

A tumor-immunterápia lehetőségei autoimmun betegekben

SÜTŐ GÁBOR

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Sütő Gábor egyetemi tanár, PTE KK II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, 7624 Pécs, Pacsirta u 1., tel.: 72 536 000, e-mail: gabor.suto@immunologus.hu

Közlésre érkezett:

2019. augusztus 20.

Elfogadva:

2019. szeptember 2.

A daganatellenes kezelés új korszakát hozták el az immunellenőrzőpont-gátló (immune checkpoint inhibitor, ICI) gyógyszerek. Ez a kezelési típus olyan kórképekben mutat hatásosságot, amelyeknél a válaszkészség korábban nagyon rossz volt. Az immunrendszer manipulációja azonban az autoimmun betegek esetében a betegség fellángolását okozhatja, beavatkozást igényelve. A bazális immunszuppresszió ugyanakkor befolyásolja a daganatellenes kezelés hatásosságát. Ezért az autoimmun kórképben is szenvedő daganatos betegek ICI-kezelése összetett feladat: a betegek kezelés előtti felmérése, a fellángolások korai menedzselése, hathatós immunmoduláció bevezetése szükséges a lehető legjobb eredmények elérésének érdekében. *Magy Onkol* 63:257-260, 2019

Kulcsszavak: daganatos betegségek, autoimmun betegség, immunterápia, immunellenőrzőpont-gátlók, adverz reakciók

The immune checkpoint inhibitors (ICI) opened a new era in anticancer treatment. This type of treatment is beneficial for a subset of patients who had a restricted success in the past. However, manipulation of the immune system may lead to the flare up of preexisting autoimmune diseases, requiring intervention. Furthermore, immune suppression strongly influences the outcome of ICI treatment. The ICI treatment of cancer patients with autoimmune disease is a complex task: pre-treatment assessment of the patients, early management of flare ups, and introduction of effective immune suppression is required to achieve the best outcome.

*Sütő G. Possibilities of immunotherapy in cancer patients with autoimmune disease. *Magy Onkol* 63:257-260, 2019*

Keywords: neoplasms, autoimmune disease, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, adverse effects

BEVEZETÉS

A daganatok és az immunrendszer együttműködése sokáig ellentmondásos területe volt mind az immunológiának, mind az onkológiának. Sokáig kérdéses volt, hogy az immunrendszer egyáltalán felismeri-e a daganatokat. A választ az immunellenőrzőpont-gátló (immune checkpoint inhibitor, ICI) gyógyszerek adták meg. Az immunrendszer hálózatosan működő szervünk, amelyeknek vannak kitüntetett pontjai („checkpoint”-ok), amelyeknek befolyásolásával jelentős tumorelles biológiai hatást lehet kiváltani. Jelenleg két támadásponttal hét gyógyszer áll rendelkezésre. A kétféle ellenőrzőpont-gátlás között lényeges különbség, hogy a CTLA-4-gátlók (1) az antigénfelismerés fázisát stimulálják, a PD-1/PD-L1 rendszerre (3) hatók pedig az effektor fázist serkentik. Ez a serkentő hatás azonban nem korlátozódik csak a tumorelles hatásra, általában az immunrendszer fokozott aktivitását okozza (4, 5). Ezzel magyarázható, hogy ICI-k is sokszor váltanak ki immunológiai eredetű adverz reakciókat (6). Nemcsak immunmediált toxikus reakciók jönnek létre (7), hanem már meglévő autoimmun betegségek is fellángolhatnak. Ezek nagy része csak a gyakorlati alkalmazás során vált ismertté. Ugyanis a klinikai vizsgálatok során autoimmun betegek nem kerültek bevéasztásra, mivel megelőlegezhető volt, hogy az autoimmun betegek immunrendszerének fokozott aktivitása és/vagy az immunológiai betegség miatt alkalmazott kezelés rontja a hatásosságot és fokozza a toxicitást. Valós klinikai körülmények között azonban ismert vagy latens autoimmun betegségben szenvedő betegek is kapnak immunellenőrzőpont-gátló terápiát. Annak a valószínűsége pedig nem elhanyagolható, hogy klinikailag manifesztálódott vagy latens immunbetegség mellett adunk ICI-kezelést. Ugyanis a daganatos betegségek, a szisztémás autoimmun kórképek és az immunhiányos állapotok gyakran társulnak egymással. Nem reszekálható melanómás betegeknél a különböző autoimmun betegségek előfordulása mintegy 4,5% (8). A gyulladásoos reumatológiai kórképekben leggyakrabban malignus limfoproliferatív kórképek (9) fordulnak elő, de a szolid daganatok sem ritkák (10).

AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÁS ALKALMAZÁSA AUTOIMMUN BETEGEKNÉL

Azoknak az autoimmun és immunmediált betegségeknek a száma nagy (1. táblázat), amelyekben akár PD-1/PD-L1, akár CTLA-4-gátló antitestet alkalmaztak. Az esetek nagy részében immunmediált betegségekben adták ezeket a gyógyszereket, reumatoid artritisz, pszoriázis, tiroditisz volt az alapbetegség (11). Ezek a kórképek általában jobb kimenetelűek, ritkábban járnak nagy mortalitással, ezért az ICI-k okozta fellángolások jobban menedzselhetők immunszuppresszív kezeléssel (11). Autoimmun betegek, mint szisztémás lupus erythematosusban, vaszkulitiszben, myasthenia gravisban szenvedők kisebb számban kaptak ilyen jellegű terápiát, ezért az ezekre vonatkozó adatok hiányosak. A megelőző autoimmun betegségben szenvedőknél az ICI-kezelés során az immuneredetű

adverz reakciók miatt gyakoribb ugyan a hospitalizáció, de összességében a kórházban eltöltött időszak lényegesen nem lesz hosszabb (12). Különösen a myasthenia gravis melletti immunellenőrzőpont-gátlás igényel hosszabb kórházi kezelést, elsősorban respiratorikus szövődmények miatt (11, 13). Mivel a myasthenia gravis szervspecifikus autoimmun kórkép, az ICI mindezek alapján a klonotípusos autoimmunítás fellángolását minden bizonnyal intenzívebben stimulálja. Valószínűleg ez az oka annak is, hogy már meglévő endokrin autoimmun betegségekben gyakoribb és sokkal súlyosabb immunológiai eredetű szövődmények vannak, beleértve az autoimmun betegségeket (14).

A CTLA-4 és a PD-1/PD-L1 elleni kezelés kombinációjára vonatkozóan még kevés adat áll rendelkezésre. Melanómában alkalmazott ipilimumab- és nivolumabterápia mellett súlyos fokú autoimmun hemolitikus anémia kialakulását írták le (15). Amennyiben életveszélyes szövődmények fellépése várható, ezeknél a betegeknél nagyon át kell gondolni az ICI-kezelés bevezetését (8).

AZ IMMUNSZUPPRESSZÍV KEZELÉS HATÁSA AZ ICI-TERÁPIÁRA

Az ICI-k alkalmazásának megkezdése óta fennáll a kérdés, hogy az immunszuppresszív kezelés a terápia hatásosságát csökkenti-e. Autoimmun betegségek esetében adott kezdeti immunmoduláció hatása az ICI-kezelésre kevésbé ismert, pedig sok esetben az autoimmun betegség miatt a terápia megkezdése előtt a beteg már immunszuppresszióban részesül, az esetek 16–44%-ában; egy kis esetszámú melanómákórhorszban a gyakoriság 87,5% volt (11). Az immunszuppresszív kezelés hatása az ICI-re nem egyértelmű. Egyrészt immunszuppresszió bevezetése vagy intenzifikálása immunológiai adverz reakció esetén az eddigi ismereteink szerint nem befolyásolja a daganatellenes kezelés hatásosságát (16). Másfelől az immunszuppresszív kezelés az ICI hatásosságát ugyan csökkenti, de az autoimmun betegség fellángolása vagy immunmediált adverz reakció mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést javította (17, 18). Összességében úgy tűnik, hogy az autoimmun szervi érintettség típusának és súlyosságának megfelelő immunmoduláció beállítása lehetséges és javasolt (19–21).

Azoknál a betegeknél, akiknél korábbról is fennállt az autoimmun betegség, gyakrabban történik kortikoszteroid-kezelés, a kockázati tényező eléri a kettőt (12). Nem kissejtes tüdőrákban ICI miatti adverz reakcióban korán alkalmazott szteroidkezelés a terápia hatásosságát rontja, valamint előnytelen hematológiai változások is mérhetők: csökken a neutrofilszám, romlik a neutrofil-limfocita arány, az eozinofilszám (22). A szteroid adásának kimenetelét befolyásolja az indikáció. Amennyiben palliáció a szteroidterápia indoka, a nem kissejtes tüdőrák ICI-kezelésének kimenetele rosszabb, de ez nem a kezelés következménye, inkább az alapbetegségé (23). Mindezek alapján a betegszelekció az ICI során jelentősen befolyásolja annak kimenetelét.

1. TÁBLÁZAT. Autoimmun betegségek, amelyekben már alkalmaztak ICI-kezelést [11]

| Szisztémás autoimmun betegségek | Szervspecifikus autoimmun betegségek | Immunmediált kórképek |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| reumatoid arthritisz | tiroiditisz | pszoriázis, arthritis psoriatica |
| szkleroderma | hipofízitisz | gyulladásos bélbetegség |
| SLE, polimiozitisz/dermatomiozitisz | myasthenia gravis | spondiloarthritiszek |
| | sclerosis multiplex | szarkoidózis |
| | | polymyalgia rheumatica |

SLE: szisztémás lupus erythematosus

Habár még kevés adat áll rendelkezésre, van lehetőség a profilaktikus immunmodulációs kezelés bevezetésére is. TNF-alfa-gátló kezelés egy lehetőség kettős ICI alkalmazása mellett a súlyos immunológiai eredetű szövődmények megelőzésére [24].

MIKÉNT LEHET MEGELŐZNI ÉS KEZELNI AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ GYÓGYSZEREK TOXIKUS HATÁSAIT?

A toxikus hatások felismerésére és kezelésére már több részletes útmutató rendelkezésre áll [19–21]. Az immuneredetű adverz reakciók, beleértve az autoimmun betegségek fellángolásának korai felismerésében nagy szerepe van a betegek, az intézményi ellátó és az egészségügyi szolgáltató megfelelő ismereteinek [20]. A betegedukáció, a szakdolgozók képzése és továbbképzése, a megfelelő infrastruktúra, a konzultációs lehetőségek, telemedicina igénybevétele alapvető az ilyen jellegű betegségek immunterápiájának menedzselésében.

A kezelés megkezdése előtt a beteg állapotának alapos felmérése szükséges, valamint mérlegelni kell a várható

veszélyeket és előnyöket. Az anamnézis része kell legyen az autoimmun előzmények kikérdezése is [21]. A fizikális vizsgálatnak alaposan ki kell terjednie a bőr elváltozásaira, a tüdők és a szív állapotára [21]. Amennyiben már fennáll autoimmun betegség, immunológussal konzultáció elérhető, az autoimmun betegség kis adagú immunszuppresszáns adásával egyensúlyban tartható, és a beteg is alapos tájékoztatásban részesült és beleegyezését adta, az immunterápia javasolt [11]. Amennyiben idegrendszeri vagy neuromuskuláris, vagy életet veszélyeztető súlyosságú egyéb autoimmun betegség áll fent, a betegség megfelelő kontrollja nem érhető el vagy csak nagy adagú immunszuppresszióval, akkor az ellenőrzőpont-gátlás ellenjavallt [11].

A daganatok ICI-kezelése kétségtelenül forradalmi változás volt az onkológiában. Több olyan kórképben, ahol a válaszkészség nagyon rossz volt, javult a progressziómentes és a teljes túlélés. Azonban ez a kezelés sok új kérdést vet fel, sok új, eddig nem látott probléma megoldását igényli a klinikai gyakorlatban.

IRODALOM

- Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, et al. Pillars article: CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *J Immunol* 187:3466–3474, 2011
- Chambers CA, Kuhns MS, Egen JG, et al. CTLA-4-mediated inhibition in regulation of T cell responses: mechanisms and manipulation in tumor immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 19:565–594, 2001
- LaFleur MW, Muroyama Y, Drake CG, et al. Inhibitors of the PD-1 pathway in tumor therapy. *J Immunol* 200:375–383, 2018
- Kong YM, Flynn JC. Opportunistic autoimmune disorders potentiated by immune-checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 and anti-PD-1. *Front Immunol* 5:206, 2014
- Van Der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, et al. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol* 12:593–604, 2016
- Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28:iv119–iv142, 2017
- Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review. *Ann Int Med* 168:121–130, 2018
- Donia M, Pedersen M, Svane IM. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. *Semin Immunopathol* 39:333–337, 2017
- Hemminki K, Huang W, Sundquist J, et al. Autoimmune diseases and hematological malignancies: exploring the underlying mechanisms from epidemiological evidence. *Semin Cancer Biol* 2019, doi:10.1016/j.semcancer/2019.06.05
- Valencia JC, Egbukichi N, Erwin-Cohen RA. Autoimmunity and cancer, the paradox comorbidities challenging therapy in the context of preexisting autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res* 39:72–84, 2019
- Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P. Preexisting autoimmune disease: implications for immune checkpoint inhibitor therapy in solid tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 17:750–757, 2019
- Kehl KL, Yang S, Awad MM, et al. Pre-existing autoimmune disease and the risk of immune-related adverse events among patients receiving checkpoint inhibitors for cancer. *Cancer Immunol Immunother* 68:917–926, 2019
- Makarious D, Horwood K, Coward J. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 82:128–136, 2017
- Akturk HK, Alkanani A, Zhao Z, et al. PD-1 inhibitor immune-related adverse events in patients with preexisting endocrine autoimmunity. *J Clin Endocr Metab* 103:3589–3592, 2018
- Khan U, Ali F, Khurram MS, et al. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer* 5:15–18, 2017

16. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New Engl J Med* 378:158–168, 2018
17. Tison A, Quéré G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019, doi:10.1002/art.41068
18. Menzies AM, Johnson D, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 28:368–376, 2016
19. Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29:iv119–iv142, 2018
20. Cole S, Zibelman M, Bertino E, et al. Managing immuno-oncology toxicity: top 10 innovative institutional solutions. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 39:96–104, 2019
21. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 5:95–122, 2017
22. Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 4:e000457, 2019
23. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, et al. Immune checkpoint inhibitor outcomes for patients with non-small-cell lung cancer receiving baseline corticosteroids for palliative versus nonpalliative indications. *J Clin Oncol* 37:1927–1934, 2019
24. Alvarez M, Otano I, Minute L, et al. Impact of prophylactic TNF blockade in the dual PD-1 and CTLA-4 immunotherapy efficacy and toxicity. *Cell Stress* 3:236–239, 2019