

## **Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk in obvladovanje z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov zdravljenja pri bolnikih z rakom**

### **Treatment with immune checkpoint inhibitors and management of immune-related adverse events in cancer patients**

Tomaž Milanez, Janja Ocvirk, Miha Arnol

#### **1. Uvod**

Zmožnost natančnega razlikovanja med organizmu lastnimi in tujimi molekulami je osnovna značilnost imunskega sistema. Celice imunskega sistema in imunski odzivi se med seboj razlikujejo predvsem po efektivnih mehanizmih, s katerimi sprožijo odstranitev tujkov. Ključnega pomena za organizem je, da se vzpostavi ravnovesje med učinkovitim odstranjevanjem tujkov (npr. tumorskih celic) in sočasnim vnetjem, ki je neizogiben del imunskega odziva.

Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) postaja temeljno pri bolnikih z razsejanim rakom in bolnikih z lokaliziranim rakom, kadar lahko pričakujemo da bo zdravljenje z ZINT zmanjšalo tveganje za ponovitev oz. napredovanje bolezni. Osnovni mehanizem delovanja ZINT je zavora signalov, ki zavirajo aktivacijo efektivskih limfocitov T. Kolateralna škoda zdravljenja z ZINT lahko nastane zaradi neravnovesja med zavoro tolerančnih mehanizmov imunskega sistema, ki so nujno potrebni pri zamejitvi vnetnega odziva, in aktivacijo imunskega sistema, potrebno za učinkovito odstranitev tumorskih celic.

Če se ob zdravljenju z ZINT pojavijo znaki in simptomi (npr. driska, težko dihanje, srčno popuščanje, mehurjaste spremembe kože, povišana raven transaminaz in bilirubina), ki so združljivi s poškodbo tkiva in jih povezujemo z vnetnim ali/in avtoimunskim odzivom imunskega sistema (npr. kolitisom, pnevmonitisom, dermatitisom, hepatitisom), govorimo o neželenih dogodkih, povezanih z imunskim odzivom. Če se pojavijo neželeni učinki hujše stopnje (3/4), je poleg prekinitve zdravljenja z ZINT (začasne ali trajne), velikokrat potrebno tudi zdravljenje z imunosupresivi. Kot prvi red imunosupresivnega zdravljenja se v takšnih primerih največkrat priporoča sistemska uporaba kortikosteroidov. Sočasno zdravljenje z imunosupresivi lahko negativno vpliva na učinkovitost protirakavega zdravljenja.

#### **2. Imunski sistem in mehanizmi njegovega delovanja**

Organizem se na tuje molekule, ki niso proizvod njegovega lastnega genoma, odzove takoj z že vnaprej pripravljenimi, evolucijsko starejšimi obrambnimi mehanizmi prirojene naravne odpornosti. Sopomenke za prirojeni imunski odgovor so še neadaptivni, nespecifični oz. konstitucionalni imunski odziv. Nevtrofilci, makrofagi, dendritične celice, eozinofilci, bazofilci ter naravne celice ubijalke so nosilci prirojenih imunskih odzivov.

Limfociti so imunske celice, ki so del pridobljenega, adaptivnega, imunskega specifičnega odziva na tuje molekule. Pomembna značilnost adaptivnega imunskega odziva je ta, da se ob prvem stiku s tujim antigenom poveča število klonov limfocitov, ki so specifični za tujek (primarni imunski odziv). Po ponovnem stiku z enakim antigenom pa se pojavi specifičen in močnejši odziv le v nekaj dneh (sekundarni, anamnestični imunski odziv).

Antigen predstavitvene celice (APC) imajo poleg fagocitoze in uničevanja tujkov ključno vlogo pri predstavitvi predelanih antigenov (znotrajceličnih in zunajceličnih) ter pri aktivaciji specifičnega imunskega odziva. APC (npr. makrofagi, dendritične celice) preko receptorjev poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (MCH I, MCH II) fagocitirane antigene predstavijo naivnim celicam pomagalkam. Predstavitve za organizem tujih antigenov (npr. rakasto spremenjenih celic), vezanih na receptor MCH I, preko receptorjev TCR omogoča diferenciacijo limfocitov T in aktivacijo citotoksičnih limfocitov T (CD8)

ter posledično neposredno in specifično uničenje celic (celični odgovor). Ker je vezava med TCR in MHC razmeroma šibka, jo na citotoksičnih limfocitih T dodatno utrjuje protein CD8.

Tuje proteine, ki so vključeni v receptor MCH II, naivnim celicam pomagalkam (limfocitom T CD4) predstavljajo predvsem APC.

Dendritične celice so zaradi svoje strukture in izjemne zmogljivost predstavljanja predvsem zunajceličnih tujkov (značilnost MCH II) najučinkovitejše APC. Potem ko tujek fagocitirajo in ga v celici razgradijo, se preko MCH II povežejo s TCR in sprožijo aktivacijo naivnih celic pomagalk. Za učinkovito aktivacijo limfocitov T CD4 (klonsko ekspanzijo in diferenciacijo) je nujno potrebno, da APC izrazijo kostimulacijske molekule B7 (CD80/86), ki se vežejo z molekulo CD28 limfocitov T CD4. Naivne celice T CD4 za aktivacijo nujno potrebujejo signal CD28, v nasprotnem primeru gre celica v proces apoptoze. Za učinkovito aktivacijo efektorskih citotoksičnih limfocitov T ali limfocitov B (humoralni odgovor) je nujno potrebno še izločanje citokinov (IL-2), ki okrepijo tako celični kot tudi humoralni odziv. Limfociti T ob aktivaciji izrazijo tudi različne apoptotske molekule, ki sodelujejo kot varnostni signali v primeru, da imunski odziv ni primeren in bi lahko povzročil škodljive vnetne ali avtoimunske odzive. Izražanje receptorja programirane celične smrti (angl. programmed death receptor, PD-1) na aktiviranih limfocitih ter njegova stimulacija z ligandom (PD-L1) lahko povzroči anergijo. Antigen CTLA-4 (angl. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen) ima na površini limfocitov T CD8 in limfocitov T CD4 bistveno večjo afiniteto za vezavo na kostimulacijske molekule B7 na APC kot kostimulacijski receptor CD28. Z vezavo na receptorje B7 deluje APC zaviralno na aktivacijo efektorskih limfocitov T. Anergija je eden izmed treh pglavitnih mehanizmov periferne tolerance, ki preprečujejo nastanek avtoimunosti in prekomernega imunskega odziva.

Če je tujek prepoznan kot znotrajcelična molekula, se celice T pomagalka diferencirajo v celice Th1, ki s pomočjo mediatorjev (npr. IL-2) aktivirajo celični odgovor. Če pa je tujek prepoznan kot zunajcelični antigen, se naivne celice T CD4 s pomočjo citokinov (IL-3, IL-4, IL-10, IL-5) diferencirajo v celice Th1, ki s pomočjo citokinov (IL-3, IL-4, IL-10, IL-5) spodbujajo limfocite B k tvorbi protiteles in dodatno vplivajo na stimulacijo celic (eozinofilcev, bazofilcev), ki sodelujejo pri učinkovanju protiteles.

V primerih da dendritične celice celicam T CD4 predstavljajo preko MCH receptorjev organizmu lastne antigene, se te diferencirajo v regulatorne limfocite T (Treg), ki izločajo tolerogene citokine (IL-10, TGF-beta – angl. transforming growth factor beta). Celice Treg imajo pomembno vlogo pri zaviranju imunskega sistema in vzdrževanju tolerance.

### **3. Zdravljenje raka z zaviralci imunskih nadzornih točk in obvladovanje neželenih dogodkov, povezanih z imunoterapijo**

Temeljni mehanizem delovanja ZINT je zaviranje zaviralnih kostimulacijskih signalov v imunski sinapsi. Monoklonska protitelesa proti receptorjem (PD-1/CTLA-4; npr. pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab/ ipilimumab), ligandu (PD-L1; npr. atezolizumab, avelumab, durvalumab) v imunski sinapsi delujejo zaviralno in povzročajo inhibicijo tolerančnih mehanizmov ter preko receptorjev MCH I neposredno povečajo citotoksično aktivnost limfocitov. Novejša dognanja kažejo, da imajo nekateri malignomi, ki izražajo na svoji membrani proteine MCH II, boljše prognozo.

Pri bolnikih z razsejano rakavo boleznijo lahko zdravljenje z ZINT podaljša preživetje, pri nekaj odstotkih bolnikov pa privede celo do popolne remisije bolezni. Zdravljenje z ZINT se je izkazalo tudi pri nekaterih lokaliziranih rakih kot dopolnilno zdravljenje, katerega cilj je zmanjšati tveganje za ponovitev bolezni.

Posledica zavore tolerančnih mehanizmov imunskega sistema so neželeni učinki zdravljenja z ZINT, ki se klinično kažejo podobno kot avtoimunske oz. vnetne bolezni. Spekter prizadetosti organov, ki jih vzročno povezujemo z neželenimi učinki imunoterapije, je širok in različnih stopenj. Najpogosteje so prizadeti koža, prebavila, endokrine žleze (ščitnica, hipofiza), pljuča. Neželeni učinki se lahko pokažejo tudi kot revmatične bolezni. Neželeni učinki, povezani z imunskim odzivom, se pojavijo pri 70-90 % bolnikov; 10-15 % bolnikov ima neželene učinke hujše stopnje in do 1,3 % bolnikov zaradi njih umre.

Pojavnost kardiotoksičnosti, ki jo povezujemo z ZINT, je do 1 %. Okoli 25 % bolnikov z miokarditisom ima sočasno še znake prizadetosti mišic in pri 10 % lahko pričakujemo znake miastenije gravis. Neželeni učinki imunoterapije se lahko pojavijo še leta po zaključenem zdravljenju z ZINT.

Ukrepanje pri zdravljenju neželenih učinkov, povezanih z imunskim odzivom, temelji na priporočilih strokovnjakov, ki niso podprta z dokazi visoke ravni. Pristop k zdravljenju neželenih učinkov temelji na oceni njihove stopnje, pri nižjih stopnjah zdravljenje z ZINT velikokrat začasno prekinemo, pri višjih stopnjah pa zdravimo simptome in uvedemo imunosupresivno zdravljenje.

Glukokortikoidi (metilprednizolon, prednizon, deksametazon) so s svojim imunosupresivnim učinkom temeljna zdravila, priporočena v prvem redu zdravljenja večine z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov višje stopnje. Zelo pomemben je njihov genomski učinek, pri katerem preko zavrtja prepisovanja gena za IL-2 (tudi IL-1, IL-2, IL-6 in anti TNF- $\alpha$ ) vplivajo na zaviranje aktivacije limfocitov T in B. Glukortikoidi imajo preko zavore različnih kemokinov tudi vpliv na zmanjšanje vnetja. Pulzni odmerki glukortikoidov, ki jih uporabljamo pri zdravljenju neželenih učinkov imunoterapije, kot so npr. kardiotoksičnost in prizadetost centralnega živčnega sistema, delujejo preko ne-genomskega vpliva na celice in imajo hiter imunosupresijski in protivnetni učinek. Zaradi široke imunosupresije je pri zdravljenju z glukortikoidi potrebno upoštevati tudi širok spekter možnih neželenih učinkov zdravila. Pri dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi (več kot tri tedne) nastopi močno zaviranje aktivacije spominskih citotoksičnih limfocitov T. Dolgotrajno zdravljenje z glukortikoidi poveča tveganje za zdravljenje bolnišničnih okužb, zato bolnikom predpisujemo preventivne odmerke antimikrobnih zdravil. Prednizon v odmerku 10 mg dnevno (ali ekvivalent drugih glukortikoidov) naj ne bi vplival na učinkovitost zdravljenja z ZINT.

V drugem redu zdravljenja nekaterih z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov (npr. prizadetosti centralnega živčnega sistema, trombocitopenije) uporabljamo za imunosupresijo tudi intravenske imunoglobuline (IVIg). Večji odmerki protiteles preko različnih imunoloških regulatornih mehanizmov zavrejo tvorbo protiteles in s tem zaviralno vplivajo na tvorbo in učinkovanje avtoprotiteles ter tako neposredno ne vplivajo na celični odziv in ne povečajo tveganja za oportunistične okužbe. IVIg znižajo tudi raven citokinov (TNF- $\alpha$ , IL-1) in metaloproteaz. Pri življenjsko ogrožajočih neželenih dogodkih imunosupresivnemu zdravljenju z glukokortikoidi dodamo tudi invazivne oblike imunosupresivnega zdravljenja, kot je npr. plazmafereza.

Če prvi red zdravljenja z imunskim odzivom povezanih neželenih učinkov višje stopnje ni učinkovit, lahko uporabimo tudi imunosupresive, ki zaviralno delujejo na različne vrste citokinov (protitelo proti TNF- $\alpha$  – infliksimab), protitelo za receptor IL-6 – tocilizumab). Pri nekaterih oblikah zdravljenja neželenih učinkov se priporoča tudi imunosupresivno zdravljenje s monoklonskimi protitelesi proti receptorjem CD20 na limfocitih B (rituksimabom), z alemtuzomambom (monoklonskim protitelesom proti CD52 na limfocitih T in B, ki močno poveča občutljivost za oportunistične okužbe) in z mišjim monoklonskim protitelesom OKT3, ki se veže na T-celični receptorski kompleks CD3 (ta močno poveča občutljivost za oportunistične okužbe). Pri zdravljenju neželenih učinkov, povezanih z imunoterapijo, se priporoča tudi uporaba nekaterih citostatikov (antimetabolitov, kot so metotreksat, azatioprin/merkapturin, mikofenolat mofetil itd.), ki uničujejo limfocite T in B med klonsko ekspanzijo in tudi v mirovanju. Posebna skupina imunosupresivov so kalcinevrinski inhibitorji (ciklosporin, tacrolimus) in sirolimus, ki delujejo zaviralno na prvo fazo aktivacije limfocitov T CD4 (ciklosporin, tacrolimus) in klonsko ekspanzijo limfocitov T ter preprečujejo prehod limfocitov B v plazmatke (sirolimus). Mnogokrat se omenjene skupine zdravil uporabljajo sočasno (pri presaditvi organov). Zaradi sočasnega zaviralnega vpliva na celični in humoralni odgovor bolnike zelo ogrožajo oportunistične okužbe.

Bolniki s presajenim organom imajo zaradi imunosupresivnega zdravljenja večje tveganje za nastanek malignih obolenj kot splošna populacija. Pri bolnikih s presajenim organom, ki imajo maligno obolenje, zdravljenje z ZINT ni kontraindicirano, vendar predstavlja potencialno tveganje za zavrnitev presadka. Cilji zdravljenja so onkološki (npr. podaljšanje življenja) in ne-onkološki (zmanjšanje tveganja za odpoved presajenega organa), izzivi pri zdravljenju takšnih bolnikov so tudi obvladovanje neželenih učinkov imunosupresije ob zdravljenju z ZINT ter prilagajanje zdravljenja. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic so

na voljo že rezultati raziskave faze I (o varnosti) sočasnega zdravljenja z imunosupresivi in ZINT. Ob tem je ključen multidisciplinarni pristop k zdravljenju.

Uvedba zdravljenja z ZINT pri bolnikih z rakom, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje zaradi sistemskih vnetih ali avtoimunskih bolezni, ni kontraindicirano. Pri vodenju in prilagajanju sistemskega zdravljenja takšnih bolnikov je nujen multidisciplinarni pristop.

## Literatura

1. Ihan A. Osnove medicinske imunologije, druga posodobljena izdaja 2022. Medicinska fakulteta. Univerza v Ljubljani.
2. Milanez T, Ocvirk J, Arnol M. Onko-nefrologija – Pristop k obravnavi bolnikov. *Onkologija* 2021; 25 (1).
3. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schultze-Koops H, Choy EH, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 36-43.
4. Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Mathew Jacob B, Massalha I, Yakobson A. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 5218.
5. Axelrod ML, Cook RS, Johnson DB, Balko JM. Biological Consequence of MHC-II Expression by Tumor Cells in Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 2392-2402.
6. Carroll RP, Boyer M, GebSKI V, Hockley B, Johnston JK, Kireta S, Tan H, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1078-1086.