

SINERGISTIČNI UČINEK OBSEVANJA IN ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Združevanje radioterapije z imunoterapijo, zlasti z zaviralci imunskih kontrolnih točk, predstavlja eno izmed obetavnih novih terapevtskih pristopov v onkologiji. Radioterapija lahko s sprožanjem imunogene celične smrti in preoblikovanjem tumorskega mikrookolja aktivira imunski odziv, medtem ko zaviralci imunskih kontrolnih točk zavirajo regulatorne poti, ki tumorjem omogočajo ubežanje imunskemu nadzoru. Njihova kombinacija lahko okrepi tako lokalne kot sistemske protitumorske učinke, vključno z redkim, a klinično pomembnim pojavom t. i. abskopalnega učinka. Številne predklinične in klinične raziskave so potrdile smiselnost in uspešnost kombiniranega zdravljenja z imunoradioterapijo (iRT), vendar pa optimalni pristop k zdravljenju ni dobro opredeljen. Ostajajo odprta vprašanja glede optimalnega časovnega zaporedja, izbora tarč za radioterapijo, izbire frakcionacije ter časa apliciranja zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Uvod

Radioterapija ob kirurgiji predstavlja standardno lokalno zdravljenje raka. Osnovni princip delovanja je citotoksičen s poškodbo celične DNA in s tem uničenje tumorskih celic. Tretji steber onkologije predstavlja sistemsko zdravljenje, kjer je v zadnjem desetletju velik preboj dosegla imunoterapija, še posebej zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki ciljno modulirajo interakcijo med tumorskimi celicami in citotoksičnimi T-limfociti. Kljub impresivnim rezultatom zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri določenih vrstah raka, je učinkovitost omejena na manjšino bolnikov. Eden od razlogov je nezadostna imunogenost tumorjev oz. "hladno" tumorsko mikrookolje. Ravno tukaj ima radioterapija ključno vlogo, saj poleg citotoksičnega učinka deluje tudi imunomodulatorno. Obsevanje tako sproži

sproščanje tumorskih antigenov, aktivacijo dendritičnih celic in infiltracijo CD8+ T celic. Te spremembe omogočajo preoblikovanje mikrookolja v imunsko "vroče", kar ustvarja pogoje za sinergističen učinek v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Biološke osnove sinergije

1. Delovanje radioterapije na tumorske celice

Radioterapija inducira poškodbe DNA, predvsem dvojne verižne prelome, kar vodi v apoptozo, nekrozo, ali mitotsko katastrofo tumorskih celic. Hkrati povzroča sproščanje tumorskih antigenov in molekul poškodb (DAMPs – npr. HMGB1, ATP, kalretikulin), kar spodbuja imunogeno celično smrt. Zaradi kopičenja citosolne DNA se aktivira cGAS–STING pot, ki vodi v produkcijo interferona tipa I (IFN-I), pomembnega za aktivacijo dendritičnih celic in T-celičnega odziva. To reprogramira tumorske celice, da postanejo bolj imunogeno prepoznavne (povečana ekspresija pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (MHC-I), stresnih ligandov za celice ubijalke (NK); povečana ekspresija liganda za programirano celično smrt (PD-L1) daje podlago za sinergistično delovanje z zaviralci imunskih kontrolnih točk).

2. Delovanje radioterapije na imunske celice

Radioterapija modulira več imunskih populacij. T-celicam (CD8+ in CD4+) olajša predstavitev tumorskih antigenov in aktivacijo efektorskih T-celic, poveča lahko ekspresijo zaviralnih receptorjev (npr. PD-1). Radioterapija spodbuja izražanje določenih receptorjev in migracijo dendritičnih celic v bezgavke, poveča izločanje IL-12 in s tem izboljša priming T-celic. Zaradi povečane ekspresije ligandov na tumorskih celicah se aktivirajo celice ubijalke (NK), s čimer iRT okrepi njihovo toksičnost. V določenih pogojih radioterapija spodbuja izražanje protitumorskega fenotipa tumorsko asociiranih nevtrofilcev (TAM), po drugi strani pa lahko deluje imunosupresivno s polarizacijo antitumorskega tipa TAM, zaviranja NK in T-celic in rekrutacijo mieloidnih zaviralnih celic (MDSC) in regulatornih T-celic (Treg) v tumor. To je lahko povezano s slabšim izidom in odpornostjo na terapijo.

3. Delovanje iRT na stromo

Radioterapija vpliva tudi na stromalne celice, zlasti na fibroblaste. Povzroči njihovo senescenco in posledično sproščanje citokinov, ki spremenijo angiogenezo in imunski odziv. V določenih pogojih lahko deluje odziv tudi imunosupresivno. Radioterapija direktno vpliva na vaskularno prepustnost in olajša dostop imunskih celic v tumor.

4. Preoblikovanje tumorskega mikrookolja

Radioterapija spodbuja izraženost MHC I in stresnih ligandov, povečuje vaskularno permeabilnost in olajša infiltracijo T-celic. Povzroča epigenetske in metabolne spremembe v tumorskih in imunskih celicah ter aktivira signalne poti za spodbujanje imunskega odziva. S tem ima iRT ima sposobnost "ogreti" t. i. imunsko hladne tumorje. Rezultat je večja imunogenost tumorja in učinkovitejša predstavitev antigenov, kar je temelj za odziv na imunsko zdravljenje.

5. Imunosupresivni učinki iRT

Kljub potencialno stimulativnim učinkom ima iRT tudi zaviralne vplive, saj lahko rekrutira Treg in MDCS celice v tumor in zavre imunski odziv. Radioterapija povečuje ekspresijo PD-L1 na tumorskih celicah in tumorskem mikrookolu, kar zmanjšuje aktivnost CD8+ T-celic, če ni sočasne blokade z anti-PD(L)1 terapijo. Tudi izločanje TGF- β in IL-10 spodbuja razvoj imunosupresivnega mikrookolja. Ti učinki predstavljajo podlago višje učinkovitosti kombiniranega zdravljenja iRT.

Predklinične raziskave iRT

V modelih malignega melanoma so že zgodnje študije pokazale, da radioterapija poveča izraženost PD-L1 na tumorskih celicah, kar omogoča večjo učinkovitost anti-PD(L)-1 terapije. V murinskem modelu 4T1 raka dojke je kombinacija radioterapije in anti-CTLA-4 pripeljala do povečanja CD8+ T-celic v tumorju ter do zaviranja rasti tudi neobsevanih metastaz, kar potrjuje mehanizem t. i. abskopalnega učinka.

Poleg tega so raziskave pokazale, da obsevanje lahko povzroči sistemsko sprožen celični odziv preko aktivacije cGAS-STING signalne poti, zlasti ob uporabi frakcioniranih shem (npr. 3×8 Gy), medtem ko visoki enkratni odmerki lahko inducirajo ekspresijo TREX1 in s tem zavrejo imunostimulacijo.

Drugi modeli so pokazali, da radioterapija izboljša predstavitev tumorskih neoantigenov in infiltracijo CD103+ dendritičnih celic, ki so ključne za priming CD8+ T-celic. Ugotovljeno je bilo tudi, da radioterapija povečuje izraženost MHC I in kostimulacijskih molekul na tumorskih celicah, kar povečuje njihovo prepoznavnost za imunski sistem.

Ti podatki so postavili osnovo za nadaljnje klinične raziskave.

Klinične raziskave uporabe iRT

Več pomembnih kliničnih študij je že potrdilo klinični potencial kombinacije radioterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri različnih vrstah raka. Ena

izmed najbolj vplivnih je bila študija PACIFIC, ki je pokazala, da adjuvantna uporaba durvalumaba (anti-PD-L1) po zaključeni kemoradioterapiji pri bolnikih s stadijem III nedrobnoceličnega pljučnega raka znatno izboljša preživetje brez napredovanja bolezni in celostno preživetje v primerjavi s placebom. Petletno celostno preživetje je bilo 43 % v skupini z durvalumabom v primerjavi s 33 % v skupini s placebom.

Študija CheckMate-577 je proučevala uporabo adjuvantnega nivolumaba (anti-PD-1) po trimodalnem zdravljenju (kemoradioterapija in resekcija) pri bolnikih z rakom požiralnika in gastroesofagealnega (GE) prehoda. Rezultati so pokazali skoraj podvojitev medianega preživetja brez bolezni (22,4 meseca v primerjavi z 11 meseci pri placebu).

Raziskave o sočasni aplikaciji zaviralcev imunskih kontrolnih točk z radioterapijo so bile manj uspešne. Študija JAVELIN Head and Neck 100, ki je testirala dodatno avelumab pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom glave in vratu, ni pokazala statistično pomembne koristi v primerjavi s standardno kemoradioterapijo. Podobno tudi študija PembroRad, ki je primerjala pembrolizumab + RT proti cetuksimab + RT, ni pokazala bistvenih razlik v preživetju ali lokalni kontroli bolezni. Negativna je bila tudi PACIFIC 2, ki je testirala durvalumab proti placebu sočasno z radiokemoterapijo pri NDRP. Nasprotno pa je bila uspešna raziskava KEYNOTE A-18, kjer so s sočasno in dopolnilno uporabo pembrolizumaba ob radikalni radiokemoterapiji izboljšali 2-letno preživetje brez bolezni za 11 % pri visokorizičnem lokalno napredovalem raku materničnega vratu (2-letno preživetje brez napredovanja bolezni 68 % pembro proti 57 % v placebo skupini).

Eden prvih dokazov o možnem sinergističnem delovanju zaviralcev imunskih kontrolnih točk in radioterapije pri bolnikih z razsejano boleznijo je dodatna analiza KEYNOTE-001, ki je dokazala varnost in učinkovitost pembrolizumaba pri bolniki z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Bolniki, ki so predhodno prejeli radioterapijo (zlasti torakalno), so imeli daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celostno preživetje v primerjavi s tistimi brez radioterapije (mCP 10,7 m vs. 5,3 m). Prva prospektivna randomizirana raziskava PEMBRO-RT je s SBRT 3 x 8 Gy izboljšala objektivni odziv v primerjavi z neobsevanimi bolniki (36 % v iRT skupini proti 18 %). Ob tem so v skupni analizi s skupino MD Anderson poročali o daljšem preživetju brez napredovanja bolezni in celostnem preživetju v skupni obsevanih bolnikov. Z daljšim sledenjem so prikazali, da iRT ne samo poveča verjetnost začetnega odziva, temveč tudi trajanje odziva, kar nakazuje na potencial imunskega spomina.

Pomembno področje raziskovanja iRT poteka na področju oligometastatske bolezni, kjer ima obsevanje primarnega tumorja in/ali zasevkov ob zdravljenju z zaviralci

imunskih kontrolnih točk potencial izboljšanja objektivnega odziva in podaljšanje preživetja. Te učinke so opazovali pri nedrobnoceličnem pljučnem raku, ledvičnem raku, raku prostate, debelega črevesa, glioblastomu in malignem melanomu.

Možni dejavniki vpliva na izid zdravljenja z iRT

Rezultati kliničnih raziskav kažejo, da je časovno usklajevanje radioterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk ključnega pomena. Adjuvantna uporaba zaviralcev imunskih kontrolnih točk po radioterapiji se zdi bolj učinkovita kot sočasno dajanje, verjetno zato, ker obsevanje zmanjša tumorsko maso in zmanjša imunosupresivno mikrookolje, kar omogoča boljše delovanje zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Poleg časovne umestitve imunoterapevtika je pomemben tudi ciljni volumen radioterapije. Predklinični podatki kažejo, da obsevanje limfnih drenažnih področij lahko zavira antitumorski imunski odziv, saj so ta področja ključna za aktivacijo T-celic. Klinične študije sedaj raziskujejo radioterapijo, usmerjeno zgolj v primarni tumor, z namenom ohranitve imunološke funkcije bezgavk.

Ključen vpliv na imunomodulatorni učinek ima lahko tudi izbor frakcionacije. Nekatere študije kažejo, da stereotaktično obsevanje (npr. 3×8 Gy) povzroči večji imunski odziv kot konvencionalna frakcionirana radioterapija, saj obdrži aktivacijo poti cGAS-STING in prepreči indukcijo encimov, ki razgrajuje citosolno DNA.

Nadaljnje klinične raziskave so usmerjene v različne kombinacije časovne umestitve, frakcionacije in določitve tarče za širok spekter malignomov, vključno z glioblastomom, ledvičnim rakom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom in melanomom. Skupni cilj teh študij je identificirati optimalne pogoje za čim večji sinergistični učinek in čim manjšo toksičnost.

Toksičnost in varnost

Sočasno delovanje zaviralcev imunskih kontrolnih točk in radioterapije lahko poveča pojavnost nekaterih toksičnosti, še posebej imunsko posredovanih zapletov. Najpogostejše poročane toksičnosti so pneumonitis, dermatitis, kolitis, endokrinopatije in hepatitis.

V študiji PACIFIC je bil pneumonitis opažen pri približno 3 % bolnikov, čeprav je bila večina primerov bila nizke stopnje. Pri sočasni radiokemoterapiji in pembroluzumabu nedrobnoceličnega pljučnega raka v KEYNOTE-799 je bila stopnja $G \geq 3$ pneumonitisa 8 %, kar je višje kot pri dopolnilni terapiji. V študiji CheckMate-

577 je bila stopnja resnih toksičnosti ($G \geq 3$) nižja od 15 %, kar potrjuje sprejemljivo varnostno sliko sekvenčne terapije.

Posebno previdnost zahteva iRT v kombinaciji z dvojnimi zaviralci imunskih kontrolnih točk. Kljub visoki verjetnosti akutne toksičnosti v kombinaciji z konvencionalnim obsevanjem pa je toksičnost $G \geq 3$ v kombinaciji s SBRT nižja (pneumonitis $G \geq 3$ 6 %).

Zaključek

Sinergistični učinek radioterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk predstavlja eno izmed zelo obetavnih novih strategij v onkologiji. Ključ do uspeha je v razumevanju molekularnih mehanizmov, optimizaciji shem zdravljenja in izboru bolnikov. Nadaljnje klinične raziskave ter opredelitev prediktivnih biomarkerjev bodo igrali ključno vlogo pri uporabi kombiniranega zdravljenja v prihodnje.

Literatura

1. Dagar G, Gupta A, Shankar A, Chauhan R, Macha MA, Bhat AA, et al. The future of cancer treatment: combining radiotherapy with immunotherapy. *Front Mol Biosci* 2024;11. doi:10.3389/fmolb.2024.1409300.
2. Rajeev-Kumar G, Pitroda SP. Synergizing radiotherapy and immunotherapy: Current challenges and strategies for optimization. *Neoplasia (United States)* 2023;36. doi:10.1016/j.neo.2022.100867.
3. Morris ZS, Demaria S, Monjazeb AM, Formenti SC, Weichselbaum RR, Welsh J, et al. Proceedings of the National Cancer Institute Workshop on combining immunotherapy with radiotherapy: challenges and opportunities for clinical translation. *Lancet Oncol* 2025;26:e152–70. doi:10.1016/S1470-2045(24)00656-9.
4. Wisdom AJ, Barker CA, Chang JY, Demaria S, Formenti S, Grassberger C, et al. The Next Chapter in Immunotherapy and Radiation Combination Therapy: Cancer-Specific Perspectives. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;118:1404–21. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.12.046.
5. Yu S, Wang Y, He P, Shao B, Liu F, Xiang Z, et al. Effective Combinations of Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment. *Front Oncol* 2022;12:809304. doi:10.3389/fonc.2022.809304.

6. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024;403:1341–50. doi:10.1016/S0140-6736(24)00317-9.