

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 β , 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.