



FACULDADE DE ENFERMARÍA

EFECTO ABSCOPAL: ASOCIACIÓN DE INMUNOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Grado en Enfermería

Convocatoria: junio de 2024

2023-2024

Alumna: Iris Pardal Ferreira

Tutor: Pablo Aguiar Fernández

ÍNDICE

1. RESUMEN	
2. INTRODUCCIÓN	1
3. JUSTIFICACIÓN	3
4. OBJETIVOS	4
5. METODOLOGÍA	4
6. RESULTADOS	6
Objetivo principal	10
Objetivo secundario relacionado con la inmunoterapia	11
Objetivo secundario relacionado con la radioterapia	12
7. DISCUSIÓN	14
8. CONCLUSIONES	15
9. BIBLIOGRAFÍA	16

RESUMEN

Introducción:

El efecto abscopal se define como la disminución del tamaño o eliminación de tumores no irradiados. Se cree que este fenómeno se produce principalmente por una estimulación del sistema inmunitario a través de la radiación, aunque no está claro cómo funciona.

Objetivos:

El principal objetivo es realizar una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA para relacionar el aumento de la respuesta abscopal con la asociación de la inmunoterapia a la radioterapia. Como objetivos secundarios tenemos analizar cómo afectan los inhibidores de puntos de control inmunológicos en el cáncer y determinar cómo afecta el fraccionamiento de la radioterapia a la aparición del efecto abscopal.

Metodología:

Se ha realizado una revisión sistemática a través de buscadores como Pubmed, incluyendo artículos publicados en los últimos 5 años.

Resultados:

En esta revisión sistemática se identificaron 1099 artículos, tras un filtrado redujimos a 276, sobre estos, se realizó una lectura crítica en la cual elegimos 11 de ellos. En estos artículos se puede determinar que la radiación asociada a los inhibidores de puntos de control produce un mayor número de probabilidades de la aparición del efecto abscopal. Para que la inmunoterapia tenga efectos beneficiosos asociado a la radioterapia, esta debe ser hipofraccionada y, además, las células tumorales deben tener un número alto de proteínas.

Conclusiones:

Actualmente el efecto abscopal sigue siendo un fenómeno que requiere un mayor estudio futuro, pero podemos deducir en la actualidad, que para aumentar la probabilidad de que este aparezca se debe administrar un tratamiento radiológico hipofraccionado con la asociación de inhibidores de puntos de control.

ABSTRACT

Introduction:

The abscopal effect is the decrease in size or elimination of non-irradiated tumors. This phenomenon is believed to be produced by stimulation of the immune system mainly through radiation, nevertheless it is not entirely clear how it works.

Objectives:

The chief aim is to carry out a systematic review based on the PRISMA methodology to link the rise in abscopal response with the association of immunotherapy with radiotherapy. As secondary targets we are going to analyze how checkpoint inhibitors affect cancer and we will try to determinate how the fractionation of radiotherapy effects the appearance of the abscopal effect.

Methodology:

A methodical examination has been accomplished through specific search engines such as Pubmed, including articles published in the last 5 years.

Results:

In this systematic review, 1099 articles were identified, after filtering we reduced it to 276, of which a critical reading was carried out in which we chose 11 of them. In these articles it can be determined that the radiation associated with checkpoint inhibitors produces a greater number of probabilities of the appearance of the abscopal effect. In order that immunotherapy could present positive effects linked to radiotherapy, the last one must be hypofractionated and, furthermore, the tumor cells should concentrate a high amount of proteins.

Conclusion:

The abscopal effect carry on being an issue which requires further study, however we can currently fathom that to increase the probability of this appearance, hypofractionated radiological treatment with the association of checkpoint inhibitors should be administered.

RESUMO

Introdución:

O efecto abscopal pode definirse coma a diminución do tamaño ou eliminación de tumores non irradiados. Considérase que este fenómeno se produce principalmente debido a estimulación do sistema inmunitario a través da radiación, aínda que non está claro como funciona.

Obxectivos:

O principal obxectivo é realizar unha revisión sistemática baseada na metodoloxía PRISMA para relacionar o aumento da resposta abscopal coa asociación da inmunoterapia coa radioterapia. Como obxectivos secundarios temos analizar como afectan os inhibidores de puntos de control inmunolóxico no cáncer e determinar como afecta o fraccionamento da radioterapia a aparición do efecto abscopal.

Metodoloxía:

Realizouse unha revisión sistemática a través de buscadores como Pubmed, incluíndo artigos publicados nos últimos 5 anos.

Resultados:

Nesta revisión sistemática identificáronse 1099 artigos, tras o filtrado reducimos a 276, sobre estes, realizouse unha lectura crítica na cal eliximos 11 deles. Nestes artigos pódese determinar que a radiación asociada aos inhibidores de puntos de control produce un maior número de probabilidades da aparición do efecto abscopal. Para que a inmunoterapia teña efectos beneficiosos asociado a radioterapia, esta última debe ser hipofraccionada e ademais, as células tumorais deben ter o un número alto de proteínas.

Conclusión:

O efecto abscopal segue a ser un fenómeno que necesita maior estudo, pero podemos deducir na actualidade, que para aumentar a probabilidade de que este apareza debese administrar un tratamento radiolóxico hipofraccionado coa asociación de inhibidores de puntos de control.

1. INTRODUCCIÓN

Según la SEOM el cáncer se define por la proliferación incontrolada de células anormales, llegando a diseminarse por el organismo con el tiempo. Esta enfermedad ha afectado al ser humano desde hace mucho tiempo, aunque con el paso de los siglos se ha producido un gran incremento en su incidencia. Este incremento viene producido por factores ambientales (alimentación, tabaco, contaminación...) y un mayor número de diagnóstico, principalmente mediante cribados de detección precoz. La OMS estipuló que 1/3 de las muertes de cáncer son propiciadas por 5 factores de riesgo: tabaco, alcohol, infecciones, sedentarismo y dietas inadecuadas (1,2,3).

El tratamiento del cáncer se realiza principalmente a través de cirugía (siempre que sea posible), tratamiento farmacológico, con agentes como la quimioterapia y otras terapias más recientes, como la inmunoterapia o la terapia celular, y mediante radioterapia. La radioterapia consiste en la irradiación del tejido tumoral con radiación ionizante, que permite eliminar dichas células tumores mediante el daño que la radiación produce sobre el ADN mediante la aplicación de radiación en Gray lo cual nos indica la cantidad de energía depositada en los tejidos. En la actualidad, la radioterapia se usa como tratamiento principal o en combinación con cirugía y quimioterapia. El objetivo principal de la radioterapia es dañar selectivamente las células cancerosas mientras se minimiza el daño a las células sanas circundantes. La radioterapia se planifica teniendo en cuenta la radiosensibilidad, la capacidad de reparación, los niveles de oxígeno y la tasa de repoblación del tumor y se administra cuidadosamente para asegurarse de que el tumor reciba la cantidad correcta de radiación, mientras se minimiza el daño a los tejidos sanos circundantes (4,5).

Se creía que esta terapia solo producía efectos citotóxicos en los tumores irradiados, pero con el paso de los años, el médico RH Mole, en una fecha tan temprana como los años 50, identificó que puede existir regresión de las tumoraciones que se encontraban fuera del alcance del foco irradiado, denominando a este suceso “efecto Abscopal” (6).

El efecto Abscopal se define como una disminución del tamaño o eliminación del número de tumoraciones que no fueron expuestas a un tratamiento local. No se ha conseguido explicar este fenómeno, pero se tienen directrices de que su suceso es producido por la estimulación del sistema inmunitario a través de la radioterapia. Existen indicios de que este proceso se produce, por un lado, con la reacción inflamatoria que se produce con la liberación de las citoquinas y por otro con los neoantígenos que se liberan por la destrucción de estas células tumorales. Estos neoantígenos y citoquinas son captadas por las células dendríticas y transportadas a los ganglios linfáticos. Aquí se producen células T CD4+ y T CD8+ reactivas a los tumores con esos antígenos. Estas células van a migrar al resto de tumores no irradiados por la presencia y reconocimiento de sus antígenos. Los macrófagos también son liberados a estas zonas por la liberación de las citoquinas inflamatorias tipo I, destruyendo las células mediante fagocitosis directa. La complicación se encuentra en que en una metástasis avanzada puede que no todos los tumores secundarios compartan el mismo antígeno, impidiendo que suceda el efecto Abscopal (6,7,8).

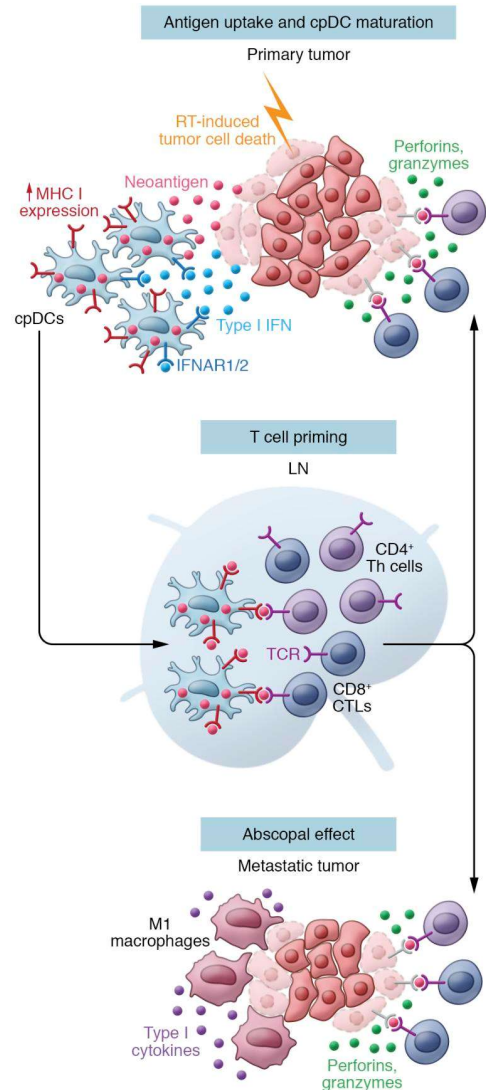


Figura 1: Lippert T.P. El efecto abscopal: una sensación de daño en el ADN está en el aire, J Clin Invest. 2021; 131(9)

Por otro lado, se descubrió que este efecto no solo sucedía con el uso de la radioterapia, sino que se documentó con otros tratamientos como la crioterapia la cual se basa en el uso del frío que provoca destrucción inmediata y tardía de las células, y con la terapia fotodinámica que consiste en la administración de un medicamento fotosensibilizante que se activa con luz (laser, LED...) que produce radicales de oxígeno citotóxicos produciendo la destrucción de esas células (9,5).

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En el año 2020 se diagnosticaron cerca de 18.1 millones de casos nuevos y se previene que esto aumenta hasta los 28 millones en el 2040, aumentando casi un 50% en 20 años. A nivel estatal se estimaba un número de 279.260 nuevos casos, llegando alcanzar en el 2040 los 341.000 casos. Al igual que la incidencia, la mortalidad se va encontrar con un crecimiento directamente proporcional a esta, esto puede estar influido por los avances en la detección precoz de la enfermedad, lo que nos proporcionará mayor incidencia, pero menor mortalidad debido a una mayor probabilidad de supervivencia en inicios tempranos del cáncer con los avances de los últimos años en la prevención primaria y secundaria. Con la prevención primaria evitaríamos la aparición de la enfermedad, a día de hoy a pesar de la educación de la salud que se realiza no conseguimos controlar la enfermedad a este nivel, por eso es tan importante los distintos tipos de tratamiento del cáncer, en concreto la radioterapia favoreciendo el efecto abscopal (2,3).

Este aumento de incidencia nos indica que es una enfermedad que va influir durante muchos años en la salud de la población, por lo que es de gran importancia su investigación para detener el número de muertes producidas por esta. Se ha avanzado mucho conforme al tratamiento del cáncer, pero su mayor eficacia de erradicación es en los estadios iniciales, cuando se desarrolla hasta producir metástasis en diferentes órganos no se tiene una gran esperanza de vida, es aquí donde entra el efecto abscopal, ya que es una gran herramienta ante esta diseminación, reduciendo el tamaño de las tumoraciones o llegando a hacerlas desaparecer. Por lo que la radioterapia asociada con la inmunoterapia sería una gran oportunidad de supervivencia, además de que su estudio nos ayuda a comprender mejor cómo funciona el sistema inmunitario y cómo podemos aprovecharlo tanto para el tratamiento del cáncer como para otras enfermedades.

Por lo tanto, el estudio del efecto abscopal es la mejor arma para reducir la mortalidad de pacientes con cáncer, sobre todo en etapas avanzadas.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Relacionar el aumento de la respuesta abscopal con la asociación de la inmunoterapia a la radioterapia.

Objetivos secundarios:

- Analizar cómo afectan los inhibidores de puntos de control inmunológicos en el cáncer.
- Analizar cómo afecta el fraccionamiento de la radioterapia con la aparición del efecto abscopal.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica con una amplia búsqueda sobre el efecto abscopal con la finalidad de obtener una clara información de los objetivos a desarrollar. La búsqueda sistemática se realizó entre septiembre y abril de 2024 a través de distintos sitios web como PubMed y Dialnet entre otros.

Las palabras clave que se utilizaron son las siguientes: Regression abscopal, immunotherapy, radiotherapy o checkpoint inhibitor.

Como criterios de inclusión de la búsqueda he utilizado principalmente: texto completo gratis y que se hayan publicado en los últimos 5 años para tener los artículos más actualizados. Por lo que los criterios de exclusión son que no sea de acceso gratis.

En esta tabla se han recopilado los siguientes datos y se han seleccionado la información más relevante según los objetivos del proyecto.

BUSCADOR	FECHA BUSQUEDA	ECUACIÓN	FILTROS
PubMed	29/09/2023	“Radiotherapy” AND “regression abscopal” NOT “immunotherapy”	Texto completo gratis < 5 años
PubMed	28/01/24	“Radiotherapy” AND “immunotherapy” AND “regression” AND “Abscopal”	< 5 años Texto completo
PubMed	03/02/24	“Regression abscopal” AND “checkpoint inhibitor”	< 5 años Texto completo
Dialnet	03/02/24	“Tratamiento cáncer” AND “inmunoterapia” AND “radioterapia”	Acceso completo 2020-2029
PubMed	16/02/24	“Radiotherapy” AND “anti-PD-1” AND “abscopal”	<5 años Texto completo
Taylor and Francis Online	29/09/23	“Abscopal” AND “regression” AND “immunotherapy” AND “radiotherapy”	Acceso completo < 5 años

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda Fuente: elaboración propia

Para el filtrado de búsqueda se siguió la metodología PRISMA. Esta consiste en el uso de un enfoque sistemático para la realización de la revisión sistemática, pretende mejorar la calidad de la revisión elaborando un protocolo detallado, identificación de estudios relevantes y una evaluación crítica de los estudios incluidos en esta revisión. El protocolo consiste en la eliminación de artículos a través de los filtros de los propios sitios web, buscar duplicados a través de herramientas externas (en este caso mediante el uso de RefWorks). Tras filtrar los documentos se realiza la lectura de título y resumen de esos 253 artículos y descartamos los que no correspondan a nuestros objetivos, por último, nos leemos en profundidad los 47 artículos restantes y nos quedamos con los 11 artículos utilizados en esta revisión bibliográfica. Lo anterior explicado se puede observar a través del diagrama en el siguiente apartado (10).

5. RESULTADOS

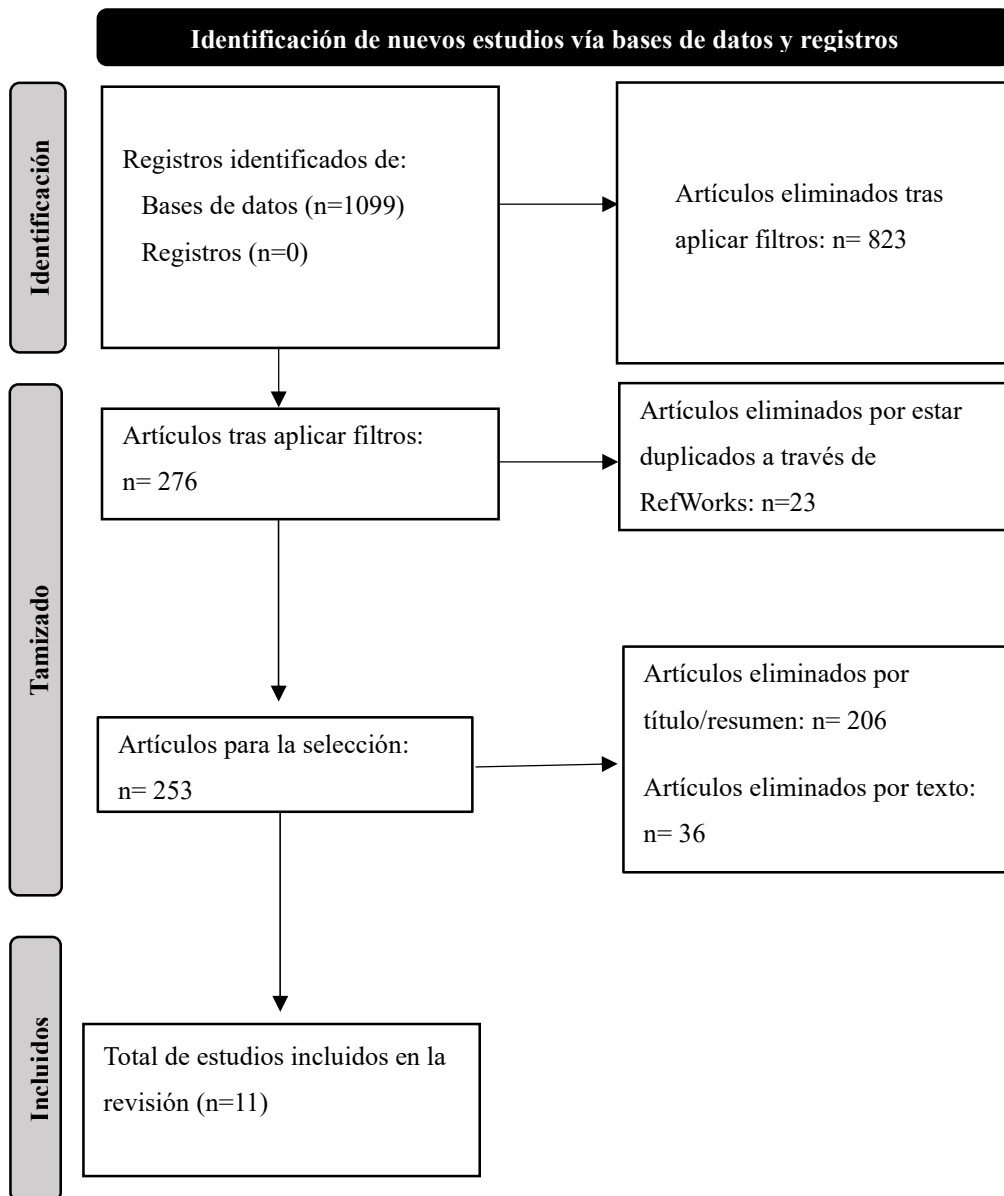


Figura 2: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

BUSCADOR	RESULTADOS CON FILTRO
Pubmed	174
Dialnet	21
Taylor and Francis Online	81
	TOTAL= 276

Tabla 2. Resultados según buscador Fuente: elaboración propia

TÍTULO	AUTORES Y AÑO PUBLICACIÓN	OBJETIVO	RESULTADOS PRINCIPALES
Modelo experimental para el efecto abscopal mediado por irradiación y factores que influyen en este efecto.	K. Baba et al (2020)	Aclarar los factores que influyen en el efecto abscopal	Los principales hallazgos: el efecto abscopal está condicionado por el volumen del tumor irradiado, el tratamiento con anti-PD1 el cual potencia este fenómeno. La asociación de la radioterapia (RT) y la inmunoterapia aumenta este efecto según el volumen del tumor irradiado y la dosis de radiación.
El efecto abscopal del anti-CD95 y la radioterapia en el melanoma	J. Xu et al (2023)	Investigar el efecto de los agonistas CD95 en combinación con RT para estimular el efecto abscopal	Esta combinación redujo el crecimiento de los tumores, tanto los irradiados como los distantes, aunque no se demostró que la respuesta inmunitaria fuera específica de las células cancerígenas.
El efecto abscopal: inducción de inmunogenicidad en el tratamiento de metástasis cerebrales secundarias a cáncer de pulmón y melanoma	J.A. Tracz et al (2023)	Identificar que modalidad de la radiación y combinación de inmunoterapia puede provocar el efecto abscopal	La sinergia entre inmunoterapia y RT describieron una mayor respuesta tumoral dentro y fuera del campo irradiado, además de una respuesta abscopal más duradera.

El efecto abscopal: una revisión de los avances clínicos y preclínicos	J.R. Janopaul-Naylor (2021)	Resumir los mecanismos que se encuentran detrás de los efectos inmunoestimulantes de la radiación y como estos se potencian con la inmunoterapia	Los resultados con mejor pronóstico fueron a través de tratamientos de RT con inmunoterapia. A pesar de conocer esto, sigue siendo objetivo de investigación la secuenciación, dosificación y tolerabilidad óptima con los diferentes inhibidores de puntos de control.
Irradiación de dosis alta versus baja para la reprogramación inmune tumoral	M. Ochoa et al (2020)	Justificar una agenda de investigación clínica para perfeccionar la práctica clínica basada en RT e inmunoterapia	La radiación a dosis bajas asociado a la inmunoterapia reduce la actividad de macrófagos, entrena los monocitos, permite la localización de células T y aumenta la capacidad de destrucción de estas células.
La inmunología contra el cáncer	R. Pineda et al (2020)	Tener una visión general de la incidencia del cáncer, características de las células malignas, tipos de tratamiento inmunológico y la inmunoterapia como herramienta contra el cáncer.	El sistema inmunitario tiene un papel de inmuno-vigilancia. Por otro lado, para el tratamiento contra el cáncer, nos proporciona un efecto selectivo sobre las células tumorales y una baja toxicidad al contrario que sus alternativas como la radioterapia y quimioterapia.
Inmunoterapia	G. Naval et al. (2020)	Ofrecer información sobre tipos de inmunoterapia y función de esta en los distintos tipos de cáncer.	Nos encontramos con inhibidores de puntos de control entre otro tipo de tratamientos, en este caso es muy importante para su eficacia que las células tumorales tengan un número amplio de proteínas. Se debe tener en cuenta que en distintos tumores puede haber antígenos diferentes.

Fraccionamiento óptimo de la radiación para combinar el bloqueo de PD-1	F. Teng et al. (2023)	Investigar la radiación fraccionada para maximizar la inmunidad durante la terapia combinada	Las fracciones de 8 Gy desencadenaron inmunidad local y una liberación de antígeno inmunogénico. La radiación puede actuar como adyuvante inmunológico y aumentar su beneficio al asociarse con la inmunoterapia.
Eficacia del uso amplio de radioterapia hipofraccionada combinada en una cohorte de pacientes con melanoma tratados con monoterapia anti-PD-1	P. Saiag et al. (2022)	Analizar como el uso de la radioterapia hipofraccionada combinada con anti-PD-1 produjo respuestas completas por el organismo	La sinergia entre anti-PD-1 y RT hipofraccionada puede ser producto de la liberación de antígenos tumorales después de la radiación, estimulando la respuesta antitumoral por el sistema inmunitario.
Efecto abscopal después de la radioterapia paliativa de cinco fracciones en metástasis óseas y ganglionares del cáncer de mama luminal B: informe de un caso e implicaciones clínicas de la radioterapia paliativa	T. Hyun et al. (2021)	Reporte de un caso y proponer otras formas de aumentar la aparición del efecto abscopal.	Los factores que van a variar la aparición del efecto abscopal son la dosis y fracción de la radioterapia, sitio irradiado y el momento del uso de la inmunoterapia con respecto a la radioterapia.
El MAb α -PD-L1 mejora el efecto abscopal de la radiación hipofraccionada al atenuar la expresión de Pd-L1 e inducir la infiltración de células T CD8 +	H. Wang et al. (2018)	Investigar una combinación entre radioterapia y anticuerpos monoclonales en tumores locales y el efecto abscopal	La radioterapia produce un control local y a su vez la inmunoterapia reactiva las células T y al sistema inmunológico. Para que la radioterapia a su vez ofrezca un efecto a distancia se observó que con un hipofraccionamiento podemos conseguir esto.

Tabla 3. Artículos seleccionados Fuente: elaboración propia

OBJETIVO 1: Relacionar el aumento de la respuesta Abscopal con la asociación de la inmunoterapia a la radioterapia.

La radioterapia (RT) es uno de los tratamientos principales para el cáncer reduciendo el tamaño del tumor irradiado y produciendo en algunos casos el llamado efecto abscopal. En un ensayo de K. Baba et al. tenían como objetivo “explicar los efectos del bloqueo de PD1 e identificar otros factores que afectan la inducción abscopal en la radioterapia”. En este ensayo se inyectaron células cancerígenas en ratones en dos sitios diferentes y se radiaron solo una de las zonas. Se observó que el volumen del tumor no irradiado afectaba con la proporción de regresión, es decir, cuanto mayor volumen tuviese el tumor lejano, el efecto abscopal era mucho más efectivo (11).

Por otro lado, también pretendían estudiar cómo se comportaba con la administración de anticuerpos anti-PD1 utilizando 4 grupos: un grupo de control sin tratamiento, un segundo irradiado, un tercero a tratamiento con inmunoterapia y un cuarto con radioterapia e inmunoterapia. Se observó como la radioterapia asociada a la inmunoterapia reducían significativamente el tamaño tumoral con respecto con los tumores de control, además de un aumento del efecto abscopal en comparación al grupo 2 y 3. Por lo que llegaron a la conclusión de que para que el efecto Abscopal tuviese el mayor efecto posible, debe ir acompañado de inmunoterapia y es mucho más efectivo en tumores de mayor volumen (11).

Nos encontramos también con el ensayo de J. Xu et al, donde investigan el efecto de la inmunoterapia con anti-CD95 asociado a la radioterapia en melanoma metastásico. Según los resultados del estudio se observó que los anticuerpos por sí solos no produjeron efectos eficaces. Sin embargo, se descubrió que aumentaban la eficacia de la radiación y de la regresión de tumores secundarios. En los ratones que recibieron el tratamiento combinado (inmunoterapia y radioterapia) se observó en distintos tipos de células una reducción muy significativa a partir del día 6 de tratamiento. Luego se extirparon los tumores y estudiaron la presencia de células T CD8+ y células dendríticas, las cuales estaban aumentadas en los grupos que recibieron el tratamiento sinérgico (12).

Tras observar en los ensayos que la asociación era beneficiosa, se deben tener en cuenta otros factores como los posibles efectos adverso que esta asociación puede provocar en los pacientes. No está muy claro que la asociación produzca toxicidades mayores o más frecuentes que cuando se asocian con la radioterapia sola. De forma general, la radioterapia tiene mayor riesgo de radionecrosis cuanta mayor sea la dosis, en un periodo corto de tiempo y en un mayor número

de sesiones. Según la revisión sistemática de Jovanna A. Tracz et al. existe una falta de congruencia a la incidencia de la radionecrosis asociando diferentes tratamientos, por diferencias histológicas tumorales, dosis de radiación, tamaño de las lesiones etc. Por lo que es necesaria mayor investigación para determinar que síntomas son debidos a la asociación de la radioterapia con la inmunoterapia (13).

Por otro lado, en un estudio de Wei et al. se observó que el orden de la terapia influía en los resultados. La administración de anti-PD1 después de la radioterapia nos produjo potentes respuestas abscoales, en cambio cuando se administró antes de la radiación, los linfocitos T se hicieron radiosensibles y provocó su destrucción con la posterior radioterapia. (14)

En estos casos, el objetivo de la radioterapia no es la destrucción del tumor principal, sino como agente de programación inmune. (15)

OBJETIVO 2. Analizar cómo afectan los inhibidores de puntos de control inmunológicos en el cáncer

La inmunoterapia puede ser pasiva (con administración de anticuerpos) y activa (estimulando el sistema inmune) la cual se divide en específica e inespecífica. Los inhibidores de puntos de control son considerados inmunoterapia pasiva al igual que las citoquinas. Los inhibidores de puntos de control son los llamados anticuerpos, su objetivo es encontrar antígenos de las células cancerosas, unirse, marcarlos y luego liberar sustancia tóxica en las células. El marcarlas facilita al sistema inmunitario encontrarlas y destruirlas (16).

Los puntos de control tienen como función impedir que la respuesta inmunitaria del organismo sea demasiado grande y acabe destruyendo las células sanas del cuerpo. Cuando las proteínas de los puntos de control se unen, producen una respuesta de inactividad, impidiendo que le lleguen señales de ataque a las células T contra las células cancerosas. Por lo que, para impedir que estas proteínas se unan, se administran inhibidores de puntos de control inmunitario, llegándole la señal de ataque a las células T (13).

Las proteínas PD-1 (de las células T) y las PD-L1 (de las células tumorales) se unen entre sí, impidiendo que la célula T destruya la célula tumoral. Para impedir esto, se utilizan anticuerpos contra PD-1 o PD-L1. Según la cantidad de PD-L1 que encontremos en las células cancerosas, nos va indicar si será beneficioso el uso de inmunoterapia. Si esas células tienen en gran cantidad de

estas proteínas significa que pueden desactivar a las células T y así no atacar a estas células. Recomendándose el uso de inmunoterapia para evitar el freno a las células T, liberándose y atacando a los tumores (17).

Según la revisión sistemática de Jovanna A. Tracz et al. encontraron que la asociación de la radioterapia con la inmunoterapia producía una mayor respuesta al tratamiento, tanto dentro como fuera del área irradiada en los pacientes que eran irradiados, contra los que no lo eran (13).

OBJETIVO 3: Analizar cómo afecta el fraccionamiento de la radioterapia con la aparición del efecto abscopal.

Nos encontramos con el fraccionamiento convencional, en el cual se administran bajas dosis de radioterapia en un número amplio de semanas. En contraposición se encuentra la radioterapia hipofraccionada, consiste en la administración de altas dosis en un número reducido de sesiones. A la hora de asociar la radioterapia con la inmunoterapia, el fraccionamiento convencional no es beneficioso, ya que la radiación produce un agotamiento de las células T. Por otro lado el hipofraccionamiento no lo produce, pudiendo seguir atacando a las células malignas que se encuentran en el organismo, por lo que se produce un aumento de la probabilidad de aparición del efecto abscopal. Además, si las células T se encuentran agotadas, por mucho que las estimules con inmunoterapia no vamos conseguir el efecto deseado, por lo que la inmunoterapia debe ir asociada a radioterapia hipofraccionada para aumentar la posibilidad del efecto abscopal (18).

Según los estudios revisados, el fraccionamiento adecuado de la radiación para un mayor beneficio con la sinergia de la inmunoterapia, se encuentra en controversia. Según la teoría, las dosis de radiación altas tienen mayor probabilidad de causar la muerte de células cancerígenas más rápido, activar las citoquinas inflamatorias y de producir un mayor daño vascular. En el ensayo de F. Teng et al, se observó que la radioterapia hipofraccionada 8Gy x 3f fue la más beneficiosa por su mayor inmunidad antitumoral. Esta asociada a inmunoterapia, produjo un buen control del tumor irradiado y efectos abscopales. Tanto la radioterapia fraccionada convencional (2Gy x 15f) como una única dosis de 20Gy x 1f no estimularon el sistema inmunológico, por lo que no apareció este fenómeno en los ratones (18).

Según el estudio retrospectivo de P. Saiag et al. se observó que la administración de fracciones mayores o iguales a 6 Gy favorece la activación del sistema inmunológico y aumenta la eficacia de la inmunoterapia. Las radiaciones hipofragmentadas 8Gy x 3f aumentaron la producción de interferón intrínseco tipo 1, lo que produjo una activación de las células dendríticas, esenciales para preparar a las células T CD8+. A pesar de que no se determinó la dosis óptima para cada tipo de cáncer, en este estudio se observó a rasgos generales, que a dosis mayores en menores sesiones se asociaba a una mayor aparición del efecto abscopal (19).

Vanpoulli-box et al. explicó que mediante un aumento de dosis ($\geq 6-8$ Gy) y una reducción del ciclo ($\leq 3-5$ fracciones) se asocia con la activación del interferón intrínseco tipo 1, pudiendo ser la mejor opción de tratamiento. Aunque existen diferentes esquemas de dosis y fraccionamiento, se cree que cuanto más corto el ciclo, mayor probabilidad de un efecto Abscopal óptimo, además de producir mayor comodidad a los pacientes. Por otro lado, las fracciones cortas producen menor tiempo de agotamiento linfocitario, con una recuperación de ellos más rápida. Lambin et al. propusieron una radioterapia ahorradora de linfocitos, es decir, el menor hipofraccionamiento posible (20).

En el ensayo clínico de H. Wang et al. se demostró con la radioterapia fraccionada con inmunoterapia produjo una respuesta inmune sistémica, mientras que la radioterapia en dosis única no. Los grupos que recibieron la radioterapia hipofraccionada reprodujeron una reducción del tamaño del tumor no irradiado, mientras que en los que recibieron dosis única no se observó ningún cambio en el volumen del tumor. Este estudio nos demostró que la radiación hipofragmentada regula positivamente la expresión PD-L1, tanto en tumores irradiados o no irradiados, por lo que este tipo de RT es una buena estrategia de asociación con la inmunoterapia para la aparición del efecto abscopal. Nos evidencia como el esquema de dosis es un factor vital para la aparición de este efecto (21).

6. DISCUSIÓN

Según los ensayos y artículos revisados nos encontramos con que, para que aparezca el efecto abscopal, es necesario la radioterapia como tratamiento. Pero que determinadas terapias como la inmunoterapia aumentaban la probabilidad de que apareciese este fenómeno y fuese lo más efectivo hasta lo ahora conocido.

A través de los artículos seleccionados podemos deducir que la radioterapia por si sola puede o no producir regresión de los tumores no irradiados. Uno de los determinantes de que este efecto sea lo más óptimo posible es el volumen del tumor distante. Cuanto mayor sea el tamaño de este, más probabilidades hay de que aparezca el efecto abscopal.

Por otro lado, según los ensayos encontrados, se pudo determinar que el efecto abscopal también se encuentra influenciado por la dosis y el fraccionamiento de la radioterapia. La radioterapia con fraccionamiento convencional produce una reducción del volumen tumoral más rápido. Por otro lado, se determinó que asociado a la inmunoterapia no producía ningún tipo de beneficio, ya que al tener un número alto de sesiones se agotan los linfocitos T y el sistema inmunitario no va a reaccionar. Se pueden encontrar distintos tipos de fraccionamiento dentro de la radioterapia como los de dosis única, es decir, sin fraccionamiento, pero no se llega a producir una reacción sistémica, por lo que no aumentan las probabilidades de la aparición de este fenómeno. En definitiva, para que la asociación de la inmunoterapia con la radioterapia produzca el efecto abscopal, este último se debe administrar dosis altas en un número reducido de sesiones, en fracciones mayores o iguales a 6 Gy, la llamada radiación hipofraccionada o ahorradora de linfocitos.

La inmunoterapia pasiva o anticuerpos tienen como objetivo marcar las células tumorales y hacer que el propio sistema inmune del paciente las destruya. Para determinar si la inmunoterapia podría funcionar nos tenemos que fijar en el número de proteínas de las células cancerosas como las PD-L1. Estas proteínas cuando se encuentran en valores altos llegan a desactivar las células T del organismo, impidiendo que el propio organismo ataque a las células tumorales. En estos casos el sistema inmunitario necesita ayuda para poder atacarlas, es decir, un tratamiento con anticuerpos inhibidores de los puntos de control, en el caso anterior mencionado con los anticuerpos antiPD-L1.

Tras determinar que la inmunoterapia beneficiaba la regresión de tumores no irradiados, era importante averiguar si la alteración del orden de los tratamientos influenciaba en el resultado. Se observó que la radioterapia después de los anticuerpos producía una destrucción de los linfocitos T, por lo que se recomienda la administración de la inmunoterapia después de la radioterapia.

Pero a pesar de saber que esta sinergia favorece el efecto abscopal debemos tener en cuenta distintos factores ya mencionados y las posibles toxicidades que pueden aparecer. A través de la revisión bibliográfica no se aclara si la sinergia de la inmunoterapia y radioterapia produce mayor o menor toxicidad que la propia radioterapia. Lo que se conoce hasta ahora es que existe un mayor riesgo de radionecrosis con una dosis alta y un número amplio de sesiones.

7. CONCLUSIONES

Para concluir, podemos determinar a través de la lectura y estudio de los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica, que el efecto abscopal es un fenómeno que, aún que no se puede inducir siempre que se requiera, sabemos que existen distintos factores que pueden ayudar a aumentar las probabilidades de que este aparezca. Entre ellos tenemos que la radioterapia se debe administrar en forma hipofraccionada y asociada a inmunoterapia, siendo esta administrada después de la radioterapia para no producir un agotamiento mayor en los linfocitos T. A pesar de que esta asociación nos beneficia, también debemos tener en cuenta la cantidad de proteínas en las células tumorales para saber si la inmunoterapia va a producir algún tipo de beneficio o no.

Por lo tanto, la radioterapia asociada a los inhibidores de puntos de control en pacientes con cáncer y metástasis, es la terapia de elección por sus probabilidades de producir el efecto abscopal. Esto no significa que este fenómeno sea entendido a día de hoy, por lo que se deben aumentar los estudios para poder inducirlo cuando que se requiera.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Puente J, Velasco G. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 16 dic 2019. ¿Qué es el cáncer y como se desarrolla? [consultado: 20 Oct 2023]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- 2- Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: SEOM; 2023. Las cifras del cáncer en España 2023 [consultado 20 Oct 2023] Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- 3- Munch J. La radiación puede mejorar la inmunoterapia para los tumores sólidos [Internet]. Texas: Centro Oncológico MD Anderson; 2017 [consultado: 23 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/enero-2017/la-radiacion-puede-mejorar-la-inmunoterapia-para-los-tumores-sol.html>
- 4- Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. Madrid: AECC; 2021 [consultado 23 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/preparacion-tratamiento-contra-cancer/opciones-tratamiento>
- 5- Lilley J, Murray LJ. Radioterapia: aspectos técnicos. Life Sci [Internet] 2023 [consultado 20 Dec 2023]; 51(1):11-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2022.10.003>
- 6- Demaría S, Formenti SC. El efecto abscopal 67 años después: de una historia secundaria al centro del escenario. BIR [Internet]. 2020 [consultado 20 Oct 2023]; 93(1109). Disponible en: <https://doi.org/10.1259/bjr.20200042>
- 7- Instituto Nacional del Cáncer [Internet] NCI. 2011 [consultado 20 Oct 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/efecto-abscopal>
- 8- Lippert TP, Greenberg RA. The abscopal effect: a sense of DNA damage is in the air. J Clin Invest [Internet]. 2021 [consultado 29 Sept 2023]; 131(9). Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci148274>
- 9- Graña-López L, Pérez-Ramos T, Villares A, Vázquez-Caruncho M. Tratamiento con crioblación de lesiones de mama: nuestra experiencia. Elsevier [Internet]. 2022 [consultado 20 Dic 2023]; 64(1):49-53. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-tratamiento-con-crioblacion-lesiones-mama-S0033833821001739>

- 10- PRISMA statement [Internet]. PRISMA statement; 2020 [consultado 18 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/>
- 11- Baba K, Nomura M, Ohashi S, Hiratsuka T, Nakai Y, Saito T, et al. Experimental model for the irradiation-mediated abscopal effect and factors influencing this effect. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2020 [consultado 28 Ene 2024]; 10(2):440-453. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7061743/>
- 12- Xu J, He J, He J, He Y, Zhang D, Kong R, et al. The abscopal effect of anti-CD95 and radiotherapy in melanoma. *Discov Oncol* [Internet]. 2023 [consultado 3 Feb 2024]; 14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00682-7>
- 13- Tracz JA, Donnelly BM, Ngu S, Vojnic M, Wernicke AG, D'Amico RS. The abscopal effect: inducing immunogenicity in the treatment of brain metastases secondary to lung cancer and melanoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2023 [consultado 28 En 2024]; 163(1):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04312-8>
- 14- Janopaul-Naylor JR, Shen Y, Qian DC, Buchwald ZS. The abscopal effect: A review of pre-clinical and clinical advances. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [consultado 29 Sept 2023]; 22(20):11061. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222011061>
- 15- Ochoa de Olza M, Bourhis J, Irving M, Coukos G, Herrera FG. High versus low dose irradiation for tumor immune reprogramming. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2020 [consultado 28 Ene 2024]; 65:268–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.001>
- 16- Romero MT. La inmunología contra el cáncer. *NPunto* [Internet]. 2020 [consultado 16 Feb 2024]; 3(22). Disponible en: <https://orcid.org/0000-0002-5408-6263>
- 17- Leukemia and Lymphoma Society. [Internet]. New York: LLS; 2020. Inmunoterapia. [consultado 16 Feb 2024]. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9S_SP_Immunotherapy2020.pdf
- 18- Teng F, Yin T, Ju X, Wang Y, Yu J. Optimum fractionation of radiation to combine PD-1 blockade. *MedComm* [Internet]. 2023 [consultado 3 Feb 2024]; 4(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mco2.271>
- 19- Saiag P, Molinier R, Roger A, Boru B, Otmezguine Y, Otz J, et al. Efficacy of large use of combined hypofractionated radiotherapy in a cohort of anti-PD-1 monotherapy-treated melanoma patients. *MDPI* [Internet]. 2022 [consultado 3 Feb 2024]; 14(17):4069. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers14174069>

- 20- Kim TH, Chang JS. Abscopal effect after palliative five-fraction radiation therapy on bone and lymph node metastases from luminal B breast cancer: a case report and clinical implications for palliative radiation therapy. ROJ [Internet]. 2021 [consultado 3 Feb 2024]; 39(2):139–44. Disponible en: <https://doi.org/10.3857/roj.2020.00990>
- 21- Wang H, Lin X, Luo Y, Sun S, Tian X, Sun Y, et al. α -PD-L1 mAb enhances the abscopal effect of hypo-fractionated radiation by attenuating PD-L1 expression and inducing CD8⁺T-cell infiltration. Immunotherapy [Internet]. 2019 [consultado 16 Feb 2024]; 11(2):101–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2018-0049>