

Wewnętrzna radiowrażliwość jako marker indukowanej chemioradioterapią immunogenności w raku odbytnicy

Rak jelita grubego i odbytnicy (ang. colorectal cancer; CRC) jest drugą wiodącą przyczyną związanych z nowotworami zgonów na świecie. Standardowe leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem odbytnicy uwzględnia chemioradioterapię (CHRT), która poprzedza operację. W ostatnich latach nowym standardem leczenia niektórych chorych z CRC stała się immunoterapia z wykorzystaniem tak zwanych inhibitorów punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors; ICI) – leków, które pozwalają na ‘wyłączenie’ hamowania przez nowotwory odpowiedzi immunologicznej. Szczególna grupa chorych, która odnosi korzyść z tego leczenia, charakteryzuje się obecnością guzów z zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA prowadzącymi do nagromadzenia mutacji i zjawiska niestabilności mikrosatelitarnej. Konsekwencją tych cech molekularnych jest guz bardziej ‘obcy’ dla układu odpornościowego, który jest w większym stopniu naciekany przez limfocyty i bardziej podatny na działanie immunoterapii. Niestety, ICI nie są skuteczne w leczeniu chorych, których guzy nie mają opisywanych cech molekularnych.

Jak wykazały niedawne badania, chemioterapia i radioterapia, czyli leczenie standardowo stosowane między innymi w raku odbytnicy, powoduje zmiany w środowisku nowotworu, które mogą częściowo naśladować charakter guzów zwykle odpowiadających na immunoterapię. Zabijając komórki nowotworowe, zwiększają poziom związków, między innymi cytokin, które przyciągają do wnętrza nowotworu różne populacje limfocytów, a także stymulują prezentację antygenów – czyli wzorców molekularnych, które wskazują komórkom immunologicznym że nowotwór jest dla organizmu obcy. Na podstawie tych wyników zaczęto prowadzić badania kliniczne testujące połączenia standardowej radio- i/lub chemioterapii z immunoterapią. Choć wykazana dotychczas aktywność przeciwnowotworowa tych połączeń jest umiarkowana, pacjenci u których udaje się uzyskać odpowiedź przeżywają długi czas bez

nawrotu choroby. W związku z tym bardzo ważne jest z jednej strony projektowanie jeszcze lepszych połączeń, a z drugiej szukanie markerów – cech, które wskazują że dany pacjent i guz wykażą dobrą odpowiedź na połączenie immuno- i radio/chemioterapii. Jednym z takich markerów może być wewnętrzna radiowrażliwość guza (ang. radiosensitivity index; RSI), czyli określona molekularnie podatność na działanie radioterapii (Figura 1). W badaniu sprawdzimy, czy guzy odbytnicy o wyższym poziomie RSI zbadanym w momencie diagnozy reagują na przedoperacyjną chemioradioterapię w sposób, który pozwoli przypuszczać że zastosowanie immunoterapii po lub w połączeniu z konwencjonalnym leczeniem może być u nich bardziej skuteczne. Zbadamy również dokładnie różne cechy guzów, między innymi poziom białek odpowiadających za prezentację antygeny i naciekanie przez różne populacje limfocytów, w sparowanych próbkach przed i po chemioradioterapii. Umożliwi to w przyszłości projektowanie lepszych połączeń z immunoterapią i bardziej optymalny wybór pacjentów, u których nowe schematy leczenia powinny być testowane.

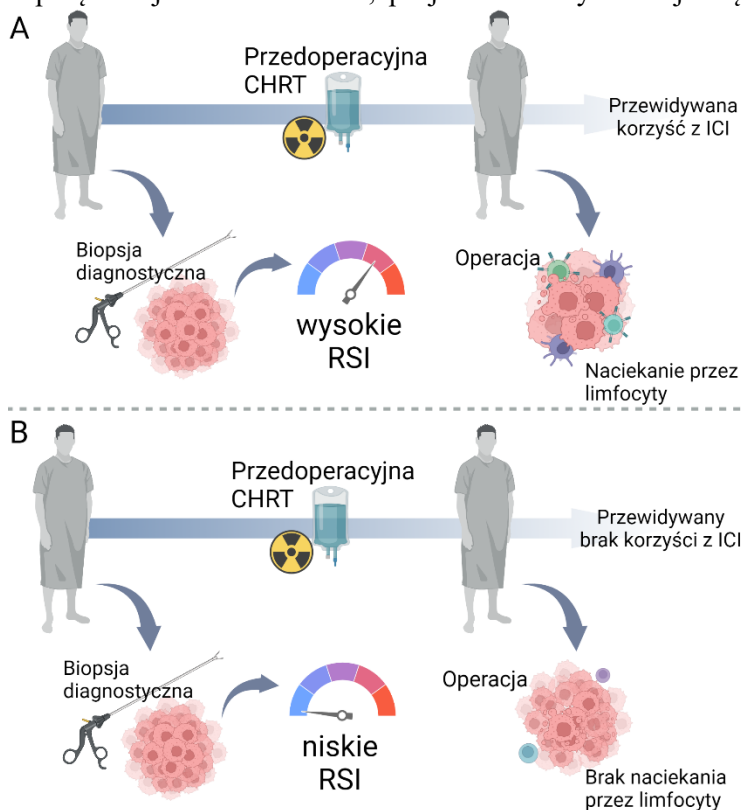


Figura 1. Określenie roli wewnętrznej radiowrażliwości guza mierzonej za pomocą wskaźnika RSI jako markera odpowiedzi na połączenie z immunoterapią w guzie z wysokim (A) i niskim (B) RSI. CHRT – chemioradioterapia, ICI – inhibitory punktów kontrolnych.