

A sugárkezelés és immunterápia együttes alkalmazásának lehetőségei a daganatok kezelésében

LÖVEY JÓZSEF^{1,2}, POLGÁR CSABA^{1,2}

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Semmelweis Egyetem Onkológiai Tanszék, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Lövey József, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.
E-mail: lovey@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2019. július 31.

Elfogadva:

2019. augusztus 20.

Az ionizáló sugárzás hatását az immunrendszerre már igen korán, a múlt század elején felismerték. Az abszkopális hatás ismert, de rendkívül ritka jelenség volt. Ennek ellenére több munkacsoport is foglalkozott a sugárzás és immunrendszer összefüggéseivel preklinikai modelleken. Az elmúlt évek egyik legjelentősebb eredménye az orvostudomány terén a modern immunterápia bevezetése a daganatellenes kezelések közé. Az immunterápia széles körű alkalmazása ismételten ráirányította a figyelmet arra, hogy a sugárkezelés hatással van az immunrendszerre. Több megfigyelés is alátámasztotta, hogy a sugárkezelés fokozhatja az immunterápia daganatellenes hatását. Számos prospektív klinikai vizsgálat indult, melyek eredményét az onkológustársadalom nagy reményekkel várja. Azonban az immunrendszer rendkívül bonyolult, a kutatások során újabb és újabb immunterápiás célpontokat fedeznek fel, tudásunk a háttérben zajló biológiai folyamatokról ugyanakkor korlátozott. Ezért nagyon fontos, hogy a sugárkezelés és immunterápia kölcsönhatásainak *in vitro* és *in vivo* kutatása egyre intenzívebben folytatódjon, megfelelő tudást biztosítva a magas szintű klinikai vizsgálatok megtervezéséhez, melyek reményeink szerint betegeink hatékonyabb gyógyításához vezethetnek. Rövid összefoglalónkban pillanatképet szeretnénk adni a sugárkezelés és immunterápia együttes alkalmazásának jelenlegi helyzetéről. *Magy Onkol* 63:196-201, 2019

It is known since the beginning of the 20th century that ionizing radiation has an effect on the immune system. The abscopal effect was well known but extremely rare. However, many study groups performed intensive preclinical research in the field. One of the most prominent recent developments of medical science is the introduction of modern immunotherapy to the treatment of cancer. The widespread use of immunotherapy drew again the attention to the possible role of radiation in conjunction with immunotherapy. There is growing evidence that ionizing radiation may potentiate the effect of immunotherapy. Prospective trials have been launched and the results are very much awaited. But research is booming and new targets of immunotherapy are identified, while we have insufficient knowledge about the underlying biological mechanisms. Therefore, it is highly important that intensive basic and translation research be done and its results should provide sound knowledge to design new clinical trials which, we believe, will lead to better treatment of our patients. In this short review we try to give a snapshot about the current state of the combined clinical use of radiation and immunotherapy.

*Lövey J, Polgár C. Combination of radiation and immunotherapy in cancer treatment. *Magy Onkol* 63:196-201, 2019*

Kulcsszavak: sugárterápia, immunterápia, abszkopális hatás

Keywords: radiation, immunotherapy, abscopal effect

BEVEZETÉS

Az X-sugárzást 1895-ben fedezte fel Röntgen (1). Nem sokkal ezt követően Becquerel és Curie kimutatták a radioaktivitást, felfedezték a rádiumot és polóniumot (2). Az ionizáló sugárzást már kezdettől fogva nemcsak diagnosztikus, hanem terápiás eszközként is használták. 1896-ban Emil Grubbe már emlőrákot kezelt röntgensugárzással (3) és 1901-ben leírták az első, izotóppal végzett brahiterápiát. A korai alkalmazás mellett az ionizáló sugárzás biológiai hatásának megismerése lassan haladt előre. A mai napig a legfontosabb hatásnak azt tartjuk, hogy a sugárzás direkt vagy indirekt módon hatva károsodást hoz létre a sejtek DNS-ében, és ennek következtében mitotikus sejthalál vagy apoptózis útján elpusztulnak. A sugárzás hatékonyságát a sugárbiológia klasszikus „4R”-je, a redistribúció, reoxigenizáció, reparáció és repopuláció határozza meg (4).

A daganatellenes gyógyszeres kezelések legutóbbi fontos fejlődése a modern immunterápiás eljárások bevezetése. A daganatok és az immunrendszer kapcsolata régóta a kutatások fókuszában áll. A tumorok és az immunrendszer kölcsönhatását a közismert teória szerint az ún. „3 E” írja le: elimináció, ekvilibrium, escape (5). A daganatok ellen kifejtett immunválasz a tumorsejtek egy részét eliminálja, de vannak olyan sejtek, amelyek kijátsszák az immunrendszert és életben maradnak, egyensúlyi állapot, ekvilibrium jöhet létre, majd megfelelő körülmények között növekedésnek indulnak, „elmenekülnek” az immunrendszer elől. Ennek felismerése és az immunrendszer „bekapcsolása” a tumorsejtek ellen alapvetően változtatta meg a daganatok kezelését az elmúlt évtizedben. Ezzel párhuzamosan előtérbe került, hogy a sugárterápiának is van hatása az immunrendszerre. A régóta ismert és meglehetősen ritka abszokopális hatást 1908-ban írták le először a *British Medical Journal*-ben (6). Daganatos betegeknél nyirokcsomóáttéteket sugaraztak, és a sugarazott területtől távoli (abszokopális) nyirokcsomóáttétek is regrediáltak. A modern immunterápiát és sugárkezelést együttes alkalmazása során egyre gyakrabban figyelik meg ezt a jelenséget, ezért a sugárkezelés és immunterápiát együttes alkalmazása egyre inkább a figyelem középpontjába kerül világszerte. Magyarországon is megjelent már egy kiváló összefoglaló a háttérben húzódó lehetséges biológiai mechanizmusokról, Lumniczky és Sáfrány tollából (7). Rövid összefoglalónkban a sugárterápiát immunológiai hatását és a sugárterápiát és immunterápiát együttes klinikai alkalmazásának lehetséges módjait tekintjük át.

AZ IMMUNRENDSZER ÉS A SUGÁRTERÁPIA KÖLCSÖNHATÁSA

Immár negyven éve, hogy felfedezték, hogy megfelelő T-sejt-válasz nélkül a sugárterápiát hatása is jelentősen csökken. A jelenség mögött fennálló mechanizmusokról az elmúlt évtizedekben egyre többet tudunk. Ezek szerint a sejthalálnak egyfajta módja az immunogén sejthalál, mely akkor jön létre, ha a tumorsejtekből kiszabadult antigének

prezentálódnak, ami citotoxikus T-sejt-választ indukál. Ennek kialakulása során számos folyamat zajlik le, és a sugárkezelés ezekre a folyamatokra jelentős hatással van (8).

A sugárterápiát immunrendszer működését fokozó hatásai

A sugárterápiát hatására a daganatsejtekben ún. DAMP-ok (danger-associated molecular patterns, károsodáshoz asszociált molekuláris mintázatok) alakulnak ki, többek között HMBG1 (high mobility group protein 1), hőszokkfehérjék (HSP) és húgysav. Ez a toll-like receptorokon (TLR) keresztül a dendritikus sejtek (DC), majd a T-sejtek következményes aktiváláshoz vezet (9, 10). Továbbá ATP szabadul fel, mely a purinerg receptorokon keresztül makrofág- és DC-aktiválást eredményez (11). A sejtfelszínen kalretikulin jelenik meg, mely fagocitászignál, és ugyancsak a DC-k érését és a makrofágok aktiválását okozza (12).

A sugárterápiát számos olyan sejtfelszíni receptor megjelenéséhez vezet, mely erősíti az immunválaszt. A FAS receptorok upregulációja kaszpázfüggő apoptózist okoz. A DR5 (death receptor 5) a TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) aktiválásával ugyancsak apoptózishoz vezet (13–15). A kostimulátor molekulák, mint például a CD80 vagy a stressz indukálta NKG2D (Natural Killer Group 2D) ugyancsak a tumorelles immunválaszt erősítik a T- és NK-sejteken keresztül (16).

Régóta ismert, hogy a sugárterápiát hatása azokban a daganatokban kifejezettebb, ahol tumorinfiltráló limfociták jelen vannak. A limfocitainfiltráció mértékét azonban számos faktor csökkentheti, mint például az E-szelektin, az ICAM (intercelluláris adhéziós molekula)-1/2 és a VCAM (vaszkuláris sejtadhéziós molekula)-1 alacsony aktivitása. A sugárkezelés fokozza az E-szelektin és az ICAM expresszióját az endotélsejtekben, ezáltal növeli a T-sejtek számára az erek átjárhatóságát és ezzel elősegíti a limfocitainfiltrációt (17).

Ha a T-sejtek bejutottak a tumor mikro környezetébe, ott megfelelő stimuláló környezetre van szükségük, melyet különböző citokinek és kemokinek biztosítanak. A sugárterápiát többek között az interleukin-1 béta (IL-1 β), tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α), és az I-II-es típusú interferonok (IFN) felszabadulását segíti elő, ezzel aktiválva a T-sejteket (18).

A tumor környezetébe került és aktivált immunsejteknek ezen felül fel kell ismerniük a daganatsejteket. Az egyik védekezési módszer, amivel a daganatok elkerülnek az immunválaszt, az, hogy csökkentik az MHC-I (fő hisztokompatibilitási antigén) sejtfelszíni expresszióját. A sugárkezelés ellenben emeli a sejtfelszíni MHC-I-expressziót. A sugárterápiát okozta sejtkárosodás következményeként olyan antigének válnak szabadabbá és az immunsejtek számára felismerhetővé, melyek immunválaszt stimulálnak. A sugárkezelés számos mutációhoz is vezethet a daganatokban, így olyan egyéb antigének felszíni reprezentációjához vezet, melyek az immunválaszt erősítik. Ezeket a sejtkárosításon keresztül létrejövő immunogén hatásokat nevezik *in situ* vakcinációnak (19, 20).

A sugárterápia immunszuppresszív hatásai

Az előző részből úgy tűnhet, hogy a sugárzás olyan mértékben növeli a szervezet tumorelles immunitását, hogy ez önmagában is elég lehet a daganatok elpusztításához. Sajnos azonban ismert, hogy a sugárterápia immunszuppresszív hatásokkal is rendelkezik, és nem minden daganat besugárzása hozza létre az immunrendszert erősítő hatásokat.

Közismert például, hogy a limfociták igen sugárérzékenyek. *In vitro* körülmények között 2 Gy dózisu besugárzás a limfociták felét elpusztítja [21]. A sugárterápia során kétségtelenül általában csak a test egy kisebb, jól meghatározott területét sugarazzuk. Azonban egy konvencionális sugárkezelés során egy frakció nettó sugárzasi ideje 1-2 perc lehet, ami alatt számos limfocita juthat a keringés által a besugárzott területre, és a sugárkezelés hosszú ideig, hetekig tart, tehát van lehetőség arra, hogy viszonylag nagyobb számú limfocita szignifikáns sugárdózist kapjon. A gyakran használt modern ívbesugárzásoknál pedig az alacsony dózisu terület viszonylag nagy, és ennek is lehet hatása a limfocitákra. A nagymezős besugárzásoknál ez a hatás még kifejezettebb. A sztereotaxiás sugárkezelésnél csak pár frakciót alkalmaznak, viszont egy kezelés ideje valamivel hosszabb és az egyszeri dózis is magasabb, bár a besugárzott térfogat kisebb. A limfociták számának csökkenése vagy a sugárkezelés okozta alulműködésük az immunválaszt nyilvánvalóan csökkenti. Ezen felül a sugárzás, úgy tűnik, nagyobb mértékben károsítja a CD4⁺ és CD8⁺ limfocitákat, mint a szuppresszor hatású regulátor T-sejteket (Treg). Ez a differenciált hatás megint csak az immunszuppresszióknak kedvez [7, 22, 23].

A tumor mikrokörnyezetében a sugárkezelés nem csak stimulátor cito- és kemokinek tud indukálni. A sugárzás hatására transzformáló növekedési faktor- β (TGF- β) szabadul fel, mely szuppresszív hatású. A sugárkezelés ugyancsak emeli az SDF-1 kemokin szintjét és fokozza a kolóniasztimuláló faktor 1 (CSF-1) expresszióját. Ezek a hatások a makrofágok M2, immunszuppresszív polarizációjához vezetnek, fokozzák a Treg- és mieloid eredetű szuppresszor-sejteket (MDSC) aktivitását [24, 25].

A sugárzás fokozza a PD-L1 expresszióját a tumor- és a PD-1 expresszióját a T-sejteken [26]. Ez elvileg immunszuppresszív hatásként kell, hogy jelentkezzen, hiszen ismert, hogy a PD-L1 sejtfelszíni megjelenése az egyik menekülési lehetőség a daganatsejtek számára. A kép azonban nem ilyen egyértelmű. Egyes megfigyelések szerint a PD-L1-expresszió fokozódása a hatékony daganatellenes immunválaszra adott reakció, tehát pont az immunhatás eredményességét jelzi. További elvi előny, hogy ha a PD-L1-expresszió emelkedik, akkor a sugárkezeléssel együtt alkalmazott PD-L1- és PD-1-gátló hatékonysága is növekedhet.

A TÁVOLI TUMORVÁLASZ (ABSZKOPÁLIS HATÁS) MECHANIZMUSA

A tumorban és mikrokörnyezetében létrejött változásokat viszonylag könnyebb megérteni, de a régen ismert abszkopális hatás esetén ezek a mechanizmusok nem annyira egyér-

telműek. A besugarazott daganatokban és környezetükben nyilván az előbbieken leírt immunstimuláns és szuppresszív hatások játszódnak le. Az immunrendszer szerepét az abszkopális hatásban Milas és munkatársai mutatták ki először állatkísérletekben mintegy negyven évvel ezelőtt. Ezt követően Demaria és munkatársai végeztek alapvető kísérleteket a 2000-es évek elején [27, 28]. Azt találták, hogy ha a sugárzást immunstimuláns hatással egészítik ki (dendritikus sejtek hatását növelő növekedési faktorról, illetve CTLA-4-gátlóval), akkor egyértelműen és viszonylag gyakran tudtak távolhatást kimutatni. Ellenpróbaként T-sejt-aktivitással nem rendelkező immunszupprimált egereken ez a hatás nem működött. Valószínű tehát, hogy az abszkopális hatásban hasonló, T-sejteken alapuló mechanizmusok működnek, mint az immunterápia és az ionizáló sugárzás helyi együttműködésében. Az abszkopális hatás kialakulását valószínűleg az határozza meg, hogy a sugárkezelés (és a vele esetleg együtt alkalmazott immunterápia) hatására létrejön-e a kritikus mértékű immunválasz, ami az abszkopális hatás kiváltásához szükséges. Az eddigi vizsgálatok során azt találták, hogy főleg a CD8⁺ T-sejtek száma/koncentrációja az, ami fontos lehet. Itt is, ahogy a lokális hatás esetében a sugárkezelés okozta immunstimuláns és szuppresszor hatások aránya is fontos [29].

Állatkísérletes modellek

Az embereken való vizsgálatok végzése az abszkopális hatás, a sugárterápia immunrendszerre való hatásának vizsgálatára nehezen kivitelezhető és a klinikai vizsgálatok csak az utóbbi időben kezdődtek meg, ezért a preklinikai állatmodellek eredményei nagyon fontosak. Demaria állatkísérletei után számos további állatkísérlet eredményét közölték le [30]. A vizsgálatokat nagyrészt emlő-, tüdő- és kolontumor-sejtvonalakkal végezték, ezen felül történtek vizsgálatok még melanómával, különböző típusú szarkómákkal és gliómával is. A tumorbeültetés általában szubkután volt, de pár esetben ortotopikus modellt is használtak, pl. glióma esetén. Az alkalmazott sugárdózis az extrém 1×60 Gy-tól a szerény 1×2 Gy dózsig terjedt. A biológiailag effektív dózis (BED) 2,4 és 420 Gy között mozgott. A kísérletek nagyobb részében alkalmaztak párhuzamos immunterápiát is, Flt3-L dendritikussejt-aktiváló faktort, CTLA-4-, PD-L1-gátlókat, illetve ECI301-et (makrofág gyulladáshoz proteinszármarék). A hatásmechanizmus szempontjából leginkább a CD8⁺, CD4⁺ T-limfociták, NK-sejtek, illetve a p53 protein szerepét vizsgálták. A vizsgálatok egy része azt sugallja, hogy az abszkopális hatás eléréséhez szükséges az intakt p53 protein megléte, p53-knockout egerekben nem tapasztaltak abszkopális hatást [31]. A legtöbb tanulmány azt találta, hogy a CD8⁺ T-sejteknek van a legfontosabb szerepe a sugárkezelés mediálta immunválasz kialakításában, azonban ez a hatás daganattípusonként különböző lehet. Amellett, hogy a T-sejteket tartják a legfontosabb közvetítőnek, nude egereken is figyeltek meg abszkopális hatást. Ez magyarázható azzal is, hogy nude egerekben is vannak jelen kis számban CD8⁺ T-lim-

fociták, illetve a limfocita-prekurzor sejtek a nude egerekben normálisak, és a sugárkezelés esetleg egyfajta aktivációs folyamatot is beindíthat [32]. Emellett az is valószínű, hogy nemcsak a T-sejteken keresztül alakulhat ki az absztopális hatás, hanem egyéb mechanizmusok is működhetnek, de ezek szerepe még nem tisztázott.

Fontos az állatkísérletekben alkalmazott sugárzás dózisának, frakcionálásának kérdése. Az eredményekből úgy tűnik, hogy minél nagyobb a lineáris-kvadrátikus (LQ) modell alapján számított biológiai effektív dózis, annál nagyobb az absztopális hatás kialakulásának valószínűsége. Azt is megfigyelték, hogy a frakcionált besugárzás előnyösebb az egyszeri sugárkezelésnél. Érdekes módon a legjobb hatást, úgy tűnik, azokkal a frakcionálási sémákkal érték el az állatkísérletekben, amelyeket a rutin klinikai gyakorlatban a frakcionált sztereotaxiás testbesugárzásnál (SABRT) alkalmaznak. Mindemellett egyes adatok, illetve számítások arra utalnak, hogy a sugárterápia immunhatásának dózismodellezéséhez a klasszikus módon megállapított BED nem teljesen megfelelő, és lehetséges, hogy új sugárbiológiai modellt kell majd kidolgozni [33].

Érdekes jelenség, hogy a sugárkezelés immunemlékezetet hoz létre. Zeng és munkatársai ortotopikus gliómamoddellen tanulmányozták a sugárterápia és PD-1-gátlás együttes hatását [34]. Azt találták, hogy e modellben a daganatpusztító hatás akkor volt a legkifejezettebb, ha a PD-1-gátlót és a sugárzást együtt alkalmazták. A sugárzást sztereotaxiás módszerrel, 1×10 Gy dózisban adták. Azt is kimutatták, hogy a sugárkezelés a CD8⁺ T-sejtek számát emelte, míg a Treg-sejtek száma csökkent. Ha depletálták a CD4⁺, illetve CD8⁺ sejteket, akkor a hatás megszűnt. Az első kísérlet után 90 nappal a kísérleti állatok combja felett szubkután ismételten oltottak tumort. Azokban az állatokban, melyek korábban az ortotopikusan oltott gliómából a sugár- és immunkezelés hatására meggyógyultak, a másodsor beültetett tumorok nem nőttek, míg a kontroll, korábban kezelést nem kapott állatoknál a daganatok gyors növekedésnek indultak. Ez azt jelenti, hogy a korábban kezelt állatok immunrendszere hosszú távon emlékezik a választ kiváltó antigénnel való találkozásra.

Összefoglalva az állatkísérletek eredményét, az absztopális hatás eléréséhez valószínű, hogy működőképes p53 fehérjére van szükség, a hatás döntő része T-sejteken keresztül jut érvényre, de további, eddig nem ismert mechanizmusok is fontos szerepet játszhatnak. A sugárterápia által indukált immunválasz hosszabb idő után is kiváltható, immunmemória jelensége észlelhető. Az absztopális hatásnál az immunválasz és a sugárzás között dózis-hatás összefüggés észlelhető, illetve a frakcionált sugárkezelés hatékonyabbnak tűnik, mint az egyszeri nagy dózisú besugárzás.

A SUGÁRTERÁPIA ÉS IMMUNTERÁPIA IDŐZÍTÉSE

Jelenleg nincs megfelelő adat arra, hogy milyen sorrendben és milyen időbeli elosztásban kell a sugárkezelést az immunterápiával kombinálni. Pár állatkísérlet azt mutatta, hogy

minél közelebb van időben egymáshoz a két modalitás, annál hatékonyabb az együttműködés [35]. Humán vizsgálatokból csak retrospektív feldolgozások állnak rendelkezésre. Így például a KEYNOTE-001 vizsgálat *post hoc* analízise szerint azoknál a betegeknek szignifikánsan jobb volt a túlélés a pembrolizumabkezelés során, akik megelőzően akár intra-, akár extrakraniális sugárkezelést kaptak [36]. Ezeknél a betegeknek akár jelentősebb idő is eltelhetett a sugárkezelés és az immunterápia között. A PACIFIC vizsgálatban azt találták, hogy azoknál a betegeknek, akik a durvalumabot a sugárkezelést követő 14 napon belül kapták, a teljes túlélés jelentősen jobb volt [37]. Más vizsgálatok arra utalnak, hogy pl. a CTLA-4-gátlót inkább a sugárterápia előtt érdemes adni, megint más esetekben, ha rövid plazma-életidejű immunterápiát alkalmaznak, a két kezelést egy időben érdemes alkalmazni. Egyelőre tehát nincs egyértelmű útmutatás arra, hogy hogyan kell a sugárterápiát és az immunterápiát időben egymással kombinálni. Az időzítést valószínűleg befolyásolja a sugárterápia dózisa és frakcionálása, az alkalmazott immunterápiás gyógyszer hatásmechanizmusa és farmakokinetikája, és lehetséges, hogy a daganat típusa és immunogenitási paraméterei is.

A SUGÁRTERÁPIÁVAL EGYÜTT ALKALMAZOTT IMMUNTERÁPIÁS SZEREK

In vitro és preklinikai modellekben is gyakran alkalmazzák a PD-1 és PD-L1 immunellenőrzőpont-gátlókat. Ugyancsak már korán használták a CTLA-4-gátlást. Ezen felül egyre jobban megismerve a sugárzás immunológiai hatásait, további molekulák kerülnek a vizsgálatok középpontjába. Ilyenek például a TLR-agonisták [38]. A 3-as, 5-ös, 7-es, 8-as és 9-es altípussal már vannak preklinikai eredmények, illetve korai stádiumú klinikai vizsgálatok folynak emlőrákban és limfómákban. A citokineket, mint az interleukinek vagy interferonok, régebben kiterjedten alkalmaztuk különböző daganatokban, azonban használatuk ma már jelentősen visszaszorult. Újabb megközelítés, hogy citokin-antitest konjugátumokat alkalmaznak, úgynevezett immuncitokineket. Preklinikai kísérleteken kívül egyelőre kipróbálásuk még fázis I-es vizsgálatokban történik csak [39]. Preklinikai vizsgálatok folynak még a kostimulátor molekulákkal, vagy például CSF1-receptor-antagonistákkal [25, 40].

HUMÁN TAPASZTALATOK

Sajnos egyelőre nagy betegszámú prospektív vizsgálat eredménye nem áll rendelkezésre a sugár- és immunterápia együttes alkalmazásáról. Ismeretes pár nagy klinikai vizsgálat utóelemzése, mint a korábban említett KEYNOTE-001 vagy a PACIFIC. Ezek, valamint számos különféle daganatokban (hematológiai daganatok, melanóma, nem kissejtes tüdőrák (NSCLC), emlőrák, méhnyakrák, húgyhólyagrák stb.) közölt esettanulmányok, kis betegszámú prospektív vizsgálatok mind arra mutatnak, hogy a sugárkezelés és immunterápia kombinációjának nagy jövője lehet. Egy tanulmányt szükséges talán kiemelni, melyet Formenti és munkatársai közöltek 2018-ban a Nature Medi-

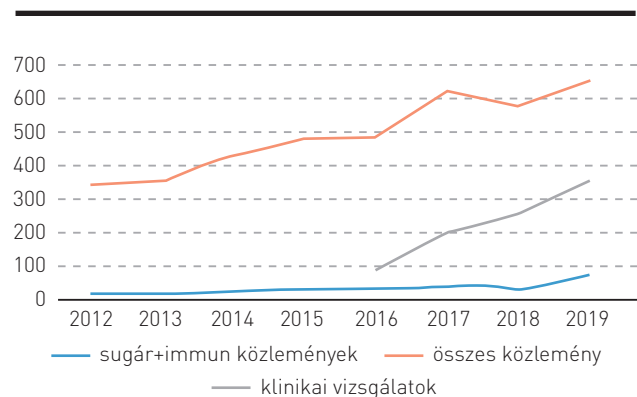
cine lapjain [41]. Ebben a prospektív fázis II-es vizsgálatban előzetesen kemoterápiával kezelt, kiújult NSCLC-s betegeknek hipofrakcionált sugárkezelést (6×5 vagy 9×3 Gy) és ezzel párhuzamosan CTLA-4-gátló ipilimumabot alkalmaztak. A vizsgálatba csupán 39 beteget soroltak be, és ezek közül végül 21 adata volt feldolgozható, a többi beteg kiesett halál vagy progresszió miatt. A vizsgálatban észlelték az abszkopális hatást, négy betegen komplett vagy majdnem komplett regresszió következett be. A vizsgálat érdekessége az, hogy a betegeknek sorozatos vérvételekből és immunparaméterekből, valamint a daganatok molekuláris patológiai vizsgálatából próbálták kideríteni, hogy milyen folyamatok állnak a jó vagy éppen a kedvezőtlen terápiás válasz mögött. Számos fontos megállapítás közül két olyan eredmény emelkedik ki, ami alátámaszt két olyan hatásmechanizmust, melyet preklinikai modellben már sikerült leírni. Az egyik, hogy a jól reagáló betegeknek az IFN- β és ezzel együtt a citotoxikus T-sejt-klónok dinamikus növekedését tapasztalták. Ez az együttes jelenség volt a sugárterápia okozta immunválasz legjobb prediktora, és egyúttal emberben is bizonyítja, hogy az abszkopális hatás legalábbis nagyrészt T-sejtek által közvetített. A másik fontos megfigyelés azt a korábban leírt feltételezést támasztja alá, miszerint a sugárkezelés olyan mutációkat okoz a daganatokban, melyek aztán immunogén neoantigének expressziójához vezetnek. A vizsgálatban sugárterápia indukálta mutáció (karioferin- $\alpha 2$ génben; KPNA2, más néven importin- α) hatására kialakult klonális T-sejt-választ tudtak kimutatni. A szép eredmények ellenére egyelőre magas szintű klinikai evidencia azonban továbbra sem áll rendelkezésre.

A SUGÁRTERÁPIA ÉS IMMUNTERÁPIA EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁVAL JÁRÓ TOXICITÁS

Mivel a toxicitással kapcsolatosan sincs még kellő mennyiségű adat, a párhuzamos kezeléseket igen nagy óvatossággal szükséges alkalmazni, főleg amennyiben a sugárkezelés magas frakció dózissal történik. A legtöbb közlés arról számol be, hogy a kombinált kezelés során nem észleltek előre nem várt mellékhatást. A leggyakoribb mellékhatás a fáradtság, pneumonitisz és az anémia volt. Mindenesetre egy trend mutatkozik, hogy a besugárzott térfogatban a mellékhatások gyakrabban és talán kissé súlyosabban jelentkeznek [42–44]. Dózislimitáló toxicitásról főleg a kismedencei kezelés során számoltak be. A PLUMBB vizsgálatban már az első öt betegnél elérték a dózislimitáló toxicitást: hólyagdaganatos betegek 100 mg/m² pembrolizumabot kaptak háromhetente, illetve 6×6 Gy dózisú sugárkezelést. Az ötből három betegnél jelentkezett grade 3 húgyúti toxicitás és egy betegnél grade 4 rektumperforáció következett be [45]. A sugárterápia és immunterápia együttes alkalmazásának toxicitási adatai tehát még nem teljesen ismertek, ezért nyomatékosan fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a két kezelés tervszerű együttes alkalmazása egyelőre kizárólag klinikai vizsgálat keretén belül javasolt. Mindez természetesen nem áll azokra az esetekre, amikor a betegnek az immunterápia alatt palliatív sugárkezelésre van szüksége, de ilyenkor is az elvárható maximális óvatossággal kell eljárni.

A SUGÁRTERÁPIA ÉS IMMUNTERÁPIA EGYÜTTES ALKALMAZÁSÁNAK JÖVŐBENI LEHETŐSÉGEI, FUTÓ KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az abszkopális hatás, a sugárterápia szisztémás immunológiai hatása már több mint száz éve ismert. Számos kitarató kutató, mint Demaria vagy Formenti, már évtizedek óta folytat ezen a téren kutatásokat, de az érdeklődés középpontjába sajnos mégis csak akkor került, amikor a sugárkezelés az immunterápiás gyógyszerek fejlesztésének megkerülhetetlen részévé vált. Érdekes megfigyelni az évek során a sugárterápia és immunterápia alkalmazásáról szóló közlemények, illetve az aktív klinikai vizsgálatok számát [1. ábra]. Látható, hogy a sugárterápiával és immunterápiával egyre több, ebben az évben előreláthatólag több mint 600 közlemény fog foglalkozni. Ha viszont megnézzük azoknak a közleményeknek a számát, amelyek kifejezetten az együttes adás vizsgálatáról szólnak, ez a szám még mindig nagyon alacsony, talán az idén eléri a százast. Ezzel szemben a klinikai vizsgálatok száma drámai növekedést mutat. Jelen pillanatban a clinicaltrials.gov szerint 353 aktív klinikai vizsgálat foglalkozik a sugárterápia és immunterápia együttes alkalmazásával. Ebből fázis I-es 201, fázis II-es 135 és fázis III-as 17. A fázis III-as vizsgálatokban elsősorban fej-nyaki daganatok, NSCLC, glioblasztóma, valamint hólyagrák, kissejtes tüdőrák (SCLC), nyelőcsőrák, limfóma és oligometasztatikus betegség szerepelnek. Ha a közlemények és vizsgálatok számát összevetjük, akkor valószínű, hogy a klinikai vizsgálatokat nem előzte meg a megfelelő volumenű és gondos *in vitro* és *in vivo* preklinikai modellezés. Mint sok más esetben, itt is az játszódik le, hogy a klinikai fejlesztés gyorsabban halad, mint hogy az azt megalapozó biológiai tudás rendelkezésre állna. Bár érthető a türelmetlenség, de van veszélye annak, hogy előbb cselekszünk, és csak utána tesszük fel a tudományos kérdéseket. Szükséges, hogy a tudományos közélet és az engedélyező hatóságok a vizsgálatok végzőivel karöltve elérjék,



1. ÁBRA. A sugár- és immunterápiával kapcsolatos (narancs), illetve a sugárterápia és immunterápia együttes alkalmazásáról szóló közlemények száma (kék) (a PubMed adatai alapján). Az aktív klinikai vizsgálatok száma (szürke) (clinicaltrials.gov adatai alapján)

hogy a klinikai vizsgálatok során megfelelő mennyiségű és minőségű tudományos adat jusson a birtokunkba, mely jó alapot szolgáltat a bed-to-bench transzlációs kutatáshoz, valamint a klinikai eredmények elősegítsék a kísérletes kutatások jobb finanszírozását.

A fejlődés további iránya továbbá a biológiai háttér további tisztázása. Ez egyrészt abban tud segíteni, hogy a már ismert és alkalmazott immunológiai kezeléseket, mint pl. a PD-1/

PD-L1 gátlókat, CTLA-4-inhibitorokat a lehető leghatékonyabb módon tudjuk a sugárkezeléssel együtt alkalmazni. Emellett számos további olyan ígéretes immunológiai célpont van, melyet részben ismerünk, vagy melyre fény derülhet a kutatások során. Ahogy egyre többet tudunk a sugárterápia és az immunrendszer kölcsönhatásairól, számtalan további lehetőség nyílna a sugárkezelés és immunterápia minél hatékonyabb együttes alkalmazására.

IRODALOM

- Röntgen WK. A new form of radiation. *Science* 3:726–729, 1896
- Curie P. Sur une nouvelle substance fortement radio-active, contenue dans la pechblende. *Compt Rend* 127:1215–1217, 1898
- Grubbe EH. X-ray treatment; its introduction to medicine. *J Am Inst Homeopath* 39:419–422, 1946
- Joiner MC, van der Kogel A. *Basic Clinical Radiobiology*, Fifth Edition, Hodder Arnold, 2016
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3:991–998, 2002
- McCulloch HD. On the analogy between spontaneous recoveries from cancer and the specific immunity induced by X ray irradiations of the lymphatic glands involved. *Br Med J* 2:1146–1148, 1908
- Lumniczky K, Sáfrány G. A sugárterápia hatása a daganatellenes immunválaszra. *Magy Onkol* 60:46–54, 2016
- Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 105:256–265, 2013
- Krombach J, Hennel R, Brix N, et al. Priming anti-tumor immunity by radiotherapy: Dying tumor cell-derived DAMPs trigger endothelial cell activation and recruitment of myeloid cells. *Oncoimmunology* 8:e1523097, 2019
- Golden EB, Pellicciotti I, Demaria S, et al. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. *Front Oncol* 2:88, 2012
- Elliott MR, Chekeni FB, Trampont PC, et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance. *Nature* 461:282–286, 2009
- Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 13:54–61, 2007
- Chakraborty M, Abrams SI, Camphausen K, et al. Irradiation of tumor cells up-regulates Fas and enhances CTL lytic activity and CTL adoptive immunotherapy. *J Immunol* 170:6338–6347, 2003
- Ifeadi V, Garnett-Benson C. Sub-lethal irradiation of human colorectal tumor cells imparts enhanced and sustained susceptibility to multiple death receptor signaling pathways. *PLoS One* 7:e31762, 2012
- Chinnaiyan AM, Prasad U, Shankar S, et al. Combined effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:1754–1759, 2000
- Gasser S, Orsulic S, Brown EJ, et al. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. *Nature* 436:1186–1190, 2005
- Bellone M, Calcinotto A. Ways to enhance lymphocyte trafficking into tumors and fitness of tumor infiltrating lymphocytes. *Front Oncol* 3:231, 2013
- Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, et al. Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity. *J Immunol* 180:3132–3139, 2008
- Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:879–880, 2012
- Leone P, Shin EC, Perosa F, et al. MHC class I antigen processing and presenting machinery: organization, function, and defects in tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 105:1172–1187, 2013
- Elyan SA, West CM, Roberts SA, et al. Use of an internal standard in comparative measurements of the intrinsic radiosensitivities of human T-lymphocytes. *Int J Radiat Biol* 64:385–391, 1993
- Balogh A, Persa E, Bogdándi EN, et al. The effect of ionizing radiation on the homeostasis and functional integrity of murine splenic regulatory T cells. *Inflamm Res* 62:201–212, 2013
- Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, et al. A systematic review of the influence of radiation-induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 123:42–51, 2018
- Chiang CS, Fu SY, Wang SC, et al. Irradiation promotes an M2 macrophage phenotype in tumor hypoxia. *Front Oncol* 2:89, 2012
- Xu J, Escamilla J, Mok S, et al. CSF1R signaling blockade stanches tumor-infiltrating myeloid cells and improves the efficacy of radiotherapy in prostate cancer. *Cancer Res* 73:2782–2794, 2013
- Parikh F, Duluc D, Imai N, et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 74:7205–7216, 2014
- Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 11:728–734, 2005
- Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:862–870, 2004
- Demaria S, Formenti SC. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol* 2:95, 2012
- Marconi R, Strolin S, Bossi G, et al. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: Is the biologically effective dose a relevant physical trigger? *PLoS One* 12:e0171559, 2017
- Camphausen K, Moses MA, Menard C, et al. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res* 63:1990–1993, 2003
- Ikehara S, Pahwa RN, Fernandes G, et al. Functional T cells in athymic nude mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:886–888, 1984
- Hellevik T, Martinez-Zubiaurre I. Radiotherapy and the tumor stroma: the importance of dose and fractionation. *Front Oncol* 4:1, 2014
- Zeng J, See AP, Phallen J, et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86:343–349, 2013
- Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 74:5458–5468, 2014
- Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18:895–903, 2017
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 377:1919–1929, 2017
- Dovedi SJ, Melis MH, Wilkinson RW, et al. Systemic delivery of a TLR7 agonist in combination with radiation primes durable antitumor immune responses in mouse models of lymphoma. *Blood* 121:251–259, 2013
- Neri D, Sondel PM. Immunocytokines for cancer treatment: past, present and future. *Curr Opin Immunol* 40:96–102, 2016
- Niknam S, Barsoumian HB, Schoenhals JE, et al. Radiation followed by OX40 stimulation drives local and abscopal antitumor effects in an anti-PD1-resistant lung tumor model. *Clin Cancer Res* 24:5735–5743, 2018
- Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nat Med* 24:1845–1851, 2018
- Kroeze SG, Fritz C, Hoyer M, et al. Toxicity of concurrent stereotactic radiotherapy and targeted therapy or immunotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 53:25–37, 2017
- Mohamad O, Diaz de Leon A, Schroeder S, et al. Safety and efficacy of concurrent immune checkpoint inhibitors and hypofractionated body radiotherapy. *Oncoimmunology* 7:e1440168, 2018
- Peters S, Filip E, Dafni U, et al. Safety evaluation of nivolumab added concurrently to radiotherapy in a standard first line chemo-radiotherapy regimen in stage III non-small cell lung cancer-The ETOP NICOLAS trial. *Lung Cancer* 133:83–87, 2019
- Tree AC, Jones K, Hafeez S, et al. Dose-limiting urinary toxicity with pembrolizumab combined with weekly hypofractionated radiation therapy in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101:1168–1171, 2018