

IMUNOTERAPIJA RAKA PLJUČ – NOV IZZIV

Tomaz Kompan, dr. med.

asist. dr. Karmen Stanič, dr. med.

asist. dr. Martina Vrankar, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Imunoterapija postaja eden od stebrov moderne onkološke terapije, ki določenim bolnikom omogoča boljšo kontrolo bolezni in daljše preživetje.

Za razliko od klasične kemoterapije, ki je usmerjena v zaviranje sintetičnih procesov hitro deljivih celic v različnih fazah celičnega ciklusa, in tarčnih zdravil, ki so usmerjena v blokado signalnih poti, ki uravnavajo rast in širjenje tumorja, poskušamo z imunoterapijo vplivati na imunski sistem oz. ga usmerjati. Imunoterapija lahko služi kot pomoč imunskemu sistemu pri prepoznavanju tumorskih celic kot tujih, lahko stimulira imunski odgovor proti tumorskim celicam ali pa prekine zavoro imunskega sistema, ki tolerira rast tumorja.

Imunoterapija v zdravljenje napredovalega pljučnega raka prinaša mnogo obetov, saj smo s klasično kemoterapijo skoraj že dosegli plato, tarčna zdravila pa so primerna le za manjši delež bolnikov.

MEHANIZEM DELOVANJA IMUNOTERAPIJE

Glede na način delovanja lahko imunoterapijo razdelimo v 4 skupine. Najbolj raziskana je imunoterapija, ki deluje na imunska stikala, imenovana tudi kontrolne točke (ang. immune checkpoints), kot so s citotoksičnimi T-limfociti povezan protein 4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), receptor programirane smrti 1 (ang. programmed death receptor, PD-1) in njegov ligand (ang. programmed death ligand, PD-L1), ki se že uporabljajo v zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka. V fazi kliničnih raziskav pa so še monoklonska protitelesa (v kombinaciji s citostatiki in tarčnimi zdravili), terapevtske vakcine in terapija celične posvojitve.

PD-1 je član družine imunoglobulinov, ki je izražen na površini limfocitov (aktiviranih celic T, regulatornih celic T, celicah B ubijalkah in še nekaterih drugih), deluje pa z zavoro njihove proliferacije in aktivacije. PD-L1 in PD-L2 sta dva liganda za PD-1. PD-L1 je transmembranski glikoprotein, ki je izražen na tumorskih celicah, na antigen prezentirajočih celicah, aktiviranih celicah B in T in endotelijskih celicah ter je glavni mediator imunosupresivnega učinka. Interakcija PD 1 in njegovega liganda PD-L1 ima močan imunosupresivni učinek ter vodi v programirano celično smrt (apoptozo) ali inaktivacijo predhodno že aktiviranih celic T.



ZDRAVLJENJE

V Sloveniji imamo izkušnje pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka le z zaviralci PD-1/PD-L1.

Nivolumab in pembrolizumab sta monoklonski protitelesi, antagonist PD-1, atezolizumab pa je monoklonsko protitelo, antagonist PD-L1, ki po vezavi s PD-1 oz. PD-L1 prepreči inaktivacijo limfocitov T.

Za zdravljenje z zaviralci PD-1 in PD-L1 so primerni le bolniki, pri katerih je z molekularno-genetskimi preiskavami dokazana izraženost receptorja PD-L1 na tumorskih celicah in ki so že bili zdravljeni z eno linijo sistemskega zdravljenja, pa je med ali po tem zdravljenju prišlo do napredovanja bolezni ali pa ga je bilo treba zaradi neželenih učinkov predčasno zaključiti. Zdravljenje poteka v obliki ponavljajočih se intravenskih aplikacij na 2 oz. 3 tedne in traja, dokler ne ugotovimo jasnega progressa ali pride do hudih, neobvladljivih zapletov.

Po podatkih raziskav imunoterapija v drugi liniji zdravljenja podaljša preživetje bolnikov z NDPR za 30 – 50% oz. za 3-4 mesece v primerjavi z kemoterapijo.

OCENJEVANJE UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA

Ocenjevanje odziva na zdravljenje je trenutno zelo zahtevna naloga. Klinični in radiološki odziv na imunoterapijo je bistveno drugačen kot pri klasični sistemski terapiji. Velik delež bolnikov na zdravljenje z imunoterapijo najprej odgovori s povečanjem tumorja, ki pogosto nastane zaradi izrazitega vnetnega odgovora, klinično pa kljub temu opažamo izboljšanje stanja. To stanje imenujemo psevdoprogres.

Standardni kriteriji za oceno odziva solidnih tumorjev (ang. response evaluation criteria in solid tumours, RECIST 1.1.) niso primerni za ocenjevanje učinka imunoterapije. Po njihovi definiciji povečanje tumorja pomeni napredovanje bolezni (PD), kar vodi v spremembo ali prekinitev zdravljenja. Ker gre pri zdravljenju z imunoterapijo lahko za psevdoprogres, bi lahko neupravičeno prekinili zdravljenje.

Posledično so bili leta 2009 objavljeni novi kriteriji za ugotavljanje odziva na imunoterapijo (irRECIST). V grobem je irRECIST osnovan na meritvah sprememb velikosti tumorja in sprememb v številu metastatskih lezij, napredovanje bolezni pa je treba potrditi s ponovnim slikanjem v razmaku vsaj štirih tednov. Kljub temu je natančnost irRECIST za zgodnjo napoved odziva še vedno vprašljiva, zato se o nadaljevanju zdravljenja pogosto odločimo na osnovi kliničnih informacij. Še vedno tudi ni poznan biomarker, s katerim bi lahko z veliko verjetnostjo napovedali, da bo zdravljenje učinkovito.

Raziskave, ki bi lahko natančneje opredelile odgovor na zdravljenje z imunoterapijo, sicer potekajo, vendar jasnih odgovorov za zdaj nimamo.

NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE

Imunska stikala so molekule, vključene v vzdrževanje imunološke homeostaze, ki med drugim pomagajo tudi vzdrževati periferno toleranco do lastnih molekul. Imunska toleranca pa je pomembna pri preprečevanju pretiranega avtoimunskega odgovora tekom življenja. Moteno delovanje imunskih stikal vodi v imunološko neravnovesje in imunske odgovore, ki se kažejo kot avtoimunski/vnetni neželeni učinki ter normalnim tkivom in organom povzročajo škodo. Najpogosteje je prizadeta koža, gastrointestinalni trakt, jetra, pljuča, sluznice in endokrini sistem. To novo vrsto neželenih učinkov so poimenovali imunsko pogojeni neželeni učinki (ang. immune related adverse events, irAE). Pri njihovem zdravljenju so se uveljavila imunska modulirajoča zdravila, kot so kortikosteroidi in antihistaminiki. Na splošno zaviralci PD-1/PD-L1 povzročijo manj neželenih učinkov kot proti CTLA-4 usmerjena zdravila; zabeležili so 7–12 % neželenih učinkov 3. in 4. stopnje.

Med najpogostejšimi neželenimi učinki (> 10 %), ki so jih opažali pri bolnikih zdravljenih z zaviralci PD-1/PD-L1, je bila utrujenost (16–24 %), katere izraženost ni bila povezana z odmerkom. Pri deležu teh bolnikov lahko utrujenost predstavlja le zgodnji simptom hipotiroidizma.

O kožnih spremembah so poročali v 34–39 %. Pogost je bil izpuščaj (19 %), ki je bil običajno makulopapulozen. Pojavljala sta se tudi pruritus (18 %) in vitiligo (10 %). Zdravljenje je bilo uspešno s topikalnimi ali peroralnimi kortikosteroidi in z antihistaminiki, agonisti GABA in antidepresivi.

Driska (12 %) in kolitis sta se pojavila 6 do 8 tednov po začetku zdravljenja, le 1–3 % je bilo 3. in 4. stopnje. V zdravljenju so običajno zadoščali kortikosteroidi, dieta in antidiaroična zdravila (loperamid). Pogosto so poročali tudi o slabosti (11 %) in bolečinah v sklepih (10 %).

Posebno skupino predstavljajo endokrinopatije: hipofizitis, hipotiroidizem, hipertiroidizem, tiroiditis, hipopituitarizem in insuficienca nadledvične žleze. Potrebni so konzultacija z endokrinologom, nadomeščanje hormonov, zdravljenje elektrolitskega neravnovesja in kortikosteroidi.

Jetrna toksičnost se je kazala z asimptomatskim porastom vrednosti AST in ALT (5 %), večinoma 8 do 12 tednov po začetku zdravljenja.

Pri zdravljenju pljučnega raka je še posebej neželena pnevmonitis, ki so ga opisovali pri 10 % bolnikov, pojavljal pa se je 7 do 24 mesecev po začetku terapije.

Večina poročenih neželenih učinkov je bila po izraženosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude, z infuzijo povezane reakcije (preobčutljivostne reakcije in anafilaksija, sindrom sproščanja citokinov). Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov je reverzibilna in obvladljiva s prekinitvami uporabe zdravila, z uporabo kortikosteroidov in/ali s podporno oskrbo.

Pogostost in izraženost neželenih učinkov se pri posebnih skupinah (starostnikih) ni bistveno razlikovala in ni zahtevala prilagoditve odmerka.



ZAKLJUČEK

Imunoterapija predstavlja nov pristop v sistemskem zdravljenju napredovalega pljučnega raka. Prvi rezultati pri zdravljenju napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka so spodbudni. Neželeni učinki tovrstnega zdravljenja se razlikujejo od neželenih učinkov drugih oblik sistemskega zdravljenja. Ocenjevanje odziva na zdravljenje je trenutno zelo zahtevna naloga. Klinični in radiološki odziv na imunoterapijo je bistveno drugačen kot pri klasični sistemski terapiji, zato se pri odločitvi o nadaljevanju zdravljenja za zdaj opiramo predvsem na klinični odgovor.

LITERATURA

1. Pedoeem A, Azoulay-Alfaguter I, Strazza M, et al. Programmed death-1 pathway in cancer and autoimmunity. *Clinical Immunology* 2014; 153: 145–52.
2. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, et al. Programmed death ligand-1 expression in non small cell lung cancer. *Laboratory investigation* 2014; 94: 107–16.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2375–91.
4. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 91–99.
5. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015; 333: 2092–9.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018–28.
7. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627–39.
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123–35.
9. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1540–50.