

IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI GASTROINTESTINALNIH RAKIH

Ajra Šečerov Ermenc

Uvod

Gastrointestinalni raki, med katere štejemo najpogosteje kolorektalni rak, rak požiralnika, želodca, trebušne slinavke in žolčnih poti ter hepatocelularni rak, so najpogostejši vzrok mortalitete zaradi raka v svetu in so tudi pomemben vzrok morbiditete. V kolikor jih odkrijemo v zgodnji fazi, je možno radikalno zdravljenje in boljše preživetje v primerjavi z napredovalimi stadiji. Žal veliko bolnikov diagnosticiramo pozno, na primer rak trebušne slinavke odkrijemo približno v 80 % v stadiju III ali več. Prav zaradi tega je potreben, poleg zgodnjega odkrivanja bolezni, tudi razvoj novih načinov zdravljenja. V zadnjem času pridobiva čedalje večji pomen imunoterapija poleg že ustaljenih načinov zdravljenja: kirurgije, obsevanja, kemoterapije in tarčnih zdravil.

Kolorektalni rak

Sprva raziskave pri bolnikih s kolorektalnim rakom niso pokazale spodbudnih rezultatov, nato so odkrili, da je zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk učinkovito pri tumorjih, ki imajo visoko mikrosatelitno nestabilnost. Pri CheckMate-142 raziskavi so vključili bolnike s tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo in so bili že zdravljeni s kemoterapijo, prejeli so nivolumab in dosegli dober odgovor (69 % bolnikov s kontrolo bolezni pri 1 letu). Pri raziskavi Keynote-177 so primerjali standardno zdravljenje s kemoterapijo in zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnikih z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z imunoterapijo, so poročali o statistično značilnem izboljšanju časa do progressa bolezni (16,5 mesecev v primerjavi s 8,2 m) in o daljšem odgovoru na zdravljenje ob boljšem toksičnem profilu v primerjavi s standarnim zdravljenjem.

Zaključenih raziskav, ki bi ocenjevale učinkovitost imunoterapije in obsevanja pri metastatskih bolnikih kot pri melanomu ali pljučnemu raku, žal pri kolorektalnem raku še ni voljo. Trenutno pa jih je kar nekaj v teku, na primer: prospektivna raziskava faze II, pri kateri ocenjujejo učinkovitost zdravljenja s stereotaktičnim obsevanjem (SBRT) vseh vidnih zasevkov in nato vzdrževalnega zdravljenja z zaviralcem kontrolne točke (NCT04535024).

Obsevanje je še vedno ključnega pomena pri zdravljenju lokalno napredovallega raka danke, zato se poraja vprašanje o učinkovitosti kombinacije obsevanja in imunoterapije. Trenutno poteka več raziskav, na primer: prospektivna raziskava faze II, pri kateri vključujejo bolnike z lokalno napredovalim rakom danke, zdravljeni bodo s predoperativno kemoradioterapijo v kombinaciji z avelumabom, primarni cilj pa bo doseganje popolnega patohistološkega odgovora (NCT03854799).

Rak požiralnika

Pri raku požiralnika je prisotno visoko mutacijsko breme, ki je posledica izpostavljenosti mutagenim dejavnikom (npr. kajenje), posledično je prisotna večja tumorska heterogenost in imunska stimulacija, podobno kot pri raku pljuč. Prav zaradi tega se je pojavila teorija, da naj bi bila imunoterapija učinkovita pri raku požiralnika.

Keynote-181 je prospektivna randomizirana raziskava faze III, pri kateri so primerjali zaviralec

imunskih kontrolnih točk pembrolizumab in kemoterapijo kot terapijo drugega reda pri bolnikih z napredovalim/metastatskim rakom požiralnika. Zdravljenje s pembrolizumabom je statistično značilno podaljšalo celokupno preživetje bolnikov.

Kemoradioterapija ima pri raku požiralnika pomembno vlogo, tako pri predoperativnem kot pri definitivnem zdravljenju. Ugotovili so, da kemoradioterapija lahko spodbudi delovanje antigen-specifičnih citotoksičnih limfocitov T, kar lahko vpliva na sočasno zdravljenje z imunoterapijo.

Pri prospektivni raziskavi faze II so ocenjevali učinkovitost durvalumaba pri bolnikih, ki so imeli rezidualno bolezen po kemoradioterapiji in R0 resekciji. Ugotovili so, da so bolniki imeli 1-letno preživetje brez progressa v 79,2 % v primerjavi s historično skupino 50 %. V teku so tri randomizirane raziskave faze III, ki primerjajo zdravljenje s kemoradioterapijo v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk ali brez. Izsledki raziskav nam bodo dali boljši vpogled v pomen imunoterapije v kombinaciji z obsevanjem pri raku požiralnika.

Rak trebušne slinavke

Zdravljenje z imunoterapijo se pri bolnikih rakom trebušne slinavke ni izkazalo za posebej učinkovito. Vzrok je najverjetneje slaba imunogenost, nizko mutacijsko breme, posebno stromalno in žilno mikrookolje, ki zmanjšuje vstop imunskih celic in raznih molekul v tumor in je značilno za tovrstne malignome.

Raziskave, pri katerih so testirali zaviralce kontrolnih točk, so pokazale, da je zdravljenje večinoma neučinkovito. Nekaj upanja predstavljajo tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo, pri katerih se je pokazal uspeh zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, vendar predstavljajo le približno 3% vseh rakov trebušne slinavke.

Domnevajo, da bi za zmanjšanje odpornosti na imunoterapijo lahko vplivali z obsevanjem. Obsevanje ne deluje samo na okvaro DNK, temveč vpliva tudi na imunski sistem in ga lahko aktivira. Številne predklinične raziskave so potrdile omenjeno hipotezo pri raku trebušne slinavke. Prav zaradi tega se zdi utemeljeno, da se raziskovanje nadaljuje tudi v kliničnih raziskavah. V zadnjem času potekajo raziskave faze I/II predvsem pri odkrivanju vpliva imunoterapije in stereotaktičnega obsevanja na izid zdravljenja. Na Univerzi John Hopkins raziskujejo kombinacijo ciklofosfamida, cepiva GVAX (cepiva proti raku trebušne slinavke), pembrolizumaba in SBRT, cilj raziskave je patološki popoln odgovor in ocena toksičnosti (NCT0316379).

Hepatocelularni rak

Hepatocelularni rak je pomemben vzrok mortalitete pri obeh spolih po svetu. Kronično vnetje v jetrih povzroča fibrozo, posledično portalno hipertenzijo, sčasoma še hipoksično okolje, ki lahko spodbuja razrast tumorskih celic. Ciroza pa lahko zavre imunski sistem in stimulira karcinogenezo.

Predklinične raziskave so pokazale spodbudne rezultate pri zdravljenju hepatocelularnega karcinoma s kombinacijo obsevanja z imunoterapijo, opažali so manjšo rast tumorjev in daljše celokupno preživetje. Kljub obetavnim predkliničnim rezultatom zaenkrat ni objavljenih rezultatov večjih kliničnih raziskav, v teku pa je nekaj prospektivnih raziskav.

Rak analnega kanala

Rak analnega kanala sicer spada med redke gastrointestinalne tumorje, vendar je obsevanje temeljnega pomena pri zdravljenju. V zadnjem času so tudi pri raku analnega kanala številne predklinične raziskave pokazale sinergističen antitumorski učinek lokalnega obsevanja in imunoterapije. V teku je randomizirana raziskava faze III, pri kateri so bolniki po definitivni kemo-radioterapiji razvrščeni v skupino, ki bo prejela vzdrževalni nivolumab ali v skupino, ki ne bo prejela terapije, ocenjevali bodo čas do progressa bolezni pri obeh skupinah.

Zaključek

Kljub spodbudnim, predvsem predkliničnim, rezultatom kombinacije zdravljenja imunoterapije in radioterapije pri gastrointestinalnih rakih, ostaja še veliko nerešenih vprašanj glede najbolj učinkovitega imunoterapevtskega zdravila in najboljše kombinacije obeh modalitet zdravljenja, za odgovore bo potrebno počakati na izsledke kliničnih raziskav.

Literatura

Abdul-Latif M, Townsend K, Dearman C, Shiu KK, Khan K. Immunotherapy in gastrointestinal cancer: The current scenario and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2020 Aug; 88: 102030. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102030.

Takeji Y, Oshikiri T, Takiguchi G, Kanaji S, Matsuda T, Nakamura T, et al. Multimodality approaches to control esophageal cancer: development of chemoradiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. *Esophagus* 2021; 18(1): 25-32. doi: 10.1007/s10388-020-00782-1.

Cellini F, Arcelli A, Simoni N, Caravatta L, Buwenge M, Calabrese A, et al. Basics and Frontiers on Pancreatic Cancer for Radiation Oncology: Target Delineation, SBRT, SIB technique, MRgRT, Particle Therapy, Immunotherapy and Clinical Guidelines. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1729 doi: 10.3390/cancers12071729.

Lee YH, Tai D, Yip C, Choo SP, Chew V. Combinational Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Radiotherapy, Immune Checkpoint Blockade and Beyond. *Front Immunol* 2020; 11: 568759. doi: 10.3389/fimmu.2020.568759

Casadei Gardini A, Passardi A, Fornaro L, Rosetti P, Valgiusti M, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal: A new strategies with anti-EGFR therapy and immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123: 52-56. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.007.