

TERAPEVTSKI POTENCIAL IMUNOTERAPIJE IN STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA

Eva Ćirić, dr. med.

Tehnološki napredek, širša dostopnost sodobnih obsevalnih naprav in spoznanja o večji učinkovitosti hipofraktioniranega obsevanja v primerjavi s konvencionalnim so uveljavila stereotaktično obsevanje (SBRT) kot zdravljenje izbora pri nekaterih zgodnjih oblikah raka, kot tudi pri oligometastatskih ter celo polimetastatskih oblikah raka z boljšo prognozo. Pravo revolucijo v sistemskem zdravljenju raka je v zadnjem obdobju povzročila imunoterapija, predvsem zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so že v široki uporabi pri rutinskem zdravljenju številnih napredovalih vrst raka. Spoznanja o imunoloških učinkih hipofraktioniranega obsevanja kažejo na možnost sinergističnega delovanja obeh modalitet zdravljenja, kar so potrdile tudi številne predklinične raziskave.

Imunoterapija se v zadnjem obdobju vse bolj uveljavlja kot eden najpomembnejših stebrov onkološkega zdravljenja. Zdravila, ki so registrirana za klinično uporabo, spadajo v skupino zaviralcev imunskih kontrolnih točk (check point inhibitors) in so trenutno v rutinski uporabi kot monoterapija ali v kombinaciji med seboj oziroma s kemoterapijo pri zdravljenju številnih razširjenih oblik raka. Gre za monoklonska protitelesa proti nekaterim receptorjem na T-limfocitih in ligandom v tumorski stromi, kot so CTLA-4 (common T lymphocyte antigen 4), PD-1 (programmed cell death 1 receptor) in PD-L1 (programmed cell death ligand 1). Zaviralci imunskih kontrolnih točk delujejo tako, da zavirajo imunosupresivne poti v protitumorskem imunskem ciklu s končnim učinkom pojačane aktivacije imunskega sistema proti tumorskim celicam. Z njimi pri nekaterih bolnikih dosegamo globoke in dolgotrajne odgovore na zdravljenje, pri številnih drugih pa do njih sploh ne pride ali pa so kratkotrajni in nezadostni. Trenutno je tako v teku veliko raziskav, v katerih preizkušajo različne metode za povečevanje učinka imunoterapije ter kombinacije onkoloških terapij, med njimi tudi kombinacije imunoterapije z obsevanjem, tako s konvencionalno frakcionacijo kot s hipofrakcionacijami. Biološko osnovo, na kateri temelji potencial za sinergistično delovanje imunoterapije in obsevanja, predstavlja dejstvo, da obsevanje sproži imunogeno celično smrt ter aktivacijo protitumorskega imunskega sistema, ki jo z uporabo imunoterapije še povečamo. Do odgovorov na kombinirano zdravljenje tako prihaja tudi zunaj obsevalnega polja, kar imenujemo abskopalni učinek obsevanja.

IMUNOLOŠKI UČINKI OBSEVANJA

Osnovni mehanizem, preko katerega obsevanje uničuje tumorske celice, je okvara celične DNA, kar povzroči smrt celice. Ob tem je že dolgo znano, da ima pri odgovorih na obsevanje pomembno vlogo tudi bolnikov imunski sistem. Aktivacija protitumorskega imunskega sistema se sproži, ko se iz z obsevanjem poškodovanih tumorskih celic sproščajo tumorski antigeni, ki jih antigen predstavitvene celice (dendritične celice) v bezgavkah predstavijo T-limfocitom (CD8), ti pa se aktivirajo (*in situ* vakcinacija). Tako je sprožena adaptivna imunost proti tumorskim celicam, nastajajo citotoksični T-limfociti, ki po krvnih žilah potujejo do tumorskih celic in jih uničijo. Kadar je aktivacija zelo uspešna, je lahko učinek dosežen tudi pri tumorskih lezijah zunaj obsevalnega polja (abskopalni učinek), saj imunske celice po krvi potujejo po vsem telesu. V opisanem protitumorskem imunskem ciklu pa nastopajo tudi kontrolne točke, kjer potekajo različni mehanizmi za umirjanje imunskega odziva, kar vodi v toleranco imunskega sistema na tumorske celice. Obsevanje poveča izražanje nekaterih proteinov, ki sodelujejo v tem procesu. Predklinične raziskave kažejo, da je razmerje med imunostimulirajočimi in imunosupresivnimi učinki večje pri hipofraktioniranem obsevanju s 6 Gy ali več na frakcijo, pri zelo visokih dozah na frakcijo pa se spet zmanjša. Prav tako ima pri imunoloških učinkih obsevanja vlogo velikost obsevalnega polja, saj se s povečevanjem obsevalnega volumna povečuje incidenca z

obsevanjem povzročene limfopenije, ki je dokazano povezana s slabšim preživetjem bolnikov, verjetno tudi zaradi oslABLJENE protitumorske imunosti.

KOMBINACIJA STEREOTAKTIČNEGA OBSEVANJA IN ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Obsevalna tehnika SBRT, za katero so značilni manjši obsevalni volumni in visoke doze na frakcijo, se tako ponuja kot zanimiva modaliteta za kombinacije z zdravili, ki zmanjšujejo toleranco imunskega sistema na maligne celice. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so monoklonska protitelesa proti ligandom na T-limfocitih in/ali tumorskih celicah, denimo anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) in anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), in delujejo tako, da zavirajo imunosupresivne mehanizme ali, kot radi rečemo, *prostijo zavore* protitumorskega imunskega sistema. Sočasno zdravljenje z ZIKT in SBRT ima tako potencial za sinergistične učinke, ki se lahko kažejo tako z izboljšano lokalno kontrolo v obsevalnem polju kot tudi z abskopalnimi učinki.

V teku so številne raziskave kombiniranega zdravljenja tako pri obsevanjih z radikalnim namenom (denimo SBRT primarnih pljučnih tumorjev v začetnem stadiju) kot pri metastatskih oblikah različnih rakov. V tej skupini ločimo oligometastatske bolnike, pri katerih s SBRT poskušamo uničiti vse makroskopske lezije in z ZIKT izboljšati oddaljeno kontrolo bolezni, in polimetastatske bolnike, pri katerih s SBRT zgolj enega ali nekaj zasevkov poskušamo povečati učinek imunoterapije preko abskopalnega učinka. Zadržek predstavlja potencial za povečano toksičnost pri kombiniranem zdravljenju, predvsem v smislu večje incidence imunsko pogojenih (avtoimunih) vnetij, ki spadajo med znane neželene učinke ZIKT. Prvi rezultati tovrstnih kliničnih raziskav kažejo na sprejemljivo toksičnost ter veliko verjetnost izboljšanih odgovorov na kombinirano zdravljenje. Nadaljnje raziskave so tako zagotovljene in številne že v teku, čeprav ostaja še precej odprtih vprašanj glede optimalne frakcionacije in časovnega zaporedja kombiniranega zdravljenja.

LITERATURA

1. Grašič Kuhar C. Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka. *Onkologija*. 2017;21(2):6-11.
2. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e498-e509.
3. Spiotto M, Fu YX, Weichselbaum RR. The intersection of radiotherapy and immunotherapy: mechanisms and clinical implications. *Sci Immunol*. 2016;1(3):EAAG1266. doi:10.1126/sciimmunol.aag1266.
4. Spaas M, Lievens Y. Is the Combination of Immunotherapy and Radiotherapy in Non-small Cell Lung Cancer a Feasible and Effective Approach? *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:244. Published 2019 Nov 7. doi:10.3389/fmed.2019.00244.