

Immuunravi ja kiiritusravi – uus efektiivne kombinatsioon

Jaanika Jaal¹, Marju Kase^{2,3}, Jelizaveta Junninen¹, Kristi Niinepuu², Marika Saar⁴, Jana Jaal^{1,2}

¹ TÜ Kliinilise meditsiini instituudi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
² TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
³ Ida-Tallinna Keskhaigla onkoloogiakeskus,
⁴ TÜ Kliinikumi apteek

Kirjavahetajaautor:
Jaanika Jaal
jaanikajaal@gmail.com

Võtmesõnad:
immuunravi, kiiritusravi, vähktõbi

Ajalooliselt on kiiritusravi peetud vaid lokaalseks kasvajakasvatuseks ravimeetodiks, mis parandab peamiselt kasvaja paikset kontrolli, vähendades seeläbi kasvaja süsteemset levikut. Nüüdseks on kogutud arvestataval hulgal tõendus põhised infot, mis näitab, et kiiritusravil on oluline osa ka süsteemse vähivastase immuunaktivatsiooni tekkes. Olemasolevad teadmised viitavad sellele, et immuun- ning kiiritusravi samaaegne kombineerimine võib olla oluline samm edasise raviefektiivsuse parandamiseks pahaloomulise kasvajaga haigetel. Võttes arvesse eelkliinilist infot, üksikjuhtude kirjeldusi, retrospektiivseid analüüse ning arvukaid läbiviidud ja käimasolevaid uuringuid, võib väita, et immuunravi ja kiiritusravi on uus tõhus ravikombinatsioon. Samas nõuab see raviskeem veel hulgaliselt edasisi uuringuid nii nende ravimeetodite optimaalse järjestamise kui ka kiiritusravi fraktsioneerimise skeemide osas.

Immuunravi edusammud kasvajakasvatuse ravis on tekitanud palju uusi küsimusi, uurimissuundad ning arvamusi võimalike uute tõhusate ravikombinatsioonide teemal. Ühena suure tulevikuga võimalikust raviskeemist on pakutud välja immuunravi ja kiiritusravi kombinatsiooni (1).

Ajalooliselt on kiiritusravi peetud vaid lokaalseks ja immunosupressiivseks kasvajakasvatuseks ravimeetodiks, mis parandab peamiselt kasvaja lokaalset kontrolli ja vähendab seeläbi kaudselt kasvaja süsteemset levikut. Nüüdseks on kogutud arvestataval hulgal tõendus põhised infot, mis toetab hüpoteesi, et ioniseerival kiirgusel on roll ka süsteemse vähivastase immuunsuse toimes. Nimelt on näidatud, et kiiritusravi on lisaks lokaalsele ravitoimele võimeline stimuleerima ka kasvajakasvatusest immuunsust ja seeläbi võimendama immuunravi efektiivsust. Immuunonkoloogia tähelepanuväärne areng on viinud uute ravisuundadeni, nagu immuunkontrollpunktide blokeerimine, adoptiivsete T-rakkude teraapia, immuunstimuleerivad tsütokiinid, dendriitrakkude ja peptiidide vaktsiinid ning ravi monokloonsete antikehadega. Mitmeid neist on testitud juba ka prekliinilistes uuringutes koos kiiritusraviga (2).

Kasvajakasvatuse immuunsuse teke on mitmeetapiline protsess. Esmalt peavad tuumoriga seotud antigeneid jõudma

antigeeni esitlevate rakkudeni, milleks on dendriitrakud, mis aktiveerudes migreeruvad regionaalsetesse lümfisõlmedesse. Seal töötlevad dendriitrakud tuumori antigeenid peptiidideks, mida esitletakse peamise koosobivuskompleksi osana tsütotoksilistele T-rakkudele (CD8) ja T-abistajarakkudele (CD4). Sellele järgneb T-rakkude aktivatsioon ja proliferatsioon ning aktiveerunud tuumorispetsiifilised T-rakud asuvad kasvajakasvatuse ründama ja neid hävitama. Lisaks diferentseeruvad mälu T-rakud, mis potentsiaalselt kaitsevad organismi mikro-metastaatilise haiguse eest ja takistavad kasvaja taasteket (3, 4).

KIIRITUSRABI JA IMMUUNSÜSTEEM

Nagu eelnevalt mainitud, on kiiritusravi varem peetud immunosupressiivseks. Seda eelkõige põhjusel, et kasutusel olnud kiiritusravi aparatuur tingis ulatuslikumad kiiritusväljad, mis omakorda võis põhjustada nii luuüdi kui ka ringlevate vererakkude sattumise kiiritusvälja, mille lõpptulemusena vähenes ravi järel vererakkude hulk (5, 6). Kuna vererakkude üks teadaolevatest ülesannetest on immuunreaktsioonide vahendamine, avaldas nende vähenemine arusaadavalt toimet ka kiiritusravi tulemusele tervikuna.

Kiiritusravi aparatuuri ja raviplaneerimise süsteemide areng lubavad tänapäeval kiiritusravi läbi viia erilise täpsusega,

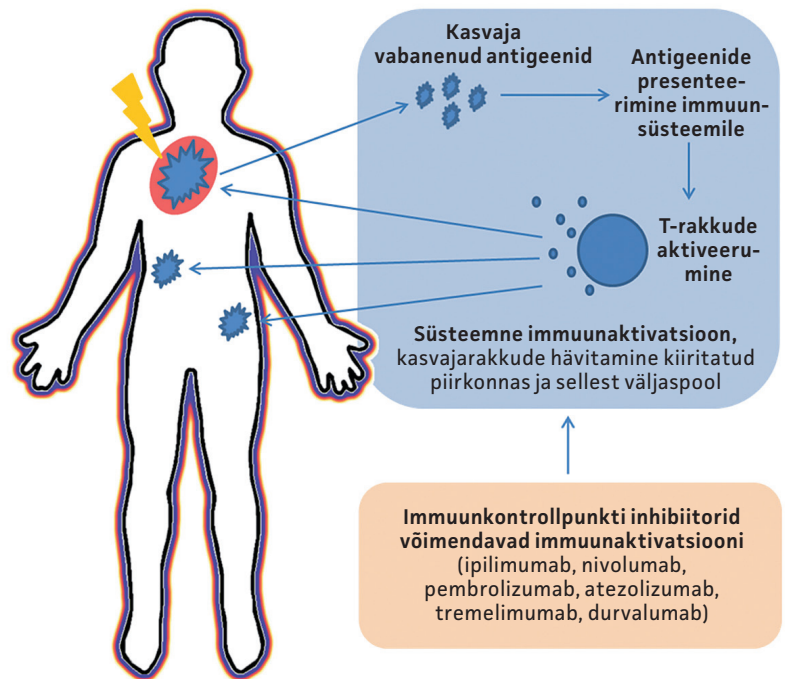
võimaldades samal ajal suurt radikaalset doosi kasvajale, kuid minimaalseid, säästvaid doose normaalsetele kudedele. Uued ravimeetodid, nagu stereotaktiline kiiritusravi ehk täppiskiiritusravi (ingl *stereotactic body radiotherapy, SBRT*), intensiivsusega moduleeritud kiiritusravi (ingl *intensity modulated radiotherapy, IMRT*) ja pildiga juhitud kiiritusravi (ingl *image guided radiotherapy, IGRT*) on muutnud lisaks nii kiiritusravi läbiviimist kui ka oluliselt laiendanud kiiritusravi näidustusi (2).

Kiiritusravi toimet tekib lokaalselt kasvajakoes otsene ja kaudne (vabade radikaalide ja reaktiivsete ühendite kaudu) kasvajaraku DNA kahjustus, mis viib apoptoosini. Mudelorganismide uurimisel on leitud, et kiiritusravi kutsus esile veel mitmeid bioloogilisi vastuseid kasvaja mikrokeskkonnas ning muudab kiiritatud kasvaja *in situ* vaktiiniks (7, 8). Seetõttu arvatakse, et osa kasvajarakkudest sureb T-rakkude vahendatud nn immunogeensesse rakusurma juhul, kui kiiritusravi kasutada vastavates ravidoosides (9). Kiiritusravi indutseerib ka kemokiinide teket, mis mõjutavad T-rakkude liikumist kasvajani ning veresoonte adhesioonimolekulide ekspressiooni, aidates nii kaasa T-rakkude infiltratsioonile (10–12). Samuti on näidatud, et pärast kiiritusravi ellu jäänud kasvajarakkudel suureneb erinevate pinnamolekulide ekspressioon (MHC I klass, CD95, ICAM-1, NKG2D ligandid), mis on omakorda optimaalsed sihtmärgid tsütotoksilistele T-rakkudele (13–15).

Eeltoodud kiiritusravi proimmunogeensed tegurid on kindlasti üheks põhjuseks, miks viimased 60 aastat on täheldatud kiiritusravi toimet ka väljaspool sihtmärki (ingl *abscopal effect* (termin pärineb ladinakeelsest väljendist *ab scopus* ja tähendab “eemal sihtmärgist”). Tegemist on nähtusega, kus algkolde kiirituse järel on ravitoime nähtav ka väljaspool kiirituspiirkonda (16). Sellist toimet ei esine kahjuks sageli. Enamasti on seda kirjeldatud patsientidel, kes on lisaks kiiritusravile saanud ka immuunravi (immuunkontrollpunkti inhibiitorit). Näiteks on eelkirjeldatud fenomeni näidatud palliatiivset kiiritusravi ning ipilimumabi (CTLA-4-vastane monokloonne antikeha) saanud metastaatilise melanoomiga haigetel (17–19).

Võib oletada, et kiiritusravi tekitab kasvaja mikrokeskkonnas muutused, mis seeläbi teevad immunogeensemaks ka kasva-

jarakud. Modifitseeritud kasvaja-mikrokeskkond aitab omakorda kaasa immuunkontrolli inhibiitorite paremale toimimisele. *In vitro* uuringutes on näidatud, et immunogeenne rakusurm tekib kiiritusdoosist sõltuvalt, s.t suuremal doosil on suurem proimmunogeenne efekt. *In vivo* uuringud viitavad siiski keerukamatele seostele. On leitud, et kiiritusravi võimekus produtsioneerida tsütotoksiliste T-rakkude teket ei sõltu mitte ainult kiiritusravi doosist, vaid see oleneb ka tuumori mikrokeskkonnast ja kiiritusravi efektist immuunrakkudele ning tuumori mikrokeskkonnale (9, 20). Paraku pole siiani eelkliinilistes uuringutes jõutud konsensusele immuunsüsteemi stimuleerimiseks vajalikus optimaalses kiirgusdoosis ning fraktsioneerimises. Osa uuringuid toetavad suurte ühekordsete dooside kasutamist (20–30 Gy), samas kui teised näitavad paremat efektiivsust standardse kiirgusdoosi (2 Gy) või hüpofraktsioneeritud dooside (6 või 8 Gy) kasutamisel järjestikustel päevadel (21–23).



Kiiritusravi toimet vabanevad kasvaja antigeenid, mida esitletakse immuunsüsteemi rakkudele. Eeltoodu ja muutused kasvaja mikrokeskkonnas (nt tsütokiinide produktsioon) viivad tsütotoksiliste T-rakkude aktiveerumiseni ning kasvajarakkude hävitamiseni nii kiiritatud piirkonnas kui ka sellest väljaspool (nn *abscopal effect* (ingl)). Süsteemset immuunaktiivsiooni võimendavad veelgi kiiritusraviga samal ajal manustatavad immuunkontrollpunkti inhibiitorid. Kiiritusravi ning immuunravi samaaegne oskuslik kombineerimine võib olla oluline samm edasiseks raviefektiivsuse parandamiseks vähihaigetel.

Joonis 1. Kiiritusravi toimet tekkiv süsteemne immuunaktiivsioon.

Eeltoodust lähtudes on kiiritusravi püütud uuemates teadusuuringutes kombineerida immuunravimitega, näiteks monokloonse antikeha ipilimumabiga, mis blokeerib tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen-4 (ingl *common T lymphocyte anti-gene-4*, CTLA-4), ning antikehade nivolumabi ja pembrolizumabiga, mis blokeerivad programmeeritud rakusurm 1 (ingl *programmed death-1*, PD-1) retseptori (24).

Kiiritusravi toimel tekkiv süsteemne immuunaktivatsioon on lihtsustatult ja skemaatiliselt näha joonisel 1. Alljärgnevalt on esitatud lühike ülevaade kasutusel olevatest immuunravimitest ja nende kombineerimisest kiiritusraviga.

CTLA-4 JA KIIRITUSRABI

CTLA-4 on inhibeeriv rakuretseptor, mis surub alla T-rakkude aktivatsiooni ja proliferatsiooni. Ipilimumab on monokloonne antikeha, mis seostudes CTLA-4 retseptoriga, blokeerib eespool mainitud immuunsüsteemi inhibeeriva signaali. Ravim on praegu kasutusel metastaatilise melanoomi ravis (25, 26).

Eelkliinilistes uuringutes on näidatud, et kiiritusravil on tõenäoliselt sünergistlik toime CTLA-4-vastase antikehaga, suutes indutseerida süsteemset tuumorivastast efekti ka kartsinoomil, mis on osutunud refraktaarseks CTLA-4-vastasele monoterapiale (27). Samuti on nüüdseks avaldatud mitmeid ravijuhtude kirjeldusi, kus on näidatud *abscopal*-efekti metastaatilise melanoomiga patsientidel, kes said ipilimumabiraviga samal ajal kiiritusravi (17–19, 28).

Eelkliinilised mudelid toetavad suure ühekordse doosi (20 Gy) kasutamise asemel hüpofraktsioneeritud kiiritusravi ühekordse doosiga 6 kuni 8 Gy kolmel või viiel järjestikusel päeval, et suurendada tõhusamat kasvavastase immuunvastuse teket koos CTLA-4-vastase raviga (23). Kuigi enamikku niinimetatud *abscopal*-efekte on kirjeldatud metastaatilise melanoomiga haigetel, on märkimisväärseks erandiks olnud metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähiga patsient, kellel hoolimata eelnevast resistentsusest mitmele keemiaraviskemiale saadi täielik ning kestev ravivastus ipilimumabi ja samaaegse kiiritusraviga üksikule maksametastaasile (5 fraktsiooni, 6 Gy) (29). Analoogset ravikombinatsiooni uuriti mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel II faasi kliinilises uuringus (NCT02221739), mis kinnitas kiiritusravi ja ipilimumabi aktiivset mõju kasvajatele, mis polnud eelnevalt andnud ravivastust CTLA-4-vastasele monoterapiale (30). Praegu käimasolevates kliinilistes uuringutes on keskendutud peamiselt metastaatilise melanoomiga patsientidele, hõlmates suuremas osas uuringutest CTLA-4 inhibeerimist koos samaaegse kiiritusraviga (2). Tabelis 1 on välja toodud valik II faasi uuringutest (lisaks on käigus arvukalt I faasi uuringuid).

PD-1 JA KIIRITUSRABI

PD-1 on inhibeeriv rakupinna retseptor (immuunkontrollpunkt). Selle ligand PD-L1 on ekspresseeritud erinevatel rakkudel, sealhulgas antigeeni esitlevatel rakkudel,

Tabel 1. II faasi uuringud, kus testitakse CTLA-4 inhibeerimist kombinatsioonis kiiritusraviga (2)

NCT number	Pealkiri	Paige	Ravim	Kiiritusravi detailid	Läbiviija
NCT01565837	<i>SART: Concurrent Ipilimumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Melanoma</i>	Melanoom	Ipilimumab	SBRT, 1–5 fx	<i>Wolfram Samlowski Comprehensive Cancer Centers of Nevada</i>
NCT01970527	<i>Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma</i>	Melanoom, IV staadium / retsidiiv	Ipilimumab	SBRT, 3 fx	<i>University of Washington/ National Cancer Institute (NCI)</i>
NCT02097732	<i>Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery</i>	Ajumetastaasid (melanoom)	Ipilimumab	SRS, 1 fx	<i>University of Michigan Cancer Center</i>
NCT02701400	<i>Tremelimumab and Durvalumab With or Without Radiation Therapy in Patients With Relapsed Small Cell Lung Cancer</i>	Väikerakulise kopsuvähi retsidiiv	Tremelimumab, durvalumab	SBRT	<i>Emory University/ AstraZeneca</i>

SBRT – ingl *stereotactic body radiation therapy*, täppskiiritusravi; SRS – ingl *stereotactic radiosurgery*, stereotaktiline radiokirurgia; fx – fraktsioon.

epiteliaalsetel ja endoteliaalsetel rakkudel. Uuringud on näidanud, et PD-1 ja PD-L1 on efektiivseks sihtmärgiks metastaatilise melanoomi, põievähi, pea- ja kaelapiirkonna kasvaja, Hodgkini lümfoomi, mitteväikerakulise kopsuvähi ja neerurakulise vähi ravis (31).

PD-1-vastaste antikehade nivolumabi ja pembrolizumabi registreeritud näidustused on toodud käesoleva numbri artiklis „Immuunravi – uus suund onkoloogias“. Atezolizumab (MPDL3280A) ja durvalumab (MEDI-4736) on monokloonsed

Tabel 2. II–III faasi kliinilised uuringud PD-1 inhibeerimise ja kiiritusravi kombineerimisega (2)

NCT number	Faas	Pealkiri	Paige	Kiiritusravi detailid	Läbiviija
NCT02599779	II faas	<i>A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients</i>	Metastaatiline neerurakuline vähk	SBRT	<i>Sunnybrook Health Sciences Centre, Merck Sharp & Dohme Corp., Ozmosis Research Inc.</i>
NCT02648282	II faas	<i>Study With CY, Pembrolizumab, GVAX, and SBRT in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer</i>	Pankreasevähk	SBRT, 3–5 fx	<i>Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Merck Sharp & Dohme Corp.</i>
NCT02492568	II faas	<i>Pembrolizumab After SBRT Versus Pembrolizumab Alone in Advanced NSCLC</i>	Mitteväikerakuline kopsuvähk	SBRT, 8 Gy x 3 fx	<i>The Netherlands Cancer Institute, Merck Sharp & Dohme Corp.</i>
NCT02684253	II faas	<i>Screening Trial of Nivolumab With Image Guided, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Versus Nivolumab Alone in Patients With Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)</i>	Pea- ja kaelakasvajad	SBRT, 9 Gy x 3 fx	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, University of Chicago</i>
NCT02667587	II faas	<i>Study of Temozolomide Plus Radiation Therapy With Nivolumab or Placebo, for Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer).</i>	Glioblastoom	EBRT	<i>Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd</i>
NCT02437071	II faas	<i>Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy or Ablation in Metastatic Colorectal Cancer Patients</i>	Metastaatiline kolorektaalvähk	EBRT vs. RFA	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Merck Sharp & Dohme Corp.</i>
NCT02730130	II faas	<i>Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients</i>	Metastaatiline rinnavähk	EBRT	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Merck Sharp & Dohme Corp.</i>
NCT02621151	II faas	<i>Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder</i>	Lihaskihti haarav uroteliaalne põievähk	Hüpo-fx kiiritusravi	<i>New York University School of Medicine, Merck Sharp & Dohme Corp.</i>
NCT02635360	II faas	<i>Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer</i>	Emakakaevähk	EBRT + brahhü-teraapia	<i>Linda R Duska, Merck Sharp & Dohme Corp., University of Virginia</i>
NCT02768558	III faas	<i>Cisplatin and Etoposide Plus Radiation Followed By Nivolumab/Placebo For Locally Advanced NSCLC</i>	Mitteväikerakuline kopsuvähk	EBRT (IMRT või 3D CRT)	<i>ROTO Foundation, Inc., Bristol-Myers Squibb</i>
NCT02617589	III faas	<i>Study of Nivolumab Versus Temozolomide, Given With Radiation Therapy, for Newlydiagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer)</i>	Glioblastoom	EBRT	<i>Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co. Ltd</i>

SBRT – ingl *stereotactic body radiation therapy*, täppskiiritusravi; fx – fraktsioon; EBRT – ingl *external beam radiotherapy*, väliskiiritusravi; RFA – ingl *radiofrequency ablation*, raadiosageduslik ablatsioon; IMRT – ingl *intensity modulated radiotherapy*, intensiivsusega moduleeritud kiiritusravi; 3D CRT – ingl *dimensional conformal radiotherapy*, kolmedimensiooniline konformne kiiritusravi.

PD-L1-vastased antikehad, mida aktiivselt uuritakse kliinilistes uuringutes. Eelkliinilised uuringud on näidanud, et kiiritusravi kombineerimisel PD-1 või PD-L1 vastaste antikehadega aktiveeritakse tsütotoksilisi T-rakke, vähendatakse müeloidset päritolu supressorrakke ja indutseeritakse *abscopal*-efekti (8, 22, 32).

Käimas on mitmeid kliinilisi uuringuid, kus testitakse kiiritusravi ja PD-1 või PD-L1 blokaatorite kombinatsiooni, enamik neist I ja II faasi uuringud. Siiski on ka kaks III faasi avatud uuringut, kus hinnatakse kiiritusravi ja nivolumabi kombinatsiooni lokaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel ning glioblastoomiga patsientidel (2). Tabelis 2 on toodud valik kliinilistest uuringutest PD-1 inhibeerimisest kiiritusraviga erinevatel vähipaikmetel ja tabelis 3 on ülevaade uuringutest, mis hõlmavad PD-L1 ja kiiritusravi kombinatsiooni.

TSÜTOKIINID JA KIIRITUSRAVI

Lisaks eelmainitutele on veel mitmeid sihtmärke, mida uuritakse kombineerituna kiiritusraviga, näiteks erinevad tsütokiinid nagu TGF- β , GM-CSF, IL-2, IFN- α , TNF- α . Lootustandvamad on tulemused TGF- β ja GM-CSF kasutamisel, teiste mainitud tsütokiinide peamiseks probleemiks on ülisuur toksilisus.

TGF- β (ingl *transforming growth factor beta*, transformeeriv kasvufaktor β) on immunosupressiivse aktiivsusega tsütokiin, mis aktiveerub kiiritusravi toimele tuumori mikrokeskkonnas. Eelkliinilised uuringud on näidanud, et TGF- β inhibeerimine kiiritusravi ajal ja järel võimaldab rohkemate tuumori antigeenide kokkupuudet T-rakkudega ning see võib tekitada immuunvahendatud regressiooni kiiritatud tuumoris ja mittekiiritatud metastaasides. Selle nähtuse täpsemaks uurimiseks on algatatud mõned kliinilised uuringud, et hinnata TGF- β blokeerimise võimalikku rakendamist koos kiiritusraviga (33–35).

GM-CSF (ingl *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor) on kasvufaktor, mida sekreteerivad makrofaagid, T-rakud, NK-rakud, endoteelirakud ja fibroblastid, soodustades dendriitrakkude küpsemist ning aidates kaasa kasvujaraku antigeenide presenteerimisele mälu T-rakkude tekkimise käigus. Eelkliinilise info alusel arvatakse, et just kiiritusravi kombinatsioon tsütokiinidega tekitab *abscopal*-efekti (36). Sellele baseerudes on tehtud pilootuuring, kus metastaatiliste soliidtuumoritega patsientidele tehti kiiritusravi ühele metastaasile (3,5 Gy x 10) ja lisaks manustati 14 päeva GM-CSF-i. Kliiniline vastus väljaspool kiiritatavat välja tekkis 11-l (26,8%) patsiendil 41-st (37).

Tabel 3. II faasi uuringud PD-L1 inhibeerimise ja kiiritusravi kombineerimisega (2)

NCT number	Faas	Pealkiri	Paige	Kiiritusravi detailid	Läbiviija
NCT02525757	II faas	<i>DETERRED: PD-L1 blockaDE To Evaluate the Safety of Lung CanceR Therapy Using Carboplatin, Paclitaxel, and Radiation CombinEd With MPDL3280A</i>	Mitteväikerakuline kopsuvähk	EBRT	<i>M.D. Anderson Cancer Center, Genentech, Inc.</i>
NCT02992912	II faas	<i>Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Patients With Metastatic Tumours</i>	Metastaatilised vähid	SBRT	<i>Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris</i>
NCT02866747	I/II faas	<i>Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy and the Anti-Programmed Death-ligand 1 (PD-L1) Durvalumab (Medi4736) for Patients With Recurrent Glioblastoma</i>	Glioblastoom	Hüpofox SBRT	<i>Institut Claudius Regaud, AstraZeneca</i>
NCT02904954	II faas	<i>Durvalumab (MEDI4736) With or Without SBRT in Clinical Stage IB and II Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)</i>	Mitteväikerakuline kopsuvähk	SBRT	<i>Weill Medical College of Cornell University, AstraZeneca</i>
NCT03101475	II faas	<i>Durvalumab Plus Local Tumor Ablation (RFA or Stereotactic Radiotherapy) in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases</i>	Kolorektaalvähi maksametastaasid	SBRT või RFA	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC</i>

EBRT – ingl *external beam radiotherapy*, väliskiiritusravi; SBRT – ingl *stereotactic body radiation therapy*, täppiskiiritusravi; hüpofox – hüpofraktsioneeritud; RFA – *radiofrequency ablation*, raadiosageduslik ablatsioon.

KIIRITUSRAVI PARAMETRID

Praegu testitakse kliinilistes uuringutes paljusid kiiritusravi skeeme, kuid optimaalse skeemini, mis võiks esile kutsuda immuunvastuse, pole veel jõutud. Eelkliinilistes uuringutes rinna- ja kolorektaalvähi mudelitel on näidatud, et kiiritusravi ja CTLA-4 inhibeerimise koostoime tulemus on efektiivsem, kasutades 3 korda 8 Gy või 5 korda 6 Gy, mitte aga suure ühekordse doosi 20 Gy korral (23). Samuti on viidatud kiiritusravi fraktsioonide arvu võimalikule erinevale mõjule. Nii näiteks on CTLA-4 blokeerimisel kiiritusraviga just 3 või 5 kiiritusravi fraktsiooni korral täheldatud kliiniliselt *abscopal*-vastuse teket (17, 29).

Kiiritusvälja suurus on samuti oluline aspekt kasvaja vastase immuunsuse indutseerimisel. Ringlevad lümfotsüüdid on äärmiselt tundlikud kiiritusele (38). Suuremad kiiritusväljad haaravad seega suurema osa ringlevaid lümfotsüüte ja avaldavad mõju paljunevatele T-rakkudele. Sellest tingituna võivad lümfotoksilised kiiritusravi doosid immuunaktiivsiooni olulised T-rakud ära kurnata (39). Kiiritusravist tingitud lümfopenia vähendamiseks kasutatakse näiteks hüpofraktsioneerimist, ka väiksemate kiiritusväljade kasutamine on tänapäeval võimalik eelkõige tänu stereotaktilisele kiiritusravile.

Üheks veel tähelepanu vääriks aspektiks on ka kiiritatav piirkond. Parimaid tulemusi on täheldatud just vistseraalsete metastaaside kiiritusravil mitme kiiritusravi fraktsiooniga. Lisaks on viidatud, et immuunravi ja kiiritusravi kombinatsioon on efektiivsem nende samaaegsel raketdamisel (2).

KOKKUVÕTE

Kokkuvõtteks võib öelda, et olemasolevad teadmised viitavad sellele, et immuun- ning kiiritusravi samaaegne oskuslik kombineerimine võib olla oluline samm edasiseks raviefektiivsuse parandamiseks vähihaigetel. Võttes arvesse eelkliinilist infot, erinevaid üksikjuhtude kirjeldusi ja retrospektiivseid seeriaanalüüse, kliiniliste uuringute tulemusi ning arvukaid käimasolevaid uuringuid, võib väita, et immuunravi ja kiiritusravi on efektiivne kombinatsioon. Samas nõuab see raviskeem veel hulgaliselt edasisi uuringuid nii nende ravimeetodite rakendamise järjestamise kui ka kiiritusravi fraktsioneerimise teemal. Lisaks eeltoodule

on vaja jätkata teadusuuringuid, et kõikidest toimemehhanismidest täpsemalt aru saada ja välja jõuda parimate ning optimaalsete ravikombinatsioonideni.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Immunotherapy and radiotherapy – a new effective combination

Jaanika Jaal¹, Marju Kase^{2,3}, Jelizaveta Junninen¹, Kristi Niinepuu², Marika Saar⁴, Jana Jaal^{1,2}

Radiotherapy has historically been considered as local anticancer therapy that mainly increases local control rates of malignant tumours and thereby diminishes development of distant metastasis. However, growing evidence shows that radiotherapy is also involved in activation of systemic anti-tumour immunity. According to the current knowledge, a concomitant combination of immunotherapy and radiotherapy may be one of the most important steps to further improve treatment efficacy in the case of solid tumours. Taking into account all available preclinical information, published case reports and retrospective analyses as well as numerous completed and ongoing clinical trials, we can conclude that combination of immunotherapy and radiotherapy is a new effective treatment modality in oncology. Despite its initial success, further studies are needed to optimize treatment sequences and to find out the best fractionation schedules of radiotherapy.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:256–65.
- Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:51.
- Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:834–46.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–70.
- Grilli G, Nothdurft W, Flidner TM (1982) Radiation sensitivity of human erythropoietic and granulopoietic progenitor cells in the blood and in the bone marrow. *Intern J Radiat Biol* 1982;41:685–7.
- Parmentier C, Morardet N, Tubiana M. Late effects on human bone marrow after extended field radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1303–11.
- Anpouille-Box C, Pilonis KA, Wennerberg E, Formenti SC, Demaria S. In situ vaccination by radiotherapy to improve responses to anti-CTLA-4 treatment. *Vaccine* 2015;33:7415–22.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Center of Oncology, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia,
⁴ Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Jaanika Jaal
jaanika.jaal@gmail.com

Keywords: immunotherapy, radiotherapy, cancer

8. Sharabi AB, Lim M, DeWeese TL, Drake CG. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. *Lancet Oncol* 2015;16:e498–509.
9. Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, Demaria S, Helen Barcellos-Hoff M, Formenti SC. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death. *Oncoimmunol* 2014;3:e28518.
10. Matsumura S, Wang B, Kawashima N, et al. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol* 2008;181:3099–107.
11. Lugade AA, Sorensen EW, Gerber SA, Moran JP, Frelinger JG, Lord EM. Radiation-induced IFN-gamma production within the tumor microenvironment influences antitumor immunity. *J Immunol* 2008;180:3132–9.
12. Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, Rose RC, Frelinger JG, Lord EM. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* 2005;174:7516–23.
13. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006;203:1259–71.
14. 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* 2003;170:6338–47.
15. Ruocco MG, Pilonis KA, Kawashima N, et al. Suppressing T cell motility induced by anti-CTLA-4 monotherapy improves antitumor effects. *Journal Clin Invest* 2012;122:3718–30.
16. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet Oncol* 2009;10:718–26.
17. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *NEJM* 2012;366:925–31.
18. Starnell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:293–5.
19. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl Oncol* 2012;5:404–7.
20. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol* 2012;2:153.
21. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. *Clin Cancer Res* 2015;21:3727–39.
22. 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.
23. 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.
24. Chen J, Jiang CC, Jin L, Zhang XD. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Annals Oncol* 2016;27:409–16.
25. Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cell intrinsic mechanisms of T-cell inhibition and application to cancer therapy. *Immunol Rev* 2008;224:141–65.
26. Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med* 2013;210:1695–710.
27. 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* 2005;11(2 Pt 1):728–34.
28. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunol* 2015;4:e1046028.
29. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An abscopal response to radiation and ipilimumab in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2013;1:365–72.
30. Golden EB, Chachoua A, Fenton-Kerimian M, Demaria S, Formenti S. Abscopal responses in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated on a phase 2 study of combined radiation therapy and ipilimumab: evidence for the in situ vaccination hypothesis of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:S66–67.
31. Gangadhar TC, Salama AK. Clinical applications of PD-1-based therapy: a focus on pembrolizumab (MK-3475) in the management of melanoma and other tumor types. *Onco Targets Ther* 2015;8:929–37.
32. Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest* 2014;124:687–95.
33. Barcellos-Hoff MH, Akhurst RJ. Transforming growth factor-beta in breast cancer: too much, too late. *Breast Cancer Res* 2009;11:202.
34. Barcellos-Hoff MH, Derynck R, Tsang ML, Weatherbee JA. Transforming growth factor-beta activation in irradiated murine mammary gland. *J Clin Invest* 1994;93:892–9.
35. Vanpouille-Box C, Diamond JM, Pilonis KA, et al. TGFbeta 1 is a master regulator of radiation therapy-induced antitumor immunity. *Cancer Res* 2015;75:2232–42.
36. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Rad Oncol, Biol, Phys* 2004;58:862–70.
37. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol* 2015;16:795–803.
38. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 positive human T-lymphocytes by an in vitro colony formation assay. *Rad Res* 1990;123:224–7.
39. Yovino S, Kleinberg L, Grossman SA, Narayanan M, Ford E. The etiology of treatment-related lymphopenia in patients with malignant gliomas: modeling radiation dose to circulating lymphocytes explains clinical observations and suggests methods of modifying the impact of radiation on immune cells. *Cancer Invest* 2013;31:140–4.