



Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ (ΜΟ) ΣΤΗΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ (ΚΚΤ)

Οικονομοπούλου Παναγιώτα, Κωτσαντής Ιωάννης, Καβουράκης Γεώργιος, Κυριαζόγλου Αναστάσιος, Πανταζόπουλος Αναστάσιος, Αναστασίου Μαρία, Πρεβεζάνου Μαρία, Χατζηδάκης Ιωάννης, Ψυρρή Αμάντα
Ογκολογική Μονάδα, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Π.Γ.Ν. Αττικόν

ABSTRACT

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μικροπεριβάλλον του όγκου (ΜΟ) περικλείει κυτταρικά και μη κυτταρικά δομικά στοιχεία που έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου και στη διαδικασία της μετάστασης. Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων του όγκου και των παρακείμενων στρωματικών κυττάρων και κυτοκινών οδηγεί σε ανοσοκαταστολή και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στους συμπαγείς όγκους.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Αναζητήσαμε άρθρα στη μηχανή αναζήτησης ιατρικής βιβλιογραφίας *pubmed* χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά όπως «μικροπεριβάλλον του όγκου», «καρκίνος κεφαλής και τραχήλου», «ανοσοθεραπεία», «μακροφάγα συσχετιζόμενα με τον όγκο», «ινοβλάστες που σχετίζονται με καρκινώματα», «νεοαγγειογένεση», «μυελοειδή κύτταρα», «Τ ρυθμιστικά κύτταρα».

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός μας ήταν η ανασκόπηση των αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στο μικροπεριβάλλον του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (ΚΚΤ) και ο ρόλος τους στην ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία, καθώς και η περιγραφή κλινικών μελετών που εστιάζουν στο ΜΟ ως θεραπευτικό στόχο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι φλεγμονώδεις όγκοι (inflamed tumors), όπως ο ΚΚΤ, χαρακτηρίζονται από κυτταροτοξικά Τ κύτταρα και άλλα ανοσοκύτταρα και αποτελούν προσοδοφόρο έδαφος για κλινική ανταπόκριση στους PD1/PDL1 αναστολείς. Το ΜΟ περιλαμβάνει μακροφάγα και ινοβλάστες, που σχετίζονται με κακή πρόγνωση στον ΚΚΤ, Τ ρυθμιστικά κύτταρα, των οποίων ο προγνωστικός ρόλος στον ΚΚΤ είναι αμφιλεγόμενος, και μυελοειδή ανοσοκατασταλτικά κύτταρα. Επιπλέον, η νεοαγγειογένεση συντείνει στην αντίσταση στη θεραπεία. Υποσχόμενοι θεραπευτικοί στόχοι για τη βελτίωση της ανοσιακής απάντησης στον ΚΚΤ και άλλους όγκους αποτελούν οι αναστολείς CSF1R και CD40 που στοχεύουν τα μακροφάγα, οι αναστολείς CCR4 και οι αγωνιστές OX40 που στοχεύουν τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα, οι αναστολείς IDO1 που στοχεύουν τα μυελοειδή κύτταρα, και ο συνδυασμός αντιαγγειογενετικών παραγόντων με αναστολείς PD1/PDL1.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα καρκινικά κύτταρα ανασχηματίζουν το ΜΟ προς όφελος τους. Η επιτυχής στόχευση των κυτταρικών στοιχείων του ΜΟ αναστέλλοντας την λειτουργία ή την ενεργοποίηση τους μπορεί να οδηγήσει σε άρση της ανοσοκαταστολής και ανίχνευση της θεραπευτικής αντίστασης.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Οικονομοπούλου Παναγιώτα
Π.Γ.Ν. Αττικόν
Email: giotoik@med.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

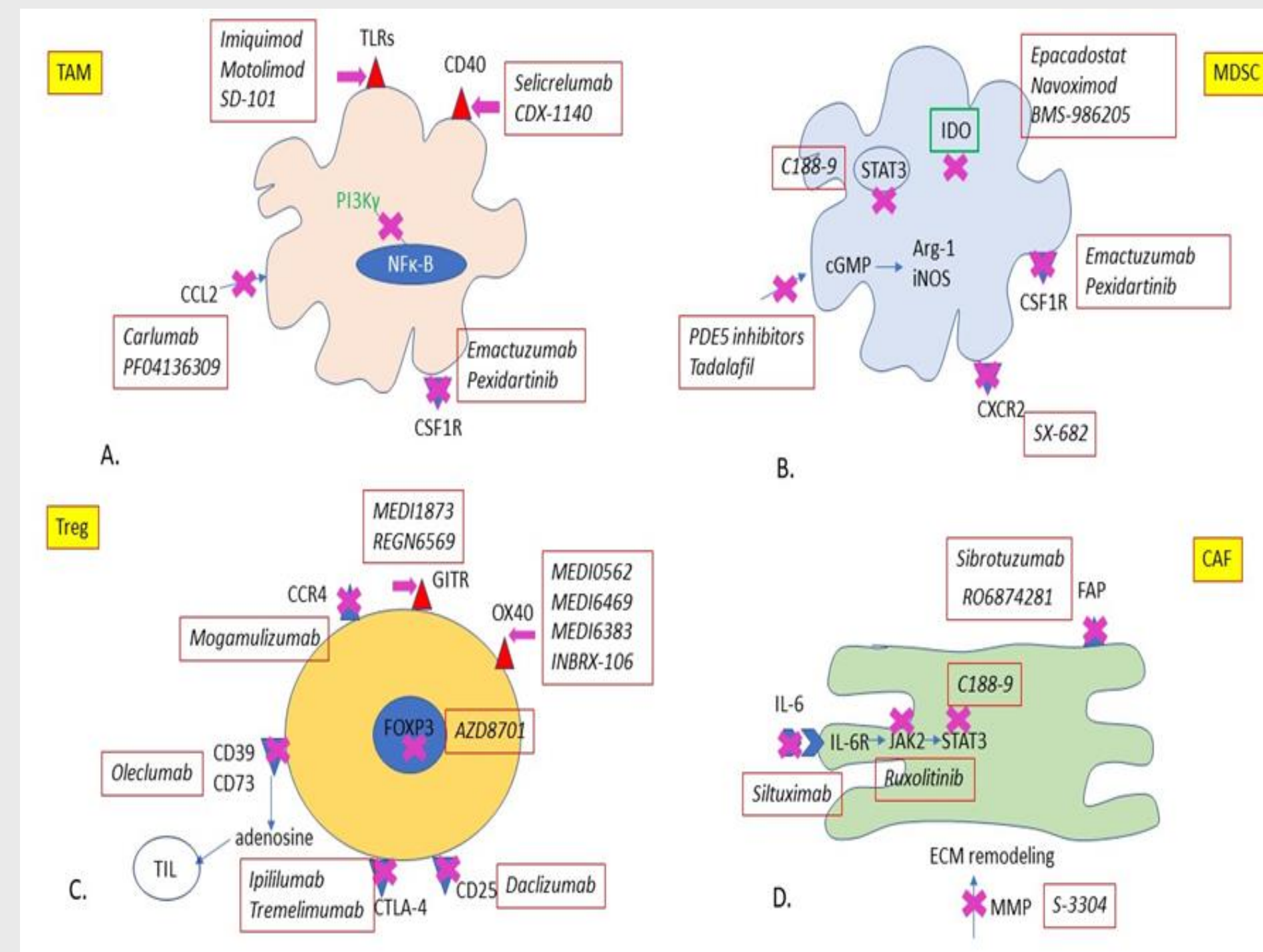
- Το μικροπεριβάλλον του όγκου (ΜΟ) περικλείει κυτταρικά και μη κυτταρικά δομικά στοιχεία που έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου και στη διαδικασία της μετάστασης
- Η περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των κυττάρων του όγκου και των παρακείμενων στρωματικών κυττάρων και κυτοκινών οδηγεί σε ανοσοκαταστολή και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στους συμπαγείς όγκους.
- Η ανοσοκαταστολή του ΜΟ επιδρά στην αντίσταση στη θεραπεία και καθοδηγεί την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία.
- Στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (ΚΚΤ), η ανοσοθεραπεία έχει ενσωματωθεί στο θεραπευτικό αλγόριθμο.
- Παρά τις μακροχρόνιες ανταποκρίσεις, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών ανταποκρίνεται.
- Το ΜΟ μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για την βελτίωση της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία.

ΜΕΘΟΔΟΙ

- Αναζητήσαμε άρθρα στη μηχανή αναζήτησης ιατρικής βιβλιογραφίας *pubmed* χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά όπως «μικροπεριβάλλον του όγκου», «καρκίνος κεφαλής και τραχήλου», «ανοσοθεραπεία», «μακροφάγα συσχετιζόμενα με τον όγκο», «ινοβλάστες που σχετίζονται με καρκινώματα», «νεοαγγειογένεση», «μυελοειδή κύτταρα», «Τ ρυθμιστικά κύτταρα».
- Σκοπός μας ήταν η ανασκόπηση και λεπτομερής παρουσίαση των αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στο ΜΟ του ΚΚΤ και ο ρόλος τους στην ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία, καθώς και η περιγραφή κλινικών μελετών που εστιάζουν στο ΜΟ ως θεραπευτικό στόχο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Οι φλεγμονώδεις όγκοι (inflamed tumors), όπως ο ΚΚΤ, χαρακτηρίζονται από κυτταροτοξικά Τ κύτταρα και άλλα ανοσοκύτταρα και αποτελούν προσοδοφόρο έδαφος για κλινική ανταπόκριση στους PD1/PDL1 αναστολείς.
- Το ΜΟ περιλαμβάνει μακροφάγα και ινοβλάστες, που σχετίζονται με κακή πρόγνωση στον ΚΚΤ, Τ ρυθμιστικά κύτταρα (T-regulatory cells-Tregs), των οποίων ο προγνωστικός ρόλος στον ΚΚΤ είναι αμφιλεγόμενος, και μυελοειδή ανοσοκατασταλτικά κύτταρα (MDSCs).
- Τα σχετιζόμενα με τον όγκο μακροφάγα (tumor-associated macrophages-TAMs) ανήκουν στην υποκατηγορία M2 μακροφάγα και προάγουν την εξέλιξη του όγκου εκκρίνοντας κυτταροκίνες και προωθώντας την αγγειογένεση.
- Οι κακοήθεις ινοβλάστες (cancer-associated fibroblasts-CAFs) έχουν σχετισθεί με δυσμενή επιβίωση στον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας.
- Τα υψηλά επίπεδα MDSCs στην κυκλοφορία σχετίζονται με προχωρημένο στάδιο και δυσμενή πρόγνωση στον ΚΚΤ.
- Η νέο-αγγειογένεση συντείνει στην αντίσταση στη θεραπεία.



Εικόνα 1. Θεραπευτικές στρατηγικές στόχευσης του ΜΟ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

- Υποσχόμενοι θεραπευτικοί στόχοι για τη βελτίωση της ανοσιακής απάντησης στον ΚΚΤ και άλλους όγκους αποτελούν
 - ❖ οι αναστολείς CSF1R, οι αγωνιστές CD40 και TLR και οι αναστολείς PI3Kγ που στοχεύουν τα μακροφάγα,
 - ❖ οι αναστολείς FAP, STAT3 και μεταλοπρωτεϊναισών που στοχεύουν τις κακοήθεις ινοβλάστες
 - ❖ οι αναστολείς FOXP3, CCR4 και οι αγωνιστές OX40 που στοχεύουν τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα,
 - ❖ οι αναστολείς IDO1 και CXCR2 που στοχεύουν τα μυελοειδή κύτταρα
 - ❖ ο συνδυασμός αντιαγγειογενετικών παραγόντων με αναστολείς PD1/PDL1

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα καρκινικά κύτταρα ανασχηματίζουν το ΜΟ προς όφελος τους. Η επιτυχής στόχευση των κυτταρικών στοιχείων του ΜΟ αναστέλλοντας την λειτουργία ή την ενεργοποίησή τους μπορεί να οδηγήσει σε άρση της ανοσοκαταστολής και ανίχνευση της θεραπευτικής αντίστασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferris, R.L. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2015**, 33, 3293–3304, doi:10.1200/JCO.2015.61.1509.
2. Davis, R.J.; Ferris, R.L.; Schmitt, N.C. Costimulatory and coinhibitory immune checkpoint receptors in head and neck cancer: Unleashing immune responses through therapeutic combinations. *Cancers Head Neck* **2016**, 1, 12, doi:10.1186/s41199-016-0013-x.

Πίνακας 1. Τρέχουσες κλινικές μελέτες στόχευσης του ΜΟ στον ΚΚΤ

Trial NCT/Name	N of Pts	Phase	Stage/Eligibility	Treatment	Target	Primary Endpoint
TAMs						
NCT02323191	221	I	Advanced solid tumors	Emactuzumab + Atezolizumab	CSF1R PD-L1	% of pts with DLTs MTD of emactuzumab % of pts with AEs
NCT02526017	295	I	Advanced Solid tumors (including a HNSCC cohort)	Cabiralizumab + Nivolumab	CSF1R PD-1	Safety RD of cabiralizumab ORR
NCT03906526	72	I	Untreated, resectable HNSCC	Motolimod + Nivolumab, motilimod monotherapy, nivolumab monotherapy	TLR8 PD-1	Number of CD8+ T cells pre-treatment and post-surgery
NCT02304393	140	Ib	Advanced solid tumors	Selicrelumab + Atezolizumab	CD40 PD-L1	Safety, MTD, DLTS, PFS, ORR, OS
NCT03329950	260	I	Advanced Solid tumors (including a HNSCC cohort)	CDX-1140, CDX-1140+ pembrolizumab or chemotherapy or CDX-301	CD40 PD-1	Safety and tolerability
NCT03795610		II	Resectable HNSCC	IP1-549	PI3Kγ	PI3Kγ changes
CAFs						
NCT03386721	322	II	Advanced HNSCC, NSCLC, squamous esophageal and cervical cancers	RO6874281 + atezolizumab	FAP PD-L1	ORR
NCT03195699	30	I	Advanced Solid tumors (including a HNSCC cohort)	C118-9	STAT3	MTD and pharmacokinetics
NCT03153982	45	II	Resectable HNSCC	Ruxolitinib	JAK2	Changes in tumor size
Tregs						
NCT04504669	123	I	Advanced Solid tumors (including a HNSCC cohort)	AZD8701 ± durvalumab	FOXP3 PD-L1	MTD, AEs, ORR
NCT02946671	16	I	Resectable cancers, including oral cancer	Mogamulizumab + Nivolumab	CCR4 PD-1	AEs, FOXP3 (+) tumors
NCT02301130	64	I	Advanced solid tumors	Mogamulizumab + Durvalumab or Mogamulizumab + Tremelimumab	CCR4 PD-L1 CTLA-4	Safety
NCT02705105	114	I/II	Advanced solid tumors	Mogamulizumab + Nivolumab	CCR4 PD-1	MTD, DLT
NCT02274155	17	Ib	Resectable stage III-IV HNSCC	MEDI6469	OX-40	Safety and feasibility of surgical resection
NCT03336606	35	Ib	Advanced resectable HNSCC, Stage IIIB/IIIC melanoma	MEDI0562	OX-40	Immune activation
NCT02221960	39	I	Recurrent/Metastatic solid tumors	MEDI6383	OX-40 PD-L1	Safety
NCT04198766	150	I	Advanced Solid tumors (including a HNSCC cohort)	INBRX 106 +/- pembrolizumab	OX-40 PD-1	Safety, MTD
NCT04465487	75	I	Advanced Solid tumors (including a HNSCC cohort)	REGN6569 + Cemiplimab	GITR PD-1	Safety, DLTS, ORR, percentage change in GITR/Treg density
NCT04262388	120	II	Recurrent/Metastatic HNSCC, NSCLC and pancreatic cancer	Oleclumab + durvalumab	CD73 PD-L1	mRNA-seq based assay of blood samples, toxicity, ORR, DCR, DoR
MDSCs						
NCT03358472	89	III	R/M HNSCC	Epacadostat + Pembrolizumab vs Pembrolizumab	IDO1 PD-1	ORR