

IMUNOTERAPIJA: naujas ginklas plaučių vėžiui gydyti

Irina Pocienė

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, plaučių vėžys yra dažniausia onkologinė liga. Jis taip pat pirmauja ir tarp vėžio sukeltų mirčių. Kasmet diagnozuojama maždaug 2,0 mln. naujų plaučių vėžio atvejų, nuo šios ligos miršta 1,8 mln. sergančiųjų. Manoma, kad sergamumas šia liga ateityje didės. Vidutinis penkerių metų išgyvenamumas, nepaisant gydymo, siekias vos 15 proc. (bendras visų stadijų plaučių vėžio). Pastaraisiais metais, vykstant pažangai molekulinės biologijos, imunologijos, farmakologijos srityse, atsiranda galimybė skirti individualizuotą gydymą ligoniams, sergantiems plaučių vėžiu, taip pagerinant jų išgyvenamumą.

Plaučių vėžio gydymas. Plaučių vėžys klasifikuojamas pagal naviko histologinį tipą ir skirstomas į dvi grupes: nesmulkialąstelinę ir smulkiųjų ląstelių karcinomas. Nesmulkiųjų ląstelių karcinoma diagnozuojama >80 proc. atvejų. Didžiąjai daliai sergančiųjų diagnozės metu liga jau būna išplitusi.

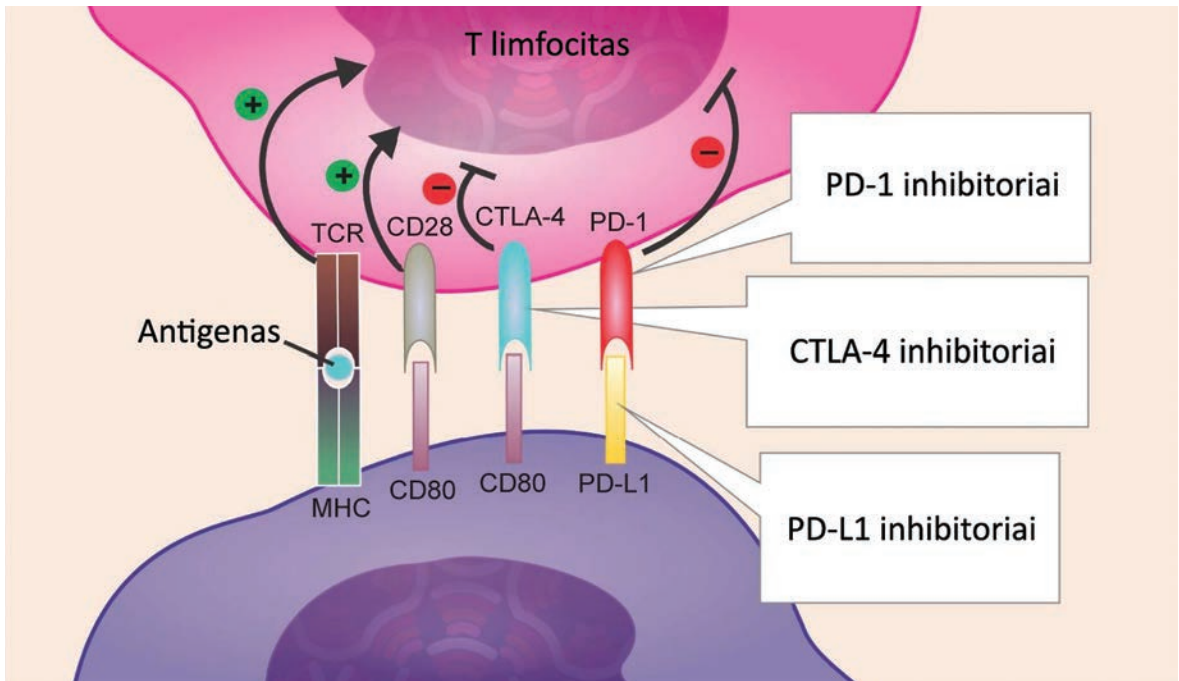
Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys yra didelio piktybiškumo, greitai progresuoja. Iki šiol pagrindinis išplitusios smulkialąstelinės karcinomos gydymas – chemoterapija (vėžio gydymas vaistais, kurie stabdo navikinių ląstelių augimą ir dalijimąsi). Tuo tarpu išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPL) gali būti gydomas ne tik chemoterapija, bet ir biologine, taikinių ir imunoterapija (gydymas parenkamas ir skiriamas atsižvelgiant į naviko histologinį tyrimą, molekulinis žymenis, gretutines ligas ir t.t.).

Imunoterapija. Ieškant saugaus ir specifinio gydymo prieš plaučių vėžį, sukurta įvairių priemonių pasitelkiant imunoterapiją. Tirtas

vakcinų, įvairių citokininų, monokloninių antikūnų poveikis aktyvuojant arba stimuliuojant imuninį atsaką prieš naviko ląsteles (antigenus). Nemaža dalis gydymo metodų, atlikus klinikinius tyrimus, kol kas nepasiteiso. Tačiau paaiškėjo, kad monokloniniai antikūnai yra veiksmingi gydant įvairių lokalizacijų, tarp jų ir plaučių vėžį. 2018 m. už atradimus vėžio imunoterapijoje mokslininkams James P. Allison ir Tasuku Honjo paskirta Nobelio premija (fiziologijos arba medicinos srityje).

Veikimo mechanizmas. Monokloniniai antikūnai veikia labai specifiskai – ne tiesiogiai stimuliuoja imuninę sistemą prieš navikines ląsteles, bet „išlaisvina“ T limfocitus nuo neigiamo imuninio reguliavimo, taip paskatindami jų veikimą – citotoksiškumą, navikinių ląstelių naikinimą.

CD8⁺ T-limfocitai ir CD4⁺ T-limfocitai dalyvauja specifiniame priešnavikiniame atsake. Limfocitai atpažįsta naviko antigeną, esantį ant ląstelių paviršiaus baltymo, vadinamo audinių suderinamumo kompleksu (*ang. major histocompatibility complex*, MHC I ir MHC II). Prisijungus antigeną, aktyvuojamos įvairios citotoksinės reakcijos, sąlygojančios navikinių ląstelių žūtį. Manoma, kad, kovojant su vėžiu, svarbiausią vaidmenį atlieka CD8⁺ T-limfocitai. Tačiau ne mažiau svarbūs ir CD4⁺ T-limfocitai, kurie gali diferencijuotis į reguliacinius (T reg.). Šie limfocitai gali inaktyvuoti imuninius mechanizmus, todėl yra svarbūs reguliuojant neigiamą imuninį atsaką (pvz. slopinant organizmo autoimunines reakcijas). Paaiškėjo, kad vienas iš mechanizmų, kuriais vėžinės ląstelės išvengia sunaikinimo, yra T limfocitų aktyvacijos slopinimas per neigiamą imuninį atsaką. Pagrindinės mokslininkų identifikuotos molekulės (receptoriai), „išjungiančios“



1 pav. Monokloninių antikūnų veikimo mechanizmas

T limfocitų aktyvaciją – CTLA-4 (citotoksinių T limfocitų antigenas-4, *ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), PD-1 (savaikės ląstelių žūtis, *ang. programmed cell death-1*). Prisijungdamas prie šių receptorių, navikinės ląstelės (tiesiogiai arba per antigeną pristatančias dendritines ląsteles) slopina T limfocitų funkciją. Monokloniniai antikūnai, blokuodami minėtas molekules, užtikrina normalią T limfocitų funkciją: priešvėžinį imuninį atsaką (1 pav. „*Monokloninių antikūnų veikimo mechanizmas*“).

Plaučių vėžio imunoterapija. Tyrimų duomenimis, imunoterapija monokloniniais antikūnais gali būti veiksminga 14-20 proc. plaučių vėžiu sergančių ligonių.

Pembrolizumabas (PD-1 antikūnas) patvirtintas pirmos eilės gydymui ligoniams, sergantiems išplitusiu NSLPV, kai bent 50 proc. naviko ląstelių ekspresuoja PD-L1 baltymą. Antros eilės gydymui vaistas gali būti skiriamas, kai PD-L1 baltymą ekspresuoja ≥ 1 proc. naviko ląstelių.

Kiti vaistai – nivolumabas (PD-1 inhibitorius), atezolizumabas (PD-L1 inhibitorius) gali būti

skiriami antros eilės NSLPV gydymui nepriklausomai nuo PD-L1 ekspresijos.

Kadangi imunoterapija (pembrolizumabas) gali būti skiriama pirmos eilės išplitusio NSLPV gydymui, visiems ligoniams rekomenduojama ištirti PD-L1 baltymo ekspresiją naviko ląstelėse. PD-L1 raiška nustatoma imunohistocheminio tyrimo (IHC) metu. Siekiant kuo tiksliau įvertinti PD-L1 raišką, svarbu, kad IHC tyrimas ir vertinimas būtų atliekamas naudojant patvirtintus (validuotus) rinkinius.

Lietuvoje šiuo metu išplitusio NSLPV antros eilės gydymui galima skirti nivolumabą arba atezolizumabą, kai liga progresuoja po chemoterapinio gydymo platinos pagrindu. Neplokščialąstelinės karcinomos atveju ligoniams, kuriems rasta aktyvinančių EGFR (naviko epidermio augimo faktoriaus receptorių) arba ALK (anaplazinės limfomos kinazės) mutacijų, prieš imunoterapiją pirmiausia turi būti skiriamas specifinis gydymas tirozino kinazės inhibitoriais.

Monokloniniai antikūnai prieš CTLA-4 kol kas nėra patvirtinti plaučių vėžiui gydyti (atliekami klinikiniai tyrimai).

Gydymas monokloniniais antikūnais skiriamas tol, kol yra veiksmingas. Gydymas turi būti nutraukiamas pasireiškus sunkiems (≥ 3 laispnio) šalutiniams poveikiams. Dažniausiai imunoterapijos nepageidaujami poveikiai: plaučių, odos, endokrininės sistemos, kepenų ir žarnyno pažeidimas.

Išvados. Plaučių vėžys dažniausiai diagnozuojamas tuomet, kai liga jau būna išplitusi. Ilgą laiką pagrindinis plaučių vėžio gydymas buvo chemoterapija. Pastarąjį dešimtmetį, atsiradus galimybei ištirti įvairius naviko biologinius žymenis, sukurta nemažai naujų vaistų. Naujasis gydymo metodas – imunoterapija, kuri teikia daug vilčių gydant išplitusį plaučių vėžį.

Literatūra

1. Costantini A, Grynovska M, Lucibello F, et al. Immunotherapy: a new standard of care in thoracic malignancies? A summary of the European Respiratory Society research seminar of the Thoracic Oncology Assembly. *Eur Respir J.* 2018; 51(2).
2. De Mello RA, Veloso AF, Esrom, CP, et al. G. Potential role of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *OncoTargets Ther.* 2016; 10: 21–30
3. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017; 389: 299–311.
4. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės. Antrasis papildytas leidimas (2018). Vilnius: UAB „Vaistų žinios“. ISBN 978-609-8215-04-05.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
6. <http://www.pathreport.org/single-post/2018/04/20/A-Trifecta-for-Immunotherapy-in-Lung-Cancer>.