

# IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI PRIMARNIH IN SEKUNDARNIH MOŽGANSKIH TUMORJIH

Marija Skoblar Vidmar

Imunoterapija (IT) je v zadnjem desetletju impresivno spremenila strategijo zdravljenja številnih rakavih obolenj. Kljub obetavnemu napredku ostajajo možnosti zdravljenja malignih možganskih tumorjev omejene in v veliki meri odvisne od kirurške resekcije, radioterapije (RT) in/ali kemoterapije (KT). Počasen preboj IT v zdravljenju možganskih tumorjev se lahko delno razloži s tradicionalnim prepričanjem, da so možgani imunsko privilegirani organ, ki je izključen iz sistemskega imunskega nadzora. Povrh tega so bili bolniki z možganskimi tumorji uvrščeni v slabo prognostično skupino in so jih samodejno izključevali iz kliničnih raziskav.

## Imunski nadzor centralnega živčnega sistema

Prisotnost krvno možganske in krvno likvorske bariere ter odsotnost limfnih žil definira možgane kot imunsko drugačen in oddaljen sistem, čeprav to ne pomeni popolne imunske izoliranosti. Imunske celice, kot so dendritične celice (DC), B in T celice, se nahajajo v perivaskularnem prostoru, horoidnem pletežu, ventriklih in meningah in tvorijo t.i. možganski imunski kompartment. Novejše raziskave so potrdile migracijo imunskih celic in antigenov iz centralnega živčevja do vratnih bezgavk. DC ujamejo tumorske antigene in migrirajo do drenažnih vratnih bezgavk, kjer jih predstavijo celicam T. Le te se aktivirajo v citotoksične celice in potujejo nazaj v področje možganskega imunskega kompartmenta.

## Imunosupresivno okolje možganskih tumorjev

Pri glijalnih tumorjih, v prvi vrsti pri najbolj malignem glioblastomu (GBM), prihaja do T celične disfunkcije, ki jo povzročajo različni mehanizmi. Prisotna je namreč visoka raven imunosupresivnih citokinov, DC pa obravnavajo tumorske antigene kot lastne in tvorijo se regulatorne T reg celice, ki izklopijo proliferativno fazo T celičnega odgovora. Makrofagi in mikroglia podpirata imunosupresivno okolje in inhibirata nastanek citotoksičnih limfocitov. Imunsko okolje možganskih metastaz (MM) se razlikuje od okolja GBM. V nasprotju z GBM kažejo MM zmerno ali celo izrazito infiltracijo T celic. Izsledki številnih raziskav so pokazali, da sta obseg in vzorec infiltracije T celic odvisna od primarnega tumorja. Gostota T celic je najvišja pri melanomu, manj izrazita pa je pri ledvičnem, pljučnem in pri karcinomu dojke. Se pa izčrpanost T celic pojavlja tudi pri MM. Opazili so, podobno kot pri GBM, da imunski supresivni tipi celic, kot so T reg, prodrejo tudi v eksperimentalne modele, denimo v MM melanoma, raka dojke in debelega črevesa. Hkrati pa spremenjeno patološko ožilje ogroža obstojnost in integriteto krvno možganske bariere, kar omogoči dotok limfatičnih celic v področje možganskega parenhima, kjer jih v normalnih pogojih ni. Povzamemo lahko, da primarni in sekundarni možganski tumorji kažejo na celično in molekularno zgradbo, primerno za terapevtske intervencije z IT oziroma v prvi vrsti z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT).

## Standardno zdravljenje primarnih in sekundarnih možganskih tumorjev

Standardno zdravljenje GBM vključuje maksimalno kirurško resekcijo ter dodatno radiokemoterapijo s temozolomidom. Kljub temu se bolezen skoraj vedno ponovi. V primeru recidiva je možna ponovna resekcija le v 25 %, izčrpane pa so tudi možnosti ponovne RT in KT. Pri MM je v zadnjih letih stereotaktična radiokirurgija (SRS, ang. Stereotactic Radiosurgery) zamenjala obsevanje cele glave (WBRT, ang. Whole Brain Radiation Therapy) zaradi boljše lokalne kontrole, pozitivne-

ga vpliva na preživetje ob manjši akutni in pozni nevrotoksičnosti. Uvedba IT v protokole zdravljenja predstavlja možnost boljšega preživetja in kvalitete življenja za bolnike s slabo prognozo, kot so tisti z rekurentnimi gliomi ali z multiplimi MM.

## **Zaviralci imunskih kontrolnih točk**

ZIKT so imunoterapevtska zdravila, s katerimi reaktiviramo zavrt imunski sistem. Gre za monoklonska protitelesa ali fuzijske proteine, ki se specifično vežejo na kontrolne točke imunskega sistema. S tem se spremenijo signalne poti, ki regulirajo imunski sistem in njegov odziv. Najbolj raziskani kontrolni točki sta CTLA-4 in os PD-1/PD-L1. Obe zavirata celično posredovani imunski odziv, zlasti limfocite T. CTLA-4 regulira obseg aktivacije limfocitov T v zgodnjih fazah imunskega odziva, medtem ko os PD-1/PD-L1 ustavlja imunski odziv v poznih efektorskih fazah. Uporaba ZIKT se je izkazala kot učinkovita najprej pri bolnikih z MM melanoma, zdravljenih s ipilimumabom (zaviralec CTLA-4 kontrolne točke). V tej študiji je bil pri asimptomatskih bolnikih brez kortikosteroidne terapije 18 % odgovor, pri simptomatskih bolnikih na terapiji s kortikosteroidi pa je bil odgovor le 5 %. Iorgulescu je v veliki retrospektivni raziskavi analiziral podatke 220.439 bolnikov z melanomom, zdravljenih v obdobju od 2010 do 2015. ZIKT so izboljšali celokupno preživetje s 5,2 na 12,4 mesece pri bolnikih z MM melanoma. V naslednjih raziskavah (ABC in Check Mate-204) so analizirali učinek kombiniranega zdravljenja z ipilimumabom in nivolumabom (zaviralec PD-1 kontrolne točke) pri bolnikih z MM melanoma in so poročali o približno 50 % odgovoru.

Predklinične raziskave na GBM so nakazale možnost kliničnega odgovora na nivolumab, vendar to zdravilo v kliničnih raziskavah ni pokazalo učinkovitosti. Neuspeh je verjetno posledica imunosupresivnega okolja GBM, limfopenije, ki je dodatno izzvana s temozolomidom in uporabe kortikosteroidov.

## **Kombinacija zaviralcev imunskih kontrolnih točk in radioterapije**

RT je bila zgodovinsko predstavljena kot lokalna metoda zdravljenja raka, ki je povzročila poškodbe DNA in na ta način smrt tumorskih celic. Pogled na RT kot na preprosto citotoksično sredstvo se je v zadnjih letih močno spremenil in zdaj je splošno sprejeto mnenje, da lahko RT globinsko preoblikuje tumorsko okolje z modulacijo imunskega odziva. RT sproži imunogeno celično smrt, poveča imunogenost tumorjev z indukcijo neoantigenov, vpliva na stromalne celice in celice krvnih žil, kar še dodatno prispeva k imunskemu odzivu. Rezultati retrospektivnih raziskav so potrdili, da kombinacija ZIKT in RT signifikantno izboljša lokalni odgovor na zdravljenje, stimulira abskopalni učinek v neobsevanih področjih, verjetno pa vpliva tudi na celokupno preživetje.

Diao je retrospektivno analiziral 72 bolnikov z MM malignega melanoma in ugotovil, da dodatek ipilimumaba k SRS izboljša tumorski odgovor in reducira edem. Acharya je poročal, da ZIKT (anti CTLA-4 ali anti PD-1) skupaj s SRS izboljšajo lokalno in intrakranialno kontrolo v primerjavi z bolniki, ki so bili deležni le SRS. Choong je proučeval učinek zdravljenja z anti CTLA-4 in anti PD-1 in SRS ter ugotovil, da so bili rezultati zdravljenja z anti PD-1 in SRS bistveno boljši kot z anti CTLA-4 in SRS, vendar zaradi malega vzorca ne dovolj reprezentativni. Edini prospektivni rezultati prihajajo iz raziskave na 16 bolnikih, ki so bili zdravljeni ali z ipilimumabom + SRS ali z ipilimumab + WBRT. Žal kar 14 od 16 bolnikov ni preživel obdobje sledenja zaradi progressa bolezni. Počakati moramo torej na rezultate prihodnjih prospektivnih raziskav. Potrebno je tudi razrešiti čas aplikacije RT in IT. Dosedanje retrospektivne raziskave so nakazale prednost sočasne aplikacije, vendar je definicija časovnega obdobja »sočasno« vključevala obdobje od 2 tednov pa do 5,5 mesecev pred/po RT.

Skrb, ki se poraja ob sekvenčni ali sočasni uporabi ZIKT in RT, je porast akutne ali pozne toksičnosti. Dosedanje retrospektivne raziskave nakazujejo, da akutna toksičnost ni večja, se pa lahko pričakuje več radiacijske nekroze (RN), nevrokognitivnega upada in intratumorske krvavitve. Colaco je študiral učinek kombinacije SRS in različnih sistemskih terapij. Ugotovil je, da je največja incidenca RN (37,5 %) v skupini bolnikov, ki so prejeli IT. Incidenca RN v skupini bolnikov, zdravljenih s tarčnimi zdravili, je bila 25 %, pri tistih zdravljenih s KT pa 16,9 %. Rezultati nekaterih drugih retrospektivnih raziskav niso potrdili enakega trenda, verjetno zaradi majhnih kohort, različnih SRS odmerkov, variacij v načinu predpisa doze in številu frakcij.

## **CAR-T celična terapija**

Poleg ZIKT tudi CAR-T celična terapija dosega izredne uspehe v klinični praksi, zlasti pri hematoloških oblikah raka. Gre za adaptivno celično zdravljenje z limfociti T, gensko spremenjenimi s himernimi antigenskimi receptorji. Do sedaj so bile klinične raziskave na področju možganskih tumorjev večinoma usmerjene v zdravljenje recidivnega in refraktornega GBM. Brown je poročal o odgovoru pri bolniku z GBM po zdravljenju z intraventrikularno infuzijo IL-13R $\alpha$ 2 CAR-T celicami. Tudi tukaj se torej odpirajo možnosti kombiniranja z RT.

## **Zaključek**

Naraščajoče število predkliničnih in kliničnih raziskav o kombiniranem zdravljenju z RT in IT odraža veliko zanimanje strokovne javnosti. Rezultati bodo morali razsvetliti odgovore na vprašanja a) kateri je najboljši časovni interval in razpored teh dveh načinov zdravljenja, b) kakšni so učinki na zdrava tkiva, c) kateri biomarkerji so koristni pri izboru bolnikov, d) kako izboljšati lokalni odgovor in e) kako povečati število sistemskih odgovorov in učinkovitejšega abskopal efekta.

## **Literatura**

Mondini M, Levy A, Meziani L. at al. Radiotherapy-immunotherapy combinations - perspectives and challenges. *Mol Oncol.* 2020 Jul;14(7):1529-1537. doi: 10.1002/1878-0261.12658

Ding R, Chen L, Su Z. at al. Development of immunotherapy for brain metastasis (Review). *Int J Oncol.* 2020 Sep;57(3):665-677. doi: 10.3892/ijo.2020.5091.

Liu Y, Dong Y, Kong L. at al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2018 Aug 16;11(1):104. doi: 10.1186/s13045-018-0647-8

Nieblas-Bedolla E, Nayyar N, Singh M. at al. Emerging Immunotherapies in the Treatment of Brain Metastases. *Oncologist.* 2020 Oct 26. doi: 10.1002/onco.13575

Sevenich L. Turning "Cold" Into "Hot" Tumors-Opportunities and Challenges for Radio-Immunotherapy Against Primary and Metastatic Brain Cancers. *Front Oncol.* 2019 Mar 19;9:163. doi: 10.3389/fonc.2019.00163