

IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI LIMFOMIH IN SARKOMIH

Danijela Štrbac

Uvod

Radioterapija ima zgodovinsko vlogo pri zdravljenju limfomov, predvsem Hodgkinovega limfoma. Zdravljenje vseh stadijev Hodgkinovega limfoma (HL) je temeljilo na lokalnem zdravljenju z obsevanjem (tehnika razširjenih obsevalnih polj), kar je bolnikom omogočilo ozdravitev, vendar je imelo za posledico precejšnjo toksičnost. Principi zdravljenja limfomov so se premikali od lokalnega zdravljenja z obsevanjem k sistemskemu zdravljenju s kemoterapijo. HL ima odlične rezultate zdravljenja v prvi liniji, zdravljenje pa postane zahtevno ob progresu po drugi liniji, ki zajema transplantacijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Tretja in nadaljne linije zdravljenja so bile pred nastopom imunoterapije redkost in so predstavljale največkrat le paliativno zdravljenje.

Pri zdravljenju sarkomov ostaja vloga obsevanja pomembna, tako za lokalno kontrolo bolezni (pred in pooperativno obsevanje) kot za paliativno zdravljenje. Težava celotnega multimodalnega zdravljenja sarkomov je v njihovi redkosti in heterogenih bioloških značilnostih.

Osrednja vloga radioterapije kot zdravljenja, ki izboljša lokalno kontrolo bolezni in s tem prepreči njeno širjenje, se dopolnjuje z dokazi o vpletanju v sistemski imunski odgovor pri zdravljenju.

Imunoradioterapija pri limfomih

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ang. check point inhibitors) se je uveljavila kot terapija vsaj tretjega reda pri bolnikih z recidivnim in napredovalim HL. V prvih raziskavah na tem področju leta 2016 so proučevali učinek nivolumaba in ugotovili 65 % celokupni odgovor HL na zdravljenje (ORR, ang. overall response rate) z 58 % delno remisijo in 7 % popolno remisijo bolezni. Sočasno je potekala tudi KEYNOTE-087 raziskava s pembrolizumabom, ki je vključevala bolnike, ki so imeli ponovitev ali napredovanje HL po PKMC in po brentuximab vedotinu. Odgovor na zdravljenju je bil v tej raziskavi do 83 % z do 30 % popolno remisijo bolezni.

Kljub temu da je odgovor na zdravljenje z imunoterapijo pri bolnikih s HL odličen, so rezultati pri drugih B celičnih limfomih mešani in nezanesljivi, saj so limfomi za razliko od solidnih tumorjev genetsko raznoliki. Raziskave zdravljenja z imunoterapijo pri neHodgkinovih limfomih še potekajo.

Na podlagi t.i. abskopalnega učinka, pri katerem obsevanje deluje kot nekakšna in situ vakcinacija, potekajo klinične študije RadVax skupine v ZDA, ki raziskujejo kombinacijo obsevanja z nizko dozo (med 30 in 36 Gy) v kombinaciji z nivolumabom pri HL. Tovrstno kombinirano zdravljenje odpira dodatna vprašanja glede ustreznega zaporedja radio in imunoterapije, tako da bi dosegli najboljši terapevtski učinek ob najmanjših stranskih učinkih. Pri bolnikih s HL so namreč v obsevalno polje pogosto vključena pljuča, znano pa je, da se ob neustrezni kombinaciji imuno in radioterapije lahko pojavi življenjsko ogrožujoč pnevmonitis.

Francoski radioterapevti so poročali o dveh primerih bolnikov z recidivnim HL po PKMC, pri katerih so obsevali prizadete bezgavčne lože tik pred aplikacijo nivolumaba (t.i. sendvič terapija). Oba bolnika sta bila še leto dni po zdravljenju v remisiji in brez toksičnosti.

O podobnih rezultatih so poročali tudi ameriški radioterapevti pri treh bolnikih, ki so bili ob-

sevani z nizkimi odmerki. Pri bolniku s prizadetostjo drugega ledvenega vretenca, ki je bil obsevan z 20 Gy in je prejel dva odmerka nivolumaba, so beležili znaten regres in stabilno stanje še 37 mesecev po zdravljenju.

Imunoradioterapija pri sarkomih

Sarkomi so heterogeni tumorji, pri katerih so terapevtske možnosti, za razliko od limfomov, še precej omejene. V obvladovanju lokalno razširjene (pred/pooperativna kemoradioterapija) ali metastatske bolezni ima izjemen pomen histološka diagnoza z ustreznim gradusom diferenciacije ter odzivnost posameznega tumorja na kemo in/ali radioterapijo.

V eni od raziskav so poročali o petih primerih mehkotkivnih sarkomov, ki so jih zdravili s stereotaktično obsevalno tehniko (SBRT) na do deset zasevkov, hkrati pa so prejeli pembrolizumab. Pri enem so ugotovili progres, pri ostalih pa stabilno bolezen po enem letu. Profil toksičnosti je zajemal limfopenijo, anemijo, trombocitopenijo in enterokolitis do največ gradusa 4 po CTCAE kriterijih.

Zanimiv je tudi v literaturi objavljen primer bolnice z retroperitonealnim, metastatskim sarkomom, ki je bila paliativno obsevana na primarni tumor s protonsko tehniko, nato pa je prejela še nivolumab. Pri njej so opazili abskopalni učinek, saj je prišlo do popolnega regresa neobsevanih metastatskih mest in do skoraj popolnega regresa primarnega tumorja še leto in pol po zdravljenju.

Spodbudna poročila o metastatskih bolnikih, ki so prejeli imunoradioterapijo, so začrtala pot takega pristopa zdravljenja tudi pri bolnikih z oligometastatsko in lokalno napredovalo boleznijo. V teku je raziskava STEREO-SARC faze II, ki vključuje bolnike z oligometastatsko boleznijo in primerja zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem in kombinirano zdravljenje s stereotaktičnim obsevanjem in atezolizumabom. Končni cilj raziskave je določiti šestmesečni čas brez napredovanja bolezni v eni in drugi skupini.

Raziskava RT-IMMUNE pa se osredotoča na lokalno napredovale mehkotkivne sarkome. Ta raziskava ima tri skupine, ki proučujejo različna zaporedja klasičnih radioterapevtskih režimov (50 Gy po 2 Gy dnevno), atezolizumaba in operacije. Bolnike bodo spremljali do enega leta po zdravljenju. Raziskava naj bi se zaključila v juliju 2022.

Zaključki

Imunoradioterapija se uveljavlja tako pri bolnikih s številnimi in utečenimi načini zdravljenja, kot je HL, kot tudi pri bolnikih z redkimi boleznimi (sarkomi), pri katerih se še iščejo novi in inovativni pristopi k zdravljenju.

Literatura

Quéro L., L. Gilardin, I. Fumagalli, V. Martin, S. Guillerme, O. Bauduceau, Y. M. Kirova, C. Hennequin, and P. Brice. 'Anti-PD-1 Immunotherapy in Combination with Sequential Involved-Site Radiotherapy in Heavily Pretreated Refractory Hodgkin Lymphoma'. *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique* 23, no. 2 (April 2019): 132–37.

Dufresne, Armelle, and Mehdi Brahmi. 'Immunotherapy in Sarcoma: Combinations or Single Agents? In Whom?' *Current Opinion in Oncology* 32, no. 4 (July 2020): 339–43.