

Biological pathways associated with the development of pulmonary toxicities in mesothelioma patients treated with radical hemithoracic radiation therapy: a preliminary study

Sergio Crovella^{1,2}, Alberto Revelant³, Elena Muraro⁴, Ronald R. Moura⁵, Lucas Brandão⁵, Marco Trovò⁶, Agostino Steffan⁴, Paola Zacchi⁷, Giuliano Zabucchi⁷, Emilio Minatel³, Violetta Borelli⁸

¹Qatar University, Qatar, ²Qatar University, Biological and Environmental Sciences, Qatar, ³Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Centro di riferimento per l'oncologia di Aviano (IRCCS), Italy, ⁴Biomarker Unit, Department of Translational Research, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Italy, ⁵Institute for Maternal and Child Health Burlo Garofolo (IRCCS), Italy, ⁶Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine, Italy, ⁷Department of Life Sciences, University of Trieste, Italy, ⁸University of Trieste, Department of Life Sciences, Italy

Submitted to Journal:
Frontiers in Oncology

Specialty Section:
Radiation Oncology

Article type:
Original Research Article

Manuscript ID:
784081

Received on:
27 Sep 2021

Revised on:
23 Nov 2021

Journal website link:
www.frontiersin.org

Keywords

Mesothelioma, Radical Hemithoracic Radiotherapy, Pulmonary toxicities, whole exome, Thromboembolism

Abstract

Word count: 241

Radical Hemithoracic Radiotherapy (RHR), after lung-sparing surgery, has recently become a concrete therapeutic option for malignant pleural mesothelioma (MPM), an asbestos-related, highly aggressive tumor with increasing incidence and poor prognosis. Although the toxicity associated to this treatment has been reduced, it is still not negligible and must be considered when treating patients. Genetic factors appear to play a role determining radiotherapy toxicity. The aim of this study is the identification of biological pathways, retrieved through Whole Exome Sequencing (WES), possibly associated to the development of lung adverse effects in MPM patients treated with RHR.

The study included individuals with MPM, treated with lung-sparing surgery and chemotherapy, followed by RHR with curative intent, and followed up prospectively for development of pulmonary toxicity. Due to the strong impact of grade 3 pulmonary toxicities on the quality of life, compared to less serious adverse events, for genetic analyses patients were divided into a none or tolerable pulmonary toxicity (NoSTox) group (Grade ≤ 2) and a severe pulmonary toxicity (STox) group (Grade=3).

Variant Enrichment Analysis allowed us to identify different pathway signatures characterizing NoSTox and STox patients, allowing to formulate hypotheses on the protection from side effects derived from radiotherapy as well as factors predisposing to a worst response to the treatment. Our findings, being aware of the small number of patients analyzed, could be considered as a starting point for the definition of a panel of pathways, possibly helpful in the management of MPM patients.

Funding statement

This work was supported by grants from the Italian League for the Fight Against Cancer (LILT), 373 ASSOCIAZIONE ISONTINA LILT (Bando di Ricerca sanitaria 2017-programma 5 per mille anno 2015) and from Municipality of Monfalcone (Gorizia).

Abstract (esteso)

La Radioterapia Emitoracica Radicale (RHR), dopo la chirurgia conservativa (relativamente al parenchima polmonare, definita *lung sparing*), è recentemente diventata una concreta opzione terapeutica per il mesotelioma pleurico maligno (MPM), un tumore correlato all'esposizione all'amianto, altamente aggressivo con incidenza crescente e prognosi infausta.

Sebbene la tossicità associata a questo trattamento sia stata notevolmente ridotta, non è ancora trascurabile e deve quindi essere tenuta in considerazione nel pianificare l'approccio terapeutico nei pazienti affetti da MPM.

I fattori genetici sembrano svolgere un ruolo nel determinare la tossicità della radioterapia. Lo scopo di questo studio è l'identificazione di peculiari *biological pathways* (percorsi biologici), ottenuti dall'analisi dell'esoma [la parte codificante del genoma, attraverso il *Whole Exome Sequencing* (WES)], possibilmente associati allo sviluppo di effetti avversi polmonari nei pazienti affetti da trattati con RHR.

Lo studio ha incluso individui con MPM, trattati con chemioterapia e chirurgia *lung sparing*, e successivamente con RHR (presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano) e seguiti prospettivamente per lo sviluppo di tossicità polmonare (tosse, dispnea, polmonite, fibrosi ed embolia). A causa del forte impatto delle tossicità polmonari di grado 3 sulla qualità della vita, rispetto agli eventi avversi meno gravi, per le analisi genetiche i pazienti sono stati suddivisi in un

gruppo di tossicità polmonare assente o tollerabile (NoSTox) (Grado ≤ 2) e un gruppo di tossicità polmonare grave (STox) gruppo (Grado=3).

L'analisi definita *Variant Enrichment Analysis* ha permesso di identificare diverse firme di percorso che caratterizzano i pazienti NoSTox e Stox, consentendo di formulare ipotesi sulla protezione dagli effetti collaterali derivati dalla radioterapia nonché su fattori che predispongono a una peggiore risposta al trattamento.

Pur consapevoli dell'esiguo numero di pazienti analizzati, possiamo affermare che i nostri risultati potrebbero essere considerati come punto di partenza per la definizione di un pannello di , possibilmente utili nella gestione dei pazienti affetti da MPM. L'identificazione precoce, su base genetica, dei pazienti a rischio di tossicità polmonare conseguente al trattamento radioterapico consentirebbe la scelta del trattamento migliore (terapia personalizzata) e svolgerebbe un ruolo determinante anche nella progettazione di nuove combinazioni terapeutiche, tra cui immunoterapia e radioterapia. Recentemente il trattamento di prima linea con *nivolumab* più *ipilimumab* è stato proposto, come alternativa alla chemioterapia, nel trattamento del MPM non resecabile. Il potenziale sinergico di RHR e immunoterapia, già osservato in altri tumori, potrebbe migliorare ulteriormente la risposta clinica anche nel MPM (aumentando la sopravvivenza) rispetto al trattamento RHR-chemioterapia. Tuttavia, questa combinazione terapeutica aumenta anche il rischio di eventi di tossicità polmonare, condivisi da entrambi i trattamenti, come la polmonite. In questo contesto, la caratterizzazione genomica pre-trattamento potrebbe aiutare a prevenire lo sviluppo di gravi effetti collaterali contribuendo alla definizione di un trattamento personalizzato.

Dichiarazione di finanziamento

Questo studio è stato finanziato dalla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT), ASSOCIAZIONE ISONTINA LILT (Bando di Ricerca sanitaria 2017-programma 5 per mille anno 2015) e dal Comune di Monfalcone (Gorizia)