de cicluri chimioterapice (cel puțin 4)	Terapie de linia I cu inhibitor de tirozinkinază (erlotinib)
Cel puțin două comorbidități	

Tab.2.3. 1:caracteristicile pacienților înrolați

2.3.5.3 Metode statistice

Participanții au fost urmăriți pentru supraviețuirea generală (OS) și supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS) în tratamentul cu erlotinib și chimioterapie standard, iar siguranța erlotinibului a fost evaluată. OS și PFS au fost estimată și reprezentate grafic prin curbe Kaplan-Meier. Răspunsul la tratament a fost evaluat clinic și radiografic. Analiza a fost efectuată utilizând limbajul de programare R și unele grafice și tabele au fost realizate în Excel. Pentru evaluări statistice s-au utilizat teste parametrice și non-parametrice, iar pentru supraviețuire s-au folosit curbele Kaplan-Meier și testul de log-rank. Setul de date a fost neechilibrat din cauza dimensiunii mici a eșantionului.

2.3.6 Rezultate

Studiul a inclus 79 de pacienți, predominant bărbați fumători, cu o medie de vârstă de 59,9 ani. Majoritatea proveneau din zone urbane și prezentau forme non-scuamoase de cancer bronhopulmonar fără celule mici, cu adenocarcinoame fiind cele mai întâlnite. Comorbiditățile, în special cele cardiovasculare și metabolice, erau prezente într-o proporție semnificativă, reflectând asocierea bolii pulmonare cu un stil de viață nesănătos. În stadiul IV al bolii, majoritatea pacienților au fost expuși la terapii de linia a doua sau ulterioare.

Supraviețuirea generală (OS) și supraviețuirea fără progresie (PFS) au fost urmărite ca obiective principale. OS mediu a fost de 26,40 luni pentru cei decedați și de 45,38 luni pentru cei încă în viață. PFS mediu a fost de 26,43 luni. Administrarea erlotinibului în linia a doua sau ulterioară nu a indicat diferențe semnificative în PFS. Analiza supraviețuirii în funcție de sex și vârstă a arătat diferențe semnificative, cu o supraviețuire mai lungă la femei și la cei sub 60 de ani. Cu toate acestea, analiza nu a evidențiat diferențe semnificative în funcție de tipul histopatologic al cancerului sau momentul administrării erlotinibului în linia terapeutică.

2.3.7 Discuții

Studiul relevă că administrarea erlotinibului în linia a doua și a treia a condus la o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără progresie la pacienții cu cancer pulmonar în România. Rezultatele indică o supraviețuire medie mai mare în comparație cu alte studii similare, subliniind eficacitatea terapeutică a erlotinibului în aceste linii de tratament. De asemenea, se constată că pacienții cu histologie de adenocarcinom au prezentat o supraviețuire mai mare în urma tratamentului cu erlotinib, sugerând beneficiile acestui tratament în această subpopulație.

Studiul menționează că există studii care au obținut rezultate similare, precum un studiu multicentric prospectiv din Franța [49] și unul realizat în Elveția [50]. Totuși, este important de remarcat că unii autori au constatat că durata răspunsului global pentru pacienții neselectați rămâne limitată.

De asemenea, se aduc în discuție și rezultatele altor studii, cum ar fi studiul TAILOR [51], DELTA [52] și CTONG0806 [53], care au investigat beneficiul inhibitorilor de tirozinkinază în linia a doua sau a treia. Aceste studii au obținut rezultate variate, iar unele au contrazis constatările studiului actual. De exemplu, studiul TAILOR a identificat un beneficiu în supraviețuire în favoarea docetaxelului, în timp ce studiile DELTA și CTONG0806 au obținut rezultate diferite în ceea ce privește supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresie.

În concluzie, studiul arată că erlotinibul poate fi o opțiune terapeutică valoroasă pentru pacienții cu cancer pulmonar în România, însă sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma și a consolida aceste constatări, precum și pentru a identifica mai bine caracteristicile pacienților care ar beneficia cel mai mult de acest tratament.

2.3.8 Concluzii

Studiul nostru observațional real-world privind eficacitatea erlotinibului în cancerul pulmonar fără celule mici pre-tratat demonstrează că erlotinibul reprezintă o opțiune de tratament viabilă. Erlotinibul poate fi administrat pacienților cu un status de performanță depreciat, datorită profilului său bun de toxicitate.

Studiul a inclus pacienți indiferent de statusul EGFR și a constatat o supraviețuire globală medie de 26,40 luni pentru pacienții decedați, cu o mediană de 20,75 luni. Supraviețuirea globală a fost mai mare la femei comparativ cu bărbați. Cu toate acestea, acest lucru trebuie interpretat în contextul unei dimensiuni mici a eșantionului, ceea ce limitează semnificația statistică.

Erlotinibul reprezintă o opțiune de tratament fezabilă pentru terapia în a doua linie, și devine important în setarea celei de-a treia linii, mai ales având în vedere apariția imunoterapiilor pentru tratamentul în a doua linie. Mai mult, pacienții cu histologie de adenocarcinom au avut, de asemenea, rate de supraviețuire mai ridicate.

În concluzie, acest studiu oferă informații de tip real-world privind utilizarea erlotinibului în cancerul pulmonar fără celule mici avansat, indiferent de histologia scuamoasă sau non-scuamoasă. Rezultatele sugerează, de asemenea, că erlotinibul ar putea oferi beneficii în supraviețuirea fără progresie. Totodată, rezultatele noastre se suprapun în ansamblu cu rezultatele din studiile controlate randomizate și confirmă valoarea terapeutică a erlotinibului în a doua și a treia linie la pacienții selecționați. Considerăm că a doua și a treia linie de terapie reprezintă o provocare pentru cercetarea oncologică.

2.4 Concluzii finale și contribuții personale

În cadrul primului studiu, am prezentat o perspectivă de ansamblu asupra CBFCM în România, analizând tratamentul sistemic aplicat pacienților cu cancer bronhopulmonar fără celule mici de la Institutul Oncologic București între anii 2015 și 2019. Acest demers a avut ca scop stabilirea unui standard de referință pentru comparația cu terapiile specifice, precum terapiile țintite și imunoterapia. Concluziile extrase din primul studiu arată că tratamentul chimioterapic are încă un impact semnificativ în prelungirea supraviețuirii pacienților cu CBFCM avansat sau metastatic.

Actualmente însă combinațiile între chimioterapie, terapia țintită și imunoterapie s-au dovedit cele mai eficiente. De asemenea și monoterapia imunologică sau țintită a intrat în practica curentă cu rezultate notabile și toxicități mai reduse față de chimioterapie.

În perioada în care au fost tratați pacienții incluși în acest studiu nu existau date în România, date care nu exista nici astăzi privind anticorpii monoclonali conjugați.

Personalizarea tratamentului în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților este esențială pentru optimizarea rezultatelor. De asemenea, terapiile țintite și imunoterapia, în special în combinație, pot oferi beneficii semnificative, având o asociere pozitivă cu supraviețuirea. Studiul susține relevanța rezultatelor studiilor controlate randomizate în contextul real-world, subliniind importanța continuării cercetării pe un eșantion mai larg.

Situația particulară a utilizării nivolumabului în linia a 2-a de tratament al CBFCM a fost evaluată în al doilea studiu, care a demonstrat prin date de real world că acesta este eficient obținându-se rezultate similare cu cele din studiile clinice.

De asemenea datele studiului confirma că nivolumabul este bine tolerat și poate fi administrat în siguranță într-un mediu real, ceea ce sugerează o aplicabilitate clinică largă. Chiar dacă rezultatele sunt promițătoare, este necesar un eșantion mai mare pentru a confirma și a obiectiviza rezultatele. Acest studiu reiterează importanța cercetării din lumea reală pentru validarea constatărilor din studiile clinice.

Concluziile studiului asupra utilizării erlotinibului în linia a II-a de tratament în CBFCM și chiar în linia a 3-a a demonstrat că acesta are un efect asupra progresiei fără boală și o tendință în îmbunătățirea supraviețuirii. Datele de real world în acest caz ne-au arătat un răspuns redus dar existent și asupra pacienților la care nu s-a decelat mutația EGFR ceea ce face ca erlotinibul să fie administrat ca medicament de ultimă instanță la pacienții cu CBFCM avansat. Acest rezultat sugerează că erlotinibul poate fi o opțiune terapeutică valoroasă în aceste linii de tratament, fără a adăuga toxicitate suplimentară.

Studiul a confirmat ca pacienții cu histologie de adenocarcinom au avut o supraviețuire mai mare. Dar din perspectiva asupra terapiei din perioada actuală știm că doar determinarea EGFR ne poate conduce la indicația terapeutică cu inhibitori de TKI.

În ansamblu, studiile privind terapia cu nivolumab sau aceea cu erlotinib în linia a 2-a și dincolo, cu date de real world relevă faptul că aceste terapii pot fi folosite pentru pacienți selecționați. Aceste studii aduc în prim plan importanța studiilor cu date de real world, studii care au fost aprobate relativ recent de către FDA pentru aprecierea eficienței unui medicament inovator care urmează să fie introdus pe piață.

O altă concluzie a studiilor prezentate este și faptul că datele de real world ar trebui îmbunătățite pentru a avea toate amănunțele necesare unui studiu deoarece selecția pacienților pentru aceste studii a fost grevată și de absența multor date (data evoluției sub tratament, data decesului, reacțiile adverse etc) fapt ce a dus la selecția unui număr relativ mic de pacienți care aveau toate datele necesare studiului. Bineînțeles, o cercetare extinsă la un număr mai mare de pacienți ar oferi concluzii mai solide. Cu toate acestea, constatarea că datele noastre, colectate de la un grup relativ mic de pacienți, confirmă rezultatele studiilor internaționale relevă faptul că rezultatele sunt apropiate de realitate.

Lista lucrărilor științifice publicate

1. "Real-world and clinical trials for assessing the effectiveness of new drugs in oncology. The role of observational studies with exemplification in non-small cell lung cancer (NSCLC)"

Mihaela Teodorescu, Alexandru Grigorescu: "Oncolog – Hematolog ", Year XVI •
No. 60 (3) 2022 • DOI: 10.26416/OnHe.60.3.2022

2. "Cardiac toxicity of checkpoint inhibitors (CPI) used in cancer immunotherapy"
Alexandru Grigorescu, Mihaela Teodorescu, "Oncolog – Hematolog " Year XVII •
No. 62 (1) 2023 • DOI: 10.26416/OnHe.62.1.2023

3. "Real-world evidence with nivolumab in advanced non-small cell lung cancer –
second line and beyond. Our experience in Romania following straightaway
reimbursement of healthcare costs".
Mihaela Teodorescu, Alexandru C. Grigorescu, "Oncolog – Hematolog " Year XVII •
No. 62 (1) 2023 • DOI: 10.26416/OnHe.62.1.2023

4. „How to integrate medical oncology and palliative care?”
Mihaela Teodorescu, Alexandru C. Grigorescu, "Integrative Cancer Science "
October 26, 2019• Volume 6 1-2 DOI: 10.15761/ICST.1000322

3 Bibliografie selectivă

- [1] Bray, F.; Ferlay, J. , Soerjomataram, I. , Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A.,
„Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality
worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA;” *A Cancer Journal for Clinicians*,, vol.
3, nr. 68, pp. 394-424, 2018.
- [2] Douglas Hanahan , Robert A. Weinberg, „Review Hallmarks of Cancer: The Next
Generation,” *Cell* , vol. 144, nr. 5, pp. 646-674 , 2011.
- [3] Zienolddiny S. Ryberg D. Arab M.O. Skaug V. Haugen A., „ Loss of heterozygosity is
related to p53 mutations and smoking in lung cancer,” *Br J Cancer*, vol. 84, pp. 226-
231, 2001.
- [4] Hernandez-Boussard TM, Hainaut P . , „A specific spectrum of P53 mutations in lung
cancer from smokers: review of mutations compiled in the IARC P53 database.,”
Environmental Health Perspect, vol. 106, p. 385–391, 1998.
- [5] Gibbons DL, Byers LA, Kurie JM. , „Smoking, p53 mutation, and lung cancer,” *Mol
Cancer Res.*, vol. 2, nr. 1, pp. 3-13, 2014.
- [6] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al., „EGFR mutations in lung cancer: correlation with
clinical response to gefitinib therapy.,” *Science* , vol. 304, p. 1497–500, 2004.
- [7] Lin L, Bivona TG. , „Mechanisms of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor
Inhibitors and Novel Therapeutic Strategies to Overcome Resistance in NSCLC
Patients.,” *Chemother Res Pract.*, pp. 172-97, 2012.

- [8] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, et al., „Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer.,” *Nature*, vol. 448, nr. 7153, p. 561–6, 2007.
- [9] M.-S. T. CJ Shiau, „Chapter 23 - Molecular Testing in Lung Cancer,” in *Diagnostic Molecular Pathology*, Elsevier, 2017, pp. 287-303.
- [10] Amatu, A. et al. , „Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer.,” *Ann. Oncol.* , vol. 30, p. viii5–viii15 , 2019.
- [11] Cecchi F, Rabe DC, Bottaro DP. , „Targeting the HGF/met signalling pathway in cancer.,” *Eur J Cancer*, vol. 46, p. 1260–70, 2010.
- [12] Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, et al. , „Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort,” *Ann Oncol*, vol. 27, p. 281–286, 2016.
- [13] Heller G, Zielinski CC, Zochbauer-Muller S . , „Lung cancer: from single-gene methylation to methylome profiling.,” *Cancer Metastasis Rev* , vol. 29, p. 95–107, 2010.
- [14] Duruisseaux M, Esteller M., „Lung cancer epigenetics: from knowledge to applications.,” *Seminars in Cancer Biology* , vol. 51, pp. 116-128, August 2017.
- [15] Denny SK, Yang D, Chuang CH, et al. , „Nfib promotes metastasis through a widespread increase in chromatin accessibility.,” *Cell* , vol. 166, nr. 2, pp. 328-342, 2016.
- [16] Kelly M Latimer, Timothy F Mott , „Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening,” *Am Fam Physician* , vol. 91, nr. 4, pp. 250-6, 2015 .
- [17] Zinn B, Monroe J. , „The lordotic position in fluoroscopy and roentgenography of the chest. *Am J Roentgenol Radium*,” *Ther Nucl Med* , vol. 75, p. 682–700, 1956.
- [18] Thiberville L, Moreno-Swirc S, Vercauteren T, et al. , „In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy.,” *American J Respir Crit Care Med* , nr. 175, p. 22–31, 2007.
- [19] Schreiber G, McCrory DC. , „Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence.,” *Chest* , nr. 123, p. 115–128 , 2003.
- [20] Conde, E., Angulo, B., Izquierdo, E. , „Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers.,” *Clin Transl Oncology*, vol. 15 , p. 503–508, 2013.
- [21] Zhang K, Deng H, Cagle PT. , „Utility of immunohistochemistry in the diagnosis of pleuropulmonary and mediastinal cancers: a review and update.,” *Arch Pathol Lab Med*, vol. 138, nr. 12, pp. 1611-28, 2014 .
- [22] S. Mukhopadhyay and A. L. A. Katzenstein, „Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6,” *American Journal of Surgical Pathology* , vol. 35, nr. 1, p. 15–25, 2011.
- [23] Keedy VL, Temin S, Somerfield MR, et al., „American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibition therapy,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 29, nr. 15, pp. 2121-7, 2011.

- [24] Feng SH, Yang ST. , „The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations.,” *Diagnostic Interventional Radiology*, vol. 25, nr. 4, pp. 270-279, 2019.
- [25] Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC , „Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer.,” *J Clin Oncol.*, vol. 27, nr. 15, pp. 2553-62, 2009.
- [26] Bendixen M., Jørgensen O.D., Kronborg C., et al. , „Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial.,” *Lancet Oncology*, vol. 17, pp. 836-844, 2016.
- [27] Billing PS, Miller DL, Allen MS, et al., „Surgical treatment of primary lung cancer with synchronous brain metastases.,” *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 122, pp. 548-53, 2001.
- [28] Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al, „The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline.,” *J Neurooncol*, nr. 96, pp. 17-32, 2010 2.
- [29] Xu Q, Wang Y, Liu H, et al. , „Treatment outcome for patients with primary NSCLC and synchronous solitary metastasis.,” *Clin Transl Oncol* , nr. 15, pp. 802-9, 2013.
- [30] Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. , „Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis,” *J Clin Oncol* , vol. 26, pp. 1142-7, 2008 .
- [31] Tonnies M, Pfannschmidt J, Bauer TT, et al. , „Metastasectomy for synchronous solitary non-small cell lung cancer metastases,” *Ann Thorac Surg* , vol. 98, pp. 249-56, 2014.
- [32] De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Moeller D, Nestle U, Hurkmans CW, Le Péchoux C, et al. , „European organization for research and treatment of cancer (EORTC) recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer,” *Radiother Oncol* , vol. 124, pp. 1-10, 2017.
- [33] Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al., „ Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group,” *J Clin Oncol*, vol. 26, p. 3552–3559, 2008.
- [34] P. Kosmidis, „Chemotherapy in NSCLC: Historical Review,” *Lung Cancer* , vol. 38, p. S19–S22, 2002.
- [35] Herzberg, B.; Campo, M.J.; Gainor, J.F. , „Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer,” *Oncologist*, vol. 22, pp. 81-88, 2017 .
- [36] Downward, J., „ Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy,” *Nat. Rev. Cancer* , vol. 3, p. 11–22 , 2003.
- [37] K. H. C. James E. Talmadge, „Gene Therapy in Oncology,” în *Abeloff Clinical Oncology 6th Edition*, Philadelphia, Elsevier, 2020, p. 470.
- [38] P. Z., „Current status of gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers.,” *Hum Gene Ther*, vol. 16, pp. 1016-1027, 2005.
- [39] K. F. Z. A. Kaufmann HL, „Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs.,” *Nat Rev Drug Discov*, vol. 14, pp. 642-662, 2015.
- [40] L. H., „Cancer-fighting viruses win approval,” *Nature*, vol. 526, pp. 622-623, 2015.

- [41] M. J. K. J. S. J. Hodge JW, „Diversified prime and boost protocols using recombinant vaccinia virus and recombinant non-replicating avian pox virus to enhance T-cell immunity and antitumor response,” *Vaccine*, vol. 15, pp. 759-768, 1997.
- [42] Gong, J., Xu, L., Li, Z., Hu, X., Liu, J., Teng, Y., Jin, B., Zhao, M., Shi, J., Guo, T., Shi, X., Cheng, Y., Liu, Y., & Qu, X., „A Clinical Prognostic Score to Predict Survival of Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Receiving First-Line Chemotherapy: A Retrospective Analysis,” *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, vol. 24, pp. 8264-8271, 2018.
- [43] Debievre D, Moreau L, Coudert M, Locher C, Asselain B, Coëtmeur D, Dayen C, Goupil F, Martin F, Brun P, De Faverges G, Hauss PA, Gally S, Ben Hadj Yahia B, Grivaux M, „Erlotinib en 2e ou 3e ligne pour les cancers bronchiques non à petites cellules sans mutation de l’EGFR : données en vie réelle [Second- or third-line treatment with erlotinib in EGFR wild-type non-small cell lung cancer: Real-life data].,” *Rev Mal Respir*, vol. 36, nr. 6, pp. 649-663, 2019.
- [44] Zak K.M., Grudnik P., Magiera K., Dömling A., Dubin G., Holak T.A. , „Structural Biology of the Immune Checkpoint Receptor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2.,” *Structure*, vol. 25, p. 1163–1174, 2017.
- [45] Martin Reck, Fiona Taylor, John R Penrod, Michael DeRosa, Laura Morrissey, Homa Dastani, Lucinda Orsini, Richard J Gralla, „Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study,” *J Thorac Oncology*, vol. 13, nr. 2, pp. 194-204, 2018.
- [46] Hossein Borghaei, D.O., Luis Paz-Ares, M.D., Leora Horn, M.D., David R. Spigel, M.D., Martin Steins, M.D., Ph.D., Neal E. Ready, M.D., „Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer,” *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 1627-1639, 2015.
- [47] Scott J Antonia, Hossein Borghaei, Suresh S Ramalingam, Leora Horn, Javier De Castro Carpeño, Adam Pluzanski, Marco A Burgio, Marina Garassino, Laura Q M Chow, Scott Gettinger, Lucio Crinò, David Planchard, Charles Butts, Alexander Drilon et al, „Four Year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis.,” *Lancet Oncology*, vol. 20, nr. 10, pp. 1395-1408, 2019.
- [48] P. Neumair, L. Joos, R. Warschkow, „Erlotinib has comparable clinical efficacy to chemotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A propensity-adjusted, outcomes research-based study,” *Lung Cancer*, vol. 100, pp. 38-44, 2016.
- [49] Alexandu Calin Grigorescu, Claudia Bala, „Phase II study of erlotinib plus gemcitabine in first-line treatment of poor prognosis, advanced non-small cell lung cancer patients,” *J BUON*, vol. 18, nr. 1, pp. 188-194, 2013.
- [50] Neumair P, Joos L, Warschkow R, Dutly A, Ess S, Hitz F, Früh M, Brutsche M, Baty F, Krähenbühl S, Cerny T, Joerger M, „Erlotinib has comparable clinical efficacy to chemotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A propensity-adjusted, outcomes research-based study,” *Lung Cancer*, vol. 100, pp. 38-44, 2016.
- [51] Garassino MC, Martelli O, Broggin M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L, Tomirotti M, Marabese M, Ganzinelli M, Lauricella C, Labianca R, Floriani I, Giaccone G, Torri V, Scanni A, Marsoni S; TAILOR trialists.,

„Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial.” *Lancet Oncol*, vol. 14, nr. 10, pp. 981-8, 2013.

- [52] Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Ibata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, Kamimura M, Sakamoto K, Yoshimi M, Soejima Y, Tomizawa Y, Isa S, Takada M, Saka H, Kubo A. , „Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA),” *J Clin Oncol*, vol. 32, nr. 18, pp. 1902-8, 2014.