

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-23-25

Цитирование: Балдуева И.А., Зозуля А.Ю., Новиков С.Н. Стереотаксическая лучевая терапия в фокусе системных иммунологических эффектов. Злокачественные опухоли 2019; 3s1:23-25

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ФОКУСЕ СИСТЕМНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

И.А. Балдуева, А.Ю. Зозуля, С.Н. Новиков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: antonzozulya@yandex.ru

Резюме: Системный эффект лучевой терапии, характеризующийся регрессом отдаленных очагов после локального облучения, носит название абскопального эффекта. Существует мнение, что системное действие радиотерапии опосредовано иммунологическими феноменами. В связи с последними успехами иммунотерапии растет интерес к совместному применению с лучевой терапией с целью увеличения частоты системных эффектов. Однако частота возникновения абскопальных эффектов после применения стандартного лучевого лечения остается невысокой. В этом аспекте, стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), учитывая свои выраженные иммуногенные свойства, высокие показатели локального контроля, низкую токсичность и короткие сроки лечения, по-видимому, является наиболее подходящим партнером для иммунотерапии у больных с метастатическими формами злокачественных новообразований. В статье рассматриваются механизмы радиоиндуцированного иммунного ответа, иммунологические феномены СТЛТ, различные подходы при комбинированном применении радиотерапии и иммунотерапии, результаты клинических исследований.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ); радиотерапия; иммунотерапия; абскопальный эффект.

Лучевая терапия является важным компонентом в лечении широкого спектра злокачественных опухолей и при этом, на протяжении долгого времени лучевая терапия рассматривалась только как метод локо-регионарного воздействия [1]. Однако, в последние годы помимо непосредственного повреждающего действия ионизирующего излучения на опухолевые клетки в зоне облучения, существует значительный интерес к пониманию и исследованию системного (абскопального) эффекта лучевой терапии, который происходит за пределами облучаемого объема опухоли, и, вероятно, опосредуется иммунной системой, способствуя возникновению опухолево-специфического иммунного ответа [2]. Абскопальный эффект был впервые представлен Моле еще в 1953 г. [3], однако, частота вышеуказанных феноменов при применении только лучевой терапии крайне низка [2].

Классические постулаты радиационной биологии сосредоточены на радиоиндуцированном повреждении ДНК, приводящем к торможению клеточного цикла в сочетании с клеточной гибелью облученной опухоли посредством апоптоза, некроза и аутофагии [4]. Тем не менее, существуют неопровержимые доказательства того, что локально применяемое излучение может влиять на процессы реализации противоопухолевого иммунного ответа.

Существуют доклинические модели, в которых исследовалось влияние различных параметров облучения на показатели иммунного статуса у исследуемых групп (величина суммарной дозы и режимов фракционирования). Следует отметить, что оптимальный вариант для различных типов

опухолей так и не был определен, но, на сегодняшний день имеются указания на то, что частота возникновения абскопального эффекта увеличивается при увеличении суммарной очаговой дозы и дозы за фракцию [5]. По этой причине при обсуждении системных (абскопальных) эффектов облучения, особое внимание уделяется вопросам использования стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) методу дистанционной ЛТ, использующему прецизионное подведение высокой опухолецидной дозы к мишени за одну или несколько фракций. Важными характеристиками СТЛТ являются высокие показатели локального контроля, низкая токсичность, доставка абляционной дозы за короткое время, возможность лучевого лечения очагов, расположенных в непосредственной близости от, так называемых, критических органов.

Согласно литературным данным системное действие лучевой терапии опосредовано иммунологическими явлениями. Так, одной из основных реакций иммунной системы на опухоль является иммуногенная клеточная смерть. Этот процесс зависит как от внутренних опухолевых характеристик, так и от иммунного статуса пациента. В следствие облучения опухоли возникает клеточный стресс, что приводит к усиленному высвобождению различных опухолево-ассоциированных антигенов (ОАА) в результате некротической и апоптической гибели опухолевых клеток. Вышеуказанные ОАА поглощаются антиген-презентирующими клетками и затем презентуются CD8⁺ Т-клеткам, которые распознают и атакуют как облучаемую опухоль, так и метастатические очаги [6].

Обзоры и аналитика

Кроме того, радиотерапия запускает путь иммуногенной гибели клетки, что приводит к транслокации цитозольного белка — шаперона (CRT) на клеточную поверхность, а также к высвобождению белка группы 1 с высокой подвижностью HMBC-1 и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), которые способствуют инициации провоспалительных явлений. Вышеуказанные события приводят к активации дендритных клеток и запуску цитотоксических реакций [2].

Высвобождение интерферонов типа I и типа II, индуцированное ионизирующим излучением, также играет роль в активации дендритных клеток. Активированные дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, чтобы представить антиген Т-клеткам и приводить к специфической для опухоли активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Зрелые и активированные внутриопухолевые ДК могут секретировать хемокины, которые рекрутируют эффекторные CD8⁺ Т-клетки в опухоль [7].

Помимо этого, радиотерапия вызывает повышенную экспрессию на клеточной поверхности молекул главного комплекса гистосовместимости класса I. Эндогенные пептиды, содержащиеся в этих молекулах, содействуют распознаванию опухолевых клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. При облучении ложа опухоли повышается экспрессия провоспалительных хемокинов, таких как CXCL16 и эндотелиальных факторов адгезии VCAM и ICAM-1, которые направляют иммунные клетки в опухолевые очаги [8].

Необходимо дополнительно отметить, что облучение может привести к увеличению инфильтрации опухоли лимфоцитами с помощью двух основных механизмов:

- увеличение проницаемости сосудистой сети опухоли для лимфоцитов и повышение экспрессии молекул эндотелиальной адгезии, что, в свою очередь, приводит к усилению экстравазации иммунных клеток [9];
- высвобождение хемокинов для стимуляции миграции и инвазии иммунных клеток [8].

Тем не менее, редкая частота абскопальных эффектов может быть обусловлена тем, что даже праймированные CD8⁺ Т-клетки не способны преодолеть супрессивное воздействие опухолевого микроокружения. Выделяемые опухолью иммуносупрессирующие цитокины, такие как TGF β, а также поверхностные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах (CTLA4; PD-1), могут приводить к снижению Т-клеточной функции. M2-макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) и незрелые дендритные клетки приводят к супрессии Т-клеточного иммунного ответа. Элиминация опухоли также может замедляться Т-регуляторными лимфоцитами (CD4⁺ Т-клетками с регуляторной функцией) [10].

Учитывая вышесказанное, актуальной проблемой становятся представленные ингибирующие иммунологические эффекты, которые замедляют элиминацию опухолевых клеток. В этом плане, ингибиторы иммунных контрольных точек нивелируют эти «тормозные» сигналы

и могут существенно увеличить возможности иммуноопосредованного уничтожения опухоли. В начале XXI века достигнуты значительные успехи в иммунотерапии (ИТ) онкологических больных. Этот метод становится одним из наиболее перспективных подходов у пациентов с распространенным опухолевым процессом. Тем не менее, хотя иммунотерапия и была связана с впечатляющими показателями ответа при некоторых типах опухолей, общий уровень ответа на монотерапию иммуноонкологическими препаратами весьма скромный с достаточно частыми проявлениями серьезных нежелательных явлений.

Ответы на иммунотерапию преимущественно встречаются в опухолях, избыточно инфильтрированными дендритными и CD8⁺ Т-клетками. Данное явление описывается как Т-клеточный «воспалительный фенотип» или «горячая» опухоль. К сожалению, опухоли со скудной инфильтрацией Т-лимфоцитами («холодные» опухоли) представляют собой наиболее частый фенотип среди солидных опухолей, что, по-видимому, является одной из причин низкой эффективности ингибиторов контрольных точек в режиме монотерапии [11].

По данным литературы, радиационно-индуцированный иммунный ответ может превратить «холодную» опухоль в «горячую», в связи с чем, сочетание ЛТ и ИТ видится одним из наиболее прогрессивных подходов в лечении злокачественных новообразований с точки зрения достижения системных клинических эффектов. Плодотворность данного подхода впервые представили Postow с коллегами в 2012 году [12], когда был достигнут устойчивый полный ответ у пациента с метастатической меланомой, который был пролечен комбинацией СТЛТ на паравертебральный очаг и иммунотерапией ипилимумабом. В дальнейшем, были зарегистрированы многочисленные случаи абскопальных эффектов у пациентов, получающих комбинированное лечение ЛТ и ИТ по поводу меланомы [13], почечно-клеточного рака [14], немелкоклеточного рака легкого [15] и др.

На настоящий момент комбинированный подход при применении СТЛТ и ИТ предполагает различные последовательности. Так, в первом варианте стереотаксическая лучевая терапия на опухолевый очаг проводится до начала иммунотерапии. Лучевая составляющая в данном случае рассматривается как вакцинация *in vivo*. Предварительные результаты исследования PEMBRO-RT [16] показали значимое преимущество в выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, у которых было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса после завершения второй линии химиотерапии. Исследовательская группа получала СТЛТ на одиночный очаг в дозе 24 Гр за 3 фракции с дальнейшим присоединением иммунотерапии пембролизумабом спустя неделю после лучевого лечения; контрольная группа получала исключительно пембролизумаб.

Другой стратегией комбинированного лечения ЛТ и ИТ при метастатических солидных опухолях является приме-

нение лучевой терапии в качестве «терапии спасения», когда отмечается прогрессирование опухолевого процесса на фоне иммунотерапии. Данный подход представлен в исследовании ABC-X (NCT03340129) [17]. В указанном клиническом исследовании изучается применение лучевой терапии у пациентов с метастатической меланомой, которые имели прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения иммунотерапии.

Еще одним вариантом является одновременное проведение лучевой и иммунотерапии. Преимущество сочетанного подхода показали Theurich S., Rothschild S.I., Hoffmann M. и соавт. [18] при одновременном проведении лучевой и иммунотерапии у больных меланомой с экстракраниальными метастазами.

Так или иначе, до настоящего момента не найдено оптимального подхода в отношении последовательности применения иммунотерапии и стереотаксической лучевой терапии, что, безусловно, требует дальнейших исследований по этому вопросу.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что стереотаксическая лучевая терапия способна вызывать более выраженный иммунный ответ, высвобождая большее количество опухолевоассоциированных антигенов и усиливая CD8⁺ Т-клеточную инфильтрацию. Высокий и длительный локальный контроль СЛТ может привести к снижению частоты метастатического поражения и создать благоприятные условия для реализации иммуноопосредованных опухолецидных эффектов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Sridharan V., Schoenfeld J.D. Immune effects of targeted radiation therapy for cancer // *Discov Med*. 2015 Mar;19 (104):219–28.
- Ngwa W, Irlabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer* 2018; 18 (5): 313–322. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.6>.
- Mole RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234–241. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-305-234>.
- Amaravadi RK, Thompson CB. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2007;13:7271–7279. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1595>.
- Marconi R, Strolin S, Bossi G, Strigari L. A meta-analysis of the abscopal effect in preclinical models: Is the biologically effective dose a relevant physical trigger? *PLoS ONE* 2017;12 (2): 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171559>.
- Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, Beckett M, Sharma R, Chin R, Tu T, Weichselbaum RR, Fu YX. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009;114: 589–595. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-206870>.
- Gerber SA, Sedlacek AL, Cron KR, Murphy SP, Frelinger JG, Lord EM. IFN-gamma mediates the antitumor effects of radiation therapy in a murine colon tumor. *Am J Pathol* 2013; 182:2345–2354. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.041>
- Matsumura S, Wang B, Kawashima N, Braunstein S, Badura M, Cameron TO, Babb JS, Schneider RJ, Formenti SC, Dustin ML, Demaria S. Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. *J Immunol* 2008;181:3099–3107. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3099>
- Hallahan D, Kuchibhotla J, Wyble C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium. *Cancer Res* 1996;56:5150–5155.
- Xing D, Siva S, Hanna GG. The abscopal effect of stereotactic radiotherapy and immunotherapy: fool's gold or el dorado? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31 (7): 432–443. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.04.006>.
- Trujillo JA, Sweis RF, Bao R, Luke JJ. T cell-inflamed versus non-T cell-inflamed tumors: a conceptual framework for cancer immunotherapy drug development and combination therapy selection. *Cancer Immunol Res* 2018;6:990–1000. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0277>.
- Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, Mu Z, Rasalan T, Adamow M, Ritter E, Sedrak C, Jungbluth AA, Chua R, Yang AS, Roman RA, Rosner S, Benson B, Allison JP, Lesokhin AM, Gnjatic S, Wolchok JD. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925–931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112824>.
- Okwan-Duodu D, Pollack BP, Lawson D, Khan MK. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2015;38:119–125. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182940dc3>.
- Van deWalle M, Demol J, Staelens L, Rottey S. Abscopal effect in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Clin Belg* 2017;72:245–249. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1201614>.
- 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: 365–372. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0115>.
- Theelen W, Peulen H, Lalezari F, de Vries J, De Langen J, Aerts J. Randomized phase II study of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer: the PEMBRO-RT study. *J Clin Oncol* 2018;36: 9023.
- Anti-PD 1 brain collaboration in radiotherapy: the ABC-X Study. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340129>
- Theurich S, Rothschild SI, Hoffmann M, Fabri M, Sommer A, Garcia-Marquez M, Thelen M, Schill C, Merki R, Schmid T, Koeberle D, Zippelius A, Baues C, Mauch C, Tigges C, Kreuter A, Borggrefe J, von Bergwelt-Baildon M, Schlaak M. Local Tumor Treatment in Combination with Systemic Ipilimumab Immunotherapy Prolongs Overall Survival in Patients with Advanced Malignant Melanoma. *Cancer Immunol Res* 2016; 4 (9): 744–754. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0156>.