

# **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. Najpogosteje uporabljene lestvice stopenj radiacijskega pnevmonitisa

| Kriterij                 | Gradus 1  | Gradus 2  | Gradus 3  | Gradus 4   | Gradus 5 |
|--------------------------|---|---|---|--|----------|
| <b>CTCAE v 5.0</b>       | Asimptomatski;<br>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 pnevmonitisov kot tisti brez obsevanja (63 % proti 40 %), vendar ne višje stopnje.

V raziskavi PACIFIC je bilo pnevmonitisov 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 pnevmonitisov 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 % pnevmonitisov, 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>