

PALIATIVNO OBSEVANJE ZASEVKOV NEDROBNOCELIČNEGA RAKA PLJUČ PRED PRVIM ZDRAVLJENJEM S KEMOIMUNOTERAPIJO – PRIMM

Tanja Žnidarič¹, Jasna But-Hadžić^{2,3}

¹ Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

³ Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: jbut@onko-i.si; Vodilni avtor: Jasna But-Hadžić

Izvleček

Bolniki z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDRP) in izraženostjo PD-L1 < 50 % slabše odgovorijo na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) kljub dodatku kemoterapije. Predklinične in klinične raziskave so pokazale sinergistično delovanje obsevanja in ZIKT. Ni znano katera doza, frakcionacija, časovna umestitev in izbira tarče bi bila najbolj optimalna za imunomodulacijo. Trenutno potekajo raziskave z ablativnim obsevanjem s SBRT tehniko. S PRIMM raziskavo pa želimo izboljšati odgovor na kombinirano sistemsko zdravljenje s paliativnim obsevanjem več metastatskih mest.

V klinično nerandomizirano raziskavo faze II vključujemo bolnike s primarno razsejanim NDRP in izraženostjo PD-L1 < 50 %, ki bodo prejeli sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in ZIKT. Pred sistemskim zdravljenjem prejmejo paliativno obsevanje na 2-5 mest. Primarni cilj je izboljšanje preživetja brez bolezni za vsaj 3 mesece v primerjavi s historično kohorto.

Od julija 2022 do marca 2023 smo v raziskavo vključili 14 od predvidenih 50 bolnikov v srednji starosti 66 let (razpon 56 do 75 let). Pri 64% bolnikov je bila histologija adenokarcinom. Vsi so zaključili obsevanje po protokolu, neželeni učinki so bili blagi (dve bolnici G1 in G2). Zaradi poslabšanja splošnega stanja ena bolnica ni prejela sistemskega zdravljenja, pri dveh pa je bilo predčasno prekinjeno. Beležili smo 3 progrese (po 2m, 5m, 5m) in tri oligoprogrese primarnega tumorja. Pri eni bolnici je prišlo do G5 jetrne odpovedi po prvem krogu sistemskega zdravljenja.

Vmesna analiza poteka raziskave PRIMM je pokazala dobro compliance bolnikov v eksperimentalni roki zdravljenja, malo neželenih učinkov in izboljšanje simptomov bolezni po obsevanju. Časovni potek zdravljenja ustreza protokolu. Zaradi G5 jetrne odpovedi po 1 krogu sistemskega zdravljenja je predvidena dodatna analiza in začasno zmanjšanje predvidenega obsevalnega volumna jeter.

Ključne besede: nedrobnocelični rak pljuč, imunomodulacija, obsevanje, kombinirano zdravljenje

Uvod

Rak pljuč je kljub novim uspešnim zdravljenjem (sistemskim in lokalnim) še vedno najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu (1). Nedrobnocelični rak pljuč (NDPR) je heterogena bolezen s številnimi genetskimi in epigenetskimi alteracijami. Genetske mutacije vplivajo na aktivacijo onkogenih poti in/ali inhibicijo tumor supresorskih genov, ki vodijo v maligno transformacijo in nastanek prekursorjskih rakavih celic. Patofiziologija in nastanek raka je poleg genetskih sprememb odvisna tudi od tumorskega

mikrookolja in imunskega sistema bolnika. Poznavanje genomskih sprememb, biologije tumorskega mikrookolja in imunskega odziva je vodila v razvoj novejših zdravil, ki so revolucionarizirale sistemsko zdravljenje raka pljuč (2). V to skupino spadajo tarčna zdravila in zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) (2–4).

Imunski pobeg je pogost vzrok za nastanek različnih vrst raka. Večina rakov pljuč pobegne imunskemu nadzoru in to preko različnih mehanizmov. Tumorske celice lahko direktno zavirajo gostiteljev imunski odziv z aktivacijo negativnih regulatornih poti, ki jih poznamo pod imenom imunske kontrolne točke. Dve kontrolni točki, in sicer citotoksični T-limfocit 4 (angl. cytotoxic T-lymphocyte protein-4; CTLA-4) in programirana celična smrt-1 (angl. programmed cell death-1; PD-1), sta trenutno najbolj preučevani in tudi uporabljeni v zdravljenju raka. Pri zdravljenju raka se uporablja protitelesa proti imunskemu regulatorju CTLA-4 in PD-L1/PD-1. V klinični praksi ZIKT pogosto imenujemo imunoterapija, kar je sicer širši izraz za skupino zdravil, ki delujejo na imunski sistem bolnika (2,5).

Sedanji standard zdravljenja bolnikov s primarno razsejanim NDRP je sistemsko zdravljenje. Z izjemo tarčnega zdravljenja pri žlezem raku z znanimi mutacijam, se pri napredovalem NDRP v prvi liniji odločamo za zdravljenje z imunoterapijo z dodatkom kemoterapije ali brez nje. Kombinirano zdravljenje s kemoterapijo je priporočeno pri bolnikih z izraženostjo PD-L1 pod 50 % (2). Veliko bolnikov na omenjeno zdravljenje ne odgovori ali pa je odgovor na terapijo slabši od pričakovanega.

Z namenom izboljšanja odziva na sistemsko zdravljenje z imunoterapijo se v literaturi vedno bolj omenja obsevanje. Obsevanje dobiva vedno več veljave kot modulator imunskega odziva, ki potencialno vpliva na lokalno ter tudi sistemsko kontrolo bolezni. Številne predklinične in klinične študije, ki so primerjale imunoterapijo in kombinirano zdravljenje z obsevanjem, so pokazale sinergističen učinek (6–9). Točni mehanizmi, s katerimi obsevanje sproži imunski odgovor, še vedno niso do potankosti pojasnjeni. Predklinične študije so pokazale, da je imunski odgovor močno odvisen od doze in frakcionacije obsevanja. Še vedno pa ni jasno, katera doza in frakcionacija bi sprožila najbolj optimalen odgovor. Prav tako ni jasno, koliko zasevkov in katere bi bilo najbolj obsevati ter kakšna naj bo časovna umestitev obsevanja (pred, med ali po imunoterapiji) (10). Kombinacija zdravljenja z obsevanjem in imunoterapijo je zaradi verjetnega sinergističnega učinka zelo priljubljena tema raziskovanj. Trenutno je odprtih več študij. Večina študij primerja imunoterapijo in imunoterapijo s sterotaktičnim (ablativnim) obsevanjem (11). Za modulacijo imunskega odziva z obsevanjem bi zelo verjetno bila dovolj nižja paliativna doza, ki je enostavnejša za izvedbo in primerna za skoraj vsa metastatska mesta.

Utemeljitev raziskave

Bolniki z razsejanim NDRP in izraženostjo PD-L1 < 50 % slabše odgovorijo na zdravljenje z ZIKT kljub dodatku kemoterapije v I liniji zdravljenja. Z dodatkom obsevanja pred pričetkom sistemskega zdravljenja, bi z imunomodulacijo lahko vplivali na odgovor na sistemsko zdravljenje in dosegli daljši čas do progressa bolezni.

Trenutno je odprtih več kliničnih raziskav, ki proučujejo kombinirano zdravljenje z ZIKT in obsevanjem. Po do sedaj znanih podatkih nobena ne proučuje obsevanja večih metastatskih mest in/ali primarnega tumorja s paliativno celokupno dozo pred prvim

redom zdravljenja razsejane bolezni.

Metode/Zasnova raziskave/Cilji

Raziskava je zasnovana kot klinična nerandomizirana intervencijska raziskava faze 2 in poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana, Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (UKC MB) in Univerzitetni kliniki Golnik. Vključujemo bolnike s histološko ali/in citološko potrjenim razsejanim NDRP, kjer manj kot 50 % tumorskih celic izraža PDL 1 in pri katerih je predvidena sistemska terapija prvega reda s kemoimunoterapijo. Bolniki pred sistemskim zdravljenjem prejmejo obsevanje s paliativno dozo na več metastatskih mest in/ali primarni tumor (2 do 5 mest). Vsi bolniki so obsevani s totalno dozo (TD) 20 Gy v 5 frakcijah.

Primarni cilj je izboljšanje srednjega časa brez progressa bolezni za vsaj 3 mesece.

Rezultati zdravljenja bodo primerjani s historično kohorto bolnikov, zdravljenih le s sistemsko kemoimunoterapijo. Historična skupina bo izbrana z statistično metodo PSM (»ujemanje ocene nagnjenosti«, (ang. Propensity score matching).

V raziskavo bo vključenih 100 bolnikov, 50 v prospektivno in 50 retrospektivno historično skupino (dvostranska alfa 0,05, beta 0,2). Registrirana je na [clinicaltrials.gov - NCT05440916](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05440916).

Vmesna analiza poteka raziskave

Od julija 2022 do marca 2023 smo v raziskavo vključili 14 bolnikov. Šest moških in 8 žensk, v srednji starosti 66 let (razpon 56 do 75 let). Najpogostejša patohistologija je bil adenokarcinom (9 bolnikov), štirje bolniki so imeli ploščatocelični in ena bolnica adenokvamosni rak pljuč. Izraženost PDL-1 je bila 0% pri 10 bolnikih, ostali bolniki so imeli izraženost 5, 10, 30 in 40 %. Zasevki so bili pristni samo na plevri pri dveh bolnikih (M1a), pri ostalih so bili zasevki prisotni v 2 do 5 organih (M1c). Ena bolnica je imela stereotaktično obsevane tri možganske zasevke.

V času vmesne analize (5.5.2023) je bil srednji čas sledenja 4m (razpon 0 – 8m). Trinajst bolnikov je prejelo predvideno zdravljenje, pri eni bolnici je prišlo pred uvedbo do motenj ritma in srčega popuščanja, zato zaradi pridruženih bolezni sistema zdravljenja ni prejela. Štirje bolniki so prejeli vzdrževalno sistemsko zdravljenje, pri treh je bilo kombinirano sistemsko zdravljenje uvedeno. Dve bolnici sta bili na sledenju (predčasno prekinjeno zdravljenje), tri bolnice so umrle. En bolnik je prejemal II linijo sistema zdravljenja in ena bolnica je bila v postopku paliativnega obsevanja progressa v subkarinalne bezgavke. Pri treh bolnikih smo beležili progres 2m, 5m, in 5m, po uvedbi sistema zdravljenja. Pri treh bolnikih je prišlo do oligoprograsa primarnega tumorja. Pri vseh treh je predvidena paliativna reiradiacija primarnega tumorja in nadaljevanje z vzdrževalnim zdravljenjem.

Vsi bolniki so prejeli obsevanje po protokolu. Vsi so imeli obsevan primarni tumor, s skupnim številom tarč 2 pri 3-eh bolnikih, 3 pri 5-ih, 4 pri 4-ih in 5 pri dveh bolnikih. Neželeni učinki obsevanja so se pojavili pri eni bolnici v času obsevanja z G2 drisko in pri drugi bolnici z rdečino kože G1 2 tedna po obsevanju. Povprečni čas od obsevanja do uvedbe sistema zdravljenja je bil 11 dni (razpon 2-18 dni). Toksičnost sistema zdravljenja ni bila povečana, pneumonitisa kljub obsevanju pljuč nismo beležili.

Pri eni bolnici je prišlo po prvem krogu karbo/pemetreksed/pembrolizumab do G5 jetrne odpovedi. Ker gre za morebitno toksičnost kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in ZIKT je bila odrejena obdukcija.

Razprava

Vmesna analiza poteka raziskave PRIMM je pokazala dobro complianco bolnikov v eksperimentalni roki zdravljenja in malo neželenih učinkov. Vsi bolniki so prejeli predvideno zdravljenje z obsevanjem z blago akutno toksičnostjo pri dveh bolnicah. Pri šestih bolnikih smo po obsevanju opazovali izboljšanje splošnega stanja z zmanjšanjem simptomov bolečine in kašlja. Tudi pri sistemskem zdravljenju nismo beležili povečane toksičnosti, pri dveh bolnikih je bilo sistemsko zdravljenje predčasno prekinjeno zaradi slabega splošnega stanja.

Časovni potek raziskave je dobro zastavljen in poteka po protokolu. Bolniki pričnejo z obsevanjem povprečno 1 dan po vključitvi in s sistemskim zdravljenjem povprečno 11 dni po zaključku obsevanja. Do zakasnitve nad 2 tedna je prišlo samo pri dveh bolnikih zaradi prebolevanja okužbe.

Učinkovitost zdravljenja tako zgodaj še ne moremo ocenjevati. Srednji čas do progressa pri prvih 11 vključenih bolnikih je 5m v srednjem času sledenja 4m. Pri treh bolnikih je prišlo do progressa bolezni in je bilo zdravljenje prekinjeno. Trije bolniki imajo predvideno obsevanje oligoprogressa lokalno in nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja.

Potencialno neželeni učinek kombiniranega zdravljenja z obsevanjem in ZIKT bi lahko predstavljala G5 jetrna odpoved pri bolnici po 1. ciklusu kemoimunoterapije, ob tem pa je kontrolni CT pokazal regres jetrnih zasevkov. Čeprav je verjetnost neželenih učinkov visokodoznega obsevanja jeter in sočasne terapije s ZIKT zelo nizka (12), je pri bolnici za razjasnitev stanja predvidena obdukcija. Zaradi varnosti bolnikov smo sedaj začasno zmanjšali predviden volumen obsevanih jeter na eventuelno majhne periferno ležeče zasevke.

Literatura

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–789.
2. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(4):iv192–237.
3. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553:446–454.
4. Salehi-Rad R, Li R, Paul MK, et al. The Biology of lung cancer: development of more effective methods for prevention, diagnosis, and treatment. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):25–38.
5. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541:321–330.
6. Darabi S, Braxton D, Eisenberg B, Demeure M. Predictive Biomarkers for Immunotherapy Response Beyond PD-1/PD-L1. *Oncology*. 2020;34(08):321-327.

7. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):895–903. /
8. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, Van Der Noort V, De Vries JF, Aerts JGJV, et al. Effect of Pembrolizumab after Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1276–82.
9. Gray JE, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):288–93.
10. Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2019;16:123–35.
11. Azghadi S, Daly ME. Radiation and immunotherapy combinations in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;26:100298.
12. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC–ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* 2023. 24:e121–32.

