

IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI RAKU PLJUČ

Jasna But Hadžić

Imunoterapija je del standardnega zdravljenja pri razširjenem raku pljuč, bodisi kot monoterapija ali v kombinaciji s kemoterapijo. Radioterapija je pomembno osnovno zdravljenje lokalno in področno razširjenega inoperabilnega raka pljuč, ki deluje citotoksično preko poškodbe DNA in hkrati vpliva na tumorsko mikrookolje. Potencialna možnost komplemetarnega delovanja obeh modalitet zdravljenja je bila preverjena s predkliničnimi raziskavami, ki so pokazale učinkovitost imunoradioterapije (IT/RT) z merjenjem obsevanih lezij, opazovanjem abskopalnega učinka in merjenjem sprememb v imunskem odzivu. V začetnih fazah kliničnih raziskav so preverjali kombinacije različnih oblik imunoterapije z obsevanjem, kot npr. protitelesa proti IL-2 (NHS-IL2), t.i. imunske vakuine (Tacemotide) in imunostimulanse (MAGE-A3), vendar pa so se v nadaljnjih raziskavah kot klinično pomembni do danes izkazali predvsem zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT; ang. ICI- Immune checkpoint inhibitors) v obliki protiteles proti CTLA-4, PD-1 in PD-L1. Kombinacija ZIKT in obsevanja se trenutno raziskuje pri vseh stadijih pljučnega raka, z namenom izboljšanja prognoze in zmanjšanja toksičnosti zdravljenja.

Nedrobnocelični rak pljuč (NDRP)

Lokalno omejena bolezen (stadij I-II)

Osnovno zdravljenje NDRP v stadiju I-II je operacija (z dopolnilno kemoterapijo ali brez nje). Za inoperabilne bolnike je zdravljenje izbora radioterapija, bodisi stereotaktično obsevanje (SBRT) ali konvencionalno obsevanje. V literaturi še nimamo podatkov o sočasni IT/RT pri lokalni obliki NDRP, poteka pa vsaj pet randomiziranih raziskav, ki preverjajo varnost in učinkovitost IT/SBRT.

Povzetek randomiziranih raziskav obsevanja in imunoterapije pri lokalno omejenem NDRP

Št klinične raziskave	Št. bolnikov	STADIJ	ROKE	FAZA	PRIMARNI CILJ	IT	RT
NCT03446911	20	I	RT/IT vs. RT	I/II	toksičnost	Pembrolizumab	SBRT
NCT03446547	216	I	RT/IT vs. RT	II	Čas do progressa	Durvalumab	SBRT
NCT03110978	140	I-IIA, lokalna ponovitev	RT/IT vs. RT	II	Preživetje brez ponovitve	Nivolumab	SBRT
NCT04214262	480	I-IIA	RT/IT vs. RT	III	Celokupno preživetje	Atezolizumab	SBRT
NCT03833154	706	I-II	RT/IT vs RT/ placebo	III	Čas do progressa	Durvalumab	SBRT

RT/IT = sočasna radioimunoterapija; RT = radioterapija; SBRT = stereotaktično obsevanje telesa

Lokalno napredovala bolezen (stadij III)

Začetne oblike NDRP stadija III (začetni N2) zdravimo multimodalno z operacijo, kemoterapijo in/ali obsevanjem. Osnovno zdravljenje inoperabilnega raka pljuč stadija IIb-III pa predstavlja radikalna radiokemoterapija (RT/KT). Pomembno izboljšanje prognoze te skupine bolnikov so omogočili rezultati PACIFIC randomizirane raziskave faze III, kjer so bolnike brez progressa po radikalni radiokemoterapiji s platino randomizirali v dopolnilno zdravljenje z durvalumabom ali s placebo. Srednji čas do progressa je bil pomembno daljši za bolnike z durvalumabom v primerjavi s placebo skupino (16,8 mesecev (m) proti 5,6 m), brez povišane toksičnosti. Pomembna razlika v preživetju se je obdržala tudi z daljšim sledenjem; 4 letno celokupno preživetje 49,6 %

proti 36,3 %. Pri nas dopolnilno zdravimo bolnike po radikalni RT/KT z durvalumabom od februarja 2018.

Predklinične raziskave so pokazale superiornost sočasne RT/IT v primerjavi z zaporedno. Analiza zgodnje toksičnosti v treh raziskavah faze I/II je pokazala verjetno varnost sočasne IT s SBRT in konvencionalnim obsevanjem. Zgodnja analiza prvih 21 bolnikov NDRP stadija III v raziskavi NICOLAS, zdravljenih z radikalno RT/KT in sočasnim nivolumabom, ni pokazala višje pojavnosti pnevmonitisa po šestih mesecih. Enako so o sprejemljivi toksičnosti poročali v raziskavi Key-note-779, kjer so radikalni RT/KT priključili sočasni in konsolidacijski pembrolizumab. V literaturi še nimamo podatkov o učinkovitosti tovrstnega pristopa, trenutno pa potekajo nerandomizirane in randomizirane raziskave faze I/II.

Povzetek raziskav sočasne imunoterapije in radikalnega obsevanja pri lokalno napredovalem NDRP

Št klinične raziskave	Št. bolnikov	STADIJ	ROKE	FAZA	PRIMARNI CILJ	IT	RT
NCT03523702	63	III	RT/IT	II	Čas do progressa	Pembrolizumab	CRT
NCT03801902	24	II-III	RT/IT	I	Toksičnost	Durvalumab	CRT
NCT04202809	90	III	RT/IT vs RT	II	Čas do progressa	Durvalumab	CRT
NCT04092283	660	III	RT/KT/IT vs RT/KT	III	Celokupno preživetje	Durvalumab	CRT

Kratice: RT/IT = sočasna radioimunoterapija, RT/KT/IT = sočasna radiokemoimunoterapija; RT = radioterapija; CRT=konvencionalna radioterapija

Lokalno napredovala bolezen (stadij III)

Začetne oblike NDRP stadija III (začetni N2) zdravimo multimodalno z operacijo, kemoterapijo in/ali obsevanjem. Osnovno zdravljenje inoperabilnega raka pljuč stadija IIb-III pa predstavlja radikalna radiokemoterapija (RT/KT). Pomembno izboljšanje prognoze te skupine bolnikov so omogočili rezultati PACIFIC randomizirane raziskave faze III, kjer so bolnike brez progressa po radikalni radiokemoterapiji s platino randomizirali v dopolnilno zdravljenje z durvalumabom ali s placebom. Srednji čas do progressa je bil pomembno daljši za bolnike z durvalumabom v primerjavi s placebo skupino (16,8 mesecev (m) proti 5,6 m), brez povišane toksičnosti. Pomembna razlika v preživetju se je obdržala tudi z daljšim sledenjem; 4 letno celokupno preživetje 49,6 % proti 36,3 %. Pri nas dopolnilno zdravimo bolnike po radikalni RT/KT z durvalumabom od februarja 2018.

Predklinične raziskave so pokazale superiornost sočasne RT/IT v primerjavi z zaporedno. Analiza zgodnje toksičnosti v treh raziskavah faze I/II je pokazala verjetno varnost sočasne IT s SBRT in konvencionalnim obsevanjem. Zgodnja analiza prvih 21 bolnikov NDRP stadija III v raziskavi NICOLAS, zdravljenih z radikalno RT/KT in sočasnim nivolumabom, ni pokazala višje pojavnosti pnevmonitisa po šestih mesecih. Enako so o sprejemljivi toksičnosti poročali v raziskavi Key-note-779, kjer so radikalni RT/KT priključili sočasni in konsolidacijski pembrolizumab.

V literaturi še nimamo podatkov o učinkovitosti tovrstnega pristopa, trenutno pa potekajo nerandomizirane in randomizirane raziskave faze I/II.

Povzetek raziskav sočasne imunoterapije in radikalnega obsevanja pri lokalno napredovalem NDRP

Št klinične raziskave	Št. bolnikov	STADIJ	ROKE	FAZA	PRIMARNI CILJ	IT	RT
NCT03867175	116	IV	RT/IT vs IT	III	Čas do progressa	Pembrolizumab	SBRT
NCT03774732	510	IV	RT/IT vs IT	III	Celokupno preživetje	Nivolumab, atezolizumab ali pembrolizumab	SBRT/CRT
NCT03705403	116	IV	RT/IT vs IT	II	Čas brez progressa	Darleukin	SBRT
NCT03867175	112	IV	RT/IT vs IT	II	Čas brez progressa	Pembrolizumab	SBRT
NCT03774732	468	IV	KT/IT vs KT/IT/RT	III	Celokupno preživetje	Pembrolizumab	SBRT/CRT
NCT04513301	70	IV	RT/IT vs IT	II	Objektivni odgovor	Sintilimab	CRT
NCT02444741	104	IV	5 rok, RT/IT- doza	I/II	Objektivni odgovor	Pembrolizumab	SBRT/CRT
NCT03223155	80	IV	RT+IT vs RT/IT	I	Toksičnost	Nivolumab Ipilimumab	SBRT
NCT03391869	270	IV	IT vs IT+RT	III	Celokupno preživetje	Nivolumab Ipilimumab	CRT

Kratice: RT/IT = sočasna radioimunoterapija, RT/KT/IT = sočasna radiokemoimunoterapija; RT = radioterapija; CRT=konvencionalna radioterapija

Razsejana bolezen (stadij IV)

Temeljno zdravljenje pljučnega raka stadija IV je sistemsko zdravljenje in imunoterapija je del standardnega zdravljenja. Radioterapija je pomemben del paliativnega zdravljenja, v zadnjih letih pa se uporablja standardno tudi z namenom izboljšanja prognoze oligometastatskih bolnikov z ablacijo vidne bolezni in študijsko z namenom izboljšanja imunskega odgovora pri polimetastatski bolezni. V raziskavi KEYNOTE-001 so imeli paliativno obsevani bolniki, zdravljeni s pembrolizumabom, daljši čas do progressa (4,4 m proti 2,1 m) in boljše srednje preživetje (10,7 m proti 5,3 m) kot neobsevani bolniki. Podobne rezultate je pokazala raziskava faze II PEMBRO-RT, kjer so bolnike randomizirali v zdravljenje s pembrolizumabom +/- SBRT enega zasevka. Bolniki v eksperimentalni skupini so imeli boljši srednji čas do progressa (1,9 m proti 6,6 m) in boljše srednje preživetje (7,6 m proti 15,9 m) z neznačilno višjo stopnjo utrujenosti in pljučnice. Kombinacija obsevanja in imunoterapije še ni del klasičnega zdravljenja razsejanih bolnikov s pljučnim rakom, poteka pa vsaj 9 randomiziranih raziskav, s ciljem izboljšanja odgovora na sistemsko zdravljenje.

Povzetek randomiziranih raziskav obsevanja in imunoterapije pri metastatskem NDRP

Št klinične raziskave	Št. bolnikov	STADIJ	ROKE	FAZA	PRIMARNI CILJ	IT	RT
NCT03811002	506	I-III C	KT/RT vs KT/RT/IT	II/III	Čas do progressa	Atezolizumab	CRT
NCT03540420	212	I-III	KT/RT vs KT/RT/IT	II	2 letno celokupno preživetje	Atezolizumab	45 Gy v 30 frakcijah
NCT03223155	80	IV	RT+IT vs RT/IT	I	Toksičnost	Nivolumab Ipilimumab	SBRT
NCT04402788	324	IV	KT+ RT/IT vs IT	II/III	Čas brez progressa	Atezolizumab	CRT

Kratice: SBRT = stereotaktično obsevanje telesa, CRT = konvencionalna radioterapija; RT/IT = sočasna radioimunoterapija, RT+IT = sekvenčna radioimunoterapija

Drobnocelični rak pljuč (DRP)

Drobnocelični rak pljuč zdravimo s kemoterapijo na osnovi platine, skupaj z radikalnim obsevanjem pri omejeni obliki (5-letno preživetje 27 %) ali konsolidacijskim obsevanjem pri razširjeni obliki (5-letno preživetje 3 %). Imunoterapija je postala del standardnega zdravljenja šele pred kratkim, na osnovi IMpower133 in CASPIAN raziskave, kot kombinacija KT/IT z atezolizumabom ali durvalumabom pri zdravljenju razširjene oblike DRP. Raziskav o kombinaciji obsevanja in imunoterapije pri DRP je malo. Nedavno sta bili objavljeni dve raziskavi faze I in I/II pri omejeni in razširjeni obliki DRP. Po zdravljenju s kombinacijo KT/RT/pembrolizumaba pri omejeni obliki

DRP so po 2 letih sledenja poročali o 4 primerih G4 toksičnosti in srednjem času preživetja 39,5 m. Pri bolnikih z razširjeno boleznijo po zaključeni KT pa so nadaljevali zdravljenje s konsolidacijsko RT/pembrolizumab in niso poročali o G4-5 toksičnosti ob medianem preživetju 8,4 m. Trenutno potekajo vsaj 4 randomizirane raziskave o RT/IT pri DRP.

Povzetek randomiziranih raziskav obsevanja in imunoterapije pri DRP

Kratice: SBRT = stereotaktično obsevanje telesa, CRT = konvencionalna radioterapija; RT/IT = sočasna radioimunoterapija, KT+RT = sekvenčna radiokemoterapija; KT/RT = sočasna radioimunoterapija; KT/RT/IT = sočasna radiokemoimunoterapija

Zaključek

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je postala pomemben del sistemskega zdravljenja napredovalega pljučnega raka. Številne raziskave že poročajo o varnosti in učinkovitosti kombiniranega zdravljenja imunoterapije z obsevanjem. Konsolidacijsko zdravljenje po radikalni radiokemoterapiji z durvalumabom je pomembno izboljšalo preživetje bolnikov z NDRP stadija III. Številne raziskave so v teku in skušajo ugotoviti varnost in učinkovitost sinergističnega zdravljenja z radikalnim ali paliativnim obsevanjem, ki bo v prihodnosti verjetno doprineslo k dodatnem izboljšanju prognoze bolnikov s pljučnim rakom.

Literatura

Bhalla N, Brooker R, Brada M. Combining immunotherapy and radiotherapy in lung cancer. *J Thorac Dis* 2018;10:S1447–60. doi:10.21037/jtd.2018.05.107.

Zhou J, Huang Q, Huang Z, Li J. Combining immunotherapy and radiotherapy in lung cancer: A promising future? *J Thorac Dis* 2020;12:4498–503. doi:10.21037/JTD-2019-ITM-001.

Theelen WSME, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2020;0. doi:10.1016/S2213-2600(20)30391-X.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;NEJMoa1809697. doi:10.1056/NEJMoa1809697.

Peters S, Felip E, Dafni U, Belka C, Guckenberger M, Irigoyen A, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer—The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer* 2019;133:83–7. doi:10.1016/j.lungcan.2019.05.001.

Verma V, Cushman TR, Selek U, Tang C, Welsh JW. Safety of Combined Immunotherapy and Thoracic Radiation Therapy: Analysis of 3 Single-Institutional Phase I/II Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:1141–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.04.054.

Welsh JW, Heymach J V., Guo C, Menon H, Klein K, Cushman TR, et al. Phase 1/2 Trial of Pembrolizumab and Concurrent Chemoradiation Therapy for Limited-Stage SCLC. *J Thorac Oncol* 2020;15:1919–27. doi:10.1016/j.jtho.2020.08.022.

Welsh JW, Heymach J V., Chen D, Verma V, Cushman TR, Hess KR, et al. Phase I Trial of Pembrolizumab and Radiation Therapy after Induction Chemotherapy for Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.*, vol. 15, Elsevier Inc; 2020, p. 266–73. doi:10.1016/j.jtho.2019.10.001.

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. *J Thorac Oncol* 2021;0.doi:10.1016/j.jtho.2020.12.015.