

Mesto imunoterapije pri zdravljenju raka

Role of immunotherapy in cancer treatment

Grašič Kuhar Cvetka

Korespondenca: doc.dr. Cvetka Grašič Kuhar,
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana,
E-mail: cgrasic@onko-i.si
Poslano / Recieved: 05.11.2017
Sprejeto / Accepted: 23.11.2017

IZVLEČEK

Začetni poskusi zdravljenja z imunoterapijo segajo v leto 1893. Skoraj stoletje kasneje pa so bila odobrena prva zdravila, ki jih štejemo med imunoterapijo, kot sta interferon in interleukin. Vlogo imunskega sistema pri raku znanstveniki v zadnjih letih razlagajo s pomočjo protitumorskega imunskega cikla. V prvem koraku tega cikla pride do sproščanja tumorskih antigenov (neoantigenov), ki jih antigen predstavljene celice spoznajo in ujamejo. V drugem koraku jih v bezgavkah predstavijo celicam T. Za aktivacijo in determinacijo celic T v smeri citotoksičnih T-celic je potreben še dodaten stimulacijski signal. Morebitni inhibični signali pa aktivacijo celic T zavirajo oz. preprečujejo čezmerno aktivacijo in avtoimunost. Aktivirane celice T po krvi potujejo v tumor. Tumorsko celico prepoznajo prek T-celičnega receptorja. S tem preide do uničenja tumorske celice. V sami tumorski stromi pa so lahko različni inhibični signali, ki delovanje citotoksičnih celic T onemogočijo. V prispevku so predstavljeni možni načini vplivanja na protitumorski imunski cikel in trenutno registrirana zdravila s področja imunoterapije.

Ključne besede: imunoterapija, protitumorski imunski cikel, stimulacijski signali, inhibični signali.

ABSTRACT

The immunotherapy era began in 1893. Nearly a hundred years later, the first immunotherapy drugs were approved, for instance interferon and interleukin. The role of the immune system in cancer is best represented by the cancer-immunity cycle. In the first step of the cycle, tumor neo-antigens are released and, subsequently, captured by the antigen-presenting cells. In the second step, neo-antigens are presented to the T-cells in the lymph nodes. But additional co-stimulatory signals are needed for the priming and the activation of T cells. At that level, the potential inhibitory signals inhibit or prevent the hyperactivation of T cells and auto-immunity. The activated T cells migrate through circulation into the tumor tissue. A tumor cell is detected by a T-cell receptor. The result of this process is the so-called T-cell killing. A tumor stroma, however, can present different inhibitory signals that inhibit the function of cytotoxic T cells. The article presents the different ways of influencing the cancer-immunity cycle and the readily-approved immunotherapy drugs.

Keywords: immunotherapy, cancer-immunity cycle, co-stimulatory signals, co-inhibitory signals.

ZGODOVINA IMUNOTERAPIJE

Uporaba imunoterapije pri zdravljenju raka je dosegla razmah v zadnjih letih. Leto 2013 so razglasili kot prodorno leto za imunoterapijo. Prvi poskusi zdravljenja z imunoterapijo pa segajo daleč nazaj v leto 1893. Takrat je ameriški kirurg dr. William B. Coley pri bolniku z inoperabilnim recidivnim rakom na vratu opazil popoln regres tumorja po lokalni okužbi (erizipelu). Po retrospektivni analizi primerov raka v svoji ustanovi je našel še več takšnih bolnikov. Na podlagi tega je pripravil mešanico mrtvih toksinov iz *Streptococcus pyogenes* in *Serratia marcescens* (Coleyev toksin ali mešana bakterijska vakcina) ter ga uporabljal za zdravljenje različnih inoperabilnih rakov (predvsem rakov glave in vratu ter sarkomov) (1). To zdravljenje se je nadaljevalo v različnih centrih v Evropi in Ameriki, vendar so bili uspehi nekonsistentni. Z razvojem radioterapije so leta 1915 ukinili uporabo Coleyevga toksina pri zdravljenju raka, ker rezultati zdravljenja niso bili vedno ponovljivi, poleg tega pa niso poznali mehanizmov delovanja imunoterapije. Med drugo svetovno vojno (1943) so za zdravljenje raka začeli uporabljati

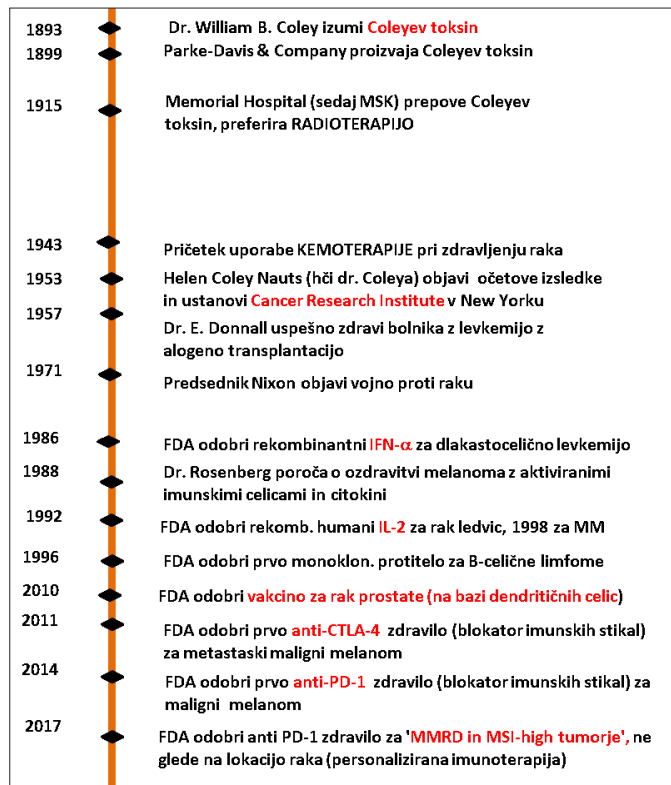
tudi kemoterapijo, ki je doživela pravi razcvet šele po letu 1970. Ves ta čas je bila imunoterapija v zatonu (2). Leta 1953 je Coleyeva hči (Helen Coley Nauts) objavila rezultate zdravljenja očetovih bolnikov, ki so bili zavidljivi (1200 bolnikov, spremljanje do 45 let, 270 kompletna remisija po zdravljenju z mešano bakterijsko vakcino), vendar vseeno ni uspela vzbuditi zanimanja za imunoterapijo pri zdravnikih (1). Leta 1953 je v New Yorku ustanovila neprofitno organizacijo Cancer Research Institute, ki deluje še danes in podpira financiranje raziskav z imunoterapijo. Raziskovanje imunosti pri raku je bilo dolga desetletja prepovedano področje. Kljub blokadi se je zanimanje za imunoterapijo vrnilo leta 1957, ko sta Thomas in Burnet prvič predstavila teorijo imunskega nadzora, vendar tehnično znanje takrat ni moglo manipulirati z limfociti in vitro ter ponuditi dokazov o obstoju tumor specifičnih antigenov in zato je razvoj kar nekaj let zastal (3).

Leta 1976 so odobrili uporabo liofiliziranega bacila BCG (*Mycobacterium bovis*) pri raku mehurja in se še danes uporablja za karcinom in situ ter stadij T1 po transuretralni resekciji (intra-vezikalna aplikacija) (4). Leta 1986 je bil odobren interferon alfa

za zdravljenje dlakastocelične levkemije, kasneje pa še za druge indikacije (maligni melanom, folikularni limfom, Kapošijev sarkom pri AIDS-u, kronični hepatitis B in C ...).

Nato so poročali o vlogi imunskega sistema pri raku ledvic in malignem melanomu (5, 6). Leta 1992 in leta 1998 je bilo za navedena raka odobreno zdravljenje z interleukinom-2, ki je sicer precej toksično, vendar v 20 odstotkih lahko inducira trajne remisije. V letu 2010 je bila odobrena prva vakcina z dendritičnimi celicami za zdravljenje hormonsko rezistentnega raka prostate, leta 2011 pa prvi inhibitor kontrolnih točk (ipilimumab); slika 1 (7, 8).

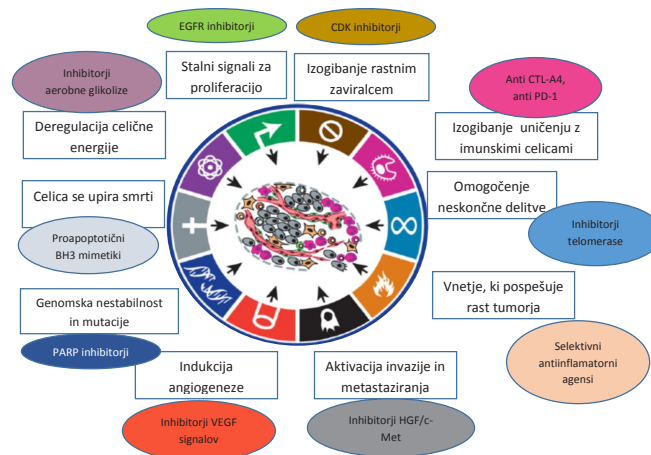
Šele z razjasnitvijo delovanja imunskega sistema in posameznih imunskih celic pri zdravem človeku je bilo možno razumevanje njegove vloge pri raku. Pri raku so pomembne celice naravne imunosti (dendritične celice) in celice pridobljene imunosti (celice T). Pomembno je, da se morajo celice T potem, ko zaključijo imunski odziv, izklopiti, da preprečijo avtoimunost. To dosežejo tako, da izražajo večje število inhibitorjev kontrolnih točk in inducirajo nastanek regulatornih T-celic (Treg), ki izklopijo proliferativno fazo aktiviranega T-celičnega odgovora.



Slika 1. Mejniki v razvoju imunoterapije pri raku. Povzeto po Ventola in sod. (2).

TEMELJNE ZNAČILNOSTI RAKA

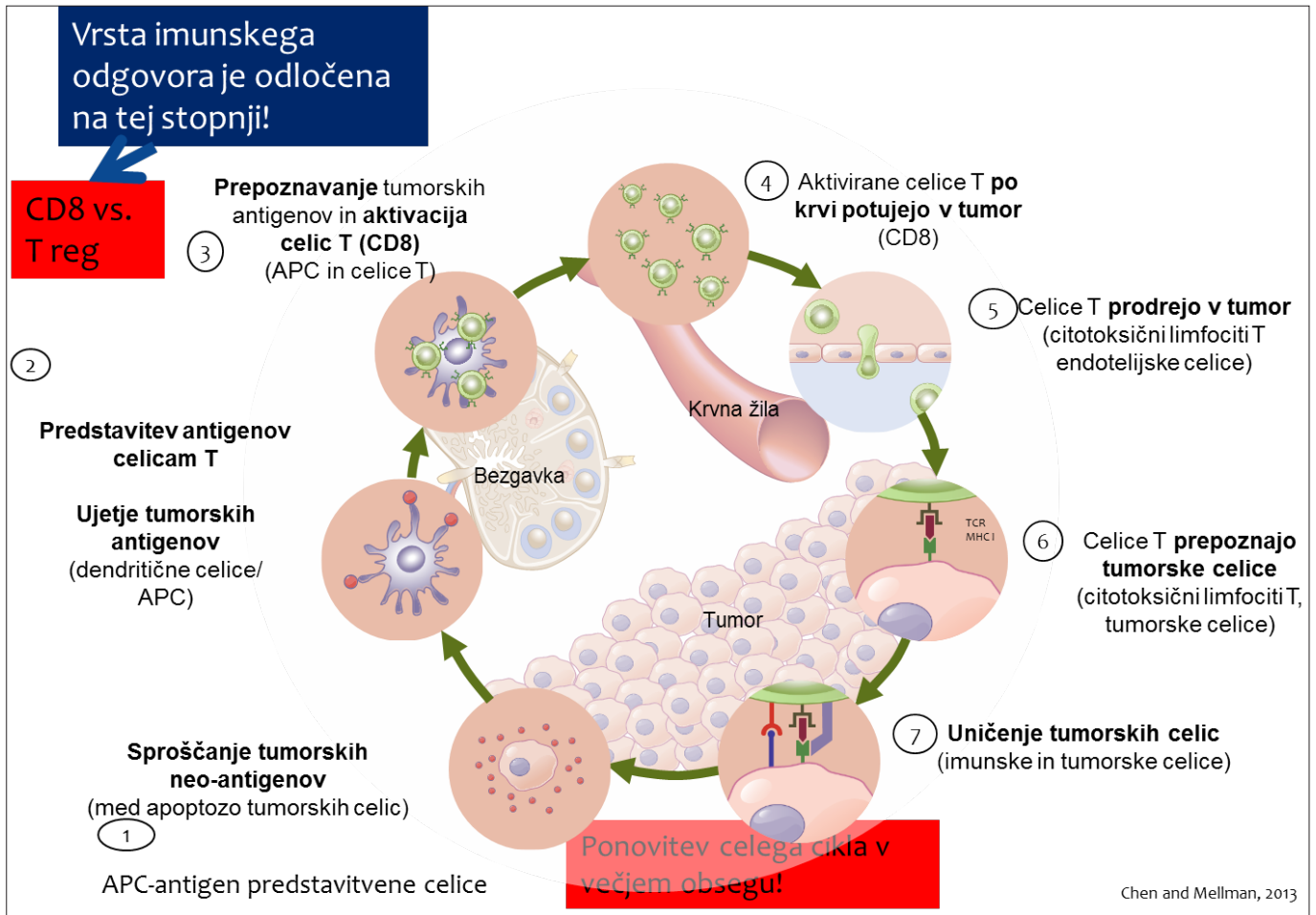
Rak nastane v večstopenjskem procesu, vendar je vsem vrstam raka skupno, da je to zelo kompleksna bolezen, ki ima določene značilnosti. Znanje o tem, katere so temeljne značilnosti raka, je z leti naraščalo. Tako Hanahan in sod. navajajo, da ima rak 10 temeljnih značilnosti (slika 2) in ena od njih je tudi, da se rak izogne uničenju z imunskimi celicami (9).



Slika 2. Novejši koncept potrebnih mehanizmov nastanka raka (oglati okvirčki) in možna tarčna terapija (ovalni okvirčki). Prirejeno po Hanahan in sod. (9).

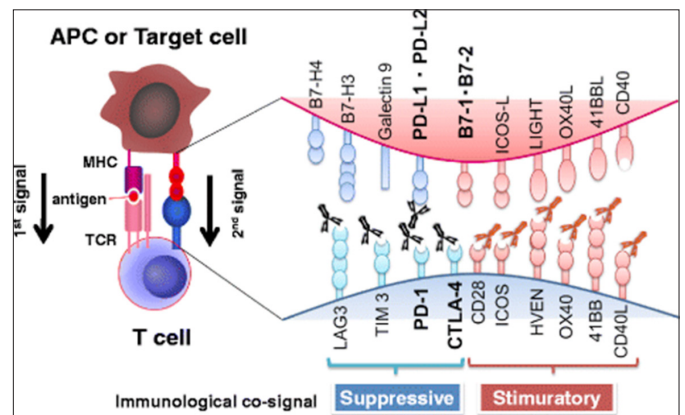
PROTITUMORSKI IMUNSKI CIKEL

Vlogo in razumevanje imunskega sistema pri nastanku raka lahko ponazorimo s t. i. protitumorskim imunskim ciklom (slika 3). Pri raku pride do akumulacije genetskih sprememb in izgube normalnih regulatornih procesov. To povzroči izražanje neoantigenov ali diferenciacijskih genov, ki se izrazijo kot peptidi, vezani na molekule glavnega histokompatibilnega sistema I (MHC I), na površini rakavih celic. S tem se ločijo od normalnih celic in jih prepoznajo CD8+ celice T, ki nastajajo spontano pri bolnikih z rakom. Desetletja so raziskovalci skušali doseči, da bi povzročili nastanek celic T, specifičnih proti rakavemu antigenu. Šele nekaj let je znano, kako imunski sistem učinkovito prepozna in uniči rakave celice. Vse mora potekati učinkovito in natančno regulirano v sosedstvu, kot je predstavljeno v protitumorskem imunskem ciklu (10, 11).



Slika 3. Protitumorski imunski cikel se dogaja na poti med tumorjem, bezgavko in krvožiljem. Pri vsaki točki je opisano, katere celice so udeležene. Cikel se ponavlja. Povzeto po Chen in sod. [11].

Neoantigene iz odmirajočih rakavih celic ali iz črevesnih mikroorganizmov ujamejo dendritične celice in jih preko MHC I in MHC II v bezgavkah predstavijo celicam T. Pri tej predstavitvi sodelujejo še različni spodbujevalni ali zaviralni dejavniki (slika 4). Za aktivacijo celic T sta potrebna dva aktivirajoča signala. Če je aktivacija celic T uspešna, nastanejo specifične efektorske (citotoksične) celice T, ki po krvi potujejo do tumorja in infiltrirajo tumorsko stromo. Prek T-celičnega receptorja in antigena se vežejo na MHC I in nato ubijejo rakavo celico. Tudi tu sodelujejo številni modulatorji, večina je inhibitornih, ki preprečujejo efektorsko delovanje citotoksičnih celic T (slika 4). Če je aktivacija citotoksičnih celic T uspešna, tumorske celice nekrotizirajo in se ob tem sproščajo dodatni tumorski neoantigeni, tako da se lahko poglobi in razširi imunski odgovor na tumor. Pri bolnikih, ki razvijejo klinično zaznaven rak, ta cikel žal ne deluje optimalno. Vzroki so lahko: imunske celice ne zaznajo tumorskih antigenov (tumorske celice postanejo neimunogene), dendritične celice in T-celice obravnavajo tumorske gene kot lastne (ne kot tuje), tako da se tvorijo Treg celice, T-celice neustrezno ali sploh ne infiltrirajo tumorske strome ali pa (najpogostejši vzrok) mikrookolje v tumorju inhibira celice T (10, 11).



Slika 4. Spodbujevalni (stimulatory) ali zaviralni (suppressive) dejavniki (co-signals), ki soodločajo o nadaljnji aktivaciji ali zavori na nivoju antigen predstavitvena celica (APC) - celica T (T-cell), ki poteka v bezgavki oz. na nivoju celica T-tumorska celica (target cell), ki se odvija v tumorskem tkivu. Vir: Slike [12].

Tabela 1. Odobrena nova zdravila s področja imunoterapije (t. i. inhibitorji kontrolnih točk) v Evropi (EMA – Evropska agencija za zdravila) ali ZDA (FDA – Ameriška agencija za zdravila) ter Sloveniji (SLO). MM: maligni melanom; NSCLC: nedrobnocelični pljučni karcinom; SCHNC: ploščatocelični rak glave in vratu; UCC: urotelni karcinom; MMR (mismatch repair) deficiientni: s pomanjkljivim popravljivim mehanizmom za okvare med podvojitvijo DNK; MSI-H: z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo. Povzeto po Haanen in sod. (16).

Zdravilo	Tarča	Indikacija	Odobritev
Ipilimumab	CTLA-4	Metastatski MM Adjuvantno MM stadij III	FDA+EMA+SLO FDA
Nivolumab	PD-1	Metastatski MM 2. linija metastatski NSCLC 2. linija metastatski RCC Ponovljeni/metastatski SCHNC Napreovali rak ledvic Lokalno napreovali/metastatski UCC Klasični Hodgkinov limfom	FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA+EMA FDA+EMA+SLO FDA+EMA FDA+EMA
Pembrolizumab	PD-1	Metastatski MM 2. linija metastatski NSCLC (PD-L1 $\geq 1\%$) 1. linija metastatski NSCLC (PD-L1 $\geq 50\%$) 2. linija NSCLC v komb. pemetr+karboplatin Klasični Hodgkinov limfom Lokalno napreovali/metastatski UCC MSI-H ali MMR deficiientni metastatski raki	FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA+EMA+SLO FDA FDA+EMA+SLO FDA FDA
Atezolizumab	PD-L1	2. linija metastatski NSCLC Lokalno napreovali/metastatski UCC	FDA FDA
Avelumab	PD-L1	Lokalno napreovali/metastatski UCC Metastatski karcinom Merklvih celic	FDA FDA
Durvalumab	PD-L1	Lokalno napreovali/metastatski UCC	FDA
Ipilimumab + nivolumab	CTLA-4, PD-1	Metastatski MM	FDA+EMA

Pri pembrolizumabu je pri zadnji odobreni indikaciji treba poudariti, da se je zgodilo prvič, da je FDA odobrila zdravilo za zdravljenje raka na podlagi značilnosti raka (pomanjkljivi popravljivi mehanizmi (MMR (mismatch repair deficiency)) oz. visokega deleža mikrosatelitne nestabilnosti – (MSI-H: high microsatellite instability) in to ne glede na histološki izvor (oz. organ izvora) raka. Gre za rake, ki so hipermutirani in tako izražajo ogromno neoantigenov, zato jih imunske celice prepoznajo in je imunoterapija učinkovita. Tu gre za personalizirano imunoterapijo. Takšnih rakov je okrog 4 odstotke vseh rakov. Kar pa je zelo pomembno, gre za rake, ki so redki raki ali zanje doslej ni bilo uspešne terapije (rak endometrija, materničnega vratu, želodca, tankega črevesja, sarkom uterusa, holangiokarcinom ...) (17).

Predvidevamo lahko, da bi bilo zdravljenje z vakcinami in terapijo CAR bolj učinkovito, če bi ga kombinirali z inhibitorji

PD-1 in PD-L1. Po drugi strani pa tumorji, ki niso infiltrirani z imenskimi celicami (t. i. hladni tumorji), ne odgovorijo na inhibitorje PD-1 in PD-L1. Trenutno že vemo, da je kombinacija inhibitorjev PD-L1 in PD-1 bolj učinkovita kot monoterapija, vendar ima tudi več in huje izražene neželene učinke.

NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE

Neželeni učinki imunoterapije so drugačni kot pri drugih oblikah sistemske terapije. Ker imunoterapija deluje v smislu ponovnega zagona imunskega cikla in preprečevanja zavor imunskega sistema, so neželeni učinki 'imunsko pogojeni' (13, 17, 18). Gre za različne 'itise' (tabela 2). Najpogostejši neželeni učinki so splošni (utrujenost, gripozno počutje), kožni in gastrointestinalni (predvsem pri ipilimumabu, kjer lahko pride do življenjsko nevarnega kolitisa) ter motnje v delovanju endokrinih žlez.

Tabela 2. Prikaz možnih neželenih učinkov imunoterapije z inhibitorji kontrolnih točk (anti CTLA-4, anti PD-1, anti PD-L1).

Organski sistem	Vrsta neželenega učinka
KOŽA	izpuščaj, pruritus, vitiligo, psoriaza, Steven-Johnsonov sindrom, izpuščaj po zdravljenju s sistemskimi učinki
GASTROINTESTINALNI TRAKT	kolitis, ileitis, gastritis, pankreatitis, celiakija
MIŠICE, SKELET	artritis, mioopatije, dermatomiozitis
ENDOKRINE ŽLEZE	hipotireoza, hipertireoza, insuficienca nadledvične žleze, diabetes, hipofizitis
JETRA	hepatitis
LEDVICE	nefritis
RESPIRATORNI SISTEM	pneumonitis, plevritis, sarkoidozi podobna granulomatoza
OČI	uveitis, konjunktivitis, skletitis, episkleritis, blefaritis, retinitis, horoiditis, orbitalna mioopatija
ŽIVČEVJE	neuropatija, mielopatija, mielitis, encefalitis, meningitis, Guillain-Barre sindrom, miastenija
KARDIOVASKULARNI SISTEM	miokarditis, perikarditis, vaskulitis
HEMATOPOETSKE SISTEM	anemija (aplastična, avtoimunska hemolitična), avtoimunska trombocitopenija

ZAKLJUČEK

Imunoterapija pri raku pomeni spodbujanje oz. ponovni zagon protitumorskega imunskega cikla. Uspešnost doslej registriranih zdravil je 20- do 50-odstotna. Pri tistih, ki odgovorijo, so odgovori lahko dolgotrajni (več let). Žal pri tem kot neželene učinke opazamo različne avtoimunske neželene učinke (kožne, črevesne - driska), endokrine, mišično-skeletne in druge, ki so lahko zelo neprijetni za bolnika.

REFERENCE

- Kienle GS. Fever in cancer treatment: Coley's therapy and epidemiologic observations. *Global Advances in Health and Medicine* 2012; 1(1): 92-100.
- Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current strategies and agents. *P&T* 2017; 42(6): 375-383.
- Burnet FM. Cancer - a biological approach. *Br Med J* 1957; 1:

841-7.

- Morales A, Eideger D, Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1976; 116: 180.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, Leitman S, Chang AE, Vetto JT et al. A new approach to the therapy of cancer based on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2. *Surgery* 1986; 100 (2): 262-72.
- Dutcher JP, Creekmore S, Weiss GR, Margolin K, Markowitz AB, Roper M et al. A phase II study of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1989; 7 (4): 477-85.
- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 3089-94.
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155-64.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011; 144: 646-674.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1-10.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017; 541: 321-330.
- [Http://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1186%2F12929-017-0329-9/MediaObjects/12929_2017_329_Fig1_HTML.gif](http://media.springernature.com/full/springer-static/image/art%3A10.1186%2F12929-017-0329-9/MediaObjects/12929_2017_329_Fig1_HTML.gif), dostop: 8. 10. 2017.
- Ventola CL. Cancer Immunotherapy, Part 2: Efficacy, safety, and other clinical considerations. *P&T* 2017; 42(7): 452-463.
- Prasad V. Immunotherapy: Tisagenlecleucel - the first approved CAR-T-cell therapy: implications for payers and policy makers. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 (v tisku).
- Bach PB, Giralt SA, Saltz LB. FDA Approval of Tisagenlecleucel: Promise and Complexities of a \$475 000 Cancer Drug. *JAMA* 2017 (v tisku).
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv119-iv142.
- Nebot-Bral L, Brandao D, Verlingue L, et al. Hypermutated tumours in the era of immunotherapy: The paradigm of personalised medicine. *European Journal of Cancer* 2017; 84: 290-303.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(18): 2092-99.