


Radyoterapi ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı

Combining Radiotherapy and Immune Checkpoint Inhibitors

 Sevim Özdemir¹

¹Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Departmanı, İstanbul,Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:
Geliş Tarihi/Recived: 25 Haziran 2021
Kabul Tarihi/Accepted: 17 Kasım 2021
Yayın Tarihi/Published Online:
23 Aralık 2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Sevim Özdemir,
Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi,
Radyasyon Onkoloji Departmanı,
İstanbul, Türkiye

e mail: drsozdemir@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Radyoterapi (RT) kanser tedavisinde standart tedavi yaklaşımının bir bileşenidir. Radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşim yoluyla veya serbest radikaller üzerinden kanser hücrelerini öldürdüğü bilinmektedir. Günümüzde buna ek olarak radyoterapinin tümör antijen salınımını artırarak ve T hücre infiltrasyonunu indükleyerek anti-tümör immün cevabı arttırdığını biliyoruz. Böylece RT, tümör hücrelerine karşı vücutta oluşturduğu immün cevap ile 'abskopal etki' olarak tanımlanan sistemik bir etki oluşturabilmektedir. Benzer şekilde immün kontrol noktası inhibitörleri de daha etkili bir anti-tümör cevabı sağlamaktadır. Radyoterapi ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin birlikte kullanımının tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve nükslerin azaltılmasında ümit verici olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, kombine tedavide RT dozu, fraksiyonasyonu ve immunoterapi-radyoterapi sıralama konuları hala netlik kazanmamıştır. Bu derlemede RT ve immünoterapinin sinerjistik etkisi bunun sonucu olarak kombinasyon tedavisinin abskopal etkisi, ayrıca RT ile immünoterapi kombinasyonunda optimum zamanlama, etkin RT dozu ve fraksiyonasyonu çeşitli yayınlar aracılığıyla anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, radyoterapi, kontrol noktası inhibisyonu, abskopal etki.

ABSTRACT

Radiotherapy is a component of standard care in cancer treatment. It was conventionally known that radiation kills cancer cells through direct interaction with DNA or via the production of free radicals. Currently, we know that radiotherapy enhances anti-tumor immune responses by increasing tumor antigen release and inducing T cell infiltration. Thus, RT can create a systemic effect defined as 'abscopal effect' with the immune response it creates against tumor cells. Similarly, immune check point inhibitors provide the induction of more effective anti-tumor immunity. Combining radiation and immunotherapy has been shown to be promising in improving treatment outcomes and reducing relapses by overcoming tumor immune tolerance. However, optimal use of combined therapy in terms of RT dose and fractionation, and immunotherapy-radiotherapy sequence is still unclear. In this review, the synergistic effect of RT and immunotherapy and the abscopal effect of combination therapy are described with review of various publications. Besides this, the optimum sequencing, effective RT dose and fractionation in the combination of RT with immune therapy were summarized.

Key words: Immunotherapy, radiotherapy, check point inhibition, abscopal effect.



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Özdemir S. Radyoterapi ve İmmün Kontrol Noktası İnhibitörlerinin Birlikte Kullanımı. Mev Med Sci. 2021;1(3): 95-100

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin çeşitli kanser tedavilerindeki başarısı, immünoterapinin temelini oluşturur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, efektör T hücrelerini aktive ederek antitümör immün cevabı arttırmaktadır. Özellikle lokal ileri ve metastatik malignitelerde immünoterapi uygulamalarına yönelik klinik çalışmalar devam etmektedir.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin immünoterapide kullanılmaya başlanması ilk olarak, Leach ve ark'nın T hücrelerinin disinhibisyonunu indüklemek ve antitümör immün cevabı ortaya çıkarmak için sitotoksik T-lenfosit antijeni 4'ü (CTLA-4) hedeflemesi ile başlamıştır (1). Yazarlar çalışmaları sonucunda CTLA-4 blokajının, tümör hücrelerine karşı immün cevabı güçlendirdiğini gözlemlemiştir. Sonrasında CTLA-4 blokajının anti-tümör etkisi, bir dizi prelinik ve klinik çalışmada gösterilmiştir (2). Anti-CTLA-4 kullanımı ile metastatik melanomlu hastalarda sağkalımın iyileştirildiği gösterilmiştir. Ayrıca anti-CTLA-4 immünoterapisi renal hücreli karsinom, yumurtalık kanseri ve prostat kanseri tedavisinde de kullanılmaktadır (3-5). CTLA-4, T hücresi aktivasyonunu azaltan majör negatif immün modülatör reseptörlerden biri olarak kabul edilmiştir. CTLA-4'ü bloke etmek, anti-tümör immün yanıtı arttırmak için umut verici bir immünoterapötik yöntemdir.

Anti-CTLA-4 tedavisinin başarısını takiben tümör immünoterapisi için başka bir hedef olarak diğer bir ko-inhibitör molekül olan programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı (PD-L1) blokajı ortaya çıkmıştır. Anti-PD-1/PD-L1 monoklonal antikoları ile küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), melanom ve böbrek kanseri tedavisinde umut verici sonuçlar gösterilmiştir (6). PD-1, T hücrelerinin, NK ve DC hücrelerinin plazma membranında eksprese olur. Tümör hücreleri, PD-L1'in ekspresyonunu düzenler. PD-L1 ile PD-1 ligasyonu esas olarak T hücresi apoptozunu ve aktive edilmiş T hücrelerinin ortadan kaldırılmasını uyarır. Sonuç olarak, tümör hücreleri T hücresi tarafından tanınmaktan ve yok edilmekten korunur.

Günümüzde özellikle ileri evre melanom, KHDAK, baş ve boyun kanseri ve ürotelyal kanserler olmak üzere immünoterapi çoğu kanserin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak tüm bunların yanında, hastaların çoğunda tek başına immünoterapi ile yeterli tedavi yanıtı alınamamaktadır. Bu nedenle immün denetim noktası inhibitörlerine immünomodülatör farklı bir tedavi eklenmesinin, tümör yanıtını iyileştirmek için iyi bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. Bu durumda radyoterapi (RT) bir kombinasyon tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

RT tüm kanserlerin yaklaşık %50'sinde gereküratif gerekse palyatif olarak tedavilerinin bir bölümünde yer almaktadır (7). İyonlaştırıcı radyasyonun ana mekanizmasının tümör hücresi ölümüne yol açan DNA hasarı olduğu kabul edilmektedir.

Hücre ölümü mitotik katastrofi, apoptoz, sessizleşme ya da otofaji mekanizmalarından biriyle gerçekleşebilir. RT ayrıca antitümör immün cevabı ortaya çıkarabilir. Antitümör immün cevap, ışınlanmış tümör hücresi ölümü ve tümör antijenlerinin salınmasıyla antijenlerin tümörden T hücrelerine sunulması yoluyla indüklenebilir.

RT ile indüklenen T hücrelerinin lokal tümör kontrolündeki rolü, 30 yıl önce bir murin fibrosarkom modelinde gösterilmiştir. T hücresi eksikliği olan farelerle karşılaştırıldığında, tümörlerin %50'sini kontrol etmek için gereken radyasyon dozu, immünokompetan farelerde çok daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca, immünokompetan farelerde metastaz oranı daha düşüktür (8). Ayrıca RT'nin immün aracılı antitümör etkisi, tedavi edilen alanın dışında kalan, metastatik tümörlerin regresyonunu da tetikleyebilir. Bu etki abskopal etki olarak adlandırılmaktadır. Abskopal etki ilk olarak 1953 yılında Mole tarafından tanımlanmıştır (9). Kanser immünoterapisinin gelişmesiyle birlikte, RT'nin abskopal etkisi daha önemli hale gelmiştir. Bu nedenle RT kanser immünoterapisinde ideal bir adjuvan olmuştur.

Oligometastatik hastalıkta metastaz ve primer tümöre yönelik tedaviler ile sağkalımda gelişmeler olduğu prospektif randomize çalışmalar ile gösterilmiştir (10,11). İmmün kontrol noktası inhibisyonu, sistemik immün yanıtı arttırdığı için metastatik hastalığın tedavisinde önemlidir (12). Radyoterapi immünoterapötik yanıtı iyileştireceğinden metastazlı hastalarda immünoterapiye radyoterapinin eklenmesi de önemlidir (13).

Bu derlemede RT ve immünoterapinin sinerjistik etkisi bunun sonucu olarak kombinasyon tedavisinin abskopal etkisi, ayrıca RT ile immünoterapi kombinasyonunda optimum zamanlama, etkin RT dozu ve fraksiyonasyon çeşitli yayınlar aracılığıyla anlatılacaktır.

Klinik ve Araştırma Sonuçları

Radyoterapinin immün Sistem üzerindeki Etkileri

Klasik bilgi, radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşim veya serbest radikaller yoluyla kanser hücrelerini öldürdüğüdür. Günümüzde iyonize radyasyonun immünomodülatör etkilerinden söz edilmektedir. Radyoterapi doza bağlı olarak anti-tümör immün cevabı arttırmaktadır. Konvansiyonel (1.8-2 Gy/fraksiyon) RT dozlarında; düzenleyici T hücrelerinin infiltrasyonu, inflamatuvar sitokinler tarafından PD-L1 indüksiyonunun aktive edilmesiyle immünosüpresif etkiler baskınken stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) gibi hipofraksiyone (3~20 Gy/fraksiyon) rejimlerde sıklıkla immünomodülatör etkiler gözlenir.

RT, immünojenik hücre ölümü adı verilen spesifik bir fonksiyonel hücre apoptozunu tetikleyebilir ve antijene özgü adaptif bağışıklığı uyarabilir. İmmün hücre ölümü; ışınlanan tümör hücresinden tümör antijenleri salınımı, tümör kaynaklı antijenlerin antijen sunan hücreler (APC) tarafından

T hücrelerine sunumu ve efektör T hücrelerinin lenf düğümlerinden uzak tümör bölgelerine göçü dahil anti-tümör immün yanıtları indükler (14). Radyoterapi, antijen sunan hücrelerin, CD8(+) sitotoksik T lenfositlerin ve makrofajların yanı sıra bu bağışıklık hücrelerini ışınlanmış mikro çevreye çeken kemokinler, sitokinler ve yapışma moleküllerinin aktivasyonu yoluyla antitümör cevabı desteklemektedir. Radyasyona bağlı inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı tümör infiltrasyonunu arttırmaktadır (15). Ayrıca RT, dendritik hücrelerin (DC) olgunlaşmasını indükleyebilir ve lenf nodlarına göçlerini kolaylaştırabilir. DC'ler, tümör antijenlerinin sunumunda önemlidir.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri ve Radyasyon Sinerjisi

T hücrelerinin aktivasyonu, T hücresi reseptörü (TCR) ile bir majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) ile APC'ler arasında bir etkileşimi gerektirir. PD-1 / PD-L1 blokajı ve RT kombinasyonu, RT'nin sistemik anti-tümör yanıtını artırır. Radyoterapi ve immünoterapötik ajanların entegrasyonu, mikrometastatik özellikle oligometastatik hastalıkta önemlidir. Klinik veriler immün kontrol noktası inhibitörlerinin radyoterapinin lokal etkilerini artırabileceğini düşündürmektedir. PACIFIC çalışması ile metastatik olmayan, inoperabl evre 3 KHDAK'li hastalarda definitif kemoradyoterapi sonrası durvalumab eklenmesiyle medyan progresyonsuz sağkalımda (p=0,005) ve 2 yıllık genel sağkalımda (p=0,005) iyileşme gösterilmiştir (16).

KEYNOTE-001 çalışması, metastatik KHDAK'inde pembrolizumab monoterapisinin daha önce radyoterapi almamış hastalara kıyasla radyoterapi almış hastalarda kalıcı antitümör aktivitesi ve 5 yıllık yüksek OS oranları sağladığını göstermiştir (17). Radyoterapi ve ipilimumab ile tedavi edilen, metastatik, kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarla yapılan faz 3 başka bir çalışmada bununla benzer bulgular gözlemlenmiştir (18). Çalışmada kemik metastazı olan hastalarda radyoterapiye ipilimumab eklenen grupta genel sağkalım, plesebo eklenen gruba göre daha iyi bulunmuştur (p=0,005).

Grimaldi ve ark. metastatik melanom tanısıyla ipilimumab ve ardından RT ile tedavi ettikleri 21 hastanın 9'unda kısmi yanıt ve 2'sinde stabil hastalık olmak üzere 11'inde abskopal etki bildirmişlerdir. Medyan genel sağkalım abskopal etki gözlenen hastalarda 22.4 ay iken gözlenmeyen hastalarda 8.3 ay olarak bulunmuştur (19). Benzer şekilde, eş zamanlı RT ile ipilimumab alan ileri evre melanom hastalarını içeren başka bir retrospektif analizde, RT alan grupta önemli ölçüde artmış medyan genel sağkalım ve tam yanıt oranları gözlenmiştir (20).

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda ipilimumab ve tek fraksiyonlu 8 Gy RT ile ipilimumab monoterapisinin karşılaştırıldığı faz I / II çalışmada

kombinasyon tedavisi alan 10 hastadan birinde kısmi yanıt ve 6'sında stabil hastalık gözlemlenmiştir (21). Ayrıca klinik bir faz III çalışmada Kwon ve ark. kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda ipilimumab ve RT ile kombinasyon tedavisinin faydasını araştırmıştır. İpilimumab ile prostata özgü antijen konsantrasyonunda bir azalma ve progresyonsuz sağkalımda bir artış gözlenmiştir. Ancak ipilimumab ve plasebo grupları arasında medyan sağkalım açısından fark saptanmamıştır (22). Benzer şekilde, Aboudaram ve ark. metastatik melanom tanılı ve PD-1 immün kontrol noktası inhibitörleri ile eşzamanlı RT alan veya almayan 59 hastada yanıt ve genel sağkalım oranlarını karşılaştırmıştır. 17 hasta 10 fraksiyonda ortalama 30 Gy dozda palyatif RT almıştır. Medyan 10 aylık takip süresince, tam ve kısmi yanıt oranları, ışınlanmış grupta, ışınlanmamış gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Abskopal etki tam yanıt veren 1 hastada gözlenmiştir. RT grubunda RT almayan gruba göre 6 aylık hastaliksız sağkalım ve OS oranları artmıştır (23). Başka bir faz I klinik çalışmada Twyman-Saint ve ark. multipl metastazları olan melanomlu 22 hastanın tek bir lezyonuna hipofraksiyone radyoterapi sonrası dört siklus ipilimumab uygulamışlardır (24). Işınlanmayan lezyonlar değerlendirildiğinde, %18'inde stabil hastalık, %18'inde kısmi yanıt ve %64'ünde ileri hastalık vardır. Tüm bu bulgular, oligometastatik hastalıkta immünoterapi-radyoterapi kombinasyonunun antitümör yanıtı güçlendirdiğini göstermektedir. Ancak immünoterapi ve radyasyon birlikte kullanımı için; optimal radyasyon dozu ve fraksiyonasyon şemalarının belirlenmesinde hala belirsizlik söz konusudur.

Doz ve Fraksiyonasyon

Radyasyon ve immünoterapi birlikte kullanımında optimal dozun ve fraksiyonasyonun nasıl olacağı konusu hala cevap aranmakta olan bir sorudur. Farklı radyasyon dozu ve fraksiyonasyonu, radyasyonun bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkilere yol açmaktadır. Konvansiyonel fraksiyonasyon ile tekrarlanan günlük ışınlama, göç eden lenfositleri öldürebilir. Buna rağmen tek 12 Gy RT'nin CD8+ T hücreleri ve NK hücreleri gibi ortamdaki immünefektör hücreleri tüketmediği gösterilmiştir (25). Murin kolon ve meme kanseri modellerini içeren prelinik bir çalışmada, 3x8 Gy ve 5x6 Gy RT protokollerinin, anti-CTLA-4 ile kombine edildiğinde immün aracılı abskopal etkileri indüklemeye 20 Gy'lik tek ablatif dozdan daha etkili olduğunu gösterilmiştir (26). Başka bir prelinik murin melanom modelinde, Schaeve ve ark. 7.5Gy/fraksiyon'luk radyasyon dozları ile fraksiyone tedavinin en iyi tümör kontrolünü ve anti-tümör immün yanıtı oluşturduğunu bulmuşlardır (27). Vanpouille-Box ve ark. fraksiyon başına 10-12 Gy'nin üzerindeki bir radyasyon dozunun, DNA nükleaz Trex 1'in stimülasyonu nedeniyle kanser hücrelerinin immünojenitesini azaltabildiğini bulmuşlardır (28). Bu deneyimlere dayanarak, immünoterapi

ve hipofraksiyone RT'nin sistemik antitümör etkisini değerlendiren birçok klinik çalışma tasarlanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında tatmin edici sonuçlar alınmış ve abskopal etkilerin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Formenti ve arkadaşları, metastatik KHDAK'li hastalarda hipofraksiyone radyasyondan sonra abskopal yanıtın daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Genel sağkalım, yanıt vermeyenlere kıyasla yanıt veren hastalarda 3 yılda daha iyi bulunmuştur ($p < 0,001$) (29). Bir Faz II çalışmada, birinci basamak tedavide başarısız olan metastatik KHDAK'li hastalar için subablatif radyasyon dozu kullanılmıştır. Bir grup tek başına pembrolizumab alırken, diğer grup pembrolizumabdan önce metastatik lezyona günde 8 Gy'den üç fraksiyonda toplam 24 Gy RT almıştır. Kombine tedavi kolunda hastaların %41'i objektif bir yanıt elde ederken, tek başına pembrolizumab kolunda yanıt oranı %19 saptanmıştır. Medyan progresyonsuz sağkalım sırasıyla 6.4 aya karşı 1.8 ay olarak bulunmuştur (30). Bu klinik sonuçlar, pembrolizumabın hipofraksiyone radyoterapi ile kombine edildiğinde daha fazla etkinliğin gözlemlendiğini göstermektedir. Ablatif yüksek doz RT, konvansiyonel RT ile karşılaştırıldığında anti-tümör cevabı arttırmada daha iyi bir tedavi protokolü olarak kabul edilmiştir. Preklinik çalışmalardan elde edilen veriler, ayrıca çoğu klinik çalışma hipofraksiyone radyoterapi ile olan uygulamaları içermektedir. Ancak henüz bu konuda standart uygulama kabul edilmemiştir.

RT ve İmmünoterapi Kombinasyonu için Uygun Sıralama

Daha fazla etkililik için araştırılan bir diğer parametre de immünoterapi ve radyasyonun zamanlamasıdır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile RT uygulaması için optimal sıralama belirsizdir. İmmünoterapi RT ile birlikte mi yoksa sırayla mı verilmelidir? Sırayla verilecekse hangi sıralama olmalıdır? Bu soruların cevapları kombinasyon tedavisinin antitümör yanıtını önemli ölçüde etkileyebilir. Literatüre baktığımızda preklinik veriler, anti-CTLA-4'ün radyasyonla birlikte eş zamanlı olarak verilmesinin kontrol noktası blokajı nedeniyle en fazla tümör tedavi etkinliğini sağladığını göstermiştir.

Radyasyon, CD8 + T hücresi sunumunu sağlayan Treg'leri yok eder (31). Dovedietve ark.fare kolon karsinomu modellerinde RT'nin 1. gününde, RT'nin 5. gününde veya RT'nin tamamlanmasından 7 gün sonra anti-PD-L1'in 2 Gy x 5 fraksiyonla uygulanmasını içeren üç farklı şemayı değerlendirmişlerdir. Radyoterapinin gerek 1. günü veya gerekse 5. gününde immünoterapi eklenmesiyle RT sonrası eklenmesine göre genel sağkalımda artış elde edilmiştir. RT ile eşzamanlı olan iki şema değerlendirildiğinde aralarında genel sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (32). Başka bir çalışmada, Dewan ve ark. bir murin meme modelinde anti-CTLA-4'ün RT'den 2 gün önce veya RT gününde uygulanmasının, RT'den 2 gün sonra uygulamaya kıyasla daha

iyi bir terapötik etkinliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (33). Beyin metastazı olan melanom hastalarının radyocerrahi ile tedavi edildiği çalışmada radyoterapi, immünoterapiden sonraki dört hafta içinde uygulandığında lezyon hacminde daha büyük bir medyan azalma görülmüştür (34). Benzer şekilde, Faz III Pasifik çalışmasının bir analizinde, kemoradyasyonu takiben immünoterapi alan hastalarda durvalumabın daha uzun bir aralığa kıyasla iki hafta içinde verilmesi durumunda progresyonsuz sağkalımı daha fazla iyileştirdiğini göstermiştir (16). Klinik çalışmalar genellikle radyasyon ve immünoterapinin eşzamanlı veya yakın sıralamasını desteklemektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapıldıkça, çeşitli doz ve fraksiyonasyon şemalarının başarısı ve ayrıca kontrol noktası inhibitörleri için optimal sıralama daha net hale gelecektir.

Toksosite

İmmünoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun iyi tolere edildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (16,35). Luke ve ark. sistemik tedavi sonrası SBRT (30 ila 50 Gy arasında değişen dozlar) ve kombine pembrolizumab ile metastatik solid tümörlü 79 hastayı tedavi etmişlerdir. Çalışma sonucunda, RT ve immünoterapi kombinasyonunun, kabul edilebilir bir toksisite profili ile anti-tümör immün tepkisini güçlendirebileceği gösterilmiştir (35). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda derece 3 veya daha yüksek toksisite bildirilmiştir. İpilimumab ile SBRT kombinasyonu uygulanan bir faz I çalışmada, 12 hastada derece 3 veya daha yüksek toksisite gözlenmiştir (36). PACIFIC çalışmasında, durvalumab alan hastaların %29.9'unda ve plasebo alanların %26.1'inde derece 3 veya 4 yan etkiler meydana gelmiştir. Pnömoni en yaygın gözlenen yan etkidir (sırasıyla derece 3 %4.4 ve derece 4 %3.8). Durvalumab alan hastaların toplam %15.4'ü tedaviyi bırakırken, plasebo alan hastaların %9.8'i advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (16). Williams ve arkadaşları, kranial metastazı olan melanom hastasında kranial RT sonrası radyasyona bağlı nekroz bildirmişlerdir (37). Başka bir çalışmada, KHDAK'li 2 hastada 60 Gy torasik RT uygulamasından sonra nivolumab kaynaklı radyasyon pnömonisi gelişmiştir (38).

Tüm bunların yanı sıra radyoimmünoterapi alan hastalarda önemli olan başka bir konu da abskopal yanıtları öngörmek için etkin biyobelirteçlerin belirlenmesidir. Çünkü bazen immünoterapi ve RT kombinasyonu ile abskopal etkiler görülmez. Bu nedenle biyobelirteçler, uygun hastaların seçimi ve optimal terapötik yaklaşımların belirlenmesine yardımcı olacaktır. PD-L1 ekspresyonu, lenfosit sayısı, kalretikülün ekspresyonu, tümör mutasyon yükü, kombinasyon tedavilerine yanıtı tahmin etmek için potansiyel belirteçler olarak kullanılabilir (39). Bununla birlikte, radyasyon ve immünoterapinin abskopal etkileri için bu biyobelirteçlerin prediktif rolü henüz tanımlanmamıştır.

SONUÇ

SBRT anti-tümör immunitiyi indüklediğinden immünoterapi için güçlü bir adjuvan olabilir. Günümüzde immünoterapiveradyoterapinin etkinliğinin standart tedavilerle karşılaştıran çalışmalar; az sayıda hasta içeren, retrospektif analizler veya küçük ölçekli prospektif çalışmalardır. Ayrıca bu çalışmalar kullanılan immünoterapilerin, radyasyon dozları ve fraksiyonlarının çeşitliliği nedeniyle radyoterapi ve immünoterapi kombinasyonunu klinik uygulamaya veya tedavi kılavuzlarına dönüştürmek için yeterince güçlü değildir. Bunun yanında elimizdeki verilerle, immün kontrol noktası inhibitörlerinin oligometastatik hastalığı olan hastalarda lokal ve sistemik bağışıklığı artırmak, metastaz ve nüks riskini azaltmak için radyoterapi ile güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak RT ve immünoterapi kombinasyonu ile abskopal etkilerin oluşma oranı hala belirsizdir. Bu nedenle kombinasyon tedavisinden fayda görece hastaların belirlenmesi önemlidir. Günümüzde radyoterapi ve immünoterapi kombinasyonu ile oluşan sinerjistik etkiyi araştıran birçok klinik çalışma devam etmektedir. Bunların sonucunda radyoimmünoterapi kombinasyonu için tedavi etkinliğini tahmin etmede abskopal etki, güvenlik, tedavi sıralaması, optimal doz ve fraksiyonasyon şeması ve biyobelirteçlerin belirlenmesi mümkün olabilecektir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Sevim Özdemir, Kartal Doktor Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye
e-mail: drsozdemir@yahoo.com

KAYNAKLAR

- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734-6.
- Pedicord VA, Montalvo W, Leiner IM, et al. Single dose of anti-CTLA-4 enhances CD8+ T-cell memory formation, function, and maintenance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:266-71.
- Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, et al. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:4712-7.
- Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, et al. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1810-5.
- Blansfield JA, Beck KE, Tran K, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockade can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother* 2005;28:593-8.
- Teng F, Kong L, Meng X, et al. Radiotherapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy: Achievements and challenges. *Cancer Lett* 2015;365:23-9.
- Liu Y, Dong Y, Kong L, et al. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *Journal of Hematology & Oncology* 2018;11:104.
- Stone HB, Peters LJ, Milas L. Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1979;63:1229-35.
- Mole RH. Whole body irradiation radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234-41.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-53.
- Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ et al. Local Consolidative Therapy vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558-65.
- Patel SA, Minn AJ. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. *Immunity* 2018;48:417-33.
- Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: A beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:365-79.
- Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Immunogenic cell death in radiation therapy. *Oncoimmunology* 2013;2:e26536.
- Gupta A, Probst HC, Vuong V, et al. Radiotherapy promotes tumor-specific effector CD8+ T cells via dendritic cell activation. *J Immunol* 2012;189:558-66.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
- 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* 2017;18:895-903.
- Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. *Eur Urol* 2020;78:822-30.
- Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014;3:e28780.
- Koller KM, Mackley HB, Liu J, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. *Cancer Biol Ther* 2017;18:36-42.
- Slovin SF, Higo CS, Hamid O, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 2013;24:1813-21.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.
- Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: A safe and effective combination. *Melanoma Res* 2017; 27:485-91.
- Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520:373-7.
- Siva S, MacManus MP, Martin RF, et al. Abscopal effects of radiation

- therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett* 2015;356:82–90.
26. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin Cancer Res* 2009;15:5379–88.
 27. Schae D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1306–10.
 28. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618.
 29. Formenti SC, Rudqvist NP, Golden E, et al. Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. *Nature Medicine* 2018;24:1845–51.
 30. Theelen W, Peulen H, Lalezari F, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial *JAMA Oncol* 2019;5:1276–82.
 31. Young KH, Baird JR, Savage T, et al. Optimizing timing of immunotherapy improves control of tumors by hypofractionated radiation therapy. *PLoSOne* 2016;11:e0157164.
 32. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res* 2014;74:5458–68.
 33. Qian JM, Yu JB, Kluger HM, et al. Timing and type of immune checkpoint therapy affect the early radiographic response of melanoma brain metastases to stereotactic radiosurgery. *Cancer* 2016;122:3051–8.
 34. Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol* 2018;9:185.
 35. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36:1611–8.
 36. Tang C, Welsh JW, de Groot P, et al. Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: Phase I results and immunologic correlates from peripheral T cells. *Clin Cancer Res* 2017;23:1388–96.
 37. Williams NL, Wuthrick EJ, Kim H, et al. Phase 1 study of ipilimumab combined with whole brain radiation therapy or radiosurgery for melanoma patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:22–30.
 38. Shibaki R, Akamatsu H, Fujimoto M, et al. Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy. *Ann Oncol* 2017;28:1404–5.
 39. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.