

Kombinovaná léčba radioterapie s checkpoint inhibitory

Denisa Pohanková, Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie LF a FN Hradec Králové

Radioterapie a imunoterapie mají v léčbě nádorových onemocnění své nezastupitelné místo. To, že ionizující záření nemusí mít jen imunosupresivní účinek, je známo již dlouhá léta. Avšak teprve s příchodem imunoterapie (checkpoint inhibitorů) a jejich účinností, se do popředí zájmu dostala možnost kombinace imunoterapie a radioterapie. A ačkoliv je již v současné době tato kombinace považována za prospěšnou, je zde stále mnoho otázek, které je nutné dořešit, jako například načasování jednotlivých modalit, definování optimální dávky, nebo i otázka optimálního režimu. Tento přehledový článek se snaží shrnout základní informace, které máme v současné době k dispozici a které mohou sloužit i při plánování léčebného plánu v reálné praxi.

Klíčová slova: imunoterapie, radioterapie, abskopální efekt, anti-CTLA-4, anti-PD-1.

Radiotherapy and immunotherapy are irreplaceable in the treatment of cancer

The fact that ionizing radiation can be not only an immunosuppressive has been known for a long time. However, until the advent of immunotherapy with checkpoint inhibitors, there has been increased interest in the possibility of using immunotherapy and radiotherapy in combination. Although this combination is accepted already as beneficial, there are still many issues that are yet to be solved, such as the timing of both modalities, the definition of optimal doses and regimen. This review tries to summarize the essential information we have about this combination, which can also serve as a clue in planning the treatment strategy.

Key words: immunotherapy, radiotherapy, abscopal effect, anti-CTLA-4, anti-PD-1.

Úvod

V posledních několika letech se ukázalo, že použití checkpoint inhibitorů (inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce) je průlomovým pokrokem v léčbě široké škály nádorových onemocnění. S ohledem na působivé výsledky došlo k významnému zlepšení prognózy onkologických pacientů s pokročilým nebo metastatickým onemocněním. I přes tyto úspěchy je zde stále velká část pacientů, u kterých léčba checkpoint inhibitory není úspěšná či v průběhu času dojde k progresi.

Jednou z možných kombinací, která by mohla potencovat účinnost checkpoint inhibitorů, je radioterapie. S ohledem na preklinické výsledky se ukazuje, že právě kombinace imunoterapie s radioterapií by mohla být strategií pro synergické zvýšení účinnosti léčby (1).

Záření má potenciál změnit tzv. imunitně chudý nádor (cold tumor) na „hot“ nádor. Toto může být vyvoláno díky vlivu radioterapie na samotný nádor, ale i na okolní prostředí. Hlavním hybatelem pro tuto změnu je indukované poškození nádorových buněk s následným uvolněním antigenů, a modulační nádorového mikroprostředí (2).

Ačkoliv máme v současné době mnoho informací o účinnosti, toxicitě, ale i o samotném mechanismu, jakým způsobem funguje radioterapie i imunoterapie, a máme i informace o vlastní souhře mezi těmito dvěma modalitami, je zde stále spousta nezodpovězených otázek. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout dosavadní poznatky o využití kombinace imunoterapie a radioterapie v protinádorové terapii.

Postavení radioterapie v současné onkologické léčbě

Radioterapie má v onkologii své nezastupitelné místo, je jedním ze základních terapeutických pilířů v léčbě nádorů. Jedná se o léčebnou metodu, kterou během onkologické terapie podstoupí až 60 % pacientů se solidním nádorem, buď s kurativním nebo paliativním záměrem (3, 4).

V současné době rychlého rozvoje ozařovacích technik jsme schopni šetřit zdravé tkáně před radiačním zářením, terapie je efektivnější a bezpečnější (5), současné plánovací systémy dovolují vytvářet ozařovací plány s větší precizností a přesností. S novými technikami máme také možnost aplikovat větší dávky radiačního záření v jedné frakci s lepší ochranou okolních zdravých struktur.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., jindrich.kopecky@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 213–218

Článek přijat redakcí: 21. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2020

Konvenční režimy dovolují efektivní dávky v závislosti na typu nádoru mezi 40–70 Gy. Denní dávka se obvykle pohybuje mezi 1,8–2,0 Gy/den, s běžnou aplikací až po dobu několika týdnů. V současnosti je v onkologii trend k tzv. hypofrakcionačním režimům (větší dávka záření v jedné frakci, celkově menší počet frakcí), tuto terapeutickou metodu umožňují techniky jako je např. IMRT (intensity-modulated radiotherapy), IGRT (image-guided radiotherapy) či SBRT (stereotactic body radiotherapy). S využitím stereotaktických technik se může jednotlivá dávka na frakci pohybovat kolem 20–24 Gy. Vysoce hypofrakcionované režimy s dávkou až 54–60 Gy ve 3 frakcích mohou být bezpečně aplikovány do malého cílového objemu vzhledem k precizní ochraně okolních struktur (3).

Hlavní mechanismus radioterapie vedoucí k cytoredukci nádoru je zprostředkovan přímým cytoredukčním účinkem indukovaného poškozením DNA s následnými dopady na buněčný cyklus (6). Avšak v současné době víme, že radioterapie působí protinádorově i působením na cévní zásobení tumoru, či nádorové stroma. Bylo upraveno i dogma týkající se přesvědčení, že radioterapie působí imunosupresivně. V současné době víme, že radioterapie má i pozitivní imunomodulační účinky.

Abskopální efekt

Ačkoliv radioterapie je způsob léčby, který se používá dominantně k dosažení lokální kontroly v ozařovaném poli, mohou se objevit i vzdálené účinky. Tento jev se nazývá abskopální efekt. Pojem abskopální efekt byl poprvé použit Molem v roce 1953 k popisu imunitně podmíněné odpovědi nádorových buněk na radioterapii, které byly lokalizovány mimo ozařovanou oblast (7).

Z pohledu vlivu radioterapie na imunitní systém je nutné rozlišovat pojem abskopální efekt a synergní účinek radioterapie a imunoterapie. V užším slova smyslu můžeme mluvit o abskopálním efektu radioterapie pouze tehdy, pokud dojde k léčebné odpovědi ve zcela odlišné lokalitě, a to bez pomoci jiné léčebné metody jako chemoterapie, cílená terapie či imunoterapie.

Podstata abskopálního efektu radioterapie tkví v mechanismu účinku radioterapie. Radioterapie totiž nevyvolává pouze přímé cytotoxické účinky na nádorové buňky, ale je

schopná měnit nádorové mikroprostředí tak, aby bylo citlivější na působení cytotoxických imunitních buněk (8). Svým působením radioterapie je schopno iniciovat imunitní reakci za pomoci stimulace produkce a uvolňování cytokinů a chemokinů, které jsou zodpovědné za chemoatrakci a infiltraci dendritických buněk. Z imunologického pohledu jsou dendritické buňky klíčovými buňkami pro zpracování antigenních podnětů s následnou prezentací naivním T lymfocytům. Díky interakci mezi T lymfocyty a dendritickými buňkami dochází v lymfatických uzlinách k možnosti vycestování takto aktivovaných T lymfocytů do oblastí mimo ozařované pole a tím protinádorové aktivitě i v dalších lokalitách (8, 9, 10).

Je však nutné přiznat, že abskopální efekt radioterapie není nijak častá situace. V průběhu několika desítek let (1969 až 2014) bylo publikováno formou kazuistik pouze 46 případů hodnocených jako skutečný abskopální efekt radioterapie (11).

Důvodem je skutečnost, že kromě výše jmenovaných pozitivních imunostimulačních efektů radioterapie, má radioterapie z principu mechanismu účinku i imunosupresivní potenciál. Toto je způsobeno minimálně tím, že v rámci působení radiace dochází i k chemoatrakci a infiltraci nádorového mikroprostředí imunosupresivně působících buněk jako jsou T regulační lymfocyty či supresorové buňky odvozené z myeloidních buněk (MDSC) (9, 10).

Avšak pokud již k abskopálnímu efektu dojde, pak není tento účinek závislý na dodané radiační dávce, frakcionaci, modalitě či na ozařované oblasti. Rozsah dávek v publikovaných kazuistikách se pohyboval od 0,45 Gy až do 74,8 Gy a abskopální účinek byl pozorován od druhého týdne po zahájení radioterapie. Většina případů abskopálního efektu byla hlášena pro karcinom ledvin, melanom a lymfom, což jsou v podstatě nádory, které jsou považovány za imunogenní (11).

Radioterapie a její vliv na imunitní systém

V současné době je známo několik způsobů, jak radioterapie může posílit imunitní reakci.

■ Indukci apoptózy nádorových buněk dochází k zvýšené prezentaci antigenních struktur antigen prezentujícím buňkám (12) a přímé aktivaci T lymfocytů (13). Díky uvolnění více

nádorových antigenů dochází ke klonální expanzi aktivovaných T lymfocytů, čímž se zvyšuje jednak rozmanitost populace T lymfocytů, ale i rychlost jakou jsou tyto T lymfocyty aktivovány.

■ Působením radioterapie dochází k vytvoření prozánětlivého prostředí, které je charakterizováno upregulací molekul na povrchu buněk, jako jsou MHC třídy 1 a CD95 (Fas), a dále dochází k zvýšené genetické expresi proinflatorních cytokinů (CXCL9,10 a 16) a současně díky hromadění cytoplazmatické dvouřetězcové DNA v ozařovaném prostředí je zvýšena sekrece IFN-1, který přímo či nepřímo ovlivňuje buněčný růst a diferenciaci, ale podílí se na rozvoji imunitní reakce jak přirozené (NK buňky, dendritické buňky), tak adaptivní imunity (CD8+ T lymfocyty) (13, 14).

■ Jako odpověď na poškození z radiace dochází k zvýšené translokaci receptoru pro manosu-6-fosfát, který hraje důležitou roli pro aktivitu anti-PD-1 a dále dochází k zvýšené expresi PD-L1 antigenu na samotném povrchu buněk.

■ V neposlední řadě dochází v rámci radiačního poškození tkáně k zvýšené permeabilitě, což hraje důležitou roli v případě usnadnění překonání hematoencefalické bariéry.

Na druhou stranu dochází při použití radioterapie k následné indukci exprese reparačních mechanismů, jako je např. TREX1, které mají zmírnit poškození vyvolané radioterapií, což vede ke změnám imunitní odpovědi po použití radioterapie (14). V této fázi mají checkpoint inhibitory potenciál naklonit rovnováhu směrem k prozánětlivějšímu prostředí, tedy k posílení tumoricidního účinku radioterapie, a současně k snížení imunosupresivních cytokinů, jako je TGF-β a buněk, jako jsou T regulační lymfocyty (15, 16).

Kombinace radioterapie a imunoterapie v nádorové léčbě

Informací o použití kombinace radioterapie a imunoterapie v nádorové léčbě, ať už sekvencně či současně, máme stále v omezeném množství. Navíc většina z nich je získána z retrospektivních analýz či kazuistických sdělení. Ve většině případů se jedná o kombinaci anti-CTLA-4 s radioterapií a nejčastěji ozařovaným

orgánem je mozek. A je tedy otázkou, zda je toto možné extrapolovat na jakýkoliv nádor, orgán či způsob imunoterapie.

Obecně lze říct, že nejvíce informací o použití kombinace radioterapie a imunoterapie máme pro maligní melanom a plicní tumory. Existují však studie napříč celou onkologií, kde byla hodnocena kombinace radioterapie (jakéhokoliv druhu) s imunoterapií (jakéhokoliv druhu). Zjednodušeně lze říct, že ve většině těchto prezentovaných analýz a studií byl prokázán klinický benefit z použití radioterapie a imunoterapie. V následujícím textu je vyjmenován jen nepatrný vzorek těchto publikovaných analýz, tak aby si čtenář mohl udělat základní představu o účinnosti této kombinace.

Ve studii s pokročilým maligním melanomem se na 101 pacientech ukázalo, že u pacientů, kteří podstoupili konkomitantní radioterapii a imunoterapii ipilimumabem, bylo dosaženo lepšího přežívání (19 měsíců vs. 10 měsíců) a současně bylo dosahováno vyšších léčebných odpovědí včetně těch kompletních (25,7 % vs. 6,5 %) (17). V retrospektivních analýzách, které hodnotily i sekvenci léčebných modalit se jako výhodnější model ukazovala sekvence v pořadí nejdříve radioterapie mozku nebo současná aplikace radioterapie a imunoterapie než sekvence, kdy byla radioterapie aplikována po imunoterapii (18, 19). Podobně jako pro anti-CTLA-4 terapie se objevují první zprávy týkající se účinné kombinace anti-PD-1 terapie s radioterapií pro maligní melanom (20, 21).

Pro plicní karcinom máme v současné době výsledky analýz ze dvou klinických studií. A to jmenovitě KEYNOTE-001 (22) a PACIFIC (23). O výsledcích těchto studií je jednáno v následujícím textu. Na základě těchto, ale i dalších již proběhlých klinických studií (24), které vesměs mají obdobné výsledky pozitivního trendu zlepšení léčebných výsledků pro kombinaci imunoterapie a radioterapie již v současné době probíhají či se připravují další klinické studie, které by měly ověřit dosavadní výsledky.

Jak již bylo řečeno, máme data o účinnosti kombinace radioterapie a imunoterapie nejen pro ty nádory, které jsou nejčastěji léčeny imunoterapií (melanom, plíce, ledvina). Jako jeden příklad za všechny zde uvádíme výsledky z prospektivní studie s nádorem prostaty (25), kde byli pacienti, kteří měli metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty, léčeni kombinací

ipilimumab plus radioterapie. Tato kombinace se ukázala jako slibná metoda s dobrou protinádorovou aktivitou.

Tyto a další slibné výsledky byly podnětem pro zahájení dalších probíhajících klinických studií, které testují kombinaci imunoterapie s radioterapií (frakcionovaná nebo stereotaktická). A nejedná se pouze o checkpoint inhibitory, ale jsou zkoumány další imunomodulační přístupy jako vakcinace, manipulace cytokiny (např. IL-2), faktor stimulační kolonie granulocytů a makrofágů, a další (26, 27, 28). V současné době mezi nejčastěji studované nádory s ohledem na kombinaci imunoterapie a radioterapie jsou nádory hlavy a krku, plicní tumory a melanom (29).

Načasování imunoterapie a radioterapie

Stále ještě ne úplně vyřešenou otázkou je načasování imunoterapie a radioterapie, tak aby kombinace vyvolala co největší synergické účinky.

V preklinických studiích na myších se ukázalo, že optimální načasování je specifické nejen pro typ nádoru, ale i druh imunoterapie. Při testování kombinace hypofrakcionované radioterapie (20 Gy) s imunoterapií, se jako nejúčinnější ukázalo podání imunoterapie s anti-CTLA4 před radioterapií, naopak v případě imunoterapie s anti-OX40 je nejúčinnější podání jeden den po ozáření (30).

Další preklinické studie ukázaly i to, že rezistence na frakcionovanou radioterapii může být překonána bloádou PD-L1, ale pouze v případě, že byla podávána buď současně s nebo na konci záření, ne déle než 1 týden po dokončení radioterapie (31).

Nejvíce klinických zkušeností a dat máme pro použití imunoterapie a radioterapie u mozkových metastáz u maligního melanomu. Pro tuto klinickou situaci se ukazuje, že současně podání imunoterapie s anti-PDL1 nebo anti-CTLA4 a radioterapie vedlo k vyšší léčebné odpovědi mozkových lézí v porovnání se situací, kde byl větší časový odstup mezi radioterapií a imunoterapií (32, 33).

Podobně jako u maligního melanomu, tak i v případě nemalobuněčného karcinomu plic se v rámci retrospektivní analýzy studie KEYNOTE-001 ukázalo, že pacienti, kteří podstoupili radioterapii před podáním pembrolizumabu, měli lepší OS i PFS ve srovnání s pacienty, kteří nedostali radioterapii (22).

Na to, že je důležitá nejen sekvence jednotlivých modalit, ale i vlastní načasování ukazují některé studie. Otázkou samozřejmě zůstává, jaký interval je ten optimální. Bohužel vzhledem k tomu, že každá studie si stanovila odlišný interval, není na toto v současné době jednoznačná odpověď. Obecně se ukazuje, že pokud byla použita radioterapie v časné fázi imunoterapie anebo naopak imunoterapie zahájena časně po radioterapii, pak je možné očekávat lepší výsledky, než když je interval mezi těmito modalitami delší (32, 33, 34).

Pro maligní melanom s mozkovým postižením bylo časové rozpětí, kdy se rozhoduje mezi účinností a neúčinností kombinace deklarováno v rozmezí od 5,5 měsíců (32) do 14 dní (33), kdy je nutné zahájit imunoterapii po radioterapii.

V rámci analýzy studie PACIFIC s nemalobuněčným karcinomem plic byl hodnocen vztah mezi načasováním imunoterapie a radioterapie a účinností. Na základě této studie se ukazuje, že zahájení durvalumabu do 14 dnů po dokončení chemoradioterapie má větší účinnost co se týká PFS, než pokud byl durvalumab zahájen až po 14 dnech (23).

Retrospektivní studie hodnotící 758 pacientů, kteří podstoupili imunoterapii (anti-CTLA4 a / nebo anti-PDL1/anti-PDL1) a radioterapii opět potvrdila, že celkové přežití bylo lepší u pacientů, kteří dostávali souběžnou imunoterapii a radioterapii. Jako rozhodující doba pro dosažení lepšího přežití, se ukázalo, pokud byla zahájena imunoterapie alespoň 30 dní před radioterapií. Tito pacienti měli lepší přežití, než ti, u kterých byla zahájena imunoterapie méně než 30 dnů před radioterapií (medián celkového přežití 20 vs. 11 měsíců). Tento trend byl prokázán i pro hypofrakcionovanou radioterapii (35).

Definitivní zhodnocení, zda je efektivnější aplikovat radioterapii před, v průběhu, či po imunoterapii a v jakém intervalu, je komplikováno z mnoha důvodů. Většina studií byla prováděna retrospektivně. Další faktorem ovlivňujícím interpretaci výsledků je skutečnost, že ve většině studií byla hodnocena kombinace imunoterapie a radioterapie krania bez ohledu na to, zda šlo o stereotaktické ozáření, či ozáření celého krania. V neposlední řadě nesmíme zapomínat, že ve většině těchto studií byla jako imunoterapie aplikován ipilimumab. Další otázka týkající se načasování radioterapie a imunoterapie je jakým způsobem hodnotit tento vliv. Zda se řídit klinic-

kým parametrem jako celkové přežití, nebo zda je věrohodnější parametr celkové léčebné odpovědi. Nebo zda je nutné hodnotit efektivitu úplně jiným způsobem. V některých případech se totiž zdálo, že dochází k protichůdným efektům, kdy sice bylo dosaženo lepších terapeutických odpovědí, avšak kratšího celkového přežití. Nicméně ve většině těchto případů je toto zapříčiněno tím, že pacienti, kteří podstupovali nejprve radioterapii, byli již vyselektováni tím, že se buď „dočkali“ příchodu moderní imunoterapie anebo byli po radioterapii stále v dobrém výkonnostním stavu, aby byli indikováni k imunoterapii (36).

Závislost lokalizace a dávky radioterapie s imunoterapií

Pokud máme málo informací o tom, jaké je optimální načasování imunoterapie a radioterapie, musíme upřímně přiznat, že informací, jaký způsob a dávka radioterapie je nejlepší pro kombinaci s imunoterapií, je ještě méně. Hlavní důvod vedoucí k absenci této odpovědi je dán způsobem hodnocení vlivu radioterapie. Jedná se o retrospektivní analýzy, kdy není možné ovlivnit druh a způsob ozařování. A navíc je pod pojmem radioterapie skryt různorodý způsob záření, a to jak v dávce, přístrojovém zabezpečení, tak i cílového objemu.

Avšak i na základě těchto „nedokonalých“ dat se ukazuje, že jak radiační dávka, tak i frakcionační režim jsou důležitými faktory, které je třeba zvážit při kombinaci radioterapie a imunoterapie.

Víme, že konvenční frakcionační schéma (1,8 až 2 Gy) podávané jednou denně je účinné a zaměřené především na vlastní DNA a ovlivňuje samotný buněčný cyklus. Otázkou ovšem zůstává, zda tento konvenční frakcionační rozvrh je ten optimální anebo zda není vhodnější použití hypofrakcionovaného režimu.

Z preklinických studií víme, že jak konvenční, tak hypofrakcionační režim je schopen zvýšit hladinu specifických T lymfocytů. Nicméně v preklinických experimentech porovnávajících imunologické účinky konvenčních radioterapeutických dávek s účinky hypofrakcionovaných režimů, konkrétněji pokud se aplikovaly dávky ≥ 6 Gy na frakci nebo dokonce jediné vysokodávkové ozáření, byly pozorovány výrazné rozdíly (37). Obecně se ukazuje, že se zvyšujícími se dávkami dochází k ovlivnění exprese MHC-I a přidružených nádorových peptidů (38) a dále, že vyšší dávky mohou vést k upregulaci i dalších

stimulačních imunitních signálů, jako jsou Fas a ICAM, a současně mohou zvýšit infiltraci CD8⁺ T lymfocytů (39, 40). Tato pozorování byla potvrzena i v preklinických studiích s nádorovými modely jak pro melanom či karcinom plic (41, 42).

Na druhou stranu existují studie, kde naopak konvenční frakcionace byla schopna zaktivovat imunitní odpověď lépe než vysoká jednorázová dávka, a to jak v preklinických modelech, tak i in vivo, především pak u nádorů jako jsou karcinom prsu, prostaty či střeva (43–46).

Z dosavadních výsledků je pravděpodobné to, že zvýšená imunogenita vyvolaná zvyšujícími se dávkami záření má svůj dávkový limit. To lze částečně vysvětlit indukci DNA exonukleázy Trex1 v dávkách větších než 18–20 Gy na frakci, která degraduje cytosolickou DNA, čímž brání aktivaci cGAS/STING dráhy a tím narušuje rozvoj protinádorové imunitní odpovědi (40, 47).

Podobnou situaci protichůdných výsledků vidíme i při hodnocení vlivu radioterapie v živém organismu. Pacienti s melanomem, kteří dostali ablativní dávky záření (16 Gy v 1 frakci), měli dvojnásobný medián OS oproti těm, kteří dostávali konvenční frakcionaci (33 Gy v 11 frakcích) (48). Naopak ve studiích autorů Chandry et al. a Patel et al. se ukázalo, že zvýšení počtu frakcí při nižším dávkování vedlo ke zlepšeným výsledkům (49, 50).

Souhrnně se tedy zdá, že efektivita radioterapie v kombinaci s imunoterapií může být závislá nejen na dávce a režimu radioterapie, ale může být odlišná pro různé nádory.

Kontroverzní otázkou týkající se synergie radioterapie a imunoterapie je ozařování lymfatických uzlin. Obecně je známo, že T lymfocyty jsou senzitivní vůči ionizujícímu záření a to obzvláště při dlouhodobé radioterapii a konvenčním zářením 2 Gy za den (51). Je prokázáno, že ozáření uzlin snižuje lokální relaps nádoru i když vede k propočetnímu i absolutnímu snížení nádor infiltrujících CD8⁺ T lymfocytů (52, 53). Dále se ukazuje, že v případě ozáření nádoru včetně spádových uzlin v kombinaci s imunoterapií (především s anti-CTLA-4) vede k horším výsledkům, než v případě kombinace imunoterapie a radioterapie cílené pouze na nádor (53).

Toxicita kombinované terapie

V onkologické terapii neexistuje léčba, která by neměla vedlejší účinky. Jak imunoterapie, tak radioterapie mají vlastní toxické vlastnosti, které jsou známy. V případě kombinovaného použití

je zde i pravděpodobnost, že se tyto nežádoucí účinky mohou kombinovat nebo i amplifikovat. Nežádoucí účinky samotné radioterapie i imunoterapie se mohou projevovat jako určitá forma zánětu dle ozařovaného pole nebo postiženého orgánu (54, 55).

Ve většině studií či klinických sdělení nebyl pro kombinovanou terapii zaznamenán rozdíl ve výskytu či frekvenci nepříznivých účincích ve srovnání s těmi, kteří dostávali samotnou modalitu léčby (56–58). To však neznamená, že nemůže docházet k odlišnostem.

Ukazuje se, že v případě podání ipilimumabu v průběhu či po radioterapii může být příčinou nárůstu průměru mozkové hmoty v důsledku otoku a krvácení až o 150 % u poloviny pacientů léčených ozařováním, ne však u těch, kde byla radioterapie použita až po podání ipilimumabu (19). Tak jako víme, že existuje rozdíl mezi výskytem nežádoucích účinků mezi anti-CTLA-4 a anti-PD-1, tak se ukazuje, že i v případě výskytu toxicity kombinace anti-PD-1 s radioterapií je odlišný. V případě komplikací po radioterapii mozku se objevily komplikace v podobě otoku či hemoragií do mozku pouze u 11 % pacientů (59).

Mezi nádory, u kterých je v současné době často používána radioterapie v kombinaci s imunoterapií, se řadí nádory plic a ledvin a melanom. I pro tyto nádory se ukazuje, že kombinovaná terapie je obecně dobře tolerována. Na základě stále ještě recentně publikované studie (60), kde bylo analyzováno 133 pacientů se ukazuje, že výskyt vyššího stupně toxicity se pohybuje kolem 5 % pro kombinaci radioterapie a anti-PD-1 terapie a 20 % pro kombinaci s anti-CTLA-4 terapií. Dále v rámci této analýzy bylo deklarováno, že míra nežádoucích účinků vyššího stupně u pacientů, kteří byli léčeni imunoterapií sekvenčně bylo 15 % a u těch co dostávali imunoterapii současně s radioterapií 25 %. Ukazovala se mírná tendence k vyšší míře nežádoucích účinků v případě aplikování radioterapie do 14 dnů od podání imunoterapie.

Orgán, který je stran možné toxicity v popředí zájmu s ohledem na častý souběh imunoterapie a radioterapie, jsou plíce. V současné době máme k dispozici výsledky dvou klinických studií, kde byla kombinována sekvenčně radioterapie a imunoterapie, jmenovitě KEYNOTE-001 (22) a PACIFIC (23).

Ve studii KEYNOTE-001 byla imunoterapie aplikována po radioterapii s mediánem odstupu

11 měsíců. Plicní toxicita jakéhokoliv typu byla pozorována u 60 % pacientů, kteří byli léčeni radioterapií a 40 % u pacientů bez radioterapie. V případě toxicity spojené s léčbou se jednalo o 13 % u pacientů s radioterapií respektive 1 % bez radioterapie. Byla prokázána statistická významnost pro výskyt jakéhokoliv stupně toxicity pro pacienty s radioterapií, nicméně nebyl shledán rozdíl pro toxicitu

třetího a vyššího stupně mezi oběma skupinami (4 % versus 1 %). Ve studii PACIFIC byli analyzováni pacienti s imunoterapií podávanou 1 až 42 dní po chemoradioterapii. Ačkoliv byl výskyt pneumonitidy častější pro pacienty se sekvenční terapií než ve skupině samotné radioterapie (33,9 % oproti 24,8 %), incidence pneumonitidy stupně ≥ 3 byla v obou skupinách podobná (3,4 % oproti 2,6 %).

Nicméně je nutné říct, že máme stále omezené informace nejen pro plicní toxicitu v situacích, kdy je současně použita imunoterapie a radioterapie, ale i pro ostatní orgánové toxicity i s ohledem na použití checkpoint inhibitoru (anti-CTLA-4, anti-PD1, anti-PDL1). Je tedy opět otázkou času, kdy budeme mít k dispozici prospektivní data pro tyto situace.

LITERATURA

- Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1325–32.
- Ko EC, Formenti SC. Radiotherapy and checkpoint inhibitors: a winning new combination? *Ther Adv Med Oncol* 2018; 10: 1758835918768240.
- Carvalho HA, Villar RC. Radiotherapy and immune response: the systemic effects of a local treatment. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73(Suppl. 1): e557s.
- Orth M, Lauber K, Niyazi M, et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys* 2014; 53(1): 1–29.
- Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol* 2014; 32(26): 2847–54.
- Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. *Tumour Biol* 2010; 31(4): 363–372.
- Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953; 26(305): 234–41.
- Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(6): 365–379.
- Schaue D, Kachikwu EL, McBride WH. Cytokines in radiobiological responses: a review. *Radiat Res* 2012; 178(6): 505–23.
- Demaria S, Formenti SC. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol* 2012; 2: 95.
- Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016; 40(1): 25–37.
- Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, et al. Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death. *Oncoimmunology* 2014; 3: e28518.
- Pilonis KA, Vanpouille-Box C, Demaria S. Combination of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(1): 28–33.
- Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(2): 259–265.
- Teng F, Kong L, Meng X, et al. Radiotherapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy: Achievements and challenges. *Cancer Letters* 2015; 365(1): 23–29.
- Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(4): 256–65.
- 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(1): 36–42.
- Schmidberger H, Rapp M, Ebersberger A, et al. Long-term survival of patients after ipilimumab and hypofractionated brain radiotherapy for brain metastases of malignant melanoma: sequence matters. *Strahlenther Onkol* 2018; 194(12): 1144–1151.
- Kiess AP, Wolchok JD, Barker CA, et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(2): 368–75.
- Kim HJ, Chang JS, Roh MR, et al. Effect of Radiotherapy Combined With Pembrolizumab on Local Tumor Control in Mucosal Melanoma Patients. *Frontiers in Oncology* 2019; 9(835).
- Anahid S, Afra O. The Combination of Radiotherapy with Pembrolizumab in the Treatment of Metastatic Melanoma Patients: a Systematic Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020.
- 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(7): 895–903.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20): 1919–1929.
- Campbell AM, Cai WL, Burkhardt D, et al. Final Results of a Phase II Prospective Trial Evaluating the Combination of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with Concurrent Pembrolizumab in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2019; 105(1): S36–S37.
- Slovins SF, Higano 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(7): 1813–1821.
- Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *J Immunother Cancer* 2016; 4: 51.
- Marshall R, Popple A, Kordbacheh T, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer – An Unheralded Opportunity? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29(4): 207–217.
- Cushman TR, Caetano MS, Welsh JW, Verma V. Overview of ongoing clinical trials investigating combined radiotherapy and immunotherapy. *Immunotherapy* 2018; 10(10): 851–0.
- Käsmann L, Eze C, Dantes M, et al. State of clinical research of radiotherapy/chemoradiotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy combinations in solid tumours – a German radiation oncology survey. *European Journal of Cancer* 2019; 108: 50–54.
- Young KH, Baird JR, Savage T, et al. Optimizing Timing of Immunotherapy Improves Control of Tumors by Hypofractionated Radiation Therapy. *PLoS One* 2016; 11(6): e0157164.
- 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(19): 5458–68.
- An Y, Jiang W, Kim BYS, et al. Stereotactic radiosurgery of early melanoma brain metastases after initiation of anti-CTLA-4 treatment is associated with improved intracranial control. *Radiother Oncol* 2017; 125(1): 80–88.
- Patel KR, Shoukat S, Oliver DE, et al. Ipilimumab and Stereotactic Radiosurgery Versus Stereotactic Radiosurgery Alone for Newly Diagnosed Melanoma Brain Metastases. *Am J Clin Oncol* 2017; 40(5): 444–450.
- Liniker E, Menzies AM, Kong BY, et al. Activity and safety of radiotherapy with anti-PD-1 drug therapy in patients with metastatic melanoma. *Oncoimmunology* 2016; 5(9): e1214788.
- Samstein R, Rimmer A, Barker CA, Yamada Y. Combined Immune Checkpoint Blockade and Radiation Therapy: Timing and Dose Fractionation Associated with Greatest Survival Duration Among Over 750 Treated Patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2017; 99(2): S129–S130.
- Silk AW, Bassetti MF, West BT, et al. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med* 2013; 2(6): 899–906.
- Hellevik T, Martinez-Zubiaurre I. Radiotherapy and the tumor stroma: the importance of dose and fractionation. *Front Oncol* 2014; 4: 1.
- 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(5): 1259–71.
- Garnett CT, Palena C, Chakraborty M, et al. Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res* 2004; 64(21): 7985–94.
- Schaue D, Ratikan JA, Iwamoto KS, McBride WH. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(4): 1306–10.
- Lugade AA, Moran JP, Gerber SA, et al. 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(12): 7516–23.
- Camphausen K, Moses MA, Ménard C, et al. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res* 2003; 63(8): 1990–3.
- 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(17): 5379–88.
- Aryankalayil MJ, Makinde AY, Gameiro SR, et al. Defining molecular signature of pro-immunogenic radiotherapy targets in human prostate cancer cells. *Radiat Res* 2014; 182(2): 139–48.
- Schaue D, Comin-Anduix B, Ribas A, et al. T-cell responses to survive in cancer patients undergoing radiation therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4883–90.
- Tabi Z, Spary LK, Coleman S, et al. Resistance of CD45RA⁺ T cells to apoptosis and functional impairment, and activation of tumor-antigen specific T cells during radiation therapy of prostate cancer. *J Immunol* 2010; 185(2): 1330–9.
- Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 2017; 8: 15618.
- Qin R, Olson A, Singh B, et al. Safety and Efficacy of Radiation Therapy in Advanced Melanoma Patients Treated With Ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(1): 72–77.
- Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology* 2015; 4(11): e1046028.
- Patel KR, Oliver DE, Okwan-Dadu D, et al. Abstract 247: Comparing radiation therapy and ipilimumab to ipilimumab alone in metastatic melanoma patients. *Cancer Research* 2015; 75(15 Supplement): 247–247.
- Deschavanne PJ, Fertil B. A review of human cell radiosensitivity in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34(1): 251–66.
- Marciscano A, Nirschl TR, Francica BJ, et al. Does Prophyl-

lactic Nodal Irradiation Inhibit Potential Synergy Between Radiation Therapy and Immunotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2016; 96.

53. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective Nodal Irradiation Attenuates the Combinatorial Efficacy of Stereotactic Radiation Therapy and Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2018; 24(20): 5058–5071.

54. Hynková L, Doleželová H. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. *Oncology* 2008; 2(2): 88–90.

55. Kyllarová A, Kubeček O, Trojanová P, et al. Toxicita imunoterapie. *Oncology* 2017; 11(2): 83–87.

56. 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(7547): 373–377.

57. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96(3): 578–88.

58. Tang C, Welsh JW, de Groot P, et al. Ipilimumab with Ste-

reotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates from Peripheral T Cells. *Clin Cancer Res* 2017; 23(6): 1388–1396.

59. Ahmed KA, Stallworth DG, Kim Y, et al. Clinical outcomes of melanoma brain metastases treated with stereotactic radiation and anti-PD-1 therapy. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 434–41.

60. Bang A, Wilhite TJ, Pike LRG, et al. Multicenter Evaluation of the Tolerability of Combined Treatment With PD-1 and CTLA-4 Immune Checkpoint Inhibitors and Palliative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(2): 344–351.