




**ZDRAVLJENJE  
Z IMUNOTERAPIJO  
IN RADIOTERAPIJO PRI  
BOLNIKIHZ RAKOM**



Strokovno srečanje

**ZDRAVLJENJE Z IMUNOTERAPIJO IN RADIOTERAPIJO PRI  
BOLNIKI Z RAKOM**

*Elektronski zbornik prispevkov*

### **Strokovni odbor**

doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.  
doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.  
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.  
prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.

### **Organizacijski odbor**

doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.  
doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.  
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

### **Tehnična in administrativna podpora**

Igor Josipovič  
Zvezdana Vukmirovič

### **Recezeti prispevkov**

doc. dr. Barbara Šegedin, dr. med.  
doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med.  
asist. mag. Miha Oražem, dr. med.  
Eva Ćirić, dr. med.  
asist. dr. Barbara Žumer, dr. med.

### **Urednici**

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.  
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

### **Lektoriranje**

Marinka Vičič

### **Založnik in izdajatelj**

Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD  
Onkološki inštitut Ljubljana

### **Oblikovanje**

Neža Jereb

Ljubljana, 26.3.2021

## **AVTORJI PRISPEVKOV**

### **Oddelek za eksperimentalno onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana**

prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.

### **Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana**

asist. Gaber Plavc, dr. med.

asist. mag. Janka Čarman, dr. med.

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.

mag. Katarina Barbara Karner, dr. med.

asist. mag. Miha Oražem, dr. med.

asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.

doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.

Staša Jelerčič, dr. med.

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

doc. dr. Tanja Marinko, dr. med.

asist. dr. Danijela Štrbac, dr. med.

asist. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

### **Oddelek za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana**

Nina Boc, dr. med

### **Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana**

doc.dr. Robert Šifrer, dr. med.

### **Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana**

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta  
[www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi](http://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi)

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 57200899

ISBN 978-961-7029-33-8 (Onkološki inštitut, PDF)

Način dostopa (URL)

<https://plus.si.cobiss.net/opac7/bib/57200899>

*To delo je objavljeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno-Deljenje pod enakimi pogoji 4.0 Mednarodna.*

## **MODERATORJI SREČANJA**

doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med.

asist. mag. Miha Oražem, dr. med.

Eva Ćirić, dr. med.

asist. dr. Barbara Žumer, dr. med.

doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.

asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

asist. Gaber Plavc, dr. med.



References: 1. Keytruda EU SmPC

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!**

### Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) in zdravljenje z brentuksimabom vedotinom (BV) nista bila uspešna, in odraslih bolnikov, ki za presaditev niso primerni, zdravljenje z BV pa pri njih ni bilo uspešno; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega uroteljskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 $\geq 10$ , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popraviljem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR - mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1$ . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC, uroteljskim rakom ali HNSCC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje izraženosti PD-L1 tumorja z validirano preiskavo, da izberemo bolnike z NSCLC ali predhodno nezdravljenim uroteljskim rakom. Bolnike s HNSCC je treba za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) izbrati na podlagi izraženosti PD-L1, potrjene z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek za kombinirano zdravljenje je 200 mg na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih $\geq 65$ let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so

prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitve neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 6.185 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, uroteljskim rakom, HNSCC ali CRC s štirimi odmerki (2 mg/kg na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,6 mesece (v razponu od 1 dneva do 47 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (21 %) in diareja (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 1.067 bolnikih NSCLC ali HNSCC, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg ali 10 mg/kg na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (50 %), navzea (50 %), utrujenost (37 %), zaprtost (35 %), diareja (30 %), nevtropenija (30 %), zmanjšanje apetita (28 %) in bruhanje (25 %). Pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom je pri bolnikih z NSCLC pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje znašala 67 %, pri zdravljenju samo s kemoterapijo pa 66 %, pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom pri bolnikih s HNSCC 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg aksitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisezestije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,

Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana

tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50

Prilavljeno v Sloveniji, februar 2021; SI-KEY-00186 EXP: 02/2023

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

# ZAUSTAVITE NAPREDOVANJE BOLEZNI IN PODALJŠAJTE PREŽIVETJE

## Pri bolnikih z mHSPC, zdravljenje samo z ADT ni dovolj.

**ZDRAVILO ERLEADA® JE SEDAJ ODOBRENO TUDI ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S HORMONSKO OBČUTLJIVIM, METASTATSKIM RAKOM PROSTATE (mHSPC).<sup>1</sup>**

Zgodnja uporaba zdravila ERLEADA+ADT v primerjavi z ADT pomembno podaljša preživetje bolnikov in zmanjša tveganje za napredovanje bolezni, hkrati pa prihrani druge oblike zdravljenja za kasnejše stadije bolezni.<sup>1-3</sup>

### Skršjan povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA\*

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

**Ime zdravila:** Erleada 60 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** 60 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni kolidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmeloizat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicijirana), črni in rumeni železov dioksid, makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60-miligramske tablete) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedju. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila prekiniti začasno in ne dokončno, dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, nato pa z zdravljenjem nadaljevati v enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg), če je potrebno. Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa uporaba ni priporočljiva. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugimi predispozicijskimi dejavniki, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je načeloma treba izogibati, če je terapevtski učinek teh zdravil za bolnika zelo pomemben in njihovega odmerjanja ni mogoče enostavno prilagajati na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulansi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožila spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. **Interakcije:** Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem

odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželene učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP-glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levpropilnjev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost levpropilnu v stanju dinamičnega ravnovesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** Hipotiroidizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija, disgeevzija, konvulzije, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, driska, kožni izpuščaji, srbenje, TEN, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik Dzp:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija **Predstavniki imetnika Dzp v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana.

**Režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Datum odobritve:** 12. 11. 2020

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

Viri:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ERLEADA® (apalutamid).
2. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24
3. Chi KN, et al. N Engl J Med. 2019;81(1):13–24. Supplementary information.

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenija.si

Erleada®  
(apalutamid) tablete

## PROGRAM

### Zdravljenje z imunoterapijo in radioterapijo pri bolnikih z rakom

E-izobraževanje - 26.3.2021

#### I. DEL: Teoretične osnove

Moderatorja: dr. Stanič, dr. Oražem

7:45 – 8:00	Prijava udeležencev
8:00 – 8:05	Pozdravni nagovor <i>doc. dr. Stanič Karmen, dr. med., asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.</i>
8:05 – 8:30	Teoretične osnove: imunoterapija in sinergizem z radioterapijo <i>prof. dr. Maja Čemažar, univ. dipl. biol.</i>
8:30 – 8:50	Kombiniranje imunoterapije in obsevanja v klinični praksi <i>asist. Gaber Plavc, dr. med.</i>
8:50 – 9:10	Kako je imunoterapija spremenila ocenjevanje v slikovni diagnostiki (iRECIST) <i>Nina Boc, dr. med.</i>
9:10 – 9:25	Diskusija
9:25 – 9:30	ODMOR, oglasi sponzorjev

#### II. DEL : Klinične indikacije in izkušnje

Moderatorja: dr. Žumer, dr. Plavc

9:30 – 9:45	Imunoterapija in obsevanje pri uroloških rakih <i>asist. mag. Janka Čarman, dr. med.</i>
9:45 – 9:55	Imunoterapija in obsevanje pri ginekoloških rakih <i>doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med.</i>
9:55 – 10:00	Diskusija
10:00 – 10:15	Imunoterapija in obsevanje pri melanomu in kožnih rakih <i>mag. Katarina Barbara Karner, dr. med.</i>
10:15 – 10:25	Naše izkušnje: melanom, imunoterapija in obsevanje – preliminarni podatki <i>asist. mag. Miha Oražem, dr. med.</i>
10:25 – 10:30	Diskusija
10:30 – 11:30	<b>SATELITSKI simpozij MSD: Imunoterapija in obsevanje pri raku glave in vratu</b> <b>Bolnik z rakom glave in vratu na razpotju med onkologijo in kirurgijo</b> <i>doc.dr. Robert Šifrer, dr. med.</i> <b>Obsevanje bolnikov z rakom glave in vratu danes in jutri</b> <i>prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.</i> <b>Pembrolizumab - nov standard zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu v 1. liniji zdravljenja</b> <i>doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.</i>



- 11:30 – 11:50      GLAVNI ODMOR za kosilo, oglasi sponzorjev
- 11:50 – 12:00      **SATELITSKI simpozij GE Healthcare, GH Holding: News in the field of MRI**  
*Predavatelj: Vandulek Csaba Ph.D.*

### **III.DEL : Klinične indikacije in izkušnje**

Moderatorja: dr. Ćirić, dr. Zadavec Zaletel

- 12:00 – 12:15      **Imunoterapija in obsevanje pri gastrointestinalnih rakih**  
*asist. mag. Ajra Šečerov Ermenc, dr. med.*
- 12:15 – 12:30      **Imunoterapija in obsevanje pri raku pljuč**  
*doc. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.*
- 12:30 – 12:45      **Naše izkušnje kombinirane terapije pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija III**  
*doc. dr. Martina Vrankar, dr. med.*
- 12:45 – 13:00      **Pneumonitis kot neželen učinek obsevanja in imunoterapije in predstavitev kliničnega primera**  
*doc. dr. Karmen Stanič, dr. med.*
- 13:00 – 13:15      **SATELITSKI simpozij BMS: Nivolumab in obsevanje**  
*Predavatelj: Staša Jelerčič, dr. med.*
- 13:15 – 13:20      ODMOR oglasi sponzorjev
- 13:20 – 13:30      **Imunoterapija in obsevanje pri raku dojke**  
*asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.*
- 13:30 – 13:35      **Predstavitev kliničnega primera**  
*asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.*
- 13:35 – 13:50      **Imunoterapija in obsevanje pri limfomu in sarkomu**  
*asist. dr. Danijela Štrbac, dr.med.*
- 13:50 – 14:05      **Imunoterapija in obsevanje pri primarnih in sekundarnih možganskih tumorjih**  
*asist. dr. Marija Skoblar Vidmar, dr. med.*
- 14:05 – 14:10      **Predstavitev kliničnega primera**  
*doc. dr. Uroš Smrdel, dr. med. in specializant*
- 14:10 – 14:30      **Obsevanje pred, med ali po imunoterapiji: zaključne misli**
- 14:30 – 14:35      **Zaključek**

# SOMATOM go.Open Pro

**The future is in motion**

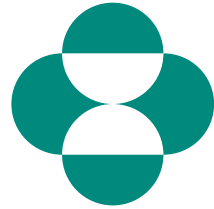
SOMATOM go.Open Pro is an advanced, intelligent CT simulator that helps you push the boundaries to fight the most challenging cancers.

[siemens-healthineers.com/  
somatom-go-open-pro](https://siemens-healthineers.com/somatom-go-open-pro)



## KAZALO

<b>Teoretične osnove: imunoterapija in sinergizem z radioterapijo</b> <i>Maja Čemžar</i>	13
<b>Kombiniranje imunoterapije in obsevanja v klinični praksi</b> <i>Gaber Plavc</i>	15
<b>Kako je imunoterapija spremenila ocenjevanje v slikovni diagnostiki (iRECIST)</b> <i>Nina Boc</i>	18
<b>Obsevanje in imunoterapija pri uroloških rakih</b> <i>Janka Čarman</i>	20
<b>Imunoterapija in obsevanje pri ginekoloških rakih</b> <i>Helena Barbara Zobec Logar</i>	23
<b>Imunoterapija in obsevanje pri nemelanomskem kožnem raku in malignem melanomu kože</b> <i>Katarina Barbara Karner</i>	27
<b>Naše izkušnje: melanom, imunoterapija in obsevanje – preliminarni podatki</b> <i>Miha Oražem, Primož Strojan</i>	31
<b>Imunoterapija in obsevanje pri gastrointestinalnih rakih</b> <i>Ajra Šečerov Ermenc</i>	33
<b>Imunoterapija in obsevanje pri raku pljuč</b> <i>Jasna But Hadžić</i>	36
<b>Naše izkušnje kombinirane terapije pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stadija III</b> <i>Martina Vrankar</i>	41
<b>Pnevmonitis pri bolnikih s pljučnim rakom, zdravljenih s kemoradioterapijo in imunoterapijo</b> <i>Karmen Stanič</i>	46
<b>Imunoterapija in obsevanje pri raku dojke</b> <i>Tanja Marinko</i>	50
<b>Imunoterapija in obsevanje pri limfomih in sarkomih</b> <i>Danijela Štrbac</i>	52
<b>Imunoterapija in obsevanje pri primarnih in sekundarnih možganskih tumorjih</b> <i>Marija Skoblar Vidmar</i>	54
<b>Bolnik z rakom glave in vratu na razpotju med onkologijo in kirurgijo</b> <i>Robert Šifrer</i>	57
<b>Zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim rakom glave in vratu danes in jutri</b> <i>Primož Strojan</i>	60
<b>Vloga imunoterapije pri ponovljenem in/ali razsejanem raku glave in vratu</b> <i>Cvetka Grašič Kuhar</i>	65
<b>Pregled študij kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo in radiokemoterapijo pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDCRP) stadija III</b> <i>Staša Jelerčič</i>	69
<b>Imunoterapija in obsevanje pri raku dojke</b> <i>Ivica Ratoša</i>	74



**MSD**

INVENTING FOR LIFE



*Pfizer*



holding

# TEORETIČNE OSNOVE: IMUNOTERAPIJA IN SINERGIZEM Z RADIOTERAPIJO

Maja Čemažar

Imunski sistem ima v procesu karcinogeneze pomembno vlogo. Naš pridobljeni imunski sistem, bolj natančno celice T, so namreč sposobne prepoznati do 10<sup>12</sup> različnih antigenov in s tem tudi transformirane celice, ki so v procesu karcinogeneze. V procesu karcinogeneze rakave celice interagirajo s celicami imunskega sistema v treh fazah: odstranjevanje, ravnovesje in pobeg (ang. elimination, equilibrium, escape). Te tri faze imunskega urejanja je predlagal leta 2002 Schreiber. V prvi fazi citotoksični CD8<sup>+</sup> limfociti T odstranjujejo transformirane celice preko mehanizmov, kot sta interakcija Fas/Fas-ligand in grancim-perforin povzročena celična smrt. Ta faza poteka stalno in nemoteno, dokler se ne pojavijo transformirane celice, ki so se sposobne izogniti citotoksičnemu delovanju limfocitov T. V drugi fazi naj bi se vzpostavilo ravnovesje med celičnimi kloni transformiranih celic, ki so se izognili ubijanju s citotoksičnimi T limfociti in med tistimi, ki jih citotoksični T limfociti še uspešno odstranjujejo. Sčasoma transformirane celice pridobijo nove mutacije, ki jim poleg izgube antigenov omogočajo še dodatno izgubo imunogenosti preko izražanja imunosupresivnih molekul (npr. PD-L1). Poleg tega pride tudi do razvoja imunosupresivnega mikrookolja s povečanjem števila s tumorjem povezanih makrofagov (TAM), mieloidnih supresorskih celic (MDSC), regulatornih limfocitov T in povečanega izražanja inhibitornih citokinov (TGF- $\beta$ ) ter ligandov (npr. CTLA-4 in PD-1). V tej tretji fazi rakave celice pobegnejo nadzoru imunskega sistema, kar vodi v napredovanje raka.

Čeprav se je radioterapija tradicionalno uporabljala za neposredni učinek na rakave celice, ki vodi v mitotsko celično smrt, so dokazani tudi njeni potencialni imunomodulatorni učinki, ki jih je mogoče izkoristiti za okrepitev imunskega odziva proti rakavim celicam. V splošnem lahko razdelimo učinek ionizirajočega sevanja na tri procese: sevanje povzroča imunogeno celično smrt rakavih celic, modulira antigensko predstavitev rakavih celic in, kar je najpomembnejše, spremeni mikrookolje znotraj obsevalnega polja. Po obsevanju limfociti, ki so infiltrirani v tumor, hitro propadejo zaradi svoje izjemne občutljivosti na ionizirajoče sevanje. Posledica tega je začasna selektivna ablacija imunskih celic znotraj obsevalnega polja, tako citotoksičnih limfocitov T in naravnih celic ubijalk kot regulatornih celic T, ki zavirajo lokalno protitumorsko imunost. Vsi trije naštetih lokalni učinki radioterapije lahko vodijo tudi v sistemski, tako imenovani »abskopalni«, učinek obsevanja na oddaljene nezdravljene tumorje. Ker pa so ti abskopalni učinki po samem obsevanju redki in obstajajo o tem v literaturi samo posamezni opisi, se raziskujejo različne strategije imunomodulacije, ki bi lahko povečala abskopalni učinek radioterapije.

Načinov imunomodulacije/imunoterapij, ki bi povečali učinek radioterapije, je več, ključno pa je, da dobro poznamo tumorsko mikrookolje posameznih tumorjev in učinke različnih obsevalnih terapij na tumorsko mikrookolje. Vpliv radioterapije je namreč različen glede na imunološki tip tumorja. Tumorje glede na imunološki status delimo na tri tipe. Prvi je vnetni (ang. inflamed), ki ima prisotno interferon gama (IFN  $\gamma$ ) signalizacijo, izražanje PD-L1 in MHC-1 in veliko prisotnih limfocitov T; taki tumorji dobro odgovorijo na terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Drugi tip tumorjev je izključen (ang. excluded), katerega lastnosti so prisotnost TGF $\beta$  signalizacije, zmanjšano izražanje MHC-1, prisotnost MDSC-jev in angiogeneza. Tretji tip je imunsko zapuščen tip tumorja, za katere je značilno, da imajo povečan metabolizem maščobnih kislin, nimajo infiltracije limfocitov T in prisotno je Wnt/ $\beta$ -kateninsko signaliziranje. Imunsko zapuščeni

in izključeni tumorji slabše ali pa ne odgovarjajo na terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Vloga radioterapije je pomembna pri vseh imunološko različnih tumorjih. Pri vnetnih tumorjih bi lahko radioterapija povečala učinkovitost terapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Znano pa je tudi, da radioterapija lahko deluje imunosupresivno s povečanjem infiltracije MDSC-jev in s tumorji povezanih makrofagov. V takih primerih in pri imunsko izključenih in zapuščenih tumorjih pa bi lahko z drugimi imunomodulatornimi terapijami, ki so usmerjene npr. v inhibicijo TGF $\beta$  ali pa v povečano izražanje interleukina 2 (IL-2), granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajočega faktorja (GM-CSF), vplivali na spremembo tumorskega mikrookolja, ki bi vodila v boljši odgovor na radioterapijo lokalno ter tudi v abskopalni učinek. Poleg izbire vrste imunoterapije pa so seveda zelo pomembni tudi doza in režim obsevanja, zaporedje in režim kombinacije radioterapije in imunskih terapij ter tudi mesto in velikost obsevalnega polja.

Zaključimo lahko, da je tako na področju radiobiologije/radioterapije kot tudi tumorske imunologije in imunoterapije še veliko neznank, ki zahtevajo poglobljeno raziskovanje na predkliničnem nivoju na ustreznih tumorskih singenskih modelih. Dobro poznavanje obeh področij pa bo vodilo v dobro načrtovanje kombinacije obeh terapij, kar bi lahko dodalo sistemsko komponento k lokalni učinkovitosti radioterapije.

## **Literatura**

Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, Demaria S, Formenti SC. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol.* 2014 Nov 28;4:325. doi: 10.3389/fonc.2014.00325. eCollection 2014.

Procureur A, Simonaggio A, Bibault JE, Oudard S, Vano YA. Enhance the Immune Checkpoint Inhibitors Efficacy with Radiotherapy Induced Immunogenic Cell Death: A Comprehensive Review and Latest Developments. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 8;13(4):678. doi: 10.3390/cancers13040678.

Colton M, Cheadle EJ, Honeychurch J, Illidge TM. Reprogramming the tumour microenvironment by radiotherapy: implications for radiotherapy and immunotherapy combinations. *Radiat Oncol.* 2020 Nov 4;15(1):254. doi: 10.1186/s13014-020-01678-1.

# KOMBINIRANJE IMUNOTERAPIJE IN OBSEVANJA V KLINIČNI PRAKSI

Gaber Plavc

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) je v zadnjem desetletju bistveno spremenila zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom. Pomemben mejnik je bila leta 2010 objavljena raziskava faze 3, ki je dokazala izboljšanje preživetja bolnikov z metastatskim melanomom, ki so prejeli ipilimumab (anti-CTLA-4), v primerjavi z zdravljenimi s takratno standardno terapijo. Sledile so klinične raziskave zaviralcev PD-1 in PD-L1 (receptor programirane celične smrti 1 in njegov ligand), za uporabo v klinični praksi pa je bilo zdravljenje z zaviralcem CTLA-4 prvič odobreno leta 2011 in z zaviralcem PD-1 leta 2014; v obeh primerih sprva le pri bolnikih z malignim melanomom, čemur so sledile odobritve zdravljenja z ZIKT pri bolnikih s pljučnim karcinomom, karcinomom ledvičnih celic, karcinomom mehurja, karcinomom glave in vratu in drugih rakih.

Z obsevanjem (RT) se med boleznijo zdravi okrog 60 % bolnikov z rakom, zato je ob uvedbi nove sistemske terapije na prvem mestu ocena varnosti sočasnega zdravljenja. Kombinacija ZIKT in RT se je v metaanalizi 51 raziskav z več kot 15.000 vključenimi bolniki izkazala za varno, saj med bolniki, ki so prejeli le ZIKT, in tistimi, ki so prejeli ZIKT in RT, ni bilo značilnih razlik v pomembni toksičnosti. Aditivna ali celo sinergistična toksičnost v obsevanih delih telesa, ki se lahko kaže tudi kot priklican (angl. recall) radiopneumonitis ali radiodermatitis v predhodno obsevanih tkivih med zdravljenjem z ZIKT, je redka. Na drugi strani so nekoliko pogostejša poročila o večji incidenci radionekroze po kombiniranem zdravljenju možganskih zasevkov v primerjavi s samo RT. Zaradi še ne docela razloženega večplastnega sinergističnega delovanja RT in ZIKT so, tako kot pri preučevanju učinkovitosti te kombinacije, tudi pri oceni varnosti pomembne podrobnosti. Dve večji metaanalizi, ki sta poročali o 534 in 4359 bolnikih z možganskimi zasevki, sta na primer ugotovili boljšo učinkovitost in manjšo do primerljivo toksičnost sočasnega zdravljenja z ZIKT in RT v primerjavi z zaporednim zdravljenjem.

Samo obsevanje je dolgo veljalo za imunosupresivno predvsem zaradi velike radiosenzitivnosti limfocitov, poleg tega pa lahko v tumorskem mikrookolju vodi v zvišanje koncentracij imunosupresivnih citokinov, kot je na primer TGF  $\beta$ , imunosupresivnih celic, kot so na primer regulatorne celice T, mieloidne supresorske celice (MDSC) in imunosupresivni makrofagi, ter inducira ekspresijo PD-L1. Kljub temu je bilo že leta 2005 na mišjem modelu slabo imunogenega metastatskega raka dojke dokazano sinergistično delovanje obsevanja primarnega tumorja v kombinaciji z anti-CTLA-4, kar je, v nasprotju z monoterapijo (RT ali anti-CTLA-4), vodilo v podaljšanje preživetja in boljšo kontrolo bolezni. V prvem prispevku tega zbornika so bili predstavljeni mehanizmi sinergističnega delovanja ZIKT in RT, ki se je v predkliničnih modelih izkazalo kot učinkovita kombinacija. Abskopalni učinki obsevanja (odgovor neobsevane metastatske lezije ob obsevanju druge, kar priča o zmožnosti RT, da aktivira protitumorski imunski odziv) brez sočasnega zdravljenja z ZIKT, so bili v klinični praksi opisani v več deset primerih, število pa je v času klinične uporabe ZIKT še dodatno naraslo. V naslednjih prispevkih bodo predstavljeni tudi prvi rezultati prospektivnih kliničnih študij, ki v nekaterih primerih ugotavljajo ugodne učinke te kombinacije. Razkorak med relativno visoko učinkovitostjo kombinacije ZIKT in RT v predkliničnih mišjih modelih, nasproti relativno omejeni učinkovitosti v klinični praksi, delno pojasni tumorsko mikrookolje. To je v najpogosteje uporabljenih mišjih tumorskih modelih, tj. modelih

transplantiranih tumorjev, pomembno bolj odzivno na zdravljenje s to kombinacijo v primerjavi z induciranimi mišjimi tumorskimi modeli, ki bolje odražajo tumorsko mikrookolje rakov pri ljudeh.

Nesporen sinergističen učinek kombinacije ZIKT in RT lahko dokaže prospektivna klinična raziskava, v kateri eksperimentalno zdravljenje s kombinacijo ZIKT in RT primerjamo s kontrolno skupino, ki je zdravljena le z imunoterapijo. V primeru oligometastatske bolezni se priporoča obsevanje vseh lezij, kar je z vidika zmanjšanja tumorskega bremena in zmanjšanja imunosupresivnega tumorskega mikrookolja ter z vidika interlezijske heterogenosti tumorjev priporočljivo tudi v kombinaciji z ZIKT, a je v tem primeru težko ločiti med aditivnim in sinergističnim delovanjem ZIKT in RT. Ugotavljanje sinergizma med RT in ZIKT je mogoče tudi pri obsevanju le ene metastatske lezije, pri čemer je opazovan izid odgovor neobsevanih lezij. Pomembne podatke podajo tudi raziskave bolnikov na aktivnem zdravljenju z ZIKT, pri katerih bolezen napreduje, kjer se preučuje učinkovitost obsevanja metastatskih lezij z namenom obnovitve učinkovitosti ZIKT. Vsem pristopom so, poleg izbire števila lezij za RT, skupna tudi nerazrešena vprašanja glede izbire frakcionacije RT, obsevalnih volumnov, časovne uskladitve ZIKT in RT ter najprimernejših lezij za RT.

Tako predklinični in klinični dokazi kažejo, da ima frakcionirana RT, v primerjavi z RT v eni frakciji, ugodnejši imunomodulatoren učinek. Pri normofrakcioniranih režimih pa se na drugi strani pojavi težava obsevanja velike količine skozi obsevalno polje krožeče krvi, kar vodi v znižanje koncentracije za učinek imunoterapije potrebnih limfocitov. Pomembno je tudi dognanje, da je visokodozno obsevanje z >12–18Gy na posamezno frakcijo preko indukcije eksonukleaze, ki razgradi citosolno DNA in posledično zmanjša aktivacijo interferona tipa I, v primerjavi z nižjimi dozami na frakcijo manj učinkovito pri stimulaciji protitumorskega imunskega odziva. Ne glede na to pa so v literaturi abskopalni učinki obsevanja opisani pri uporabi 2–26 Gy/frakcijo brez sočasnih ZIKT in pri uporabi 2–24 Gy/frakcijo ob uporabi sočasnih ZIKT.

Glede na mehanizem potencialnega sinergističnega delovanja RT in ZIKT je vključitev regionalnih bezgavk v obsevalno polje lahko neugodno, kar so potrdile tudi predklinične raziskave. Enako je z obsevanjem velikih volumnov krvi in limfatičnih organov, saj lahko limfodeplecija pomembno zmanjša učinkovitost ZIKT. Na drugi strani pa ostaja odprto vprašanje glede obsevanja celotnih ali le delnih prostornin tumorski lezij. Obetavni rezultati pristopov z obsevanjem delnih prostornin tumorjev (npr. GRID, SBRT-PATHY, LATTICE), kot tudi ugodni rezultati prospektivne klinične študije Luke in sod., kjer so ob sočasnem zdravljenju z anti-PD-1 na obsevanje primerljivo odgovorili tako v celoti kot tudi le delno obsevani zasevki, nudijo dobro osnovo za prospektivne raziskave tega pristopa.

V zgoraj omenjeni metaanalizi kombinacije RT in ZIKT se je sočasna aplikacija izkazala za bolj učinkovito. Zaradi različnega mehanizma delovanja je pri uporabi anti-CTLA-4 verjetno smiselno s tem zdravljenjem pričeti pred RT, pri uporabi anti-PD-1/L1 pa tik za RT. Trdnih kliničnih dokazov za ta pristop nimamo, a so zanimiva posamezna poročanja kliničnih raziskav zgodnjih faz, med drugim tudi o 0 % celokupnem deležu odgovorov na zaporedno kombinacijo RT in anti-PD-1 (RT tik pred prvim ciklom anti-PD-1), v primerjavi s 44 % celokupnem deležu odgovorov v skupini, v kateri so ti bolniki z metastatskim urotelnim karcinomom sterotaktično RT s 3x8 Gy prejeli tik pred tretjim ciklom anti-PD-1.



V letošnjem letu objavljene ugotovitve o imunosupresivnem delovanju jetrnih zasevkov, ki zmanjšujejo učinkovitost terapije z ZIKT, odkrivajo novo vlogo obsevanja pri zdravljenju bolnikov z razsejanim rakom z imunoterapijo. Obsevanje jetrnih zasevkov je v tej raziskavi ponovno vzpostavilo sistemsko učinkovitost ZIKT. Na drugi strani so nekateri raziskovalci poročali o manj izraženih ugodnih imunomodulatornih učinkih RT ob obsevanju kostnih v primerjavi z obsevanjem visceralnim zasevkov, kar bi vsaj delno lahko pojasnilo vključevanje jetrnih zasevkov med visceralne.

Sočasno zdravljenje z obsevanjem in zaviralci imunskih kontrolnih točk se je izkazalo za relativno varno. Poleg njunega aditivnega protitumorskega učinka so predvsem predklinične raziskave dokazale tudi ugoden sinergistični učinek, o katerem poročajo tudi že prve klinične raziskave. Odgovori na zgoraj postavljena vprašanja o najprimernejšem pristopu k tej terapevtski kombinaciji bodo omogočili še boljšo izrabo cenovno ugodnega zdravljenja z obsevanjem za izboljšanje učinkovitosti imunoterapije pri bolnikih z rakom.

## **Literatura**

Vaddepally RK, et al. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers*. 2020; 12(3):738.

Sha CM, et al. Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2020; 151:141–8.

Jagodinsky JC, et al. The Promise of Combining Radiation Therapy With Immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(1):6-16.

Brooks ED, et al. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16:123–35.

Yu J. et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med*. 2021; 27:152–64.

# KAKO JE IMUNOTERAPIJA SPREMENILA OCENJEVANJE V SLIKOVNI DIAGNOSTIKI (IRECIST)

Nina Boc

Osnovni standardizirani in najbolj uporabljeni kriteriji za oceno učinka terapije na citostatike pri solidnih tumorjih so RECIST kriteriji (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Zadnji revidirani RECIST 1.1 kriteriji so bili objavljeni januarja 2009.

Eden najpomembnejših napredkov zdravljenja v sodobni onkologiji so zaviralci imunskih kontrolnih točk. Odzivi na imunoterapijo so lahko netipični, kot so zapozneno zmanjšanje velikosti tumorja, mešani odziv ali začetno povečanje obremenitve tumorja zaradi povečanja velikosti lezije in/ali novonastalih patoloških lezij s kasnejšim zmanjšanjem tumorskega bremena (pseudoprogres).

Zato smo v radiologiji potrebovali nove kriterije, ki so se spreminjali od irRC (ang. immune related Response Criteria), nato irRECIST, nazadnje pa je delovna RECIST skupina leta 2017 objavila spremenjene kriterije za ocenjevanje učinka na imunoterapijo - iRECIST, ki so izdelani na osnovni podlagi RECIST 1.1. Podobno kot RECIST 1.1 tudi iRECIST temelji na uporabi računalniške tomografije (CT) in slikanja z magnetno resonanco (MR), kriteriji zajemajo tudi klinično merljive patološke lezije (npr. podkožne metastaze pri malignem melanomu).

Osnovna načela definiranja tumorskih lezij kot merljivih ali nemerljivih in ocenjevanje tumorskih odzivov, ki se uporabljajo v iRECIST, ostajajo nespremenjena glede na RECIST 1.1.

V iRECIST pomeni imunski popolni odziv (iCR) izginotje vseh lezij, izmerjenih ali neizmerjenih, brez pojava novih lezij. Imunski delni odziv (iPR) je >30 % zmanjšanje tumorske obremenitve od izhodišča, imunska progresivna bolezen (iPD) pa je >20-odstotno povečanje obremenitve tumorja z najnižje zabeležene ravni, vendar v določenih primerih zahteva potrditev. Vse ostalo velja za imunsko povezano stabilno bolezen (iSD).

Pojav nove lezije pri zdravljenju z imunoterapijo ne pomeni nujno progressa bolezni in se ne šteje v tumorsko breme, ampak se nove lezije opiše ločeno. Najpomembnejša sprememba je uvedba dodatnega spremljanja za potrditev napredovanja bolezni 4-8 tednov po prvem progresu. Vsak prvi progres bolezni po iRECIST kriterijih ocenimo kot nepotrjen progres iUPD (angl. Unconfirmed Progression Disease), če pa ga z ustreznimi ponovljenimi preiskavami potrdimo, to označimo kot potrjen progres bolezni iCPD (angl. Confirmed Progression Disease). Pseudoprogres, ki pomeni regres bolezni po predhodnem progresu, je opisan pri 6 % bolnikov.

V zadnjem obdobju pa je veliko objav o hiperprogressu bolezni po uvedbi imunoterapije, kjer je merilo  $\geq 2$ -kratno povečanje tumorske rasti in se pojavi pri 4-29 % bolnikih.

## Literatura

Hyperprogression under Immunotherapy, Maxime Frelaut, Christophe Le Tourneau, and Edith Borcoman, Int J Mol Sci. 2019; 20(11): 2674.

iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics, Prof L.

Seymour et.al, Lancet Oncol. 2017; 18(3): e143–e152.

iRECIST: how to do it, Thorsten Persigehl et. al, Cancer Imaging volume 20,2020

Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis, Hyo Jung Park et.al, Radiology, 2020; 297 (1) e87–e96.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200443>

# OBSEVANJE IN IMUNOTERAPIJA PRI UROLOŠKIH RAKIH

Janka Čarman

## Uvod

Urološki raki so visoko imunogeni. Imunoterapija z Bacillusom Calmette-Guerinom je v klinični rabi pri mišično neinvazivnem raku sečnika že 40 let in še danes velja za zlati standard dopolnilnega zdravljenja. Interferon alfa in interlevkin 2 sta bila del systemskega zdravljenja metastatskega raka ledvic več kot dve desetletji. Kombinacija imunoterapije in obsevanja nudi nove pristope k zdravljenju, ima lokalni in abskopalni učinek.

## Rak ledvičnih celic

Desetletja je prevladovalo mnenje, da je rak ledvičnih celic slabo občutljiv na zdravljenje z obsevanjem oz. radiorezistenten. V zadnjem obdobju se kaže kot učinkovito visoko natančno, slikovno vodeno obsevanje, kjer tumorsko tkivo prejme 1-5 visokodoznih odmerkov, t. i. stereotaktično obsevanje (SBRT, angl. stereotactic body radiotherapy). Pri oligometastatskem raku ledvičnih celic je učinkovito in varno (1-letna lokalna kontrola 90 %, stopnja toksičnosti 3/4 - 1 %). Kljub začetnemu navdušenju nad kombinacijo SBRT in imunoterapije pri raku ledvičnih celic so rezultati kliničnih raziskav zaenkrat nasprotujoči.

Prospektivna multicentrična raziskava faze II pri metastatskem raku ledvičnih celic NIVES je preučevala kombinacijo nivolumaba in SBRT (3 x 10 Gy). Po 15 mesecih primarni cilj raziskave: stopnja celokupnega odgovora 40 % (ORR, ang. overall response rate), ni bil dosežen (stopnja odgovora 19 %, ocena medianega preživetja 22 mesecev, po medianem spremljanju 15 mesecev je bilo preživetje 56,1 %). Varnost raziskave je bila sprejemljiva.

RADWAX je unicentrična raziskava, ki je pri 25 bolnikih ocenjevala učinek uvodne kombinacije nivolumaba/ipilimumaba in SBRT (petkrat 10 Gy) ter vzdrževalnega zdravljenja z nivolumabom. Stopnja odgovora je bila 56 %.

Multiinstitucionalna raziskava faze I/II RAPPORT je presojala varnost in učinkovitost kombinacije SBRT in pembrolizumaba. Vključenih je bilo 33 bolnikov z do petimi zasevki. Bolniki so prejeli SBRT 20 Gy v enem odmerku na vse zasevke (77 %) ali konvencionalno obsevanje 30 Gy v desetih odmerkih (23 %), če SBRT ni bil izvedljiv, in pembrolizumab (3-krat tedensko, 8 tednov). Primarni cilj raziskave je bila varnost, sekundarni učinkovitost – kontrola bolezni. Kombinacija SBRT in pembrolizumaba pri oligometastatskem raku ledvičnih celic je izvedljiva z odlično lokalno kontrolo: po dveh letih je bilo 92 % bolnikov brez lokalne ponovitve bolezni, 45 % brez progressa bolezni. Dobrobit kombiniranega zdravljenja potrjujeta daljši čas brez progressa bolezni (15,6 mesecev) in večji delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje (63 %) v primerjavi z monoterapijo s pembrolizumabom (raziskava KEYNOTE-427; čas brez progressa bolezni 7,1 mesecev, ORR 34 %). Kombinacija SBRT in pembrolizumaba pri oligometastatskem raku ledvic je izvedljiva in ima odlično kontrolo bolezni, kar govori v prid nadaljnim raziskavam.

## Urotelni rak sečnika

Predklinične raziskave so pokazale povečano ekspresijo liganda receptorja programirane celične smrti (PDL-1) in izboljšano preživetje pri sočasnem obsevanju z zaviralci kontrolnih točk, toda razlike v inhibiciji tumorske rasti med uvodno, sočasno in dopolnilno aplikacijo zaviralcev

kontrolnih točk niso bile potrjene. Nasprotno, Sundhal je s sodelavci primerjal pembrolizumab z dopolnilnim in sočasnim obsevanjem (SBRT) največje metastatske lezije pri bolnikih z mišično invazivnim rakom sečnika. Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje v neobsevanih lezijah je bil 44 % (sočasna SBRT) proti 0 % (zaporedna SBRT), mediano celokupno preživetje 12,1 proti 4,5 mesecev. Klinične raziskave ocenjujejo kombinacijo imunoterapije z ohranitvenim trimodalnim zdravljenjem sečnika, kemoradioterapijo in sočasno atezolizumab/pembrolizumab (SWOG 1806, KEYNOTE-992), dopolnilno durvalumab (CCTG BL13).

Predklinične raziskave kažejo imunogeni odgovor pri odmerku na frakcijo vsaj 6-8 Gy in abskopalni učinek pri odmerku 6 ali več Gy na frakcijo. Večina tumorjev je pokazala prednost obsevanja z več odmerki v primerjavi z enim odmerkom pri zmanjševanju tumorskega bremena na neobsevanih področjih. Ni še jasno ali lahko elektivno obsevanje medeničnih bezgavk vpliva na imunski odgovor, saj podatki predkliničnih raziskav kažejo zmanjšano sinergijo med obsevanjem in zaviralci kontrolnih točk (preko inhibicije antigen predstavitevni procesov v tumorskem mikrookolju in priležnih drenažnih bezgavkah). Za večji sinergistični učinek se zdi primernejše obsevanje sečnika ali dela sečnika brez medeničnih bezgavk. Pri metastatski bolezni je ključno katero spremembo obsevat; večina poročil o abskopalnem učinku kaže, da so visceralni zasevki bolj imunogeni kot kostni. Glede na izsledke kliničnih raziskav drugih rakov je učinkovitejše obsevanje več sprememb in ne ene same.

Raziskava faze I/II, v kateri so bolniki z mišično invazivnim rakom sečnika v kombinaciji s hipofrakcioniranim trimodalnim zdravljenjem prejeli atezolizumab, je bila zaradi toksičnosti prekinjena (gastrointestinalni zapleti stopnje 3 pri 50 % preiskovancev). Podobno je bila prekinjena raziskava PLUMMB pri bolnikih z lokalno napredovalim/metastatskim rakom sečnika, ki so sočasno s tedenskim obsevanjem (6 Gy enkrat tedensko, skupaj 36 Gy) prejeli pembrolizumab. Pri lokaliziranem mišično invazivnem raku sečnika je zaradi toksičnosti kombinacija sočasne imunoterapije s hipofrakcioniranim obsevanjem problematična, zato ima prednost uvodna ali dopolnilna imunoterapija. Pri metastatskem raku se zdi z namenom abskopalnega učinka najbolj učinkovita kombinacija SBRT (6 Gy na odmerek) na več mestih s sočasno imunoterapijo.

## **Rak prostate**

Odtegnitev androgenov ima sinergistični učinek s konvencionalnim obsevanjem; deluje radiosenzitivno (vpliva na inhibicijo poprave tumorske DNA). Razvoj na kastracijo odpornega raka prostate je povezan s številnimi imunskimi spremembami tumorskega mikrookolja - celice so odpornejše na obsevanje v kombinaciji z odtegnitvijo androgenov. Kombinacija imunoterapije in obsevanja sproži abskopalni odgovor pri miših z na kastracijo odpornim rakom prostate. Številne klinične raziskave preizkušajo novejša imunoterapevtske kombinacije s SBRT, z namenom zaobiti imunosupresivno mikrookolje na kastracijo odpornega raka prostate in spodbuditi T celični antitumorski odgovor.

Raziskava PORTER (nerandomizirana, faze 1) preizkuša SBRT (30-50 Gy v 1-5-ih odmerkih) v kombinaciji z nivolumabom. Know s sodelavci je v multicentrični, dvojno slepi raziskavi faze III pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, primerjal ipilimumab s placebom in obsevanjem kostnih zasevkov (enkrat 8 Gy, 1-5 lezij). Po devetih mesecih ni bilo statistično značilnih razlik v celokupnem preživetju, so pa pri bolnikih z ipilimumabom opazili daljši čas brez progressa bolezni.

## Zaključek

Kombinacija imunoterapije in obsevanja odpira nove možnosti zdravljenja, kjer vloga obsevanja ni omejena na lokalno kontrolo bolezni, ampak ima tudi sistemski učinek. Obsevanje lahko okrepi odgovor na imunoterapijo pri uroloških rakih. Za sinergistični učinek je morda ključen velik odmerek na frakcijo. Klinični dokazi kombiniranega zdravljenja so pri uroloških rakih omejeni in zaenkrat ni del standardnega zdravljenja. Pričakujemo, da nas bodo trenutne in bodoče raziskave usmerile pri ustrezni izbiri bolnikov, odmerku in frakcionaciji obsevanja, izbiri tarčnih volumnov in najugodnejši časovni umestitvi za varno in učinkovito zdravljenje.

## Literatura

Zaorsky NG, Lehrer EJ, Kothari G, Louie AV, Siva S. Stereotactic ablative radiation therapy for oligometastatic renal cell carcinoma (SABR ORCA): a meta-analysis of 28 studies. *Eur Urol Oncol*. 2019 Sep;2(5):515-523. doi: 10.1016/j.euo.2019.05.007. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302061.

Hoffman-Censits, Jean; Wilde, Lindsay Combination immunotherapy in genitourinary malignancies, *Current Opinion in Urology*: November 2016 - Volume 26 - Issue 6 - p 523-528 doi: 10.1097/MOU.0000000000000336

Daro-Faye, M., Kassouf, W., Souhami, L. et al. Combined radiotherapy and immunotherapy in urothelial bladder cancer: harnessing the full potential of the anti-tumor immune response. *World J Urol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03440-4>

Buchwald ZS, Efsthathiou JA. Immunotherapy and Radiation - A New Combined Treatment Approach for Bladder Cancer? *Bladder Cancer*. 2015 Apr 30;1(1):15-27. doi: 10.3233/BLC-150014. PMID: 30561443; PMCID: PMC6218185.

Adorno Febles VR, Blacksburn S, Haas JA and Wise DR (2020) Translating the Immunobiology of SBRT to Novel Therapeutic Combinations for Advanced Prostate Cancer. *Front. Oncol*. 10:830. doi: 10.3389/fonc.2020.00830

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH

Helena Barbara Zobec Logar

Ginekološki raki v svetovnem merilu sodijo med enega izmed najpogostejših vzrokov smrti pri ženskah. Še vedno jih veliko večino odkrijemo v napredovali fazi, ko so možnosti zdravljenja omejene in povezane s slabšo kvaliteto življenja. Številne molekularne raziskave na področju raka so prinesle nov vpogled na diagnostiko in zdravljenje, pri čemer igra imunoterapija pomembno vlogo. Pri izbiri imunoterapije v kombinaciji z obsevanjem je potrebno dobro poznati stranske učinke zdravila in pričakovane sopojava ob obsevanju.

## Rak materničnega vratu

Vloga imunoterapije pri preprečevanju raka materničnega vratu (RMV) je izrednega pomena. Med vsemi ginekološkimi raki je ravno za RMV na voljo najučinkovitejše orodje za njegovo preprečevanje, to je cepljenje. Razen tega pa presejalni program omogoča, da se RMV odkrije v zgodnji fazi s pomočjo PAP brisa. Še vedno pa je veliko bolnic z napredovalo obliko RMV, ko je zdravljenje v primerjavi s preprečevanjem mnogo manj uspešno.

Izražanje PD-L1 v tumorskih celicah korelira s HPV okužbo in je pri ploščatoceličnih karcinomih prisotna v 54-80 %, pri adenokarcinomih pa v 14 %. Pembrolizumab, anti-PD-1 protitelo blokira PD-1/PD-L1 signalno pot, kar povzroči dezinhibicijo imunskega odgovora. Potekajo številne randomizirane raziskave faze III, kjer se imunoterapija kombinira s kemoterapijo (ENGOT-Cx11, Keynote-826, ENGOT-Cx10, BEATcc), kemoterapijo in obsevanjem (ENGOT-Cx11/Keynote A18, CALLA) ali pa se uporablja samostojno ob progresu po zdravljenju s preparati platine (ENGOT-Cx9). S stališča radioterapije je zanimiva raziskava ENGOT-Cx11/Keynote A18, ki vključuje bolnice z rakom materničnega vratu stadijev IB2-IIA, N+ in III-IVA. Bolnice v okviru raziskave prejmejo pembrolizumab (200 mg/3 tedne, 5 ciklusov) s kemoradioterapijo (cisplatinom 40 mg/m<sup>2</sup>, 1x tedensko), temu sledi še vzdrževalno zdravljenje s pembrolizumabom (400 mg/6 tednov, 15 ciklusov). Primarni cilj je preživetje brez ponovitve bolezni, sekundarni cilj pa med drugim tudi triletno celokupno preživetje in toksičnost oziroma varnost takšnega zdravljenja. V raziskavi CALLA (faza III) in ATEZOLLAC (faza II), se pri lokalno napredovalem RMV v kombinaciji s kemoradioterapijo uporabljata anti-PD-L1 inhibitorja durvalumab oziroma atezolizumab. V raziskavi PRIMMO faze II so poleg bolnic z RMV vključene tudi bolnice z rakom endometrija in sarkomi maternice. Imunoterapija s pembrolizumabom je priključena paliativnemu obsevanju, 24 Gy v treh frakcijah. Proučujejo se tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v kombinaciji z anti-CTLA4 zaviralci (nivolumab in ipililumab, balstilimab in zalifrelimab). Tarčna terapija samostojno ali v kombinaciji z imunoterapijo se z obsevanjem ne uporablja zaradi neugodnih stranskih učinkov (fistule, kolitis). V novejših raziskavah faze I/II se uporabljajo številni novi pristopi (bintrafus alfa, tumorski limfocitni infiltrat-TIL), na morebitno kombinacijo le teh z obsevanjem pa bomo morali še počakati.

## Rak endometrija

Rak endometrija (RE) je heterogena bolezen. V zgodnjem stadiju ima dobro prognozo. Približno 15-20 % RE pa sodi v visoko rizično skupino, ki imajo slabo prognozo zaradi večje možnosti metastaziranja in posledično večje smrtnosti. V to skupino uvrščamo slabo diferencirane rake, rake višjih stadijev in ne-endometrioidne rake. Radioterapija in kemoterapija imata pomembno vlogo pri dopolnilnem zdravljenju. Odločitev o dopolnilnem zdravljenju je do nedavnega slonela

na patohistoloških kriterijih, po novem pa se je uveljavila še molekularna klasifikacija, ki predstavlja dodatno prediktivno in prognostično orodje za razvrščanje RE (Tabela 1).

RE so razdeljeni v štiri glavne molekularne skupine:

- ultramutirana – POLEmut skupina,
- hipermutirana – MMRd skupina z visoko MSI,
- z večjim številom kopij (»copy-number high«) – p53abn (serozna) skupina,
- z manjšim številom kopij (»copy-number low«) – NSMP skupina.

V 3-6 % lahko RE označuje več kot en molekularni označevalec. Ti raki sodijo med tako imenovane multiple klasifikatorje (multiple classifier). Dvojno razvrščeni raki POLEmut + p53abn (double classifiers) se klasificirajo kot POLEmut.

Prognostične skupine	Molekularna klasifikacija neznan	Molekularna klasifikacija znana
<b>Nizko</b>	IA endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno	I-II POLEmut endometrioidni brez ostanka IA MMRd/NSMP endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno
<b>Srednje</b>	IB endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno IA endometrioidni + G3 + LVI-/fokalno IA ne-endometrioidni brez invazije v miometrij	IB MMRd/NSMP endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno IA MMRd/NSMP endometrioidni + G3 + LVI-/fokalno IA p53abn in/ali ne-endometrioidni brez invazije v miometrij
<b>Visoko-srednje</b>	IA endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij IB endometrioidni + G3 neodvisno od LVI	I MMRd/NSMP endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij IB MMRd/NSMP endometrioidni + G3 neodvisno od LVI
<b>Visoko</b>	II III–IVA brez ostanka I–IVA ne-endometrioidni z invazijo v miometrij in brez ostanka	II MMRd/NSMP endometrioidni III–IVA MMRd/NSMP endometrioidni brez ostanka I–IVA p53abn endometrioidni z invazijo v miometrij brez ostanka I–IVA NSMP/MMRd serozni, nediferencirani karcinom, karcinosarkom z invazijo v miometrij brez ostanka
<b>Napredovali</b>	III–IVA z ostankom	III–IVA katerekoli molekularne skupine z ostankom
<b>Metastatski rak</b>	IVB	IVB katerekoli molekularne skupine

Tabela 1. Definicija prognostičnih skupin, povzeto po ESGO/ESTRO/ESP 2020

III–IVA POLEmut endometrijski karcinom (endometrioidni in ne-endometrioidni) in I–IVA MMRd in NSMP svetlocelični karcinom z invazijo v miometrij – ni dovolj podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije

Več neodvisnih raziskav je potrdilo prognostični pomen molekularnih označevalcev z vplivom na preživetje brez bolezni in celokupno preživetje. POLEmut RE ima dobro prognozo, MMRd in NSMP imata srednje dobro, p53mut RE pa sodi v skupino z najslabšo prognozo. PORTEC-3 raziskava je na podlagi molekularne klasifikacije nakazala tudi smer zdravljenja omenjenih molekularnih skupin RE. Poleg konvencionalnega zdravljenja, obsevanja in/ali kemoterapije, se priporoča tudi dodatno zdravljenje, med drugim tudi zdravljenje z imunoterapijo (raziskavi PORTEC-4a in RAINBO).

Za POLEmut skupino je značilen dober T celični imunski odziv, zato raki te skupine (izvzeti so visokorizični POLEmut raki zaradi pomanjkanja trdnih dokazov) ne potrebujejo dopolnilnega zdravljenja. Sodijo pa med zelo imunogene tumorje, zato se tudi pri njih preizkuša uporaba ZIKT. Za NSMP skupino je značilno majhno mutacijsko breme, z večjim številom estrogenskih in progesteronskih receptorjev. Raki te skupine bi imeli korist od dopolnilne hormonske terapije.



je. Pri MMRd skupini gre za izgubo jedrnega izražanja proteinov, predvsem MLH1. Ta skupina ima največ dobrobiti od dopolnilne imunoterapije z ZKT. Mutacije tipa p53 so najpogostejše pri ne-endometrioidnih rakih, kot so serozni karcinom, karcinosarkom in svetlocelični karcinom. V tej skupini gre za pogosto motnjo v homologni rekombinaciji in je zato pričakovana dobrobit od PARP inhibitorjev.

V sklopu kombiniranega zdravljenja, obsevanja in imunoterapije poteka randomizirana raziskava faze III (NCT04214067), kjer se obsevanje kombinira s pembrolizumabom pri skupini visoko-srednje rizičnih MMRd RE stadija I in II.

## **Rak jajčnikov**

Večina rakov jajčnika je odkritih v napredovalem stadiju, zato ima sistemsko zdravljenje, poleg operativnega, pomembno vlogo. Kemoterapija na čelu s preparati platine, bevacizumabom in olaparibom pri BRCA1/BRCA2 mutaciji, so stebri zdravljenja raka jajčnikov. Potekajo raziskave z anti-PD-L1/PD-1 zdravili in njihove kombinacije z drugimi zdravili (anti-CTLA-4, olaparib). Za zdravljenje raka jajčnikov z imunoterapijo zaenkrat nimamo na voljo prediktivnega biomarkerja. Obsevanje pri raku jajčnikov nima pomembnejše vloge. Ravno imunoterapija pa je spodbudila razmišljanje o sinergističnem učinku obsevanja in imunoterapije v smislu abskopalnega učinka, reprogramiranja tumorskih celic v povezavi z nizkimi dozami obsevanja (pri abdominalni kopeli) in »in-situ« tumorskih vakcin pri hipofrakcioniranem /stereotaktičnem obsevanju. Obsevanje naj bi s sproščanjem tumorskih antigenov delovalo podobno vakcini, spodbujalo naj bi imunski sistem in izboljšalo učinek imunoterapije.

## **Zaključek**

Obsevanje lahko s spremembo mikrookolja v tumorju vpliva na boljši odgovor imunskega sistema na zdravljenje z imunoterapijo. Zaenkrat se nobeno od omenjenih zdravil še ne kombinira z obsevanjem v vsakdanji klinični praksi, saj še premalo poznamo toksični profil kombiniranega zdravljenja, optimalni čas zdravljenja in dozni razpon.

## **Literatura**

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 0: 12–39.

Sophie A, Van Den Heerik VM, Horeweg N, De Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 0: 1–11.

León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020 Oct 10; 38: 3388–97.

Kooshkaki O, Derakhshani A, Safarpour H, Najafi S, Vahedi P, Brunetti O, et al. The latest findings of PD-1/PD-L1 inhibitor application in gynecologic cancers. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1–22.

Dyer BA, Feng CH, Eskander R, Sharabi AB, Mell LK, McHale M, et al. Current status of clinical trials for cervical and uterine cancer using immunotherapy combined with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 109: 396–412.

## **Slovarček izrazov**

CTLA4 – citotoksični T-limfocitni antigen-4 (Citotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)

ESGO/ESTRO/ESP – the European Society for Gynaecological Oncology/the

European Society for Radiotherapy and Oncology/the European society for Pathology

PD-L1 – ligand za programirano celično smrt-1 (Programmed Death Ligand-1)

PD-1 – receptor za programirano celično smrt-1 (Programmed Death Receptor-1)

POLE – Polimeraza epsilon

PRIMMO – Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer

NSMP – No Specific Molecular Profile

MMR – popravljanje neujemanja (mismatch repair)

MMRd – Mismatch repair deficient

MSI – Microsatellite instability

TIL – tumorski limfocitni infiltrat (Tumour Lymphocyte Infiltration), skupek celic CD4+ (T-celic pomagalk), celic CD8+ (citotoksičnih T-celic) in B-celic

PARP – poly-ADP ribose polymerase

PORTEC – Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma

RAINBO – Refining Adjuvant Treatment In Endometrial Cancer Based on Molecular features

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI NEMELANOMSKEM KOŽNEM RAKU IN MALIGNEM MELANOMU KOŽE

Katarina Karner

Nemelanomski kožni raki in maligni melanom kože predstavljajo zaradi svoje številčnosti in kliničnih značilnosti pomembno zdravstveno breme. Za rast incidence tovrstnih rakov sta v večji meri odgovorna staranje prebivalstva, s posledičnim kopičenjem dejavnikov, ki pospešujejo kancerogenezo ter starostna imunosenesenca. Da ima imunski sistem osrednjo vlogo pri razvoju kožnega raka sklepamo zaradi večjega tveganja za razvoj kožnih rakov pri bolnikih z okrnjeno imunostjo, ki prejemajo iatrogene zaviralce imunskega sistema ter obolelih s HIV ali kronično limfatično levkemijo. Tako za nemelanomski kožni rak kot za maligni melanom kože velja, da spadata med maligne tumorje z najvišjim bremenom DNA mutacij (TMB, ang. Tumor Mutation Burden) in sta močno imunogena. Za rast tumorjev do klinične prepoznave je odgovorna njihova sposobnost "ubežanja" imunskemu sistemu, zato je prekinitev te patogenetske poti temelj imunoterapije - zdravljenja, ki omogoča uspešen imunski odziv na tumorske neoantigene. Zaviralci imunskih kontrolnih točk so v zadnjih letih že nadomestili slabo učinkovito sistemsko zdravljenje s citostatiki pri bolnikih z napredovalim ali razsejanim kožnim rakom, pri bolnikih z malignim melanomom z visokim tveganjem za ponovitev po kirurški odstranitvi pa vstopajo tudi v dopolnilno zdravljenje. Ker ima pri zdravljenju takšnih bolnikov pomembno vlogo tudi obsevanje, tako z namenom ozdravitve pri tumorjih, ki jih ni mogoče kirurško odstraniti, kot po operaciji tumorjev z visokim tveganjem ponovitve ter v paliativnem zdravljenju zasevkov, so nova spoznanja o učinkovitosti in varnosti kombinacije obeh načinov ključnega pomena pri vsakdanjem kliničnem delu.

Vpliv obsevanja na imunski sistem je zapleten in večplasten. Kombinacija obsevanja in zaviralcev imunskih kontrolnih točk je smiselna zaradi sinergističnega delovanja obeh zdravljenj, ki sledi razgalitvi tumorskih neoantigenov z radioterapijo. Vzpodbuda imunskih celic omogoči učinkovitejše lokalno zdravljenje, ima pa tudi sistemski-**abskopalni** učinek. Stimulirajoč učinek obsevanja na imunski sistem nastopi v 24 urah po obsevanju, s porastom izražanja PD-1 proteina (ang. Programmed Cell Death Protein 1) na limfocitih T in tako pojasnjuje sinergistični učinek kombinacije obsevanja z zaviraci imunskih kontrolnih točk. Konkomitantna imunoradioterapija prepreči možnost hiperprograsa ob sami imunoterapiji, zato je kljub dolgemu razpolovnemu času zaviralcev PD-1 najbolj smiselno začeti z obsevanjem kmalu po prejemu prvega odmerka le-teh. V poteku dopolnilnega zdravljenja postaja vprašljivo obsevanje bezgavčnih lož, ki zavira nastanek tumor specifičnih CD8+ limfocitov T in tako na imunost učinkuje zaviralno. Stimulacija imunskega sistema lahko sproži tudi **adskopalni** učinek, ki prek nabiranja limfocitov T v neobsevanem delu tumorja omogoča njegovo ozdravitev kljub dozni heterogenosti v obsevani tumorski tvorbi.

Imunoterapija predstavlja pri bolnikih z napredovalim ali razširjenim **ploščatoceličnim kožnim rakom (PKR)** novo možnost zdravljenja; od l. 2018 je pri tej skupini bolnikov odobreno zdravljenje s cemiplimabom, zaviralcem PD-1. Za njegovo uveljavitev v klinični praksi je bila odločilna potrditev učinkovitosti pri polovici bolnikov z napredovalim ali razširjenim PKR, ob hkratni sprejemljivi toksičnosti zdravljenja, ki se ni razlikovala od opisane pri drugih zaviralcih imunskih kontrolnih točk. Za zdravljenje skupine bolnikov z napredovalim ali razsejanim PKR je v ZDA od lani odobren pembrolizumab, zaviralec PD-1, na osnovi rezultatov raziskave KEYNOTE-629, z

doseženim vsaj delnim odgovorom tumorjev pri tretjini bolnikov. Smiselnost in uspešnost imunoradioterapije pri zdravljenju napredovalnega ali razsejanega PKR kažejo nekateri v strokovni literaturi objavljeni primeri, v naslednjih letih pa lahko pričakujemo izsledke več prospektivnih randomiziranih raziskav o učinkovitost cemiplimaba, pembrolizumaba in drugih zaviralcev imunskih kontrolnih točk, tako pri bolnikih z razsejano boleznijo kot tudi pri bolnikih z napredovalimi tumorji, ki so bili operirani, a zaradi visokorizičnih kliničnih in patohistoloških značilnosti tumorjev potrebujejo še dopolnilno zdravljenje. Z zanimanjem pričakujemo zaključke raziskav pri bolnikih, zdravljenih s hkratno imunoradioterapijo, o toksičnosti tovrstnega zdravljenja.

**Bazalnocelični kožni rak (BKR)** je kožni rak, ki kljub večinoma nenevarni klinični sliki lahko napreduje lokalno, tako da kirurška odstranitev ni več mogoča, redko pa se pojavi v razsejani obliki. Pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastaskim BKR, ki potrebujejo sistemsko zdravljenje, je uveljavljena izbira zaviralcev "ježkove" poti. Zaradi pogostih neželenih učinkov le-teh se tudi pri bolnikih z BKR raziskujejo možnosti zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Izkušnje s **cemiplimabom**, PD-1 zaviralcem **nivolumabom** ter **pembrolizumabom** so objavljene kot posamezne predstavitve primerov, z doseženimi ozdravitvami ali dolgotrajnejšimi regresijami tumorjev. Potekajo pa še raziskave kombinacije zaviralca CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), **ipilimumaba** z nivolumabom ter s cemiplimabom kot samostojno učinkovino.

Kar 80 % **Merklovega kožnega raka (MKR)** je povezano z okužbo s polioma onkovirusom, ki zavira celične tumorsupresorske gene in vzpodbudi proliferacijo celic čutnih receptorjev kože. Kronična izpostavljenost neoantigenom izčrpuje imunski sistem, zavre delovanje CD8+ limfocitov in poveča izražanje PD-1 proteinov na celični membrani le-teh pri več kot polovici MKR, kar hkrati predstavlja temelj zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. **Pembrolizumab, avelumab** - zaviralec PD-L1 (ang. Programmed death-ligand 1) in **nivolumab** - zaviralec PD-1, so zdravila izbora pri zdravljenju bolnikov z neoperabilnim napredovalim ali razsejanim MKR tudi na Onkološkem inštitutu. Nekaj v literaturi objavljenih primerov pri MKR že potrjuje smiselnost imunoradioterapije, tako lokalni kot sistemski učinek obsevanja in zaviralca PD-1 je bil prikazan v objavljeni predstavitvi primera bolnika z MKR s prizadetimi dimeljskimi bezgavkami. Uporabljena je bila konvencionalna frakcionacija, dosežena je bila trajna konverzija iz progresivne bolezni v ozdravitev tudi na neobsevanih mestih. Potekajoče prospektivne raziskave, ki so osredotočene na imunoradioterapijo pri MKR, raziskujejo učinkovitost, vpliv na preživetje in neželene učinke kombinacije pembrolizumaba, ipilimumaba in nivolumaba s hipofrakcioniranim obsevanjem v primerjavi samo z zaviralci imunskih kontrolnih točk, tako pri bolnikih z zasevki kot pri dopolnilnem zdravljenju.

Uveljavitev zaviralcev imunskih kontrolnih točk, nivolumaba, pembrolizumaba in ipilimumaba pri bolnikih z razsejanim **malignim melanomom** ter v dopolnilnem zdravljenju vliva bolnikom novo upanje, pogosta potreba po obsevanju pri teh bolnikih pa poraja vprašanja o učinkovitosti in varnosti imunoradioterapije. Radiobiološke značilnosti MMK, obilica retrospektivnih podatkov in priročnost obsevanja z manjšim številom odmerkov so z razvojem natančnih tehnik obsevanja prispevali k uveljavitvi hipofrakcionirane radioterapije. Posebno skupino predstavljajo bolniki z možganskimi zasevki, pri katerih pomembno mesto pridobivata radiokirurgija možganskih metastaz (SRS, ang. Stereotactic Radiosurgery) ali stereotaktična radioterapija (SRT, ang. Stereotactic Radiotherapy), v vzpodbudnih rezultatih dosežene lokalne ozdravitve. Ta dva načina obsevanja postajata pomembna tudi v dopolnilnem zdravljenju po odstranitvi možganskih

zasevkov. Za stereotaktično obsevanje (SBRT, ang. Stereotactic Body Radiotherapy) se v zadnjih nekaj letih odločamo pri bolnikih z manjšim številom metastaz po telesu in glede na velikost prizadetega tkiva prilagodimo obsevanje na 6-20 Gy/ frakcijo. Izkušnje o radiosenzibilizaciji ob kombinaciji obsevanja z zaviralci tirozinskih kinaz narekujejo, da se jemanje le-teh omeji na 3 dni pred in po frakcioniranem obsevanju, ali 1 dan pred in po SBRT/SRS. Takšne omejitve pri imunoradioterapiji s hipofrakcioniranim načinom in natančnimi tehnikami obsevanja verjetno niso potrebne, kljub podatkom nekaterih retrospektivnih raziskav o večjem deležu imunskih stranskih učinkov nizkih stopenj pri bolnikih, ki so bili obsevani v okviru 14 dni po imunoterapiji. Sistematični pregled 16 raziskav pri 612 bolnikih z razsejanim malignim melanomom je potrdil učinkovitost in varnost imunoradioterapije s pembrolizumabom; prav tako je ugoden varnostni profil kombinacije podprl pregled rezultatov imunoradioterapije pri 133 bolnikih, pri katerih so bile uporabljene frakcionacije obsevanja od 1 x 8 Gy do 37,5 Gy v 15 odmerkih z le 1 % resnejše toksičnosti. Kot učinkovito in varno se je izkazalo zdravljenje z ipilimumabom in obsevanjem zasevkov po telesu s 4 x 12,5 Gy, kombinacija ipilimumaba in SRS možganskih zasevkov pa je pri bolnikih sicer podaljšala preživetje, a ob visokem 5 % deležu zapletov z nekrozami možganovine. Abskopalni učinek kombinacije obsevanja in imunoterapije pri bolnikih z razsejanim malignim melanomom je bil opisan celo v 35 %, dosežen pa z izbiro različnih shem obsevanja, večinoma od 5 do 9 Gy v 3 do 10 odmerkih, pri nekaterih pa tudi z nižjimi frakcijami po 2-3 Gy.

Imunoterapija je kot samostojno zdravljenje pri bolnikih z napreduvalimi ali razsejanimi malignim melanomom, PKR in MKR že uveljavljena. Novo poglavje imunoradioterapije pri zdravljenju tovrstnih rakov odpirajo podatki predkliničnih raziskav, ki natančno pojasnjujejo mehanizme stimulacije imunskega sistema z obsevanjem. Objavljeni primeri ter poročila retrospektivnih raziskav o uspešnosti in varnosti takšnega zdravljenja pri bolnikih z napreduvalimi kožnimi raki so vzpodbudili številne prospektivne raziskave, katerih rezultate pričakujemo v naslednjih nekaj letih in nam bodo v pomoč pri vsakodnevnem kliničnem odločanju (Tabela). Ker najbolj učinkovita frakcionacija obsevanja in časovno zaporedje imunoradioterapije pri zdravljenju različnih kožnih rakov še nista natančno opredeljena, radiobiološki učinki konvencionalnega ali hipofrakcioniranega obsevanja pa so različni pri različnih histoloških vrstah malignih tumorjev in njihovih stromalnih celicah, zaenkrat velja, da naj bo terapevtska strategija obsevanja prilagojena radiobiološkim značilnostim tumorjev, njihovi velikosti in anatomskemu mestu tumorskega ležišča.

## Literatura

Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-51.

Hočevar M, Strojan P, Ocvirk J, Reberšek M, Boc M, Perić B, et al. Priporočila za obravnavo bolnikov s karcinomom Merklvih celic: Recommendations for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma: Onkološki inštitut; 2019.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(16):1535-46.

Bloom BC, Augustyn A, Pezzi TA, Menon H, Mayo LL, Shah SJ, et al. Rescue of Immunothera-

py-Refractory Metastatic Merkel Cell Carcinoma With Conventionally Fractionated Radiotherapy and Concurrent Pembrolizumab. *Front Oncol.* 2019;9:223.

Wessely A, Steeb T, Leiter U, Garbe C, Berking C, Heppt MV. Immune Checkpoint Blockade in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: What Do We Currently Know in 2020? *International journal of molecular sciences.* 2020;21(23):9300.

Tabela: Nekatere potekajoče raziskave s kombinacijo imunoterapije in obsevanja podatki zbrani s <i>ClinicalTrials.gov</i>								
	Vrsta raka	Vrsta raziskave	Zaključek	Število	Vrsta imunoterapije	Vrsta RT	I. Cilj	II. Cilji
NCT02383212	<b>PKR solidni tumorji</b>	NR Faza I	2019	398	• Cemip i.v • Cemip i.v. + RT • (+kombinacije s KT)	<b>3 x 9 Gy</b>	AE Število bolnikov z omejujočo toksičnostjo	RECIST odgovor Ab cemip PFS OS
NCT03057613	<b>PKR-po krg., visoko tveganje</b>	NR Faza II	2020	18	• Pembro i.v. + RT	<b>60-66 Gy 2 Gy/fr IMRT</b>	AE PFS	ni
NCT02562625	<b>PKR</b>	NR Faza II	2023	20	• Avelumab + RT	<b>63-66 Gy v 30-33 fr.</b>	ORR	PD-L1 TIL QoL
NCT04428671	<b>PKR</b>	NR Faza II	2030	20	Cemip i.v. neoadjuvanto Krg + RT Adjuvantno cemip i.v		PRR	TtoLR TtoSR OS RFS
NCT03304639	<b>MKR</b>	R Faza II	2022	100	• Pembro • Pembro + RT tekem 1.cikla	<b>SBRT Hipofr 3 odmerki</b>	PFS	Neobsevane lezije ORR AE
NCT03071406	<b>MKR</b>	R faza II	2023	50	• Nivo + ipi • nivo+ipi+RT	<b>SBRT 3 x 8 Gy</b>	ORR	PFS OS
NCT03988647	<b>MKR</b>	NR faza II	2026	30	• Pembro + RT	<b>Hipofr 3 x 9 Gy 5 x 4-6 Gy</b>	TRR	OS DofR
NCT03050060	<b>Melanom</b>	NR Faza II	2021	120	• Pembro • Nivo • Atezo +RT (melfinavir mesilat)	<b>Hipofr ( po 1., pred 3. ciklom)</b>	RR	OS PFS AE nabor limfocitov T
NCT02659540 *	<b>Melanom</b>	NR Faza I	2021	20	• Ipi + nivo+konvenc RT • Ipi + nivo+hipofr RT	<b>10 x 3 Gy Ali 3 x 9 Gy v 2 tednih</b>	AE	TRR DofR PFS OS
NCT02716948	<b>Melanom, (zasevki ČZS, hrbtenice)</b>	NR Faza I	2023	90	• Nivo + SRS	<b>1 x odmerek</b>	SAE	Imunski profil Toksičnost LC, PFS
NCT02562625 PERM trial	<b>Melanom</b>	R Faza II	2020	234	• Pembro • Pembro + RT	<b>Hipofr 3 x 8 Gy,</b>	Abskopalni učinek	RR PFS OS Toksičnost

\* delni rezultati kažejo, da je bila v skupini obsevanih z 10 x 3 Gy vsaj stabilizacija bolezn dosežena pri 50 %, pri obsevanih s 3 x 9 Gy pri 30 %, SAE 60 vs. 50 %

oznake: RR-response rate, ORR-objective response rate, PFS-progression free survival, RFS-relapse free survival, AE-adverse events, SAE-serious adverse effects, RR-response rate, LC-local control, PFS-progression free survival, DofR-duration of response, ORR-objective response rate, TIL-tumor infiltrating lymphocytes, atezo-atezolizumab, cemip-cemiplimab, pembro-pembrolizumab,

# NAŠE IZKUŠNJE: MELANOM, IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE – PRELIMINARNI PODATKI

Miha Oražem, Primož Strojan

Maligni melanom je prvi rak, pri katerem je pred sedaj že skoraj desetimi leti v redno klinično uporabo prišla imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Najprej je bilo odobreno zdravljenje z ipilimumabom, kasneje še z nivolumabom in pembrolizumabom. Izkazalo se je, da lahko, zaradi narave delovanja zaviralcev imunskih kontrolnih točk v kombinaciji z obsevanjem, vsaj v teoriji upamo na izboljšane odgovore pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obema modalitetama. Prvi abskopalni učinek obsevanja ob imunoterapiji je bil namreč opisan prav pri bolniku z metastatskim melanomom, rezultati kliničnih raziskav pa so glede sinergističnih učinkov kombinacije obsevanja in imunoterapije zaenkrat nekonkluzivni.

Da bi natančneje opredelili domače izkušnje s tovrstnim zdravljenjem, smo opravili retrospektivno analizo bolnikov, ki so se v letih 2012–2019 zdravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaradi malignega melanoma in prejeli imunoterapijo. V tem prispevku predstavljamo preliminarnе rezultate za 124 od celokupno 263 bolnikov. Vključili smo vse bolnike z malignim melanomom, ki so kadarkoli med svojim zdravljenjem prejeli imunoterapijo, ne glede na izhodiščni stadij. Primarno metastatskih bolnikov je bilo 18 %, skupno pa je sicer metastatsko bolezen razvilo 95 % bolnikov. Povprečna starost ob diagnozi je bila 55,7 (19,9–82) let, razmerje moški-ženske pa 1,4:1 s povprečnim BMI 27. BRAF mutacija je bila prisotna v 39 %. Stanje zmogljivosti (PS po WHO) 0 ob uvedbi imunoterapije je imelo 36 % bolnikov, PS 1 48 %, PS 2 14 % in PS 3 2 %. Največ bolnikov je prejelo pembrolizumab (80 %), ostali pa ipilimumab (13 %) in nivolumab (7 %). Kombinacijo nivolumab-ipilimumab je prejel en bolnik. Povprečno število prejetih krogov zdravljenja je bilo 11 (1–54).

Obsevanih je bilo 63 (51 %) bolnikov, od tega 50 % pred uvedbo imunoterapije. Dobra petina (22 %) vseh obsevanih bolnikov je z radioterapijo pričela znotraj enega meseca pred uvedbo imunoterapije, preostali pa kasneje, sočasno z imunoterapijo. Večina bolnikov (85 %), pri katerih je bilo indicirano obsevanje, je imela veliko breme bolezni, opredeljeno z zasevki v najmanj treh organskih sistemih, en bolnik pa je imel opravljeno radiokirurgijo solitarnega možganskega zasevka. Najpogostejši režimi frakcionacije so bili 5x4 Gy, 5x6 Gy in 10x3 Gy. Razen občasnega radiodermatitisa drugih stranskih učinkov radioterapije nismo zaznali, imunsko pogojeni neželeni učinki pa so bili enakomerno porazdeljeni med obe skupini bolnikov (z radioterapijo ali brez nje). Med tistimi z izhodiščno razsejano boleznijo, ki so bili v prvi liniji zdravljeni s pembrolizumabom (69 bolnikov; 55 %), jih je bilo obsevanih 39 (56 %), od tega 12 (31 %) znotraj enega meseca pred ali po uvedbi imunoterapije.

V prihodnje bo opravljena še analiza preživetja in primerjava z rezultati nedavne nemške retrospektivne raziskave na kohorti 835 bolnikov z metastatskim malignim melanomom iz 16 centrov, v kateri vpliva predhodne radioterapije na preživetje niso dokazali.

## Literatura

Knispel S, Stang A, Zimmer L, et al. Impact of a preceding radiotherapy on the outcome of immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma: a multicenter retrospective cohort study of the DeCOG. *J Immunother Cancer*. 2020 May;8(1):e000395. doi: 10.1136/jitc-2019-000395.

Eggermont AMM, Crittenden M, Wargo J. Combination Immunotherapy Development in Melanoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:197-207. doi: 10.1200/EDBK\_201131.

Hribernik N, Boc M, Ocvirk J, et al. Retrospective analysis of treatment-naive Slovenian patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab - real-world experience. *Radiol Oncol*. 2020 Jan 19;54(1):119-127. doi: 10.2478/raon-2020-0003.

Petrelli F, De Stefani A, Trevisan F, et al. Combination of radiotherapy and immunotherapy for brain metastases: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Dec;144:102830. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102830.

Pregled obravnave bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji za incidenčna leta 2013 — 2017, Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.



# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI GASTROINTESTINALNIH RAKIH

Ajra Šečerov Ermenc

## Uvod

Gastrointestinalni raki, med katere štejemo najpogosteje kolorektalni rak, rak požiralnika, želodca, trebušne slinavke in žolčnih poti ter hepatocelularni rak, so najpogostejši vzrok mortalitete zaradi raka v svetu in so tudi pomemben vzrok morbiditete. V kolikor jih odkrijemo v zgodnji fazi, je možno radikalno zdravljenje in boljše preživetje v primerjavi z napredovalimi stadiji. Žal veliko bolnikov diagnosticiramo pozno, na primer rak trebušne slinavke odkrijemo približno v 80 % v stadiju III ali več. Prav zaradi tega je potreben, poleg zgodnjega odkrivanja bolezni, tudi razvoj novih načinov zdravljenja. V zadnjem času pridobiva čedalje večji pomen imunoterapija poleg že ustaljenih načinov zdravljenja: kirurgije, obsevanja, kemoterapije in tarčnih zdravil.

## Kolorektalni rak

Sprva raziskave pri bolnikih s kolorektalnim rakom niso pokazale spodbudnih rezultatov, nato so odkrili, da je zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk učinkovito pri tumorjih, ki imajo visoko mikrosatelitno nestabilnost. Pri CheckMate-142 raziskavi so vključili bolnike s tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo in so bili že zdravljeni s kemoterapijo, prejeli so nivolumab in dosegli dober odgovor (69 % bolnikov s kontrolo bolezni pri 1 letu). Pri raziskavi Keynote-177 so primerjali standardno zdravljenje s kemoterapijo in zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnikih z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z imunoterapijo, so poročali o statistično značilnem izboljšanju časa do progressa bolezni (16,5 mesecev v primerjavi s 8,2 m) in o daljšem odgovoru na zdravljenje ob boljšem toksičnem profilu v primerjavi s standarnim zdravljenjem.

Zaključenih raziskav, ki bi ocenjevale učinkovitost imunoterapije in obsevanja pri metastatskih bolnikih kot pri melanomu ali pljučnemu raku, žal pri kolorektalnem raku še ni voljo. Trenutno pa jih je kar nekaj v teku, na primer: prospektivna raziskava faze II, pri kateri ocenjujejo učinkovitost zdravljenja s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT) vseh vidnih zasevkov in nato vzdrževalnega zdravljenja z zaviralcem kontrolne točke (NCT04535024).

Obsevanje je še vedno ključnega pomena pri zdravljenju lokalno napredovallega raka danke, zato se poraja vprašanje o učinkovitosti kombinacije obsevanja in imunoterapije. Trenutno poteka več raziskav, na primer: prospektivna raziskava faze II, pri kateri vključujejo bolnike z lokalno napredovalim rakom danke, zdravljeni bodo s predoperativno kemoradioterapijo v kombinaciji z avelumabom, primarni cilj pa bo doseganje popolnega patohistološkega odgovora (NCT03854799).

## Rak požiralnika

Pri raku požiralnika je prisotno visoko mutacijsko breme, ki je posledica izpostavljenosti mutagenim dejavnikom (npr. kajenje), posledično je prisotna večja tumorska heterogenost in imunska stimulacija, podobno kot pri raku pljuč. Prav zaradi tega se je pojavila teorija, da naj bi bila imunoterapija učinkovita pri raku požiralnika.

Keynote-181 je prospektivna randomizirana raziskava faze III, pri kateri so primerjali zaviralec

imunskih kontrolnih točk pembrolizumab in kemoterapijo kot terapijo drugega reda pri bolnikih z napredujočim/metastatskim rakom požiralnika. Zdravljenje s pembrolizumabom je statistično značilno podaljšalo celokupno preživetje bolnikov.

Kemoradioterapija ima pri raku požiralnika pomembno vlogo, tako pri predoperativnem kot pri definitivnem zdravljenju. Ugotovili so, da kemoradioterapija lahko spodbudi delovanje antigen-specifičnih citotoksičnih limfocitov T, kar lahko vpliva na sočasno zdravljenje z imunoterapijo.

Pri prospektivni raziskavi faze II so ocenjevali učinkovitost durvalumaba pri bolnikih, ki so imeli rezidualno bolezen po kemoradioterapiji in R0 resekciji. Ugotovili so, da so bolniki imeli 1-letno preživetje brez progressa v 79,2 % v primerjavi s historično skupino 50 %. V teku so tri randomizirane raziskave faze III, ki primerjajo zdravljenje s kemoradioterapijo v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk ali brez. Izsledki raziskav nam bodo dali boljši vpogled v pomen imunoterapije v kombinaciji z obsevanjem pri raku požiralnika.

## **Rak trebušne slinavke**

Zdravljenje z imunoterapijo se pri bolnikih rakom trebušne slinavke ni izkazalo za posebej učinkovito. Vzrok je najverjetneje slaba imunogenost, nizko mutacijsko breme, posebno stromalno in žilno mikrookolje, ki zmanjšuje vstop imunskih celic in raznih molekul v tumor in je značilno za tovrstne malignome.

Raziskave, pri katerih so testirali zaviralce kontrolnih točk, so pokazale, da je zdravljenje večinoma neučinkovito. Nekaj upanja predstavljajo tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo, pri katerih se je pokazal uspeh zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, vendar predstavljajo le približno 3% vseh rakov trebušne slinavke.

Domnevajo, da bi za zmanjšanje odpornosti na imunoterapijo lahko vplivali z obsevanjem. Obsevanje ne deluje samo na okvaro DNK, temveč vpliva tudi na imunski sistem in ga lahko aktivira. Številne predklinične raziskave so potrdile omenjeno hipotezo pri raku trebušne slinavke. Prav zaradi tega se zdi utemeljeno, da se raziskovanje nadaljuje tudi v kliničnih raziskavah. V zadnjem času potekajo raziskave faze I/II predvsem pri odkrivanju vpliva imunoterapije in stereotaktičnega obsevanja na izid zdravljenja. Na Univerzi John Hopkins raziskujejo kombinacijo ciklofosfamida, cepiva GVAX (cepiva proti raku trebušne slinavke), pembrolizumaba in SBRT, cilj raziskave je patološki popoln odgovor in ocena toksičnosti (NCT0316379).

## **Hepatocelularni rak**

Hepatocelularni rak je pomemben vzrok mortalitete pri obeh spolih po svetu. Kronično vnetje v jetrih povzroča fibrozo, posledično portalno hipertenzijo, sčasoma še hipoksično okolje, ki lahko spodbuja razrast tumorskih celic. Ciroza pa lahko zavre imunski sistem in stimulira karcinogenezo.

Predklinične raziskave so pokazale spodbudne rezultate pri zdravljenju hepatocelularnega karcinoma s kombinacijo obsevanja z imunoterapijo, opažali so manjšo rast tumorjev in daljše celokupno preživetje. Kljub obetavnim predkliničnim rezultatom zaenkrat ni objavljenih rezultatov večjih kliničnih raziskav, v teku pa je nekaj prospektivnih raziskav.

## **Rak analnega kanala**

Rak analnega kanala sicer spada med redke gastrointestinalne tumorje, vendar je obsevanje temeljnega pomena pri zdravljenju. V zadnjem času so tudi pri raku analnega kanala številne predklinične raziskave pokazale sinergističen antitumorski učinek lokalnega obsevanja in imunoterapije. V teku je randomizirana raziskava faze III, pri kateri so bolniki po definitivni kemo-radioterapiji razvrščeni v skupino, ki bo prejela vzdrževalni nivolumab ali v skupino, ki ne bo prejela terapije, ocenjevali bodo čas do progressa bolezni pri obeh skupinah.

## **Zaključek**

Kljub spodbudnim, predvsem predkliničnim, rezultatom kombinacije zdravljenja imunoterapije in radioterapije pri gastrointestinalnih rakih, ostaja še veliko nerešenih vprašanj glede najbolj učinkovitega imunoterapevtskega zdravila in najboljše kombinacije obeh modalitet zdravljenja, za odgovore bo potrebno počakati na izsledke kliničnih raziskav.

## **Literatura**

Abdul-Latif M, Townsend K, Dearman C, Shiu KK, Khan K. Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2020 Aug; 88: 102030. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102030.

Takeji Y, Oshikiri T, Takiguchi G, Kanaji S, Matsuda T, Nakamura T, et al. Multimodality approaches to control esophageal cancer: development of chemoradiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. *Esophagus* 2021; 18(1): 25-32. doi: 10.1007/s10388-020-00782-1.

Cellini F, Arcelli A, Simoni N, Caravatta L, Buwenge M, Calabrese A, et al. Basics and Frontiers on Pancreatic Cancer for Radiation Oncology: Target Delineation, SBRT, SIB technique, MRgRT, Particle Therapy, Immunotherapy and Clinical Guidelines. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1729 doi: 10.3390/cancers12071729.

Lee YH, Tai D, Yip C, Choo SP, Chew V. Combinational Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Radiotherapy, Immune Checkpoint Blockade and Beyond. *Front Immunol* 2020; 11: 568759. doi: 10.3389/fimmu.2020.568759

Casadei Gardini A, Passardi A, Fornaro L, Rosetti P, Valgiusti M, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal: A new strategies with anti-EGFR therapy and immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123: 52-56. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.007.

# 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.



# NAŠE IZKUŠNJE KOMBINIRANE TERAPIJE PRI BOLNIKIH Z NEDROBNOCELIČNIM PLJUČNIM RAKOM STADIJA III

Martina Vrankar

## Uvod

Rak pljuč je tretji najpogostejši rak v Sloveniji in najpogostejši vzrok smrti zaradi raka, tako pri moških kot pri ženskah. Leta 2017 je za pljučnim rakom v Sloveniji zbolelo 1457 ljudi, 887 moških in 570 žensk. Od vseh ima okoli 80 % bolnikov nedrobnocelični pljučni rak (NDPR). Približno 30 % bolnikov z NDPR ima ob diagnozi lokalno napredovalo bolezen v stadiju III; od tega jih ima 70 % tumor, ki ga ni moč zdraviti z operacijo. Standardno zdravljenje teh bolnikov z namenom ozdravitve je bilo obsevanje (RT) v kombinaciji s kemoterapijo (KT) ali brez nje. S kombinacijo KT-RT je bilo 5-letno preživetje teh bolnikov med 20 – 30 %, kar kažejo tudi naši lastni podatki. V nedavno objavljene analizi 117 bolnikov, zdravljenih med leti 2012 in 2017 na Onkološkem inštitutu, je bil srednji čas do napredovanja bolezni (PFS, ang. progression free survival) 16,1 mesecev, PFS pri 12 in 24 mesecih pa 65 % in 29,9 %. Srednje preživetje (OS, ang. overall survival) je bilo 29,9 mesecev, OS pri 12 in 24 mesecih pa 82,9 % in 58,1 %.

Različni poskusi novih pristopov kombiniranega zdravljenja, vključno s tarčno terapijo in višjimi dozami obsevanja, niso izboljšali uspešnosti zdravljenja, ki več desetletij ni pokazalo napredka. Leta 2017 pa so bili objavljeni rezultati raziskave faze III PACIFIC, v kateri so bili bolniki z NDPR po zaključenem zdravljenju s KT-RT eno leto zdravljeni z zaviralcem imunskih kontrolnih točk, s PD-L1 inhibitorjem - zdravilom durvalumab. V raziskavo je bilo vključenih 713 bolnikov z lokalno napredovalim NDPR, ki so bili zdravljeni s sočasno KT-RT na osnovi platine in po KT-RT niso imeli napredovanja bolezni. V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični raziskavi so bolniki v razmerju 2:1 prejeli durvalumab ali placebo. Rezultati raziskave so pokazali značilno razliko v srednjem PFS, za durvalumab je znašal 16,8 mesecev, za placebo pa 5,6 mesecev. PFS pri 12 in 24 mesecih je bil 55,3 % in 44,8 %. Prav tako je značilno daljši srednji OS pri bolnikih, ki so prejeli durvalumab s 47,5 meseci v primerjavi z 29,1 meseci pri bolnikih na placebo. Zadnji podatki o preživetju, objavljeni septembra 2020, kažejo na značilno boljše 4-letno OS z 49,6 % pri bolnikih zdravljenih z durvalumabom v primerjavi s 36,3 % pri bolnikih na placebo. OS pri 12 in 24 mesecih je bilo 83,1 % in 66,3 %. Tu je potrebno omeniti, da so v raziskavi PACIFIC PFS in OS definirali od začetka zdravljenja z durvalumabom in ne od začetka zdravljenja s KT-RT, kakor je bilo običajno v predhodnih raziskavah. Kakorkoli, gre za prvo klinično raziskavo, ki je dokazala dobrobit kombiniranega zdravljenja s KT-RT in imunoterapijo pri bolnikih z NDPR v stadiju III. Kombinirano zdravljenje bolnikov z NDPR v stadiju III v Sloveniji

Na Onkološkem inštitutu smo pričeli zdraviti bolnike z NDPR v stadiju III s KT-RT in durvalumabom decembra 2017 v sklopu Programa sočutne uporabe zdravila durvalumab, avgusta 2019 pa je bilo zdravilo razvrščeno na listo zdravil in odobreno za bolnike, ki imajo izraženost PD-L1  $\geq$  1 %. Do sedaj se je pri nas z zdravilom durvalumab zdravilo, oz. je še na zdravljenju skupno 111 bolnikov z NDPR.

V našo analizo smo vključili bolnike, ki so bili kandidati za zdravljenje z durvalumabom po radikalni KT-RT in so do decembra 2020 zaključili celotno zdravljenje. Identificirali smo 118 bolnikov, od katerih pa je po KT-RT zdravljenje z durvalumabom nadaljevalo 85 (72 %) bolnikov. Pri 16 (13,6 %) smo po KT-RT beležili napredovanje bolezni, 11 (9,3 %) bolnikov je zdravljenje

odklonilo, pri 6 (5,1 %) pa zdravljenja ni bilo možno pričeti zaradi vztrajanja neželenih učinkov KT-RT, od tega je en bolnik umrl zaradi pnevmonitisa in pridružene pljučnice.

V skupini 85 bolnikov, zdravljenih z durvalumabom, je bilo 60 moških in 25 žensk, srednja starost bolnikov je bila 63 let (36 – 73 let), prevladoval je ploščatocelični rak (50 bolnikov), večina bolnikov je bila v stadiju IIIB (48 bolnikov) (Tabela 1).

		<b>N = 85 (%)</b>
<b>Spol</b>	Ženske	25 (29,4)
	Moški	60 (70,6)
<b>Starost</b>	Srednja (razpon)	63 (36 – 73)
<b>Stanje zmogljivosti</b>	ECOG 0	37 (43,5)
	ECOG 1	46 (54,1)
	ECOG 2	2 (2,4)
<b>Kadilski status</b>	Nikoli	2 (2,4)
	Nekdanji	35 (41,6)
	Kadilec ob diagnozi	47 (56,0)
<b>Histologija</b>	Žlezni rak	31 (36,5)
	Ploščatocelični rak	50 (58,8)
	Drugi	4 (4,7)
<b>Stadij (AJCC 8th Edition)</b>	IIIA	26 (30,6)
	IIIB	48 (56,5)
	IIIC	11 (12,9)
<b>PD-L1 izraženost</b>	< 1%	13 (15,3)
	1%-49%	33 (38,8)
	> 50%	32 (37,6)
	Neznano	7 (8,2)
<b>Status mutacij</b>	Brez	66 (77,7)
	KRAS	16 (18,8)
	Neznano	3 (3,5)

Tabela 1. Značilnosti bolnikov

Večina bolnikov (96,5 %) je pričela zdravljenje z uvodno KT, večina z gemcitabinom in cisplatinom, le trije bolniki z žlezni rakom so prejeli kombinacijo pemetreksed/cisplatin. 63,5 % bolnikov je nadaljevalo s sočasno KT v sestavi etopozid/cisplatin, razen prej omenjenih treh, ki so nadaljevali uvodno shemo KT. Skupno je največ bolnikov prejelo 3 kroge KT (od 1-5 krogov). Največ bolnikov je prejelo dozo obsevanja 60 Gy (med 54-66 Gy) in pri 82,3 % bolnikov smo po KT-RT opazili delni odgovor na zdravljenje (PR). Bolniki so pričeli zdravljenje z durvalumabom od 12 do 99 dni po zaključku RT (srednji čas 57 dni). Srednji čas trajanja zdravljenja z durvalumabom je bil 10,8 mesecev (v razponu 0,5-12 mesecev). 41 bolnikov (48,2 %) je v celoti zaključilo predvideno 12-mesečno zdravljenje, 25 bolnikov (29,4 %) je zdravljenje zaključilo zaradi neželenih učinkov, 16 (18,8 %) zaradi napredovanja bolezni, en bolnik je doma nenadoma umrl brez ugotovljenega vzroka in brez napredovanja bolezni, en bolnik je prekinil zdravljenje zaradi CVI in en zaradi novo odkritega raka prostate (Tabela 2). Od neželenih učinkov, ki so zahtevali predčasno prekinitev zdravljenja, je imelo 12 bolnikov pnevmonitis, 5 kožno toksičnost, 4 artralgi, po

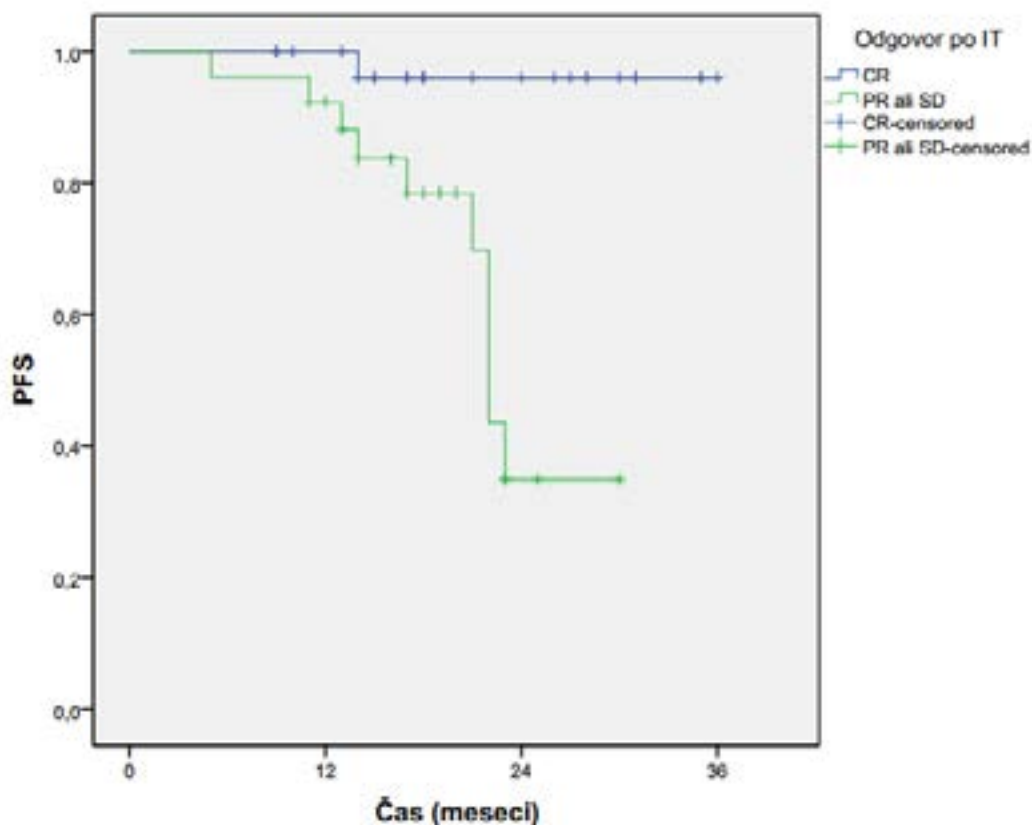
2 kolitis in nekontroliran hipotiroidizem. Večina neželenih učinkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja, je bilo stopnje 1 in 2 (68 %), le 32 % stopnje 3; stopnje 4 ali 5 ob zdravljenju z durvalumabom nismo beležili. Skupno je imelo 42 bolnikov (49,6 %) 47 neželenih učinkov, najpogosteje pnevmonitis (17,6 %) stopnje 1-3. Analiza parametrov obsevanja ni pokazala povečanega tveganja za pnevmonitis glede na tarčni volumen (PTV, ang. planning target volume), volumen pljuč, ki prejme dozo 20 Gy (V20) in srednjo dozo na pljuča (MLD, ang. mean lung dose). PTV je bil značilno večji pri bolnikih v višjem stadiju bolezni ( $p=0,013$ ).

<b>Čas med RT-IT</b>	Srednji (dnevi)	57 (12 – 99)
<b>Čas zdravljenja z IT</b>	Srednji (mesece)	11 (1-12)
<b>Zdravljenje z IT</b>	12 mesecev	41
	Predčasno zaključeno zaradi AE	25
	Napredovanje bolezni	16
	Drugo	3
<b>Lokalni odgovor po IT</b>	Popoln odgovor	29
	Delni odgovor	11
	Stabilna bolezen	15
	Napredovanje	9
<b>Napredovanje bolezni</b>	Lokalno	15
	Regionalno	6
	Razsoj	10
	Oboje	5
<b>Razsoj</b>	CŽS	5
	Izven CŽS	10

Okrajšave: RT-obsevanje; IT-imunoterapija; CŽS-centralni živčni sistem

Tabela 2. Zdravljenje z durvalumabom

Srednji PFS od začetka zdravljenja z durvalumabom do zadnjega dneva spremljanja 3.2.2021 je bil v naši skupini bolnikov 22 mesecev. PFS pri 12 in 24 mesecih je bil 71 % in 45,8 %. Ker smo želeli primerjati podatke z našo historično skupino bolnikov, smo izračunali srednji PFS od začetka KT-RT, ki je bil 28 mesecev. Med zdravljenjem z durvalumabom smo napredovanje bolezni ugotovili pri 16 bolnikih (18,8 %). Do zadnjega dneva spremljanja smo beležili napredovanje bolezni pri skupno 36 bolnikih (42,4 %), pri 21 (24,7 %) lokalno ali regionalno in pri 15 (17,6 %) oddaljen razsoj. Starost, spol, stanje zmogljivosti (PS, ang. performance status), stadij, histologija, PD-L1 izraženost, status mutacij, doza obsevanja, čas med zaključkom RT in začetkom durvalumaba niso bili napovedni dejavniki za PFS. Bolniki, ki so imeli popoln odgovor (CR, ang. complete response) po KT-RT in po zaključeni imunoterapiji (IT) so imeli značilno daljši PFS (srednji PFS ni dosežen v primerjavi z 22 meseci,  $p=0,001$ ), kar smo za bolnike s CR po IT potrdili v multivariantni analizi ( $p=0,032$ ) (Slika 1).



Slika 1. PFS glede na odgovor po IT

Po srednjem času spremljanja bolnikov 23 mesecev od začetka zdravljenja z durvalumabom srednji OS še ni dosežen. OS pri 12 in 24 mesecih je bil 86,7 % in 68,6 %. Tudi za OS smo izračunali 12 in 24 mesečno preživetje od začetka KT-RT, ki znaša 94,0 % in 72,4 %. Starost, spol, PS, stadij, histologija, PD-L1 izraženost, status mutacij, doza obsevanja, čas med zaključkom RT in začetkom durvalumaba niso bili napovedni dejavniki za OS. Bolniki s CR po KT-RT so imeli daljši OS ( $p=0,045$ ), kar pa se ni potrdilo v Cox analizi.

## Zaključek

Naši rezultati zdravljenja z durvalumabom pri bolnikih z NDPR stadija III v klinični praksi so obetajoči in v skladu z raziskavo PACIFIC ter predstavljajo velik napredek v izboljšanju obravnave teh bolnikov. Zdravljenje z durvalumabom je varno, neželeni učinki pa zmerno izraženi in obvladljivi. Glede na analizo prejete doze obsevanja na zdrava pljuča nismo ugotavljali vpliva RT na razvoj imunsko pogojenega pnevmonitisa.

## Literatura

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al.

Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181-90.

Vrankar, M., Kern, I., Stanic, K. Prognostic value of PD-L1 expression in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 15, 247 (2020).

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-29.

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-50.

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; 15:288-93.

# **PNEVMONITIS PRI BOLNIKIH S PLJUČNIM RAKOM, ZDRAVLJENIH S KEMORADIOTERAPIJO IN IMUNOTERAPIJO**

**Karmen Stanič**

Radiacijski pnevmonitis (RP) je neželen učinek, ki se po obsevanju (RT) prsnega koša razvije pri 10-30 % bolnikov, od teh jih 1-6 % potrebuje zdravljenje s kisikom, do 2 % pa je smrtnih primerov. Razvije se lahko tudi po zdravljenju s kemoradioterapijo (KTRT) in/ali z imunoterapijo (IT). Pri bolnikih s pljučnim rakom je možnost pnevmonitisa večja zaradi predhodne prizadetosti pljuč, ki je posledica kajenja, pogostih pridruženih pljučnih bolezni in stanj ter same lokacije in velikosti tumorja.

RP predstavlja zgodnjo toksičnost in se pojavi 1 do 6 mesecev po RT. Ti bolniki imajo visoko tveganje za razvoj z obsevanjem povzročene pljučne fibroze (pozne toksičnosti), ki se pojavi običajno 6-12 mesecev po obsevanju in lahko napreduje še leta.

## **Patogeneza radiacijskega pnevmonitisa**

Radiacijska poškodba pljuč poteka v več fazah. V zgodnji fazi, ki se začne nekaj ur in dni po obsevanju, pride do apoptoze pnevmocitov I, infiltracije levkocitov in intraalveolarnega edema. Povečajo se oksidativne poškodbe DNK, zmanjša se perfuzija pljuč. Sproščajo se citokini (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ). Za latentno fazo je značilna povečana sekrecija in okvara ciliarnih celic, degenerativne spremembe alveolarnega epitelija in endotelija. Eksudativna faza nastopi 3-12 tednov po obsevanju, pride do kolapsa alveolov, zoženja kapilar in mikrovaskularnih tromboz. Deskvacija pnevmocitov in alveolarna sekrecija s fibrinom bogatega eksudata tvori hialine membrane. Alveoli se ponovno vzpostavijo po pomnožitvi pnevmocitov tipa II. Intermediarna faza se nanaša na raztapljanje hialinih membran, ki se pojavi po sintezi kolagena s strani fibroblastov, ki migrirajo in se razmnožujejo v alveolarnih stenah. To stanje pa vodi v hipoksijo, kar povzroči sproščanje tako profibrogenih kot proangiogenih dejavnikov. Zadnja, faza fibroze se pojavi 6 mesecev po obsevanju in počasi napreduje. Zanj so značilni hiperplastični pnevmociti, miofibroblasti in kolagenski depoziti v pljučnem intersticiju in alveolih.

## **Klinična slika**

Pri bolnikih se pojavi neproduktiven kašelj, zadihanost ob naporu, lahko pa tudi dispneja že v mirovanju, subfebrilna temperatura, plevritična bolečina in neugoden občutek v prsnem košu. Kasneje, še posebno če bolezen napreduje v pljučno fibrozo, se pojavita še utrujenost in hujšanje.

Resnost simptomov pri RP in potrebno stopenjsko zdravljenje opisujejo štiri različne lestvice, predstavljene v Tabeli 1.

Tabela 1. Najpogostejše uporabljene lestvice stopenj radiacijskega pnevmonitisa

Kriterij	Gradus 1	Gradus 2	Gradus 3	Gradus 4	Gradus 5
<b>CTCAE v 5.0</b>	Asimptomatski; Intervencija ni potrebna, samo klinično/diagnostično opazovanje	Simptomatski: omejene vsakodnevne aktivnosti; potreba po zdravniški intervenciji;	Težji simptomi, ki omejujejo vsakodnevno skrb zase: Potreba po O <sub>2</sub>	Življenjsko ogrožajoča respiratorna odpoved; potrebna urgentna intervencija (traheotomija, intubacija)	smrt
<b>RTOG</b>	Blagi simptomi	Vztrajni simptomi, ki zahtevajo simptomatsko zdravljenje	Težji simptomi, ki zahtevajo občasno O <sub>2</sub> ali steroide	Težji simptomi, ki zahtevajo stalen O <sub>2</sub> ali asistirano ventilacijo	/
<b>EORTC (LENT-SOMA)</b>	Asimptomatski ali blagi simptomi; rahle slikovne spremembe	Zmerni simptomi; neenakomerne slikovne spremembe	Težji simptomi; večja gostota slikovnih sprememb	Težji simptomi, ki zahtevajo stalen O <sub>2</sub> ali asistirano ventilacijo	smrt
<b>SWOG</b>	Blagi simptomi, brez steroidov; slikovne spremembe	Simptomi, ki zahtevajo steroide ali drenažo izliva	Simptomi, ki zahtevajo O <sub>2</sub>	Simptomi, ki zahtevajo asistirano ventilacijo	smrt

CTCAE v5.0 – common toxicity criteria; RTOG – Radiation Therapy Oncology Group; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LENT – SOMA – late effects in normal tissue - subjective objective management analysis; SWOG – SouthWest Oncology Group

## Dejavniki tveganja

Rizične dejavnike, ki vplivajo na nastanek RP, najdemo tako na strani bolnika (starost, ženski spol, kajenje, KOPB, slaba pljučna funkcija pred obsevanjem, predhodno obsevanje, predhodno zmanjšan volumen pljuč, lokacija tumorja v spodnjih lobusih) kot tudi na strani samega obsevanja (uporabljena tehnika, doza, frakcionacija) in pridruženega zdravljenja (KT, IT, tarčno zdravljenje).

Sprememba tehnike obsevanja je omogočila zmanjšanje RP 2.stopnje iz 47 % z 2-D obsevanjem na 30-35 % s 3-D obsevanjem, na 29-32 % z intenzitetnim moduliranim obsevanjem (IMRT) ter na 24-29 % z volumetričnim ločnim obsevanjem (VMAT). V sekundarni analizi raziskave RTOG 0617 so ugotovili, da je tehnika IMRT v primerjavi s 3-D obsevanjem pri lokalno napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku v kombinaciji s KT značilno zmanjšala incidenco pnevmonitisa 3.stopnje (7,9 % proti 3,5 %). Pomembna je tudi doza na frakcijo, tako je RP drugačen pri obsevanju z dvema Grayi (Gy) na frakcijo kot pri stereotaktičnem (SBRT) obsevanju.

Običajna omejitev pri obsevanju po 2 Gy v dozno volumskem histogramu je srednja doza na pljuča (MLD) < 20-25Gy in volumen pljuč, ki prejme dozo 20 Gy (V20) <30-35 %, kar omejuje RP na <20 %. Pri hipofrakcionaciji z dozami >2,5 Gy so poročali o višjih stopnjah RP. Pri SBRT je bila doza MLD > 6 Gy in V20 > 10 % povezana z večjim tveganjem za RP 2-4 stopnje.

Med kemoterapevtiki, ki jih pridružimo obsevanju, imajo največji potencial zvečanega tveganja za RP kombinacije s taksani in gemcitabinom. Meta analiza leta 2012 je pokazala 1,6 krat večje tveganje za RP za sočasno kot zaporedno kemoradioterapijo. Večjo verjetnost za RP povzroča tudi indukcijska terapija pred kemoradioterapijo.

## **Pnevmonitis pri kombiniranem zdravljenju s kemoradioterapijo in imunoterapijo**

Zaviralci receptorjev programirane celične smrti in njihovih ligandov (PD1/PD-L1) povzročajo RP pri <5 % bolnikov in do 10 % v primeru kombiniranih zdravljenj. Čas, v katerem so opisovali nastanek RP, je 1-24 mesecev po IT. Kombinirano zdravljenje s KTRT in PD1/PD-L1 zveča verjetnost za RP za 1,5-2 krat, kombinacija zaviralca citotoksičnega T limfocitnega antigena 4 (CTL-A4) in PD1/PD-L1 pa še za 10 %. Prve sistematične retrospektivne in prospektivne študije kažejo na sprejemljivo toksičnost sočasne ali zaporedne kemoradioterapije in IT. Zaenkrat niso znani prediktivni biomarkerji, ki bi lahko napovedovali pri posameznem bolniku razvoj RP, potekajo pa že študije, ki potencialne biomarkerje raziskujejo (Pacific 2, SAKK 16/18, NRG-LU004 ...)

Več mesecev po obsevanju v času prejemanja KT ali IT je bil opisan tudi t.i. radiacijski priklicni (ang. "recall") fenomen, najpogosteje med prejemanjem taksanov in antraciklinov. Priklic pnevmonitisa po ponovni izpostavitvi IT je opisan v do 60 %. V raziskavi KEYNOTE-001 so bolniki prejeli pembrolizumab pri razsejani bolezni, sekundarna analiza pa je pokazala, da so imeli bolniki, ki so bili pred tem zdravljeni z obsevanjem, večji delež pnevmonitsov kot tisti brez obsevanja (63 % proti 40 %), vendar ne višje stopnje.

V raziskavi PACIFIC je bilo pnevmonitsov katere koli stopnje podobno pri bolnikih, zdravljenih z adjuvantnim durvalumabom, kot pri tistih, ki so imeli le kemoradioterapijo (33,6 % proti 24,9 %), ravno tako velja za RP 3.stopnje (3,4 % proti 2,6 %). V obeh skupinah se je pojavil po srednjem času 55 dni, trajal pa je 57-64 dni in je bil pogostejši pri Azijcih in bolnikih z EGFR mutacijami. Korejska retrospektivna študija je zaznala višji delež bolnikov z RP (52 % katere koli stopnje in 32 % simptomatskih), vendar se njihovi zdravniki niso držali omejitev za MLD in V20, kot jih priporočajo svetovne smernice. Nedavno je bilo objavljenih nekaj retrospektivnih raziskav o izkušnjah zdravljenja z durvalumabom iz vsakdanje klinične prakse. Kanadska raziskava, ki je vključila 147 bolnikov in jih primerjala z zgodovinsko kohorto 121 bolnikov, zdravljenih brez IT, je ugotovila, da je bila incidenca pnevmonitsov enaka v obeh skupinah. Bolniki, zdravljeni z durvalumabom, pri katerih se je razvil pnevmonitis, pa so imeli značilno krajše enoletno preživetje, kot tisti brez tega neželenega učinka. V manjši japonski raziskavi so poročali o razvoju pnevmonitisa pri 61 % bolnikov in kar 53,7 % bolnikov zaradi tega ni moglo nadaljevati zdravljenja z durvalumabom, čeprav je imelo 3.stopnjo RP le 2,3 % bolnikov. V večji japonski raziskavi pa so poročali o 34,4 % bolnikih s pnevmonitisom 2. ali višje stopnje, napovedni dejavnik večjega tveganja v multivariatni analizi pa je bil V20 > 26 %. V nemškem programu zgodnje dostopnosti do zdravila (EAP) je bilo pri 126 bolnikih 15 % pnevmonitsov, ki je bil tudi najpogosteje poročan neželen učinek hujše stopnje (8 %), poročali pa so tudi o enem smrtnem primeru.

### **Zaključek**

Prejemanje imunoterapije v kombinaciji z obsevanjem je le eden od možnih dejavnikov tveganja za nastanek RP. Začetni podatki kažejo na sprejemljivo toksičnost sočasne ali zaporedne imunoterapije in obsevanja, več informacij pa si obetamo od raziskav, ki še potekajo.

### **Literatura**

Jain V, Berman AT. Radiation Pneumonitis: Old problem, new tricks. *Cancers* 2018, 10, 222; doi:10.3390/cancers10070222

Käsmann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz CA, et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular



and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol* (2020) 15:214 <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01654-9>

Naidoo J, Nishino M, Patel SP, et al. Immune-related pneumonitis after chemoradiotherapy and subsequent immune checkpoint blockade in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2020.02.025>

Hernandez MA, Maldonado F, Lozano-Rulz F et al. Radiation induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med* 2021 21:9. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01376-4>

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI RAKU DOJK

Tanja Marinko

Rak dojk je heterogena bolezen. Različni podtipi raka dojk so različno imunogeni in imajo različne deleže limfocitnih infiltratov v tumorju (TIL, angl. tumor infiltrating lymphocytes), skupek celic CD4+ (T-celic pomagalk), celic CD8+ (citotoksičnih T-celic) in B-celic. Gostota TIL se ocenjuje kot kontinuirana vrednost. Za visoko vrednost gostote TIL velja vrednost nad 50-60 %, za srednjo 10-50 % in nizko manj kot 10 %. Pri visokem TIL govorimo o limfocitno predominantnem raku dojk. Rak dojk kot celota ima visok delež TIL le v 19 %. Največ limfocitnih infiltratov imata HER2 pozitivni (mediani delež TIL pri tem podtipu je 15 %) in trojno negativni podtip raka dojk (20 %). Pri trojno negativnem raku dojk je TIL dokazano neodvisni prognostični dejavnik za celokupno preživetje in čas do progressa bolezni. Več nejasnosti o vlogi TIL je pri hormonsko odvisnem raku dojk, kjer je mediani delež TIL 10 % in je TIL morda povezan celo s slabšo prognozo. Ta podtip raka dojk je najmanj imunogen.

Zaradi različne imunogenosti posameznih podtipov raka dojk raziskave s področja imunoterapije večinoma potekajo na posameznih podtipih. Podobno kot pri drugih solidnih tumorjih tudi pri raku dojk v različnih raziskavah dokazujejo potencialno dobrobit zdravljenja z radio-imunoterapijo, ki bo imela v prihodnosti zagotovo mesto v personaliziranem pristopu zdravljenja raka. Zdravljenje z imunoterapijo pri raku dojk

Raziskave na področju zdravljenja z imunoterapijo so se najprej začele pri razsejanem trojno negativnem raku dojk, ki ima med vsemi podtipi raka dojk najslabšo prognozo. Srednje preživetje po ponovitvi bolezni je 13 mesecev. Ta podtip ima največje mutacijsko breme (z mutacijami nastanejo novi antigeni, ki aktivirajo imunske T-celice) in največji delež tumorjev z visoko gostoto TIL (30 %). Prve raziskave učinkovitosti imunoterapije v monoterapiji so pokazale nizek delež objektivnih odgovorov na zdravljenje (5-23 %). V raziskavi s pembrolizumabom (Keynote-086) je višji TIL napovedoval višji delež objektivnih odgovorov na imunoterapijo, v raziskavah z atezolizumabom in avelumabom pa sta poleg TIL napovedovala boljši odgovor na zdravljenje še večja izraženost celic CD8+ in izraženost PD-L1.

V nadaljnjih raziskavah so imunoterapijo kombinirali s kemoterapijo, ki deluje sinergistično z imunoterapijo, saj nekroza tumorskih celic, ki jo povzroči kemoterapija, preko sproščanja neoantigenov sproži imunski odgovor. Atezolizumab je prvi zaviralec kontrolnih točk, ki je bil registriran za zdravljenje raka dojk, natančneje za zdravljenje razsejanega trojno negativnega raka dojk. V randomizirani raziskavi Impassion-130, ki je bila podlaga za registracijo zdravila, so bolnice z razsojem bolezni v eksperimentalni skupini zdravili s kombinacijo atezolizumaba in nab-paklitaksela. Raziskava je pokazala, da imajo bolnice s PD-L1 pozitivnimi tumorji boljši izid zdravljenja, bolnice, ki so bile zdravljenje s kombinacijo imunoterapije in kemoterapije, pa so imele v primerjavi z bolnicami iz kontrolne skupine statistično značilno boljše preživetje. Nasprotno je bila raziskava Keynote-119, ki je primerjala monoterapijo s pembrolizumabom v primerjavi s kemoterapijo po izboru zdravnika, negativna.

## **Imunoterapija v kombinaciji z obsevanjem pri raku dojk**

Obsevanje lahko modulira vsak parameter imunskega cikla, poveča imunogenost tumorja, zato je kombinacija imunoterapije z obsevanjem teoretično zelo obetavna. Številne predklinične raziskave so pokazale sinergistični učinek obsevanja in imunoterapije tudi pri raku dojk. Potrdile so tudi abskopalni učinek obsevanja, ko so se, poleg primarnega tumorja v obsevanem področju, zmanjšali tudi oddaljeni zasevki izven obsevanega področja.

Trenutno na področju raka dojke potekajo številne klinične raziskave faze I in II, ki proučujejo kombinacijo imunoterapije in obsevanja, nekatere tudi v kombinaciji s kemoterapijo oz. anti HER2 terapijo. Večina raziskav vključuje bolnice z metastatskim rakom dojk, oziroma najpogosteje izključno bolnice z metastatskim trojno negativnim rakom dojk. V raziskavah se obsevanje izvaja bodisi s konvencionalno ali stereotaktično tehniko, vselej pa gre za hipofrakcionirane sheme obsevanja z visokim dnevnim odmerkom sevanja. Najpogosteje uporabljene sheme obsevanja so 5 x 6 Gy, 3 x 8 Gy in 1 x 20 Gy. Pri HER2 pozitivnem raku dojk poteka raziskava, v kateri obsevajo možganske zasevke ob sočasni imunoterapiji s tremelimumabom.

Randomizirana raziskava faze II (NCT0346442) poteka v Avstraliji. Vanjo vključujejo bolnice z metastatskim trojno negativnim rakom dojk, ki jih obsevajo s SBRT tehniko v kombinaciji z atezolizumabom brez sočasne kemoterapije. V prvi skupini je predpisan odmerek sevanja 1 x 20 Gy, v drugi skupini pa 3 x 8 Gy.

Raziskave potekajo tudi pri bolnicah z nemetastatskim rakom dojk. Klinična raziskava faze I, NCT03366844, v katero vključujejo bolnice z visoko rizičnim hormonsko odvisnim, HER2 negativnim oziroma trojno negativnim rakom dojk, proučuje preoperativno obsevanje tumorja (t.i. boost) z odmerkom 3 x 8 Gy v kombinaciji s pembrolizumabom.

## **Zaključek**

Kombinacija obsevanja in imunoterapije je najbolj obetavna pri imunogenih podtipih raka dojk, kot sta trojno negativni in HER2 pozitivni rak dojk. Rezultati raziskav kažejo, da je poleg podtipa pomembno tudi, kdaj v poteku bolezni zdravimo z radio-imunoterapijo. Zdravljenje je tem bolj učinkovito, čim manjše je tumorsko breme, saj abskopalni učinek izkoristimo za uničenje oddaljenih mikrozasevkov. Glede na to si od radio-imunoterapije največ obetamo pri zgodnjem raku dojk oziroma pri oligometastatski bolezni. Izziv za prihodnje raziskave je določitev pravega zaporedja obsevanja in imunoterapije, optimalne sheme in tehnike obsevanja, velikosti obsevalnega polja ter najučinkovitejših imunoterapevtikov.

## **Literatura**

Grašič Kuhar C. Vloga imunskega sistema in imunoterapija pri trojno negativnem raku dojk. *Onkologija* (2020); 1: 32-38.

Tsoutsou P.G. s sod. Emerging opportunities of radiotherapy combined with immunotherapy in the era of breast cancer heterogeneity. *Frontiers in oncology* (2018); 8: 1-13.

Abbassi s sod. Immunotherapy and radiotherapy for management of breast cancer: Rational and overview on clinical practice. *Cancer/Radiotherapie* (2020); 24: 73-80.

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI LIMFOMIH IN SARKOMIH

Danijela Štrbac

## Uvod

Radioterapija ima zgodovinsko vlogo pri zdravljenju limfomov, predvsem Hodgkinovega limfoma. Zdravljenje vseh stadijev Hodgkinovega limfoma (HL) je temeljilo na lokalnem zdravljenju z obsevanjem (tehnika razširjenih obsevalnih polj), kar je bolnikom omogočilo ozdravitev, vendar je imelo za posledico precejšnjo toksičnost. Principi zdravljenja limfomov so se premikali od lokalnega zdravljenja z obsevanjem k sistemskemu zdravljenju s kemoterapijo. HL ima odlične rezultate zdravljenja v prvi liniji, zdravljenje pa postane zahtevno ob progresu po drugi liniji, ki zajema transplantacijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Tretja in nadaljne linije zdravljenja so bile pred nastopom imunoterapije redkost in so predstavljale največkrat le paliativno zdravljenje.

Pri zdravljenju sarkomov ostaja vloga obsevanja pomembna, tako za lokalno kontrolo bolezni (pred in pooperativno obsevanje) kot za paliativno zdravljenje. Težava celotnega multimodalnega zdravljenja sarkomov je v njihovi redkosti in heterogenih bioloških značilnostih.

Osrednja vloga radioterapije kot zdravljenja, ki izboljša lokalno kontrolo bolezni in s tem prepreči njeno širjenje, se dopolnjuje z dokazi o vpletanju v sistemski imunski odgovor pri zdravljenju.

## Imunoradioterapija pri limfomih

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ang. check point inhibitors) se je uveljavila kot terapija vsaj tretjega reda pri bolnikih z recidivnim in napredovalim HL. V prvih raziskavah na tem področju leta 2016 so proučevali učinek nivolumaba in ugotovili 65 % celokupni odgovor HL na zdravljenje (ORR, ang. overall response rate) z 58 % delno remisijo in 7 % popolno remisijo bolezni. Sočasno je potekala tudi KEYNOTE-087 raziskava s pembrolizumabom, ki je vključevala bolnike, ki so imeli ponovitev ali napredovanje HL po PKMC in po brentuximab vedotinu. Odgovor na zdravljenju je bil v tej raziskavi do 83 % z do 30 % popolno remisijo bolezni.

Kljub temu da je odgovor na zdravljenje z imunoterapijo pri bolnikih s HL odličen, so rezultati pri drugih B celičnih limfomih mešani in nezanesljivi, saj so limfomi za razliko od solidnih tumorjev genetsko raznoliki. Raziskave zdravljenja z imunoterapijo pri neHodgkinovih limfomih še potekajo.

Na podlagi t.i. abskopalnega učinka, pri katerem obsevanje deluje kot nekakšna in situ vakcinacija, potekajo klinične študije RadVax skupine v ZDA, ki raziskujejo kombinacijo obsevanja z nizko dozo (med 30 in 36 Gy) v kombinaciji z nivolumabom pri HL. Tovrstno kombinirano zdravljenje odpira dodatna vprašanja glede ustreznega zaporedja radio in imunoterapije, tako da bi dosegli najboljši terapevtski učinek ob najmanjših stranskih učinkih. Pri bolnikih s HL so namreč v obsevalno polje pogosto vključena pljuča, znano pa je, da se ob neustrezni kombinaciji imuno in radioterapije lahko pojavi življenjsko ogrožujoč pnevmonitis.

Francoski radioterapevti so poročali o dveh primerih bolnikov z recidivnim HL po PKMC, pri katerih so obsevali prizadete bezgavčne lože tik pred aplikacijo nivolumaba (t.i. sendvič terapija). Oba bolnika sta bila še leto dni po zdravljenju v remisiji in brez toksičnosti.

O podobnih rezultatih so poročali tudi ameriški radioterapevti pri treh bolnikih, ki so bili ob-

sevani z nizkimi odmerki. Pri bolniku s prizadetostjo drugega ledvenega vretenca, ki je bil obsevan z 20 Gy in je prejel dva odmerka nivolumaba, so beležili znaten regres in stabilno stanje še 37 mesecev po zdravljenju.

## **Imunoradioterapija pri sarkomih**

Sarkomi so heterogeni tumorji, pri katerih so terapevtske možnosti, za razliko od limfomov, še precej omejene. V obvladovanju lokalno razširjene (pred/pooperativna kemoradioterapija) ali metastatske bolezni ima izjemen pomen histološka diagnoza z ustreznim gradusom diferenciacije ter odzivnost posameznega tumorja na kemo in/ali radioterapijo.

V eni od raziskav so poročali o petih primerih mehkotkivnih sarkomov, ki so jih zdravili s stereotaktično obsevalno tehniko (SBRT) na do deset zasevkov, hkrati pa so prejeli pembrolizumab. Pri enem so ugotovili progres, pri ostalih pa stabilno bolezen po enem letu. Profil toksičnosti je zajemal limfopenijo, anemijo, trombocitopenijo in enterokolitis do največ gradusa 4 po CTCAE kriterijih.

Zanimiv je tudi v literaturi objavljen primer bolnice z retroperitonealnim, metastatskim sarkomom, ki je bila paliativno obsevana na primarni tumor s protonsko tehniko, nato pa je prejela še nivolumab. Pri njej so opazili abskopalni učinek, saj je prišlo do popolnega regresa neobsevanih metastatskih mest in do skoraj popolnega regresa primarnega tumorja še leto in pol po zdravljenju.

Spodbudna poročila o metastatskih bolnikih, ki so prejeli imunoradioterapijo, so začrtala pot takega pristopa zdravljenja tudi pri bolnikih z oligometastatsko in lokalno napredovalo boleznijo. V teku je raziskava STEREO-SARC faze II, ki vključuje bolnike z oligometastatsko boleznijo in primerja zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem in kombinirano zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem in atezolizumabom. Končni cilj raziskave je določiti šestmesečni čas brez napredovanja bolezni v eni in drugi skupini.

Raziskava RT-IMMUNE pa se osredotoča na lokalno napredovale mehkotkivne sarkome. Ta raziskava ima tri skupine, ki proučujejo različna zaporedja klasičnih radioterapevtskih režimov (50 Gy po 2 Gy dnevno), atezolizumaba in operacije. Bolnike bodo spremljali do enega leta po zdravljenju. Raziskava naj bi se zaključila v juliju 2022.

## **Zaključki**

Imunoradioterapija se uveljavlja tako pri bolnikih s številnimi in utečenimi načini zdravljenja, kot je HL, kot tudi pri bolnikih z redkimi boleznimi (sarkomi), pri katerih se še iščejo novi in inovativni pristopi k zdravljenju.

## **Literatura**

Quéro L., L. Gilardin, I. Fumagalli, V. Martin, S. Guillerme, O. Bauduceau, Y. M. Kirova, C. Hennequin, and P. Brice. 'Anti-PD-1 Immunotherapy in Combination with Sequential Involved-Site Radiotherapy in Heavily Pretreated Refractory Hodgkin Lymphoma'. *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique* 23, no. 2 (April 2019): 132–37.

Dufresne, Armelle, and Mehdi Brahmi. 'Immunotherapy in Sarcoma: Combinations or Single Agents? In Whom?' *Current Opinion in Oncology* 32, no. 4 (July 2020): 339–43.

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI PRIMARNIH IN SEKUNDARNIH MOŽGANSKIH TUMORJIH

Marija Skoblar Vidmar

Imunoterapija (IT) je v zadnjem desetletju impresivno spremenila strategijo zdravljenja številnih rakavih obolenj. Kljub obetavnemu napredku ostajajo možnosti zdravljenja malignih možganskih tumorjev omejene in v veliki meri odvisne od kirurške resekcije, radioterapije (RT) in/ali kemoterapije (KT). Počasen preboj IT v zdravljenju možganskih tumorjev se lahko delno razloži s tradicionalnim prepričanjem, da so možgani imunsko privilegirani organ, ki je izključen iz sistemskega imunskega nadzora. Povrh tega so bili bolniki z možganskimi tumorji uvrščeni v slabo prognostično skupino in so jih samodejno izključevali iz kliničnih raziskav.

## Imunski nadzor centralnega živčnega sistema

Prisotnost krvno možganske in krvno likvorske bariere ter odsotnost limfnih žil definira možgane kot imunsko drugačen in oddaljen sistem, čeprav to ne pomeni popolne imunske izoliranosti. Imunske celice, kot so dendritične celice (DC), B in T celice, se nahajajo v perivaskularnem prostoru, horoidnem pletežu, ventriklih in meningah in tvorijo t.i. možganski imunski kompartment. Novejše raziskave so potrdile migracijo imunskih celic in antigenov iz centralnega živčevja do vratnih bezgavk. DC ujamejo tumorske antigene in migrirajo do drenažnih vratnih bezgavk, kjer jih predstavijo celicam T. Le te se aktivirajo v citotoksične celice in potujejo nazaj v področje možganskega imunskega kompartmenta.

## Imunosupresivno okolje možganskih tumorjev

Pri glijalnih tumorjih, v prvi vrsti pri najbolj malignem glioblastomu (GBM), prihaja do T celične disfunkcije, ki jo povzročajo različni mehanizmi. Prisotna je namreč visoka raven imunosupresivnih citokinov, DC pa obravnavajo tumorske antigene kot lastne in tvorijo se regulatorne T reg celice, ki izklopijo proliferativno fazo T celičnega odgovora. Makrofagi in mikroglia podpirata imunosupresivno okolje in inhibirata nastanek citotoksičnih limfocitov. Imunsko okolje možganskih metastaz (MM) se razlikuje od okolja GBM. V nasprotju z GBM kažejo MM zmerno ali celo izrazito infiltracijo T celic. Izsledki številnih raziskav so pokazali, da sta obseg in vzorec infiltracije T celic odvisna od primarnega tumorja. Gostota T celic je najvišja pri melanomu, manj izrazita pa je pri ledvičnem, pljučnem in pri karcinomu dojke. Se pa izčrpanost T celic pojavlja tudi pri MM. Opazili so, podobno kot pri GBM, da imunski supresivni tipi celic, kot so T reg, prodrejo tudi v eksperimentalne modele, denimo v MM melanoma, raka dojke in debelega črevesa. Hkrati pa spremenjeno patološko ožilje ogroža obstojnost in integriteto krvno možganske bariere, kar omogoči dotok limfatičnih celic v področje možganskega parenhima, kjer jih v normalnih pogojih ni. Povzamemo lahko, da primarni in sekundarni možganski tumorji kažejo na celično in molekularno zgradbo, primerno za terapevtske intervencije z IT oziroma v prvi vrsti z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT).

## Standardno zdravljenje primarnih in sekundarnih možganskih tumorjev

Standardno zdravljenje GBM vključuje maksimalno kirurško resekcijo ter dodatno radiokemoterapijo s temozolomidom. Kljub temu se bolezen skoraj vedno ponovi. V primeru recidiva je možna ponovna resekcija le v 25 %, izčrpane pa so tudi možnosti ponovne RT in KT. Pri MM je v zadnjih letih stereotaktična radiokirurgija (SRS, ang. Stereotactic Radiosurgery) zamenjala obsevanje cele glave (WBRT, ang. Whole Brain Radiation Therapy) zaradi boljše lokalne kontrole, pozitivne-

ga vpliva na preživetje ob manjši akutni in pozni nevrotoksičnosti. Uvedba IT v protokole zdravljenja predstavlja možnost boljšega preživetja in kvalitete življenja za bolnike s slabo prognozo, kot so tisti z rekurentnimi gliomi ali z multiplimi MM.

## **Zaviralci imunskih kontrolnih točk**

ZIKT so imunoterapevtska zdravila, s katerimi reaktiviramo zavrt imunski sistem. Gre za monoklonska protitelesa ali fuzijske proteine, ki se specifično vežejo na kontrolne točke imunskega sistema. S tem se spremenijo signalne poti, ki regulirajo imunski sistem in njegov odziv. Najbolj raziskani kontrolni točki sta CTLA-4 in os PD-1/PD-L1. Obe zavirata celično posredovani imunski odziv, zlasti limfocite T. CTLA-4 regulira obseg aktivacije limfocitov T v zgodnjih fazah imunskega odziva, medtem ko os PD-1/PD-L1 ustavlja imunski odziv v poznih efektorskih fazah. Uporaba ZIKT se je izkazala kot učinkovita najprej pri bolnikih z MM melanoma, zdravljenih s ipilimumabom (zaviralec CTLA-4 kontrolne točke). V tej študiji je bil pri asimptomatskih bolnikih brez kortikosteroidne terapije 18 % odgovor, pri simptomatskih bolnikih na terapiji s kortikosteroidi pa je bil odgovor le 5 %. Iorgulescu je v veliki retrospektivni raziskavi analiziral podatke 220.439 bolnikov z melanomom, zdravljenih v obdobju od 2010 do 2015. ZIKT so izboljšali celokupno preživetje s 5,2 na 12,4 mesece pri bolnikih z MM melanoma. V naslednjih raziskavah (ABC in Check Mate-204) so analizirali učinek kombiniranega zdravljenja z ipilimumabom in nivolumabom (zaviralec PD-1 kontrolne točke) pri bolnikih z MM melanoma in so poročali o približno 50 % odgovoru.

Predklinične raziskave na GBM so nakazale možnost kliničnega odgovora na nivolumab, vendar to zdravilo v kliničnih raziskavah ni pokazalo učinkovitosti. Neuspeh je verjetno posledica imunosupresivnega okolja GBM, limfopenije, ki je dodatno izzvana s temozolomidom in uporabe kortikosteroidov.

## **Kombinacija zaviralcev imunskih kontrolnih točk in radioterapije**

RT je bila zgodovinsko predstavljena kot lokalna metoda zdravljenja raka, ki je povzročila poškodbe DNA in na ta način smrt tumorskih celic. Pogled na RT kot na preprosto citotoksično sredstvo se je v zadnjih letih močno spremenil in zdaj je splošno sprejeto mnenje, da lahko RT globinsko preoblikuje tumorsko okolje z modulacijo imunskega odziva. RT sproži imunogeno celično smrt, poveča imunogenost tumorjev z indukcijo neoantigenov, vpliva na stromalne celice in celice krvnih žil, kar še dodatno prispeva k imunskemu odzivu. Rezultati retrospektivnih raziskav so potrdili, da kombinacija ZIKT in RT signifikantno izboljša lokalni odgovor na zdravljenje, stimulira abskopalni učinek v neobsevanih področjih, verjetno pa vpliva tudi na celokupno preživetje.

Diao je retrospektivno analiziral 72 bolnikov z MM malignega melanoma in ugotovil, da dodatek ipilimumaba k SRS izboljša tumorski odgovor in reducira edem. Acharya je poročal, da ZIKT (anti CTLA-4 ali anti PD-1) skupaj s SRS izboljšajo lokalno in intrakranialno kontrolo v primerjavi z bolniki, ki so bili deležni le SRS. Choong je proučeval učinek zdravljenja z anti CTLA-4 in anti PD-1 in SRS ter ugotovil, da so bili rezultati zdravljenja z anti PD-1 in SRS bistveno boljši kot z anti CTLA-4 in SRS, vendar zaradi malega vzorca ne dovolj reprezentativni. Edini prospektivni rezultati prihajajo iz raziskave na 16 bolnikih, ki so bili zdravljeni ali z ipilimumabom + SRS ali z ipilimumab + WBRT. Žal kar 14 od 16 bolnikov ni preživel obdobje sledenja zaradi progressa bolezni. Počakati moramo torej na rezultate prihodnjih prospektivnih raziskav. Potrebno je tudi razrešiti čas aplikacije RT in IT. Dosedanje retrospektivne raziskave so nakazale prednost sočasne aplikacije, vendar je definicija časovnega obdobja »sočasno« vključevala obdobje od 2 tednov pa do 5,5 mesecev pred/po RT.

Skrb, ki se poraja ob sekvenčni ali sočasni uporabi ZIKT in RT, je porast akutne ali pozne toksičnosti. Dosedanje retrospektivne raziskave nakazujejo, da akutna toksičnost ni večja, se pa lahko pričakuje več radiacijske nekroze (RN), nevrokognitivnega upada in intratumorske krvavitve. Colaco je študiral učinek kombinacije SRS in različnih sistemskih terapij. Ugotovil je, da je največja incidenca RN (37,5 %) v skupini bolnikov, ki so prejeli IT. Incidenca RN v skupini bolnikov, zdravljenih s tarčnimi zdravili, je bila 25 %, pri tistih zdravljenih s KT pa 16,9 %. Rezultati nekaterih drugih retrospektivnih raziskav niso potrdili enakega trenda, verjetno zaradi majhnih kohort, različnih SRS odmerkov, variacij v načinu predpisa doze in številu frakcij.

## **CAR-T celična terapija**

Poleg ZIKT tudi CAR-T celična terapija dosega izredne uspehe v klinični praksi, zlasti pri hematoloških oblikah raka. Gre za adaptivno celično zdravljenje z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenskimi receptorji. Do sedaj so bile klinične raziskave na področju možganskih tumorjev večinoma usmerjene v zdravljenje recidivnega in refraktornega GBM. Brown je poročal o odgovoru pri bolniku z GBM po zdravljenju z intraventrikularno infuzijo IL-13R $\alpha$ 2 CAR-T celicami. Tudi tukaj se torej odpirajo možnosti kombiniranja z RT.

## **Zaključek**

Naraščajoče število predkliničnih in kliničnih raziskav o kombiniranem zdravljenju z RT in IT odraža veliko zanimanje strokovne javnosti. Rezultati bodo morali razsvetliti odgovore na vprašanja a) kateri je najboljši časovni interval in razpored teh dveh načinov zdravljenja, b) kakšni so učinki na zdrava tkiva, c) kateri biomarkerji so koristni pri izboru bolnikov, d) kako izboljšati lokalni odgovor in e) kako povečati število sistemskih odgovorov in učinkovitejšega abskopal efekta.

## **Literatura**

Mondini M, Levy A, Meziani L. et al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges. *Mol Oncol.* 2020 Jul;14(7):1529-1537. doi: 10.1002/1878-0261.12658

Ding R, Chen L, Su Z. et al. Development of immunotherapy for brain metastasis (Review). *Int J Oncol.* 2020 Sep;57(3):665-677. doi: 10.3892/ijo.2020.5091.

Liu Y, Dong Y, Kong L. et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2018 Aug 16;11(1):104. doi: 10.1186/s13045-018-0647-8

Nieblas-Bedolla E, Nayyar N, Singh M. et al. Emerging Immunotherapies in the Treatment of Brain Metastases. *Oncologist.* 2020 Oct 26. doi: 10.1002/onco.13575

Sevenich L. Turning "Cold" Into "Hot" Tumors-Opportunities and Challenges for Radio-Immunotherapy Against Primary and Metastatic Brain Cancers. *Front Oncol.* 2019 Mar 19;9:163. doi: 10.3389/fonc.2019.00163



# **BOLNIK Z RAKOM GLAVE IN VRATU NA RAZPOTJU MED ONKOLOGIJO IN KIRURGIJO**

**Robert Šifrer**

Med rake glave in vratu (RGV) štejemo rak ustnic, ustne votline, žrela, grla, sinonazalnega področja, žlez slinavk, kože in rak neznanega izvora z zasevki na vratu. Najpogostejši je ploščato-celični karcinom, ki predstavlja 90 % vseh RGV.

RGV v Sloveniji predstavlja 3,1 % rakov in je po pogostnosti na sedmem mestu. Pri moških predstavlja 4,6 % rakov in je na petem mestu. Incidenčna stopnja RGV se je do začetka 90-ih let prejšnjega stoletja ustalila pri vrednosti okrog 40/100.000. Od leta 2010 je počasi padala za 0,7 % na leto. Leta 2017 je v Sloveniji zbolelo 463 bolnikov (364 moških, 99 žensk), in sicer za rakom ustne votline in neba 112, orofarinksa 109, grla 94, hipofarinksa 73, ustnic 30, sinonazalnega področja in srednjega ušesa 19, velikih žlez slinavk 17 in epifarinksa 9 bolnikov.<sup>1</sup>

Glavna dejavnika tveganja sta tobak in alkohol. Tveganje povečuje RGV med bližnjimi sorodniki. Da je okužba z Epstein-Barrovim virusom (EBV) nujna za razvoj raka epifarinksa, je znano že dolgo. V zadnjih desetletjih je pozornost vzbudila okužba s humanim papiloma virusom (HPV), ki je pomemben etiološki faktor raka orofarinksa.<sup>2</sup> V povezavi s HPV je povsem ločen in se obravnava drugače kot rak orofarinksa brez povezave s HPV. Ostali dejavniki tveganja so moški spol, dolgotrajno pasivno kajenje, nizek indeks telesne teže, premajhna fizična aktivnost, spolne navade, povezanost z določenimi poklici, pomanjkljiva skrb za zobe, prehrana s premalo sadja in zelenjave in zahodnjaški način prehranjevanja.<sup>2</sup> Pomembne so socialne razlike, pri čemer so bolj ogroženi ljudje nižje izobrazbe, nižjih razredov in z nižjimi dohodki.

Simptomi RGV so odvisni od funkcije prizadetega organa. Anatomska in funkcionalna pestrost sta vzrok za raznolikost simptomov. Za rak grla je značilna hripavost, za rak žrela disfagija. Regionalne metastaze povzročajo neboleče oteklina. Previdnost je potrebna pri simptomih, značilnih za nerakave bolezni. To so enostranska bolečina v ušesu brez vnetnih znakov, težko dihanje s piski v ekspiriju, povečane bezgavke na vratu pri mlajših odraslih. Po britanskih smernicah naslednji simptomi, če trajajo več kot tri tedne, zahtevajo pregled pri specialistu znotraj dveh tednov: bolečine v žrelu, hripavost, stridor, disfagija, oteklina na vratu, enostranska otalgija.<sup>2</sup>

Glede diagnostike in zdravljenja RGV obstajajo »Smernice za obravnavo rakov glave in vratu v Sloveniji«,<sup>3</sup> ki sledijo načelom National Comprehensive Cancer Network<sup>4</sup> in so nastale v konsenzu s štirimi ustanovami v državi, ki obravnavajo bolnike z RGV. To so: Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo UKC Ljubljana, Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo UKC Ljubljana, Klinika za otorinolaringologijo, cervikalno in maksilofacialno kirurgijo UKC Maribor ter Onkološki inštitut Ljubljana. Prve tri ustanove bolnike RGV obravnavajo kirurško, četrta nekirurško.

Prva koraka diagnostike RGV sta anamneza in klinični pregled, ki vključuje otorinolaringološki pregled z zrcalci, endoskopi in endoskopijo z narrow band imaging-om. Potrebna je biopsija primarnega tumorja. Če gre za tumor orofarinksa, je potrebno imuno-histo-kemično barvanje na p16 ali določitev prisotnosti aktivnega HPV, v primeru tumorja epifarinksa pa določitev prisotnosti EBV. Pri bolnikih z onkološko sumljivimi bezgavkami na vratu neznanega izvora se

izvede tankoigelno aspiracijsko biopsijo, pri čemer se imuno-cito-kemično lahko določi EBV ali HPV. Sledijo endoskopske preiskave za določitev obsega bolezni in potrditev/izključitev sinhronega RGV. Od slikovnih preiskav za zamejitev bolezni pridejo v poštev CT ali MR glave in vratu s kontrastnim sredstvom, UZ vratu, RTG prsnega koša, CT prsnega koša, UZ trebuha in PET-CT. Potrebna sta tudi ortopan-tomogram in stomatološka obravnava.

O namenu in načinu zdravljenja se odloča na multidisciplinarnih konzilijih, kjer se opredeli stadij bolezni.<sup>3</sup> Lokalno zamejene RGV (stadij T1-2 N0) zdravimo unimodalno – kirurško ali z radioterapijo (RT). Izjeme so rak ustne votline, kjer se zaradi stranskih učinkov RT odločamo za kirurgijo; rak slinavk, kjer ima prednost kirurško zdravljenje; rak epifarinksa, ki se zdravi nekirurško. Loko-regionalno napredovale (ostali stadiji) zdravimo multimodalno - primarno kirurško s postoperacijsko radio(kemo)terapijo ali s primarno radio(kemo)terapijo.<sup>4</sup>

Izbira zdravljenja primarne metastatske bolezni (stadij M1) temelji na splošnem stanju bolnika. Če gre za stanje zmogljivosti (PS, ang. performance status) 0-1, bolnik prejme kemoterapijo (KT) po shemi TPF (doceTaksel + cis/karbo-Platin + 5-Fluorouracil), v primeru slabšega PS pa mono-KT ali podporno zdravljenje.<sup>3,4</sup>

Bolniki z napredovalo boleznijo, ki so že prejeli RT in operacija ni več možna, imajo možnost zdravljenja z imunoterapijo (IMT), ki se lahko kombinira s KT. IMT pri RGV temelji na signalni poti PD-L1, ki rakavim celicam omogoči, da se izognejo nadzoru imunskega sistema. Na PD-L1 signalno pot delujejo zaviralci imunskih kontrolnih točk, kot sta pembrolizumab in nivolumab. Pred uvedbo IMT je potreben izvid ekspresije molekularnega označevalca PD-L1 proteina, ki se izrazi kot Combined Proportion Score (CPS) in pomeni razmerje med PD-L1 pozitivnimi celicami (tumorske, limfociti, makrofagi) v števcu in živimi tumorskimi celicami v imenovalcu. Dobljeni količnik se pomnoži s 100.<sup>5</sup>

Uporaba pembrolizumaba in nivolumaba za zdravljenje recidivantnega/metastatskega RGV (r/m RGV), neodzivnega na cis/karbo-platin, temelji na študijah KEYNOTE-012, CheckMate-141, KEYNOTE-040 in KEYNOTE-048. Pokazale so večjo odzivnost RGV, boljše preživetje bolnikov in manj stranskih učinkov v primerjavi s KT.<sup>5</sup> Vrednost CPS mora biti vsaj 1, da se zdravili lahko indicira, kar stori konzilij na Onkološkem inštitutu. Za bolnike z r/m RGV, ki nimajo več možnosti niti kirurškega niti zdravljenja z RT, je smiselno testiranje histoloških vzorcev na molekularni označevalec PD-L1.

## Literatura

1. Zadnik V, Gašljević G, Hočevan M, Ivanuš U, Jarm J, Pompe-Kirn V, Strojjan P, Tomšič S, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2017 / Cancer in Slovenia 2017. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/lp2017.pdf>
2. Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention BMJ 2010;341:c4684. doi: 10.1136/bmj.c4684.
3. Strojjan P, Aničin A, Azarija J, Battelino S, Čizmarevič B, Didanović V, Dovšak T, Dremelj M, Fidler A, Glavan M, Grašič-Kuhar C, Grošelj A, Kansky A, Karner K, Kokalj M, Koren M, Krapež J, Kuralt H, Lanišnik B, Levart P, Orel J, Pavčič J, Plavc G, Prodnik L, Pukl P, Šifrer R, Švagan M, Urbančič J, Zakotnik B, Zidar B, Žumer B. Smernice za obravnavo rakov glave in vratu v Sloveniji. Dost-

opno na: [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/RSK/Slovenske-smernice-za-obravnavo-rakov-glave-in-vratu-FINAL\\_28.10.2020.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/RSK/Slovenske-smernice-za-obravnavo-rakov-glave-in-vratu-FINAL_28.10.2020.pdf)

4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN.org). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Head and Neck Cancers. [NCCN Web site]. November, 2020. Dostopno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)

5. Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol.* 2019 Dec;99:104460. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104460. Epub 2019 Nov 1.

# ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z LOKALNO NAPREDOVALIM RAKOM GLAVE IN VRATU DANES IN JUTRI



PRIMOŽ STROJAN  
Onkološki inštitut Ljubljana



Ljubljana, 26.3.2021

## DANES

- Lokalno/regionalno napreovali tumorji:  $\approx 60\%$
- Standardno zdravljenje:
  - operacija  $\rightarrow$  RT (+/- KT)
  - sočasna radiokemoterapija
  - (indukcijska KT  $\rightarrow$  sočasna radiokemoterapija)

} IMRT  
Cisplatin  
TPF

**TERAPEVTSKI KONCEPTI NESPREMENJENI  $\approx 10-20$  LET!**

EORTC 22931

Bernier et al, N Engl J Med 2004

RTOG 9501

Cooper et al, N Engl J Med 2004

Primerjalna analiza:

Bernier & Cooper et al, Head Neck 2005

MACH-NC (meta-analiza)

Pinon et al, Lancet 2000

Pignon et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007

Pignon et al, Radiother Oncol 2009

Blanchard et al, Radiother Oncol 2011

Lacas et al, Radiother Oncol 2021

TPF vs. druge sheme

Blanchard et al, J Clin Oncol 2013 (meta-analiza)

SKRT vs. iKT  $\rightarrow$  cRT

Vidal et al, Cancer 2017 (meta-analiza)

IMRT vs. 3DCRT/2DRT

Marta et al, Radiother Oncol 2014 (meta-analiza)

Pow et al, Int J Radiol Biol Phys 2006

Nutting et al, Lancet Oncol 2011 (PARSPORT)

**5-letno preživetje:** p16/HPV- tumorji OF, ostali ne glede status p16/HPV,  $<50\%$   
p16/HPV+ tumorji OF (nizko/srednje tveganje),  $>60\%$

Chow LQM, N Engl J Med 2020

# JUTRI

- Inhibitorji kontrolnih točk
  - Modulacija apoptoze
    - SBRT
  - Protonska RT



## IT: NEOADJUVANTNA/PERIOPERATIVNA

ŠTUDIJA	FAZA/N/TU	IT→KRG	sODG/mpODG	TX G≥3
NCT03144778 Ferrarotto et al. 2020	II/28/OF (p16+ 86%)	2xDURVA 2xDURVA+TREMELI	43% 43%/29%	14%
NCT02919683 Schoenfeld et al, 2020	II/29/UV	2xNIVO 2xNIVO+1xIPILI	50%/7% 53%/20%	13% 36%
NCT02296684 Uppaluri et al 2020	II/36/HPV-	1xPEMBRO	44%/0%	0%
		IT→RT+IT		
NCT03426657 Hecht et al, 2020	II/57/UV,OF,HF,L (p16+ 25%)	1xDURVA/TREMELI+ CP/DOCE	43% (pCR 48%)	68%

- ✓ študije neustrezno načrtovane za statistično oceno učinkovitosti IT
- ✓ zmerno visok delež patoloških odgovorov po IT

? Napoved patološkega odgovora (RECIST/PET-CT)

? Vrsta (definicija) patološkega odgovora, ki sovпада s preživetjem

? Kateri pODG napoveduje dobrobit (onkološko): min, večji, popoln

? Časovno okno za oceno odgovora na IT

Pojav toksičnosti IT mesece po aplikaciji!

# IT: SOČASNO Z RT ( $\pm$ VZDRŽEVALNA IT)

ŠTUDIJA	FAZA/N/stadij	RT+IT	IZID	TX $G \geq 3$
NCT02609503 Weiss et al, 2020	II/29/III-IV	3xPEMBRO $\rightarrow$ adj (3xPEMBRO)	24-PFS: 71% 24-OS: 75%	59% (limfopenija)
NCT 02952586 Cohen et al, 2020 JAVELIN HN 100	III/697/III-IV	AVELU/2T+CP/2T PLACEBO/2T+CP/3T (+/- uvodni krog & vzdržev.)	PFS: HR 1.21 p=0.92 OS: HR 1.31, p=0.94 (v korist placebo roki)	88% 82%
NCT02999087 Tao et al, 2020 GOTRC 2017-01 REACH	III/688/III-IV »safety phase«: 82	CP/3T $\pm$ AVELU/2T CMb/T $\pm$ AVELU/2T		$G \geq 4$ Eksp: 12% Stand: 15%, 10%
NCT03040999 KEYNOTE-412	III/780/III-IV	CP/3T+PEMBRO/3T PLACEBO/3T+PEMBRO/3T (+/- uvodni krog & vzdržev.)		

## Načrtovane raziskave faze III:

**IMvoke010** N=400: atezolizumab kot vzdrževalna TH (1 leto)

**KEYNOTE-689** N=704: pembro  $\rightarrow$  KRG  $\rightarrow$  RT  $\pm$  KT + pembro

**ADHERE (EORTC)** N=650: KRG  $\rightarrow$  durva  $\rightarrow$  RT  $\pm$  KT + durva  $\rightarrow$  durva (re-evaluacija protokola)

**MK-3475-689** N=704: pembro  $\rightarrow$  KRG  $\rightarrow$  RT  $\pm$  KT + pembro

**NIVOPOSTOP** N=680: KRG  $\rightarrow$  RT  $\pm$  KT + nivo

**IMSTAR-HN** N=276: nivo  $\rightarrow$  KRG  $\rightarrow$  STH + nivo  $\pm$  ipi

## MODULACIJA APOPTOZE

Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study

Lancet Oncol 2020

Yu Shen Sun\*, Tanguy Tait\*, Christophe Le Tourneau, Yoon-Pil Hwang, Christian Sey, Marie-Christine Remondy, Alexandre Couhix, Marc Alfonsi, Pierre Berois, Laurent Blot, Szece Miro, Jean-François Barthe, Jean Pierre Delord, Florian Claret, Frédéric Rolland, Julie Vidi, Nicolas Maigne, Olivier Dery, Elizabeth Oberg, Youssef Najjar, Gabriel Lalonde, Guillaume Rios, Nabila Colagrosso, Lionel Geoffroy, Bruno Chaudfort, Angèle Péllet, David Zanis, Sébastien Bancel, Philippe Cormier, Elizabeth Kravtsov, Karim Ghalib, Sergio Scialanga, Jean Bourhis

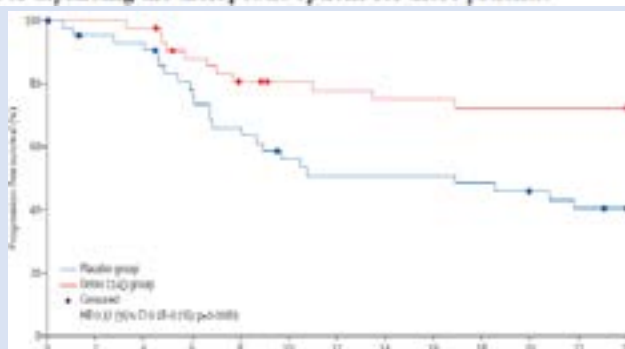
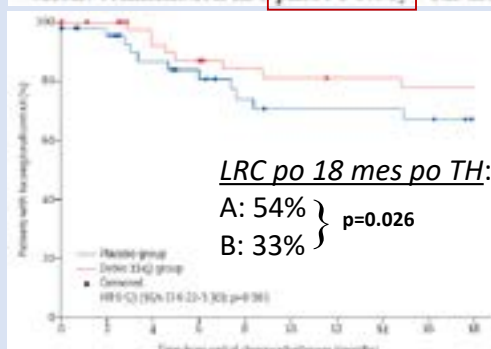
- DEBIO 1143 = oralni antagonist inhibitorjev proteinov apoptoze

Toksičnost:  
G $\geq 3$  85% vs. 87%  
G5: 0% vs. 4%

NCT02022098, faza II  
N=96 (2x48), III/IV & >10py  
FUP<sub>med</sub> = 25 mes

- roka A: RT+CP100+DEBIO (200 mg/d 1-4/21 dni x3)
- roka B: RT+CP100+placebo

**Interpretation** To our knowledge, this is the first treatment regimen to achieve superior efficacy in this disease setting against a high-dose cisplatin chemoradiotherapy comparator in a randomised trial. These findings suggest that inhibition of inhibitor of apoptosis proteins is a novel and promising approach in this poor prognostic population and warrant confirmation in a phase 3 study with the aim of expanding the therapeutic options for these patients.

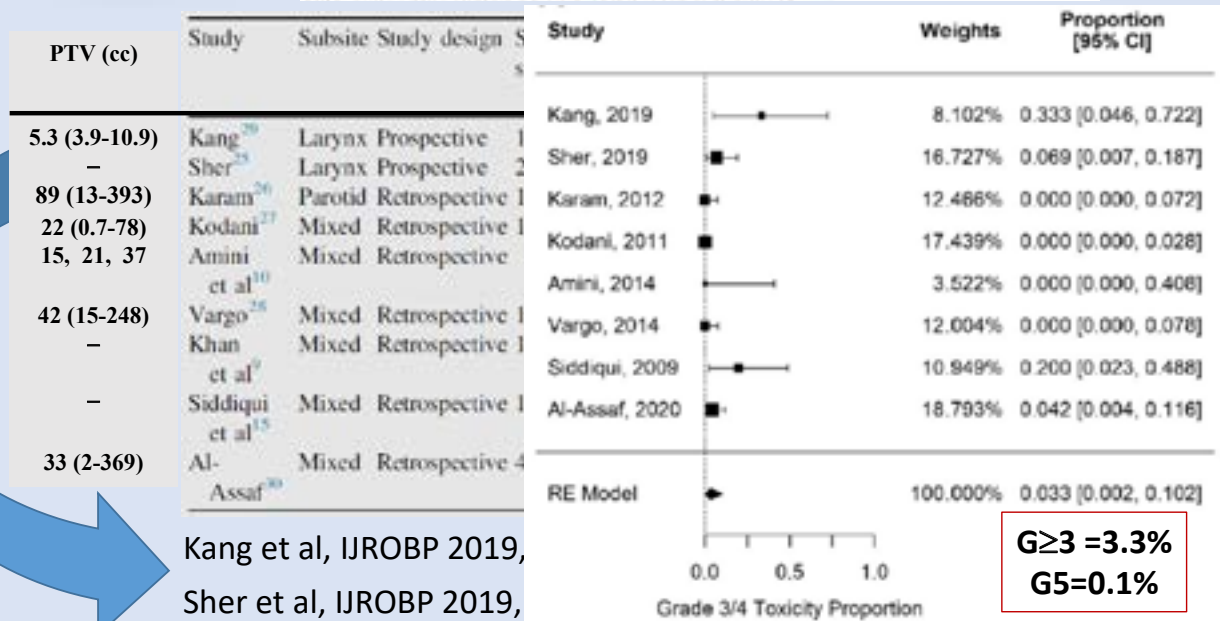


# Stereotactic Radiation Therapy for De Novo Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis

Nauman H. Malik, MD,<sup>1</sup> Michael S. Kim, MD,<sup>2</sup> Hanbo Chen, MD,<sup>3</sup> Ian Poon, MD,<sup>4</sup> Zain Husain, MD,<sup>5</sup> Antoine Eskander, MD,<sup>6,7</sup> Gabriel Boldt, MLIS,<sup>8</sup> Alexander V. Louie, MD, PhD,<sup>9</sup> and Irene Karam, MD<sup>1,4\*</sup>

Adv Radiat Oncol 2021

SBRT: **1°TU**



Kang et al, IJROBP 2019,  
Sher et al, IJROBP 2019,

There is lack of evidence of use of stereotactic radiotherapy in primary HNC and therefore cannot be recommended as standard of care. The previous studies have been small case series and a phase I trial with inherent methodological weaknesses.

SBRT: **reRT**

## A systematic review and practical considerations of stereotactic body radiotherapy in the treatment of head and neck cancer

Br J Radiol 2020

MUHAMMAD SHAHID IQBAL, FRCS,<sup>1</sup> NICK WEST, MD,<sup>2</sup> NEIL RICHMOND,<sup>3</sup> JOSEF KOVARIK,<sup>4</sup> ISABEL GRAY,<sup>5</sup> NICK WILLIS,<sup>6</sup> DAVID HOBGAN,<sup>7</sup> GOZDE YAZICI,<sup>8</sup> MUSTAFA CENGİZ,<sup>9</sup> YINCH PALERI AND CHARLES KELLY

**NAJVEČJA ŠTUDIJA** (retro): N=291

Ling et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016 (Pittsburgh)

PTV<sub>med</sub> 29 cm<sup>3</sup> (0,8 – 209), TD<sub>med</sub> 44 Gy/#5

Toksičnost:

G≥3, akutna = 11,3%

kasna = 18,9% → HF/Lx : drugo = 50% : 6-20%

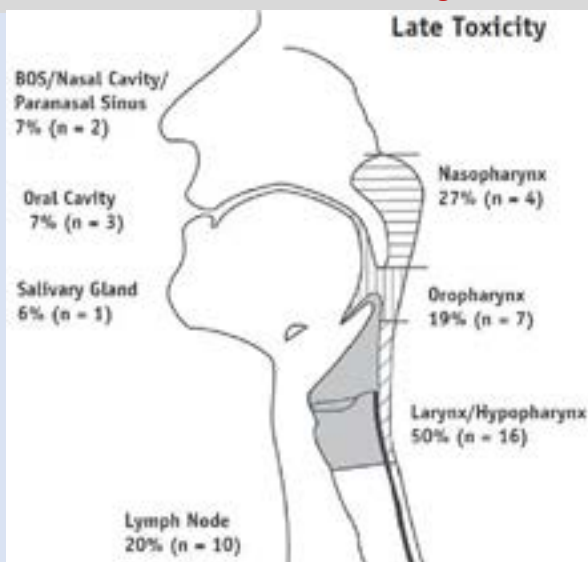
Faza I = 1

Faza II = 2

Register (prospektiven) = 1

Retrospektiva = 17

21 poročil, 1381 bolnikov



IZBOR BOLNIKOV:

- <6 mes od predhodne RT
- resekcija TU
- ni KRG: funkcionalen organ
- seznanitev s tveganjem za kasno Tx!

VOLUMEN PTV = ? (≤25 cm<sup>3</sup>)

REŽIM: 35-40 Gy/#5 2x/T ali na 2 dni

PTV: ni CTV, izotropen rob 1,5-3 mm

**VARNA & UČINKOVITA**

First experience with model-based selection of head and neck cancer patients for proton therapy

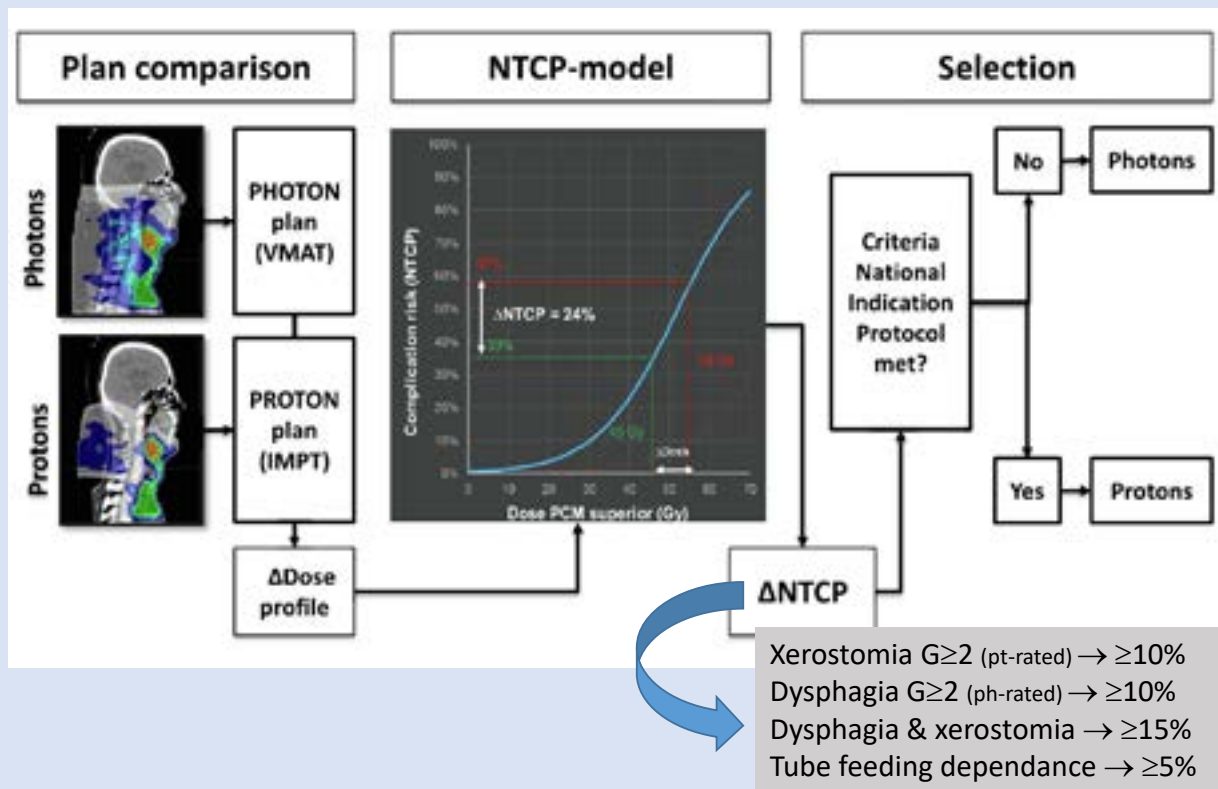


PROTONSKA RT

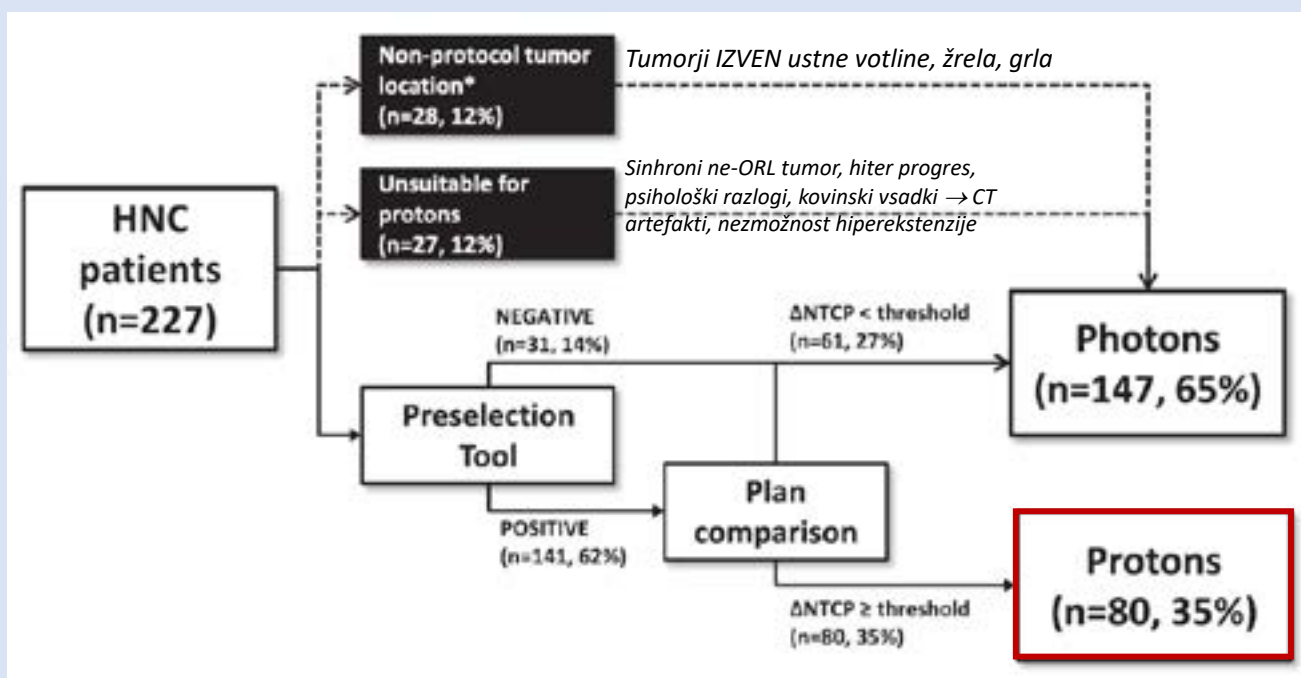
Makbule Tambas<sup>1,2</sup>, Roel J.H.M. Steenbakkers<sup>2</sup>, Hans P. van der Laan<sup>2</sup>, Atje M. Wolters<sup>2</sup>, Roel G.J. Klerkels<sup>1,2</sup>, Dan Scandurra<sup>2</sup>, Erik W. Korevaar<sup>2</sup>, Edwin Oldehinkel<sup>2</sup>, Tineke W.H. van Zon-Meijer<sup>2</sup>, Stefan Both<sup>2</sup>, Johanna G.M. van den Hoek<sup>2</sup>, Johannes A. Langendijk<sup>2</sup>

Radiother Oncol 2020

<sup>1</sup>University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Radiation Oncology; and <sup>2</sup>Radiation Therapy Group, Department of Radiation Oncology, Drenthe, the Netherlands



PROTONSKA RT





# VLOGA IMUNOTERAPIJE PRI PONOVLJENEM IN/ALI RAZSEJANEM RAKU GLAVE IN VRATU

Cvetka Grašič Kuhar

V Sloveniji letno zboli za rakom glave in vratu (RGV) okrog 450 bolnikov. Med temi je okrog 30 % v omejenem stadiju, skoraj 70 % v razširjenem stadiju, okrog 2 % je primarno razsejanih. Histološko preko 90 % rakov tega področja pripada ploščatoceličnim karcinomom. Glavna vzroka nastanka RGV sta še vedno tobak in alkohol (75-85 %), pri raku orofarinksa pa ima vlogo še okužba s humanim papiloma virusom (HPV). Ocenjuje se, da je v svetu 30-35 % raka orofarinksa povzročeno z okužbo s HPV. Zdravljenje RGV v omejenem stadiju je unimodalno (kirurško ali obsevalno), v razširjenem stadiju pa gre za multimodalno zdravljenje, ki vključuje kirurško in/ali obsevalno zdravljenje ± konkomitantno kemoterapijo.

Kljub multimodalnemu zdravljenju se RGV pri polovici bolnikov, ki so ob diagnozi v razširjenem stadiju, ponovi lokoregionalno ali se pojavijo oddaljeni zasevki. Odločitev o najprimernejšem načinu zdravljenja poda multidisciplinarni konzilij. Pri bolnikih z lokoregionalno ponovitvijo je v redkih primerih možno kurativno zdravljenje z rešilno operacijo ali obsevanjem. Bolniki, pri katerih ni možno radikalno lokalno zdravljenje in bolniki z razsejano boleznijo so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Pri odločitvi o sistemskem zdravljenju lokoregionalno ponovljenega/razsejanega RGV moramo upoštevati več dejavnikov: bolnikove značilnosti (stanje zmogljivosti, prehransko stanje, socialne okoliščine, pridružene bolezni, biološka starost), breme bolezni, tempo bolezni, patohistološke značilnosti tumorja (izraženost PD-L1), vrsto začetnega onkološkega zdravljenja ter čas do progressa bolezni po začetnem onkološkem zdravljenju in ne nazadnje bolnikove želje glede zdravljenja.

V zadnjem letu je prišlo do spremembe v priporočilih za prvi red zdravljenja bolnikov s ponovljenim/razsejanim RGV (Slika 1). Po objavi rezultatov raziskave KEYNOTE 048 je Evropska agencija za zdravila 17. 10. 2019 odobrila zdravljenje z zaviralcem imunskih kontrolnih točk pembrolizumabom, v prvi liniji kot monoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom za prvo linijo zdravljenja razsejanega ali neresektabilnega ponovljenega ploščatoceličnega RGV pri bolnikih, katerih tumorji izražajo PD-L1 s kombiniranim pozitivnim rezultatom  $\geq 1$  (CPS, ang. Combined positive score). 23. 10. 2020 je to postalo del kliničnih smernic, izdanih pod okriljem treh evropskih združenj: EHNS (European Head and Neck Society), ESMO (European Society for Medical Oncology) in ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology). Za bolnike, ki imajo CPS $<1$  in za tiste s kontraindikacijami za zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk ostaja dosedanja indikacija po shemi EXTREME (5-fluorouracil/platina/cetuksimab). Zgoraj navedene sheme so primerne za bolnike v stanju zmogljivosti 0 in 1 in če ne gre za bolezen, rezistentno na platino (torej da ni prišlo do progressa bolezni v prvih 6 mesecih po terapiji s preparatom platine).

Bolnike v stanju zmogljivosti 2 ali več ter bolnike, kjer konzilij oceni, da obstajajo drugi dejavniki tveganja za zaplete ob zdravljenju s kemo/imunoterapijo, se zdravi z mono kemoterapijo ali se priporoči dobro podporno zdravljenje, pri čemer je potrebno bolniku zagotoviti optimalno prehransko in dihalno pot ter ustrezno analgezijo.

Odobritev kemoterapije z imunoterapijo ali samo imunoterapijo v prvi liniji zdravljenja temelji na rezultatih raziskave KEYNOTE-046. V to raziskavo je bilo vključenih 882 bolnikov, randomiziranih v 3 študijske skupine. Kontrolna skupina te raziskave je bila doslej uveljavljen standard zdravljenja - EXTREME shema (kemoterapija (5-fluorouracil + platina) in cetuximab). Preučevani skupini sta bili kemoterapija (enaka kot v shemi EXTREME) v kombinaciji z imunoterapijo (pembrolizumab) ali samo imunoterapija (pembrolizumab). Raziskava je imela dva ko-primarna cilja: vpliv na celokupno preživetje in vpliv na preživetje brez progressa. PD-L1 status so določali po metodi CPS (število PD-L1 pozitivnih tumorskih in imunskih celicah/število PD-L1 pozitivnih tumorskih celic\*100). PD-L1 pozitiven status ni bil predpogoj za vstop v raziskavo. Dejansko pa je imelo 85 % bolnikov  $CPS \geq 1$  ter 43 % bolnikov  $CPS \geq 20$ .

Primerjava je bila narejena med skupinama imunoterapija proti EXTREME shemi in imunoterapija + kemoterapija proti EXTREME shemi. Primerjave med skupino imunoterapija proti imunoterapija + kemoterapija ni bila narejena.

Pri  $CPS \geq 20$  je imunoterapija (pembrolizumab) v primerjavi z EXTREME shemo izboljšala celokupno preživetje (mediana 14,9 proti 10,7 mesecev), prav tako pri  $CPS \geq 1$  (mediana 12,3 proti 10,3 mesecev); rezultati so za drugo vmesno analizo.

Pembrolizumab s kemoterapijo v primerjavi z EXTREME shemo je izboljšal celokupno preživetje v celotni populaciji (mediana 13,0 proti 10,7 mesecev) in v skupini s  $CPS \geq 20$  (mediana 14,7 proti 11 mesecev) pri drugi vmesni analizi. Pri končni analizi je v skupini s  $CPS \geq 1$  proti EXTREME shemi bilo daljše celokupno preživetje (mediana 13,6 proti 10,4 mesecev).

V nasprotju s temi ugotovitvami pa niti pembrolizumab monoterapija niti pembrolizumab s kemoterapijo nista podaljšala preživetje brez progressa bolezni glede na shemo EXTREME.

Od vseh 3 režimov je bilo najmanj toksično zdravljenje monoterapija s pembrolizumabom. Zdi se, da je zdravljenje bodisi z imunoterapijo ali kombinacijo imunoterapije s kemoterapijo učinkovitejše od EXTREME sheme pri visokih vrednostih CPS.

Pri bolnikih, ki so cisplatin rezistentni in so v dobrem stanju zmogljivosti, je indicirano zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk z nivolumabom ali pembrolizumabom. Raziskava CheckMate-141 je namreč pokazala, da so bolniki na imunoterapiji z nivolumabom imeli daljše celokupno preživetje (mediana 7,5 proti 5,1 mesecev) v primerjavi s standardnim zdravljenjem s kemoterapijo (metotreksat, docetaksel, cetuksimab). Zdravljenje je bilo učinkovito ne glede na PD-L1 status. Raziskava KEYNOTE-040 je prinesla dolgo pričakovan marker za učinkovitost imunoterapije (PD-L1). Bolniki, zdravljeni s pembrolizumabom, so imeli daljše celokupno preživetje kot bolniki na standardni kemoterapiji (8,4 proti 6,9 mesecev). Bolniki z več kot 50 % prisotnostjo PD-L1 na tumorskih celicah (TPS, ang. Tumor proportion score) so imeli boljše preživetje, zato je Evropska agencija za zdravila registrirala zdravilo za bolnike z  $\geq 50$  % TPS.

Sistemsko zdravljenje RGV se izvaja v Sloveniji samo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

## Ponovljen ali razsejan rak glave in vratu\*

ni možno kurativno zdravljenje z operacijo ali obsevanjem

V zadnjih 6 mesecih ni bilo zdravljenja s platino			V zadnjih 6 mesecih prejel/a zdravljenje s platino	
PD-L1 pozitiven tumor	PD-L1 status neznan	PD-L1 negativen tumor	Doslej brez imunoterapije	Po imunoterapiji
<p><b>STANDARD:</b> Pembrolizumab monoterapija</p> <p>Pembrolizumab + 5-FU/platina</p> <p><b>DRUGE OPCIJE:</b> V primeru kontraindikacij za imunoterapijo, vendar primerni za platino: 5-FU/platina/cetuximab</p> <p>V primeru kontraindikacij za imunoterapijo in neprimerni za platino: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p><b>STANDARD:</b> Pembrolizumab + 5-FU/platina</p> <p><b>DRUGE OPCIJE:</b> V primeru kontraindikacij za imunoterapijo, vendar primerni za platino: 5-FU/platina/cetuximab</p> <p>V primeru kontraindikacij za imunoterapijo in neprimerni za platino: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p><b>STANDARD:</b> 5-FU/platina/cetuximab</p> <p><b>DRUGE OPCIJE:</b> Pembrolizumab + 5-FU/platina</p> <p>TPeX (docetaksel/platina/cetuximab)</p> <p>V primeru kontraindikacij za imunoterapijo in neprimerni za platino: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p><b>STANDARD:</b> Nivolumab ali pembrolizumab</p> <p><b>DRUGE OPCIJE:</b> V primeru kontraindikacij za imunoterapijo: metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>	<p><b>OPCIJA:</b> metotreksat ali taksani ali cetuximab</p>

Slika 1. Povzetek smernic za zdravljenje ponovljenega in razsejanega raka glave in vratu

## Literatura

<http://www.slora.si/stevilo-novih-bolnikov>; dostopano 5. 3. 2021

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):272. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):564. PMID: 31679945.

Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol*. 2018 Jun;81:45-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29884413.

Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):156-167. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):132. PMID: 30509740.

Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma

ma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020 Nov;31(11):1462-1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011

Cramer JD, Burtness B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncol*. 2019 Dec;99:104460. doi: 0.1016/j.oraloncology.2019.104460.

# Pregled študij kombiniranega zdravljenja z imunoterapijo in radiokemoterapijo pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč (NDCRP) stadija III

– **Jelerčič Staša, dr. med.**  
Onkološki inštitut Ljubljana

Swixx Biopharma koda: NM-SI-2021-xxx

Mercury code: IOSI2101811-01

Date of approval: MAR2021

## Imuno-onkologija: Nobelova nagrada za fiziologijo in medicino 2018

- Nobelova nagrada za medicino in fiziologijo 2018: James P. Allison (ZDA) in Tasuku Honjo (Jap)...  
„ ... odkritje onkološke terapije, ki pomaga imunskemu sistemu ponovno prepoznavati rakave celice kot tuje, tako da prekine z rakom povezano zavoro imunskega sistema“
- Skupina Jamesa P. Allisona je odkrila, da CTLA-4 deluje kot inhibitorno imunsko stikalo na T limfocitih. Uporaba CTLA-4 inhibitorja ipilimumaba pa „v letu 2010 pokazala korist v preživetju pri bolnikih z metastatskim melanomom.“<sup>1,2</sup>
- Skupina Tasuku Honja odkrila PD-1 protein in ga identificirala kot imunsko stikalo. Uporaba PD-1 inhibitorja nivolumaba je „v študiji 2012 dokazala jasno učinkovitost pri zdravljenju bolnikov z različnimi vrstami malignomov.“<sup>1,3</sup>

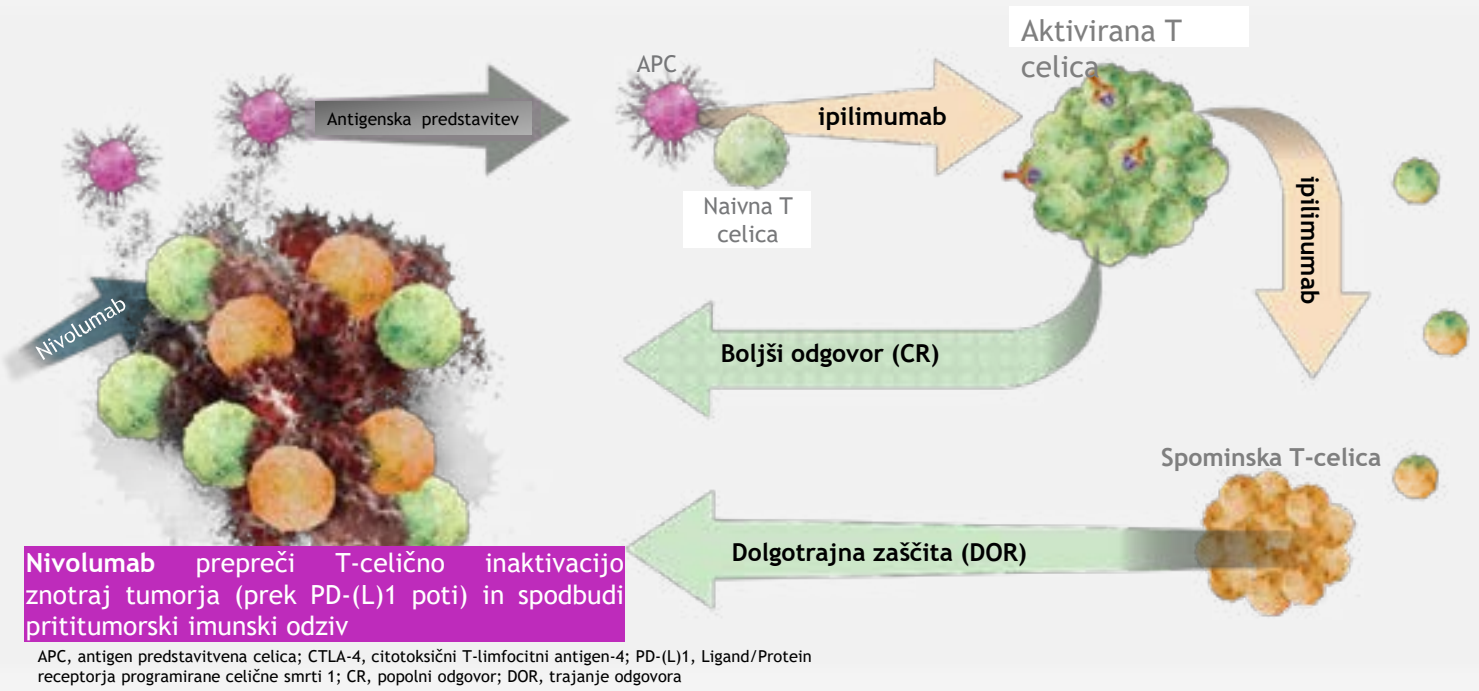


Snoage (I) 2018, Nobel Media AB.

1. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2018. Mon. 16 Oct 2018 11:21. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/laureates/allison/>

CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte protein 4; PD-1: programmed cell death protein 1.

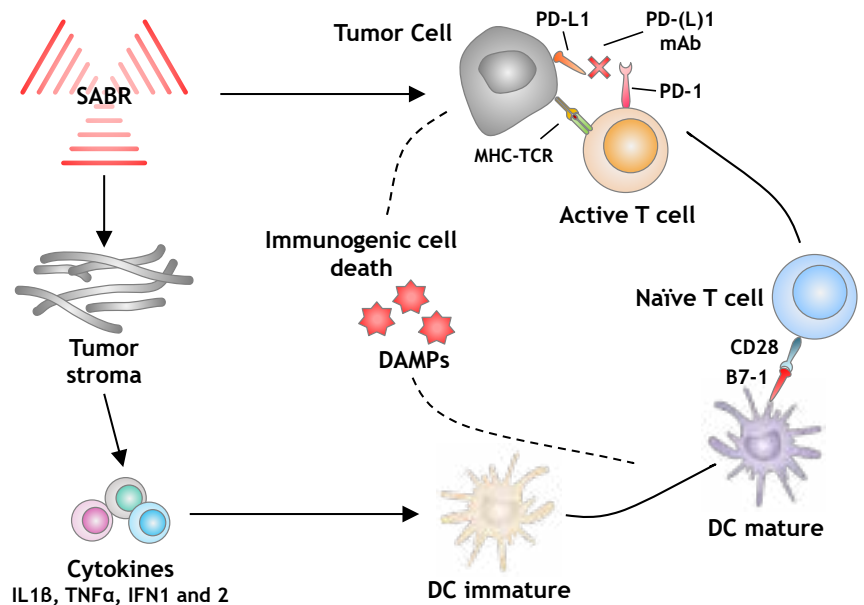
# Sinergistično delovanje NIVOLUMABA in IPILIMUMABA v protitumorskem imunskem odgovoru<sup>1-11</sup>



1. Cha et al. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 2. Chen and Mellman. Immunity 2013;39(1):1-10. 3. Das et al. J Immunol. 2015;194(3):950-9. 4. Felix et al. Oncoimmunology 2016;5(7):1136045. 5. Fritz JM et al. J Exp Med. 2019;216(6):1244-1254. 6. Kvistborg et al. Sci Transl Med. 2014;6(254):254ra128. 7. Pico de Coana et al. Oncotarget 2017;8(13):21539-21553. 8. Ribas et al. Science 2018;359:1350-1355. 9. Seidel J et al. Front Oncol. 2018;8:86. 10. Wei et al. Cancer Discovery 2018;8(9):1069-1086. 11. Wei et al. Cell 2017;170(6):1120-1133

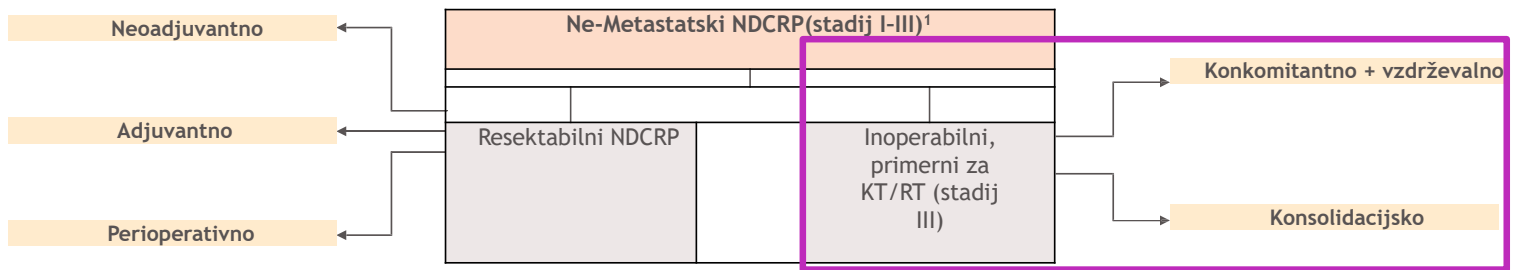
## Obsevanje lahko spremeni tumorje v in-situ vakcine

- Obsevanje spodbudi tako prirojen kot pridobljen imunski odziv
- Sproščanje in/ali izražanje tumorskih antigenov deluje kot dodatni imunski spodbujevalec (adjuvans)
- Obsevane rakave celice se tako spremenijo v „in situ vakcine“, tako da aktivirajo tumorsko specifične T-limfocite s posledično imunogeno smrtjo rakavih celic



DAMP: damage-associated molecular patterns

# Temeljni principi uporabe imunoterapije pri bolnikih z ne-metastatskim NDCRP



- Povečanje ravni izražanja PD-L1 je kritičen korak pri nastanku pljučnih zasevkov pri modelih glodalcev z rakom pljuč<sup>2</sup>
- Genetsko zaviranje PD-L1 na rakavih celicah vzpostavi delovanje CD8+ TIL in tako zmanjša pojav metastaz<sup>2</sup>
- Pri ne-metastatskem NDCRP pričakujemo intakten imunski sistem bolnika, kar lahko pomeni ugodnejše okolje za zdravljenje z imunoterapijo<sup>3,4</sup>
- Predoperativno stanje ponuja optimalno imunsko okolje, saj tumor „in-situ“ lahko aktivira imunski odgovor hkrati pa v najzgodnejših fazah cilja mikrometastaze<sup>5</sup>
- Pričakujemo lahko sinergističen učinek dodatka imunoterapije radiokemoterapiji<sup>6</sup>

1. Clinicaltrials.gov. Accessed August 27, 2020. 2. Chen L et al. *Nat Commun.* 2014;5:5241. 3. Gonzalez H et al. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267-1284. 4. McGranahan N et al. *Science.* 2016;351(6280):1463-1469. 5. Topatian SL et al. *Science.* 2020;367(6477):eaax0812. 6. Melosky B et al. *Lung Cancer.* 2019;134:259-267.

## Dodatek imunoterapije radikalni radiokemoterapiji nakazuje korist v nerandomiziranih študijah

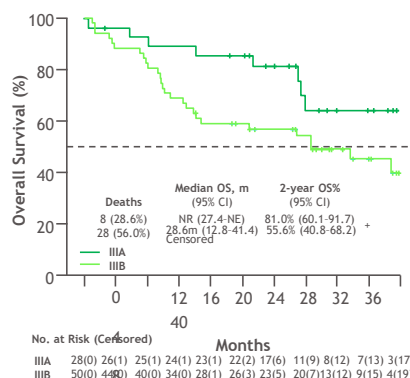
### DETERRED<sup>1</sup>

- Študija faze II pri ne-metastatskih NDCRP bolnikih zdravljenih z RTKT, v 2 delih:
  - 1.del: cCRT, nato konsolidacija s KT + atezolizumab q3w 2 cikla, vzdrževalni atezolizumab q3w do 1 leta
  - 2.del: cCRT + atezolizumab q3w, nato konsolidacija s KT + atezolizumab q3w 2 cikla, vzdrževalni atezolizumab q3w do 1 leta

	Part 1 (n=10)	Part 2 (n=30)
mPFS, mo	18.6	13.2
mOS, mo	22.8	NR
Median follow-up, mo	22.5	15.1

### NICOLAS<sup>2,3</sup>

- Študija faze II pri bolnikih z NDCRP primernih za KTRT: KTRT+ nivolumab (q3w, 3 3 ciklusi), nato vzdrževalni nivolumab na 4 tedne do 1 leta
  - Pri prvih 21 bolnikih sledenih 3 mesece po RT niso opažali pneumonisa G ≥3



### KEYNOTE 799<sup>4</sup>

- Študija faze II KTRT+ pembrolizumab, nato vzdrževalni (q3W, do 17 ciklusov) Pri bolnikih z NDCRP stadija IIIA-C

Efficacy	Cohort A* NSQ/SQ N=112
ORR, n (%) [90% CI]	75 (67.0) [58.9-74.3]
CR	3 (2.7)
PR	72 (64.3)
SD, n (%)	23 (20.5)
PD, n (%)	1 (0.9)
Not evaluable, n (%)	3 (2.7)
No assessment, n (%)	10 (8.9)
DOR, median (range), mo	NR (1.6+ to 10.5+)
Estimated DOR ≥6 mo, n (%)	30 (91.1)
6-mo PFS rate (%)	81.4
6-mo OS rate (%)	87.2

\*Cohort B (NSQ) is not presented here.<sup>4</sup>

1. Lin SH et al. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):248-257. 2. Peters S et al. *Lung Cancer.* 2019;133:83-87. 3. Peters S et al. Published November 11, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.129>. 4. Jabbour SK et al. Oral presentation at ASCO 2020. Abstract 9008.

# Glavne študije s kombinacijo imunoterapije in RTKT: povzetek neželenih učinkov

	PACIFIC <sup>1</sup>		BTCRC-LUN16-081 <sup>2</sup>		DETERRED <sup>3</sup>		NICOLAS <sup>4</sup>	KEYNOTE-799 <sup>5</sup>	
	Durvalumab (n=475)	Placebo (n=234)	Nivolumab (n=25)	Arm B: Nivolumab + Ipilimumab (n=25)	Atezolizumab (Part 1) (n=10)	Atezolizumab (Part 2) (n=30)	Nivolumab (n=77)	Pembrolizumab (SQ/NSQ) (n=112)	Pembrolizumab (NSQ) (n=73)
All AEs (%)	96.8	94.9	100	100			98.7		
All TRAEs (%)					-*	100		93.8	87.7
Grade 3-5 AEs (%)	29.9 <sup>†</sup>	26.1 <sup>†</sup>	32 <sup>†</sup>	44 <sup>†</sup>					
Grade 3-5 TRAEs (%)					80	80		64.3	41.1
AE leading to death (%)	4.4	5.6					9 <sup>‡</sup>		
TRAE leading to death (%)			0	0	10	10		3.6	0

Cross-study comparisons are not intended.

<sup>†</sup>90% of patients experienced Grade 1-2 events; 60% of patients experienced Grade 3 AEs; 10% experienced Grade 4 AEs; and 10% experienced Grade 5 AEs. <sup>‡</sup>Grade 3-4 AEs. <sup>§</sup>Calculated value.

1. Antonia SJ et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2342-2350. 2. Yan M et al. Poster presentation at ASCO 2020. Abstract 9010. 3. Lin SH et al. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):248-257. 4. Peters S et al. Published November 11, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.129>. 5. Jabbour SK et al. Oral presentation at ASCO 2020. Abstract 9008.

21

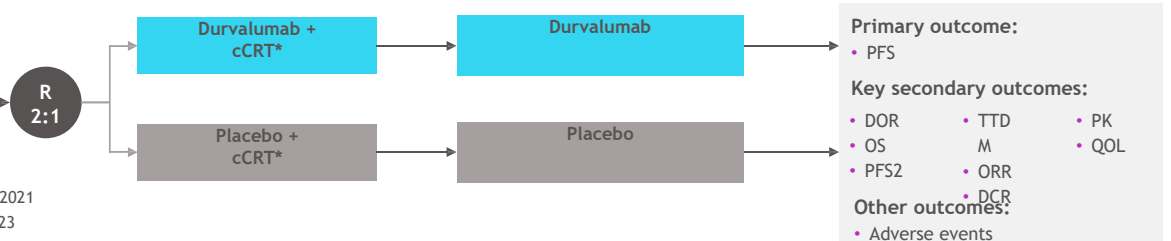
## Potekajoče študije faze III konkomitantne imunokemoradioterapije

**PACIFIC-2<sup>1,2</sup>:** študija faze III - durvalumab + cKTRT, vzdrževalni durvalumab vs KTRT pri bolnikih z NDCRP stadija III

N=328

LA stage III NSCLC amenable to definitive cCRT

- No prior or current tx
- ECOG PS 0-1

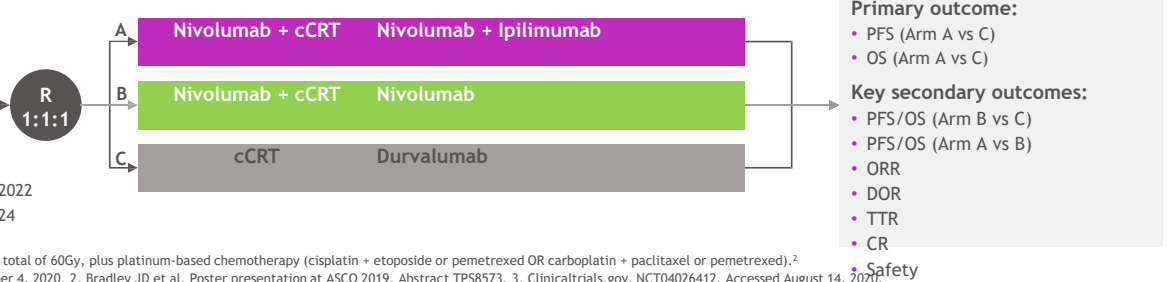


**Checkmate 73L<sup>3</sup>:** študija faze III - nivolumab + cKTRT, vzdrževalni nivolumab ± ipilimumab vs cKTRT ter nato vzdrževalni durvalumab pri bolnikih z NDCRP stadija III

LA stage III NSCLC amenable to definitive cCRT

- No prior tx
- ECOG PS 0-1

NSCLC patients N=1400



<sup>†</sup>5 fractions of radiation per week for ~6 weeks, for a total of 60Gy, plus platinum-based chemotherapy (cisplatin + etoposide or pemetrexed OR carboplatin + paclitaxel or pemetrexed).<sup>‡</sup>

1. Clinicaltrials.gov. NCT03519971. Accessed December 4, 2020. 2. Bradley JD et al. Poster presentation at ASCO 2019. Abstract TPS8573. 3. Clinicaltrials.gov. NCT04026412. Accessed August 14, 2020.

22



# Povzetek dognanj konkomitantne imunoterapije pri ne-metastatskih bolnikih z NDCRP

- Sinergistično imunogeno delovanje imunoterapije in radio(kemo)terapije<sup>1</sup>
- Standard zdravljenja neresektabilne bolezni je postala radikalna radiokemoterapija in vzdrževalna terapija z durvalumabom. Še vedno polovica bolnikov umre v roku 4 let<sup>2,3</sup>
- Dodatno proimunogeno delovanje lahko pričakujemo ob sočasni uporabi imunoterapije in kemoradioterapije, dosednji podatki kažejo na sprejemljivo toksičnost<sup>4</sup>

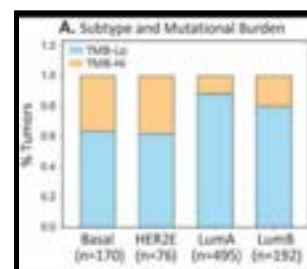
1. Melosky B et al. *Lung Cancer*. 2019;134:259-267, 2. Faivre-Finn C et al. Poster presentation at ESMO 2020. Abstract LBA49. 3. Gray JE et al. Poster presentation at ASCO 2019. Abstract 8526. 4. Foster CC et al. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):18.

# Imunoterapija in obsevanje pri raku dojk

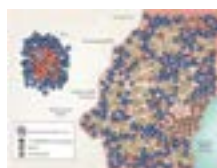
asist. dr. Ivica Ratoša, dr. med.

Rak dojk

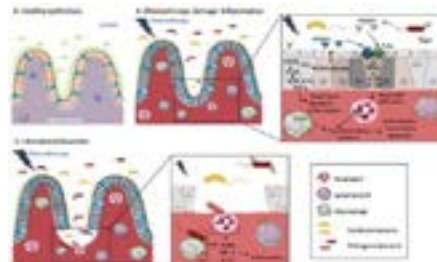
Večina raka dojk: nizko mutacijsko breme (MTB), ( $\uparrow$  TNBC, HER2+) Dejavnik imunsko pogojenega preživetja raka dojk



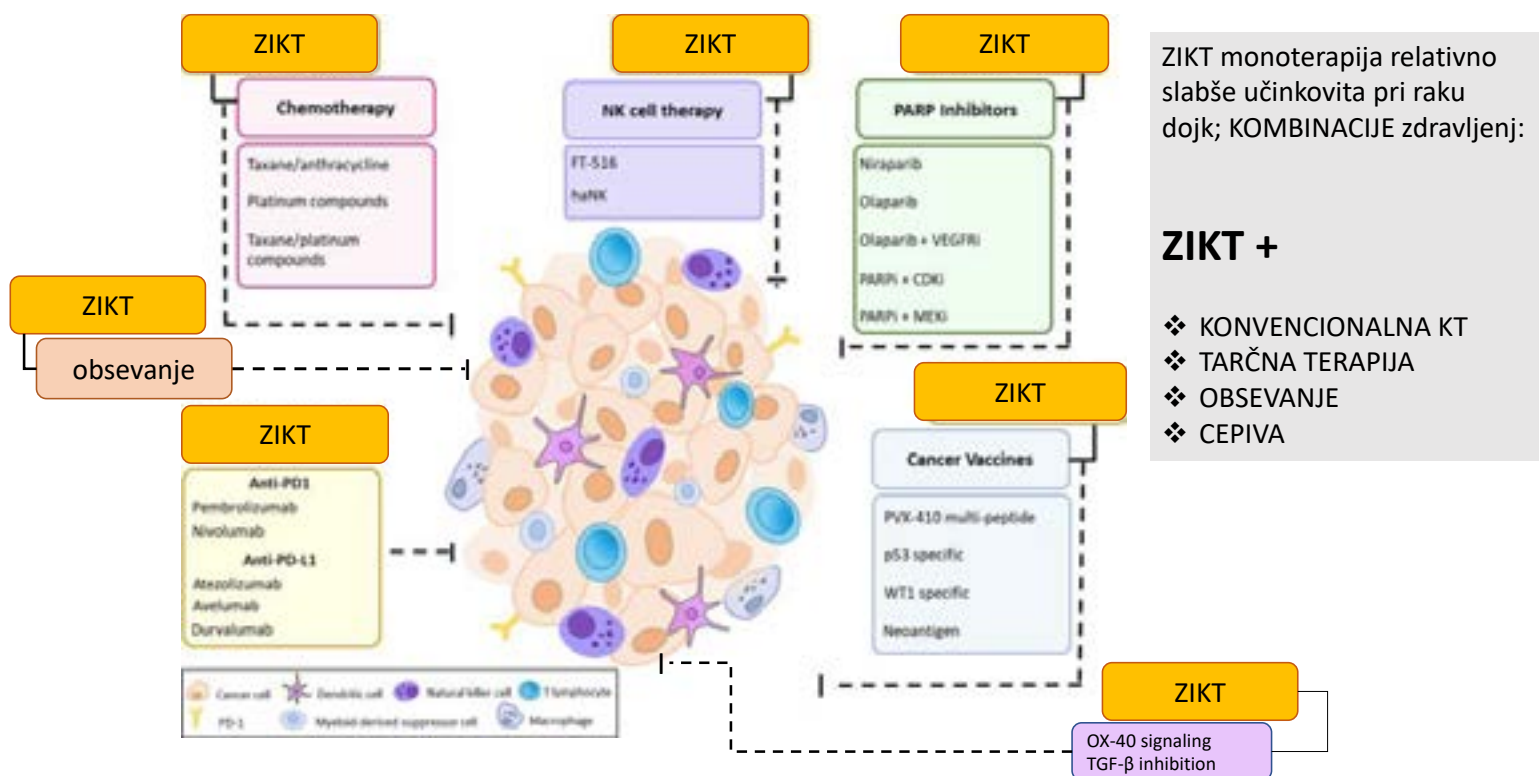
Raznolikost imunskega infiltrata



Mikroorganizmi v tumorjih dojk in v črevesju



Zarodne ali somatske mutacije BRCA 1/2  $\rightarrow$  bolj imunogeni tumorji v cca 50 % (motnje popravljalnih mehanizmov DNA; po drugi strani pa lahko le zmeren TIL)



Thomas R, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Triple Negative Breast Cancer Treatment: Promising Future Prospects. Front Oncol. 2021

## Predoperativno zdravljenje: raziskave kombinacij ZIKT + RT

faza	N		ZIKT	RT	
NCT03875573	II	147	HR+/HER2-	± durvalumab in oleclumab	SBRT: 3 x 8 Gy
NCT03804944	II	100	HR+/HER2-	HT + FLT-3 + pembrolizumab ali oba	SBRT: 3 x 8 Gy
NCT03366844	I	60	HR+/HER2- ali TNBC	Pembrolizumab	SBRT: 3 x 8 Gy
NCT02977468	I	15	TNBC	Pembrolizumab	Intraoperativna RT (boost)
NCT02608385	I	117	Vsi tumorji, tudi rak dojke	Pembrolizumab	SBRT ( 3-5 frakcij)

Optimalen RT predpis doze: celokupna doza in frakcionacija?



↑ Neželeni učinki (koža, dojka, QoL)

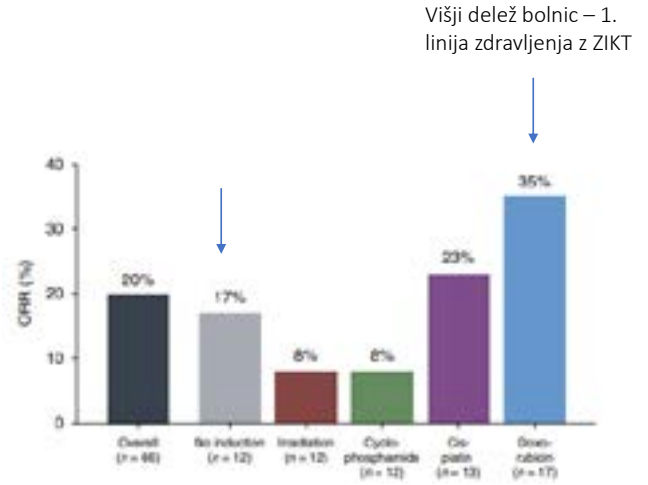
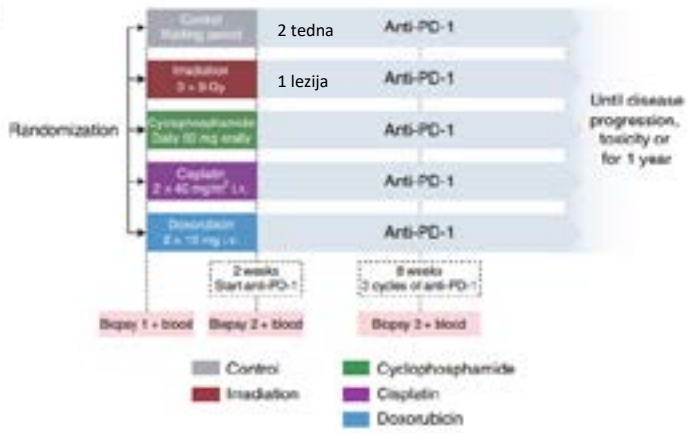
### PREDNOSTI PREDOPERATIVNEGA ZDRAVLJENJA:

RT – boljša definicija primarne bolezni/tarče → večina tkiva je nato operirana (potencial za eskalacijo doze)

Sinergistično delovanje ZIKT in RT → potencial za uničenje mikrozasevkov

# The TONIC trial, mTNBC, nivolumab, faza II

N = 70; PD-L1 ≥ 1 %, ≥ 1. linija sistemskega zdravljenja



Objektivni odgovor na zdravljenje: 20 % (celotna kohorta), iRECIST

Srednji čas do progressa (celotna kohorta): 1,9 m

„priming strategies to improve the efficacy of PD-1/PD-L1 blockade“

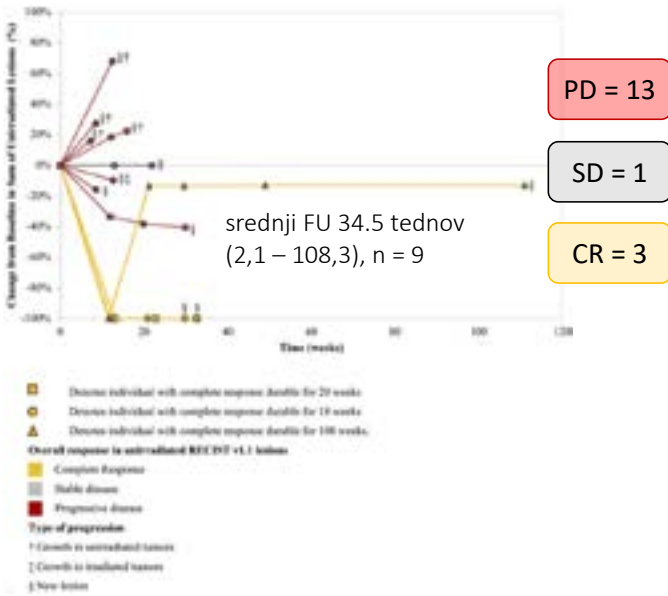
Voorwerk L, et al. Nat Med. 2019

## Faza II, n=17, mTNBC

Pembrolizumab 200 mg ± 3 dni ob RT, nato na 18-24 dni do PD  
RT 5 x 6 Gy, 3D-CRT

Status PD-L1 ni bil zahtevan ob vključitvi v raziskavo (→ 67 % PD-L1+)

Večina bolnic predhodno zdravljenih z več linijami sistemske KT



**PRIMARNI CILJ:** stopnja celokupnega odgovora neobsevanih zasevkov/tumorjev (13. t)  
→ **17.6 % (3/17)**

**SEKUNDARNI CILJ:** varnost in čas do progressa  
G1/2: (29 %) radiodermatitis  
G3: (17,6 %) (pembrolizumab): utrujenost, limfopenija, okužba  
G4: limfopenija

3 bolnice s CR → PD-L1+  
7 bolnic s PD-L1+ → PD

PD-L1 ni najboljši biomarker

Ho A, et al. Cancer 2020

## Hormonsko odvisen rak dojk

HR+, faza II, n = 8, predhodno zdravljeni

Pembrolizumab 2 - 7 dni + PaI RT: 5 x 4 Gy

**Objektivni delež odgovorov na zdravljenje: 0 %**

Srednji čas do progressa 1,4 m  
Srednje celokupno preživetje 2.9 m

## HER2+ rak dojk, Ib/II PANACEA trial

Pembrolizumab + trastuzumab ali pembrolizumab

predhodno zdravljeni, trastuzumab-rezistentni (PD-L1 ±)

**Objektivni delež odgovorov na zdravljenje:**

**PD-L1 +: 15 %**

**PD-L1 -: 0 %**

.. Nižja RT doza, RT kostnih zasevkov...

Barroso-Sousa R, *et al.* Clin Breast Cancer. 2020; Loi S *et al.* Lancet Oncol 2019.

## objektivni deleži odgovorov na zdravljenje, mTNBC, rezultati raziskav faze II

Neizbrani bolniki, ↑ breme bolezni, mTNBC (≥ 1. linija ST & PD-L1 ±)

**PEMBROLIZUMAB**

**5 – 10 %**

**KEYNOTE-012  
KEYNOTE-086**

Neizbrani bolniki, mTNBC (≥ 1. linija ST & PD-L1 ±)

**PEMBROLIZUMAB + RT**

**18 %**

**Ho et al, 2020  
(≈ 24 % ≥ G3 AEs)**

Izbrani bolniki, mTNBC (prva linija & PD-L1 +)

**PEMBROLIZUMAB**

**18 – 23 %**

**KEYNOTE-086  
(≈ 10 % ≥ G3 AEs)**

Neizbrani bolniki, mTNBC (≥ 1. linija ST & 93 % PD-L1 +)

**NIVOLUMAB ± RT ali KT**

**8 – 35 %**

**TONIC  
(≈ 19 % ≥ G3 AEs)**

Adams S, *et al.* Ann Oncol 2019; Ho A. *et al.* Cancer 2020; Voorwerk L, *et al.* Nat Med. 2019  
Adams S, *et al.* Ann Oncol 2019 doi: 10.1093/annonc/mdy518.

## Metastatski rak dojke: raziskave kombinacij ZIKT + RT

	faza	N		ZIKT	RT
NCT02639026	I	30	Različni tumorji, rak dojke	MEDI4736 and tremelimumab	3 x 8 Gy / 1 x 17 Gy
NCT03430479	I, II	32	HR+/HER2- mBC	Nivolumab, HT	RT (ni podatka)
NCT03524170	I	20	HR+/HER2- mBC	M7824 (Anti-PDL1/TGF-beta)	RT (ni podatka)
NCT03004183	II	57	mTNBC, rak pljuč	ADV/HSV-tk and valacyclovir in pembrolizumab	SBRT: 5 x 6 Gy
NCT03464942	II	52	mTNBC	Atezolizumab	SBRT: 3 x 8 Gy / 1 x 20 Gy
NCT03915678	II	247	Različni tumorji, mTNBC	Atezolizumab + BDB001	RT 2 x 2 Gy / SBRT 27-60 Gy v 3-5 fr.
NCT02563925	I	28	mBC, možganski zasevki	Tremelimumab in anti-HER2 ter durvalumab	WBRT ali SRS
NCT03483012	II	45	TNBC, možganski zasevki	Atezolizumab	SRS
NCT03449238	I, II	41	mBC, možganski zasevki	Pembrolizumab	SRS
NCT03807765	I	12	mBC, možganski zasevki	Nivolumab	SRS
NCT04683679	II	56	mTNBC	Pembrolizumab ± olaparib	SBRT: 3 x 8-9 Gy
NCT01862900	II	14	mBC (pljuča, jetra)	Anti-OX40 (MEDI6469)	SBRT 1x-10-20 do 2x20 Gy
NCT02730130	II	17	mTNBC	Pembrolizumab	5 x 6 Gy
NCT03789097	I, II	56	NHL, mBC, H&N (scc)	FLT-3, poly-ICLC, RT + pembrolizumab	RT (2 frakciji, ni podatka)

Clinicaltrials.gov



## **SREČANJE SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE**

### **Generalni sponsor**

Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.



### **Ostali sponzorji**

Abbott Laboratories d.o.o.

Amgen zdravila d.o.o.

AstraZeneca UK Limited, podružnica v Sloveniji

GE Healthcare in GH HOLDING d.o.o.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Janssen Slovenija, Johnson & Johnson d.o.o.

KEFO d.o.o., Nutricia

Merck d.o.o.

Sanolabor d.d.

Servier Pharma marketing in trgovina d.o.o.

Siemens Healthcare d.o.o.

Swixx Biopharma d.o.o. in Bristol Myers Squibb

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica Ljubljana



# Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij

