

# 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