

# TOKSIČNOST STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA IN SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

asist. Domen Ribnikar, dr. med.

Z boljšim poznavanjem biološke heterogenosti malignih bolezni smo bili v zadnjih nekaj letih priča razvoju številnih novih antitumorskih zdravil, predvsem tarčnih zdravil ter imunoterapije. Vzporedno z razvojem novih zdravil, usmerjenih na določene tarče v tumorju, se je v radioterapiji razvila tudi stereotaktična radioterapija (SBRT). SBRT se razlikuje od konvencionalne frakcionirane radioterapije; višja doza obsevanja na frakcijo povzroči neposredno poškodbo žilja in endotelijsko apoptozo, čemur sledi bolj učinkovito uničenje tumorskih celic. Poleg tega SBRT lahko stimulira antitumorski imunski odziv, ki je viden lokalno, znotraj obsevalnega polja, kot tudi sistemsko in lahko posredno izboljša učinkovitost sistemske imunoterapije. Razlike v radiobiologiji lahko vodijo v nepredvidljive interakcije s sistemsko terapijo in toksični profil pri multidisciplinarnem pristopu, ki pa je standard v moderni onkologiji.

Z dokazi podprtih podatkov o sočasnem zdravljenju s SBRT ter imunoterapijo je za zdaj v literaturi malo, nekoliko več podatkov je za zaporedno zdravljenje. Sistemski učinki SBRT so prisotni še nekaj tednov po zaključenem obsevanju. Neželeni učinki imunoterapije, ki običajno sledi po enem ali več tednih po končani SBRT, se zaradi tega prepletajo z njenimi sistemskimi učinki.

## TOKSIČNOST KONKOMITANTNE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE IN MONOKLONSKIH PROTITELES

Glede na retrospektivne in prospektivne analize, ki so proučevale toksičnost bevacizumaba, monoklonskega protitelesa proti VEGF, ter kranialno SBRT, vemo, da je nevrološka toksičnost majhna. Ena raziskava je celo potrdila zmanjšano tveganje za radionekrozo in možganski edem pri bolnikih, ki so bili obsevani s tehniko SBRT in so istočasno prejeli bevacizumab. Pri bolnikih, ki so zdravljeni z ekstrakranialno SBRT ter bevacizumabom, je potrebna previdnost, saj so opisani predvsem primeri hude gastrointestinalne toksičnosti v smislu perforacije želodca. Podobno so hude krvavitve opisovali pri sočasnem zdravljenju s SBRT in bevacizumabom pri centralno ležečih tumorjih pljuč.

Zdravljenje s cetuksimabom, monoklonskim protitelesom proti EGFR, je bilo v kombinaciji s SBRT preskušano samo pri bolnikih z recidivnim rakom glave in vratu, ki so bili predhodno že obsevani. Predvsem so poročali o akutni toksičnosti kože v sklopu dermatitisa, poleg tega pa še o mukozitisu in disfagiji.

Podatkov o sočasnem zdravljenju s kranialno SBRT ter trastuzumabom, monoklonskim protitelesom proti HER-2, je zelo malo. Ti ne kažejo na povečano nevrološko toksičnost. Podatkov o toksičnosti pri kombinaciji ekstrakranialne SBRT ter trastuzumaba nimamo na voljo.

## TOKSIČNOST KONKOMITANTNE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE IN IMUNOTERAPIJE

Razpoložljivih podatkov glede toksičnosti kranialne SBRT in sistemske terapije z ipilimumabom, protitelesom proti CTLA-4, je malo, vendar slednji kažejo na ugoden nevrološki toksični profil te kombinacije. Simptomatskih postradiacijskih nekroz niso ugotovili več v skupini bolnikov, ki je prejela kombinacijo ipilimumaba ter SBRT v primerjavi s skupino, ki je bila deležna le SBRT.

Podatkov o kombinaciji SBRT ter sistemskega zdravljenja z anti-PD1 in anti-PDL-1, kot so nivolumab, pembrolizumab ter atezolizumab, je premalo, da bi lahko naredili zaključke za obe vrsti toksičnosti, tako nevrološko kot ekstrakranialno. Opisani so primeri možganskega edema pri bolnikih, ki so sočasno prejeli kranialno SBRT ter nivolumab zaradi možganskih zasevkov malignega melanoma. Pri ekstrakranialni SBRT ter sočasni uporabi nivolumaba so opisane toksičnosti, kot so pnevmonitis, kolitis, vendar je teh podatkov malo.

## **TOKSIČNOST KONKOMITANTNE STEREOTAKTIČNE RADIOTERAPIJE IN ZAVIRALCEV TIROZINSKIH KINAZ**

Zdravljenje s kranialno SBRT ter tako imenovanimi multi-receptor-tirozin-kinaznimi zaviralci, kot sta sorafenib in sunitinib, je glede na razpoložljive podatke varno, so pa poročali o enem primeru smrti pri bolniku, zdravljemem s sunitinibom konkomitantno s kranialno SBRT, ki je umrl zaradi možganske krvavitve tri mesece po končani SBRT. Pri SBRT jetrnih zasevkov je potrebna previdnost pri sočasnem zdravljenju s sorafenibom, saj so poročali o hudi toksičnosti (4.stopnje) in tudi fatalni toksičnosti; dva bolnika sta utrpela odpoved jeter ter perforacijo tankega črevesja, en bolnik pa je umrl zaradi krvavitve iz prebavil.

Največ podatkov o sočasnem zdravljenju s SBRT ter zaviralci EGFR, kot sta gefitinib in erlotinib, imamo pri bolnikih z metastatskim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom. Podatki kažejo na varno kombinacijo pri kranialni SBRT ter uporabi zgoraj naštetih zaviralcev EGFR. Analize kombinacije ekstrakranialne SBRT ter zaviralcev EGFR pa kažejo na povečano toksičnost znotraj obsevalnega polja, predvsem pri zdravljenju zasevkov v predelu prsnega koša in trebuha. Poročali so o stomatitisu, ezofagitisu ter radiacijskem pnevmonitisu. Opisan je tudi en primer bolnika, ki je bil zdravljen s konkomitantno ekstrakranialno SBRT ter erlotinibom in je umrl zaradi ARDS/pnevmonitisa.

V retrospektivnih analizah, ki so proučevale toksičnost med zdravljenjem s krizotinibom in kranialno ter ekstrakranialno SBRT, bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim adenokarcinomom niso prejeli krizotiniba med SBRT. Hude toksičnosti niso zabeležili. Glede na to zaključkov o varnosti sočasnega zdravljenja z ALK zaviralci in SBRT ne moremo podati.

Podatki raziskav o sočasnem zdravljenju z BRAF zaviralci kot sta vemurafenib in dabrafenib, ter kranialno SBRT kažejo na relativno toksično kombinacijo z naslednjimi najpogostejšimi zapleti: intratumorska krvavitev, glavobol, hud možganski edem, ki so ga poročali pri kar 15 % bolnikov, z dvema smrtnima primeroma zaradi možganskega edema, za katera pa ni jasno, ali sta bila posledica SBRT ali bolezni same.

Dve raziskavi sta primerjali pojavnost intratumorske krvavitve po SBRT in sočasnem zdravljenju z zaviralci BRAF v primerjavi s SBRT samo. Ena je potrdila večje tveganje za intratumorsko krvavitev (61 % proti 23 %); zaviralci BRAF so bili prekinjeni za čas zdravljenja s SBRT. Druga raziskava ni potrdila razlike v pojavnosti krvavitve. Podatkov o ekstrakranialni SBRT in sočasnem zdravljenju z zaviralci BRAF ni. Ravno tako ni mogoče podati nobenih zaključkov o varnosti sočasne uporabe zaviralcev MEK ter SBRT glede na zelo malo bolnikov, zdravljenih s to kombinacijo.

### **POVZETEK**

Čeprav se kombinacija SBRT in tarčne terapije ter imunoterapije uporablja vse pogosteje pri bolnikih z različnimi malignomi, pa imamo na voljo malo podatkov o toksičnosti te kombinacije. V večini primerov gre za podatke majhnih retrospektivnih analiz pri bolnikih z možganskimi zasevki oziroma recidivantnim glioblastomom.

V splošnem je kombinacija kranialne SBRT ter konkomitantne tarčne terapije varna, predvsem pri sočasnem zdravljenju z bevacizumabom, ipilimumabom, nivolumabom ter zaviralci EGFR. Bevacizumab naj bi celo preprečeval radionekrozo, povzročeno s SBRT. Huda nevrotoksičnost je bila v nekaterih analizah dokazana pri sočasnem zdravljenju s kranialno SBRT ter zaviralci BRAF, medtem ko hude kožne toksičnosti, kot je to znano pri sočasni uporabi konvencionalne RT ter zaviralcev BRAF, v teh raziskavah niso zabeležili.

Zanimivo je dejstvo, da so ugotavljali več toksičnosti pri sočasnem zdravljenju z ekstrakranialno SBRT ter zaviralci EGFR, sorafenibom in bevacizumabom, v primerjavi s kranialno SBRT ter zaviralci EGFR. Po drugi strani pa nimamo skoraj nobenih podatkov o toksičnosti ter varnostnem profilu sočasne SBRT ter sistemske terapije, kot na primer pri kombinaciji SBRT ter pembrolizumaba, alektiniba, ceritiniba, panitumumaba ter lapatiniba.

Upamo, da nam bodo prospektivni registri podatkov o toksičnosti posameznih skupin tarčnih zdravil ter sočasne SBRT v prihodnosti dali natančnejše odgovore o varnosti kombinirane terapije.

## LITERATURA

1. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B et al. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015; 26: 1238-44.
2. Filippi AR, Fava P, Badellino S, Astrua C, Ricardi U, Quagliano P. Radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for advanced melanoma. *Radiother Oncol* 2016; 120: 1-12.
3. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndon 2<sup>nd</sup> JE, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 873-9.
4. Kim HJ, Kim WS, Kwon H, Cho YH, Choi CM. Effects of an epithelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor add-on in stereotactic radiosurgery for brain metastases originating from non-small-cell lung cancer. *J Korean Neurosurg Soc* 2015; 58: 205-10.
5. Kroeze S G.C., Fritz C, Hoyer M, Lo SS, Ricardi U, Sahgal A, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2017; 53: 25-37.
6. Chen L, Douglass J, Kleinberg L, Ye X, Marciscano AE, Forde PM, et al. Concurrent immune checkpoint inhibitors and stereotactic radiosurgery for brain metastases in non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2018; 100(4): 916-25.
7. N Dengina, T Mitin, S Gamayunov, S Safina, Y Kreinina, I Tsimafeyeu. Stereotactic body radiation therapy in combination with systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a prospective multicenter study. *ESMO Open*. 2019; 4: 1-6.