



Praca poglądowa/Review paper

Skojarzenie radioterapii z immunoterapią nowotworów w świetle aktualnych badań naukowych

Combination of radiation and immunotherapy – current scientific research

Adam Deja¹

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

Streszczenie

W ostatnich latach zauważono, że skojarzenie radioterapii z immunoterapią prowadzi do uzyskania bardziej korzystnych wyników leczenia niż stosowanie tych metod oddzielnie. Oddziaływanie między lekami z grupy inhibitorów punktu kontroli i radioterapią wysokich dawek mają podłoże immunologiczne i stanowią obecnie istotny przedmiot badań naukowych. W niniejszym artykule przedstawiono badania dotyczące kojarzenia radioterapii z immunoterapią prezentowane podczas sesji konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii i Onkologii (ang. *European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO*) w 2018 roku.

Abstract

Recently, it has been noted that the combination of radiation and immunotherapy is more beneficial than either modality used separately. The interactions between immune checkpoint inhibitors and high-dose radiotherapy are currently an important topic of ongoing scientific studies. This review highlights some of the papers presented during the ESTRO 37 conference in 2018.

Słowa kluczowe: radioterapia, immunoterapia, inhibitory punktu kontroli, efekt abskopalny, radioterapia stereotaktyczna

Keywords: radiation, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, abscopal effect, stereotactic body radiotherapy

Adres do korespondencji

Adam Deja

Oddział Radioterapii III,

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

Telefon. +48 618850654

e-mail: adam.deja@wco.pl

Wstęp

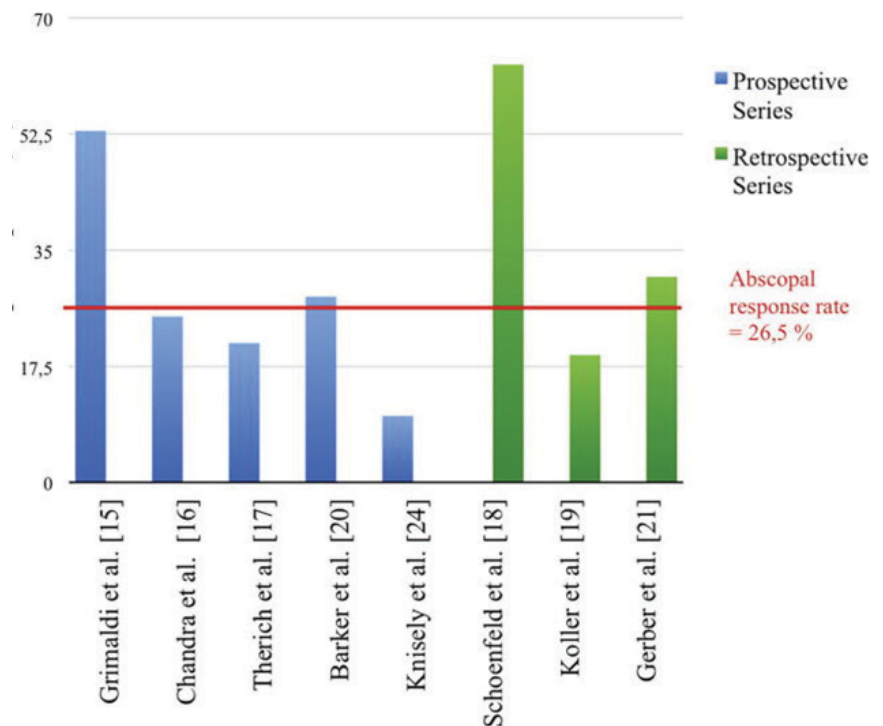
Współczesna wiedza w zakresie radiobiologii rozszerza myślenie o cytotoksycznym działaniu promieniowania jonizującego. Zdeponowanie energii w komórce prowadzi do uszkodzenia kwasu dezoksyrybonukleinowego bezpośrednio oraz pośrednio, poprzez radiolizę cząsteczki wody. Uszkodzenie materiału genetycznego, jeśli nie zostanie naprawione, prowadzi do wczesnych i odległych skutków biologicznych. Obecnie wiemy, że istotnym działaniem promieniowania na komórkę jest również efekt immunologiczny. Mianowicie, zniszczenie strukturalne komórki nowotworowej prowadzi, poprzez uwolnienie antygenów, do aktywowania cytotoksycznych limfocytów T. Fizjologiczny mechanizm obrony przed autoagresją układu immunologicznego gospodarza utrudnia jednak eliminację komórek raka. Za to niepożądane z punktu widzenia terapeutycznego zjawisko odpowiadają dwa klinicznie istotne białka regulatorowe szlaku punktu kontroli (immune checkpoint pathway): antygen 4 związany z cytotoksycznym limfocytom T (ang. *cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*, CTLA-4) oraz, białko 1 programowanej śmierci komórki (ang. *programmed cell death protein 1*, PD-1). W ostatnich latach wiąże się spore nadzieje z leczeniem inhibitorami punktu kontrolnego. W szczególności zaś, interesującą kwestią pozostaje udział radioterapii jako istotnej części terapii skojarzonej, gdyż połączenie obu metod prowadzi do wyższych wskaźników odpowiedzi przeciwnowotworowej niż stosowanie ich oddzielnie. W niniejszym artykule przedstawione zostały prace badawcze prezentowane w czasie kongresu ESTRO 37 w Barcelonie w 2018 roku.

Skojarzenie radioterapii z ipilimumabem u chorych na czerniaka

W 2018 roku na łamach *Clinical and Translational Radiation Oncology* opublikowano przegląd systematyczny obejmujący kilkanaście badań naukowych analizujących efekty leczenia skojarzonego u pacjentów z rozsiałym czerniakiem [1]. Analizie poddano badania z lat 2009 – 2017. Łącznie do oceny włączono 16 badań, w których brało udział razem 451 chorych. Pacjenci otrzymywali radioterapię, w większości z analizowanych badań techniką stereotaktycznej radioterapii. Lekiem systemowym był ipilimumab, przeciwciało skierowane przeciwko CTLA-4. Raportowanym pierwszorzędnym punktem końcowym było pojawienie się efektu abskopalnego (zjawiska polegającego na regresji ognisk przerzutowych odległych od miejsca napromienianego), ponadto oceniano przeżycia całkowite i toksyczność terapii. Efekt abskopalny oceniano w 8 z 16 analizowanych badań.

W przeanalizowanych pracach raportowano medianę efektu abskopalnego na 26,5%. Mediana przeżyć całkowitych wyniosła 19 miesięcy.

Zwiększone przeżycia całkowite należy wiązać z korzystnymi czynnikami prognostycznymi, tj. niską liczbą przerzutów, chorobą ograniczoną do niewielkiej objętości, dobrą sprawnością ogólną chorych, a także podtrzymującym leczeniem systemowym. Do większości spośród analizowanych badań rekrutowano chorych w dobrym stanie sprawności ocenianym w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ang. ECOG) na 0-1 i liczbą przerzutów poniżej 3.



Ryc. 1 Mediana obserwowanego efektu abskopalnego [1]

Autorzy raportu zwracają uwagę na heterogenną grupę badań poddanych analizie. Różnice dotyczą przede wszystkim dawki radioterapii.

Table 1
Clinical outcomes and absopal responses in clinical studies of melanoma with the combination of ipi and radiotherapy.

	Study type	N	Location	Modality	RT dose (Gy)/Fractions	ipi dosage	Median OS (months)	Absopal response (%)	Toxicity ≥ Grade 3
Grimaldi [15]	Prospective	21	Various	SRS	30/10; 20–24/1	3 mg/kg/3 w	22,4	53	NR
Chandra [16]	Prospective	25	Various	SRS	26/4	3 mg/kg/3 w	28	25	NR
Theurich [17]	Prospective	45	Various	SBRT	Various	3 mg/kg/3 w	23,25	21	18,30%
Barker [20]	Prospective	29	Various	SBRT	24/1 (SBRT); Various (EBRT)	3–10 mg/kg/3 w	39	28	Not increased
Knisely [24]	Prospective	27	Brain	SRS	Not reported	NR	21,3	10	NR
Schoenfeld [18]	Retrospective	16	Brain	SRS	36 (WBRT); 22 (SRS)	3–10 mg/kg/3 w	18	63	Not increased
Koller [19]	Retrospective	70	Various	SBRT	NR	3 mg/kg/3 w	19	19,2	Not increased
Gerber [21]	Retrospective	13	Brain	WBRT	27–37,5/9–15	3–10 mg/kg/3 w	4	31	Not increased
Kropp [22]	Retrospective	16	Various	SBRT	Various	3 mg/kg/3 w	24	NR	Not increased
Qin [23]	Retrospective	44	Various	SBRT	Various	NR	21,8	NR	Not increased
Silk [25]	Retrospective	33	Brain	SRS	30–37/10–13 (WBRT); 14–24/1–5 (SRS)	3 mg/kg/3 w	18,3	NR	Not increased
Mathew [26]	Retrospective	25	Brain	SRS	15–20/1	3–10 mg/kg/3 w	5,9	NR	NR
Shoukat [27]	Retrospective	11	Brain	SRS	NR	NR	28	NR	Not increased
Kiess [28]	Retrospective	46	Brain	SRS	15–24/1	3–10 mg/kg/3 w	12,4	NR	20%
Tazi [29]	Retrospective	10	Brain	SRS	NR	NR	18	NR	10%
Patel [30]	Retrospective	20	Brain	SRS	15–21/1–5	3 mg/kg/3 w	12	NR	Not increased

RT = radiation therapy; ipi = ipilimumab; SBRT = stereotactic body radiation therapy; SRS = stereotactic radio surgery; NR = not reported.

Tab. 1 Badania kliniczne w czerniaku z udziałem radioterapii i ipilimumabu [1]

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obserwowanych pracach były zapalenie okrężnicy, odczyn skórny i śluzówkowy, biegunki. Odnotowano 18,3 % (mediana) działań niepożądanych stopnia 3.

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskuje, że skojarzenie radioterapii z ipilimumabem może poprawić ogólne przeżycie chorych. Efekt absopalny jest zjawiskiem istotnym klinicznie i powinien być przedmiotem dalszej analizy w kontrolowanych randomizowanych badaniach klinicznych.

Radioterapia stereotaktyczna i pembrolizumab w leczeniu chorych z rozsianym rakiem urotelialnym

Pembrolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do grupy immunoterapeutyków blokujących reakcję receptora programowej śmierci komórkowej z jego ligandem. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami stosowany jest w monoterapii nieoperacyjnego i przerzutowego czerniaka, przerzutowego raka niedrobnokomórkowego, nawrotowego i opornego na leczenia chłoniaka Hodgkina. Wykazano również skuteczność pembrolizumabu w leczeniu drugiej linii rozsianego lub nawrotowego raka urotelialnego.

Zastosowanie inhibitora PD-1 wraz z radioterapią stereotaktyczną wykazuje działanie synergistyczne. W 2017 roku opublikowano wyniki badania I fazy, w którym oceniano toksyczność skojarzenia radioterapii z pembrolizumabem [2]. Jest to pierwsze badanie prospektywne oceniające łączenie inhibitora PD-1 z radioterapią. Rekrutowano chorych z rozsianym rakiem urotelialnym i podzielono na dwie grupy w zależności od czasu zastosowania radioterapii. Badanie polega na podaniu pembrolizumabu w dawce 200 mg dożylnie w 4 cyklach oraz napromienieniu techniką radioterapii stereotaktycznej (ang. *stereotactic body radiotherapy*, SBRT) w 3 frakcjach po 8 Gy. Objętość tarczową stanowi największa zmiana nowotworowa, która może zostać napromieniona w sposób bezpieczny dla chorego. Spośród 18 chorych biorących udział w badaniu, połowę poddano SBRT przed włączeniem pembrolizumabu, u pozostałych zastosowano napromienianie przed trzecim cyklem leku.

W pierwszej grupie u chorych otrzymujących SBRT przed 1. cyklem immunoterapii obserwowano progresję nowotworu u wszystkich chorych. W drugiej grupie chorych u części (3 z 8) odnotowano odpowiedź na leczenie. Choć to badanie I fazy służy głównie ocenie toksyczności terapii, autorzy wnioskuje, że w leczeniu skojarzonym należy stosować SBRT pomiędzy cyklami podania leku. W badaniach II i III fazy chorzy otrzymywać będą SBRT przed trzecim cyklem pembrolizumabu.

Toksyczność terapii obejmuje przede wszystkim zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. immune-related adverse events, IRAEs). W publikowanej pracy obserwowano zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia wg powszechnej klasyfikacji działań niepożądanych v. 4.0 (Common

Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) u większości chorych. Odnotowano zaburzenia funkcji gruczołu tarczowego, świąd skóry, limfopenię, wysypkę, ogólne zmęczenie, biegunkę, zapalenia skóry, obrzęk, bóle stawowe.

Aktualne doniesienia z badania KEYNOTE-361, w którym porównywano leczenie pembrolizumabem z chemioterapią w terapii I. linii rozsialego raka urotelialnego, wskazują na niższą skuteczność immunoterapii w stosunku do klasycznego schematu opartego na pochodnych platyny [3]. U chorych leczonych inhibitorem punktu kontroli obserwowano niższe okresy przeżycia niż u chorych poddanych chemioterapii. Obecne zalecenia Europejskiej Agencji Medycznej (European Medicine Agency, EMA) obejmują stosowanie inhibitorów punktu kontroli w zaawansowanym raku urotelialnym wyłącznie u chorych z podwyższonym poziomem PD-L1.

Optymalne frakcjonowanie dawki promieniowania w skojarzeniu z inhibitorami punktu kontroli

Istotnym zagadnieniem pozostaje frakcjonowanie radioterapii u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu z zastosowaniem immunoterapii. Dotychczas obserwowano najwyższy poziom limfocytów infiltrujących guza (ang. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TILs) po 5 – 8 dniach po zastosowaniu radioterapii hipofrakcjonowanej. Komórki te są uważane za radiowrażliwe, toteż zbieżność wysokiego poziomu limfocytów i podanej dawki promieniowania może teoretycznie niekorzystnie wpływać na efekt terapeutyczny.

Na łamach International Journal of Radiation Oncology opublikowano wyniki badania porównującego różne schematy frakcjonowania [4]. Mysiom chorym na czerniaka podawano przeciwciało anty PD-1 w skojarzeniu z różnymi schematami radioterapii. Napromieniano guz pierwotny w schemacie 3x 9,18 Gy w 3 lub dni albo 5x 6,43 Gy w 10 dni. Następnie porównywano odpowiedź guza w zależności od poziomu limfocytów T i zastosowanego schematu frakcjonowania. Badano również rolę węzłów chłonnych w odpowiedzi immunologicznej.

Autorzy badania odnotowują, że odpowiedź na leczenie jest podobna w obu zastosowanych schematach frakcjonowania i jest uwarunkowana odpowiednim poziomem TILs wytwarzanych w węzłach chłonnych.

Podsumowanie

Aktualnie w onkologii mamy do czynienia z wieloma doniesieniami na temat skuteczności immunoterapii. Podczas konferencji ASCO w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej w 2018 roku immunoterapia stanowiła istotny temat poszczególnych sesji. Przykładem jest zmiana w podejściu do leczenia zaawansowana raka płuca. Pozytywne wyniki zastosowania pemrolizumabu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w I. linii leczenia być może są zwiastunem zakończenia ery chemioterapii [5].

Przedstawiane badania na konferencji ESTRO 37 zwracają uwagę na istotną rolę radioterapii jako czynnika immunogennego. W najbliższych latach należy się spodziewać wyników badań klinicznych, które mogą istotnie zmienić standardy postępowania u chorych z zaawansowanymi nowotworami, zwłaszcza w stadium choroby oligometastatycznej.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie/ Financial suport

Praca była finansowana z grantu WCO zgodnie z warunkami grantu.

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych

Piśmiennictwo/ References

- [1] Rodolfo Chicas-Sett, Ignacio Morales-Orue, Delvys Rodriguez-Abreu, Pedro Lara-Jimenez. Clin Transl Radiat Oncol. 2018 Feb; 9: 5–11. 10.1016/j.ctro.2017.12.004
- [2] Sundahl N. et al. J Transl Med. 2017 Jun 29;15(1):150. doi: 10.1186/s12967-017-1251-3
- [3] Study of Pembrolizumab With or Without Platinum-based Combination Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Urothelial Carcinoma (MK-3475-361/KEYNOTE-361) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853305>
- [4] Xuanwei Zhang, MSc and Gabriele Niedermann, MD. Abscopal Effects With Hypofractionated Schedules Extending Into the Effector Phase of the Tumor-Specific T-Cell Response. Int. Journal of Radiation Oncology
- [5] 'End of an Era' for Chemo in Non-Small Cell Lung Cancer - *Medscape* - Jun 03, 2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/897538>