

Tanja Marinko¹

Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo

Combined Treatment with Radiotherapy and Systemic Therapy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: radioterapija, sistemska terapija, imunoterapija, tarčna terapija, kemoterapija, radiosenzibilizacija

Radioterapija in sistemska terapija sta skupaj s kirurgijo osnovna načina zdravljenja v onkologiji. Največkrat ju uporabljamo zaporedno, lahko pa ju kombiniramo in s sočasnim zdravljenjem dosežemo boljši učinek na tumor, kot bi ga dosegli, če bi zdravili zaporedno. Pri kombiniranem zdravljenju so toksični učinki lahko izrazitejši, kar je najpogostejša ovira za sočasno zdravljenje. Sistemsko terapijo delimo na kemoterapijo, imunoterapijo in tarčno terapijo. Najstarejša in najbolj raziskana je kombinacija radioterapije in kemoterapije. Kemoterapevtik, ki izboljša citotoksični učinek radioterapije, imenujemo radiosenzibilizator. Radiosenzibilizacija tumorskih celic omogoča boljšo lokalno kontrolo tumorja in posledično boljši izid zdravljenja. Radiokemoterapijo v klinični praksi pogosto uporabljamo za zdravljenje lokalno napredovalih solidnih tumorjev. Radioterapijo kombiniramo tudi z imunoterapijo, saj obsevanje okrepi imunski odgovor organizma. Pri kombiniranju tarčne terapije in radioterapije je potrebna previdnost, saj lahko prepleteni mehanizmi obeh zdravljenj zelo povečajo skupno toksičnost zdravljenja. V trenutnih raziskavah največji izziv in obet za prihodnost predstavlja kombinacija radioterapije in imunoterapije.

ABSTRACT

KEY WORDS: radiotherapy, systemic therapy, immunotherapy, target therapy, chemotherapy, radiosensitisation

Radiotherapy and systemic therapy are the main treatment modalities in oncology, alongside surgery. They are most often used in sequence, but can also be combined to achieve a better effect on the tumour than if they were treated in sequence. Toxic effects may be more pronounced with combination therapy, which is the most common barrier to concurrent treatment. The combination of radiotherapy and chemotherapy is the oldest and most studied. A chemotherapeutic agent that improves the cytotoxic effect of radiotherapy is called a radiosensitiser. Radiosensitisation of tumour cells allows better local control of the tumour and consequently a better treatment outcome. In clinical practice, radiochemotherapy is often used to treat locally advanced solid tumours. Radiotherapy is also combined with immunotherapy, as radiation enhances the body's immune response.

¹ Doc. dr. Tanja Marinko, dr. med., Sektor za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tmarinko@onko-i.si

Caution should be taken when combining targeted therapy and radiotherapy, as the inter-related mechanisms of both treatments can greatly increase the overall toxicity of the treatment. In current research, the combination of radiotherapy and immunotherapy is the most challenging and promising option for the future.

UVOD

Radioterapija, sistemsko zdravljenje in kirurgija so tri osnovne vrste zdravljenja raka. Radioterapija in kirurgija delujeta lokalno, sistemsko zdravljenje pa deluje na celo telo. V grobem sistemsko terapijo delimo na kemoterapijo, imunoterapijo in tarčno terapijo. Zdravljenje s kemoterapijo je nespecifično, medtem ko je zdravljenje s tarčno terapijo in imunoterapijo usmerjeno na točno določene tarče na celicah.

Z radioterapijo največkrat zdravimo samostojno. Pri nekaterih tumorjih in nekaterih vrstah sistemske terapije se je izkazalo, da je kombinacija radioterapije in sistemske terapije učinkovitejša, kot pa bi bila sama radioterapija, ob tem da se toksičnost zdravljenja bistveno ne poveča oz. ostaja sprejemljiva, kljub temu da radioterapiji dodamo sočasno sistemsko zdravljenje (1).

Kombinirano zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo ima lahko značilno boljše preživetje kot samostojno zdravljenje z radioterapijo. Poleg tega lahko omogoča boljšo tumorsko kontrolo ter posledično operacije, ki povzročajo manj trajnih posledic, če jo uporabimo kot predoperativno zdravljenje (1–3).

KOMBINACIJA RADIOTERAPIJE IN KEMOTERAPIJE

Sočasno zdravljenje z radioterapijo in kemoterapijo imenujemo radiokemoterapija. Uporabljamo jo kot samostojno zdravljenje ali pa kot pred- ali pooperativno zdravljenje. Z leti je radiokemoterapija postala standardno zdravljenje različnih lokalno napredovalih solidnih tumorjev (1). Končni cilj kombiniranega zdravljenja je doseči

sinergistično protitumorsko delovanje obeh vrst zdravljenj, torej večje protitumorsko delovanje, kot bi ga imela sama radioterapija ob enaki dozi obsevanja. S povečanjem citotoksičnih učinkov zdravljenja se povečajo tako poškodbe tumorskih celic kot zdravih tkiv. V klinični praksi uporabljamo le kombinacije radiokemoterapije, ki tumorske celice poškodujejo bolj kot zdrava tkiva in s tem zagotavljajo še sprejemljivo toksičnost (1, 3, 4).

Delovanje radiokemoterapije opišemo z dvema različnima konceptoma: s konceptom prostorskega sodelovanja (angl. *spatial cooperation*) in konceptom sodelovanja v polju (angl. *in-field cooperation*). Koncept prostorskega sodelovanja opiše zdravljenje z radiokemoterapijo, kjer oba načina zdravljenja delujeta neodvisno in nimata skupnih mehanizmov delovanja, vsako od zdravljenj ima tudi svojo toksičnost (1, 3). Radioterapija deluje lokalno in povzroča radiotoksičnost v oz. na obsevanem področju, medtem ko kemoterapija deluje sistemsko in ima sistemske neželene učinke (kemotoksičnost). Skupna toksičnost je večja, kot če bi s kemoterapijo in radioterapijo zdravili zaporedno. Da lahko obe vrsti zdravljenja izpeljemo s polnim predpisanim odmerkom in brez prekinitev, je pomembno in zaželeno, da se toksični profil vsakega posameznega zdravljenja ne prekriva (1, 3). Radiokemoterapija, ki deluje po konceptu prostorskega sodelovanja, lahko učinkovito zmanjša tudi oddaljene zasevke, kar so pokazale številne raziskave (1).

S konceptom sodelovanja v polju opišemo zdravljenje z radiokemoterapijo, kjer radioterapija in kemoterapija delujeta pove-

zано, prek skupnih mehanizmov na ravni molekul, celic in/ali tkiv (1). Poznamo pet glavnih mehanizmov, prek katerih lahko kemoterapija poveča učinke radioterapije, in sicer (1):

- z neposrednim povečanjem začetne poškodbe zaradi sevanja z vključitvijo zdravil v DNA,
- z zaviranjem popravljanja celic,
- s kopičenjem celic v radiosenzitivni fazi ali odstranjevanjem radiorezistentnih celic,
- z odstranjevanjem hipoksičnih celic ali
- z zaviranjem pospešene repopulacije tumorskih celic.

Če kemoterapevtik izboljša učinek radioterapije, to imenujemo radiosenzibilizacija. Lahko gre za aditiven učinek ali pa supraaditiven učinek (sinergizem). Aditiven učinek pomeni, da je citotoksičnost sočasnega kombiniranega zdravljenja taka, kot če bi s kemoterapijo in radioterapijo zdravili zaporedno. Supraaditiven učinek nasprotno pomeni, da je citotoksičnost kombiniranega zdravljenja večja, kot če bi zdravili z obema načinoma zaporedno. Kemoterapevtik lahko tudi zmanjša učinkovitost radioterapije, kar imenujemo radioinhibicija (1, 3). Tak učinek na tumor pomeni slabšo tumorsko kontrolo in ga v zdravljenju ne uporabljamo. Nasprotno pa lahko s kemoterapevtiki, ki izbirno zmanjšajo radiotoksičnost zdravih tkiv, ne vplivajo pa na tumorske celice, tumor obsevamo z višjim odmerkom sevanja in s tem omogočimo boljše tumorsko kontrolo. Pri radiokemoterapiji, ki deluje po načelu sodelovanja v polju, je v klinični praksi pomembno, da je supraaditiven učinek na tumorske celice večji kot supraaditiven učinek na zdrava tkiva, saj le tako lahko kombinirano zdravljenje v praksi izpeljemo ob še sprejemljivi toksičnosti (1).

Radiosenzibilizacija izboljša lokoregionalno tumorsko kontrolo, zato radiokemoterapijo, ki deluje po načelu sodelovanja v polju, pogosto uporabljamo kot samo-

stojno radikalno zdravljenje lokoregionalno napredovalih številnih tumorjev, kot npr. rakov prebavil, glave in vratu, pljučnega raka, rakov ženskih in moških spolov, sečil ter glioblastoma (1).

KOMBINACIJA RADIOTERAPIJE IN IMUNOTERAPIJE

Cilj imunoterapije je zagnati ali ponovno zagnati samodejno delujoč protitumorski imunski cikel, vendar v takšni meri, da ne povzroča avtoimunosti. Ker ima cikel več kontrolnih točk in zaviralcev na vsaki od letih, je najučinkovitejši pristop selektivno tarčno delovanje na tisti člen, ki je najpočasnejši. Najpogosteje se je izkazalo, da je ta člen imunosupresija v sami tumorski stromi. Če bi pomnožili delovanje celotnega protitumorskega cikla, bi to povzročilo resne neželene učinke na normalna tkiva (5). Najdlje v razvoju in klinični uporabi so zdravila, ki vplivajo na aktivacijo limfocitov T v bezgavkah (protitelesa proti s citotoksičnimi limfociti T povezanim antigenom 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4)). Prvič so jih za klinično uporabo odobrili leta 2011 (6). Njim so sledila protitelesa proti receptorjem na limfocitih T, imenovanih receptor programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1), ali ligandom v tumorski stromi, ki preprečujejo delovanje limfocitov T, imenovanih ligand 1 receptorja programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1). Imunoterapijo se uporablja v uveljavljenem zdravljenju številnih tumorjev, kot npr. melanoma, pljučnega raka, kožnega raka, raka glave in vratu, tumorjev ledvic in raka dojke (6).

Radioterapija vpliva tako na tumorske celice kot na stromalne celice v okolici tumorja. Poškodbe rakavih celic, ki jih povzroči sevanje, izpostavijo za tumor značilne antigene in jih naredijo vidne za imunski odziv. Prek tega mehanizma obsevanje spodbudi aktivacijo citotoksičnih limfocitov T in sproži imunski odgovor, ki povzroči

imunogeno celično smrt. Poleg navedene mehanizma sevanje spodbujajoče deluje na imunski odgovor tudi prek uravnavanja tumorskega mikrookolja, s katerim olajša vpoklic in vstop imunskih celic v okolico tumorja (6–9).

Spodbujajoč vpliv radioterapije na imunski odgovor je razlog za kombiniranje obsevanja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, saj s to kombinacijo imunski odgovor še bolj okrepi in s tem omogočimo, da imunski sistem odstrani kar največ tumorskih celic. Pri kombiniranem zdravljenju z radioterapijo in imunoterapijo so raziskave pokazale tudi redek, t. i. daljnotarčni (abskopalni) učinek, ki pomeni izrazito zmanjšanje zasevkov tumorja izven obsevanega področja, ki se pojavi po obsevanju primarnega tumorja (10). V mehanizmu so vpleteni limfociti T. Kombinacija imunoterapije in radioterapije ima torej sinergistični lokalni in sistemski učinek (6). Raziskave še proučujejo, na kakšen način bi dosegli kar največjo učinkovitost te obetavne kombinacije. Proučujejo npr. različne odmerke sevanja in različne sheme zdravljenja z imunoterapijo; tako predstavlja kombinacija radioterapije in imunoterapije velik izziv za prihodnost. Prav tako še ni povsem jasno, ali je imunoterapija glede na biološki mehanizem delovanja radiosenzibilizator (6). Vsekakor pa je z raziskavami potrjeno, da radioterapija poveča učinek imunoterapije (6, 10).

KOMBINACIJA RADIOTERAPIJE IN TARČNE TERAPIJE

Radioterapija je najučinkovitejša citotoksična terapija, ki jo imamo na voljo za zdravljenje lokaliziranih solidnih tumorjev. V zadnjih 20 letih je doživela izjemen tehnološki razvoj, vse od tridimenzionalnega konformnega načina obsevanja (angl. *three-dimensional conformal radiation therapy*, 3D CRT) pa do tehnično izjemno zahtevnih in natančnih tehnik obsevanja, kot so intenzivno modulirajoče obsevanje (angl. *inten-*

sity-modulated radiation therapy, IMRT), volumetrično ločno obsevanje (angl. *volumetric-modulated arc therapy*, VMAT) in stereotaktično obsevanje (11). Nove tehnike obsevanja omogočajo, da zdrava tkiva zelo dobro zaščitimo pred sevanjem in povzročamo kar najmanj neželenih učinkov zdravljenja z obsevanjem, kar je zelo pomembno tudi, če obsevanju sočasno priključimo še sistemsko terapijo, saj je tako prispevek radioterapije zaradi sodobnih načinov obsevanja k skupni toksičnosti manjši. Sočasno z razvojem radioterapije so v standardne sheme zdravljenj tumorjev v zadnjih dveh desetletjih prihajala nova in nova tarčna zdravila. Tarčno zdravilo je usmerjeno k točno določeni tarči, ki se lahko nahaja tako na tumorskih kot na normalnih celicah (12, 13). Po mehanizmu delovanja gre v grobem za dve skupini zdravil: (1) monoklonska protitelesa in (2) t. i. majhne molekule (14). Skupino monoklonskih protiteles sestavljajo protitelesa, usmerjena proti različnim molekulam, kot sta npr. žilni endotelni rastni faktor (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (protitelesa proti VEGF) in receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) (protitelesa proti HER2). Skupino malih molekul sestavljajo številni zaviralci, kot npr. zaviralci kinaze sesalske tarče rapamicina (angl. *mammalian/mechanistic target of rapamycin*, mTOR), zaviralci receptorja epiteljskega rastnega dejavnika (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), zaviralci anaplastične limfomske kinaze (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) in zaviralci encima poli adenosin-5'-difosfat-riboza polimeraza (angl. *poly adenosine-5'-diphosphate-ribose polymerase*, PARP). Obe skupini zdravil posegata v ključne signalne poti, ki tumorskim celicam omogočajo rast in razmnoževanje, ter na ta način zavirata napredovanje raka ve bolezni (15). Tarčna zdravila se pogosto vpletajo v mehanizem delovanja radioterapije. Tako npr. blokada EGFR-signalne poti

deluje radiosenzibilizirajoče in poveča protitumorski učinek obsevanja (15). Nasprotno pa se lahko signalna pot in mehanizem delovanja radioterapije prepletata, a raziskave povečanega protitumorskega učinka kombiniranega zdravljenja ne pokažejo (16). Toksičnost sočasnega zdravljenja s tarčnimi zdravili in obsevanjem je lahko visoka, v teh primerih zdravimo zaporedno oz. med obsevanjem tarčno zdravljenje začasno prekinemo. Sodobne smernice in priporočila dovoljujejo sočasno obsevanje ob tarčnem zdravljenju z npr. zaviralci EGFR, ALK in mTOR-kinaze, medtem ko zaviralce PARP med zdravljenjem z obsevanjem prekinemo (14, 17).

ZAKLJUČKI

Sočasno zdravljenje z radioterapijo in sistemsko terapijo ima zaradi prepletenih mehanizmov delovanja pogosto večji učinek na tumor, kot bi ga imelo vsako zdravljenje posebej, in zato prinaša boljše rezultate zdravljenja, tako v boljši lokalni tumorski kontroli kot v daljšem preživetju. Med najnovejšimi vrstami sistema zdravljenja je v kombinaciji z radioterapijo še posebno obetavna imunoterapija, ki v raziskavah s tega področja trenutno predstavlja tudi največji izziv.

LITERATURA

1. Rallis KS, Ho Lai You T, Sideris M. Chemoradiotherapy in cancer treatment: Rationale and clinical applications. *Anticancer Res.* 2021; 41 (1): 1–7.
2. McRee AJ, Cowherd S, Wang AZ, et al. Chemoradiation therapy in the management of gastrointestinal malignancies. *Future Oncol.* 2011; 7 (3): 409–26.
3. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm – General principles. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007; 4 (2): 86–100.
4. Nishimura Y. Rationale for chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2004; 9 (6): 414–20.
5. Grašič-Kuhar C. Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka. *Onkologija.* 2017; 21 (2): 6–11.
6. 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.
7. Jjiang W, Chan CK, Weissman IL, et al. Immune priming of the tumor microenvironment by radiation. *Trends Cancer.* 2016; 2 (11): 638–45.
8. Frey B, Rückert M, Deloch L, et al. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2017; 280 (1): 231–48.
9. Son CH, Fleming GF, Moroney JW. Potential role of radiation therapy in augmenting the activity of immunotherapy for gynecologic cancers. *Cancer Manag. Res.* 2017; 9: 553–63.
10. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: Current evidence on dose and fractionation. *Front Oncol.* 2012; 2: 153.
11. Schae D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015; 12 (9): 527–40.
12. Guimond E, Tsai CJ, Hosni A, et al. Safety and tolerability of metastasis-directed radiation therapy in the era of evolving systemic, immune, and targeted therapies. *Adv Radiat Oncol.* 2022; 7 (6): 101022.
13. Beddok A, Cottu P, Fourquet A, et al. Combination of modern radiotherapy and new targeted treatments for breast cancer management. *Cancers.* 2021; 13 (24): 6358.
14. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: Systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol.* 2023; 24 (3): e121–32.
15. Wrona A, Dziadziuszko R, Jassem J. Combining radiotherapy with targeted therapies in non-small cell lung cancer: Focus on anti-EGFR, anti-ALK and anti-angiogenic agents. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10 (4): 2032–47.
16. Glorieux M, Dok R, Nuyts S. The influence of PI3K inhibition on the radiotherapy response of head and neck cancer cells. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 16208.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [internet]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network; c2023 [citirano 2023 Jul 4]. Dosegljivo na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

Prispelo 5. 7. 2023