

## **Stereotaktično obsevanje in imunoterapija pri raku jajčnikov**

### **Stereotactic body radiotherapy and immunotherapy in ovarian cancer**

Barbara Šegedin

#### **Izvleček**

Rak jajčnikov ima od ginekoloških rakov najvišjo smrtnost. Kljub napredku na področju sistemskega zdravljenja je dolgotrajno preživetje bolnic nizko. Obsevanje v zdravljenju raka jajčnikov že desetletja ni imelo pomembne vloge. V zadnjih leti se je stereotaktično obsevanje telesa izkazalo za učinkovito in varno metodo pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo. Redko po stereotaktičnem obsevanju pride do abskopalnega učinka, ki je posledica aktivacije imunskega sistema ob sproščanju imunomodulatorjev in tumorskih antigenov pred celično smrtjo. S kombinacijo SBRT in imunoterapije zaradi sinergističnega delovanja morda lahko dosežemo boljšo in predvsem dolgotrajnejšo lokalno kontrolo in tako vplivamo na preživetje.

**Ključne besede:** rak jajčnikov, stereotaktično obsevanje, imunoterapija, abskopalni učinek

## Uvod

Rak jajčnikov je v Sloveniji drugi najpogostejši ginekološki rak, odkritih je okrog 150 novih primerov na leto. Ker se znaki in simptomi pojavijo pozno, velik delež bolnic (75%) odkrijemo v napredovali fazi bolezni.

Primarno zdravljenje raka jajčnikov predstavlja kirurgija z uvodnim ali dopolnilnim sistemskim zdravljenjem. Kljub velikemu napredku na področju zdravljenja raka jajčnikov, predvsem na področju sistemskega zdravljenja in intraperitonealne aplikacije citostatikov, obstoječe vrste zdravljenja ne zagotavljajo dolgotrajnega preživetja bolnic. Do ponovitve bolezni pride pri do 70% bolnic z doseženo remisijo. 5-letno preživetje bolnic z napredovalo obliko raka jajčnikov je okrog 25%, 10-letno preživetje pa okrog 15%. Rak jajčnikov ima med ginekološkimi raki najvišjo smrtnost.

Pri večini bolnic se bolezen ponovi v sistemski obliki, s karcinomo peritoneja in/ ali oddaljenimi zasevki, v manjši skupini bolnic pride do omejene lokoregionalne ponovitve bolezni ali ponovitve v obliki oligometastatske bolezni. Definicija oligometastatske bolezni ni povsem jasna, večina avtorjev pa se strinja, da gre za omejeno bolezen, z 1 – 5 zasevki. Pri oligometastatski bolezni lahko z dobro lokalno kontrolo morda vplivamo na preživetje bolnic.

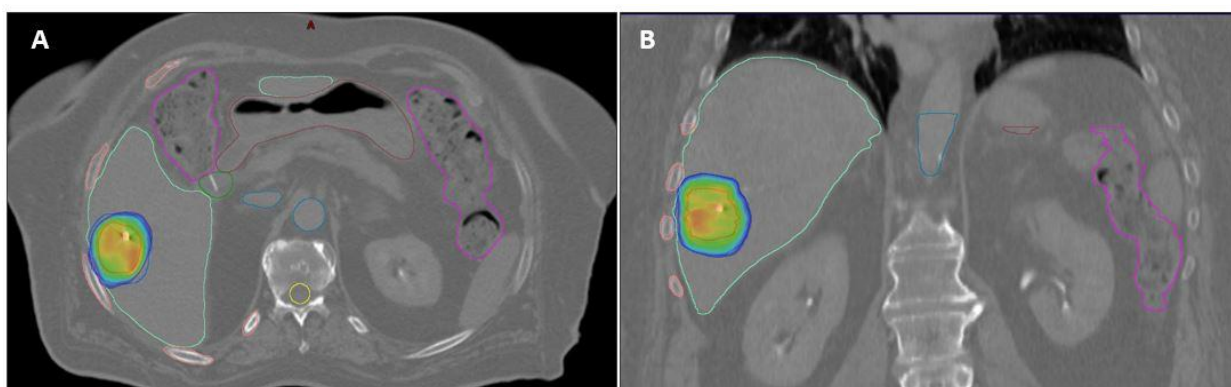
## Stereotaktično obsevanje

Stereotaktično obsevanje telesa (*angl.* stereotactic body radiotherapy – SBRT) je visoko konformna, modulirana obsevalna tehnika, ki omogoča dvig doze v tarčni ob ohranitvi doznih omejitev na zdrava tkiva. Pri SBRT obsevamo majhne volumne z visoko dozo na frakcijo (>5 Gy) in majhnim številom frakcij (1 – 5). S SBRT dosežemo dobro lokalno kontrolo in predvsem pri bolnicah z oligoprogresom bolezni odložimo čas do ponovne uvedbe sistemskega zdravljenja. Raziskave so pokazale, da je SBRT učinkovita tudi pri kemorezistentni bolezni, zaradi možnosti sproščanja tumorskih neoantigenov ob celični smrti pa je zanimiva tudi za kombinacijo z imunoterapijo. Dobrobit SBRT je bila dokazana pri različnih vrstah solidnih rakov, v randomizirani raziskavi SABR-COMET so v primerjavi s standardno paliativno oskrbo, ki je vključevala tudi obsevanje, dokazali boljše preživetje brez napredovanja bolezni pri različnih solidnih rakih, vključno z rakom jajčnikov (12 : 6 mesecev,  $p=0,001$ ).

Objavljenih je nekaj retrospektivnih raziskav, v katerih so ugotavljali uspešnost SBRT pri bolnicah z rakom jajčnikov. Najpogosteje uporabljeni obsevalni režimi so 24 Gy v 1 frakciji, 24 Gy v 3 frakcijah ter 25 – 35 Gy v 5 frakcijah. V monoinstitucionalni seriji 82 bolnic je bil po mediani dozi 24 Gy v 3 frakcijah pri 60% bolnic dosežen popoln odgovor, pri 17% delen odgovor, pri 16% pa stagnacija bolezni. Mediani interval brez sistemske terapije po SBRT je bil 7,4 mesece, 1 leto po SBRT je bila ena tretjina bolnic brez bolezni. Večina ponovitev bolezni je bila izven obsevalnega polja. Tudi v manjši ameriški retrospektivni seriji 32 bolnic je bila po mediani biološko efektivni dozi (BED) 38,4 Gy dosežena 80% 2 – letna lokalna kontrola. Varnost in učinkovitost SBRT pri bolnicah z rakom jajčnikov so preverjali v največji multicentrični retrospektivni seriji 261 bolnic s 449 lezijami, zdravljenimi s SBRT. Popoln odgovor so dosegli pri 65,2%, delen odgovor pri 23,8% ter stagnacijo bolezni pri 7,4%

obsevanih lezij. Boljše odgovore so dosegli pri bolnicah mlajših od 60 let, z boleznijo v bezgavkah, tarčnim volumnom manjšim od 18ccm in BED  $\alpha\beta 10 > 70$  Gy. Lokalna kontrola (LK) po dveh letih je bila 81,9%, boljša LK je bila dosežena pri bolnicah s popolnim odgovorom in tistih, obsevanih z dozo, višjo od 25 Gy. Akutni sopojavi  $G \leq 2$  so se pojavili pri 20,7% bolnic, po dveh letih je bilo 95,1% bolnic brez poznih posledic obsevanja. Trenutno je teku prva prospektivna, multicentrična raziskava faze II pri bolnicah z rakom jajčnikov MITO-RT3/RAD, katere namen je identificirati napovedne dejavnike za odgovor na SBRT in izid zdravljenja.

Kljub odlični lokalni kontroli, ki lahko omili simptome bolezni, izboljša kvaliteto življenja in podaljša interval do ponovne uvedbe sistemskega zdravljenja, pa do napredovanja bolezni izven obsevalnega polja še vedno pride pri 60 – 80% bolnic.



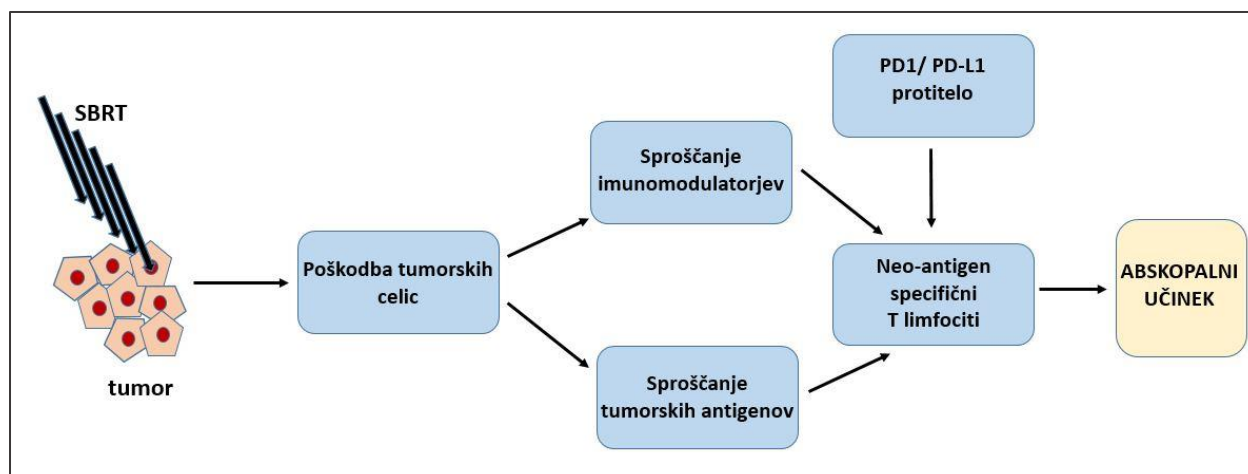
Slika 1. Obsevalni načrt za stereotaktično obsevanje bolnice s solitarnim jetrnim zasevkom v transverzalni (A) in koronarni (B) ravnini. Od kritičnih organov so vrisani želodec (rjava), črevo (vijolična), hrbtenjača (rumena), velike žile (modra), jetra (svetlo zelena) in rebra (bledo roza).

### Abskopalni učinek

Abskopalni učinek je bil prvič opisan 1953 in pomeni zmanjšanje zasevkov izven obsevalnega polja po obsevanju ene od tumorskih lokalizacij. V zadnjih letih so ta redek fenomen povezali z obsevanjem povzročeno proti tumorsko imunostjo (radiation induced anti tumor immunity). Obsevanje povzroča dvojne prelome DNK in poškoduje tumorske celice. Te pred celično smrtjo sprostijo številne biološko učinkovite mediatorje, ki so povezani z medceličnim sporočanjem in vnetnim odzivom. Imunomodulatorne molekule, ki jih sprostijo tumorske celice pred smrtjo, sprožijo fenomen imunogene celične smrti. Te molekule, ki jih imenujemo tudi s poškodbo povezani molekularni vzorci (*angl.* damage-associated molecular patterns – DAMP), povzročijo aktivacijo antigen-predstavitvenih celic (dendritične celice) v tumorju, ki preko poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (*angl.* major histocompatibility complex - MHC I) aktivirajo citotoksične T limfocite. Aktivirani poliklonalni antigen specifični T limfociti napadejo tumorske celice izven obsevalnega polja in tako povzročijo abskopalni učinek.

Kljub dolgoletni uporabi hipofrakcionirane radioterapije je ta fenomen opisan zelo redko, pogostost ponovitev bolezni znotraj, predvsem pa izven obsevalnega polja, kaže, da je proti tumorska imunost, ki jo dosežemo zgolj z obsevanjem nezadostna za vzdrževanje dolgotrajnejšega proti tumorskega učinka.

Zaviralci imunskih nadzornih točk bi teoretično lahko ojačali proti tumorsko imunomodulacijo SBRT in s sinergističnim delovanjem dosegli boljše in trajnejše odgovore na zdravljenje.



Slika 2. Shematski prikaz mehanizma, po katerem SBRT povzroči abskopalni učinek. Ionizirajoče sevanje povzroči poškodbo DNK vijačnice. Tumorske celice pred smrtjo sprostijo številne imunomodulatorje in tumorske antigene, ki jih dendritične celice predstavijo T limfocitom. Nastanejo specifični T limfociti, sproži se sistemski proti tumorski odgovor, t.i. in situ vakcinacija. SBRT = stereotaktično obsevanje telesa, PD1/PD-L1 = programmed cell death protein 1/programmed cell death protein 1

### SBRT v kombinaciji z imunoterapijo

Kombinacija obsevanja z različnimi vrstami sistemskega zdravljenja se rutinsko uporablja za zdravljenje številnih vrst rakov. Tako predklinični modeli kot klinične raziskave so pokazale, da je faktor ojačanja obsevanja (*angl.* radiation enhancement factor – REF) za različne vrste imunoterapije 1,7 – 9,1, kar pomeni, da je imunoterapija boljši radiosenzitizator od, pri ginekoloških rakih sočasno z obsevanjem najpogosteje uporabljenega citostatika, cisplatina. To pomeni, da bi s kombinacijo imunoterapije in SBRT potencialno lahko dosegli boljšo lokalno kontrolo kot z enako dozo same SBRT. V predkliničnih raziskavah je bila pri kombinaciji obsevanja s CTLA-4 inhibitorji doza na frakcijo najpomembnejši napovedni dejavnik za odgovor na zdravljenje, zato se zdi, da je SBRT bolj primerna za kombinirano zdravljenje kot frakcionirano obsevanje, saj sproži bolj robusten imunski odgovor.

Luke in sod. so v raziskavo faze I, v kateri so preizkušali varnost in učinkovitost kombinacije pembrolizumaba in SBRT, vključili 79 bolnikov in bolnic, med katerimi so bile tudi bolnice z rakom jajčnikov. 1-letna lokalna kontrola je bila 89,5%, lokalna kontrola je pomembno zmanjšala riziko za smrt (HR 0,36, p=0,006). Dobra lokalna kontrola je bila dosežena tudi pri bolnikih, pri katerih zaradi velikosti v obsevalno polje niso mogli vključiti celega zasevka. Do odgovora na zdravljenje je prišlo pri 94,5% zasevkov, ki so zaradi velikosti prejeli nizko obsevalno dozo (povprečna minimalna doza na tarčo 9 Gy v 3 frakcijah), kar so avtorji pripisali kombinaciji z zaviralci imunskih nadzornih točk. 6 bolnikov je imelo toksične sopojavae  $\geq$  G3 (3 pneumonitisi, 2 kolitisa, 1 hepatotoksičnost). Ostale raziskave SBRT v kombinaciji z

zaviralci imunskih nadzornih točk večinoma niso vključevale bolnic z rakom jajčnikov, so pa potrdile varnost kombiniranega zdravljenja.

### **Obsevanje in zaviralci poli (adenozin-difosfat-riboza) polimeraze – prihodnost?**

Zaviralci poli (adenozin-difosfat-riboza) polimeraze so potencialni radiosenzitizatorji zaradi svojega mehanizma delovanja, ki preprečuje popravilo poškodb DNK. V tumorskih modelih so se izkazali kot dobri radioseztizatorji pri številnih rakah, z REF 1,04 – 2,87. Objavljeni so rezultati klinične raziskave LDFWAR, ki je potrdila varnost kombinacije velapariba z nizkodoznim obsevanjem celega trebuha, vendar je bilo objektivnih odgovorov na zdravljenje manj kot 5%. Raziskava faze I (NCT03968406), ki vključuje bolnice z recidivnim ginekološkimi raki, je zasnovana za določitev maksimalne tolerirane doze talazopariba v kombinaciji s klasično frakcioniranim obsevanjem.

V fazi načrtovanja je randomizirana EORTC raziskava, ki bo primerjala učinkovitost standardne sistemske terapije in vzdrževalne terapije po izbiri raziskovalca z konvencionalno frakcioniranim obsevanjem s sočasno aplikacijo zaviralcev PARP pri bolnicah z recidivnim rakom jajčnikov.

Raziskave, ki bi ugotovljale varnost in učinkovitost kombinacije SBRT in zaviralcev PARP zaenkrat ne potekajo.

### **Zaključek**

Obsevanje pri zdravljenju raka jajčnikov dolgo ni imelo pomembne vloge. V zadnjih letih se je SBRT izkazala kot varna in učinkovita vrsta zdravljenja tudi pri bolnicah z recidivnim rakom jajčnikov, saj pri nezanemarljivem deležu bolnic dosežemo dober odgovor ob sprejemljivi toksičnosti. Kombinacija visoko konformnih obsevalnih tehnik kot je SBRT z zaviralci imunskih kontrolnih točk in zaviralci PARP je povzročila pomemben premik v radioterapiji, vendar so potrebne nadaljnje klinične raziskave, ki bodo opredelile optimalno zaporedje zdravljenj ter varnost in učinkovitost sočasnih shem zdravljenja.

### **Literatura**

1. Herrera FG, Irving M, Kandalaft LE, Coukos G. Rational combinations of immunotherapy with radiotherapy in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2019;20: e417 – 33.
2. Macchia G, Lazzari R, Colombo N et al. A large, Multicenter, Retrospective Study on Efficacy and Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Ovarian Cancer (MITO RT1 Study): A Collaboration of MITO, AIRO GYN and MaNGO Groups. *The Oncologist* 2020; 25: e311 – e320.
3. Levy A, Chargari C, Marabelle A, Perfettini JL, Magne N, Deutsch E. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy?. *Eur J of Cancer* 2016; 62: 36 – 45.

4. Luke JJ, Onderdonk BE, Bhave SR et al. Improved survival associated with local tumor response following multi-site radiotherapy and pembrolizumab: secondary analysis of a phase I trial *Clin Cancer Res.* 2020; 26(24): 6437 – 6444.
5. Lazzari R, Rochi S, Gandini S et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Ovarian Cancer: A Step Toward a Drug Holiday. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2018; 101(3): 650 – 660.
6. Vanneste BGL, Van Limbergen EJ, Dubois L et al. Immunotherapy as sensitizer for local radiotherapy. *Oncoimmunology* 2020; 9(1): e1832760.
7. Iorio GC, Martini S, Arcadipane F, Ricardi U, Franco P. The role of radiotherapy in epithelial ovarian cancer: a literature overview. *Medical Oncology* 2019; 36: 64 – 79.