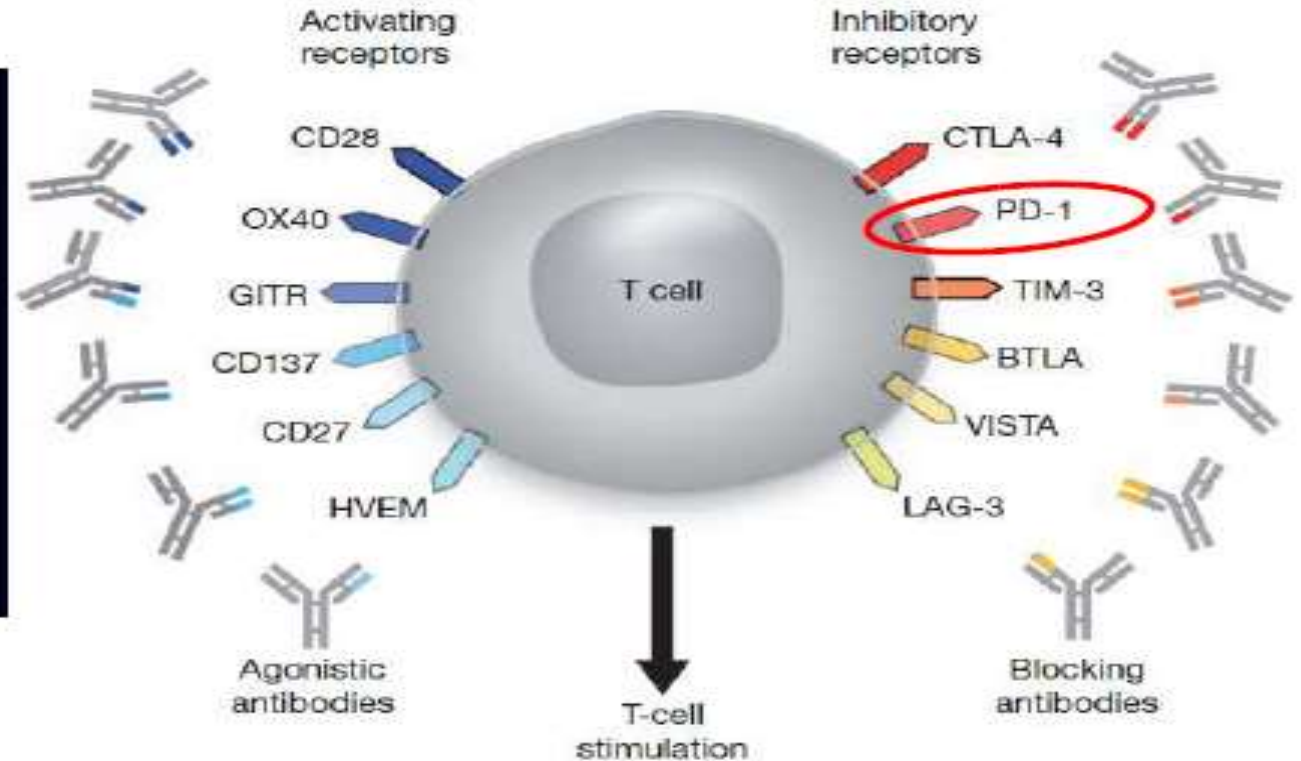
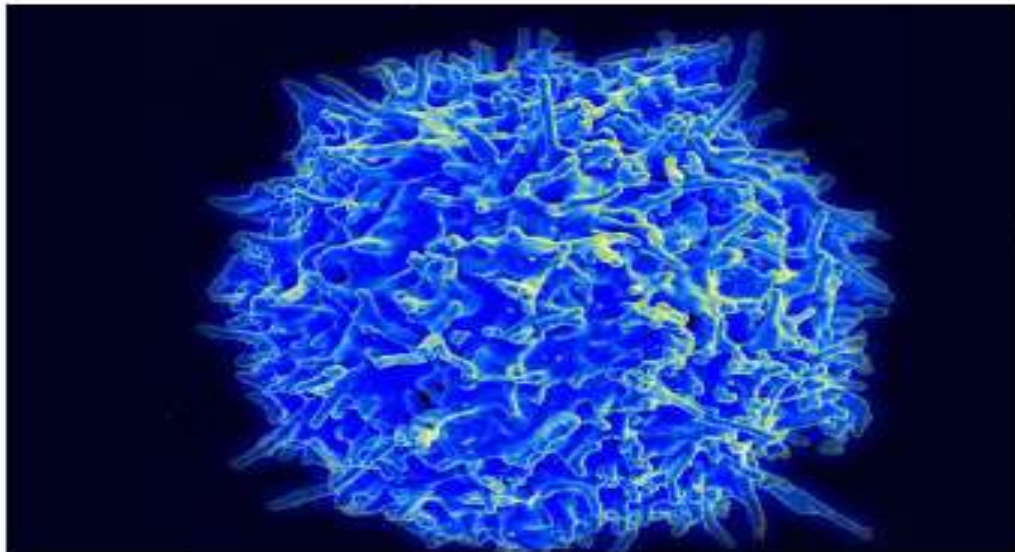


# I.O + RT: optimální kombinace

T. Svoboda

# Léčebná odpověď může být omezená, krátká ...

Jedním z dalších inhibičních receptorů na povrchu T-buněk je PD-1 (programmed-death-1) receptor



# Totéž platí pro samostatnou RT

- ▶ Řada nádorů je hodně rezistentních, i když mohou být radiokurabilní
- ▶ Velká část TU bb. může být v klidové fázi, standardní frakcionace nestačí
- ▶ Nádory velkého rozsahu nebo heterogenní jsou problémem
- ▶ Někdy je onemocnění již diseminované = otázka indikace RT jako takové
- ▶ Nutno zvážit jakoukoliv potenciaci efektu



**SLEDOVANÉ PÁSMO  
SE ZDROJI  
IONIZAČNÍHO ZÁŘENÍ**

# Odůvodnění: protiklady se co...?

## ▶ I.O

- ▶ systémové
- ▶ celková, všechny systémy
- ▶ imunokompetentní bb., Ag, proteiny
- ▶ snížení odpovědi?
- ▶ není závislost
- ▶ RT sníží množství TU, rozpadem bb.
- ▶ uvolní Ag, zprůchodní HEB...
- ▶

působení

toxicita

oblast zájmu

velikost TU

počet lézí

kombinace

## RT

lokální

dle lokalizace TV

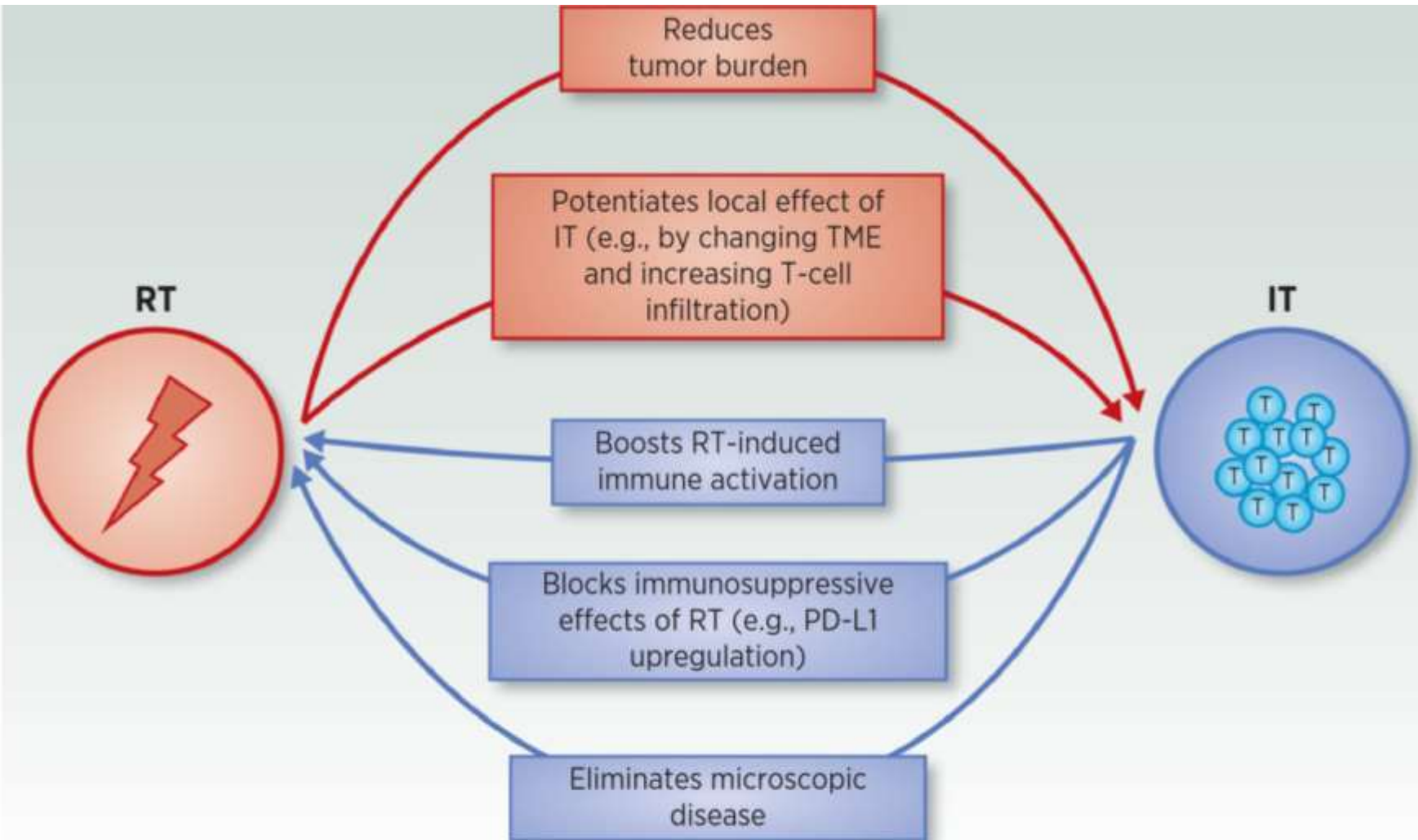
nádor

s IMRT nebývá problémem

potíže s velikostí TV, toxicitou

I.O potencuje efekt v dalších lok.

přechod z reverzibility (subletální poškození) a trvání léč. odpovědi



Radioterapie může potencovat účinek imunoterapie a naopak, imunoterapie může navýšit účinek radioterapie.

**Figure 1.**

Mechanisms of cooperation between radiotherapy (RT) and immunotherapy (IT). Red arrows indicate ways RT can help IT achieve greater overall tumor control; blue arrows show ways IT can help RT with the same goal. TME, tumor microenvironment.



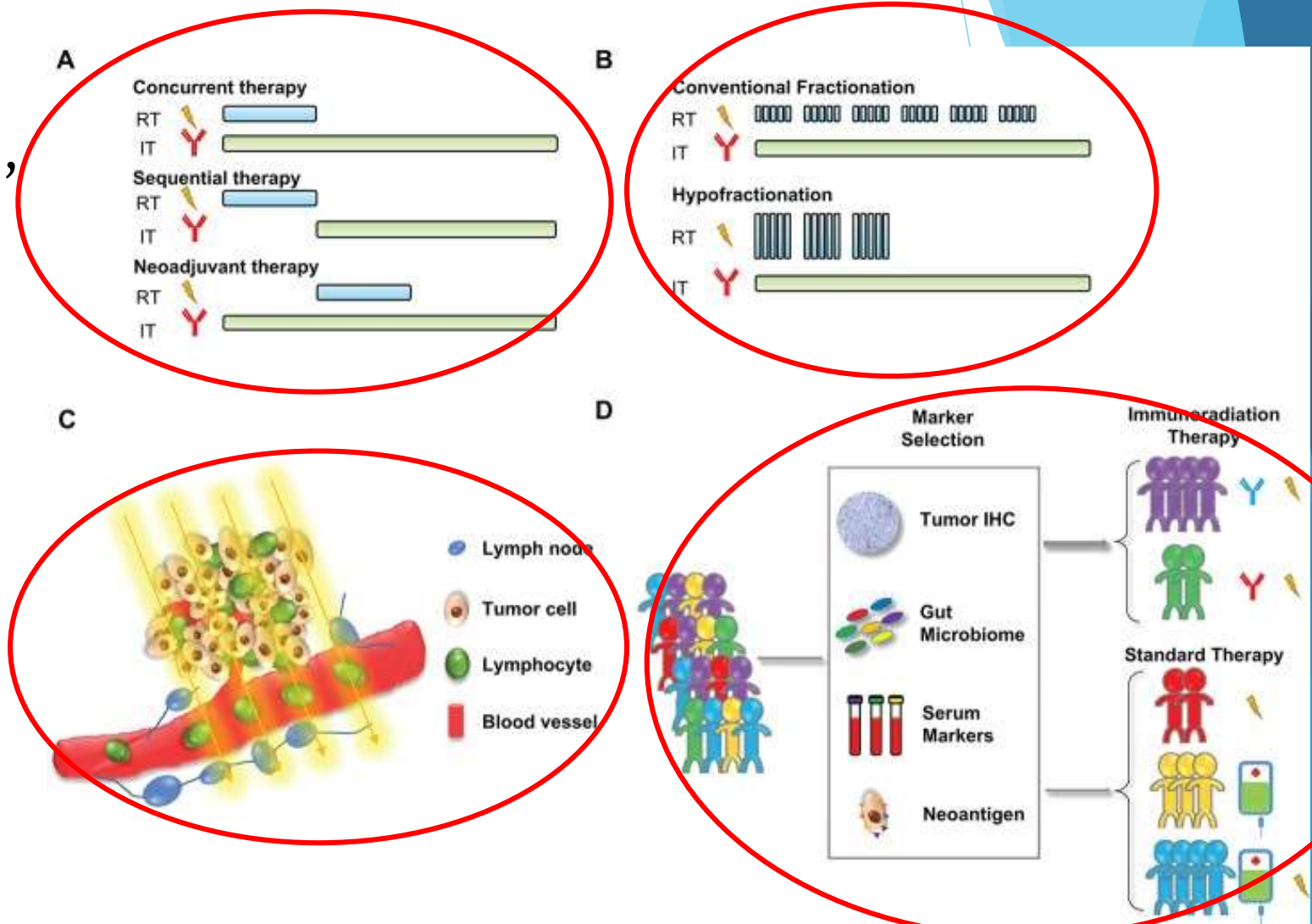
# Současné výzvy v kombinaci RT a imunoterapie

(A) časová optimalizace:  
současná aplikace, sekvenční,  
neoadjuvantní (indukční)

(B) dávková optimalizace:  
konvenční frakcionace,  
hypofrakcionace

(C) snížení radiačně  
indukované toxicity na  
podkladě cirkulujících a TIL

(D) výběr imunoradioterapie  
nebo standardní terapie na  
podkladě prediktivních  
biomarkerů



# RT aktivuje imunitní systém hostitele

Krok 1. Uvolňování  
neoantigenů

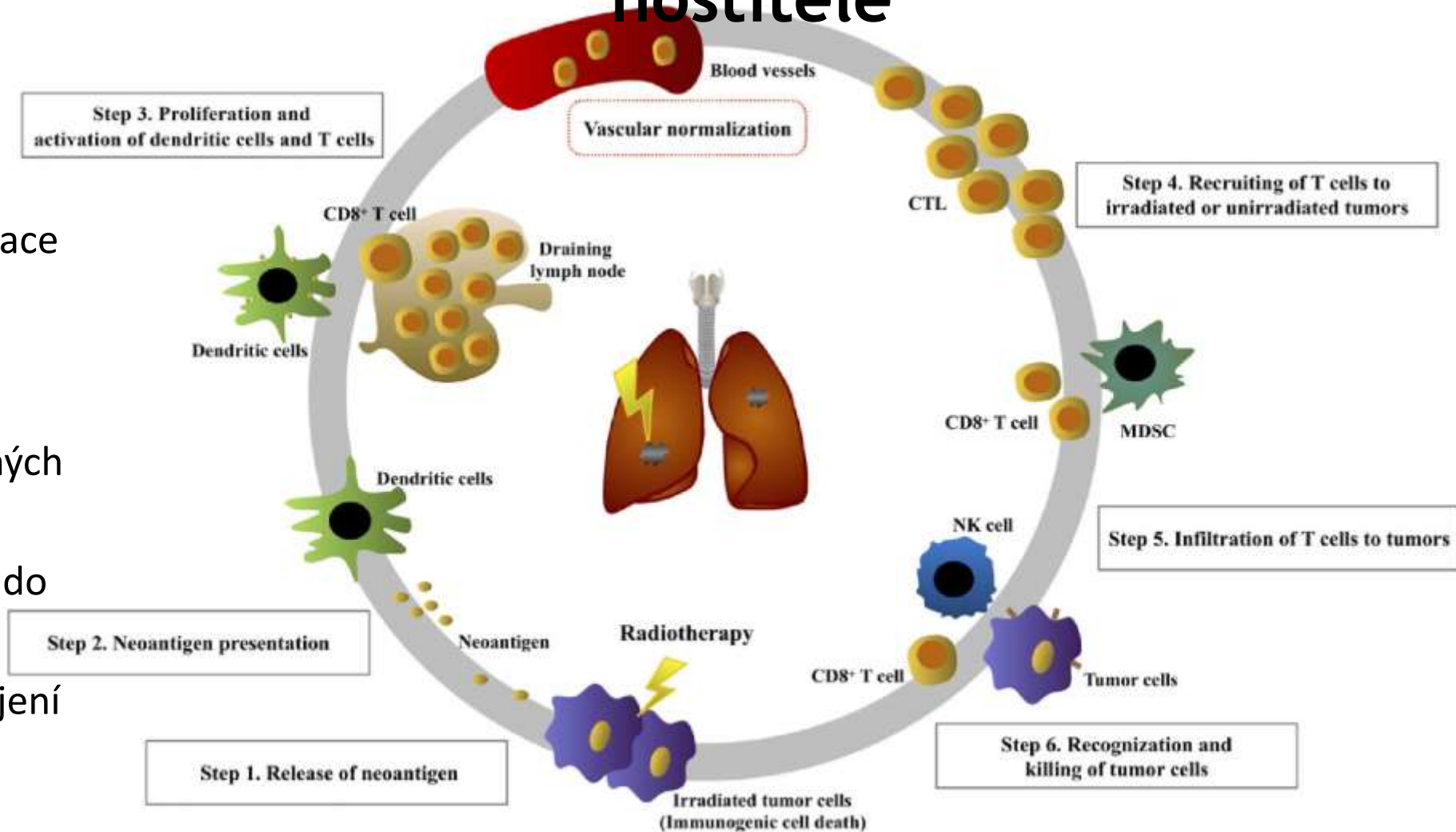
Krok 2. Neoantigenová  
prezentace

Krok 3. Proliferace a aktivace  
dendritických buněk a T  
buněk

Krok 4. Nábor T buněk do  
ozářených nebo neozářených  
nádorů

Krok 5. Infiltrace T buněk do  
nádorů

Krok 6. Rozpoznání a zabíjení  
nádorových buněk



Yang H et al. Synergistic effect of immunotherapy and radiotherapy in non-small cell lung cancer: current clinical trials and prospective challenges. *Precision Clinical Medicine*, 2(1), 2019, 57-70

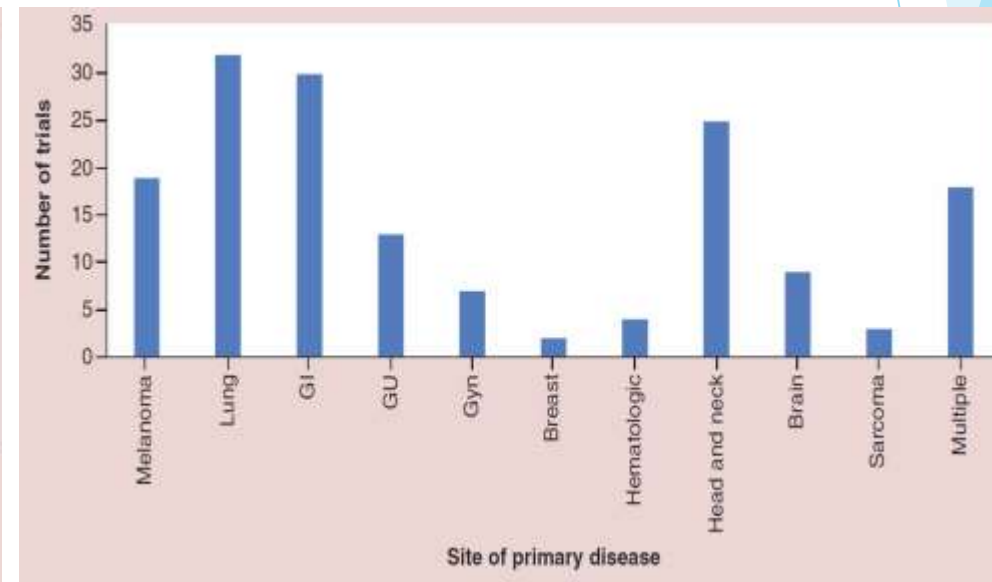
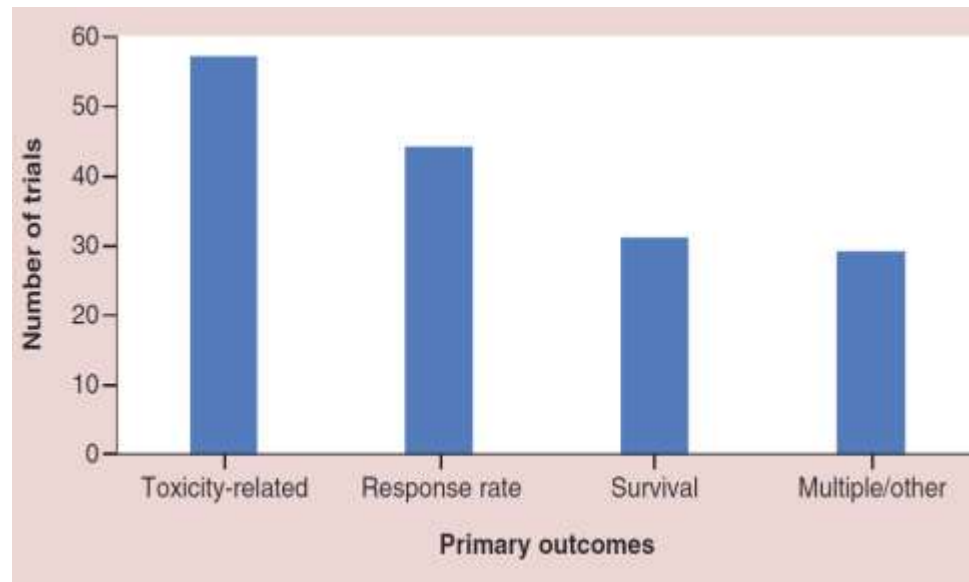
## Immunotherapy

Overview of ongoing clinical trials  
investigating combined radiotherapy  
and immunotherapy

Taylor R Cushman<sup>1</sup>, Mauricio S Caetano<sup>1</sup>, James W Welsh<sup>1</sup> & Vivek Verma<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA  
<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA  
\*Author for correspondence: Tel: +1 402 552 3844; Fax: +1 402 552 3013; ewe6333@gmail.com



# Velké množství probíhajících randomizovaných studií kombinujících RT a imunoterapii





## Každá metoda má nežádoucí účinky

- ▶ U RT je známe, závisí na ozařovacích podmínkách, vč. velikosti a lokalizace cílového objemu vztahu k OAR...
- ▶ U kombinace s CHT toxicita již problematická, často nelze minim. 1 metodu dokončit dle plánu
- ▶ Navíc se často u RT i CHT překrývají, tudíž se sčítají či násobí
- ▶ U imunoterapie již máme dlouhé zkušenosti, většina toxicity je zcela odlišná, tudíž nepotencuje potíže po RT
- ▶ Narůstající zájem o abskopální efekt, který je oběma metodami potencován, v případě RT je iniciován přímým i nepřímým poškozením DNA zářením

# Léčebné souvislosti kombinace s RT

## Kombinace I-O a RT:

### ► *Jaký je mechanistický základ pro kombinaci I-O a radioterapie?*

- Kombinace zvyšuje abskopální odpověď - imunitně-mediovanou odpověď na RT vyvolaných nádorovými bb. ve vzdálených oblastech [1,2]
- Radiace indukuje poškození tumoru, uvolňování antigenů a signálů ohrožení. Ty mohou zvýšit lokální a vzdálenou antitumorosní imunitní odpověď vyvolanou I-O terapií; podporují priming a aktivaci cytotoxických T bb.; zvyšují antitumorosní diversitu T-bb. Jejich modulace I-O terapií může rovněž vést k získání dalších imunitních bb. a vytvářet trvalou imunitní odpověď na radioterapii [2,3,4,5]
- Ionizující záření může zvyšovat expresi PD-L1 na nádorových bb. a zvrátit získanou rezistenci k anti-PD-1 terapii omezením vyčerpání T-bb. [4]

### ► *Jaká jsou rizika kombinace I-O terapie a záření?*

- Potenciální zvýšení IMAR vlivem zářením uvolněných nádorově-specifických i nespecifických antigenů [1]

### ► *Jaké máme informace ohledně optimální sekvence I-O a radioterapie?*

- Současně podávaná kombinovaná terapie je nejspíše spojena se zlepšeným přežitím i účinností proti terapii sekvenční [6,7]
- Optimální načasování se zdá být specifické podle typu nádoru a I-O léčby [3]
- U nemocných s MBL a meta v mozku vede současná I-O terapie a SRS (během 4 týdnů) k signifikantně větší redukci objemu mozkových lézí proti léčbě podávané bez souběhu; nebyl zjištěn rozdíl mezi zařazením v sekvenci I-O-SRS vs SRS-I-O [7]
  - Medián procentuální redukce objemu mozkových meta byl signifikantně větší při SRS plus anti-PD-1 therapy, než při anti-CTLA-4 therapy [ ]
  - Při použití obou - anti-PD-1 a anti-CTLA-4 byl výsledný mOS 9.0 měs. u nekonkomitantního vs 19.1 měs. u konkomitantního podání [ ]

## Guidelines on combination therapy with radiation:

- Both BMS [8] and NCCN [9] guidelines consider the use of I-O therapy in combination with radiation/radiotherapy to be investigational
- BMS has provided a document with information regarding radiation with I-O therapy [8]
- Consensus guidelines ASCO, SITC and ESMO do not provide recommendations on patients treated with radiation while on I-O therapy [10,11,12]

# Máme mít obavy z toxicity kombinace I-O a RT?

- ▶ Žádná data nesevčdí pro navýšení toxicity proti oběma metodám jednotlivě
- ▶ Obě metody mají toxicitu odlišnou, tudíž se nekumuluje
- ▶ Jako nejvhodnější se jeví hypofrakcionované režimy, event. SBRT či SRS, kde je velký tlak na plánování a dokonalou verifikaci (IGRT), což snižuje toxicitu redukcí zatížení OAR
- ▶ Na rozdíl od konkomitantní CHT většina nemocných obě metody dokončí, vč. maintenance
- ▶ Proti závažnější toxicitě hovoří i výrazný benefit v přežití s udržením QoL
- ▶ Kombinovaná léčba nebývá přerušována pro NÚ, častějším důvodem je PD
- ▶ Rovněž narůstající uplatnění kombinace ve stran toxicity problematických oblastech - nádory mozku, H+N, plic apod.
- ▶ Combo je velmi perspektivní - v probíhajících a plánovaných studiích naopak nahrazuje CHT, ale i chirurgii