

A gliómák immunterápiájának nehézségei és reményei

MANGEL LÁSZLÓ¹, NAJBAUER JÓZSEF², KAJTÁR BÉLA³, PONGRÁCZ JUDIT ERZSÉBET⁴

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, ¹Onkoterápiás Intézet, ²Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, ³Pathológiai Intézet, ⁴Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészi Biotechnológia Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Prof. Dr. Mangel László, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, 7624, Pécs, Édesanyák útja 17. Tel.: 72/536-080, e-mail: mangel.laszlo@pte.hu

Közlésre érkezett:

2019. augusztus 27.

Elfogadva:

2019. augusztus 30.

Az immunterápia elmúlt évtizedbeli látványos térnyerése ellenére a leggyakoribb primer idegrendszeri daganatok, a malignus gliómák esetében még nem változott meg a konvencionális onkoterápiás ellátás. Az immunterápia klinikai alkalmazásának eddigi kudarca talán leginkább az eredendő immunosuppresszív mikrokörnyezeti tényezőknek és az extrém tumorheterogenitásnak tudható be, de ebben a bizonytalanságban szerepet játszhat a vér-agy gát védő szerepe, agydaganatok esetében a szteroidok rutinszerű alkalmazása, és az idegrendszeri metszeti képalkotás sokszor igen bonyolult értékelhetősége is. Mindezekon túlmenően, a jelenleg ismert biomarkerek (PD-L1- és mismatch repair státusz, tumormutációs terheltség) gliómáknál szintén minimális immunogenitást jelző értékeket mutatnak. Pedig már bizonyos biztató klinikai eredmények ismertek malignus gliómák esetében is, mind az immunellenőrzőpont-gátlók, mind más immunterápiás modalitások (vírusalapú terápia, tumorvakcinák, adoptív T-sejt-terápia) esetében, illetve az immunterápia konvencionális kezelésekkkel való kombinálásával. Összegezve elmondható, hogy bár az idegrendszer már nem tartható abszolút mértékben „immunológiai szentélynek”, és már vannak biztató kutatási és klinikai eredmények, a malignus gliómák immunkezelésének rutinszerű klinikai alkalmazása még várat magára. *Magy Onkol* 63:217-223, 2019

Despite the spectacular development of clinical immunotherapy (IT) in the last decade, the regular treatment approaches for the most common central nervous system (CNS) tumors, the malignant gliomas (MGs) has not changed yet. The most important pitfalls of the routine application of immunotherapy can be imputed to the special and originally immunosuppressed microenvironment and the extreme heterogeneity of MGs, however the defensive role of the blood-brain barrier, the general usage of steroids and the difficulties in the evaluation of brain images can also play a role in these types of difficulties. Additionally, in the case of MGs, well-accepted IT biomarker assays (PD-L1 positivity, mismatch repair deficiencies, tumor mutation burden, etc.) generally reveal only minimal levels of immunogen activities. Nevertheless, there are some promising results with the utilization of checkpoint inhibitors and other IT modalities (such as virus-based therapies, tumor vaccines, adoptive T cell therapies) and with the combination of conventional oncotherapy methods in case of CNS malignancies, as well. In conclusion, although the CNS is not any more considered as an “immunological sanctuary” and despite some encouraging experimental and clinical results in CNS oncotherapy, the routine application of IT in case of MGs is still awaited.

Kulcsszavak: glióma, immunterápia, immunosuppresszió, mikrokörnyezet

*Mangel L, Najbauer J, Kajtár B, Pongrácz JE. Difficulties and prospects in the immunotherapy of gliomas. *Magy Onkol* 63:217-223, 2019*

Keywords: glioma, immunotherapy, immunosuppression, microenvironment

Rövidítések:

BCNU: bisz-kloro-etil-nitrozourea, **CAR:** kiméra antigénreceptor, **ICI:** immunellenőrzőpont-gátló (Immune checkpoint inhibitor), **DC:** dendritikus sejt, **EGFR:** epidermális növekedési faktor receptor, **GBM:** glioblastoma multiforme, **IDH:** izocitrát-dehidrogenáz, **IDO:** indolamin 2,3-dioxigenáz, **iRANO:** Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology, **IT:** immunterápia, **KIR:** központi idegrendszer, **MDSC:** mieloid eredetű szuppresszor sejt, **MGMT:** metilguanin-metiltransferáz, **MHC:** fő hisztokompatibilitási komplex, **MMR:** mismatch repair, **MSI:** mikroszatellita-instabil, **NK:** natural killer, **PD-1:** programmed death 1, **PD-L1:** PD-ligand 1, **TAA:** tumorasszociált antigén, **TGF:** transzformáló növekedési faktor, **TMB:** tumormutációs terhelés (tumor mutation burden), **TMZ:** temozolamid

BEVEZETÉS

Az onkoterápia elmúlt évekbeli fejlődésének minden kétséget kizáróan az immunterápia (IT) mindennapos klinikai gyakorlatban történő megjelenése adta a legnagyobb lendületet (1, 2). Számos daganattípus és több, előrehaladott daganatos betegség esetében már akár gyógyító jellegű terápiás modalitásról beszélhetünk, és például melanóma esetében már az IT adjuváns alkalmazása is várhatóan a mindennapok részévé fog válni. E mindenképpen pozitív klinikai eredmények és példák birtokában érthető, hogy az eddig csak minimális terápiás eredményekkel kezelhető vagy éppen terápiarezisztensnek tartott tumorerő esetében is az az elvárás jelent meg, hogy az IT alkalmazása majd az ilyen kórképeknél is jelentős előrelépést fog hozni. E daganattípusok egyike, a központi idegrendszer (KIR) leggyakrabban előforduló primer daganatai, a malignus gliómák, és ezen belül is elsősorban a glioblastoma multiforme (GBM). Az utóbbi betegségcsoportban sajnos az elmúlt évtizedben érdemi előrelépést nem tettünk a gyógyítási eredmények javításában. Persze számtalan kutatás, klinikai vizsgálat van folyamatban, de jelenleg még nem mondható el, hogy magas szintű evidenciával bír, a mindennapos gyakorlatot megváltoztató, új immunterápiás (vagy más onkoterápiás) kezelési stratégia jelent volna meg a GBM gyógyításában. Pedig az egyértelműen pozitív klinikai vizsgálatok hiánya és a KIR speciális immunológiai státusza arra sarkallja a kutatókat és a klinikai vizsgálatok összeállítóit, hogy ne csak a legtöbb daganat esetében egyértelműen hatékony immunellenőrzőpont-gátlókat (immune checkpoint inhibitors, ICI), hanem számtalan más immunterápiás modalitást is vizsgálat alá vonjanak. Persze több közismert, és újonnan feltárt oka is van az eddigi terápiás eredménytelenségnek. Összefoglalóan úgy jellemezhető, hogy a KIR különleges immunosuppresszív státusszal, továbbá egy speciális védőrendszerrel (vér-agy gát) bír, és ahogy régebben leginkább szokták jellemezni, „immunológiai szentélynek” tekinthető.

A jelen munkában szeretnénk összefoglalni az ismereteket azon faktorokról, amelyek megnehezítik az immunrendszer „megfelelő” működését a központi idegrendszerben, ezzel akadályozva a terápiás hatékonyságot, és röviden próbáljuk

rendszerezni az eddigi eredményeket és az alternatív immunterápiás módszereket. Természetesen kikerülhetetlen, hogy röviden ismertessük az idegrendszer és az immunrendszer alapvető kölcsönhatásait, az egyes részt vevő sejtes és nem sejtes elemeket, azaz az immuno-neuro-onkológia elméleti alapjait. A jelen összefoglaló mégis elsősorban a klinikus kollégáknak próbál alapvető ismeretanyagot szolgáltatni.

A GLIÓMÁK, ILLETVE A GLIOBLASZTÓMA JELEN GYÓGYÍTÁSI ALGORITMUSA

A gliómák a központi idegrendszeri elsődleges daganatok kb. kétharmadát teszik ki, standard ellátásuk alig változott az elmúlt egy évtizedben, a terápiás palettában mindössze a magas rizikójú diffúz low-grade gliómák adjuváns kemoterápiás (PCV protokoll szerinti vagy temozolamid- [TMZ] alapú) kezelésének rutinná válása jelentett változást (3). A leggyakoribb variáns, a GBM kezelése 15 éve gyakorlatilag változatlan, megfelelő állapotú betegeknél a kezelés bázisa a posztoperatív, temozolamid alapú radio-kemoterápiás ellátás (4, 5). S bár a betegség molekuláris patológiájáról és prognosztikájáról (ld. IDH-mutáció, EGFR-amplifikáció vagy MGMT-metiláció) egyre többet tudunk, mégis a standard terápiás algoritmus még nem változott. (A jelen munkában is, bár többször gliómákra hivatkozunk, elsősorban a GBM ellátásának a kutatásáról lesz szó.) Anaplasztikus gliómák esetében egyelőre a szekvenciális besugárzás és kemoterápia adása javasolt (6). Relapszus esetén válogatott esetekben ismételt műtét, sztereotaxiás reirradiáció, alternatív kemoterápia (pl. BCNU), vagy leggyakrabban bevacicumabkezelés jöhet szóba (7). Mindezekből kiviláglik, hogy a terápiás paletta egyértelműen fejlődött a két-három évtizeddel korábbi lehetőségekhez képest, mégis sokszor szembesülünk korai és terápiarezisztens kiújulással, és GBM esetében a medián teljes túlélési idő még most sem haladja meg a másfél évet (8). Ezért is szükségszerű új kezelési modalitások kialakítása, és ezért várják nagyon a neuroonkológiával foglalkozó szakemberek az immunterápia első valós klinikai eredményeit.

A KÖZPONTI IDEGRENDSZER MINT IMMUNOLÓGIAI SZENTÉLY

A KIR speciális immunológiai státusza több évtizede ismert tény, sokszor a mai napig a szakirodalom immunológiai szentélynek („immunological sanctuary”) tekinti az idegrendszert, a keringéstől elkülönítő vér-agy gát rendszer, a konvencionális nyirokutak hiánya és a sajátos védekező szerepű sejtalkotók miatt. Bár az utóbbi évek kutatásai ezt a helyzetet árnyalni látszanak, hiszen létezik erélyes immunválasz a KIR-ben is, az egészséges vér-agy gát rendszeren át is bejutnak immunsejtek az agyállományba, létezik sajátos elkülönült nyirokkeringés, mégis az elmondható, hogy a gliómák esetében, illetve azok mikro környezetében immunosuppresszív állapotról kell beszélnünk (9). Mindenesetre ezek a tényezők, vagy éppen az agydaganatok esetében gyakran alkalmazott szteroidkezelés megnehezíthetik az IT hatékonyságát vagy

éppen a mellékhatások sikeres menedzselését. A következő részekben a KIR speciális immunológiai státuszát, illetve az IT kivitelezését megnehezítő tényezőket foglaljuk össze.

A vér-agy gát védő szerepe

A vér-agy gát az agyi kapillárisok, illetve az endotélsejtek szorosán záródó („tight junction”) kapcsolata, amely egy kettős bazális membránt alkot a periciták és a környező gliasejtek nyúlványaival összekapcsolódva. Ez egy fizikális és funkcionális szűrő gát, amely az idegrendszer természetes elsődleges védelmi rendszerét jelenti, ezáltal óva az agyállományt a keringéssel esetlegesen oda jutó különböző noxáktól, kórokozóktól, toxinoktól, gyógyszerektől vagy egyéb makromolekuláktól (10). Természetes, hogy ez a védelmi rendszer bizonyos értelemben gátat szab a saját immunrendszer sejtjes vagy nem sejtjes alkotóinak az idegrendszerbe való akadály nélküli bejutásával szemben, talán ennek is betudhatóan alacsony a limfociták száma a KIR-ben. Persze léteznek elkerülő utak, az immunsejtek bejuthatnak az agyállományba a posztkapilláris és a leptomeningeális kisvénákon, illetve a koroidális plexuson keresztül, ami így elsősorban perivaszkuláris immunsejt-előfordulást szokott eredményezni (11). GBM esetében pedig sohasem beszélhetünk teljesen intakt vér-agy gát rendszerről, a tumoron belül a kóros érhalózat következtében jellegzetesek és gyakoriak a gátrendszer sérülései, betudhatóan a GBM éréjráképződést aktiváló hatásának, ezzel megkönnyítve a gliómasejtek és az immunrendszer interakcióját (11). Ugyanakkor a makromolekulának tekinthető immunológiai gyógyszerek nem biztos, hogy keresztülhatolnak az intakt gátrendszeren, illetve nem biztos, hogy a mikrokeringési alteráció, szöveti túlnyomás miatt kellő koncentrációban bejutnak a daganatba. Egyes lokális terápiás modalitások, például a sugárkezelés a vér-agy gátat roncsolva elősegíthetik például a PD-1/PD-L1 gátlók idegrendszeri penetrációját, mégis a korlátozott átjutásnak is betudhatóan a legtöbb klinikai vizsgálat más daganattípusokat illetően nem választ be agyi áttétes betegeket (12).

A rutinszerűen alkalmazott szteroidmedikáció immunuszupprimáló hatása

Az idegrendszer mindenféle noxával szembeni egyik legjellegzetesebb reakciója az ödémaképződés. Agydaganatok esetén maga az alapbetegség és a betegségre irányuló terápiás intervenciók is fokozzák az ödémahajlamot. Az irradiáció okozta agyvizenyő képződésének háttérében egy többlépcsős kaszkádmechanizmus áll, de a legfontosabb oki tényező az agyi kapillárisok sugarerhelés után mutatkozó fokozott permeabilitásában kereshető. Ennek hatására kontrollálatlan folyadék- és ionvándorlás indul meg az extracelluláris tér felé, biológiai aktív elemek lépnek át a sérült barrieréken. Ez a folyamat még kifejezettebb az eleve patológiás érstruktúrával rendelkező tumor és a műtéti defektus környezetében. A fokozott vizenyőképződés előbb-utóbb valamilyen neuropszichiátriai tünetegyüttes képeben mutatkozik meg.

A kórfolyamat progressziója térfoglalást, koponyaűri nyomásfokozódást, végül életveszélyes állapotot okoz.

A tumoros vagy éppen a kezelés indukálta agyvizenyő terápiát igényel. A leggyakrabban alkalmazott dehidráló készítmények a különböző diuretikumok, speciálisan az ún. ozmotikus vízajtók (mannit, glicerin) vagy éppen a kortikoszteroidok (dexametazon, metil-prednizolon). A neuroonkológiában, elsődleges vagy áttétes agydaganatok tartós ellátása során a leghatékonyabb szereket a szteroidkészítmények (13). Ennek megfelelően a legtöbb centrumban akár már prevencióként is alkalmazzák a szteroidokat a kezelés alatt álló agydaganatos betegeknél, és sokszor ezeket a szereket már nem is lehetséges visszavonni a betegektől a kialakult szteroiddependencia miatt. Mindez különösen vonatkozik azon helyzetekre, amikor a betegség (ismét) kiújul és kezelésre szorul. Azt pedig régóta tudjuk, hogy a tartós szteroidkezelés komolyan interferál bármilyen immunterápiával, illetve például ilyen gyógyszerelés mellett jelentősen csökken a perifériás CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek száma (14, 15). A legtöbb IT-s klinikai vizsgálat nem is engedélyezi a tartósan magas dózisú kortikoidkezelésben részesülő betegek beválasztását, bár a terápiát limitáló pontos dózisokat és tényezőket a mai napig nem ismerjük, illetve sokaknak az a véleménye, hogy például PD-1/PD-L1 gátlók rutin klinikai alkalmazása esetében a szteroidkezelés nem abszolút limitáló tényező (16). Kísérletes adatok viszont azt is felvetik, hogy a szteroidinterferencia kevésbé mutatkozik a KIR immunterápiája során (15). Persze itt azt is tudni kell, hogy a legtöbb immunmediált mellékhatás bázissterápiája szintén a szteroidok adása, így érthető, hogy a már eleve ilyen kezelésben részesülő betegeknél nehezebb a szövődmények uralása (17). Egyébiránt már az immunterápia hőskorában is több szerző figyelmeztetett a szteroidkészítmények potenciálisan kóros interakciójára, illetve az alternatív dehidrálás alkalmazásának szükségességére (13, 18). Érdekes az a megközelítés, miszerint IT során a szteroidkezelés alternatívája lehet a szimultán bevacizumabterápia (9).

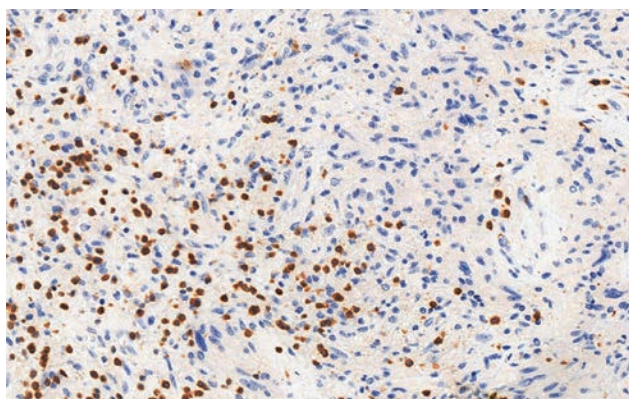
A metszeti képkalkotók sokszor bizonytalan értékelhetősége

Bármilyen furcsának tűnhet, a KIR-képkalkotás (és a mögöttes patofiziológiai folyamatok) sokszor nehezen értékelhető eredményei sem könnyítik meg az immunterápia valós hatékonyságának a megítélését. Az már több évtizede ismert jelenség, hogy egy recidív (és előzetesen sugarazott) GBM esetében az esetlegesen eltávolított műtéti specimén tartalmaz mind aktív tumoros góccokat, mind elhalt daganatot, mind radionekrotikus részeket, és ezek a területek „keverten” helyezkednek el a térfoglaláson belül. Ezért is nehéz sokszor akár a morfológiai, akár a funkcionális metszeti képkalkotás eredményeinek az értékelése, illetve a radionekrózis és a recidíva elkülönítése. Idetartozik az is, hogy az immunterápiában már olyan jól ismert pszeudoprogesszió jelenségét (sugarkezelt) KIR-daganatok követése során írták le először (19–22). Egy követett GBM-es beteg esetében a mai napig sokszor nehéz megítélni

a progresszió tényét. A diagnózis felállításához a képkalkotás eredményén túl figyelembe vesszük az elváltozás magas dózissal besugarazott térfogathoz való viszonyát, a környezeti reakciót és a beteg klinikai állapotát, szteroiddependenciáját stb. A helyzet bonyolultságát jelzi, hogy a KIR-ben nemcsak a pszeudoprogredió jelenségét ismerjük, hanem létezik ún. pszeudoregresszió is, főleg szteroid- (vagy antiangiogén) kezelést követően [23]. Így mindezek ismeretében könnyen megérthető, hogy a legtöbbször előzetesen már sugárkezelte gliómák esetében igen nehéz megítélni az IT effektusát, eredményét, és a szakemberek az iRANO kritériumrendszer rutinszerű bevezetése mellett újabb diagnosztikus MRI- vagy PET-módszerek kidolgozását javasolják [11, 14, 18, 24].

Mikrokörnyezeti tényezők, a gliómák immunuszupprimált státusza

Említettük, hogy a KIR speciális immunológiai státusza régóta kutatott jelenség. Az agyszövetben normális esetben is kisebb számú immunsejt található, kevésbé fejeződik ki az MHC, az immunfelügyeletet pedig jellemzően a mikroglia-, a makrofág és a dendritikus sejtek (DC) látják el [25]. Azonban más tumoros entitásokkal összevetve a KIR daganataiban is legalább 30–40% a különböző stromális elemek, az asztrociták, oligodendroglia-sejtek vagy éppen a különböző immunsejtek aránya. Ebben a daganatos mikrokörnyezetben típusosan a következő sejtes elemek találhatóak: mikroglia-sejtek, DC-k, M1/M2 makrofágok, mieloid eredetű szuppresszor-sejtek (MDSC), NK-sejtek, CD4⁺ and CD8⁺ T-limfociták, regulátor T-sejtek stb. [26]. Persze összehasonlítva más tumortípusokkal, a gliális daganatokat vizsgálva létezik (1. ábra), de kisebb a limfocitainfiltráció, rendkívül alacsony az effektor CD8⁺ T-sejtek száma, illetve a CD8⁺/CD4⁺ T-sejtek aránya, továbbá a mikroglia-sejtek, illetve a tumorasszociált makrofágok is immunuszuppresszív hatással bírnak [27, 28]. Maguk a tumorsejtek is az immunrendszer normális hatását



1. ÁBRA. Tumort infiltráló limfociták glioblasztómában. A barna színreakció a tumorsejtek között egyenetlenül, elsősorban az erek közelében felbukkanó T-sejteket jelzi (CD3 immunhisztokémia, 200× nagyítás, a PTE Pathológiai Intézet anyagából)

blokkoló funkciót látnak el, például az immunválaszban iniciátor szerepet játszó DC-k működését PGE2, IL-10 és VEGF termelésén keresztül tompítják [25]. Mindezek mellett magas az immunuszuppressziót okozó regulátor T-sejtek aránya, és különböző gátló hatású citokinek (pl. TGF- β) és PGE2 termelődnek, továbbá megnövekedett az M2 inhibitor makrofágok aránya [11, 14]. Érdekes, hogy az immunuszuppresszív hatás GBM esetében szisztémásan is megjelenik, és megváltozik a keringő fehérvérsejtek száma és aránya [28, 29].

A GBM közismerten elsősorban az idősebb kor betegsége. Az életkor előrehaladtával a szervezetben, illetve az agyállományban egyes immunuszuppresszív hatású enzimek (ld. indolamin-2,3-dioxigenáz 1, IDO) vagy egyes DC-sejtfelszíni markerek (pl. CD11c) mennyisége megemelkedik, ugyanakkor a szisztémás keringésben a regulátor T-sejtek száma növekszik, a CD8⁺ T-limfociták száma tovább csökken. (Az IDO-aktivitás kifejezett a rosszabb prognózisú, IDH vad típusú GBM-nél.) Talán ez lehet az oka a GBM egyre gyakoribb kialakulásának a kor előrehaladtával, és ez lehet a háttere az időskori formák igen rossz prognózisának, továbbá magyarázhatja a jelenlegi immunterápiák erősen korlátozott hatékonyságát [30].

Alacsony PD-L1-expresszió, alacsony mutációs ráta, heterogenitás, hipoxia

A KIR-daganatok esetében a PD-L1 kifejeződése közismerten alacsonyabb, mint más tumoroknál, bár leírnak csak 3% körüli és 88%-os pozitivitást is [11, 31]. Ez pedig megnehezíti a tumorelles immunválasz kialakulását az immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazása során. Szintén közismerten igen alacsony gliómák esetében az ún. tumormutációs terheltség (tumor mutation burden, TMB), amely szintén negatív prediktora a megfelelő immunterápiás válasznak [32]. GBM esetében alig található olyan specimen, amely valamennyi ICI-kezelés hatékonyságát prediktáló biomarker (PD-L1+, magas TMB, MSI) szempontjából pozitív lenne [9].

Itt kell megemlíteni, hogy a térbeli és időbeli daganat-heterogenitás mindenféle daganatterápia egyik legnagyobb akadálya, és az előzőek mellett a GBM az egyik leginkább heterogén tumortípus, ezzel is nehezítve mind a célzott, mind az immunterápiák hatékonyságát [9, 25]. Legvégül ide tartozhat az is, hogy a GBM közismerten gyors növekedése, a nekrotikus tumorrészek magas aránya és a jellegzetesen alterált mikrokeringés szintén nehezíthetik az immunvédekezés normális működését.

A GLIÓMÁK IMMUNTERÁPIÁJA, KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉS

A fentiekben részletezett nehézségek, a KIR-tumороk immunterápiája klinikai alkalmazásának problematikája ellenére számtalan, malignus gliómákat megcélzó immunonkológiai klinikai vizsgálat van folyamatban. Bár eddig még egyetlen fázis III-as vizsgálat sem mutatott szignifikáns élettartam-növekedést, mégis az ígéretes részeredmények vagy az egyes sikeres esettanulmányok arra sarkallják a kutatókat, hogy újabb

és a különböző szintű rezisztenciák áttörése céljából egyre gyakrabban kombinációs vizsgálatokat kezdeményezzenek és folyamatosan biomarker-kutatásokat végezzenek. Persze a potenciális súlyos mellékhatások, illetve nevesítve az autoimmun encefalitisz veszélye miatt a vizsgálati tervezés mindig külön óvatosságot igényel (9). Itt kell talán azt is megemlíteni, hogy egyre inkább különválasztják az egyes prognosztikailag eltérő GBM-altípusokat (ld. proneurális, neurális, klasszikus és mezenhimális szubtipusok) tervezés szempontjából (11, 32). S bár a komoly áttörés még várat magára, mindenképpen fontosnak tartjuk a legfontosabb immunterápiás irányvonalak, az eddigi klinikai eredmények és tanulságok rövid összefoglalását. A számtalan IT megközelítés és kombináció közül most GBM esetében a klinikumban legtöbbször vizsgált immunterápiás modalitásokat, az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI), és kissé részletesebben a különböző vakcinációk, a vírusalapú IT és a CAR-T kezelés eredményeit foglaljuk össze (9, 28), legvégül pedig az IT és a sugárterápia lehetséges együttes alkalmazását taglaljuk röviden.

Az immunellenőrzőpont-gátlók neuroonkológiai alkalmazása

Miután sok más tumortípus esetében az ICI-k alkalmazása forradalmasította az előrehaladott kórképek kezelését, joggal lett volna várható, hogy gliómák esetében is terápiás áttörés előtt állunk (14, 32). Az immunosuppresszív háttér, a nem mindig előnyös mikrokörnyezeti és keringési tényezők, az extrém heterogenitás vagy összességében a terápiarezisztencia azonban eddig meggátolták a klinikai hatékonyság bizonyítását, de a mai napig a legtöbb, GBM-et megcélzó klinikai vizsgálat a PD-1-inhibitor nivolumab és pembrolizumab (többnyire különböző kombinációkban történő) felhasználásával történik (11, 32). A lezárult fázis III-as CheckMate-143 vizsgálat nivolumab, illetve kontrollként bevacizumab alkalmazása mellett nem tudott túlélési előnyt felmutatni, a terápiás kudarcot az immunosuppresszív környezetben túlmenően a bevacizumab ödémaellenes (szteroidigényet csökkentő), illetve immunmoduláló hatásával is próbálták magyarázni. Meg kell azonban említeni, hogy a hosszú távon túlélők között több volt az IT-ben részesülő beteg, és az MMR (mismatch repair) deficiens, hipermutált esetekben az ICI-kezelések hatékonyabbnak bizonyultak (9, 33). Megoldásként a kombinációk alkalmazását jelölték meg, hozzátevé, hogy a folyamatban lévő CheckMate-498-as és -548-as vizsgálatok a konvencionális, radio-kemoterápiás kezeléssel történő kombinációt vizsgálják (31, 32).

Vírusalapú immunterápia

A vírusalapú IT gondolata legalább 2 évtizedes múltta vezethető vissza, és többek között gliómák esetében történtek az első experimentális vizsgálatok is. A vírusterápia lényege, hogy közvetlen tumorba bejuttatással az onkolitikus vírusok gyulladási reakciót, immunogén sejthalált, sejtszétesést okoznak, és a másodlagosan felszabaduló antigének fokozott immun-

választ indukálnak, sőt a vírusterápia egyféle vakcinációként is betudható. Sok kutató véleménye szerint ez a másodlagos reakció a vírusterápia fő hatása, és pl. olyan immunosupprimált környezetben, mint ami GBM esetében fennáll, ez egy hatékony trigger mechanizmus lehet, rögtön hozzátevé, hogy előnyös kölcsönhatás mutatható ki szimultán sugárterápia és TMZ adása mellett is. Érdekes, hogy a vírusterápia elsősorban lokálisan fejti ki hatását, de fennállhat a szisztémás hatás lehetősége, főleg szimultán szteroidkezelés mellett. Egyébiránt mind a lokális, mind a szisztémás hatásban nagy szerepet tulajdonítanak az interferonút működésének (28).

A vírusok génebeszeti „infektálásával” a daganatsejtekbe más immunogén hatást kiváltó (pl. interleukintermelő) génszakaszok vagy éppen kemoterápiás prodrugok is bejuttathatók. A vírusterápia immunogén hatását több állatkísérletes modellben sikerült bizonyítani, és a leggyakrabban adeno-, retro-, polio- vagy parvovírusokat felhasználó humán vizsgálatok során is észlelték ezt a pozitív effektust (28). Egyébiránt ez az immunreakció radiológiai fokozott perifokális ödémaképződés és „pszeudoprogresszió” képében jelenik meg. A fenti hatásmechanizmus alapján racionálisnak tűnik a vírusterápia ICI-terápiával való kombinálása, ezzel kapcsolatban is pozitív preklinikai adatok állnak rendelkezésre Newcastle- és adenovírusok felhasználásával. Érdekes megközelítés a szisztémás vírusterápia, főleg neurotropikus ágensek alkalmazásával, vagy bizonyos vírusokat éppen a keringő fehérvérsejtek, monociták juttathatnak be a KIR-be („trójai faló” effektus). Az ígéretes preklinikai adatok birtokában számtalan vírusterápiás klinikai vizsgálat is folyamatban van, de már esettanulmány szinten több GBM-es betegnél is beszámoltak komplett tumorregresszióról (28, 34, 35).

A tumorvakcináció eredményei

A tumorvakcináció és az aktív immunválasz elősegítése szintén több évtizedes múltta visszavezethető teória, és érthetően gliómák esetében is igen széles körben vizsgált metodika. Figyelembe véve a dendritikus sejtek központi szerepét gyulladási faktorok kibocsátásában, az aktív immunválasz iniciálásában, az antigénprezentációban és a T-sejt-migráció, interferonválasz előidézésében, a sokféle módszer közül az egyik legtöbbet kutatott forma a DC-vakcináció (25). Persze a DC-k önmagukban nem biztos, hogy kellő immunválaszt generálnak, ezért adásukat leggyakrabban különböző (saját) tumorlizátumokkal, máskor TGF- β -ellenes antitestekkel, exoszómákkal vagy éppen NK-sejtekkel kombinálják. A célzottabb immunválasz elérésére tumorspecifikus antigének (pl. EGFRvIII) együttes adása még ígéretesebbnek tűnik (36). Számtalan DC-vakcináció-alapú klinikai vizsgálat van folyamatban, és éppen az EGFR-út kihasználásával tervezett, első fázis III-as vizsgálat interim adatai igen biztatóak. Újonnan diagnosztizált GBM-es betegeknél a fenntartó TMZ-kezeléshez hozzáadva, az autológ tumorlizátummal kombinált DC-vakcina (DCVax-L) alkalmazásával, a vakcinával (akár cross-over formában) ellátott betegek medián túlélése elérte a 2 évet, komolyabb adverz események

nélkül [37]. Itt kell azonban megemlíteni, hogy e „felöltöztetett” vakcina előállításához jelentős mennyiségű műtéti specimén szükséges [9]. A klinikumban persze még a DC-terápia helye nem definiált, trial-ekben a legtöbb esetben kombinációkban alkalmazzák (pl. akár PD-1-ellenes kezeléssel), de felmerülhet az adjuváns indikáció lehetősége is. Azonban azt, hogy a konvencionális onkoterápiás modalitásokkal milyen mértékben interferál a hatása, még nem ismerjük [25].

Persze vakcináció nem csak dendritikus sejtekkel lehetséges, más tumoralkotók, tumorasszociált peptidek (pl. ephrin, survivin), DNS-fragmentumok vagy más sejt elemek (pl. NK-sejtek) szervezetbe juttatásával is lehet immunreakciót kiváltani. Nem régi annak a nagyon várt, de túlélési hatás szempontjából sajnos eredménytelennek bizonyult fázis III-as vizsgálatnak (ACT IV) a publikációja, amely a rindopepimut, egy EGFRvIII-specifikus fehérje-hemocianin konjugátum vakcina hatását vizsgálta a konvencionális terápia mellett újonnan diagnosztizált EGFRvIII-pozitív GBM-es betegnél. Hozzá kell tenni, hogy a kontrollkaron is magasabb, 20 hónapos medián túlélést észleltek [9, 38].

Adoptív T-sejt-terápia

A kiméra antigénreceptor (CAR) T-sejt technológiára épült terápia sok szempontból áttörést hozott a hematológiai betegségek kezelésében, így érthető, hogy e modalitás alkalmazásához szolid tumorok, például a gliómák esetében is sok reményt fűztek [39]. Az eljárás lényege, hogy tumorasszociált antigének (pl. B-sejt-limfómák esetén CD19, CD20) ellen virális vektorok segítségével érzékenyített autológ T-sejteket juttatnak vissza a szervezetbe, ezzel immunválaszt iniciálva, illetve memóriasejtek kiérésével akár tartós daganatellenes hatást elérve. Amennyiben autológ sejtek valamilyen ok miatt nem állnak rendelkezésre, általános CAR-T-sejtek is felhasználhatók. Szolid tumorok esetében targetek lehetnek pl. a CEA, mucin-1, mezotelin, HER2 tumorasszociált antigének (TAA) stb. Persze a TAA-k sokszor kevésbé immunogének, és a CAR-T-sejtek sem mindig jutnak el a célhoz, túlműködhet a daganat immunosuppresszív hatása, és az sem zárható ki, hogy egészséges szövetek is expresszálják ezen antigéneket, a mellékhatások esélyét növelve. A CAR-T-terápiák továbbfejlesztése kapcsán újabb specifikus antigének keresését, egyszerre több TAA megcélzását, a kóros érépződés blokkolását, a T-sejtek koncentrált tumorba juttatását (és helyben tartását), vagy pl. az immunosuppresszív környezet gyengítését irányozták meg. Más stratégiák kombinációs immunterápiák kialakításából, a konvencionális onkoterápiák (neo)antigének kialakulásából, ill. felszabadulásából kiváltó képességének felhasználásából, vagy éppen az ún. neoantigén indukálta T-sejt-terápia kifejlesztéséből állhatnak [39].

GBM esetében is többféle adoptív citotoxikus T-sejt-terápiát kifejlesztettek genetikailag módosított sejtekkel, ezzel kiprovokálva az MHC-independens immunválaszt. Jelenleg különböző CAR-T-sejtek állnak fejlesztés alatt, megcélözva például a gliális EGFRvIII, HER2 vagy bizonyos IL-receptorokat

[9, 11, 39]. A klinikai eredményeket illetően, számtalan futó vizsgálat mellett, egyelőre még csak bizonyos betegeknél jelentkező effektusról beszélhetünk, hozzátevé, hogy a terápia indukálta felerősödő immunosuppresszív környezeti hatás nyilván megakadályozhatja a klinikai eredményességet [40].

A sugárterápia és az immunterápia együttes alkalmazása

A gliómák infiltratív és lokálisan agresszív betegségecsoportnak tekinthetők, így szinte értelemszerű, hogy a sugárkezelés a mai napig talán a legfontosabb terápiás modalitás onkológiai ellátásuk során. Szinte valamennyi beteg részesül besugárzásban, és relapszus esetén is egyre gyakrabban alkalmazzuk a kiegészítő sztereotaxiás irradáció valamelyik formáját. Értelemszerű tehát, hogy a sugár- és az immunterápia valamilyen szintű együttes alkalmazása ígéretes jövőbeli kombinációs eljárásnak tekinthető. Időközben pedig egyre többet tudunk a két modalitás kölcsönhatásairól, az ún. absztraktus effektusról és a klinikai alkalmazás lehetőségeiről [11, 41]. A sugárterápia alkalmazása immunogén sejtthálát okozva elősegíti a tumorasszociált antigének vagy az ún. neoantigének felszabadulását, és emeli a mutációs terhelés mértékét. Fokozott MHC-expresszió alakul ki, hősokkfehérjék szabadulnak fel, és megemelkedhet bizonyos citokinek mennyisége, pl. aktiválódhat az ún. interferonút. Mindezek következménye pedig a T-sejtek, DC-k, NK-sejtek aktivációja és a tumoros szövetekbe való infiltrációja. A végső eredmény pedig additív vagy esetleg szinergikus hatás lehet, bár még a mai napig nem tudjuk a sugárterápia frakciószáma, dózisának az optimumát [11, 41]. Preklinikai vizsgálatok ígéretes eredményeket hoztak gliómáknál a sugárterápia és pl. PD-1-blokád vagy ún. kostimulátor agonista antitest (pl. CD137 v. 4-1BB) terápia együttes alkalmazásával [11, 32, 41]. A klinikumban pedig már bizonyos eredmények felmutathatók az ICI-k vagy éppen a TGF- β -receptor és az IDO-gátlók sugárterápiával való együttes alkalmazása során [11], de folyamatban vannak vizsgálatok a besugárzás és citokinek, különböző vakcinák és CAR-T-sejtek együttes alkalmazásával.

KONKLÚZIÓ

A malignus gliómák és elsősorban GBM esetében a mai napi igen szerény terápiás eredmények óhatatlanul szükségessé teszik az újabb terápiás lehetőségek keresését, és ebből a szempontból érthető, hogy éppen az utóbbi évek legsikeresebb onkoterápiás területe, az IT áll a legintenzívebb kutatás alatt [9, 26, 42]. A legismertebb internetes orvosi keresőprogram, a PubMed 2019 augusztusában több mint 2300 közleményt sorolt fel az immunterápia és glióma kulcsszavak kapcsán, és több mint 1300 publikációt, ha a keresést csak a GBM-re szűkítettük le. Évente pedig több mint 200 új közlemény jelenik meg ebben a témakörben. A „Clinicaltrials.gov” honlap pedig az előbbi összetételben összesen 152 (és ebből 63 aktív), GBM-re centrálva összesen 120 (és ebből 48 futó) humán klinikai vizsgálatot jelenít meg. Mindez szintén jelzi a témakör fontosságát és aktualitását. Sajnos azonban a mai napig a klinikai

rutin gyakorlatot befolyásoló, pozitív eredménnyel zárult fázis III-as vizsgálatról nem tudunk, de több előzetes eredmény és esettanulmány fényében remélhető, hogy az immunterápia a primer idegrendszeri daganatok rutin ellátásának is a szerves részévé fog válni az elkövetkező években. Mindenesetre szám-talan, az előzőekben felsorolt speciális nehézséget kell még

legyőzni mind a kutatóknak, mind a klinikusoknak, és rendkívül fontosnak tartjuk az alap kutatás, a molekuláris diagnosztika és a klinikum szoros együttműködését. Remélhetőleg a mai napig az egyik legnehezebben gyógyítható tumoros entitás, a malignus gliómák esetében is a jövő kutatása jelentős elő-relépéseket és jobb gyógyítási eredményeket fog hozni.

IRODALOM

- Renrick AN, Dunbar ZT, Shanker A. Update on the current revolution in cancer immunotherapy. *Immunotherapy* 11:15–20, 2019
- Fésüs V. Az immunonkológia újdonságai a szolid tumorok és a hematológiai daganatok kezelésében – az immunellenőrzőpont-gátlók. *Magy Onkol* 61:116–125, 2017
- van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol* 16:1570–1574, 2014
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996, 2005
- Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10:459–466, 2009
- van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-codeleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 390:1645–1653, 2017
- Kim MM, Umemura Y, Leung D. Bevacizumab and glioblastoma: past, present, and future directions. *Cancer J* 24:180–186, 2018
- Rock K, McArdle O, Forde P, et al. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme—the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: has a more radical approach improved survival? *Br J Radiol* 85:e729–33, 2012
- McGranahan T, Therkelsen KE, Ahmad S, et al. Current state of immunotherapy for treatment of glioblastoma. *Curr Treat Options Oncol* 20:24, 2019
- Wilhelm I, Nyúl-Tóth Á, Suciú M, et al. Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers* 4:e1143544, 2016
- Nesseler JP, Schae D, McBride WH, et al. Irradiation to improve the response to immunotherapeutic agents in glioblastomas. *Adv Radiat Oncol* 4:268–282, 2018
- Abid H, Watthanasuntorn K, Shah O, et al. Efficacy of pembrolizumab and nivolumab in crossing the blood brain barrier. *Cureus* 11:e4446, 2019
- Mangel L, Vönöczky K, Hanzély Z, et al. CT densitometry of the brain: a novel method for early detection and assessment of irradiation induced brain edema. *Neoplasma* 49:237–242, 2002
- Preusser M, Lim M, Hafner DA, et al. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma. *Nat Rev Neurol* 11:504–514, 2015
- Maxwell R, Luksik AS, Garzon-Muvdi T, et al. Contrasting impact of corticosteroids on anti-PD-1 immunotherapy efficacy for tumor histologies located within or outside the central nervous system. *Oncoimmunology* 7:e1500108, 2018
- Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 120:86–92, 2017
- Fujii T, Colen RR, Bilen MA, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs* 36:638–646, 2018
- Smith MM, Thompson JE, Castillo M, et al. MR of recurrent high-grade astrocytomas after intralesional immunotherapy. *Am J Neuroradiol* 17:1065–1071, 1996
- Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol* 58:125–135, 2018
- Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9:453–461, 2008
- Galldiks N, Kocher M, Langen KJ. Pseudoprogression after glioma therapy: an update. *Expert Rev Neurother* 17:1109–1115, 2017
- Yang I, Huh NG, Smith ZA, et al. Distinguishing glioma recurrence from treatment effect after radiochemotherapy and immunotherapy. *Neurosurg Clin N Am* 21:181–186, 2010
- Mazur MD, Nguyen V, Fults DW, et al. Glioblastoma presenting with steroid-induced pseudoregression of contrast enhancement on magnetic resonance imaging. *Case Rep Neurol Med* 2012:816873, 2012
- Aquino D, Gioppo A, Finocchiaro G, et al. MRI in glioma immunotherapy: evidence, pitfalls, and perspectives. *J Immunol Res* 2017:5813951, 2017
- Srivastava S, Jackson C, Kim T, et al. A characterization of dendritic cells and their role in immunotherapy in glioblastoma: from preclinical studies to clinical trials. *Cancers (Basel)* 11:pii:E537, 2019
- Boussiotis VA, Charest A. Immunotherapies for malignant glioma. *Oncogene* 37:1121–1141, 2018
- Zhang B, Shen R, Cheng S, et al. Immune microenvironments differ in immune characteristics and outcome of glioblastoma multiforme. *Cancer Med* 8:2897–2907, 2019
- Martikainen M, Essand M. Virus-based immunotherapy of glioblastoma. *Cancers (Basel)* 11:pii:E186, 2019
- Alban TJ, Alvarado AG, Sorensen MD, et al. Global immune fingerprinting in glioblastoma patient peripheral blood reveals immune-suppression signatures associated with prognosis. *JCI Insight* 3:pii:122264, 2018
- Ladomersky E, Scholtens DM, Kocherginsky M, et al. The coincidence between increasing age, immunosuppression, and the incidence of patients with glioblastoma. *Front Pharmacol* 10:200, 2019
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. Recurrent glioma clinical trial, Check-Mate-143: the game is not over yet. *Oncotarget* 8:91779–91794, 2017
- Wang X, Guo G, Guan H, et al. Challenges and potential of PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy for glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 38:87, 2019
- Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 34:2206–2211, 2016
- Cloughesy TF, Landolfi J, Vogelbaum MA, et al. Durable complete responses in some recurrent high-grade glioma patients treated with Toca 511 + Toca FC. *Neuro Oncol* 20:1383–1392, 2018
- Stepanenko AA, Chekhonin VP. Recent advances in oncolytic virotherapy and immunotherapy for glioblastoma: a glimmer of hope in the search for an effective therapy? *Cancers (Basel)* 10:pii:E492, 2018
- Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Mol Cancer Ther* 8:2773–2779, 2009
- Liau LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med* 16:142, 2018
- Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII expressing glioblastoma (ACT IV): A randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1373–1385, 2017
- Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART immunotherapy: development, success, and translation to malignant gliomas and other solid tumors. *Front Oncol* 8:453, 2018
- O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripheral-ly infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med* 9:pii:ea00984, 2017
- Lumniczky K, Sáfrány G. A sugárterápia hatása a daganatellenes immunválaszra. A sugárterápia és az immunterápia optimális kombinálásának lehetőségei. *Magy Onkol* 60:46–54, 2016
- Lynes J, Sanchez V, Dominah G, et al. Current options and future directions in immune therapy for glioblastoma. *Front Oncol* 8:578, 2018