

Kanser Tedavisinde İmmunoterapi ve Radyoterapi

Sema Yılmaz Rakıcı^{1*}

1. Doçent Doktor, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Rize, Türkiye.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, bağışıklık kontrol noktaları, immün sürveyans, kanser, radyoterapi, radyoimmünoterapi, abskopal etki.

Keywords: Immunotherapy, immune checkpoints, immune surveillance, cancer, radiotherapy, radioimmunotherapy, abscopal effect.

***Sorumlu yazar:** Sema Yılmaz Rakıcı

İslapaşa Mah. Şehitlik sok. RTÜE tıp Fakültesi Onkoloji Binası

Rize, Türkiye.

Tel: +905054028302, orcid.org/0000-0002-5543-9761

E-mail: sema.rakici@erdogan.edu.tr

Başvuru Tarihi: 14 Nisan 2021

Kabul Tarihi : 24 Mayıs 2021

Özet

Kanser tedavisinde immünoterapi son zamanlarda ön plana çıkmış olsa da, immün sisteminin kanser oluşumu önlenmesindeki rolü uzun zamandır bilinmektedir. İmmünoterapinin mevcut standart tedavilerle kombine edilmesi konusundaki çalışmalar yüz yıldan fazladır gündemdedir. Kanseri tedavi edenler artan hasta sayısı, uzun kontrol ve takip süreçleri ile bir kanserle yaşayan hastalarına iyi tedavi ve iyi bir yaşam kalitesinden yararlanacak tüm şeyleri onlara sunmalıdır. Bu anlamda son araştırmalar da dikkate alındığında radyoterapi ve immünoterapi kombinasyonu (radyoimmünoterapi), birçok farklı kanser türünde tedavi yanıtını iyileştirmek için cazip bir olasılık olarak görünmektedir.

Kişinin kendi bağışıklık sisteminin gücünü, özgünlüğünü ve doğasını kullanarak, kansere karşı bağışıklık sisteminin güçlendirilebildiği bilinmektedir. Böylece immünoterapi, kanseri tedavi etmede çok güçlü araçlar sağlayabileceğinin keşfi ile zaten kanser tedavisinin kutsalları arasında yer almaya başladı. Artık yapılması gereken, immünoterapinin mekanizmalarını anlamaya çalışarak onu radyoterapi dahil kanserin tüm klasik silahları ile kombine etme stratejileri geliştirmek olmalıdır.

Giriş

Artık patoloji alanındaki gelişmeler, genomik çalışmalar, biyo-belirteçlerin keşfi, multimodal görüntülemeleri kapsayan multidisipliner gelişmeler sayesinde, kanser sadece organlara özgü bir hastalık değil, aynı zamanda hücresel özelliklere dayalı bir fenomen olarak görülmektedir. Halen tam olarak aydınlatılmamış olan immün sistem, patojenlere karşı sunulan oldukça karmaşık bir savunma mekanizmasıdır. İmmün sistemin, normal yapıdan farklılık gösteren bir kanser hücrelerini yabancı patojen olarak tanıyabildiği, onu takip ederek öldürebilme gücüne sahiptir. İmmün sistemin “immün sürveyans” olarak adlandırılan bu gizemli tümör gözetleme ve izleme rolü onu kanser tedavisinde vazgeçilmezimiz haline getirmiştir.

İmmünoterapi 1980'lerde modern gelişiminin aksine immunosüpresyon ile başlamıştır. Organ transplantasyonu sonrası doku reddini engellemek için bağışıklık sisteminin aktivitesinin azaltılarak immunosüpresyon sağlanması, immünoterapinin başlangıcı olmuştur. Bu amaçla T lenfositleri üzerinde

etkili olan “siklosporin” kullanımı ile immünoterapi, ilk olarak immunosüpresyon amaçlı kullanılmıştır. Daha sonraki 20 yıllık dönemde, bağışıklık sistemi ile kanser hücreleri arasındaki etkileşim anlaşılmasına çalışılmıştır. Mevcut kanser tedavisinin aksine yeni bir ufuk olarak 20.yüzyılda hedefe yönelik tedavilerle beraber yeni teknolojilere yönelilmiştir. Böylece monoklonal antikorlar, hücresel ve gen terapileri, hedefli radyonüklid tedaviler (targeted radionuclide), radyocerrahi, aşılama tedavileri ve makine öğrenimi teşhisi (machine learning diagnosis) gibi yeni teknikler ve metodolojiler ortaya çıkmıştır. Bu noktada immünoterapi de kanser tedavilerinde tedavi protokollerinde adından söz ettirmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda sınırlı da olsa birkaç kayda değer başarı ve birkaç ısrarcı araştırmacı immünoterapinin ilk basamaklarında yükselebilmek için yeterli olacak verileri elde etmeyi başarmıştır. Böylece çoğu onkoloji ana kitapları son sayılarında immünoterapiyi bir bölüm olarak eklenmeye başlamıştır.

İmmün Sistem

Vücudumuzun iki tür bağışıklığa sahip olduğu kabul edilmektedir. Birincisi doğuştan gelen "İnnate immünite" ikincisi ise sonradan kazanılan "Adaptive immünite". İnnate immünite başlıca makrofajlar, dendritik hücreler ve natural killer hücreler (NK) rol alır. Bu moleküller ve hücreler vücudumuzda doğuştan mevcuttur ve karşılaştıkları patojenleri fagositozla yok ederek, insan vücudunun ilk savunma hattını oluştururlar. Böylece enfekte veya anormal hücreleri tanıyabilir ve onları öldürebilirler. Adaptive immünite ise B ve T hücreleri yüzeylerindeki reseptörleri adapte ederek antijeni tanır. Bu, hücrelerin plazmositlere ve aktive edilmiş T lenfositlerine farklılaşmasına ve çoğalmasına yol açar. Plazmositler, enfeksiyöz ajana bağlanan ve çeşitli immünolojik süreçleri başlatarak eliminasyonunu sağlayan antikörleri salgılar. Adaptif immünite B ve T hücre reseptörleri aracılığı ile immün hafıza (immün memory) hücrelerini aktive eder. B hücresi aktivasyonu "Th2 yanıtına" cevap olarak antikor üretiminin aracılık ettiği "humoral bağışıklığa" yol açar; T hücreleri ise, "Th1 yanıtına" cevap olarak "hücresele bağışıklığa" aracılık eder.

Makrofajlar; monositlerden türetilmiştir. İşlev olarak "antijen sunan hücreleri" (APC= Antigen Presenting Cell), fagositleri ve doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunu sağlar. Genellikle, invazyon ve metastazı teşvik edebilecekleri tümör dokusunda yerleşiktirler. Prognostik iki alt tipin kanserdeki etkileri şöyledir. M1; "Antitümör etkili, tümörisele tümör nekrozis faktör (TNF) ve nitrik oksit üretir ve prognozu iyileştirir. M2; Pro-tümör etkili, İnterlökin (IL)-10, arginaz ve transforme edici büyüme faktör-beta (The transforming growth factor beta=TGF-β) üretir; Th1 yanıtını önler. Dendritik hücreler; sitokinlere yanıt veren APC'ler ve tümöre özgü sitotoksik T hücrelerinin aktive edilmesinde rol oynarlar. B hücreleri; yanıt olarak antikor üreten lenfositler, antijenlere Th2 yanıtı yoluyla B hücresi reseptör aktivasyonuna neden olurlar. Dolaşımda, lenf düğümlerinde, dalakta, MALT lenfomada bulunur. T hücreleri; timüs kaynaklı lenfositler vücuda ait antijen-MHC kompleksi dolaşımda bulunur. Th1 yanıtı yoluyla hücresele bağışıklığa aracılık eder.

CD4 Yardımcı T hücreleri; CD4+ lenfositleri ya da hücresele bağışıklık yanıtında görev yaparak kazanılmış bağışıklıkta görev alırlar. Aktivasyonu için

gerekli kanser bağışıklığının altında yatan sitotoksik yanıtları düzenler. Ekzojenik antijenler CD4+ yardımcı T hücreleriyle MHC Class II molekülleri üzerinde sunulurlar CD4 tükenmesi yoluyla HIV'de oluşan immünosupresyon ve bu yolla artan kanser insidansı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

CD8 Sitotoksik T hücresi; MHC Class I tarafından etkinleştirilir; interferon (IFN)-α IFNγ, IL-2 üretir. Tümör eksprese MHC Class I, Th1 sitokin yanıtı yoluyla tümör hücrelerini doğrudan öldürebilir. MHC I ile CD8+ üzerinden T-sitotoksik lenfosit antijeni iletir. Bu antijenik yapının hücre yüzeyinde sunulması hücrenin "beni öldür" deme şeklidir. MHC I sınıfı molekülleri, antijeni, CD8+ sitotoksik T hücrelerine sunar ve sitotoksik etki başlar. MHC I'in down-regulasyonu, tümörün immün sistemden kaçmasının yaygın bir yoludur. Bağışıklık kontrol noktası reseptörleri, CD-8 aktivasyonunu inhibe edebilir veya uyarabilir. Th17; IL-1, IL-6 ve TGF-β'ya yanıt olarak IL-17 üretir. Mukozal bağışıklığı ve iltihabı olayları düzenler. Pro ve antitümör etkileri olduğu bilinmektedir. NK hücreleri; makrofaj sitokinleri tarafından aktive edilen sitotoksik doğal immün lenfositlerdir.

Kanser ve İmmün Sistem: İmmünoterapi

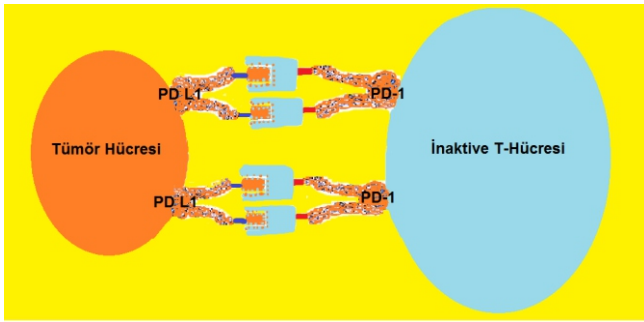
Kanser tedavisinde başarılı immünoterapi, immün hücrelerin tümör mikroçevre ile ilişkisinin anlaşılması ve 2011'lerde immün kontrol noktası reseptör inhibitörleri için ilaç tedavi onayı verilmesi ile son on yılda immünoterapi de çok önemli ilerlemeler gerçekleşmiştir. Ancak klinik kökenleri 1970'lerde, kanser tedavisi için onaylanan ilk biyolojik ajan olan IFN-α ve böbrek kanseri ve melanom için onaylanan IL-2, olduğu da hatırlanmalıdır.

Çoğu kanser hücresi, immün sistem tarafından yabancı olarak tanınmasını sağlayacak tümöre özgü antijen sağlayan genetik mutasyonlara sahiptir. Bununla birlikte, tümörler de, yaşamak ve immün sistemden kaçmak veya aktif olarak tanınmayı engellemek için bağışıklık sistemini modüle eden immün kontrol noktalarını hedef alan bir dizi mekanizmalar geliştirmişlerdir. İmmünoterapötik ilaçlar, kontrol noktası ligandlarını veya reseptörlerini hedefler. Bu hedeflerin başlıcaları: Sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4 (CTLA-4), Programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1= Programmed death-1) ve Programlanmış hücre ölümü protein ligandı 1 (PD-

L1=Programmed death-ligand 1) sayılabilir. CTLA-4, tümör hücreleri tarafından up-regüle edildiği ve T hücresi aktivasyonunu inhibe ettiği için anti-tümör immün yanıtının önemli bir aracısı olduğu bilinmektedir.

T hücrelerinde bulunan PD-1 ve buna bağlanmak üzere, birçok tümör hücre yüzeyinde ekspres edilen PD-L1 birbirine bağlandığında, T hücresinin tümör hücresine yapışması engellenir ve böylece T-hücresi fonksiyonlarını inhibe edilmiş olur. (Şekil 1).

Şekil 1'de tümör mikro çevresinde ve T lenfosit yüzeyinde bulunan PD-1 ve tümör tarafından ekspres edilen PD-L1 bağlanmasının nasıl engellendiği şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Tümör mikro çevresinde PD-1 ve PD-L1 bağlanmasının şematik görünümü.

İmmün kontrol noktasında PD-1 ve PD-L1 kilit rol oynar. İmmunoterapinin temelleri bu moleküllerin keşfi üzerine kurulmuştur. PD-1 antikoru, PD-L1'e bağlanır ve böylece bağışıklık hücreleri, tümör hücrelerinin anti-tümör bağışıklığından kurtulmasına yardımcı olur. PD-L1 ve PD-1 bağışıklık sisteminin adaptif baskılamasında önemli rolleri vardır. Bu iki kontrol noktasını hedefleyen tedavilerin kullanımı, çeşitli kanserlerde son zamanlarda başarıya ulaştı ve önemli mutasyon yükleri olan tümörlerde daha yüksek yanıt oranları sağlandığı görüldü. Bu keşif ile 11 farklı hastalık endikasyonu için beş farklı anti-PD-1 ve anti-PD-L1 molekülleri ilaç olarak onaylandı. Tümör immünojenite spektrumu, melanom, akciğer adenokarsinomu ve skuamöz hücreli karsinom ve ürotelyal karsinomda en yüksek olmak üzere, bazı hematolojik ve merkezi sinir sistemi malignitelerinde en düşük seviyeye kadar değişik oranlarda görülmektedir. Böylece onaylanan bu immünoterapötik ajanlar tümör mutasyon ve immünojenik özelliklerine göre kanser tedavilerinde yerini almaya başlamıştır.

İmmunoterapi Kanserde Nasıl İşler?

Vücudu işgal eden patojenlere karşı kullanılan aşılarda, cerrahi tedaviler, kemoterapi ve eksternal radyoterapi gibi klasik tedavi metotları olarak da adlandırılan bu dış silahların aksine immunoterapi, tedaviyi içten destekleyerek, bağışıklık sistemimizi kanser hücrelerini tanıyacak şekilde aktive olmasını ve tümör hücrelerini öldürmeyi amaçlar. Kanser tedavisinde immün sistem, immün takip olarak da tanımlanan “**immün sürveyans**” yoluyla vücut normalinden uzaklaşmış farklılaşmış hücrelerin tanınip yok edilmesinde ve tümör gelişiminin önlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu sürveyansa rağmen kanser hücreleri, anti kanser bağışıklık önlemlerinden kaçınmak için çeşitli mekanizmalar geliştirilebilirler. Bu mekanizmaların ayrıntıları ve kapsamı tam olarak halen aydınlatılamamıştır. Yine de basitçe denebilir ki; tümör hücrelerinin yüzeyindeki immünregulatuvar hücre reseptörlerinin ekspresyonu sayesinde tümör bağışıklık sisteminden kaçabilmektedir.

Aşılarda ve sitokin tedavisi antijen sunumunun önemini desteklemektedir. İmmün kontrol noktası molekülleri T hücre yanıtını modüle eder ve burada özellikle “düzenleyici T hücreleri” (Treg'ler) önemli roller üstlenirler. Ayrıca etkili anti-tümör yanıtını baskılamak için tümör mikro çevresinde yer alan birçok hücre bulunmaktadır. Bunlar miyeloid türevi baskılayıcı hücreler (MDSC'ler); tip 2 tümörle ilişkili makrofajlar (TAM'ler); ve TNF- β , IL-6 ve IL-10 gibi bazı interlökinler tümör baskılayıcı faktörler olarak sayılabilir. İşte bu moleküllerin kanserli hücre ile etkileşimlerinin çözümü immunoterapinin gelişimini sürdürecektir.

Kanser ve Direnç Mekanizmaları

Kanser tedavisinde platin bazlı kemoterapiler çok uzun zamandan beri başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. Bu tedavilerin kullanımına karşı en büyük sınırlama, ilaca karşı dirençli tümör hücrelerinin ortaya çıkmasıdır (9). Tümör biyolojisindeki gelişmeler sayesinde tümörün heterojen bir yapıda sahip olduğu ve aynı tümör içinde bile farklı tümör klonlarının varlığı tespit edilmiştir. Böylece oluşan direnç, ilaca özgü olmaktan ziyade tümörün heterojen ve dinamik bir

şekilde değişen yapısı ile ilişkili olmaktadır. Örneğin platinlere karşı ilaç direnci mekanizmaları, azalmış hücrel birikim, hücre içi detoksikasyon, platinin oluşturduğu DNA lezyonlarının onarımı, artan hasar toleransını ve otofaji gibi hücrel savunma mekanizmalarının aktivasyonunu içerir. Ayrıca tümör mikro ortamındaki fizikokimyasal koşullar (hipoksi gibi), kanserle ilişkili fibroblastlar ve metabolitler gibi diğer hücrel mekanizmalar ve dirençli kanser kök benzeri hücreleri sayılabilir (9). Kemoterapiye bazı tümörlerin iyi yanıt verirken bazılarının neden vermediğine dair anlayışımızın çok sınırlı olduğu kabul edilmelidir. Genom dizileme, kanserleri harekete geçiren genler ve tek bir histolojik tipteki kanserlerin bile doğasında bulunan karmaşık yapılar buna cevap verebilir.

Radyasyonun Etkilediği Hücre Siklusunu Kontrol Noktaları

İyonize radyasyona maruz kalan hücreler, oluşan DNA hasarı ve diğer hücrel kaynaklı hasarlara yanıt olarak, mitozu girmeden önce hücre döngüsündeki konumlarına bağlı olarak siklusu uygun bir aşamasında siklusu durdururlar (hücrel arrest). Bu fazlar hücre siklusunun G1, S ve G2 kontrol noktalarında olabilir. İyonize radyasyona maruz kalma sırasında G1'deki hücreler, p21'in transkripsiyonel up-regülasyonunu indükleyen ATM aracılı p53 aktivasyonu ile S fazına girmeden önce durdurulurlar(10).

ATM/CHK2 ve ATR/CHK1 kaskadları 2 ana DNA hasar tepkisini yönlendiren sinyal yollarıdır. Genomik stabilitenin korunması, tümör oluşumu ve tümör ilerlemesine karşı bir bariyer görevi gören bir süreçler ağını içerirler. ATM ve CHK2 mutasyonları sıklıkla tümörlerde bulunur ve kanser gelişimine yatkınlık sağlarlar. ATR-CHK1 yolu genellikle neoplazmalarda up-regüle edilir ve tümör büyümesini teşvik ettiğine inanılır. ATM/CHK2 ve ATR/CHK1 yollarının inaktivasyonu ise malign hücreleri radyoterapi ve kemoterapiye etkili bir şekilde duyarlı hale getirdiğine inanılır. ATR ve CHK1 inhibitörleri, p53'te eksikliğe sahip veya ATR-CHK1 modülünü up-regüle eden tümör hücrelerini seçici olarak öldürür. ATM, ATR, CHK1 ve CHK2 inhibitörlerinin tek başına veya diğer terapötiklerle kombinasyon halinde kullanımları mevcuttur—(11).

CHK2 (Checkpoint kinase), CDC45'in (Cell Division Cycle 45) replikasyonunu önleyerek, S fazında hücre

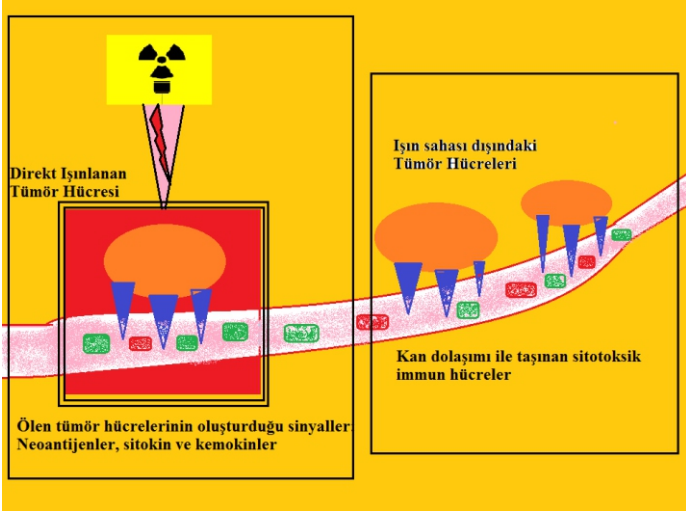
döngüsünün durmasına neden olan ATM (ataxia telangiectasia mutated and Rad3 related serine/threonine kinase) tarafından etkinleştirilir (S fazının, hücreler için DNA replikasyonunun yavaşladığı, radyasyona dirençli hale geldiği bir faz olduğu bilinmektedir. olduğu bilinen bir fazdır). Ayrıca CHK1 ve CHK2'nin ATM aracılı aktivasyonunun bir sonucu olarak G2 arresti oluşur (10). Siklus çeşitli sinyal yolları ile G2'nin daha ilerlemesini önler(10). ATR sinyallerinin çalışması DNA replikasyonunun hem başlama hem de uzama adımını inhibe eder. CDC45, DNA replikasyonunun başlatılması ve insan tümörlerinin için onkogen ekspresyonu ve karsinogenez düzenleyici yollarında görev alan bir protein olarak tanımlanmaktadır.

Hücre siklusunun immün kontrol noktası inhibitörlerinden özellikle CHK1 inhibitörleri, kanser tedavisi için potansiyel “radyoduyarlılaştırıcı” olarak araştırılmaktadır, ancak bu ajanların etkinlik mekanizmasının hücre siklusu arrest inhibisyonu ile mi yoksa CHK1'in diğer rollerine mi bağlı olduğu açık değildir. Bu noktalardan kaçış olması durumunda, hücre döngüsü kontrol noktası defektleri durumunda veya immün sistemin bu adapte çabalarının başarısız olması durumunda, onarılmamış DNA hasarı rezidüleri ile mitozu ilerleyen hücrelerin “**mitotik felaket**” (**mitotic catastrophe**) ile ölüm yolunun çalıştırılması da olası bir seçenektir(12).

Radyoterapi ve İmmün Sistem Etkileşimi: Abscopal Etki

İyonizan radyasyonun bağışıklık sisteminin bileşenleri ve bağışıklık tepkisi üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır. Bu karmaşık etkiler, radyasyon maruziyeti sonrası tümör neoantijenlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu sonrası tümör hücrelerinde oluşan sayısız sinyal olaylarını meydana getirir (Şekil 2). Radyasyonun etkisi ile maruz kalınan alanda “**ölen tümör hücrelerinin neden olduğu bağışıklık tepkisi tümörden uzak alanlara iletilebilen güçlü bir sinyal**” görevi görür. Bu etki sayesinde radyoterapi sırasında ışınlanmış alandaki hücrelerin çok düşük dozlarda bile apoptozun indüklenmesi ile toplu tümör hücre ölümü gerçekleşmesi muhtemeldir. Dahası radyasyona bağlı immünojenik hücre ölümünden sonra salınan bu neoantijenlerin “**tümör aşısı**” gibi davrandığı

düşünülmektedir. Böylece immün sisteminin aracılık ettiği **abscopal etki**; lokal radyasyon ışınlama bölgesindeki primer tümör hücresi ölümüne sekonder olarak, tümörün antijenik yapısını tanıyan immün sistemin, ışınlanan alanın uzağında bulunan tümörleri tanıyarak onları öldürebilmesidir (Şekil 2).



Şekil 2. Abscopal etki. Neoantijenlerin "tümör aşısı" gibi davranarak, primer tümörden uzak alanlarda immün cevabın iletilmesi.

Radyasyona bağlı hücrelerde aşağıda sıralanan bir dizi bağışıklık etkileri oluşmaktadır. Bu etkiler, bir paradoks olarak anti-tümör immün yanıtını hem güçlendirebilir hem de inhibe edebilmektedir.

Radyasyonun etkisi ile tümör hücrelerinde **DNA hasarını indüklenir** bu da INF genleri yolağının stimülatörü olan STING ve doğrudan nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktivitesi indüklenir; bunların bağışıklık yanıtı olarak IFN-y salınımına neden olur (13).

Radyasyon etkisi ile tümörün hücre zarı hasarı sonrası mitokondriye bağlı hücre ölüm yollarını başlatır, böylece tümöre özgü antijenlerin ve hasarla ilişkili moleküler (Damage-associated molecular patterns (DAMPs=DAMP'ler) salınması kolaylaşır. DAMP'ler tehlike alarmlarının çalınmasıdır, tümör büyümesinin bastırılması veya tümör mikroçevresindeki kanser hücrelerini desteklenmesi ve diğer hücreleri aktive olmasını tetiklenmesidir. Böylece bu moleküller, dendritik hücrelerinin olgunlaşmasına ve aktivasyonuna ve T-hücresinin aktivasyonuna, makrofaj, Naturel killer salınımına neden olur(14).

Bazı faktörler, tümör mikroçevresinde bulunan sitotoksik T hücrelerinin işlevini inhibe eden, Treg'lerin aktive olmasını sağlar. İyonize radyasyonun bağışıklık yanıtı üzerindeki dengeli etkisinin önemli bir kısmı, tedavi uygulaması sırasında iyonize

radyasyonun ışınlama alanı içindeki lenfositler üzerindeki doğrudan lenfositotoksik etkisidir. Radyasyonun etkisi ile Treg infiltrasyonu öne sürse de, bu Treg'lerin fonksiyonel olarak baskılayıcı olup olmadığı henüz belirlenmemiştir(15).

İmmunoterapi ve Radyoterapi Fraksinyonu

Radyasyon maruziyeti sırasında oluşan immün yanıt, hipofraksiyone veya stereotaktik radyoterapi sırasında en etkili olduğu düşünülmektedir. Kullanılan hipofraksiyone doz aralığı 5-20 Gy olduğu bilinmektedir ve bu dozlar yüksek oranda immünolojik hücre ölümü ve radyasyona bağlı hasarla ilişkili protein (Damage-associated molecular patterns=DAMP) salınımını desteklemektedir (14). Bununla birlikte, şu ana kadar, abscopal yanıt ile tümör gerileme şansını artırmak için gereken optimal radyasyon rejimi konusunda henüz tam bir fikir birliği oluşmamıştır. İmmünmodülatör ilaçlarla radyasyon dozunun hangi optimal fraksiyonasyon ile kombine edileceği şu anda yoğun araştırma konusudur. Maksimum antitümör yanıtını üretmek için seçilecek radyasyon toplam dozu, fraksiyonu ve zamanlamayı belirleme çabaları devam etmektedir. Vanpouille-Box ve ark. (16) tarafından yapılan fare modellerinde DNA ekzonükleaz Trex1'i 12 ila 18 Gy'den yüksek radyasyon dozlarının neden olduğu antitümör immün tepkinin negatif bir düzenleyicisi olarak tanımladılar. Çalışmada hücrelerde sitozolik DNA'yı degrade eden ve böylece cGas-STING aracılı immün aktivasyonu down-regüle eden Trex1'in ekspresyonu, yalnızca belirli radyasyon şemaları tarafından indüklendiği tespit edildi. Ayrıca tümöre yönelik radyasyonun anti-CTLA-4 antikoru ile sinerji oluşturarak zayıf immünojenik tümörlere karşı anti-tümör T hücrelerini indüklediği de test edilmiştir. Tek bir 8 Gy veya daha yüksek 30 Gy'lik dozun anti-CTLA-4 ile sinerji oluşturup oluşturmayacağını belirlemeye çalışılmıştır. Tümörlü fare modellerinde ışınlanmış ve ışınlanmamış tümör alanlarında abscopal tümöral yanıtlarlar izlenmiştir. Abscopal etkiler sadece 8Gyx 3 ve anti-CTLA-4 ile tedavi edilen fareler modellerinde görüldüğü tespit edilmiştir (16). Böylece abscopal yanıtların yüksek doz radyasyonla indüklenmediği belirtilmiştir. Trex1'in radyasyonla çalışan anti-tümör bağışıklığın düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (up-regulator). Trex1 indüksiyonu, immünoterapi ile tedavi edilen hastalarda radyasyon dozunun seçimine

ve fraksiyonasyonuna rehberlik edebilecek biyobelirteç olabileceği aynı çalışmada belirtilmiştir.

Radyasyona Bağlı Hücre Ölümü Mekanizmaları

İmmünoloji ve radyoterapi etkileşimini daha iyi anlamak için radyasyona maruz kalan hücrelerde oluşan hücre ölümü mekanizmalarını anlamak gerekir. Bu mekanizmalar kaza sonucu hücre ölümü ve düzenlenmiş hücre ölümü olarak kategorize edilebilir. Üçüncü olarak da mitotik felaket ve yaşlanma gibi ölümcül olmayan klonojenik hücre ölümü bunlara eklenmiştir. 2018 Hücre Ölümü Terminolojisi Komitesinin tavsiyelerine (Nomenclature Committee on Cell Death) göre, belirli koşullar altında en az 12 farklı düzenlenmiş hücre ölümü meydana geldiği belirtilmiştir(17).

Bu hücre ölüm mekanizmalarının çoğunun immünojenik hücre ölümü ve netosis gibi otonom olmayan hücre ölümü şeklinde insan malign hücrelerinde meydana geldiği düşünülmektedir. Bağışıklık tepkisini aktive eden düzenlenmiş hücre ölümü süreçleri arasında nekropitoz ve piropitoz bulunur. Düzenlenmiş hücre ölümünün bu biçimleri, immün efektör hücreleri ve inflamasyonu aktive eden sinyalleri kapsar (18). Bu nedenle, hücre ölümünün nekropitoz ve piropitoz yolları boyunca gelişen olayları analize etmek immünoterapiyi geliştirmek için kullanılabilir. Ayrıca, piropitoz, radyasyona bağlı bazı normal doku toksisitesinden sorumlu olduğuna inanılan düzenlenmiş bir hücre ölümü mekanizmasıdır (19).

Mitotik felaket, mitoz girmeye çalışan ve geçemeyen hücreleri tanımlamak için kullanılır. Mitotik felaket sonucu solid tümör hücresi kütesinin büyük bir bölümünde hücre ölümüne veya yaşlanmaya yol açtığına inanılmaktadır, ayrıca radyasyonun tümör hücresi nekropitozunu da indüklediği gösterilmiştir (17, 18, 20). Postmitotik hücre ölümü ve mitotik felaket, kanser hücreleri onarılmamış DNA hasarına rağmen mitoz yoluyla ilerlediğinde ortaya çıkar. Mitotik felaketin kendisi, bir düzenlenmiş hücre ölümü biçimi olarak kabul edilmez, ancak genellikle apopitoz veya diğer düzenlenmiş hücre ölüm mekanizmaları yoluyla postmitotik hücre ölümüne ilerler. Mitotik felaket, birçok solid tümörde radyasyona bağlı hücre ölümünün önemli bir bileşenidir""(21, 22).

Hücre yaşlanma, kademeli bir fonksiyonel

yavaşlama ve artan hastalık ve ölüm olasılığına neden olan zararlı değişikliklerin ilerleyen birikimi ile ilişkilidir(23). Hücre yaşlanmada, hücre metabolik olarak aktif kalırken, hücreler P-galaktosidaz için pozitif boyanma gösterip replike olamamaları ile karakterizedir. Yaşlanma hem kanser hem de normal doku hücrelerinde meydana gelir ve radyoterapinin oluşacak etkilerine biyolojik olarak katkıda bulunur. Apopitoz olarak da bilinen programlanmış hücre ölümü, hücre içi enzimlerin, bağışıklık tepkisinin aktivasyonu olmadan protein ve DNA'nın parçaladığı bir dizi işlemdir. Apopitoz veya diğer bir ifade ile programlanmış hücre ölümü terimi, morfolojik ve biyokimyasal olarak nekroz veya kaza sonucu hücre ölümünden farklı olan, genetik olarak kodlanmış bir hücre ölüm programını tanımlar. Apopitozun karakteristik morfolojik belirtileri (hücre büzülme, zar kabarcıklaşması, nükleer yoğunlaşma ve parçalanma), fizyolojik homeostazın ayrılmaz bir parçası olan karmaşık olaylar zincirinin nihai sonuçlarıdır (24). Lenfoma ve multipl miyelomu içeren hematolojik malignitelerde radyasyonun lenfositlerin apopitozunu indüklediği bilinmektedir. Solid tümörlerde ise küçük bir hücre popülasyonunda apopitozun indüklendiği düşünülmektedir. Bu nedenle hematolojik tümörlerde toplu hücre ölümleri gerçekleşirken, sarkomlar gibi solid tümörlerde hücre ölüm mekanizmaları daha sınırlı olarak gerçekleşir.

İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri-Monoantikorları

Çeşitli kanser tiplerinde güncel olarak kullanılmakta olan FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay almış immün kontrol noktası inhibitörleri-monoantikorları aşağıda kısaca özetlenmiştir(25).

* Tümör hücrelerindeki PD-L1 ligand blokajı: Anti-PD-L1-Ab: Durvalumab, Atezolizumab, Avelumab.

* T hücrelerindeki PD-1 reseptör blokajı: Anti-PD-1-Ab: Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab.

* T lenfositlerdeki CTLA-4 antikorları: Anti-CTLA-4-Ab: İpilimumab

Radyoimmünoterapi Çalışmaları

Tablo 1. Radyoimmünoterapi ile ilgili çalışmaların kısa dizayn bilgisi ve sonuçları.

Konu ile ilgili dikkat çeken çalışmaların özeti **tablo 1'de** sunulmuştur (16, 26-41). CTLA-4'ü blokaj sağlayarak hedefleme fikri ilk olarak Leach ve ark(42)

tarafından 1996 yılında ortaya atılarak araştırılmıştır. T hücrelerinin disinhibisyonunu ile antitümör immünite sağlamak ve CTLA-4 blokajı ile antitümör bağışıklığın artması ve bunun diğer terapötik yaklaşımlarla beraber kullanımını yeni tedavi stratejisi sağlayacağı belirtilmiştir. Tümörlerde gelişen adaptif direnç, etkili çoklu anti-tümör mekanizmalar sayesinde ortadan kaldırılabılır. Bu direnci bloke edebilecek anti-PD-L1/anti-PD-1 ve anti-CTLA-4 gibi ajanlar ile beraberinde radyoterapi kullanımını adaptif immün direnci kırmak için en ideal yol olabilir. Böyle bir stratejinin arkasındaki mekanizma; biyolojik olarak tümör-antijen salımı ve lokalize radyoterapi ile elde edilen tümör mikro çevresindeki değişikliklerin, sistemik bağışıklığı uyaracak maddelerin salınımı ile oluşan “**abskopal etki**” olarak bilinen bir fenomenin çalışmasıdır. Bu sayede lokalize radyoterapi, radyasyon alanının çok dışındaki hastalık bölgelerinde de immün sistemin aktivasyonu ile tümör gerilemesi ile sonuçlanır. Radyoterapi ve immünoterapiyi birleştirmek, bu yaklaşımın olası klinik yararını gösterir(43).

Metastatik melanom faz I bir çalışmasında, hipofraksiyone radyoterapi ile eşzamanlı ipilimumab kullanımını sonrası hastaların %18'inde abskopal tümör yanıtları olduğu gözlenmiştir(44).

İpilimumab ve stereotaktik ablatif radyasyon (SABR) kullanıldığı bir çalışmada bu beraber kullanımının %3'ünde klinik bir fayda sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada özellikle ablatif radyasyon dozları ile abskopal etki oluşturmak için bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri radyasyonla kombine edilmiştir. SABR ve ipilimumab'ı birleştiren bu çalışmada akciğer ve karaciğer lezyonları için güvenli olduğunu ve melanom dışı histolojileri olan hastalarda klinik yarar sağlayabileceği belirtilmiştir(37).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri tedavilerinin en olgun olanları anti-PD-L1 ve anti-PD-1 mono-antikorları kullanımını ile beyin metastazı olan iki hastada stereotaktik radyocerrahi ile kombine kullanımında patolojik yanıt gözlenmiştir. Bu hastalar bazında gecikmiş radyasyona bağlı vaskülitik lökoensefalopatinin, tedaviden 9 ila 18 ay sonra klinik olarak ortaya çıkabileceği ve immün modüle edici terapilerin, tedavi yanıtlarını radyolojik olarak değerlendirirken dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir. Radyolojik progresyon saptanan bu hastalarda eksizyon sonrası patolojik incelemede;

reaktif astrositoz ve T lenfositler tarafından vasküler duvar infiltrasyonu ile karakterize ağırlıklı olarak radyasyona bağlı değişiklikler olduğu tespit edilmiştir –(33). Bu çalışma immünoterapi sonrası tedavi yanıtı değerlendirmede dikkatli olunması konusunda veri sunmaktadır.

Birkaç prospektif çalışmada, yüksek dereceli gliomalar ve metastatik kolorektal kanser için PD-L1 inhibitörü pembrolizumab ile radyasyonla kombinasyon halinde PD-1 ve PD-L1 inhibisyonu kullanımını değerlendirmektedir(34, 35).

İpilimumab ve pembrolizumab gibi ikili kontrol noktası blokajı yapan immünmodülatör ilaçlara ve lokal radyoterapi eklendiği kombinasyonlar daha güçlü sistemik anti-tümör immün reaksiyonlar oluşturabilir. Tümör tedavisinde direnç mekanizmalarından biri olan PD-L1'in up-regülasyonu nedeniyle anti-CTLA4-Ab ve radyasyon tedavisi beraber kullanılmaktadır. Bu iyi bir kombinasyon oluştursa da, bu tedaviye anti-PD-L1 /anti-PD-1 eklemek farklı mekanizmalar yoluyla bağışık yanıtını daha fazla destekleyeceği düşünülmektedir (31). Bu çalışmada önceki çalışmalarda tavsiye edilen ve daha iyi bağışıklık tepkisi oluşturmak için daha yüksek radyasyon dozu kullanımının aslında, belirtilen daha iyi bağışıklık tepkisi ile net bir şekilde ilişkilendirilmediğinden ve toksisiteyi artırması muhtemel olduğundan, orta düzeyde radyasyon dozları kullanılmaya çalışılmıştır

(Tablo 1).

Dosetaksel kemoterapisi sonrası progresyon gösteren kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserli hastalarda, radyoterapi sonrası ipilimumab kullanımını genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştirmediği ancak prostata özgü antijen konsantrasyonunda azalma sağladığı ve progresyonsuz sağkalımda iyileşme sağladığı gözlenmiştir.

Tablo 1. Radyoimmünoterapi ile ilgili çalışmaların kısa dizayn bilgisi ve sonuçları.

Yazar/Yıl Referans	Tümör bilgisi	RT Dozu	Tedavi ve/veya kombinasyonu	Sonuçlar ve bazı notlar
Dewan ve ark.(26) 2009	Rat tümör modeli	20 Gy × 1 8 Gy × 3 6 Gy × 5 Hipofrx-RT	Anti-CTLA-4 RT	Tek frx'e kıyasla çoklu frx RT, iki prelinik meme karsinom modelinde anti-CTLA-4 antikoruna ile kombinasyon halinde abskopal etkiyi indükler
Demaria ve ark.(27) 2012	Rat tümör modeli	20 Gy × 1 8 Gy × 3 6 Gy × 5 Hipofrx-RT	Anti-CTLA-4 RT	Tek bir tümörün RT'si ardından abskopal etki Oluşturulan anti-tümör cevabının etkinliği, 8 Gy × 3 ile en yüksek Anti-CTLA-4 tek başına veya tek bir 20 Gy dozu ile kombinasyonda etkisiz ikili rejimle etkili
Stamell ve ark.(28) 2013	Melanom ve beyin nüksü olan hastalar	3x8Gy	SRS İpilimumab	İpilimumab ve RT kullanımı ile Abskopal etki Melanom antijeni A3'e (MAGEA3) karşı otoantikör titrelerinde artış Nodal metastazlarda tam remisyon
Dovedi ve ark.(29) 2014	Rat tümör modeli	2X5Gy Düşük doz RT	RT	Frx RT'den 7 gün sonra PD-L1 ekspresyonunda ve tümör-reaktif T hücre anerjisinde azalma Düşük frx RT ile PD-L1 up-regülasyonu
Kwon ve ark.(30) 2014 (CA184-043)	Dosetaksel KT'si sonrası progrese KDM-prostat ca	Kemik metastazına 1x8 Gy	RT İpilimumab	Genel sağkalımı farkı yok (11.2 ay'karşın 10.0 ay) PSA'da azalma var Progresyonsuz sağkalımda iyileşme İpilimumab grubunda dört (% 1) ölüm
Twyman-Saint ve ark. (31) 2015	Multipl metastazlı Evre IV melanom	Akciğer /kemik lezyonları için: 8 Gy × 2, 8 Gy × 3 Karaciğer/ Cilt altı lezyonları için: 6 Gy × 2, 6 Gy × 3	İpilimumab ve pembrolizumab ikili kontrol noktası blokajı ve lokal RT	Direnç mekanizmalarından biri olan PD-L1'in up-regülasyonu kırmak için anti-CTLA-4 antikoruna ve RT+ anti-PD-L1/PD-1 beraber kullanımı farklı mekanizmalar yoluyla bağışık yanıtını daha fazla destekleyeceği düşünülmektedir. Kombine tedavi ile ilişkili toksisite ve tümör yanıtını izlenerek, bağışıklık yanıtlarını değerlendirilmiş Görüntülemeyle yanıt değerlendirmesi, son ipilimumab tedavisinden sonraki 60 gün içinde RECIST v1.1 kullanılmış
Johnson ve ark.(32) 2016	ClinicalTrials.gov aşağıdaki kelimeler sorgulanmış: İmmünoterapi RT, PD-1, Aşı Abskopal etki	Klasik 2 Gy/frx'den 10 Gy üzeri çeşitli dozlar	Birden fazla kanser türü olan 5000'den fazla hasta ve 81 çalışma	En iyi zaman: immünoterapiden sonra 1 hafta içinde RT Çoğunlukla kullanılan Hipofrx RT'den ziyade: "Gelecekte tümör mikro ortamını hazırlamak için tek bir düşük doz frx ve ardından ablatif dozlar yenilikçi yaklaşım olarak önerilmiş"
Alomari ve ark.(33) 2016	Beyin metastazları	22 Gy 20Gy	Anti-PD-1 Radyocerrahi	Bu kullanımı ile gözlenen radyolojik pseudoprogresyon olmasına rağmen patolojik yanıtı dikkat çekilmiş

Sahebjam ve ark.(34) 2016	Nüks GBM ve grade3 astrositom hedef lezyon: ≤3,5cm	30 Gy/5Frax	Pembrolizumab Bevacizumab SBRT	Bu kombine üçlü tedavinin toksisite profilini güvenliği olduğu kabul edilmiş
Segal ve ark. (35) 2016	Metastatik kolorektal kanser	-	RT/ablasyon Pembrolizumab	RT veya ablasyon sonrası Pembrolizumab, tolere edilebilir bir güvenlik profili ile uygulanması mümkün RT'den ışınlanmamış lezyonlarda abskopal etki sağlar
Formenti SC. (36) 2016	RT ve immünoterapi kombinasyonu çalışmaları rasyoneli	-	Abscopal yanıt RT ile immünoterapi birleşmesinin fizibilitesi ve güvenliği	RT'nin farklı kanser türlerinde ve evrelerinde sıklıkla farklı bağışıklık aşamalarını ve mekanizmalarını hedef alan immünoterapi stratejileriyle birlikte kullanımının karmaşıklığından bahsedilmiştir
Shaverdian ve ark. (41) 2017 (KEYNOTE)	KHDAK	Öncesinde Konvansiyonel RT	Pembrolizumab RT	Kombine tedavi ile Daha uzun PFS ve OS İyi güvenlik profili
Vanpouille-Box ve ark. (16) 2017	Rat tümör modeli	8-30Gy Hipofrx-RT	Anti-CTLA-4 RT	Abskopal etkiler sadece 3x8Gy +anti-CTLA4 ile tedavi edilen fareler modellerinde tespit edilmiş Frax-RT'nin immün modüle edici etkisi tek doz RT'ye kıyasla daha belirgin
Tang C ve ark.(37) 2017	Standart tedavilere refrakter metastatik solid tümörler	Eşzamanlı/sıralı akciğer veya karaciğer lezyonlarına 50 Gy/4 frax 60 Gy/10 frax	İpilimumab SABR	İpilimumab ve SABR tolere edilebilir olduğunu ve radyasyon alanı dışında abskopal etki oluşur Karaciğer ışınlamasının daha fazla sistemik immün aktivasyon ile periferik CD8 +T hücrelerinde artışa neden olur PD-1 ekspresyonun klinik faydayı öngörebilir
Antonia ve ark. (38) 2018 (PACIFIC)	KRT sonrası non-progrese KHDAK	Konvansiyonel KRT	KRT sonrası Durvalumab	Durvalumab kullanımı plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı anlamlı ölçüde uzattığı ve sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir
Luke ve ark. (39) 2018	Solid tümörlü hastalar	3 -5 frax 30 -50 Gy	Pembrolizumab SBRT	Pembrolizumab tedavisinden önce SBRT uygulamasının iyi tolere edilmektedir.
Theelen ve ark. (40) 2019 (PEMBRO-RT)	İşinlanmamış nüks metastatik KHDAK'li SBRT için uygun en az 2 ayrı lezyonlu hastalar	3x8 Gy	Pembrolizumab SBRT	12 haftalık genel yanıt oranları, Medyan progresyonsuz sağkalım, Medyan genel sağkalım Pembro+RT kolunda iyi. Alt grup analizleri, PD-L1 negatif tümörlü hastalara RT eklenmesinin en büyük yararı olduğu gösterilmiştir.

Kısaltmalar: RT: Radyoterapi, KRT: Kemoradyoterapi, KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, PD -1:

Programlanmış hücre ölümü proteini-1, PD-L1: Programlanmış hücre ölümü protein ligandı-1, SBRT:

Stereotaktik vücut radyoterapisi, SRS: Stereotaktik radyocerrahi, Frax: Fraksiyon, IFN: İnterferon, KDM -prostat

ca: Kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri.

Ayrıca alt grup analizlerinde ipilimumabın olumlu prognostik özelliklere sahip hastalarda daha etkili olabileceği de belirtilmiştir . Demaria ve ark. rat tümör modellerinde 1x20 Gy, 3x8 Gy, 5x6 Gy'lik radyasyon dozlarından anti-CTLA-4 ile kombinasyon sağlayarak abskopal etki oluşturacak en dozun hipofraksiyone bir rejim olduğunu belirtmişler. Oluşan anti-tümör cevabının etkinliği 3x8 Gy ile en yüksek olduğu, radyasyona maruziyet sonrası alan içindeki tümörlerin % 80'inin ve alan dışındaki tümörlerin % 40'ının tamamen gerilediği görülmüştür. Ayrıca anti-CTLA-4'ün tek başına veya 1x20 Gy doz ile kombinasyon halinde kullanımı etkisiz iken, multipl fraksiyone rejimle birleştirildiğinde, hem ışınlanmış hem de ışınlanmış alanlarda tümörlerin inhibisyonunu önemli ölçüde gerçekleştirmiştir.

Dewan ve ark.-(26) tarafından yapılan diğerk bir immünojenik rat çalışmasında, iki prelinik meme karsinom modelinde anti-CTLA-4-Ab ile radyoterapinin kombinasyon halinde kullanılmasının abskopal etkiyi indüklediğini belirtilmiştir. 1x20 Gy, 3x8 Gy, 5x6 Gy hipofraksiyone dozlarda radyoterapi kullanılmış ve fraksiyone dozların immün modüle edici etkisinin, tek doz radyoterapiye kıyasla daha belirgin olduğunu bildirmiştir-(26).

PACIFIC çalışmasında, opere olamayan Evre III akciğerk kanserli hastalarda definitif kemoradyoterapi sonrasında hastalık progresyonu göstermeyen hastalar Durvalumab (anti-PD-L1) ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda plaseboya kıyasla Durvalumab kolunda progresyonsuz sağkalımın anlamlı şekilde uzadığı ve sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir(38).

PEMBRO-RT, radyoimmünoterapi ile ilgili bahsedilmesi gereken diğerk bir çalışma olmalıdır -(40). Daha önce radyoterapi almayan nüks metastatik küçük hücreli dışı akciğerk kanserli hastalarda, tümör yanıtını artırmak için immün kontrol noktası inhibisyonu üzerine radyoterapinin etkinliğini belirlemek amacıyla bu çalışma dizayn edilmiştir. Hastalar PD-L1 durumuna bakılmaksızın tek başına pembrolizumab (anti-PD-1-Ab) kullanımına karşın tek bir tümör bölgesinde stereotaktik vücut radyoterapisi (stereotactic body radiotherapy=SBRT) sonrası pembrolizumab kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada kemoterapiye karşı gelişen birincil direncinin kırılması, yüksek doz radyoterapi ile artan tümör antijen salınımı, gelişmiş antijen sunumu ve T hücresi infiltrasyonu gibi immünojenik mekanizmalar ve radyoterapi ile kontrol noktası inhibisyonunun sağlanması düşünülmüştür. Radyoterapi dozu 3x8 Gy hipofraksiyone olarak seçilmiştir. SBRT için seçilen tümör bölgeleri birincil olarak akciğerk lezyonları veya lenf düğümü metastazlarıydı. Biyopsi ve SBRT için uygun en az 2 ayrı lezyon olması gerekli idi. Radyoterapi ve immunoterapi zamanlaması için önerilen 1 haftalık süre nedeniyle ışınlamadan 1 hafta sonra hastalar immunoterapi almıştır. Genel yanıt oranları 12 haftalık takip sonunda incelenmiştir, kontrol kolunda %18 bulunurken, deneysel kolda (RT+pembrolizumab) % 36 olarak tespit edilmiştir. Medyan progresyonsuz sağkalım (1.9'e karşın 6.6 ay) ve medyan genel

sağkalım (7,6 ay'a karşın 15,9 ay) deneysel kolda daha iyi bulunmuştur. Alt grup analizleri, PD-L1 negatif tümörlü hastalara radyoterapi eklenmesinin en büyük yararı olduğunu belirtilmiştir. Önceki çalışmalarda Pembrolizumab ile tedavi edilen ileri KHKDAK'li hastaların yanıt oranlarının, tümörün PD-L1 ekspresyon seviyelerine bağlı olduğunun belirtilmesine rağmen bu çalışmaya göre progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı önemli ölçüde iyileştiren verilerin, büyük ölçüde PD-L1 negatif alt grubundan sağlandığı belirtilmiştir-(40).

İpilimumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri kullanan hastalarda abskopal yanıtlar bildirilmiştir. Abskopal yanıtı daha öngörülebilir ve sık hale getirmek amacıyla radyasyon tedavisi ile immünoterapiyi birleştiren çok sayıda klinik çalışma şu anda devam etmektedir (28, 36, 45). Gelecekte yapılacak çalışmalar radyoterapi ve immunoterapi arasında tedavinin sinerjik etkisini güçlendiren, tedavi protokollerinde yer alacağını umuyoruz.

Abskopal etkinin vaad eden immünoterapi ve radyoterapinin kombine kullanımının geleceği ile ilgili çeşitli sorulara cevap veren bir araştırmada (32); ClinicalTrials.gov üzerinden "immünoterapi", "radyoterapi", "PD-1", "radyoterapi, aşı", "radyoterapi" ve "abskopal" anahtar kelimeleri sorgulanarak "anti-CTLA-4 tedavisi" kelimeleri ile desteklenerek yakın tarihli çalışmalar toplanmıştır. Birden fazla kanser türü (Meme, GBM, melanom, KHAK, Pankreas, Prostat ve diğerk) olan 5000'den fazla hasta ve 81 devam eden çalışma sorgulanmıştır. Radyoterapi fraksiyonu, doz, fraksiyon sayısı ve immünoterapinin başlangıç tarihine göre RT zamanlaması dahil olmak üzere her kategorideki denemelerin temel özelliklerini tanımlanmıştır (32). Çalışmalarda konvansiyonel dozlardan 10 Gy üzeri dozlara çeşitli dozlar kullanılmıştır (<2.9 Gy, 3-5.9 Gy, 6-10 Gy,> 10 Gy). Araştırmaların yaklaşık yarısı 6 Gy / fraksiyonu kullanırken, 30 çalışmanın 22'sinin standart radyoterapi veya kemoradyoterapi rejimlerinde tipik olarak 2 Gy fraksiyon kullanılmıştır. Çalışmada fraksiyon başına spesifik dozların etkinliğini karşılaştırmak için tasarlanmış herhangi bir çalışmanın bulunmadığını ancak RT'nin immünoterapiye göre zamanlamasını karşılaştıran çalışmalara göre immünoterapiden sonraki 1 hafta içinde radyasyon uygulanması önerilmektedir.

Ancak gelecekteki çalışmalar, tümör mikro çevresini önceden hazırlayacak tek fraksiyon düşük doz radyasyon ardından uygulanacak ablatif dozların uygulanması gibi daha yenilikçi yaklaşımları içeren çalışmalar geliştirilebileceği belirtilmektedir(46).

Sonuç

İnnate ve adaptif bağışıklık, davetsiz misafirleri ortadan kaldırmak için işbirliği yapmaktadır. Radyoterapinin kemoterapi ile olan işbirliğine benzer şekilde immunoterapi ile de bir kombinasyon yapılabilir. İmmün sistem kanser hücrelerini yabancı olarak kabul edilerek mücadele etmektedir. Kanser önünün alınmadığı durum tümörün çoklu kaçış stratejileriyle bağışıklık sistemini ele geçirdiği zamandır. 2018'in başlarında, önümüzdeki 10 ila 20 yıllık radyasyon biyolojisi araştırması için iddialı bir yol haritası sağlayan yeni bir gündem önerildi (47). Yeni öncelikli araştırma alanları arasında radyoterapiyi immünoterapi ile birleştirmek; DNA onarımını, kanser metabolizmasını, tümör kök hücrelerini ve tümör mikro ortamını hedeflemek ve bununla ilgili modelleri geliştirmek. Şu anda kullanılan kontrol noktalarını hedefleyen immünoterapiler, bu genel yaklaşımın tedavileri iyileştirdiğinin vaadini doğrulamaktadır. Gelecekteki çalışmalar immün kontrol noktası inhibisyonu ve diğer immünoterapilerin faydalı etkilerini ortaya koyacak biyo-belirteçlerin keşfi ve bu yeni ilaçların etkililiğine karşı direncin nasıl üstesinden gelineceğini ve bu tedavilerden fayda görebilecek hastaların listesi genişletilecektir. Dahası yalnızca tümör immün yanıtın kaçınma ağının farklı yönlerini hedefleyen immünoterapi kombinasyonları ile değil, aynı zamanda genel immün yanıtı artıran kombinasyon terapileri de gelecekte çalışılmalıdır.

Referanslar

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
2. Vivier É, Daëron M. L'immunothérapie des cancers: histoire d'une révolution médicale: Odile Jacob; 2019.
3. Govindan R, DeVita VT, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology Review. Sosman JA JD, editor. Philadelphia Wolters Kluwer; 2019.
4. Carroll MC, Prodeus AP. Linkages of innate and adaptive immunity. *Current opinion in immunology*. 1998;10(1):36-40.
5. Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nature immunology*. 2004;5(10):981-6.
6. Anderson G, Jenkinson EJ. Lymphostromal interactions in thymic development and function. *Nature Reviews Immunology*. 2001;1(1):31-40.
7. contributors W. Cytotoxic T cell [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. 2021 Mar 29 [cited 2021 Apr 12]. Available

from:

- https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cytotoxic_T_cell&oldid=1014941094.
8. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
 9. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(8):573-84.
 10. Morgan MA, Lawrence TS. Molecular pathways: overcoming radiation resistance by targeting DNA damage response pathways. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(13):2898-904.
 11. Manic G, Obrist F, Sistigu A, Vitale I. Trial watch: targeting ATM–CHK2 and ATR–CHK1 pathways for anticancer therapy. *Molecular & cellular oncology*. 2015;2(4):e1012976.
 12. Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy. *Annual review of medicine*. 2015;66:129-43.
 13. Corrales L, McWhirter SM, Dubensky TW, Gajewski TF. The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(7):2404-11.
 14. Ashrafizadeh M, Farhood B, Musa AE, Taeb S, Najafi M. Damage-associated molecular patterns in tumor radiotherapy. *International Immunopharmacology*. 2020;86:106761.
 15. Muroyama Y, Nirschl TR, Kochel CM, Lopez-Bujanda Z, Theodoros D, Mao W, et al. Stereotactic radiotherapy increases functionally suppressive regulatory T cells in the tumor microenvironment. *Cancer immunology research*. 2017;5(11):992-1004.
 16. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nature communications*. 2017;8(1):1-15.
 17. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018;25(3):486-541.
 18. Davidovich P, Kearney CJ, Martin SJ. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis. *Biological chemistry*. 2014;395(10):1163-71.
 19. Liao H, Wang H, Rong X, Li E, Xu R-H, Peng Y. Mesenchymal stem cells attenuate radiation-induced brain injury by inhibiting microglia pyroptosis. *BioMed research international*. 2017; Article ID:1948985:1-11.
 20. Wang Z, Guo L-m, Wang S-c, Chen D, Yan J, Liu F-x, et al. Progress in studies of necroptosis and its relationship to disease processes. *Pathology-Research and Practice*. 2018;214(11):1749-57.
 21. Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. *Tumor Biology*. 2010;31(4):363-72.
 22. Shinomiya N. New concepts in radiation-induced apoptosis: 'premitotic apoptosis' and 'postmitotic apoptosis'. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2001;5(3):240-53.
 23. Terman A, Gustafsson B, Brunk UT. Mitochondrial damage and intralysosomal degradation in cellular aging. *Molecular aspects of medicine*. 2006;27(5-6):471-82.
 24. Vermes I, Haanen C, Reutelingsperger C. Flow cytometry of apoptotic cell death. *Journal of immunological methods*. 2000;243(1-2):167-90.
 25. Aksu ÖB, Şengül Ş. Immune Checkpoints and Inhibitors. Ankara Universites Tip Fakultesi Mecmuası= Journal of Ankara University Faculty of Medicine. 2019;72(3):262-7.
 26. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Dewyngaert JK, Babb JS, Formenti SC, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti–CTLA-4 antibody. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(17):5379-88.
 27. Demaria S, Formenti SC. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation. *Frontiers in oncology*. 2012;2:153.
 28. Stamell EF, Wolchok JD, Gnjjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2013;85(2):293-5.
 29. Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, McKenna C, Jones S, Cheadle EJ, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer research*. 2014;74(19):5458-68.

30. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, Van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):700-12.
31. Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, Rengan R, Pauken KE, Stelekati E, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature*. 2015;520(7547):373-7.
32. Johnson CB, Jagsi R. The promise of the abscopal effect and the future of trials combining immunotherapy and radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2016;95(4):1254-6.
33. Alomari AK, Cohen J, Vortmeyer AO, Chiang A, Gettinger S, Goldberg S, et al. Possible interaction of anti-PD-1 therapy with the effects of radiosurgery on brain metastases. *Cancer immunology research*. 2016;4(6):481-7.
34. Sahebjam S, Johnstone PA, Forsyth PA, Arrington J, Vrionis FD, Etame AB, et al. Safety and antitumor activity of hypofractionated stereotactic irradiation (HFSRT) with pembrolizumab (Pembro) and bevacizumab (Bev) in patients (pts) with recurrent high grade gliomas: Preliminary results from phase I study. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
35. Segal NH, Kemeny NE, Cercek A, Reidy DL, Raasch PJ, Warren P, et al. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15_suppl, 3539-3539.
36. Formenti SC. The pace of progress in radiation and immunotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2016;95(4):1257-8.
37. Tang C, Welsh JW, De Groot P, Massarelli E, Chang JY, Hess KR, et al. Ipilimumab with stereotactic ablative radiation therapy: phase I results and immunologic correlates from peripheral T cells. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(6):1388-96.
38. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2342-50.
39. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, Pitroda SP, Melotek JM, Zha Y, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab and multisite stereotactic body radiotherapy in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(16):1611-18.
40. Theelen WS, Peulen HM, Lalezari F, van der Noort V, De Vries JF, Aerts JG, et al. Effect of pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone on tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the PEMBRO-RT phase 2 randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2019;5(9):1276-82.41. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman JW, Formenti SC, 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. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):895-903.
42. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6.
43. Ngiow SF, McArthur GA, Smyth MJ. Radiotherapy complements immune checkpoint blockade. *Cancer cell*. 2015;27(4):437-8.
44. Shabason JE, Minn AJ, editors. Radiation and immune checkpoint blockade: from bench to clinic. *Seminars in radiation oncology*. 2017;27(3):289-298.
45. Baird JR, Monjazez AM, Shah O, McGee H, Murphy WJ, Crittenden MR, et al. Stimulating innate immunity to enhance radiation therapy-induced tumor control. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2017;99(2):362-73.
46. Klug F, Prakash H, Huber PE, Seibel T, Bender N, Halama N, et al. Low-dose irradiation programs macrophage differentiation to an iNOS+/M1 phenotype that orchestrates effective T cell immunotherapy. *Cancer cell*. 2013;24(5):589-602.
47. Kirsch DG, Diehn M, Kesarwala AH, Maity A, Morgan MA, Schwarz JK, et al. The future of radiobiology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(4):329-40.

ABSTRACT

Although immunotherapy has recently come to the forefront in cancer treatment, the immune system's role in preventing cancer formation has been known for a long time.

Efforts to combine with the current standard treatment of Immunotherapy is on the agenda for over a hundred years. With an increasing number of patients and lengthy follow-up and follow-up processes, those who treat cancer must provide their patients with a cancer that will benefit from good treatment and a good quality of life. In this sense, considering the latest researches, radiotherapy and immunotherapy combination (radioimmunotherapy) appears to be an attractive possibility to improve the treatment response in many different types of cancer.

It is known that by using the strength, specificity and nature of one's own immune system, the immune system against cancer can be strengthened. Thus, immunotherapy began to be among the holy ones of cancer treatment with the discovery that it can provide very powerful tools to treat cancer. What needs to be done now is to try to understand the mechanisms of immunotherapy and to develop strategies to combine it with all the classical weapons of cancer, including radiotherapy.