



# OSNOVE IMUNOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Nina Turnšek Hitij, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana

Rak pljuč je še vedno vodilni vzrok smrti zaradi raka tako v svetu kot tudi v Sloveniji. Še vedno se večina vrst raka pljuč odkrije v napredovalem stadiju bolezni, ko ozdravitev ni več mogoča. Pri nedrobnoceličnem raku pljuč (NDRP), ki predstavlja približno 85 odstotkov med vsemi vrstami raka pljuč, je bil v zadnjem desetletju dosežen izjemen napredek pri razumevanju njegove biologije. Predvsem pri žleznem podtipu NDRP so bile odkrite različne molekularne tarče, prek katerih poteka ključno signaliziranje v razvoju različnih vrst NDRP. Tako je trenutno prepoznanih najmanj deset molekularnih tarč, za katere so dostopna tudi učinkovita tarčna zdravila. Bolnikom s prisotnimi molekularnimi tarčami zdravljenje s tarčnimi zdravili v primerjavi s kemoterapijo na osnovi derivatov platine omogoča pomembno izboljšanje preživetja in tudi kakovostnejše preživetje, mnogim tudi aktivno vrnitev v delovno in socialno okolje. Dodatno upanje za bolnike z razsejanim NDRP pa daje nedavni napredek v našem razumevanju imunskega mikrookolja tumorskih celic. Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk (ZNT) je tako prinesla pravo revolucijo v zdravljenje številnih vrst rakavih obolenj, vključno z rakom pljuč.

## VLOGA IMUNSKEGA SISTEMA PRI BOJU PROTI RAKU

Imunski sistem v telesu igra pomembno vlogo pri nadzoru in odstranjevanju rakavih celic. Izogibanje imunskemu sistemu je ena pglavitnih značilnosti rakavih celic. ZNT delujejo tako, da zavirajo signalne poti, imenovane nadzorne točke, in te signalne poti prek nadzornih točk so mehanizem, s katerim človeški imunski sistem nadzoruje imunski odziv. Takšni nadzorni točki sta citotoksični T-limfocitno povezani protein 4 (CTLA-4) in receptor programirane celične smrti 1 (PD-1). To sta receptorja, ki sta izražena na površju citotoksičnih T-celic in se povezujeta s svojimi ligandi – CD80/CD86 v primeru CTLA-4 ter ligandom receptorja programirane celične smrti (PD-L1) v primeru PD-1. ZNT so monoklonska protitelesa, zdravila, ki blokirajo proteine nadzornih točk in s tem onemogočijo vezavo med receptorjem in ligandom ter na ta način povzročijo, da lahko celice imunskega sistema (T-celice) ponovno prepoznajo rakave celice kot tuje in jih uničijo. Trenutno je na voljo več različnih ZNT, ki so jih regulatorne agencije odobrile za rutinsko klinično uporabo.

## IMUNOTERAPIJA PRI ZDRAVLJENJU RAKA PLJUČ

Pri zdravljenju NDRP so trenutno v klinični praksi na voljo različni ZNT. To so nivolumab in pembrolizumab (zaviralca PD-1), atezolizumab in durvalumab (zaviralca PD-L1),

nedvomno pa bo v prihodnosti v kombinaciji s katerim od prej naštetih svoje mesto našel tudi ipilimumab (zaviralec CTLA-4). Ta zdravila so v zadnjih letih popolnoma preoblikovala podobo sistemskega zdravljenja razsejanega kot tudi lokoregionalno napredovalega NDRP.

ZNT se uporabljajo bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi v kombinaciji z doslej standardnimi načini zdravljenja raka pljuč, kot sta kemoterapija in obsevanje. Imunoterapija z ZNT se je najprej uvrstila v zdravljenje bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi derivatov platine. V primerjavi z dotlej standardnim zdravljenjem s kemoterapijo z docetakselom je pokazala večji delež odgovorov na zdravljenje, kar pa je še pomembneje – tako statistično značilno kot tudi klinično pomembno se je izboljšalo podaljšanje preživetja teh bolnikov. Danes je zdravljenje z imunoterapijo postalo del standardne klinične prakse tudi že za nekatere bolnike s predhodno nezdravljenim razsejanim NDRP, katerih tumor izraža visok odstotek PD-L1. Dodatno možnost zdravljenja za predhodno nezdravljene bolnike z razsejanim NDRP predstavlja tudi kombinacija ZNT in kemoterapije, ki jo je Evropska regulatorna agencija za zdravila tudi že odobrila. ZNT se za zdaj še ne uporabljajo v dopolnilnem zdravljenju bolnikov, katerih tumorji so bili kirurško odstranjeni, njihova učinkovitost pa se že preverja v okviru kliničnih raziskav in rezultate pričakujemo v prihodnjih letih. A ZNT so že vstopili v zdravljenje lokoregionalno napredovalega NDRP, kjer je durvalumab pri bolnikih po radikalnem zdravljenju s kemoradioterapijo značilno podaljšal celokupno preživetje v primerjavi s placebom. Na voljo so tudi že obetavni podatki kliničnih raziskav, ki preučujejo zdravljenje z imunoterapijo v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč, pri katerem doslej nismo imeli veliko izbire.

Odločitev o zdravljenju z ZNT temelji na osnovi značilnosti tumorja, to je na deležu izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah, obsegu rakave bolezni (npr. prisotnost možganskih zasevkov) ter na osnovi bolnikovega splošnega stanja zmogljivosti in pridruženih bolezni, predvsem je pomembna anamneza avtoimunih bolezni.

Najbolj navdušujejo podatki iz kliničnih raziskav, ki so pokazali, da imunoterapija pri nekaterih bolnikih omogoča dolgotrajne remisije, pri določenem deležu bolnikov pa najverjetneje vodi tudi v ozdravitev razsejane rakave bolezni. Temu doslej pri zdravljenju razsejanega NDRP še nismo bili priča. Dodatno se moramo zavedati, da se odgovori na zdravljenje z ZNT lahko močno razlikujejo, bolniki imajo lahko klinično korist tudi po predhodnem napredovanju rakave bolezni.

## NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU Z IMUNOTERAPIJO

Kljub občasno videnim dolgotrajnim odgovorom na zdravljenje z ZNT pa je njihova uporaba povezana s širokim spektrom neželenih učinkov. Neželeni učinki so povezani z mehanizmom delovanja ZNT in se posledično precej razlikujejo od tistih, povzročenih z drugimi vrstami sistemskega zdravljenja, kot je npr. kemoterapija. Poudariti velja, da so resni neželeni učinki,



ki potencialno ogrožajo življenje, pri zdravljenju z ZNT praviloma redki in so manj pogosti kot pri zdravljenju s kemoterapijo.

Neželeni učinki ob imunoterapiji so posledica aktivacije telesu lastnih imunskih celic v predelih telesa, kjer ni tumorja, torej v zdravem tkivu. V teh primerih najpogosteje posnemajo avtoimuna stanja in lahko prizadenejo kateri koli organ. Najpogosteje opazujemo kožne spremembe, utrujenost, motnje v delovanju ščitnice, lahko pa prizadenejo črevo, pljuča, živčni sistem, mišični sistem, srce in tudi vse druge telesne organe. Neželeni učinki so v veliki večini blagi do zmerni. Bistvenega pomena je hitra prepoznavna neželenega učinka ter čimprejšnje, predvsem pa pravilno ukrepanje. Zdravilo izbora za obvladovanje neželenih učinkov ob imunoterapiji so kortikosteroidi, če ti niso uspešni, so potrebna še druga imunosupresivna zdravila (kot npr. zaviralci INF-alfa). Kadar so neželeni učinki blagi do zmerni in ob kortikosteroidih izzvenijo, je mogoče nadaljevanje zdravljenja z imunoterapijo, medtem ko hudi neželeni učinki praviloma zahtevajo trajno prekinitve zdravljenja. Zelo pogosto obvladovanje neželenih učinkov imunoterapije zahteva tako multi- kot interdisciplinarno obravnavo teh bolnikov.

## POGLED V PRIHODNOST

Obravnava bolnikov s pljučnim rakom se je v zadnjih letih močno preoblikovala, k čemur je nedvomno prispevala tudi imunoterapija z ZNT, ki postopoma vstopa praktično v vse vrste raka pljuč. Delež bolnikov, zdravljenih z enim od ZNT ali z njihovo kombinacijo, strmo narašča, s tem pa narašča tudi delež bolnikov, ki bodo utrpeli neželene učinke, s katerimi se ob do zdaj dostopnih vrstah zdravljenja nismo srečevali. Različne kombinacije vrst zdravljenja možnost za nastanek novih in resnih neželenih učinkov še povečajo. Za doseg podaljšanja preživetja bolnikov z NDRP, in seveda tudi drugih bolnikov z rakom, zdravljenih z ZNT, je zato ključnega pomena ozaveščanje o možnih neželenih učinkih ter o pravilnem ukrepanju v primeru njihovega pojava. Poleg poučevanja bolnikov in medicinskih sester je zelo pomembna tudi edukacija in dobro sodelovanje družinskih zdravnikov in tudi zdravnikov v urgentnih centrih, ki bolniku nudijo primarno oskrbo.

## LITERATURA

1. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22): 2078-2092.
2. Leal TA, Ramalingam SS. Immunotherapy in previously treated non-small cell lung cancer (NCSLC). *J Thorac Dis.* 2018 feb;10(Suppl 3):S422-S432.
3. Zimmermann S, Peters S, Owinokoko T, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018 May 23;(38):682-695.