

Abskopální efekt po stereotaktické radioterapii přístrojem CyberKnife

Jakub Cvek

Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava

Stereotaktická radioterapie zažívá v poslední dekádě mimořádný rozvoj. Je to podmíněno dostupností on-line verifikačních systémů a jedná se tak vlastně o zdokonalení či návstavbu obrazem řízené radioterapie. Extrakraniální stereotaktická radioterapie vykazuje vysokou účinnost a velmi příznivý profil vedlejších účinků u celé řady diagnóz. Podmínkou je však aplikace vysokých (ablativních) dávek do co nejmenších objemů. Jedná se proto o proceduru s požadavkem na precizní provedení všech částí řetězce, od navigačních metod, přes optimalizaci dávkové distribuce v definovaných objemech až po vlastní ozáření. Tato kazuistika popisuje abskopální efekt po stereotaktickém ozáření rozsáhlejší nádorové infiltrace v předním mediastinu.

Klíčová slova: abskopální efekt, stereotaktická radioterapie, imunoterapie.

Abscopal effect following stereotactic radiotherapy with the CyberKnife device

Stereotactic radiotherapy has seen extraordinary development in the last decade. This has been made possible by the availability of online verification systems, making it in fact an improvement or extension of image-guided radiotherapy. Extracranial stereotactic radiotherapy exhibits high efficacy and a very favorable side effect profile in a number of conditions. The requirement is, however, administration of high (ablative) doses into the smallest possible volumes. Therefore, it is a procedure requiring a precise execution of all parts of the process, ranging from navigation methods to optimization of dose distribution in defined volumes to irradiation itself. The present case report describes the abscopal effect following stereotactic irradiation of extensive tumorous infiltration in the anterior mediastinum.

Key words: abscopal effect, stereotactic radiotherapy, immunotherapy.

Spontánní regrese nádorového onemocnění byla zřejmě poprvé popsána u mladého kněze s kostním nádorem, který po intenzivní meditaci zmizel a kněz zemřel až v roce 1345 a tak se dožil 80 let. Jedná se vzácný jev, relativně častěji se týká nádorů ledvin s výskytem 0,3%, předpokládá se multifaktoriální příčina zahrnující imunitní, hormonální, epigenetické a psychologické faktory (1).

Abskopálním efektem je v onkologii nazývána situace, kdy po lokální radioterapii ustoupí léze systémově, tedy i ty neozářené. Systémový efekt lokálního ozáření je dobře popsán fenomén, i když v klinické praxi se s ním nesetkáváme příliš často. Termín „abskopální“ popsal jako první Mole již v roce 1953 (2), etymologicky

pochází pojem z latiny (scopus = cíl hodný zasažení, ab = vzdálený). O několik desetiletí později pak Andrews popsal reakci vzdálené tkáně na ozáření jiné a koncept tak zahrnoval odpověď zdravých i nádorových buněk (3).

Abskopální efekt po zevní radioterapii (medián dávky 36 Gy, 12–61 Gy) je popsán jako následek ozáření jak primárního nádoru tak ozáření metastáz (4). Abskopální efekt byl pozorován několik měsíců po ozáření, střední doba jeho trvání byla 6 měsíců (3–54 měsíců). Stereotaktická ablativní radioterapie (SABR) se dočkala širšího využití až v posledních letech, proto je abskopálních efektů po této metodě popsáno v literatuře jen nemnoho. Tento příspěvek soubor kazuistik rozšiřuje.

Kazuistika

V roce 2011 byl na naše pracoviště referován mladý pacient z dětské onkologie s diagnózou Ewingův sarkom, v roce 2000 stp. resekci s neo-adjuvantní a adjuvantní chemoterapií, v roce 2005 generalizace do CNS, plic a jater, po systémové chemoterapii a radioterapii neurokrania dosaženo kompletní remise. V roce 2007 diagnostikován relaps v pravé plicí, po provedené exstirpaci dvou ložisek vpravo s následnou chemoterapií dosaženo opět celkové remise. V roce 2010 však další relaps v druhostrané plicí, provedena exstirpace, ale pro časnou pooperační recidivu konzultována možnost stereotaktického ozáření ložiska paramediastinálně v horním laloku vlevo (segmentu S1+2) přístrojem CyberKnife.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ing. Jakub Cvek, Ph.D., MBA, jakub.cvek@fno.cz

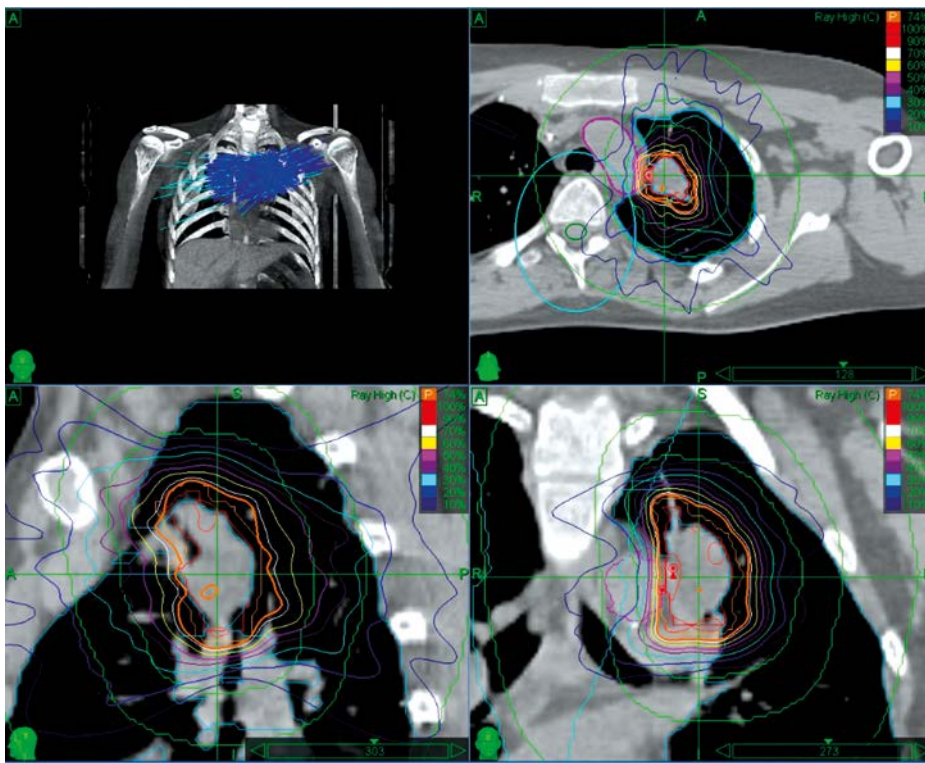
Klinika onkologická LF OU a FN Ostrava, 17. listopadu 1 790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(6): 255–259

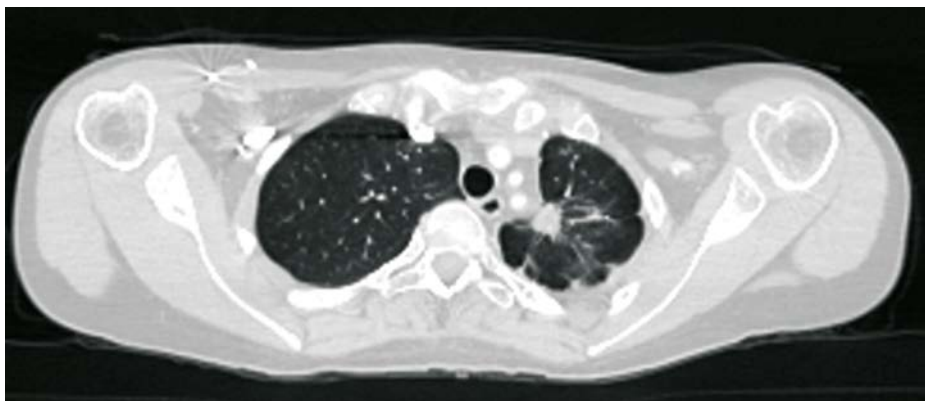
Článek přijat redakcí: 1. 10. 2019

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2019

Obr. 1. Stereotaktická ablativní radioterapie (SABR) 45 Gy ve třech frakcích na 74 % izodózu (rok 2011)



Obr. 2. Kompletní remise ložiska 5 let po SABR 45 Gy/3 frakce, asymptomatická okrsková plicní fibróza se drobnou atelektázou apikoposteriorně (rok 2016)



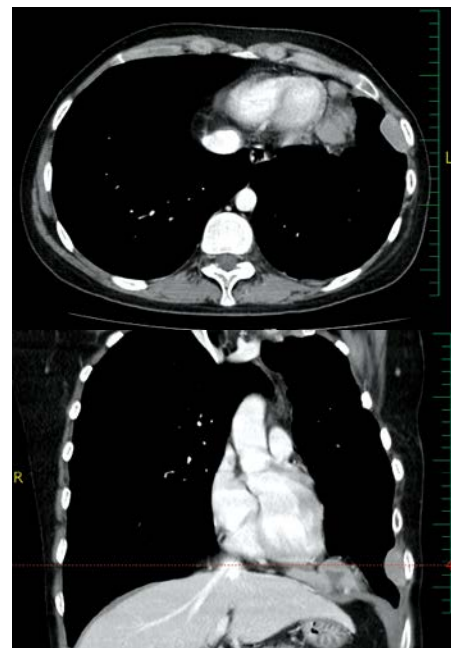
SABR provedena dávkou 45 Gy ve třech frakcích na 74 % izodózu (obrázek 1), bez akutních vedlejších účinků, z pozdní toxicity je potřeba zmínit rozvoj asymptomatické okrskové plicní fibrózy s drobnou atelektázou apikoposteriorně (obrázek 2).

Dosaženo kompletní remise, která trvala více než 5 let. V roce 2016 však diagnostikován vícečetný relaps nemoci v plicích dle PET/CT, provedena atypická resekce z torakotomie. Následovala systémová chemoterapie, která byla ukončena při trvalé remisi. Na konci roku 2017 další relaps v oblasti pleury vlevo bazálně, další linie systémové chemoterapie a opět resekce z torakotomie (4/2018). V září 2018 konzultováno opět naše pracoviště stran možnosti stereotaktické radioterapie rozsáhlé infiltrace při srdečním hrotu (obrázek 3)

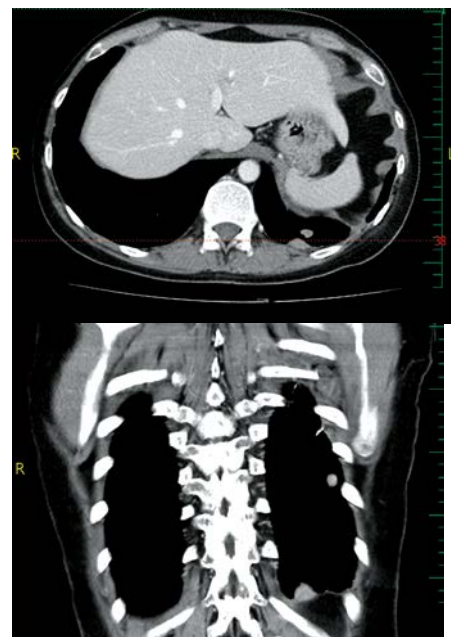
pro hrozící symptomatologii. S ohledem na počet další ložiska ponechána na sledování (obrázek 4), další linie systémové léčby nebyla s ohledem na značnou předléčenost indikována.

S ohledem na topograficko-anatomické poměry, rozsah nádorové infiltrace a jeho značný pohyb během respirace přistoupeno k implantaci kontrastních markerů (fiducials) pod CT kontrolou (obrázek 5). Následně provedena SABR 35 Gy v pěti frakcích na 78 % izodózu (obrázky 6, 7), bez výraznější akutní toxicity. Dva měsíce po ukončení radioterapie provedeno kontrolní CT vyšetření k vyloučení difúzní progresu se zvažování systémové léčby. Kromě výrazné regrese ozáření infiltrace (obrázek 8) je patrná i regrese dalších ložisek (obrázek 8 dole a obrázek 9), jedná se tedy o abskopální efekt. Klinický stav

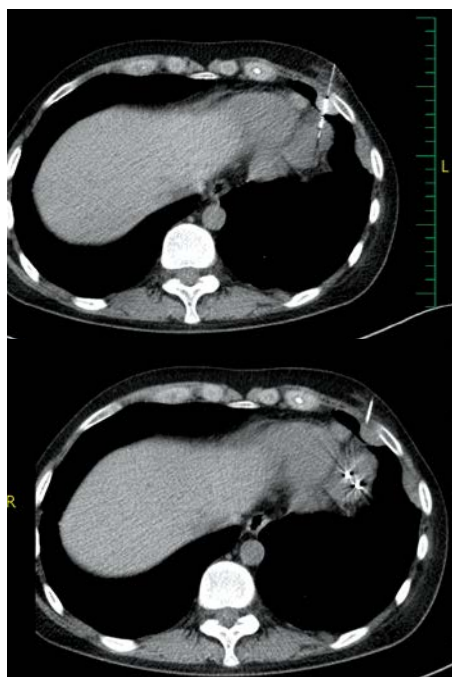
Obr. 3. Infiltrace parakardiálně – 5. relaps choroby (8/2018)



Obr. 4. Vícečetná ložiska pleury – 5. relaps choroby (8/2018)



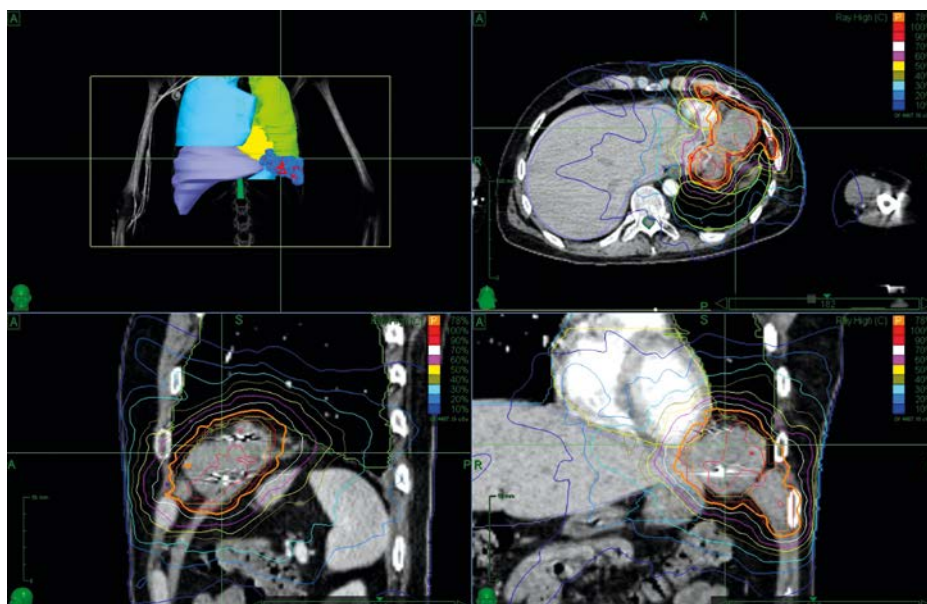
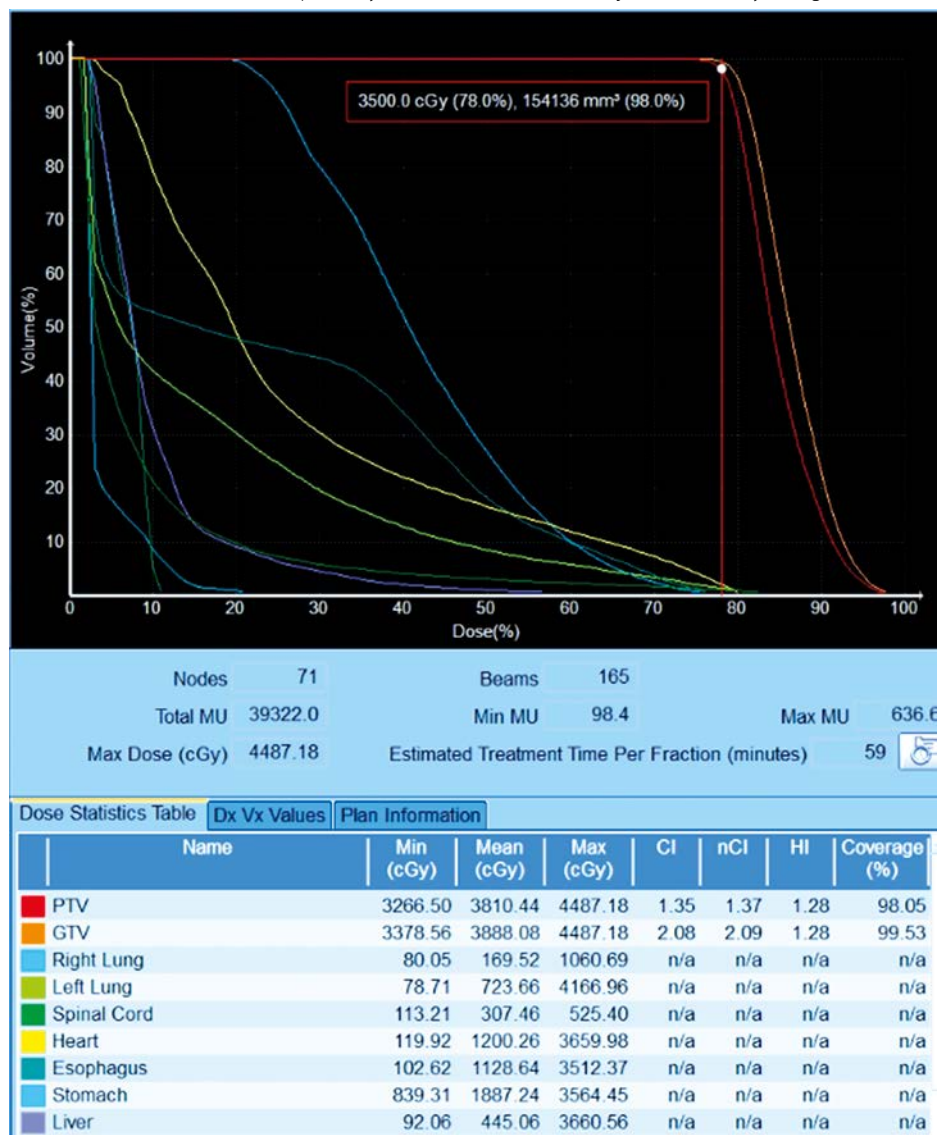
v dalším průběhu stabilizovaný, PET/CT v 2/2019 s ne zcela jednoznačným nálezem, nicméně dle 7/2019 diagnostikován další relaps plicních ložisek (obrázky 10, 11), byť s dobrou lokální kontrolou ozáření nádorové infiltrace parakardiálně a bez výraznějších fibrotických změn (obrázek 10). Za povšimnutí stojí výrazně nižší akumulace radiofarmaka abskopálně přechodně regredujícího ložiska (obrázek 10 dorzálně) ve srovnání s akumulací metastatického ložiska de novo (obrázek 11). Po biopsii zahájena další linie systémové chemoterapie.

Obr. 5. Implantace fiducials pod CT kontrolou (9/2018)

Diskuze

Abskopální efekt je dáván do souvislosti s uvolněním nádorových antigenů a tedy jejich účinnější prezentaci dendritickými buňkami, makrofágy a/nebo B-lymfocyty s následným efektivnějším vyvrátáním T lymfocytů (CD4+ i CD8+) i přirozených zabíječů (NK buněk).

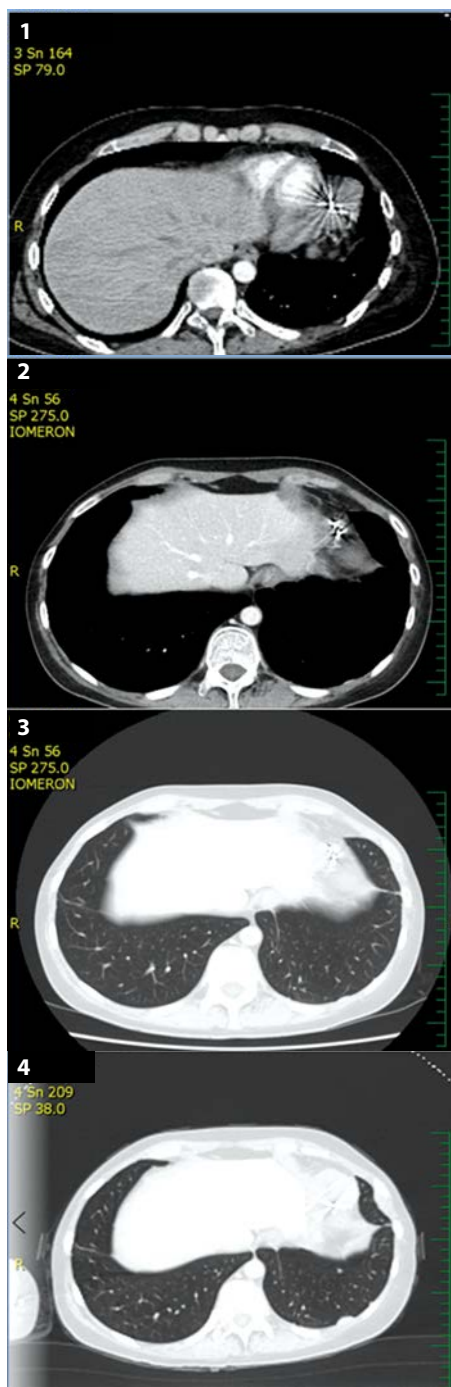
V této kazuistice je popsán abskopální efekt po ablativní dávce stereotaktické radioterapie. Imunoterapeutický potenciál radioterapie může být ovlivněn dávkou i frakcionací (5), konvenční radioterapie může s ohledem na značnou radiosenzitivitu lymfocytů a délku svého trvání bránit dostatečné infiltraci efektorových buněk, zejména CD8+, CD4+ a NK buněk. Ablativní dávky radioterapie umožňují kromě poškození DNA i vaskulární poškození, což vede k vyšší apoptóze a následně početnější prezentaci antigenů (6). V této kazuistice byl abskopální efekt pozorován po dávce 5 × 6 Gy, zvířecí modely přitom ukazují vznik abskopálního efektu jen v přítomnosti ani CTLA-4 terapie. Tento rozpor může být vysvětlen značně dlouhou onkologickou anamnézou, která umožnila jistou stimulaci imunity již před radioterapií. Druhým důvodem může nehomogenní distribuce dávky, kdy maximální dávka záření byla skoro o ¼ vyšší než předepsaná. Tento aspekt radioterapie je v současnosti zkoumán pod akronymy LATTICE (7), případně GRID (8). Nehomogenní dávková distribuce s „ostrůvky“ vysokých dávek uvnitř nádorové infiltrace může

Obr. 6. Stereotaktická radioterapie 35 Gy/ 5 frakcí 78 % izodózu – izodózní plán (9/2018)**Obr. 7.** Stereotaktická radioterapie 35 Gy/ 5 frakcí 78 % izodózu – objemově dávkový histogram (9/2018)

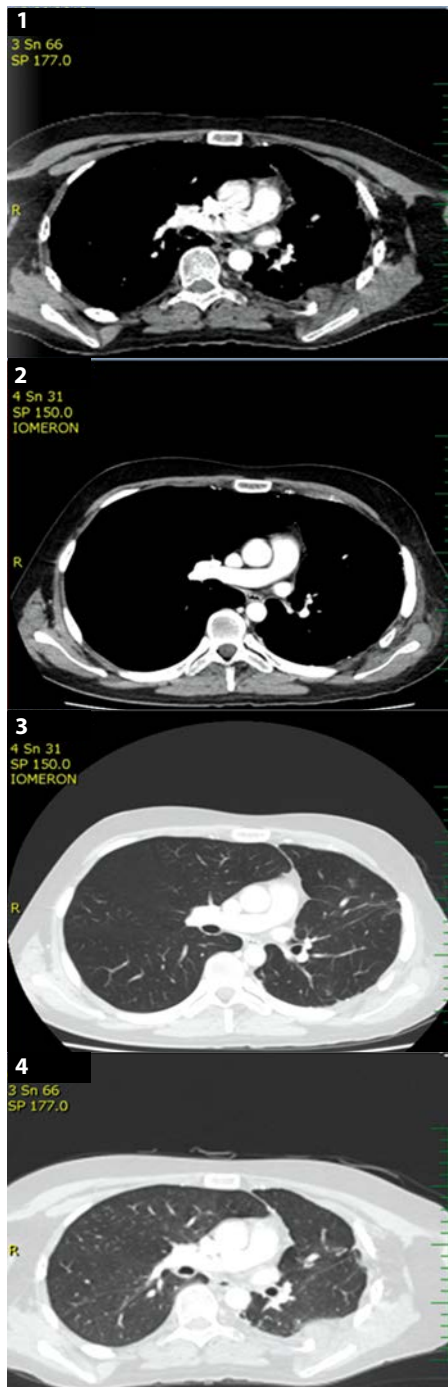
zvýšit účinnost radioterapie kvůli vaskulárního poškození, ale také s ohledem zvýrazněný

Bystender efekt (mezibuněčnými signály zprostředkovaná reakce okolní tkáně na ozáření). To

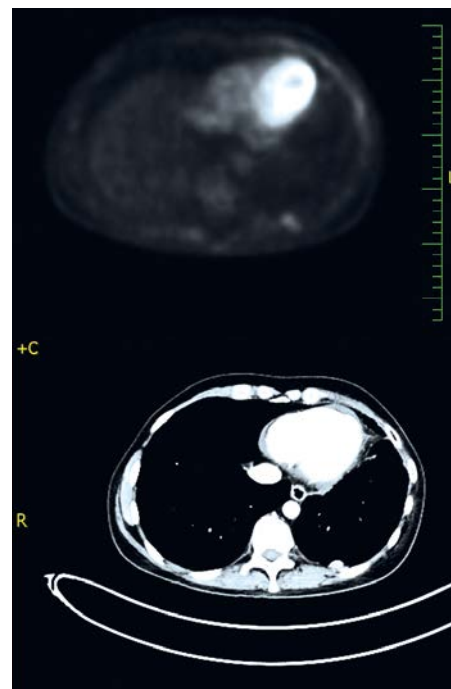
Obr. 8. Regrese infiltrace dva měsíce po radioterapii (1, 2) s regresí ložiska dorzálně (3, 4) – abskopální efekt (11/2018)



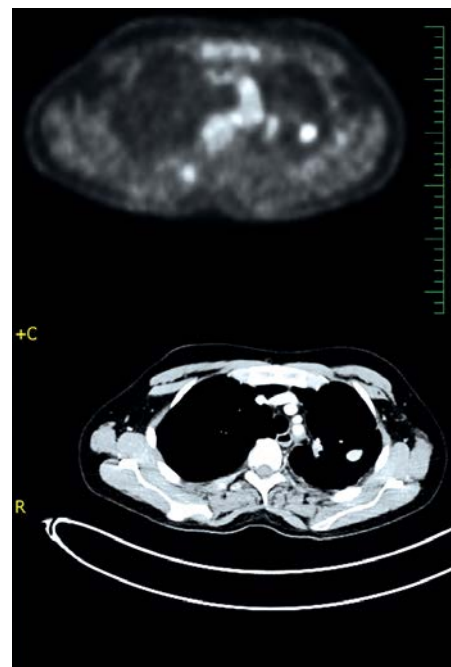
Obr. 9. Regrese vzdáleného ložiska (mediastinální okno – 1, 2, plicní okno – 3, 4) – abskopální efekt (11/2018)



Obr. 10. Dle PET/CT trvající regrese nádorové infiltrace a absence výraznějších fibrotických změn po radioterapii 35 Gy/ 5 frakcí z 9/2018. Nízká akumulace radiofarmaka původně „abskopálně“ regredovaného ložiska dorzálně (6/2019)



Obr. 11. Nové metastatické ložisko plicního parenchymu dle PET/CT s výrazně vyšší akumulací radiofarmaka viz. výše (6/2019)



vše dohromady může zvýšit systémový účinek radioterapie a je tedy teoretický předpoklad, aby byl abskopální efekt pozorován častěji než v minulosti. Široké využití imunoterapie (anti PD-1, anti PD-L1 a anti CTLA-4) tyto aspekty dále umocní.

Závěr

Abskopální efekt radioterapie je reálný a lze jej pomocí běžných zobrazovacích metod verifikovat. Stereotaktická radioterapie rozsáhlejších nádorových infiltrací s hrozícími symptomy má smysl, kromě

jiného umožňuje pokračovat v systémové léčbě.

LITERATURA

1. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. Cancer treatment reviews 1996; 22(6): 395–423.
2. Mole RH. Whole body irradiation radiobiology or medicine? The British journal of radiology 1953; 26(305): 234–241.

3. Andrews JR. Radiobiology of human cancer radiotherapy 1978.
4. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radio-

- biologist. Cancer letters 2015; 356(1): 82–90.
5. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. Cancer cell 2005; 8(2): 89–91.
6. Lee Y, Auh SL, Wang Y, Burnette B, Wang Y, Meng Y, Weich-

selbaum RR. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114(3): 589–595.

7. Amendola BE, Perez N C, Wu X, Suarez JMB, Lu JJ, Amen-

dola M. Improved outcome of treating locally advanced lung cancer with the use of Lattice Radiotherapy (LRT): A case report. *Clinical and translational radiation oncology* 2018; 9: 68–71.

8. Maggiulli E, Florio ET, Valzano S, De Luca MC, Tramacere F, Portaluri M, Natali M. 3D High-dose lattice radiotherapy (LRT) with RapidArc thecnolog. *Physica Medica* 2018; 56: 156.