



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Efek *Abscopal* pada Kombinasi Radioterapi dan Imunoterapi

Agustinus Darmadi Hariyanto, Arie Munandar

Unit Pelayanan Onkologi Radiasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Informasi Artikel:

Diterima: Februari 2020

Disetujui: Mei 2020

Alamat Korespondensi:

dr. Agustinus Darmadi H

E-mail:

darmadihariyanto89@gmail.com

Abstrak/Abstract

Radioterapi atau terapi radiasi merupakan salah satu prosedur medis lokal regional yang digunakan untuk menangani penyakit kanker. Bukti menunjukkan bahwa radiasi juga mampu memicu sistem imunitas tubuh dan hal ini berkontribusi pada efek *abscopal*, yang dapat didefinisikan sebagai "respons yang diperantarai oleh sistem imun pada jarak yang jauh dari volume atau target radiasi." Meskipun regresi tumor *abscopal* masih tetap merupakan peristiwa langka dalam praktik radioterapi, peningkatan jumlah kasus dilaporkan terutama sejak implementasi klinis agen imunoterapi. Beberapa hal terkait radiasi seperti regimen radiasi, *biological equivalent dose*/BED dan luas lapangan radiasi diketahui mampu memengaruhi efek *abscopal*.

Kata kunci: efek *abscopal*, imunoterapi, radioterapi.

Radiotherapy or radiation therapy is one of the locoregional medical procedures used to treat cancer. Available evidence suggests that radiation is also capable of triggering the immune system and this contributes to the *abscopal* effect, which can be defined as "a response mediated by the immune system at great distances from the volume or target of radiation." Although *abscopal* tumor regression remains a rare event in radiotherapy practice, an increase in the number of cases has been reported especially since the clinical implementation of immunotherapy agents. Several things related to radiation such as radiation regimen, biological equivalent dose / BED, and radiation area are known to be able to influence the *abscopal* effect.

Keywords: *abscopal* effect, immunotherapy, radiotherapy

Hak Cipta ©2020 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pengantar

Sebagai salah satu modalitas dasar pengobatan kanker, radioterapi memiliki peran yang luas; sekitar 60% pasien menerima radiasi kuratif ataupun paliatif sebagai bagian dari proses pengobatannya.¹ Radiobiologi klasik mendalilkan bahwa efek sitotoksik radiasi terjadi akibat kerusakan DNA dan pembentukan radikal bebas yang merusak sel tumor.^{2,3} Studi pra klinis membuktikan bahwa radiasi juga mampu menstimulasi sistem imun tubuh dan menginduksi imunitas spesifik tumor atau *immunogenic cell death* (ICD). Alhasil, radiasi tidak hanya mampu memberikan kontrol lokoregional pada area radiasi tetapi juga menginduksi respons anti-tumor sistemik yang mengarah pada regresi dan penolakan

lesi tumor yang letaknya jauh dan tidak diradiasi. Secara umum, hal ini dikenal dengan istilah "efek *abscopal* radioterapi".^{1,2,4}

Sejarah Efek *Abscopal*

Sinar-X ditemukan pertama kali oleh W.C. Roentgen pada November 1895. Sejak saat itu, aplikasi sinar-X dalam bidang medis mulai berkembang. Penilaian klinis mengenai manfaat radiasi pun turut berkembang, tidak hanya terbatas pada lokal regional tetapi juga pada lokasi yang jauh dan bersifat sistemik. Salah satu laporan klinis mengenai hal tersebut dilaporkan pada

tahun 1908 ketika H.D. McCulloch meradiasi kelenjar limfatik yang letaknya jauh dari lesi primer dan kemudian mengamati adanya regresi tumor. Akan tetapi laporan ini tidak memiliki deskripsi yang tepat mengenai prosedur radiasi, dosis radiasi, dan lokasi kelenjar limfatik yang diradiasi sehingga efek samping, termasuk radiasi hamburan, tidak dapat dikesampingkan. Selanjutnya, pada tahun 1938, G. Segal dan C.-P. Leblond melaporkan bahwa radiasi pengion dapat memicu efek pada organ di luar daerah yang diradiasi. Hal ini berdasarkan pengamatan yang mereka lakukan setelah meradiasi perut tikus dengan dosis 20-40 Gy, mereka mengamati '*une réaction non spécifique*' di bagian hewan yang terlindung dan tidak diiradiasi yang ditandai dengan atrofi organ limfoid dan hipertrofi kelenjar adrenal. Sampai akhirnya, pada tahun 1953, istilah *abscopal* diperkenalkan pertama kali oleh R.H. Mole. Sejarah mengenai efek *abscopal* dapat dilihat pada Gambar 1. *Abscopal* berasal dari imbuhan "Ab" yang berarti menjauh dari dan "scopos" (Bahasa Latin) yang berarti target. Oleh sebab itu, kata *abscopal* memiliki arti menjauh dari target. Mole menggunakan istilah tersebut untuk menggambarkan respons yang diperantarai oleh sistem kekebalan atau imun yang didapatkan dari proses radiasi terhadap sel-sel tumor yang letaknya jauh dari area radiasi.^{1,5,6}

Mekanisme Efek *Abscopal*

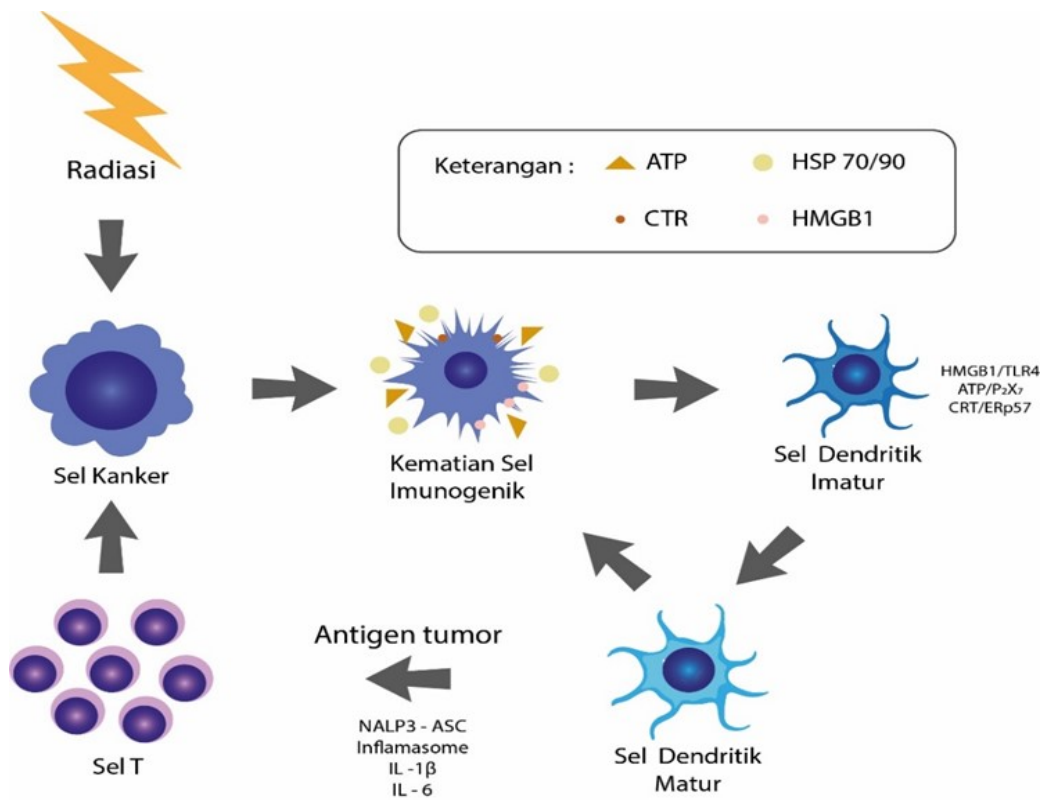
Paparan radiasi terhadap sel akan memicu pelepasan mediator proinflamasi. Mediator proinflamasi ini disebut sebagai *damage-associated molecular patterns/DAMP*. DAMP akan memicu autoimunitas dan eliminasi di dalam lingkungan mikro tumor/*tumor microenvironment* (TME) yang dikenal sebagai kematian sel imunogenik / *immunogenic cell death* (ICD). **Gambar 1** menjelaskan secara singkat mengenai mekanisme terjadinya ICD. Ketika terjadi induksi ICD oleh radiasi, DAMP pada sel kanker menarik reseptor dan ligan pada DC dan mengaktifkan DC yang belum matur untuk beralih ke fenotipe yang matur. CRT / ERp57 memberikan sinyal "*eat me signal*" yang memicu fagositosis sel oleh DC. Adenosin trifosfat (ATP) dianggap sebagai "*find me signal*" yang memicu reseptor P2X7 pada DC dan bertanggung jawab untuk aktivasi NALP3-ASC-*inflammasome* dan sekresi IL-1 β . Ikatan HMGB1 ke TLR4 serta ekspresi HSP70/90 memicu terjadinya stimulasi respons sel T spesifik (sel T CD₈₊). Selanjutnya, sel T tersebut bersirkulasi melalui aliran darah untuk menghancurkan sel-sel tumor di bagian tubuh yang letaknya jauh dari target radiasi.⁷⁻¹¹

Faktor Terkait Radiasi yang Memengaruhi Efek *Abscopal*

Efek radiasi pada lingkungan mikro tumor dan sistem imun tubuh dapat dimodifikasi oleh dosis radiasi dan metode pemberian dosis yang digunakan. Model kontrol tumor oleh radiasi terutama didasarkan pada kerusakan sel karena efek langsung dan tidak langsung dengan fraksinasi dosis standar konvensional 2 Gy per fraksi. Berbagai hipotesis tentang dampak spesifik regimen dosis / fraksinasi yang berbeda terhadap respons anti-tumor masih diselidiki. Tidak banyaknya laporan mengenai efek *abscopal* dengan radioterapi saja menunjukkan bahwa terdapat ambang batas aktivasi sistem imun yang tinggi untuk menghasilkan respons yang relevan secara klinis. Dalam studi pra klinis, penggunaan dosis tinggi hipofraksinasi menunjukkan efek pro-imunogenik radiasi terbaik. Selain itu, dosis yang lebih besar juga memiliki lebih banyak efek pro-imunogenik dalam kaitannya dengan induksi ICD pada studi invitro.^{12,13}

Pada fraksinasi konvensional dengan dosis harian 1.8 – 2 Gy, bukti yang ada menunjukkan bahwa mekanisme utama yang mendorong hilangnya kemampuan reproduksi sel tumor selain kematian sel terutama karena kerusakan DNA. Dosis radiasi konvensional akan menginduksi katastrofi mitosis sel tumor, melepaskan neoantigen tumor dan adjuvan endogen, meningkatkan maturasi APC dan presentasi antigen serta meningkatkan proliferasi sel T CD₈₊ dan migrasi ke tumor.⁶ Berbeda dengan fraksi konvensional, hipofraksinasi (dosis harian 8-20 Gy) menginduksi kematian sel endotelial sehingga menyebabkan kerusakan vaskular serta peningkatan *priming* sel T dalam jaringan limfatik. Selain itu, radiasi hipofraksi lebih efektif dalam menginduksi terjadinya efek *abscopal* dibandingkan radiasi konvensional apabila dikombinasikan dengan imunoterapi.¹² Akan tetapi, apabila dosis radiasi yang diberikan terlalu tinggi, apoptosis sel T CD₈₊ yang luas akan terjadi dan menyebabkan terganggunya *priming* imunitas dan kesempatan induksi efek *abscopal*.⁶

Selain dosis dan fraksinasi, BED dan luas target juga telah dianalisis untuk menentukan keterkaitannya dengan respons *abscopal*. Ditemukan pada analisis bivariat bahwa hanya BED yang lebih tinggi secara signifikan terkait dengan respons *abscopal*. Lokasi target tampaknya memiliki beberapa efek, tetapi ukuran sampel untuk setiap lokasi tidak cukup besar untuk hasilnya menjadi signifikan. Potensi hubungan antara BED dan respons *abscopal* didukung meta-analisis oleh Marconi dkk. yang melaporkan bahwa tingkat kejadian respons *abscopal* dalam model pra klinis meningkat



Gambar 1. Skema mekanisme kematian sel imunogenik

Sumber: adaptasi rujukan no. 10

seiring dengan meningkatnya BED dimana kemungkinan efek *abscopal* sebesar 50% terjadi ketika digunakan BED 60 Gy (rasio α/β diasumsikan 10 Gy untuk seluruh jenis tumor). Lebih lanjut, lapangan sinar yang lebih kecil juga diyakini terkait dengan respons *abscopal*. Lapangan sinar yang lebih besar memaparkan volume sel T yang lebih besar terhadap radiasi, menyebabkan sel-sel tersebut menjadi lelah dan tidak dapat memicu respons imun. Oleh sebab itu untuk mendapatkan respons dan efek *abscopal*, strategi yang diusulkan dapat berupa penggunaan dosis hipofraksi, memperkecil lapangan radiasi dengan penggunaan teknik *Stereotactic Body Radiation Therapy/SBRT* atau *Stereotactic Radiosurgery/SRS*.^{5,14,15} Berkaitan dengan hal ini, aplikasi SBRT dan SRS saat ini sudah sering digunakan di berbagai lokasi kanker sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya efek *abscopal*.^{13,15}

Radioterapi - Imunoterapi dan Respons *Abscopal*

Pada uji pra klinis tikus *syngeneic* fibrosarcoma ditemukan bahwa dosis radiasi rata-rata yang diperlukan untuk mengendalikan pertumbuhan tumor 50% lebih rendah pada tikus dengan sel T kompeten daripada tikus yang kekurangan sel T. Selain hal tersebut, kemungkinan metastasis pada tikus yang kekurangan sel T juga meningkat. Percobaan lain pada tikus *syngeneic* kanker payudara bilateral dengan kombinasi radioterapi satu sisi dan *immunoadjuvant*

sistemik *FMS-like tyrosine kinase receptor 3 ligand* (FLT3L) menunjukkan perlambatan pertumbuhan tumor pada area yang diradiasi dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapatkan pengobatan. Keberhasilan yang konsisten berupa peningkatan respons juga dibuktikan pada berbagai jenis tumor *cell line* ketika radioterapi dikombinasikan dengan imunoterapi. Hal-hal tersebut menunjukkan adanya hubungan antara sistem imunitas, respons lokal radioterapi dan metastasis. Oleh karena efek *abscopal* bergantung pada keberadaan sel T dan radioterapi dapat meningkatkan imunogenisitas tumor, dapat disimpulkan bahwa radioterapi dapat digunakan untuk meningkatkan efektivitas imunoterapi atau sebaliknya.¹¹

Dalam uji klinis, kombinasi radioterapi dengan *immunoadjuvant granulocyte - macrophage colony - stimulating factor* (GM-CSF) mampu menghasilkan respons *abscopal* pada sekitar 30% pasien.¹¹ Studi prospektif pada pasien dengan melanoma metastasis yang mendapat terapi radiasi dan anti-CTLA-4 menunjukkan tingkat respons lengkap sebesar 13,6% dibandingkan 1,5% pada pasien yang mendapatkan terapi anti-CTLA-4 saja.⁵ Hal ini didukung oleh studi pada melanoma lainnya, didapatkan peningkatan respons *abscopal* ketika radioterapi dikombinasikan dengan imunoterapi anti-CTLA-4 dan PDL1.^{5,16} Sejauh ini banyak penelitian yang telah dan sedang berlangsung untuk menilai peran kombinasi radioterapi dan imunoterapi dalam meningkatkan hasil pengobatan

kanker.^{1,2,5} Masih sulit untuk menggeneralisasi urutan optimal pemberian radiasi dengan imunoterapi namun studi pra klinis menunjukkan bahwa pemberian radiasi sebelum imunoterapi memiliki hasil keluaran yang lebih buruk, oleh sebab itu disarankan penggunaan keduanya secara bersamaan meskipun ada regimen lain (seperti Durvalumab) yang lebih efektif jika diberikan setelah kemoradiasi.^{5,11} Kemudian apakah respons lengkap tersebut berasal dari efek *abscopal* atau karena imunoterapi? sulit untuk mengetahui apakah respons lengkap setelah radiasi dan imunoterapi disebabkan oleh respons *abscopal* atau karena aktivitas imunoterapi saja meskipun bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa tingkat respons lengkap lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan radiasi dan imunoterapi dibandingkan dengan imunoterapi saja.⁵

Sampai saat ini, efek *abscopal* telah ditemukan pada berbagai jenis kanker, termasuk melanoma, karsinoma sel ginjal, kanker payudara, karsinoma hepatoseluler dan tumor padat metastasis lainnya. Menarik untuk diketahui bahwa sebagian besar kanker dengan respons *abscopal* yang dilaporkan merupakan kanker yang dianggap imunogenik, misalnya pada karsinoma sel ginjal, melanoma, dan limfoma.^{1,5,13} Lebih banyak data mengenai respons *abscopal* pada setiap jenis kanker dan setiap jenis imunoterapi dibutuhkan untuk dapat menyimpulkan potensi efek *abscopal* pada kombinasi radioimunoterapi.

Kesimpulan

Efek *abscopal* dapat terjadi setelah radiasi saja atau kombinasi radiasi dan imunoterapi. Hal ini memberi kesan bahwa radiasi mampu memicu respons imun antitumor sistemik dan memiliki peran yang luas sebagai modalitas imunoterapi. Dalam kaitannya dengan dosis dan fraksinasi, efek *abscopal* lebih banyak terjadi pada radiasi hipofraksinasi dibandingkan fraksi konvensional. Besarnya BED dan luas lapangan target radiasi juga dapat berpengaruh pada terjadinya efek *abscopal*. Dengan meningkatnya kualitas alat dan teknik radioterapi, maka perlu penelitian khusus mengenai potensi efek *abscopal* ini dalam meningkatkan keberhasilan penatalaksanaan kanker di Indonesia.

Daftar Pustaka

1. Brix N, Tiefenthaler A, Anders H, Belka C, Lauber K. Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. Vol. 280, Immunological Reviews. 2017. p. 249–79.
2. Dagoglu N, Karaman S, Caglar HB, Oral EN. Abscopal

Effect of Radiotherapy in the Immunotherapy Era: Systematic Review of Reported Cases. *Cureus*. 2019;11(2).

3. Yilmaz MT, Elmali A, Yazici G. Abscopal Effect, From Myth to Reality: From Radiation Oncologists' Perspective. *Cureus*. 2019;11(1):9–13.
4. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2015;1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblecancer.2015.10.003>
5. BS JL, Mackley HB. Combining immunotherapy with radiation therapy to induce the abscopal response: What clinical and treatment variables matter? *Appl Rad Oncol*. 2019;8(1):14–9.
6. Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, Zhu S, Mourad WF, Yan W, et al. Radiation, immune checkpoint blockade and the abscopal effect: A critical review on timing, dose and fractionation. Vol. 8, *Frontiers in Oncology*. 2018.
7. Golden EB, Apetoh L. Radiotherapy and Immunogenic Cell Death [Internet]. Vol. 25, *Seminars in Radiation Oncology*. Elsevier; 2015. p. 11–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2014.07.005>
8. Garg AD, Dudek-Peric AM, Romano E, Agostinis P. Immunogenic cell death. *Int J Dev Biol*. 2015;59(1–3):131–40.
9. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017;17(2):97–111. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2016.107>
10. Zhou J, Wang G, Chen Y, Wang H, Hua Y, Cai Z. Immunogenic cell death in cancer therapy: Present and emerging inducers. *J Cell Mol Med*. 2019;23(8):4854–65.
11. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect [Internet]. Vol. 18, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2018. p. 313–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2018.6>
12. Wani SQ, Dar IA, Khan T, Lone MM, Afroz F. Radiation Therapy and its Effects Beyond the Primary Target: An Abscopal Effect. *Cureus*. 2019;11(2):1–7.
13. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2016;40(1):25–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblecancer.2015.10.001>
14. 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.
15. Sekarutami SM, Handoko. The future of radiotherapy and immunotherapy concomitantly in cancer management. *Med J Indones*. 2019;28(4):391–5.
16. 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* [Internet]. 2015;520(7547):373–7.