



Praca poglądowa/Review paper

Efekt abскопalny – mechanizm i znaczenie
we współczesnej radioterapii

*The abscopal effect – its mechanism and significance
in modern radiotherapy*

Adam Deja¹

¹Oddział Radioterapii Onkologicznej III, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Choroba oligometastatyczna pozostaje istotnym problemem klinicznym współczesnej radioterapii. Wyzwaniem dla onkologa radioterapeuty jest zarówno kwalifikacja chorych do leczenia, jak i odpowiedni dobór leczenia. Nadzieją na poprawę wyników leczenia tej specyficznej grupy chorych niesie, jak się wydaje, wykorzystanie efektu abскопального. Niniejsza praca poglądowa przybliży mechanizm zjawiska oraz jego zastosowanie w klinice.

Abstract

Oligometastatic disease remains an essential clinical issue in modern radiotherapy. Both proper patients selection and optimal therapy approach are a challenge for radiation oncologist. It seems that the abscopal effect may improve treatment outcome. This review paper presents the mechanism of the phenomenon and its application in the clinic.

Słowa kluczowe: efekt abскопalny, radioterapia

Keywords: abscopal effect, radiotherapy

Adres do korespondencji

Adam Deja

Oddział Radioterapii Onkologicznej III

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48618850653; Fax.+48618850935

Wstęp

W 1995 roku Hellman po raz pierwszy zaproponował hipotezę choroby oligometastatycznej. Stanowi ona formę pośrednią między nowotworem zlokalizowanym miejscowo a systemowym mnogim rozsiewem [1]. W przypadku kontrolowanego ogniska pierwotnego i leczeniu pojedynczych przerzutów dawkami ablacyjnymi za pomocą chirurgii lub promieniowania jonizującego można uzyskać wydłużenie czasu wolnego od progresji, a nawet wyleczenie. Z terapią choroby oligometastatycznej kojarzone jest występowanie efektu abskopalnego. Termin „efekt abskopalny” odnosi się do zjawiska polegającego na regresji ognisk przerzutowych odległych od miejsca napromienianego [2]. Dotychczas odnotowano wystąpienie efektu abskopalnego w kilku typach nowotworów złośliwych, m.in. raku żołądka, czerniaku, chłoniaku, raku nerki [3, 4, 5, 6]. Należy podkreślić, że odrębnym zjawiskiem jest tzw. efekt sąsiedztwa (ang. *radiation induced bystander effect*, RIBE). Polega on na odpowiedzi komórek guza, które nie zostały bezpośrednio narażone na promieniowanie jonizujące, jednak znajdują się w pobliżu objętości napromienianej [7]. W niniejszym artykule omówione zostaną mechanizmy odpowiadające za efekt abskopalny i znaczenie kliniczne zjawiska w świetle aktualnych doniesień naukowych.

MECHANIZM

Efekt abskopalny jest rzadko spotykany w codziennej praktyce klinicznej. Jego mechanizm nie został dostatecznie poznany. W dotychczasowych obserwacjach u chorych na czerniaka leczonych immunoterapią zauważono, że czynnikiem koniecznym do wywołania efektu abskopalnego jest radioterapia z użyciem wysokiej dawki frakcyjnej [8, 9, 10]

Podanie wysokiej dawki promieniowania na guz nowotworowy wywołuje pośrednią śmierć komórek nowotworowych w wyniku uszkodzenia śródbłonka naczyń krwionośnych – pod wpływem radioterapii dochodzi do ich apoptozy (właściwości antyangiogenne radioterapii stereotaktycznej [*stereotactic body radiation therapy*, SBRT]).

Ponadto SBRT pełni rolę autoszczepionki – pod wpływem promieniowania jonizującego dochodzi do uwolnienia z komórki nowotworowej antygenów, które wywołują odpowiedź immunologiczną m.in. limfocytów T. Cytotoksyczne limfocyty T nabierają zdolności do niszczenia komórek nowotworowych w ustroju.

Jak wspomniano wyżej, po samodzielnej radioterapii efekt abskopalny nie jest powszechnie obserwowany w praktyce klinicznej. Prawdopodobnie wynika to z wyczerpania odpowiedzi immunologicznej związanej z nadekspresją PD-L1 (*programmed death-ligand 1*, ligandu dla receptora śmierci komórkowej) w błonie komórkowej komórek nowotworowych [11]. Niezależnie od konstytutywnej obecności PD-L1 w błonie komórkowej nowotwór może zostać pobudzony do ekspresji PD-L1 przez cytokiny zapalne, np. interferon- γ [12]. Receptor PD-1 (programmed death) wraz z ligandem PDL-1 tworzą swoisty punkt kontrolny – mechanizm fizjologiczny mający za zadanie ochronę zdrowych komórek organizmu przed samozniszczeniem przez limfocyty gospodarza.

INHIBITORY PD-1 i PDL-1

W przypadku choroby nowotworowej mechanizm punktu kontrolnego pozwala na ucieczkę komórek guza spod nadzoru układu odporności. W aspekcie leczenia raka jest to zjawisko negatywne. Aby je odwrócić zastosowanie mają inhibitory punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI). ICI są przeciwciałami, które, działając synergistycznie z radioterapią, pozwalają na uzyskanie efektu abskopalnego. Aktualnie kilkanaście leków molekularnych celowanych w receptor PD-1 lub jego ligand PDL-1 oraz białko CTLA4 (*cytotoxic T cell antigen 4*) jest badanych w różnych chorobach nowotworowych. Publikowane wyniki wydają się obiecujące.

Dotychczasowe badania kliniczne

Trzy niezależne badania I fazy przeprowadzone w latach 2012-2013 , w których wzięło udział łącznie

ponad 600 pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym ośmiu różnych okolic ciała otrzymujących inhibitory PD-1 lub PDL-1 pokazały obiektywne odpowiedzi u 10-50% pacjentów [13, 14, 15]. Obserwowana toksyczność leczenia 3. i 4. stopnia związana była przede wszystkim z powikłania immunologicznymi.

Spśród innych dotychczas przeprowadzonych badań warto przytoczyć pracę K. A. Ahmeda z 2016 roku. 26 pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgowia poddano SBRT w skojarzeniu z nivolumabem uzyskując wydłużenie czasu przeżycia (ang. *overall survival*, OS) i poprawę kontroli miejscowej w stosunku do terapii standardowej [16].

W badaniu Rosi Qin opublikowanego na łamach International Journal of Radiation Oncology w 2016 roku sprawdzano bezpieczeństwo podawania ipilimumabu w skojarzeniu z SBRT. W grupie 88 chorych z przerzutami nowotworu złośliwego do mózgowia, węzłów chłonnych, kości, skóry zaobserwowano, że radioterapia stereotaktyczna może być bezpiecznie podana wraz z ipilimumabem bez wywoływania nadmiernej toksyczności. Ponadto, stwierdził, że zastosowanie ipilimumabu poprzedzającego radioterapię poprawia kontrolę miejscową [17].

Toksyczność ICI

Działania niepożądane leków z grupy inhibitorów punktu kontrolnego zaliczane są do tzw. zdarzeń niepożądanych związanych z odpornością (ang. *immune-related adverse events*, irAEs). Obejmują one biegunkę, zapalenie jelit, zapalenie wątroby, odczyny skórny, zapalenia przysadki mózgowej i zaburzenia czynności gruczołu tarczowego [18].

Między poszczególnymi preparatami zaobserwowano różnice w profilu toksyczności. W jednej z obserwacji zanotowano, że zapalenie przysadki mózgowej częściej występuje u chorych otrzymujących ipilimumab, natomiast zwiększona częstość zaburzeń metabolizmu tarczycy wiąże się ze stosowaniem pembrolizumabu [19]. Istnieje również niewielkie ryzyko pierwotnej niewydolności nadnerczy, które może prowadzić do stanu zagrożenia życia. Niezbędne wówczas jest włączenie glikokortykosteroidów.

W piśmiennictwie opisywano także przypadki cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym [20], przypadki zapalenia płuc indukowane pembrolizumabem [21].

Perspektywy

Do tej pory przeprowadzono badania kliniczne retrospektywne oceniające bezpieczeństwo i wyniki leczenia skojarzonego SBRT i ICI. Jednak zanim leczenie choroby oligometastatycznej zostanie uznane za standard i będzie ujęte w zaleceniach EBM (evidence-based medicine) terapii nowotworów złośliwych potrzebne są wnikliwe badania prospektywne z randomizacją. Kwestią otwartą pozostają optymalne schematy dawkowania ICI, schematy kojarzenia SBRT z ICI, a także skojarzenie kilku ICI z radioterapią.

Wnioski

Korekcja manualna w sposób istotny wpływa na całkowite przesunięcie ciała pacjenta gdy jej wartość bezwzględna jest większa niż 1 mm. Mniejsze wartości korekcji manualnej mieszczą się w wartości błędu subiektywnej oceny obserwatora i nie powinny być uwzględniane podczas pozycjonowania ciała pacjenta. Wartości korekcji manualnej ściśle korelują z wartościami korekcji automatycznej. Jednomilimetrowej korekcji manualnej odpowiada dwumilimetrowa korekcja automatyczna. Dlatego też korekcja manualna powinna być uwzględniana gdy bezwzględne wartości korekcji automatycznej są większe od 2 mm.

Konflikt interesu / Conflict of interest

Nie występuje / None

Piśmiennictwo / References

- [1] Diane K. Reyes, Kenneth J. Pienta, The biology and treatment of oligometastatic cancer *Oncotarget*. 2015 Apr 20; 6(11): 8491–8524. Published online 2015 Apr 13
- [2] Mole RH. Whole body irradiation: radiobiology or medicine? *Br J Radiol*. 1953 May;26(305):234-41.
- [3] Sato H1 et al. An abscopal effect in a case of concomitant treatment of locally and peritoneally recurrent gastric cancer using adoptive T-cell immunotherapy and radiotherapy. *Clin Case Rep*. 2017 Feb 15;5(4):380-384. doi: 10.1002/ccr3.758. eCollection 2017 Apr.
- [4] D. P. E. Kingsley. An interesting case of possible abscopal effect in malignant melanoma. *The British Institute of Radiology Department of Radiology, Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London, W.12* December 01, 1974
- [5] Robin HI, AuBuchon J, Varanasi VR, Weinstein AB. The abscopal effect: demonstration in lymphomatous involvement of kidneys. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9(5):473-6.
- [6] Wersäll PJ, Blomgren H, Pisa P, Lax I, Kälkner KM, Svedman C. Regression of non-irradiated metastases after extracranial stereotactic radiotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol*. 2006;45(4):493-7.
- [7] Goldberg Z1, Lehnert BE. Radiation-induced effects in unirradiated cells: a review and implications in cancer. *Int J Oncol*. 2002 Aug;21(2):337-49.
- [8] MA Postow, MK Callahan, CA Barker, et al.: Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 366 (10):925-931 2012
- [9] EF Stamee, JD Wolchok, S Gnjatic, et al.: The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 85 (2):293-295 2013
- [10] SM Hiniker, Chen DS, SJ Knox: Abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med*. 366 (21):2035 2012
- [11] RV Parry, JM Chemnitz, KA Frauwirth, et al.: CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*. 25 (21):9543-9553 2005
- [12] JM Taube, RA Anders, GD Young, et al.: Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 4 (127):127ra37 2012
- [13] JR Brahmer, SS Tykodi, LQ Chow, et al.: Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 366 (26):2455-2465 2012
- [14] O Hamid, C Robert, A Daud, et al.: Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 369 (2):134-144 2013
- [15] L Topalian, FS Hodi, JR Brahmer, et al.: Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 366 (26):2443-2454 2013
- [16] *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):434-41. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. Ahmed KA1, Stallworth DG2, Kim Y3, Johnstone PA1, Harrison LB1, Caudell JJ1, Yu HH1, Etame AB4, Weber JS5, Gibney GT6.
- [17] *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* Volume 96, Issue 1, 1 September 2016, Pages 72–77 Safety and Efficacy of Radiation Therapy in Advanced Melanoma Patients Treated With Ipilimumab Rosie Qin, BS□ et al.
- [18] *Cancer Treat Rev*. 2016 Mar;44:51-60. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.001. Epub 2016 Feb 6. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors.
- [19] Spain L1, Diem S1, Larkin J2.
- [20] *Curr Opin Oncol*. 2016 Jul;28(4):278-87. doi: 10.1097/CCO.000000000000293.
- [21] Endocrinological side-effects of immune checkpoint inhibitors.
- [22] Torino F1, Corsello SM, Salvatori R.
- [23] *J Immunother Cancer*. 2017 May 16;5:40. doi: 10.1186/s40425-017-0245-2. eCollection 2017.
- [24] Nivolumab-induced autoimmune diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis in a patient with metastatic lung cancer.
- [25] Godwin JL1, Jaggi S2, Sirisena I2, Sharda P3, Rao AD2, Mehra R4, Veloski C3.
- [26] *ERJ Open Res*. 2017 May 2;3(2). pii: 00081-2016. doi: 10.1183/23120541.00081-2016. eCollection 2017

Apr. Pembrolizumab-induced pneumonitis.

[27] Leroy V1, Templier C2, Faivre JB3, Scherpereel A4,5, Fournier C6, Mortier L2,7, Wemeau-Stervinou L