

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD

IN

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

36. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

IMUNOST IN RAK

Portorož, GH Bernardin
23. in 24. maj 2025

KANCEROLOŠKO ZDRUŽENJE SZD IN
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

36. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

IMUNOST IN RAK

Portorož, GH Bernardin
23. in 24. maj 2025

KOLOFON

36. ONKOLOŠKI VIKEND

(Zbornik)

Organizacijski odbor:

A. Duratović Konjević, J. Žgajnar, M. Unk

Strokovni odbor:

J. Žgajnar, A. Perhavec, M. Hočevar, I. Ratoša, S. Borštnar, A. Klevišar Ivančič, M. Unk

Jezikovni pregled:

Amela Duratović Konjević

Uredniki:

J. Žgajnar, A. Duratović Konjević

Izdala:

Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva

In Onkološki inštitut Ljubljana

Naklada: 200 izvodov

Natisnil: Tiskarna GTO Košir, d.o.o., Ljubljana, maj 2025

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-097(082)

ONKOLOŠKI vikend (36 ; 2025 ; Portorož)

36. onkološki vikend : imunost in rak : zbornik : Portorož, GH Bernardin,

23. in 24. maj 2025 / [organizatorja] Kancerološko združenje SZD in

Onkološki inštitut Ljubljana ; [uredniki J. Žgajnar, A. Duratović Konjević]. -

Ljubljana : Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva :

Onkološki inštitut, 2025

ISBN 978-961-7248-02-9 (Onkološki inštitut)

COBISS.SI-ID 235625219

IMUNOST IN RAK

VSEBINA

Poročilo državnega programa obvladovanja raka za leto 2024	5
Dr. Sonja Tomšič, prof. dr. Janez Žgajnar, Katarina Plantosar, mag. Amela Duratović Konjević, Joka Kosmina in prof. dr. Branko Zakotnik, Onkološki inštitut Ljubljana	
Imunski sistem in razvoj raka	10
Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med., Inštitut za mikrobiologijo in imunogolijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani	
Zgodovina razvoja imunoterapije	20
doc. dr. Simona Borštnar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	
Vloga zaviralcev imunskih kontrolnih točk v onkologiji	25
doc. dr. Mojca Unk, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	
Vloga celične terapije (CAR-T) v onkologiji	31
izr. prof. dr. Matjaž Sever, dr. med., UKC Ljubljana	
Vloga tumorskih cepiv v onkologiji	32
akad. prof. dr. Robert Zorec, univ. dipl. biol., Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta UL	
Napovedni biooznačevalci za zaviralce imunskih kontrolnih točk	36
Andreja Klevišar Ivančič, dr. med., Olga Blatnik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	
Ocena patološkega odgovora na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk	41
asist. Mile Kovačević, dr. med., Klinika Golnik, in doc. dr. Gorana Gašljević, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

Sinergistični učinek obsevanja in zaviralcev imunskih kontrolnih točk	46
izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

Neželeni učinki zaviralcev imunskih kontrolnih točk	53
asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

KLINIČNI PRIMERI

Kožni melanom	57
Ana Erman, dr. med., prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

Nedrobnocelični pljučni rak (razširjena oblika)	60
Ana Sophie Terglav, dr. med., doc. dr. Mojca Unk, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

Nedrobnocelični pljučni rak (omejena oblika)	65
Ana Geltar, dr. med., dr. Urška Janžič, dr. med., Klinika Golnik	

Svetlocelični ledvični rak	68
Tina Pavlin, dr. med., izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

Rak dojke	71
asist. Maša Auprih, dr. med., doc. dr. Simona Borštnar, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

Želodčni rak	76
Ana Erman, dr. med., prof.dr. Janja Ocvirk, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana	

POROČILO DRŽAVNEGA PROGRAMA OBVLADOVANJA RAKA ZA LETO 2024

Dr. Sonja Tomšič, prof. dr. Janez Žgajnar, Katarina Plantosar, mag. Amela Duratović Konjević, Joka Kosmina in prof. dr. Branko Zakotnik
Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Državni program obvladovanja raka (DPOR) je strateški dokument, ki vključuje aktivnosti za celovito obvladovanje raka v Sloveniji. Vzpostavljenega imamo od leta 2010, trenutno je v veljavi strateški dokument, ki ima načrtovane aktivnosti in cilje za obdobje 2022-2026. DPOR potrjuje Vlada Republike Slovenije, je v pristojnosti Ministrstva za zdravje, od leta 2022 pa je v upravljanju na Onkološkem inštitutu (OI) Ljubljana, kjer manjša upravljavaska ekipa skrbi za koordinacijo in podporo vsem aktivnostim ter komuniciranje. V nadaljevanju so na kratko povzete ključne aktivnosti s področja upravljanja DPOR in doseganja ciljev DPOR v letu 2024. Podrobnejše poročilo je na voljo na spletni strani www.dpor.si, zavihek »Aktualno«, »Zapisniki in letna poročila« ali preko QR kode na koncu tega prispevka.

Poročilo o aktivnostih v letu 2024

Koordinacija in upravljanje DPOR

Strukture, ki pomembno prispevajo k izvajanju aktivnosti DPOR, so: nadzorni svet DPOR, strokovni svet DPOR, strokovne skupine DPOR za različna področja in najpogostejše rake ter DPOR skupina predstavnikov izvajalcev. V letu 2024 sta bili imenovani še zadnji dve predvideni strokovni skupini, in sicer skupina za celostno rehabilitacijo in za onkološko genetiko. Že vzpostavljene skupine so nadaljevale s svojim delom, zapisniki ključnih struktur so na voljo na spletni strani www.dpor.si. V letu 2024 se ni sestala le skupina predstavnikov izvajalcev, ki jo vodi strokovni direktor Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer je v letu 2024 prišlo do menjave na tej funkciji, ki je sledila obdobju začasnega vodenja. Upravljavaska ekipa DPOR je imela sestanek z novim vodstvom in spodbujala k čimprejšnjemu sklicu skupine DPOR predstavnikov izvajalcev.

Že v letu 2022 smo h komuniciranju DPOR pristopili celovito in strateško z oblikovanjem komunikacijske strategije za prihodnjih pet let (2022-2026). Državni program obvladovanja raka ima dva ključna komunikacijska kanala – spletno mesto (www.dpor.si) in e-novičnik. Spletno mesto DPOR združuje vse ravni obvladovanja raka. Deluje kot enotno mesto za vse pomembne informacije in dogodke na področju obvladovanja raka v Sloveniji in EU. V letu 2024 je bilo objavljenih 39 novičk, ki so jih naročniki mesečnega novičnika prejeli tudi na svoje elektronske naslove, skupaj z informacijami o aktualnih dogodkih s področja obvladovanja raka.

S sedmimi sporočili za javnost smo opozarjali ali se odzivali na aktualna dogajanja v Sloveniji, aktivno pa smo sodelovali tudi v aktivnostih s področja raka na nivoju EU, ki se izvajajo v skladu za zastavljenimi cilji Evropskega načrta za boj proti raku, sprejetega v letu 2021. Aktivnosti DPOR smo predstavili tudi na različnih strokovnih in drugih srečanjih doma in v tujini.

Pod okriljem DPOR so bili organizirani tudi različni strokovni dogodki, ki povezujejo akterje s področja onkologije, in sicer: 2. dan Državnega programa obvladovanja raka, srečanje z društvi bolnikov z rakom in drugimi nevladnimi organizacijami ter 1. slovensko srečanje s tujimi gosti na temo raka pri mladostnikih in mladih odraslih.

Upravljalvska ekipa DPOR je bila tudi na dveh regijskih obiskih, ki so namenjeni seznanitvi z onkološko dejavnostjo v regiji, izmenjavi izkušenj ter grajenju nadaljnjega sodelovanja v smeri zastavljenih ciljev DPOR. Lani smo tako obiskali Splošno bolnišnico Izola in Splošno bolnišnico Celje. Začele pa so se tudi priprave na obeležitev 15-letnice delovanja DPOR v Sloveniji, ki je bila izvedena v letu 2025.

Izpostavljene ključne aktivnosti za doseganje ciljev DPOR 2022-2026, izvedene v letu 2023

V letu 2024 so se nadaljevale aktivnosti na vseh področjih DPOR – primarna preventiva, sekundarna preventiva – zgodnje odkrivanje in presejanje, diagnostika in zdravljenje, celostna rehabilitacija, paliativna oskrba, raziskovanje, izobraževanje in spremljanje bremena raka.

Na področju primarne preventive so bile v letu 2024 potrjene spremembe Zakona o omejevanju uporabe tobačnih in povezanih izdelkov (ZOUTPI), sprejet je bil dvoletni akcijski načrt Program omejevanja porabe alkohola in zmanjševanja škodljivih posledic rabe alkohola 2025–2026, v skladu z Resolucijo o nacionalnem programu o prehrani in telesni dejavnosti pa je bil marca 2024 sprejet akcijski načrt. Tudi v letu 2024 so potekale številne akcije ozaveščanja prebivalcev o nevarnosti UV žarkov in aktivnostih, kako se lahko tem škodljivim učinkom izognemo, tudi v sklopu slovenskega tedna za boj proti raku in v sklopu Reyevega seminarja.

V letu 2024 so v okviru evropskega projekta PERCH potekale okrepljene promocijske aktivnosti za cepljenje proti okužbam s HPV. Precepljenost proti HPV je v Sloveniji nizka - v šolskem letu 2022/23 je bila pri dekletih le 44,3-% in pri fantih 23,9-%. V breme obveznega zdravstvenega zavarovanja se lahko od leta 2024 cepijo vsi mlajši od 26 let, ki še niso bili cepljeni. V letu 2024 so bila sprejeta tudi Priporočila Sveta Evropske unije o vrstah raka, ki jih je mogoče preprečiti s cepljenjem.

Eno izmed področij z veliko aktivnosti v letu 2024 je bilo področje novih presejalnih programov za raka. V skladu s posodobljenimi priporočili Sveta EU iz leta 2022 v Sloveniji preučujemo možnosti za uvajanje presejalnih programov za pljučnega raka in raka prostate. Strokovnjaki z obeh področji, so v okviru ciljno raziskovalnih projektov (CRP) pripravili in na Državno komisijo za presejalne programe vložili prve pobude – strokovna izhodišča za presejanja, ki so bila potrjena in se bodo v nadaljnjih korakih še nadgrajevala. Oba mednarodna projekta za odkrivanje okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* v povezavi z zmanjševanjem bremena raka želodca (Eurohelican in TOGAS) sta se nadaljevala kot predvideno.

Na področju zgodnje diagnostike je bil leta 2024 sprejet nov Pravilnik o naročanju in upravljanju čakalnih seznamov ter najdaljših dopustnih čakalnih dobah. DPOR je v času javne razprave na predlog pravilnika podal pripombe, da se mora za maligna obolenja napotnica zelo hitro še naprej obravnavati v roku 15 dni, kar je Ministrstvo za zdravje tudi sprejelo in vključilo v nov pravilnik.

Tako Onkološki inštitut Ljubljana (OI) kot UKC Maribor se še vedno soočata s hudo prostorsko stisko. Za izboljševanje prostorskih pogojev so v UKC Maribor že pričeli z gradbenimi deli, ki pa so v letu 2024 za nekaj mesecev zastala, zaradi česar je nastala zamuda in zamik pri predvidenem zaključku del. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana so v letu 2023 pridobili gradbeno dovoljenje za širitev na obstoječi lokaciji, ki bi lahko vsaj srednjeročno omilila prostorsko stisko. V letu 2024 s strani ustanovitelja žal še niso bila zagotovljena finančna sredstva za pričetek gradbenih del.

V letu 2024 so bili dogovorjeni kazalniki za spremljanje kakovosti obravnave še za raka prostate, kar pomeni, da so dogovorjeni vsi kazalniki za pet najpogostejših rakov, ki jih bodo spremljali klinični registri. Klinični register kožnega melanoma, klinični register raka dojke ter debelega črevesa in danke že zbirajo podatke. Klinični register pljučnega raka je vzpostavljen in lahko prične z zbiranjem podatkov, takoj ko bodo na voljo podatki iz Klinike Golnik, klinični register raka prostate pa bo pričel z zbiranjem podatkov v letu 2025.

V letu 2024 smo v DPOR veliko aktivnosti namenili tudi raku pri mladostnikih in mladih odraslih. 1. slovensko strokovno srečanje o mladostnikih in mladih odraslih

z rakom z mednarodno udeležbo je obravnavalo različne vidike te skupine bolnikov z rakom in izzive, s katerimi se srečujejo v času odkrivanja bolezni, zdravljenja in življenja po bolezni. V letu 2024 je bil sprejet Zakon o pravici oseb po prebolelem raku do enakega dostopa do zavarovalnih in kreditnih produktov (t. i. zakon o pravici do pozabe). V DPOR smo si za sprejetje tega zakona aktivno prizadevali in tudi tvorno sodelovali pri pripravi zakonskih rešitev. Pravica do pozabe je tudi eno izmed prednostnih področij Evropskega načrta za boj proti raku.

V letu 2024 so se dodatno oblikovale mobilne paliativne enote/timi (MPT) Obalno-kraške regije, Goriške regije, Pomurske regije (Splošna bolnišnica Ptuj). Na novo je delovanje med letom vzpostavila tudi mobilna paliativna enota Savinjske regije in Hematološkega oddelka UKC Ljubljana. V letu 2024 je bila na Zdravniški zbornici Slovenije imenovana delovna skupina za subspecializacijo paliativne oskrbe, katere naloga je strukturiranje, priprava in implementacija programa.

Onkološki inštitut Ljubljana je v sodelovanju z Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani izdal učbenik Klinično raziskovanje v onkologiji. Gre za prvi univerzitetni učbenik s tega področja, ki je zasnovan za študente medicine in specializante onkologije, pa tudi za raziskovalce, zdravnike in vse, ki se ukvarjajo z onkološkimi raziskavami.

OI je pripravil tudi številna gradiva o kliničnem raziskovanju, ki so namenjena bolnikom in svojcem.

Zaključek

Celovito obravnavanje bremena raka je glavni namen aktivnosti, ki smo si jih zadali v sklopu strateškega dokumenta DPOR 2022-2026. Na razvoj raka vplivajo različne dimenzije osebnega in družbenega okolja, zato zastavljene aktivnosti presegajo meje zdravstvenega sektorja, hkrati pa združujejo aktivnosti, ki se odvijajo na področjih dejavnikov tveganja, ki so skupni več boleznim in jih v naši državi obravnavamo v drugih strateških dokumentih.

Vsakoletno letno poročilo državnega programa obvladovanja raka kaže pomembne napredke pri doseganju zastavljenih ciljev. Naša zaveza za v prihodnje je, da se bomo še naprej trudili spodbujati različne aktivnosti, ki bodo doprinesle k zmanjševanju bremena raka in izboljševanju kakovosti življenja bolnikov z rakom v Sloveniji. S to vizijo se podajamo tudi v leto 2025, ko bomo pričeli s snovanjem novega petletnega dokumenta, ki bo nadgrajeval dosedanje cilje in skušal združiti še več akterjev, ki posredno ali neposredno vplivajo na obvladovanje bremena raka v Sloveniji.

QR koda do letnega poročila DPOR za leto 2024, ki je objavljeno na spletni strani
[https://www.dpor.si/wp-
content/uploads/2025/04/Letno_porocilo_DPOR_2024_koncno.pdf](https://www.dpor.si/wp-content/uploads/2025/04/Letno_porocilo_DPOR_2024_koncno.pdf)



IMUNSKI SISTEM IN RAZVOJ RAKA

Prof. dr. Alojz Ihan, dr. med.,

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta
Univerze v Ljubljani

Uvod

Imunski sistem ima ključno vlogo pri nadzoru in preprečevanju nastanka raka. Koncept imunskega nadzora raka (cancer immunosurveillance), ki se je razvil skozi zadnja desetletja, poudarja sposobnost imunskega sistema, da prepozna in odstranjuje transformirane celice. Vendar pa tumorji lahko razvijejo mehanizme za izogibanje imunskemu nadzoru, kar vodi v njihovo napredovanje. Razumevanje interakcij med imunskim sistemom in rakavimi celicami je ključno za razvoj imunoterapevtskih strategij.

Tumor in imunski sistem

Tumorske celice nastajajo iz normalnih celic. V telesu se tekom življenja razdeli ogromno število celic (blizu 10¹⁶). V življenju celic in ob njihovih delitvah prihaja tudi do sprememb - mutacij - v genetskem materialu. Nekatere od mutacij lahko prizadenejo gene, ki so vpleteni v regulacijo celičnega ciklusa. Brez zahajanja v mehanizme onkogeneze lahko povzamemo, da iz zdrave celice nastane tumorska v primeru, če ji mutacije omogočajo prednost rasti pred normalnimi celicami v sicer zelo kompetitivnem okolju - tkivu (1). Najpogostejše mutacije, ki tumorski celici omogočijo razrast, so mutacije genov, ki določajo ekspresijo proteinov, regulatorjev celičnega ciklusa - jedrnih proteinov, rastnih faktorjev in njihovih receptorjev, proteinov, ki prevajajo receptorske signale v celico (2). Ker delovanje celic omogočajo številni, med seboj odvisni uravnavalni mehanizmi, za nastanek uspešne tumorske celice (take, ki pozneje zraste v tumor) ni dovolj ena sama mutacija, ampak ustrezna kombinacija mutacij, ki se dogodijo v isti celični liniji. To omogoči maligni celici razmnoževanje, neodvisno od zunanjih rastnih signalov, ki so jim podvržene zdrave celice. Avtonomna rast je poglavitna lastnost malignega obolenja (tabela 1).

Tabela 1. Značilnosti tumorskih celic

Avtonomna rast, ki ne zahteva zunanjih rastijskih signalov
Neodzivnost na rastijske signale za normalno rast in celjenje tkiva
Invazivna rast preko normalnih tkivnih meja
Zasevanje prek krvi, limfe in metastatska rast v oddaljenih organih
Vse celice določenega tumorja izvirajo iz ene same prekursorjske celice
Spremenjeno izražanje membranskih proteinov v primerjavi z netumorskimi celicami istega tkivnega izvora

Imunski sistem prepozna »tuje« molekule. Molekule, ki jih imunski sistem specifično prepozna z receptorji limfocitov T ali B, imenujemo "antigeni". Ob prepoznavi antigenov se lahko sproži zavrnitvena imunska reakcija (navadno gre za virusne, bakterijske, parazitske; v patoloških primerih tudi lastne molekule). V drugih okoliščinah se sproži tolerančna reakcija (navadno gre za lastne molekule, molekule hrane v prebavilih, vdihane molekule).

Normalne celice pridobijo lastnosti tumorskih zaradi delovanja mutiranih genov, virusnih genov ali normalnih genov, katerih izražanje je napačno uravnavano. Nenormalni geni se prepisujejo v nenormalne proteine. Ker takih proteinov zdrave celice nimajo, jih imunski sistem lahko prepozna kot tuje molekule - tumorske antigene. Številna klinična in eksperimentalna opažanja dokazujejo, da tumorski antigeni lahko vzbudijo protitumorsko imunsko reakcijo (3).

Številni tumorji (maligni melanom, timom, seminom, medularni karcinom dojke) vsebujejo velike količine infiltriranih limfocitov T, celic NK in makrofagov. Taki infiltrati niso povezani z običajnimi vnetnimi procesi, in verjetno nastanejo zaradi imunske reakcije proti tumorskim celicam. V bezgavkah, ki drenirajo področja tumorske rasti, pogosto zasledimo proliferacijo limfocitov. V tumorjih je mogoče izmeriti povečane koncentracije limfokinov, ki omogočajo aktivacijo imunskih celic. Klinične študije kažejo, da je prisotnost limfocitnega infiltrata v nekaterih tumorjih (medularni karcinom dojke, maligni melanom) povezana z boljšo prognozo v primerjavi s podobnimi tumorji brez infiltrata. Ljudje s pomanjkljivo imunostjo so tudi bolj izpostavljeni obolenju za določenimi tumorji (4).

Mehanizmi specifičnega prepoznavanja in ubijanja tumorskih celic

Ker nastanek tumorske celice omogoči ustrezna, za rast tumorja uspešna kombinacija mutiranih genov, ki se prepisujejo v mutirane proteine, lahko imunski sistem s prepoznavo spremenjenih proteinov razloči tumorske celice od normalnih. In kako imunski sistem prepozna mutirane proteine? Slehera celica del svojih novo sintetiziranih proteinov encimsko razseka na peptidne fragmente (5). Peptidni fragmenti (8-9 aminokislin) se z lahkimi in težkimi verigami molekul MHC I povežejo v komplekse, ki potujejo do celičnih membran. Na ta način celice na površinah predstavljajo imunskim celicam (citotoksičnim limfocitom T) vzorce izdelkov svoje proteinske sinteze. Na predstavljene peptide naletijo citotoksični limfociti T, ko preiskujejo celične površine. V primeru, da je proteinska sinteza celic tumorsko spremenjena (celice sintetizirajo nenormalne, mutirane proteine, t.j. tumorske antigene), citotoksični limfociti T prepoznajo spremenjene peptide, in s svojimi ubijalskimi mehanizmi povzročijo smrt tumorskih celic.

Vendar ne zadostuje, da specifični citotoksični limfociti T z antigenскими receptorji prepoznajo peptide tumorskih celic. Ob prepoznavi tumorskih antigenov potrebujejo še dodatne signale - limfokine. Limfokine izločajo celice T pomagalk, ko s svojimi antigenскими receptorji prepoznajo tumorske antigene, predstavljene v membranah makrofagov. Makrofagi v fagolizosomih razgradijo tumorske proteine na fragmente, ki jih nato kot tumorske antigene vklopijo v molekularne komplekse MHC II. Ob prepoznavi tumorskih antigenov celice T pomagalk izločajo limfokine(6).

Za uspešno specifično protitumorsko reakcijo je torej potrebno, da po eni strani makrofagi uspešno predstavijo tumorske antigene celicam T pomagalkam, tumorske celice pa morajo uspešno predstaviti svoje antigene citotoksičnim limfocitom T. Na ta način citotoksični limfociti T prepoznajo tumorske celice, in jih ob prisotnosti ustreznih limfokinov ubijejo.

Kaže, da tumorsko toleranco lahko povzroči pomanjkljivo predstavljanje tumorskih antigenov citotoksičnim limfocitom T (s strani tumorskih celic) ali celicam T pomagalkam (s strani makrofagov). Čeprav molekule MHC I izražajo vse telesne celice, imajo mnoge tumorske celice zavrto sintezo teh molekul. Take celice ne predstavljajo citotoksičnim limfocitom T svojih antigenov. Po drugi strani je možen vzrok za toleranco tudi pomanjkljiva zmožnost makrofagov, da fagocitirajo in predstavijo dovolj tumorskih antigenov celicam T pomagalkam (7).

Imunski nadzor raka

Koncept imunskega nadzora je bil prvič predlagan že v 20. stoletju (Burnet, 1957) in temelji na hipotezi, da imunski sistem stalno nadzira in odstranjuje predrakave in rakave celice. Ta nadzor je sestavljen iz treh faz, znanih kot imuno-urejanje (immunoediting): eliminacija, ravnotežje (equilibrium) in izogibanje (escape) (Dunn et al., 2002).

Eliminacija: V tej fazi prirojeni in pridobljeni imunski mehanizmi (npr. naravne celice ubijalke – NK, citotoksični T-limfociti, makrofagi) uničujejo tumorske celice, ki izražajo nenormalne antigene.

Ravnotežje: Če vse tumorske celice niso odstranjene, se preostale lahko zadržujejo v stanju imunološkega ravnotežja, kjer jih imunski sistem nadzoruje, a ne uniči popolnoma.

Izogibanje: Tumorji, ki preživijo imunski pritisk, lahko razvijejo mehanizme za inhibicijo imunskega sistema, npr. s sekrecijo imunosupresivnih citokinov ali izražanjem zaviralnih molekul (npr. PD-L1), kar vodi v napredovanje bolezni.(6-8)

Specifični tumorski antigeni (STA) in tumorju pridruženi antigeni (TAA)

Že vse od najzgodnejših začetkov razvoja seroloških tehnik, zlasti pa z razvojem tehnologije monoklonskih protiteles, številni raziskovalci skušajo opredeliti molekule na tumorskih celicah, ki bi bile značilne samo za tumorske celice. Take molekule imenujemo tumorski antigeni. Monoklonska protitelesa, s katerimi dokazujemo tumorske antigene, pridobivamo tako, da imuniziramo miši s celicami človeških tumorjev. Po ustrezni selekciji pridobimo protitelesa, ki v idealnem primeru reagirajo s tumorskimi celicami, ne reagirajo pa z netumorskimi celicami istega tkivnega porekla. Taka protitelesa so zato primerna za histološko razlikovanje tumorskih in netumorskih celic v določenem tkivu. Upoštevati pa moramo, da gre pri tvorbi takih protiteles za reakcijo imunskega sistema miši proti človeškim celicam. Zato so antigeni, ki jih protitelesa prepoznavajo, v glavnem normalni človeški proteini. Zaradi motenj diferenciacije, tumorske celice pogosto izražajo proteine, ki jih netumorske celice istega tkiva ne izražajo. Navadno pa enake proteine izražajo normalne celice drugih tkiv. S stališča imunskega sistema rakavega bolnika taki proteini niso antigeni ampak molekule lastnega organizma, ki jih imunski sistem tolerira. "Pravi" antigeni so lahko samo nenormalni, spremenjeni proteini tumorskih celic, ki so v procesu tumorske pretvorbe nastali zaradi sprememb celičnega genoma. Nanje imunski sistem lahko reagira kot na tuje proteine. Zato se v novejših terminologijah pojem tumorskih antigenov deli na dve kategoriji: Izraza tumorski

antigeni (TA - tumor antigens) in specifični tumorski antigeni (TSA tumor specific antigens) se uporabljata samo za antigene, ki jih prepozna imunski sistem bolnika s tumorjem. Izraz "tumorju pridruženi antigeni" (TAA - tumor associated antigens) pa se uveljavlja za poimenovanje vseh ostalih antigenov, ki služijo kot uporabne molekule za opredelitev posameznih tumorjev. Med tumorju pridružene antigene štejemo zlasti onkofetalne antigene in tkivno-specifične antigene.(7):

Onkofetalni antigeni so proteini, ki jih normalno izražajo razvijajoča se (fetalna) tkiva, pri odraslem pa vneta tkiva in v malih količinah tudi ostala tkiva. Ker gre za normalne, lastne proteine, jih imunski sistem tolerira. Med njimi sta za diagnostične namene najuporabnejša alfa-fetoprotein (AFP) in karcinoembrionalni antigen (CEA). AFP je 70 kD glikoprotein, ki ga v fetusu tvorijo jetra in rumenjakova vrečka. V fetalnem serumu doseže koncentracijo 2-3 mg/ml. Kasneje AFP v serumu izgine, nadomesti pa ga albumin. V serumu odraslega se lahko koncentracija AFP zelo poveča pri hepatocelularnem karcinomu, včasih pa tudi pri karcinomu želodca ali trebušne slinavke. CEA je 180 kD integralni membranski protein. V fetalnem obdobju je močno izražen v črevesju, trebušni slinavki in jetrih. Pri odraslem ostane v manjših količinah izražen v črevesju ter v dojkah med laktacijo. V serumu odraslega se koncentracija CEA močno poveča pri karcinomih črevesa.

Tkivno-specifični antigeni na tumorskih celicah.Vsaka vrsta celic zaradi svoje specializirane funkcije izraža specializirane proteine, ki jih je z monoklonskimi protitelesi mogoče identificirati. Take proteine imenujemo tkivno-specifični antigeni. Tumorske celice kljub preobrazbi navadno še izražajo tkivno-specifične antigene celic, iz katerih so se transformirale. S histološkim pregledom tumorja je pogosto težko ugotoviti, iz kakšnih celic so se transformirale tumorske celice. Opredelitev tkivno-specifičnih antigenov na tumorskih celicah lahko razjasni izvor tumorskih celic. Tkivno-specifični antigeni so podobno kot onkofetalni antigeni normalni telesni proteini, zato nimajo odločilne vloge pri imunski obrambi organizma proti tumorju. (8)

Iskanje proteinov tumorskih celic, ki jih imunski sistem prepozna kot tuje (specifičnih tumorskih antigenov, STA), je iz etičnih razlogov lažje izvedljivo pri živalih kot pri ljudeh, zato večina informacij o specifičnih tumorskih antigenih izhaja iz živalskih eksperimentov. Več vrst STA je pravzaprav posledica različnih vrst

eksperimentov, s katerimi so raziskovalci iskali specifične tumorske antigene. Najbolj znane vrste STA so:

Tumor-specifični transplantacijski antigeni. V liniji singenskih miši (miši, ki so genetsko identične) je mogoče v posamezni miški s kemičnim ali fizikalnim karcinogenom povzročiti nastanek tumorja. Tumor lahko nato presadimo v drugo singensko miško in opazujemo imunsko reakcijo proti tumorju, t.j. zmožnost zavračanja tumorja singenske miške. Ker gre za singenske miši, zavračanje tumorja ne moremo pripisati običajni transplantacijski reakciji, ampak le imunski reakciji proti specifičnim tumorskim antigenom. Biokemijska karakterizacija antigenov je pokazala, da gre za nekatere mutirane celične proteine (naprimer mutirane "Heat Shock" proteine (HSP), katerih funkcija v celici je, da omogočajo novo sintetiziranim proteinom, da se zvijejo v pravilno konformacijo, napačne proteine pa odstranjujejo; ali mutirane proteine MHC I, ki omogočajo predstavitev celičnih proteinov imunskim celicam).

TSA v "in vitro" limfocitno-tumorskih kulturah. Pri ljudeh eksperiment presaditve tumorja na singenskega prejemnika ni mogoč, zato je postopek iskanja specifičnih tumorskih antigenov manj direkten. Sestoji v tem, da rakavemu bolniku odvzamemo nekaj krvi, iz krvi izoliramo limfocite, nato pa limfocite v "in vitro" kulturi stimuliramo z bolnikovimi tumorskimi celicami (avtologna mešana limfocitno-tumorska kultura). Iz take kulture pogosto pridobimo limfocite T, ki so zmožni ubijati bolnikove tumorske celice. Zato sklepamo, da tudi celice človeških tumorjev, podobno kot bolje preučeni živalskih, sintetizirajo nekatere mutirane proteine, ki jih imunske celice lahko prepoznajo kot tuje molekule .

TSA, ki jih kodirajo onkogeni in zaviralni tumorski geni. Onkogeni so spremenjene (mutirane) oblike normalnih genov, ki uravnavajo proliferacijo in diferenciacijo celic. V skladu z izrazom zato normalne oblike takih genov imenujemo proto-onkogeni. Proto-onkogeni običajno pospešujejo proliferacijo celic. Proto-onkogene lahko delovanje karcinogenov ali virusov spremeni - hiperaktivira - do te mere, da pretirano pospešujejo proliferacijo celic, in vodijo v tumorsko transformacijo. Zaviralni tumorski geni (tumor-supresor genes, TSG) v nasprotju z onkogeni kodirajo proteine, ki negativno uravnavajo celično proliferacijo. Njihova inaktivacija (mutacija, delecija) povzroči prevlado proliferativnih signalov in poveča verjetnost tumorske preobrazbe. Onkogeni in TSG so torej mutirane oblike normalnih genov.

Proteini, ki jih kodirajo, imajo spremenjena aminokislinska zaporedja, zato so potencialne tarče limfocitov T. Pri miših in ljudeh je bila dokazana reakcija limfocitov T proti produktom različnih onkogenov in zaviralnih tumorskih antigenov (proteini ras, p53, bcr-abl).

TSA, ki jih kodirajo onkogeni virusi. Virus, ki povzroča tumorje, vnesejo v okuženo celico virusni genom, ki se navadno prepisuje v virusne proteine. Ti proteini se podobno kot vsi celični proteini vklapljujejo v komplekse MHC I in so potencialne tarče za limfocite T. Znano je, da osebe z imunsko pomanjkljivostjo pogosteje obolijo za limfomom, povezan z Epstein-Barr virusno infekcijo ali za kožnim rakom, povezanim z infekcijo s humanim papiloma virusom. (9)

Imunski sistem prepoznava tumorske celice predvsem preko tumorsko specifičnih antigenov (TSA) in tumorsko povezanih antigenov (TAA), ki jih predstavijo antigen-predstavljajoče celice (APC), kot so dendritične celice. Prezentacija vodi do aktivacije T-limfocitov in njihovega citotoksičnega odziva.

Glavne komponente vključujejo:

Naravne celice ubijalke (NK): Prepoznava in ubijajo celice z zmanjšano ekspresijo MHC I.

CD8+ T-celice: Uničujejo tumorske celice, ki izražajo tumorske peptide v kontekstu MHC I.

CD4+ T-celice: Regulirajo imunski odziv, spodbujajo aktivacijo drugih efektorskih celic in produkcijo citokinov, kot sta IFN- γ in IL-2.

Tumorski mehanizmi izogibanja imunskemu odzivu

Tumorji izražajo antigene, ki jih imunski sistem lahko prepozna kot tuje. Vendar imunski sistem pogosto ne prepreči nastanek malignega obolenja. Tumorska imunologija skuša razumeti mehanizme, s katerimi se tumorji izognejo imunskemu nadzoru. Imunski sistem sestavljajo imunske celice, ki v telesu razpoznava molekule in nanje reagirajo bodisi obrambno, bodisi tolerančno. Zelo nepopolno je še znanje o tem, kateri mehanizmi vodijo imunsko reakcijo v eno ali drugo smer(10). Vemo naprimer, da molekule, ki jih imunski sistem prvič razpozna že v fetalnem obdobju, povzročijo nastanek tolerance. Tudi imunski sistem odraslega organizma lahko ob prepoznavi nove molekule reagira tolerančno.

Rakave celice uporabljajo različne strategije za izogibanje imunskemu nadzoru, med njimi:

Izguba antigenosti: zmanjšana ekspresija tumorskih antigenov ali molekul MHC.
Imunosupresivno mikrokolje: produkcija citokinov, kot so TGF- β , IL-10, ki inhibirajo efektorske T-celice.

Imunosupresivne celice: povečanje regulatornih T-celic (Treg), mieloidnih zaviralnih celic (MDSC), ki zavirajo citotoksične odzive.

Zaviralni imunološki checkpointi: izražanje molekul, kot so PD-L1, CTLA-4, ki zavirajo aktivacijo T-celic.

V številnih poskusih je bilo pokazano, da žival, ki ji vbrizgamo manjše količine tumorskih celic, zavrne tumor, če pa ji vbrizgamo napr. desetkrat več celic, se tumor rasraste. Če limfocite živali s tumorjem vbrizgamo v drugo singensko žival, in slednji nato vbrizgamo še manjšo količino tumorskih celic, bo manjša količina tumorskih celic povzročila razrast tumorja. Rezultat poskusa kaže, da limfociti živali s tumorjem pomagajo pri razrasti tumorskih celic v drugi singenski živali, ki bi bila sicer zmožna zavrniti vbrizgane tumorske celice.

Iz takih poskusov se je oblikovala zamisel o supresorskih imunskih celicah, specifičnih za tumor. Ob prvi prepoznavi tumorskih antigenov se imunski sistem usmeri k tolerančni reakciji; aktivirajo se supresorske celice in zavrejo zavrnitev tumorja. Zakaj imunski sistem reagira tolerančno, ni znano (7). V zadnjem času je nekaterim raziskovalcem uspelo izolirati in klonirati limfocite T, ki so zmožni zavreti protitumorsko imunsko reakcijo. Taki limfociti T so posebej številni med limfociti, ki infiltrirajo človeške tumorje (TIL - tumor infiltrating lymphocytes), naprimer maligni melanom. Zdi se, da limfociti v tumorju skrbijo za ohranjanje tolerance na tumorske antigene (9).

Čeprav je toleranca med najpomembnejšimi razlogi za "uspeh" posameznega tumorja, so v skoraj stoletju obstoja tumorske imunologije raziskovalci predlagali vrsto mehanizmov, s pomočjo katerih se nastajajoč tumor izogne zavrnitvi.

Teorija o imunoselekciji temelji na opazovanju, da naglo razmnožujoče se tumorske celice pogosto mutirajo svoje gene. Zato posamezne celice istega tumorja izražajo različne tumorske antigene. Na nekatere od antigenov imunski sistem reagira obrambno. Sčasoma se v tumorju selekcionirajo celice, ki izražajo samo tumorske antigene, ki jih imunski sistem tolerira.

Tumorska imunosupresija. Serumi nekaterih rakavih bolnikov vsebujejo snovi, ki zavirajo imunsko obrambo proti tumorju. Nekateri od teh snovi lahko izločajo supresorski limfociti in na ta način vzdržujejo toleranco do tumorja. Druge snovi so se "naučile" izločati tumorske celice. Dokazano je že nekaj fiziološko aktivnih proteinskih mediatorjev, ki neposredno (TGF beta - "transforming growth factor beta" ; P15E) zavirajo dejavnost imunskih celic pri napadu na tumor. Še več, z izločanjem ustrezne kombinacije mediatorjev lahko tumorske celice pretvorijo imunske celice iz nasprotnic v sodelavke. Znano je naprimer, da tumorske celice z izločanjem nekaterih mediatorjev (M-CSF, monocitni kemotaktični protein) privabijo makrofage v tumor, pospešujejo njihovo razmnoževanje v tumorju in povsem zavrejo njihovo zmožnost uničevanja tumorskih celic. Taki makrofagi s svojimi izločki celo pospešujejo rast tumorskih celic in omogočajo hitrejšo tvorbo novih krvnih žil v tumorju, s čemer pripomorejo tumorju v rasti (10).

Vnetje in rak

Čeprav imunski sistem ščiti telo pred rakom, lahko kronično vnetje spodbuja njegovo nastanek. Stanja, kot so kronične okužbe (npr. s HPV, HCV), avtoimunske bolezni in dolgotrajno draženje, lahko vodijo do trajne aktivacije imunskih celic, sproščanja prostih radikalov, rastnih faktorjev in citokinov, ki spodbujajo mutagenezo, proliferacijo in angiogenezo. (10)

Zaključek

Imunski sistem igra dvojno vlogo v razvoju raka: kot varuh pred maligno transformacijo in kot potencialni spodbujevalec tumorogeneze v primeru kroničnega vnetja. Hkrati predstavlja močno orodje za terapijo tumorjev. Razumevanje kompleksne dinamike med rakavimi celicami in imunskim sistemom je temelj prihodnjega razvoja natančnih, personaliziranih terapij.

Literatura

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. "The immunobiology of cancer immunoediting and immunoescape." *Nat Immunol.* 2002;3(11):991–998.
2. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. "Natural innate and adaptive immunity to cancer." *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–271.
3. Hanahan D, Weinberg RA. "Hallmarks of cancer: the next generation." *Cell.* 2011;144(5):646–674.
4. Vallentin, B. et al. Innate Lymphoid Cells in Cancer. *Cancer Immunol. Res* 2015;3:1109–14
5. Tian, Z., van Velkinburgh, J. C., Wu, Y. & Ni, B. Innate lymphoid cells involve in tumorigenesis. *Int. J. Cancer* 2016;138, 22–29
6. Klose, C. S. N. & Artis, D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat. Immunol.* 17, 765–774 (2016).
7. Palucka, A. & Coussens, L. The Basis of Oncoimmunology. *Cell.* 2016;164: 1233–1247
8. Cohen, J. et al. Isolation of neoantigen-specific T cells from tumor and peripheral lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation.* 2015;125(10):3981-3991.
9. Ilyas, S. & Yang, J. Landscape of Tumor Antigens in T Cell Immunotherapy. *J Immunol.* 201;195:5117-5122
10. Strønen, E. et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. 2016;Science. 10.1126.

ZGODOVINA IMUNOTERAPIJE RAKA

Doc. dr. Simona Borštnar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Že pred dobrim stoletjem se je razvil koncept, da je aktiviranje imunskega sistema lahko tudi strategija napada na rakave celice. Kljub temu pa je sposobnost imunskega sistema za prepoznavanje in zdravljenje raka ostala zelo kontroverzna tema večji del 20. stoletja. V preteklih desetletjih pa se je nekaj imunoterapevtskih pristopov prebilo v rutinsko zdravljenje: vnos oslabiljene vakcine BCG v sečni mehur pri zdravljenju površinskega raka in terapija z interferonom in interlevkinom pri zdravljenju malignega melanoma in razsejanega raka ledvičnih celic. Danes so se možnosti imunoterapije razvile tako, da vključujejo uporabo monoklonskih protiteles, zaviralcev imunskih kontrolnih točk, gensko spremenjenih imunskih celic, cepiv proti raku in kombiniranih terapij, ki združujejo tradicionalno kemoterapijo z enim od zgornjih pristopov za zdravljenje raka.

Uvod

Že dolgo vemo, da ima imunski sistem pomembno vlogo pri razvoju in nadzoru raka, saj imajo bolniki z oslabilnim imunskim sistemom večje tveganje za razvoj raka, spontan regres mnogih vrst malignih tumorjev pa je redek, a dobro znan pojav, ki se pojavi pri približno 1 od 100.000 primerov raka. Skozi zgodovino obstaja več poročil o tumorjih, ki so se zmanjšali ali izginili po okužbi ali ob visoki vročini, o čemer so poročali od stare Grčije do zgodnjega 18. stoletja v Evropi. Znanstvena podlaga za raziskovanje spreminjanja delovanja imunskega sistema za namen zdravljenje raka pa sega v drugo polovico 18. stoletja, ko je postala mogoča histološka potrditev malignosti.

Mikrobi in rak

Pred poldrugim stoletjem sta nemška zdravnik Wilhelm Busch in Friedrich Fehleisen neodvisno opazila zmanjšanje tumorjev pri bolnikih z rakom po naključnih

okužbah z erizipelom. Leta 1868 je Busch prvi namerno okužil bolnika z rakom z erizipelom in opazil zmanjšanje tumorja. Fehleisen je to zdravljenje ponovil leta 1882 in je nazadnje identificiral bakterijo *Streptococcus pyogenes* kot povzročitelja.

Leta 1891 je ameriški kirurg William Coley iz bolnišnice Memorial v New Yorku nadaljeval svoje lastno neodvisno opazovanje dolgotrajnega regresa sarkoma po okužbi z erizipelom, tako da je injiciral toplotno inaktivirane bakterije (»Coleyevi toksini«) bolnikom z neoperabilnimi raki. Poročal je o znatnem številu odzivov in celo ozdravitev pri več kot 1.000 bolnikih. Tovrsten način zdravljenja je postopoma izginil iz uporabe zaradi več dejavnikov, vključno z neupoštevanjem dobrih znanstvenih protokolov in nezmožnostjo doslednega pridobivanja ponovljivih rezultatov. Zamisel o uporabi imunskega sistema za boj proti raku je zaradi teh razlogov ter ob razvoju radioterapije in kemoterapije padla v nemilost do sredine 20. stoletja.

Leta 1976 je Morales s sodelavci ugotovil učinkovitost Calmette-Guérinovega bacila (BCG) pri zdravljenju površinskega raka sečnega mehurja. Povod za to klinično preskušanje vključuje raziskavo iz leta 1959, ki so jo izvedli Old in sodelavci, ki so dokazali protitumorske učinke BCG na mišjem modelu. Leta 1990 je ameriški urad za hrano in zdravila FDA, kmalu pa tudi evropska agencija za zdravila EMA, odobril uporabo cepiva BCG za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja. Morales je izvedel tudi obsežne raziskave na drugih področjih imunoterapije raka in leta 1975 odkril dejavnik tumorske nekroze (TNF). Na žalost je sistemska infuzija TNF povzročila hudo toksičnost, vključno z zvišano telesno temperaturo, okorelostjo in pljučnim edemom, zato je bila njena uporaba močno omejena in je od takrat padla v nemilost tudi zaradi drugih razpoložljivih zdravljenj. Zaradi njunih temeljnih odkritij in vseživljenjske predanosti znanstvenem področju so Coleyja in Olda imenovali »očeta imunoterapije«.

Citokini

Prvi protitumorski citokin, interferon alfa 2 (IFN α 2), je leta 1986 odobril ameriški FDA za zdravljenje levkemije dlakastih celic leta. Kasneje se je IFN α 2 uporabljal tudi v dopolnilnem zdravljenju malignega melanoma in zdravljenju razsejanega ledvičnega raka, Kaposijevega sarkoma in folikularnega limfoma. Interlevkin 2 (IL-2), ki je bil prvič identificiran leta 1976, pa je v visokih odmerkih pokazal klinično učinkovitost pri bolnikih z razsejanim rakom prek mehanizma povečanja proizvodnje celic T. FDA je leta 1991 odobril IL-2 za zdravljenje razsejanega ledvičnega rakain nato leta 1998 še za razsejani melanom. Zaradi znatne toksičnosti

zdravljenje z IL-2 ni bilo v široki uporabi in je nato ob razvoju drugih terapevtskih možnosti izgubilo pomen.

Cepiva

Prvo veliko obdobje raziskav cepiv proti raku sega v 90. leta prejšnjega stoletja. FDA je odobril prvo cepivo proti raku, sipuleucel-T, za raka prostate, odpornega na kastracijo, potem ko so v klinični raziskavi dokazali podaljšanje preživetja. Razvoj in uporaba cepiv proti raku sta bila omejena predvsem zaradi pomanjkanja razumevanja o tem, kako učinkovito spodbuditi citotoksični T-celični odziv pri bolnikih ter kako zaobiti in/ali onesposobiti delovanje tumorskega mikrookolja, da bi omogočili protitumorski odziv. V zadnjem desetletju so raziskave z različnimi cepivi ponovno aktualne.

Terapije z monoklonskimi protitelesi

70. leta prejšnjega stoletja sta zaznamovala razvoj in proizvodnja monoklonskih protiteles v laboratoriju. Šele leta 1997 pa so raziskave vodile do odobritve prvega klinično pomembnega monoklonskega protitelesa rituksimaba za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. Od takrat je bilo odobrenih več deset drugih monoklonskih protiteles za zdravljenje številnih vrst raka, tako levkemij in limfomov ter tudi solidnih rakov.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk

Odkritje proteina na celici, imenovanega citotoksični T-limfocitni antigen-4 (CTLA-4), ki ga je izvedla skupina francoskih raziskovalcev pod vodstvom Pierra Golsteina v 80. letih prejšnjega stoletja, je privedlo do revolucije v imunskem zdravljenju raka in razvoja zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Američan James Allison je odkril, da je CTLA-4 deloval kot zavora na imunski sistem, tako da je celicam T preprečil imunski odziv. Domneval je, da bi z blokiranjem molekul CTLA-4 odstranili zavoro imunskega sistema in bi celice T lahko napadle in ubile rakave celice. Raziskave o delovanju druge imunske kontrolne točke, PD-1, so bile izvedene podobno kot pri CTLA-4. Japonec Tasuku Honjo je leta 1992 kloniral gen PD-1 kot novo superdružino imunoglobulinskih genov iz stimuliranega mišjega T-celičnega hibridoma.

James Allison in Tasuku Honjo sta s svojimi raziskavami o CTLA-4 in PD-1 spremenila paradigmo imunoterapije raka ter leta 2018 prejela Nobelovo nagrado za fiziologijo in medicino.

Leta 2010 je bila zaključena prva klinična raziskava pri bolnikih z razsejanim melanomom, s katero so dokazali, da so tisti bolniki, ki so prejeli zaviralec imunске kontrolne točke CTLA-4, imeli srednje preživetje 10 mesecev v primerjavi s 6 meseci v kontrolni skupini, ki ni prejela tega zdravila. Leta 2011 je zaviralec imunске kontrolne točke CTLA-4 ipilimumab postal prva registrirana imunoterapija »nove generacije«. Od takrat je FDA odobril terapijo proti PD-1 in PD-L1 za zdravljenje melanoma in pljučnega raka, nato pa še številnih drugih rakov.

Onkolitična virusna terapija

Teorije o virusih kot metodi zdravljenja raka so v preučevanju že od začetka 20. stoletja. Že leta 1904 so tudi za virusne okužbe verjeli, da imajo zaviralni učinek na raka, potem ko je George Dock z Univerze v Michiganu opisal primer 42-letne bolnice z akutno levkemijo, ki je po domnevni okužbi z gripo leta 1896 prešla v začasno remisijo. Temu je leta 1912 sledila ciljna uporaba virusa stekline za zdravljenje raka materničnega vratu.

Leto 1991 je pomenilo mejnik za onkolitično virusno terapijo, ko je Martuza s sodelavci dokazal, da je virus herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1) mogoče oblikovati tako, da se selektivno razmnožuje in cilja na celice v možganskih tumorjih.

Prvi onkolitični virus je bil odobren v Latviji leta 2004, in sicer sev enterovirusa RIGVIR za zdravljenje melanoma, vendar pa je bila odobritev preklicana leta 2019. Onkolitični adenovirus, imenovan H101, je bil odobren na Kitajskem leta 2005 za zdravljenje raka glave in vratu.

Prvi pri EMA in FDA registriran onkolitični virus je talimogen laherparepvek za zdravljenje melanoma. Pridobljen je iz oslabiljenega virusa herpesa simpleksa tipa 1. FDA pa je leta 2022 odobril tudi nadofaragene firadenovec-vncg za odrasle bolnike z visoko rizičnim, na BCG neodzivnim neinvazivnim rakom sečnega mehurja.

Zdravljenje s himernim antigenskim receptorjem (CAR-T)

Začetki razvoja himernih antigenskih receptorjev (CAR) segajo v 80. leta prejšnjega stoletja. Klinično uporabnost je tehnologija dosegla pred približno desetimi leti, ko je napredovalo znanje o sintetski biologiji, genski terapiji, imunologiji in imunoterapiji. Prvo zdravilo na osnovi CAR-T je tisagenlecleucel, ki je avgusta 2017 prejel odobritev s strani FDA za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije. Nekaj mesecev kasneje je FDA odobril še drugo zdravilo, aksicabtagen ciloleucel, in sicer za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B. Obe zdravili sta bili odobreni tudi s strani EMA avgusta 2018.

Zaključek

Od leta 1891 je prišlo do pomembnih odkritij in uspeha pri uporabi imunoterapije, ki je v zadnjih letih postala eden izmed stebrov zdravljenja raka, skupaj s kemoterapijo, kirurgijo, obsevanjem in tarčnim zdravljenjem.

Literatura

1. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* 2017;3:250-61.
2. Ikeda H. Cancer immunotherapy in progress-an overview of the past 130 years. *Int Immunol.* 2025 Apr 7;37(5):253-260.
3. Lee JB, Kim HR, Ha SJ. Immune Checkpoint Inhibitors in 10 Years: Contribution of Basic Research and Clinical Application in Cancer Immunotherapy. *Immune Netw.* 2022 Feb 14;22(1):e2.
4. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Dec 17;10:2965.
5. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020; 17, 807–821.
6. Eno J. Immunotherapy Through the Years. *J Adv Pract Oncol.* 2017 Nov-Dec;8(7):747-753.
7. Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2019 Jan;39(1):6-21.

VLOGA ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK V ONKOLOGIJI

Dr. Mojca Unk, dr. med. ^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Povzetek

Največji dosežek pri zdravljenju raka v zadnjem desetletju je nedvomno uvedba imunomodulatornih zdravil, usmerjenih proti limfocitom T. Ta zdravila zavirajo kontrolne točke imunskega sistema, kot na primer s citotoksičnimi T-limfociti povezana beljakovina 4 (CTLA-4, angl. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), beljakovina programirane celične smrti 1 (PD-1, angl. programmed cell death protein 1), ligand beljakovine programirane celične smrti 1 (PD-L1, angl. programmed death ligand 1) in gen za aktivacijo limfocitov 3 (LAG-3, ang. lymphocyte-activation gene 3). Leta 2011 je bil odobren ipilimumab, protitelo, zaviralec imunske kontrolne točke (ZIKT), za zdravljenje bolnikov z malignim melanomom, pri katerih je bilo izčrpano zdravljenje s kemoterapijo. Temu je hitro sledil razvoj monoklonskih protiteles, usmerjenih proti PD-1, PD-L1 in LAG-3. Protitelesa, usmerjena proti PD-1/PD-L1, so postala ena izmed najpogosteje predpisanih protirakavih zdravil, učinkovita so pri vsaj 50 različnih vrstah raka. V redni klinični praksi danes uporabljamo zaviralce PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab...), zaviralce PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab...), zaviralca CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) ter zaviralec LAG-3 (relatlimab). Uporabljajo se kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji. Postopno so ZIKT prešli iz zdravljenja drugega ali tretjega reda v zdravljenja prvega reda razsejane bolezni ter so uveljavljeni tudi kot del standardnega sistemskega zdravljenja lokalno napredovale in omejene bolezni. Glavni razlog za tako široko uporabo ZIKT je izboljšanje preživetja in možnost ozdravitve pri razsejani, do nedavno popolnoma neozdravljivi bolezni. Kateri bolniki se bodo na zdravljenje z ZIKT odzvali, danes še ni popolnoma razjasnjeno.

Uvod

Rak je hitro napredujoča bolezen z visoko stopnjo zbolewnosti in umrljivosti. V zadnjem desetletju je imunoterapija spremenila paradigmo obravnave bolnikov z rakom. Odkritje in razvoj zaviralcev imunskih kontrolnih točk sta bistveno izboljšala rezultate zdravljenja raka številnih solidnih in nekaterih hematoloških rakov. Imunske kontrolne točke so beljakovine, ki so sestavni del imunskega sistema. Tumorske celice jih uporabljajo za izogibanje imunskemu odzivu, kar vodi v nenadzorovano rast in razsoj. Z zavoro imunskih kontrolnih točk lahko ponovno vzpostavimo sposobnost imunskega sistema, da prepozna, napade in uniči rakave celice. Imunoterapija, ki temelji na zaviralcih imunskih kontrolnih točk, je eden najpomembnejših napredkov v zdravljenju na področju onkologije do sedaj.

Vloga v sistemskem zdravljenju raka

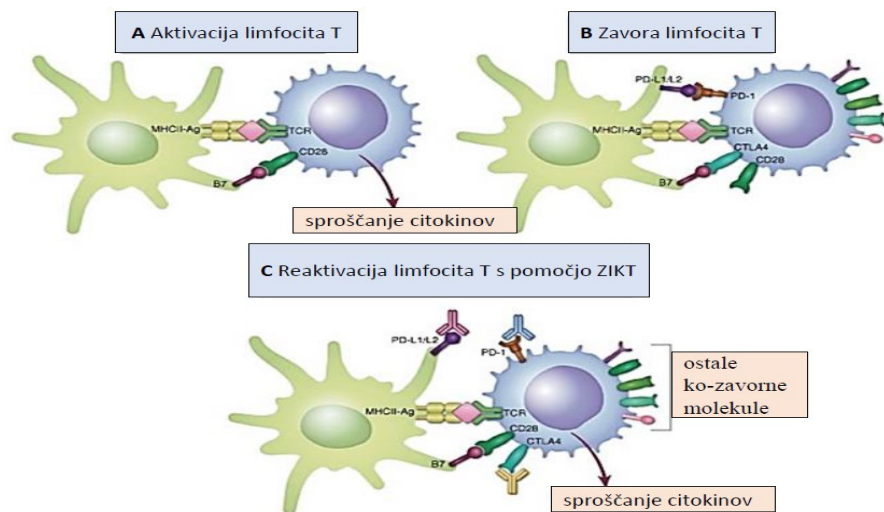
Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so usmerjeni proti beljakovinam, kot so CTLA-4, PD-1, PD-L1 in LAG-3, se je izkazalo za učinkovito tako kot samostojno zdravljenje in v kombinaciji s tradicionalnimi pristopi, kot so kemoterapija, tarčno zdravljenje in obsevanje. Danes zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk predstavlja standardno sistemsko zdravljenje pri različnih solidnih in hematopoetskih rakih, tako v razsejanem kot lokalno napredovalem in omejenem stadiju. Njihova učinkovitost je nesporna; pri manjšem deležu bolnikov z razsejano boleznijo zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk vodi v dolgotrajne odzive, lahko ozdravitev, pri lokalno napredovali in omejeni bolezni pa poveča verjetnost ozdravitve. A vsi raki niso enako občutljivi na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Poleg tega imajo zaviralci imunskih kontrolnih točk svoje značilne neželene učinke, ki jih skupno imenujemo imunsko-posredovani neželeni učinki. Podrobneje bodo imunsko-posredovani neželeni učinki predstavljeni v posebnem prispevku tega zbornika. Kljub izjemnim terapevtskim učinkom, opaženim pri nekaterih vrstah tumorjev, se na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk odzove le del bolnikov z rakom. Znatno delež bolnikov ima prirojeno odpornost na zdravljenje z njimi ali jo razvije med zdravljenjem. Zato je razumevanje novih molekul imunskih kontrolnih točk (npr. imunski receptor celic T z domenama Ig in ITIM (TIGIT, angl. T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains), T- celični imunoglobulin z mucinsko domeno, ki vsebuje domeno 3 (TIM-3, angl. T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3), imunoglobulinski zaviralec aktivacije celic T z domeno V (VISTA, angl. V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation), zaviralec limfocitov B in T (BTLA, angl. B and T lymphocyte attenuator) in signalno-regulatorni

protein α (SIRP α , angl. signal regulatory protein α)) danes postalo zelo aktivno področje raziskav. Boljše razumevanje tumorskega mikrookolja in imunskega sistema s pomočjo bioznačevalcev in drugih bioloških mehanizmov bi lahko pomagalo razvozlati razloge za različne odzive in razvoj odpornosti na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Mehanizem delovanja

Ena od temeljnih značilnosti človeškega imunskega sistema je njegova sposobnost razlikovanja med lastnimi in tujimi celicami, kot so tumorske celice. Ta proces uravnava ravnovesje med ko-stimulacijskimi in zaviralnimi signali, ki so skupno znani kot imunske kontrolne točke. Vzdrževanje tega ravnovesja je ključnega pomena za preprečevanje avtoimunske reakcije proti normalnim celicam. Limfociti T so celice, ki sodelujejo pri celično posredovanih imunskih odzivih. Aktivacija limfocitov T je večstopenjski proces. Začne se s predstavitvijo tumorskega antigena s strani antigen predstavitvenih celic (APC) iz prirojenega imunskega sistema limfocitom T prek glavnega histokompatibilnega kompleksa (MHC). Hkrati je potreben tudi drugi, ko-stimulacijski signal, ki izhaja iz vezave CD80 in CD86 (na APC) na CD28 na limfocitih T. Posledica je diferenciacija mirujočih limfocitov CD8 T v aktivirane citotoksične limfocite CD8 T. Ti so sposobni prepoznati tumorske celice in z izločanjem različnih citotoksinov pospešiti smrt tumorskih celic. V ta proces so dodatno vpleteni še drugi ko-stimulacijski in ko-zavorni signali. Natančen opis tega procesa presega obseg tega prispevka. Enostaven prikaz regulacije delovanja limfocitov T prikazuje **Slika 1**.

Beljakovine CTLA-4, PD-1, PD-L1 in LAG-3 so tarče za vezavo zaviralcev imunskih kontrolnih točk. Ti ustavijo zaviralne učinke tumorskih celic na limfocitih T. Z zaviranjem imunskih kontrolnih točk se ponovno vzpostavi imunsko posredovano protitumorsko delovanje in zmanjša sposobnost telesa, da zavira imunski odziv. Posledično se poveča odziv limfocitov T na tumorske celice. Pri zdravljenju limfoma so lahko vključeni dodatni ne-immunski mehanizmi. Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko privede do prekomerne aktivacije limfocitov T in paradokсне prepoznavne lastnih tkiv kot tujih. S tem se pojavi tveganje za nastanek širokega nabora imunske posredovanih neželenih učinkov, povezanih z uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih točk.



Slika 1: Regulacija aktivacije limfocitov T.

A; za aktivacijo limfocita T sta potrebna tako signal 1, povezuje T-celičnega receptorja (TCR) z glavnim histokompatibilnostnim kompleksom (MHC)-peptidnega antigena (MHC-Ag) na antigen predstavitevni celici (APC) ali tumorski celici, kot signal 2, interakcija ko-stimulatornega receptorja CD28 na limfocitu T s ko-stimulativnimi molekulami B7 (CD80/CD86). **B,** kot odgovor na aktivacijo limfocita T se na limfocitu T poveča izražanje imunskih kontrolnih točk CTLA-4 in PD-1, ki se vežeta na B7 oziroma PD-L1/L2 in zavirata aktivacijo limfocitov T. **C,** Zaviralci imunskih kontrolnih točk, usmerjeni proti CTLA-4 ali PD-1/PD-L1, zavirajo te zaviralne interakcije in ponovno aktivirajo limfocite T (prilagojeno po Sharma et al. Cancer Discover 2021)

Klinična uporaba

V redni klinični praksi v Evropski uniji danes uporabljamo zaviralce PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, tiselizumab, toripalimab, sintilimab), zaviralce PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) in zaviralce CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) ter zaviralca LAG-3 (relatlimab). Uporabljamo jih v parenteralni obliki (intravenozno ali subkutano). Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk je učinkovito le pri določenih razsejanih rakih (nedrobnocelični pljučni rak, maligni melanom, mezoteliom, svetlocelični ledvični rak, rak sečil, rak glave in vratu, Hodgkinova bolezen...) in pri le majhnem deležu teh bolnikov vodi v dolgotrajni nadzor bolezni, vendar je ta učinek izrednega kliničnega pomena. Do sedaj je namreč veljalo, da je razsejana bolezen neozdravljiva, zaviralci imunskih kontrolnih točk pa to prepričanje spreminjajo. Pri določenih vrstah raka v omejenem ali lokalno napredovalem stadiju (nedrobnocelični in drobnocelični pljučni rak, maligni melanom, trojno negativni rak dojk...) zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk vodi v višji delež ozdravitev.

Zaključek

Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk vodi v trajne odzive (bolnikov z razsejano boleznijo) in izboljša celostno preživetje. Vendar so se zaviralci imunskih kontrolnih točk izkazali za učinkovite le pri določenih skupinah bolnikov in le pri določenih rakavih boleznih. Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk ima tako še vedno pomembne izzive: razumevanje prirojene in pridobljene odpornosti na zaviralce imunskih kontrolnih točk, dobra izbira bolnikov, izboljšanje obvladovanja neželenih učinkov, povezanih z zaviralci imunskih kontrolnih točk, in opredelitev ustreznih terapevtskih kombinacij z najboljšim učinkom in najmanj neželenimi učinki. Trenutno poteka več kot 3.000 aktivnih kliničnih preskušanj, v katerih preskušajo različne zaviralce imunskih kontrolnih točk, kar predstavlja približno 2/3 vseh onkoloških preskušanj. Po prvem uspehu zaviralcev imunskih kontrolnih točk in vse do danes postaja imunoterapija vodilna na področju sistemskega zdravljenja raka, imunologi pa imajo velik vpliv na raziskave raka, kar tudi dokazuje podelitev Nobelove nagrade za medicino za leto 2018 dvema imunologoma, ki sta postavila temelje koncepta imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Literatura

1. Linsley PS, Brady W, Grosmaire L, Aruffo A, Damle NK, Ledbetter JA. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation. *Journal of Experimental Medicine*. 1991;173(3):721-30.
2. Azuma M, Ito D, Yagita H, Okumura K, Phillips JH, Lanier LL, et al. B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28. *Nature*. 1993;366(6450):76-9.
3. Alturki NA. Review of the Immune Checkpoint Inhibitors in the Context of Cancer Treatment. *J Clin Med*. 2023;12(13).
4. Arafat Hossain M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Int Immunopharmacol*. 2024;143(Pt 2):113365.
5. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications*. 2020;11(1):3801.
6. Kong X, Zhang J, Chen S, Wang X, Xi Q, Shen H, et al. Immune checkpoint inhibitors: breakthroughs in cancer treatment. *Cancer Biology & Medicine*. 2024:20240055.
7. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, et al. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discovery*. 2021;11(4):838-57.

CELIČNA TERAPIJA V ONKOLOGIJI

Prof. dr. Matjaž Sever, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana

Povzetek

Terapija s CAR-T celicami (angl. Chimeric Antigen Receptor T Cells), ki imajo himerni antigeni receptor, se je izkazala za revolucionarno zdravljenje na področju onkologije. Inovativni pristop vključuje gensko spreminjanje bolnikovih T-celic, da izražajo CAR, ki je usmerjen na specifične proteine na površini rakavih celic. Tako spremenjene T-celice se nato ponovno infundirajo v bolnika, kjer poiščejo in uničijo rakave celice.

Številni članki z visokim vplivom so v zadnjih letih poročali o pomembnih uspehih pri zdravljenju hematoloških malignih obolenj s CAR-T celicami. Na primer, dosegli so popolne remisije pri 82 % bolnikov z refraktorno B-celično akutno limfoblastno levkemijo in 12-mesečno celostno preživetje pri 76 % bolnikov. Podobno so pokazali, da je 40-50 % bolnikov z difuznim velikoceličnim B limfomom doseglo trajno remisijo.

Terapija CAR-T je obetavna tudi pri diseminiranemu plazmocitomu, saj raziskave poročajo o visokih odzivih do 95 % pri bolnikih s ponovljenim ali refraktornim plazmocitomom.

Razvoj se je s področja hematoloških bolezni razširili tudi na zdravljenje solidnih tumorjev s terapijami CAR-T celic. Zgodnje faze kliničnih raziskav so pokazale spodbudne rezultate, čeprav je učinkovitost manj izrazita v primerjavi s hematološkimi boleznimi. V raziskavah so uporabili CAR-T celice, ki so usmerjen na HER2 pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji, in pokazali obvladljiv varnostni profil in začetne uspehe antitumorske aktivnosti.

Drug obetaven pristop vključuje usmerjenost CAR-T celic na mezotelin, zgodnje preizkušnje pa nakazuje določeno učinkovitost pri mezoteliomu in raku trebušne slinavke.

Solidni tumorji predstavljajo edinstvene izzive za terapijo CAR-T celic, vključno s tumorskim mikrookoljem in heterogenostjo antigenov. Kljub temu se nadaljujejo raziskave in klinična preskušanja za premagovanje teh in drugih ovir. Z nadaljnjim napredkom na tem področju ima terapija s CAR-T celicami možnost, da postane ena od uveljavljenih možnosti zdravljenja za širši spekter onkoloških bolnikov.

RAZVOJ PRVEGA INOVATIVNEGA BIOLOŠKEGA ZDRAVILA ZA NAPREDNO ZDRAVLJENJE V SLOVENIJI: PLEIOTROPNO NASLAVLJANJE RAKAVIH ANTIGENOV S HIBRIDOMI

Akad. prof. dr. Robert Zorec

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patofiziologijo,
Laboratorij za neuroendokrinologijo - molekulska celična fiziologija
Celica, biomedicinski center

Povzetek

Zdravila bodočnosti so precizna zdravila (angl. Precision Medicine). Sem sodijo tista, ki so pripravljena za posameznika (personalizirana ali avtologna zdravila), in tista, ki specifično ciljajo molekulske tarče, ki je povezana z bolezenskim procesom. S temi zdravili naj bi zmanjšali neželene učinke zdravil.

Načelo specifičnega ciljanja zdravila na določeno tarčo je nastalo pred več kot 100 leti. Leto predno je Paul Ehrlich prejel Nobelovo nagrado za imunologijo (1908), skupaj z Ilyo Metchnikovom

(<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/ehrlich/biographical/>), je imel predavanje v Londonu, kjer je predstavil zamisel o zdravilu, ki bi delovalo kot »magični izstrelek«, torej ciljalo izključno povzročitelja bolezni v telesu. Leta 1909 je nato uvedel prvo tako zdravilo, Salvarsan, namenjeno zdravljenju sifilisa, ki ga povzroča bakterija.

Med najbolj specifična zdravila uvrščamo monoklonska protitelesa, ki se uporabljajo za zdravljenje različnih bolezni. Leta 2018 sta J. P. Allison and T. Honjo prejela Nobelovo nagrado za njuno odkritje terapije proti raku z zaviranjem negativne

imunске regulacije (<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>). Pri tem sta uporabila monoklonska protitelesa. S tem je imunoterapija raka postala peti steber zdravljenja rakavih bolezní.

Ob tem se postavi vprašanje, ali je naslavljanje zdravljenja rakave bolezní z zgolj enim tarčnim zdravilom primerna strategija? Omeniti velja, da se rakave celice razvijejo iz zdravih tako, da pridobijo ne le eno, pač pa več mutacij (torej imamo več tarč). Te se tudi razlikujejo med hčerinjskimi rakavimi celicami (razlikujejo se v primarnem in metastatskem rakavem tkivu). Ta biološki temelj rakave bolezní narekuje strategije, kjer pri zdravljenju »ciljamo« na vse mutirane tarče.

Tako strategijo je ubrala skupina raziskovalcev z Univerzitetnega kliničnega centra, Univerze v Ljubljani - Medicinske fakultete, Celice, biomedicinskega centra, in Zavoda za transfuzijsko medicino RS. Razvili in klinično so preskusili napredno avtologno celično zdravilo nove generacije za zdravljenje raka prostate, ki je tudi prvo inovativno zdravilo v Republiki Sloveniji.

Rezultati klinične študije s tem zdravilom za napredno zdravljenje so pokazali, da je preživetje bolnikov z rakom prostate, zdravljenih z avtolognimi imunohibridomi (aHyC, slika 1 in Slika 2), pripravljenimi s fuzijo dendritičnih in tumorskih celic, korelirano z zmanjšanjem populacije celic ubijalk v periferni krvi, kar ima prognostično vrednost¹.

Kaj so zdravila za napredno zdravljenje?

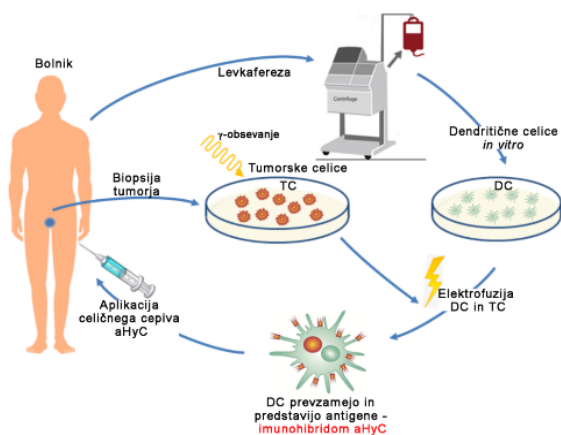
Od leta 2009 je v Evropski uniji v veljavi nova zakonodaja na področju bioloških zdravil, ki uvršča med napredne oblike zdravljenja tkivno-inženirske izdelke, gensko terapijo in celična zdravila (angl.: Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP). Prvo celično zdravilo za zdravljenje raka prostate, odpornega na kastracijo, je bilo leta 2010 odobreno v ZDA (sipuleucel-T), vendar pa imajo bolniki kljub relativni uspešnosti zdravljenja kar nekaj hudih neželenih učinkov.

Nova generacija naprednega celičnega zdravila za personalizirano imunoterapijo raka prostate

Da bi zmanjšali ali odpravili hude neželene učinke, je raziskovalno-klinična skupina v Sloveniji razvila povsem avtologno celično cepivo tako, da je iz bolnikovih levkocitov pripravila dendritične celice, ki so specializirane za predstavljanje antigenov, in jih z elektrofuzijo združila z bolnikovimi lastnimi (avtolognimi) rakavimi

celicami v imunohibridom (aHyC, Slika 1), ki ga je bolnik prejel intradermalno. Na tak, povsem personaliziran način, potem v telesu steče proces predstavljanja vseh, tudi neznanih antigenov rakave celice bolnikovemu imunskemu sistemu, saj ima rakava bolezen v vsakem bolniku individualen razvoj mutacij. Rezultati, ki so bili objavljeni v prestižni reviji *Clinical and Translational Medicine*¹, kažejo, da pri bolnikih ni bilo zaznanih resnih neželenih učinkov ter da se učinkovitost zdravljenja z imunohibridomi aHyC, merjenega s preživetjem bolnikov, nadvse robustno izraža z zmanjšanjem subpopulacije levkocitov NK v periferni krvi, kar ima še posebno vrednost pri spremljanju te bolezni. Poleg tega pa odpira tudi možnost, da se nova tehnologija priprave imunohibridomov aHyC z elektrofuzijo (HybriCure) uporabi tudi za zdravljenje drugih oblik solidnih tumorjev in tudi za zdravljenje redkih bolezni (npr. mišične distrofije).

Velja poudariti, da zakonodaja na področju naprednih zdravil omogoča zdravljenje po t. i. bolnišnični izjemi za t. i. ne-rutinsko pripravljena zdravila (personalizirano zdravilo, ki se pripravi za vsakega bolnika posebej), saj je po pripravi imunohibridomov le nekaj ur časa za aplikacijo zdravila aHyC. Zato mora biti laboratorij, ki pripravlja tako celično vakcino, blizu bolnišnice/ambulante, kjer se leta aplicira.



Slika 1 Postopki, uporabljeni v klinični raziskavi zdravljenja raka prostate, odpornega na kastracijo (CRPC)¹. Opravili so biopsijo prostate in v GMP-laboratoriju pripravili suspenzijo tumorskih celic (TC). Monocite so pridobili od istega bolnika z levkaferozo, da bi v laboratoriju proizvedli dendritične celice (DC).

Te so nato elektrofuzirali s tumorskimi celicami, da bi pridobili imunohibrome, aHyC, ki so jih subkutano aplicirali bolniku. Slika prirejeno iz Hawlina in sod.²

Zaključek

Zaključimo naj, da opisani dosežek ni le prvenec v Sloveniji, pač pa tudi v Evropski uniji, saj je od leta 2009 EMA (Evropska agencija za zdravila in medicinske pripomočke) odobrila le kakšnih 20 zdravil za napredno zdravljenje. Med temi je tudi že omenjeno zdravilo Sipleucel-T, ki pa ga je lastnik dovoljenja za promet s tem zdravilom sam umaknil zaradi komercialnih razlogov. Slovenska strategija razvoja temelji na znanju, področje preciznih zdravil pa zaradi dolge tradicije v biofarmaciji predstavlja priložnost za preboj slovenskega gospodarstva tudi na tem novem področju zdravil.

Literatura

1. H. Haque Chowdhury, S. Hawlina, M. Gabrijel, S. Trkov Bobnar, M. Kreft, G. Lenart, M. Cukjati, A. N. Kopitar, N. Kejzar, A. Ihan, L. Lezaic, M. Grmek, A. Kmetec, M. Jeras and R. Zorec, *Clin Transl Med*, 2021, 11, e505.
2. S. Hawlina, H. H. Chowdhury, T. Smrkolj and R. Zorec, *Biol Direct*, 2022, 17, 5.

NAPOVEDNI BIOOZNAČEVALCI ZA ZAVIRALCE IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Andreja Klevišar Ivančič, dr. med., in Olga Blatnik, dr. med.

Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Imunske kontrolne točke so inhibitorni regulatorji imunskega sistema in so ključni za vzdrževanje pravilnega odziva imunskega sistema. Tumorji spodbujajo aktivacijo proteinov, ki delujejo kot imunske kontrolne točke in s tem preprečujejo imunskemu sistemu, da bi odstranjeval tumorske celice. Danes se kot ena od možnih protirakavih zdravil uporablja tudi imunoterapija, ki deluje kot zaviralec na imunske kontrolne točke. S tem se ohranja protitumorsko delovanje lastnega imunskega odziva. Ker pa so odzivi na imunoterapijo pri različnih vrstah rakavih bolezni različni in ker ima imunoterapija veliko verjetnost hujših neželenih učinkov ter visoko ceno, so se razvili različni biooznačevalci, ki jih lahko uporabimo za napovedovanje odzivnosti na imunoterapijo. V prispevku so predstavljeni PD-L1, mikrosatelitna nestabilnost in tumorsko mutacijsko breme.

Uvod

V normalnih razmerah imunski sistem varuje pred vnetnimi boleznimi in tumorji. Poleg tega skrbi za odstranitev poškodovanih celic. Pretiran imunski odziv pa lahko vodi v avtoimunost in posledično poškodovanje normalnih tkiv.

Imunske kontrolne točke so inhibitorni regulatorji imunskega sistema in so ključni za vzdrževanje pravilnega odziva imunskega sistema (lastna toleranca) in preprečevanje avtoimunosti s tem, da kontrolirajo trajanje, obseg in intenziteto imunskega odgovora z namenom, da se omeji sočasna poškodba normalnih tkiv.

PD-L1

Eden izmed pomembnejših proteinskih parov, ki delujejo kot imunske kontrolne točke, sta PD-1 in PD-L1. PD-1 je transmembranski protein, ki je predvsem prisoten

na spominskih celicah T, v manjšem obsegu tudi na celicah B, aktiviranih monocitih, dendritičnih celicah in celicah ubijalkah (NK celicah). PD-L1 je transmembranski proteinski receptor in je prisoten v številnih celicah, med drugim tudi na antigen predstavitevni celicah, celicah T, celicah B, monocitih in epiteljskih celicah.

Vezava PD-1 in PD-L1 zavira proliferacijo in citotoksičnost celic T, v tumorjih tako zavira delovanje protitumorskih celic T. Zato je v tumorjih prisotna povečana aktivacija imunskih kontrolnih točk, še posebej pri nekaterih vrstah tumorjev npr. drobnocelični pljučni rak, melanom in urotelijski karcinom.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (imunoterapija) preprečujejo vezavo proteinskih parov, ki delujejo kot imunske kontrolne točke. S tem preprečujejo inhibitorne signale in omogočajo imunskim celicam T, da ostajajo aktivne in uničujejo tumorske celice.

Leta 2011 je bilo v Ameriki registrirano in odobreno prvo zdravilo kot zaviralec imunskih kontrolnih točk. Od takrat je bilo registriranih in odobrenih več takšnih zdravil, ki delujejo kot zaviralci na različne proteine, ki delujejo kot inhibitorji imunskih kontrolnih točk pri različnih vrstah raka in z različnimi indikacijami.

Ker so ta zdravila draga in imajo precej velike neželene učinke, je smiselno, da na tumorjih ocenimo, kakšno je izražanje PD-L1 na tumorskih in/ali imunskih celicah ter tako PD-L1 uporabimo kot prediktivni marker za odziv na imunoterapijo.

Obstaja več postopkov, s katerimi je možno ocenjevati izraženost PD-L1 v tumorjih, vendar je imunohistokemija edina metoda, ki je široko dostopna, praktična in ekonomsko upravičena.

Na voljo je več protiteles za dokazovanje stopnje izraženosti PD-L1 v tumorjih na dveh platformah (Dako in Ventana). V uporabi so predvsem protitelesa 22C3, SP263 in SP142. Katerega od njih uporabimo, je odvisno predvsem od tega, katero imunoterapevtsko zdravilo je registrirano za določeno vrsto raka in v kateri liniji.

Tudi način interpretacije in poročanja je odvisen od tega, katero protitelo smo uporabili in pri kateri vrsti raka. Najpogostejša metoda ocenjevanja je določanje CPS (angl. *combined positive score*), pri katerem v izračun vštete vse pozitivne celice (tumorske in imunske) in jih delimo s številom vitalnih tumorskih celic ter rezultat pomnožimo s 100. Drug način ocenjevanja je TPS (angl. *tumor positive score*), pri katerem v izračun vštete vse pozitivne tumorske celice in jih delimo s številom vitalnih tumorskih celic ter rezultat pomnožimo s 100. Tretji način ocenjevanja je določitev deleža PD-L1 pozitivnih imunskih celic, ki ga zavzemajo v tumorju.

Mikrosatelitska nestabilnost

Med replikacijo DNA prihaja do najrazličnejših napak. Za vzdrževanje genomske stabilnosti skrbijo določeni popravljalni mehanizmi, med drugim proteini za popravljanje neujemanja (angl. *mismatch repair proteins*, MMR). Sistem MMR popravlja okvare, ki nastanejo zaradi zdrs DNA polimeraze med replikacijo, kot so insercijske/delecijske zanke in neujemanje baznih parov. Tvorita ga proteinska kompleksa MutS, ki ga sestavljata proteina MSH2 in MSH6 (ali MSH3) in MutL, ki ga sestavljata proteina MLH1 in PMS2. MutS prepozna nastale napake in na mesto okvare rekrutira MutL, ki prepozna in izreže segment nastajajoče verige, ki se ne ujema. V tem kompleksnem procesu, ki je odvisen od ATP, so udeleženi še številni drugi proteini, ki popravijo napako, sintetizirajo manjkajoč segment DNA in ga ligirajo. Sistem MMR ima vlogo tudi v popravljanju oksidativnih okvar DNA, tvorbi imunoglobulinov, celičnem ciklu ter mitotski in mejotski rekombinaciji.

Za napake pri replikaciji, kakršne popravlja sistem MMR, so zlasti dovzetne sekvence genoma, imenovane mikrosateliti. Gre za kratke, tandemske, repetitivne sekvence DNA, dolge 1 do 6 bp, ki so razporejene po celem genomu. Kadar pri replikaciji nastanejo napake v dolžini teh zaporedij, pride do mikrosatelitske nestabilnosti.

Mikrosatelitska nestabilnost (MSI) je tumorski molekularni fenotip, ki nastane zaradi izgube funkcije proteinov za popravljanje neujemanja zaradi zarodnih mutacij, epigenetske inaktivacije ali somatskih mutacij. Ker so mikrosateliti prisotni v številnih onkogenih in tumor supresorskih genih, se pri okvari MMR v teh genih pojavijo sekundarne mutacije, kar lahko privede do tumorigeneze. Za tumorje z MSI fenotipom je značilna genomska hipermutabilnost, povečana ekspresija neoantigenov in ugodno, imunsko bogato tumorsko mikrookolje. Te značilnosti so povezane z večjo verjetnostjo odziva na zdravljenje z imunoterapijo. Kljub temu odziv na imunoterapijo pri tumorjih z visoko izraženo mikrosatelitsko nestabilnostjo ni univerzalen.

V praksi se za določanje tumorske MSI lahko uporabljajo bodisi imunohistokemična metoda, ki je najhitrejša in najcenejša, bodisi molekularnogenetske metode (PCR ali NGS). Med temi metodami je ujemanje visoko, več kot 90-%. Pri imunohistokemični metodi izguba jedrnega izražanja vsaj enega od proteinov (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) nakazuje, da gre za mikrosatelitsko nestabilen tumor. S PCR pa ugotavljamo razliko v dolžini mikrosatelitov med tumorskim in netumorskim tkivom, pri čemer uporabljamo standardne, komercialno dostopne panele.

Tumorsko mutacijsko breme

Tumorsko mutacijsko breme (TMB) pomeni število mutacij v tumorju, največkrat izraženo kot število mutacij na eno megabazo (Mb). Tumorji z višjim TMB naj bi imeli več imunogenih neoantigenov, ki jih poglavitni histokompatibilnostni kompleks (angl. major histocompatibility complex, MHC) predstavi limfocitom T. Več neoantigenov pomeni večjo verjetnost njihove predstavitve limfocitom T, ki sprožijo protitumorski odziv, torej pri tovrstnih tumorjih pričakujemo boljši odziv na imunoterapijo. Vendar se je kljub začetni obetavni uporabi TMB kot prediktivnega označevalca za odziv na imunoterapijo izkazalo, da ne korelira tako dobro z odzivom na imunoterapijo pri vseh vrstah raka, zato ima trenutno omejeno uporabo. Zanimivo je, da nizek TMB, vsaj v nekaterih malignomih, ne izključuje odziva na imunoterapijo. Pričakovati je več raziskav, ki bodo bolj tumorsko specifično povezale uporabo TMB kot prediktivnega označevalca za imunoterapijo. Ocena TMB bo verjetno predstavljala enega v kompleksu imunoloških označevalcev, ki bodo v pomoč pri oceni verjetnosti odziva na imunoterapijo.

Zaključek

Razvoj in uporaba imunoterapije je v zdravljenje rakavih bolezni prinesla precej napredka. Glede na to, da je pri nekaterih bolnikih z rakom tovrstno zdravljenje izjemno uspešno, vendar z znatnimi tveganji neželenih učinkov ter visoko ceno, je smiselno usmeriti raziskave v iskanje zanesljivih bioloških označevalcev za napoved odziva na imunoterapijo.

Literatura

1. Akhtar M, Rashid S, Al-Bozom IA. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol.* 2021 Oct 25;16(1):94. doi: 10.1186/s13000-021-01151-x. Erratum in: *Diagn Pathol.* 2022 Jun 11;17(1):50. doi: 10.1186/s13000-022-01229-0. PMID: 34689789; PMCID: PMC8543866.
2. Strickler JH, Hanks BA, Khasraw M. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? *Clin Cancer Res.* 2021 Mar 1;27(5):1236-1241. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3054. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33199494; PMCID: PMC9912042.
3. Wilbur HC, Le DT, Agarwal P. Immunotherapy of MSI Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2024 Apr 15;30(8):1438-1447. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1935. PMID: 38015720.
4. Olave MC, Graham RP. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61:314–321. DOI: 10.1002/gcc.23015
5. Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The Challenges of tumor mutational burden as an immunotherapy biomarker. *Cancer Cell* 2021;39:154-173. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.001

OCENA PATOLOŠKEGA ODZIVA NA ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Doc. dr. Gorana Gašljević, dr. med., Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut
Ljubljana

Mile Kovačević, dr. med., Oddelek za patologijo, KOPA Golnik

Povzetek

Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk postaja vse bolj pomembno za zdravljenje mnogih vrst malignih bolezni, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo. Odziv na zdravljenje merimo tudi s patološko preiskavo, vendar nimamo enotnih priporočil za oceno odziva. Enoten način ocenjevanja patološkega odziva do sedaj ni bil mogoč, ker so se za posamezne organe uporabljali različni sistemi ocenjevanja. Za določene organe (npr. dojko) so razvili celo več sistemov ocenjevanja. Zato so Stein in sodelavci predlagali poenoten sistem ocenjevanja irPR (angl. *immune related pathologic response*), ki omogoča primerjavo patološkega odziva med različnimi študijami kot tudi med različnimi tipi tumorjev. Patomorfološke značilnosti tumorja so po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk podobne tistim, ki jih vidimo po kombiniranem zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk in kemoterapijo. Značilno je, da spremembe niso odvisne od histološkega tipa tumorja, prav tako ni razlik med primarnimi in sekundarnimi tumorji (zasevki v bezgavkah, oddaljeni zasevki). Sistem irPR se bi zato lahko uporabljal za oceno preživetja brez napredovanja bolezni (angl. *event free survival*, EFS) in celostnega preživetja (angl. *overall survival*, OS), kot pomoč pri odločanju za uvedbo zdravljenja z adjuvantno terapijo in načrtovanje zdravljenja pri bolnikih z napredovalo boleznijo.

Uvod

Neoadjuvantno oz. predoperativno sistemsko zdravljenje je postalo neizogibni del zdravljenja mnogih malignih bolezni. Cilj zdravljenja je zmanjšati breme bolezni, omogočiti ohranitveno kirurgijo, uničiti mikroskopske zasevke in oceniti občutljivost tumorja na sistemsko zdravljenje *in vivo*. Ocena patološkega odziva po neoadjuvantnem zdravljenju omogoča tudi zgodnji vpogled v učinkovitost zdravljenja.

Dosedanje znanje o odzivu na neoadjuvantno zdravljenje večinoma sloni na rezultatih zdravljenja z neoadjuvantno kemoterapijo (NAKT). Še posebej se je popolni patološki odziv (angl. *complete pathologic response* pCR) v povezavi s časom preživetja brez napredovanja bolezni (EFS angl. *event free survival*) in celostnim preživetjem (OS angl. *overall survival*) uveljavil kot merilo za oceno uspeha zdravljenja. Številne študije so pokazale povezavo med stopnjo patološkega odziva in EFS oz. OS pri raku dojk, pljuč, rektuma in urotelijskem karcinomu.

Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk se uporablja v sodobni doktrini zdravljenja trojno negativnih rakov dojk, nedrobnoceličnega pljučnega raka, svetloceličnega ledvičnega raka, urotelijskega karcinoma in melanoma, bodisi v kombinaciji s kemoterapijo, bodisi v monoterapiji. Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk igra pomembno vlogo v tumorski imunologiji, ker omogoča razrast tumorsko-specifičnih T-celičnih klonov, ki so del tumorskega mikrookolja. Po operativnem posegu tumorsko specifični T- limfociti ostajajo v aktivnem stanju in lahko uničijo mikroskopska žarišča ostanka bolezni.

Sistem za enotno ocenjevanje patološkega odziva so predlagali Stein in sodelavci leta 2020. Na histoloških vzorcih 258 bolnikov, ki so bili zdravljeni neoadjuvantno z zaviralci imunskih kontrolnih točk zaradi različnih vrst karcinomov, so ocenjevali patomorfološke značilnosti tumorjev, ki so nastale zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Med temi so bili znaki imunske aktivacije (limfoidni infiltrati, terciarne limfoidne strukture in plazmatke), celična smrt (obstoje kolesterolskih špranj in penastih makrofagov), identifikacija tumorskega ležišča s fibrozo in neovaskularizacijo. Podobne značilnosti odgovora na zaviralce imunskih kontrolnih točk so našli tako v primarnem tumorju kot v zasevkih v bezgavkah in oddaljenih zasevkih. Spremembe so bile podobne tudi pri tistih bolnikih, ki niso bili zdravljeni le z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ampak tudi s kombinacijo zaviralcev imunskih kontrolnih točk in kemoterapije. Definirali so tako imenovani »pan-tumor irPR« (angl. *pan-tumor immunotherapy related pathologic response*) s

ciljem zgodnje ocene učinkovitosti zdravljenja in validacije le-tega v oceni dolgoročnega izida zdravljenja.

Enoten pristop pri ocenjevanju regresivnih sprememb po zaviralcih imunskih kontrolnih točk ima mnoge prednosti:

- Omogoča direktno primerjavo odziva na zdravljenje med različnimi študijami in med tumorji.

- Omogoča oceno odziv na zdravljenje tumorjev, kjer je bilo zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk indicirano zaradi značilnih molekularnih tarč, npr. karcinomi z okvaro delovanja popravljanih mehanizmov DNA (angl. *mismatch-repair-deficient cancers*).

- Omogoča oceno odziva na zdravljenje za tiste histološke tipe tumorjev, kjer neoadjuvantno zdravljenje do sedaj še ni bilo v klinični uporabi.

- Omogoča oceno odziva tako v primarnem tumorju kot tudi v klinično jasnih in tipnih zasevkih.

- Opušča se razvoj in kreiranje različnih sistemov za oceno učinkovitosti zdravljenja ne le pri različnih organskih sistemih, pač pa tudi pri uporabi različnih blokatorjev PD-L1 in PD-1.

- Omogoča standardiziran pristop analize histoloških vzorcev po zaviralcih imunskih kontrolnih točk in odkrivanje novih bioloških označevalcev.

Makroskopski pregled in vzorčenje

Priporoča se odvzem ene rezine (lamelle) vzdolž največjega premera ležišča tumorja in dodatno vzorčenje iz preostalega dela vzorca, en dodaten odvzem na centimeter tkiva. Na enak način vzorčimo bezgavko z zasevkom: celotno lamelo z največjim premerom bezgavke in zasevka.

Histološka ocena količine rezidualnega vitalnega tumorja

Delež rezidualnega vitalnega tumorskega tkiva (RVTT) se izračuna po enačbi:

$$RVTT (\%) = \text{površina RVTT} / \text{površina celotnega tumorskega ležišča} \times 100$$

pri čemer tumorsko ležišče vključuje rezidualni vitalni tumor, tumorsko stromo, nekrozo in področje regresivnih sprememb. Za poročanje o rezultatih se uporablja naslednji način: RVTT 0 %, > 0 % in < 10 % in potem v 10-% presledkih (20 %, 30 %...do 100 %). Na enak način se ocenjujejo spremembe v zasevkih v bezgavkah ali v drugih organih.

Če irPR določamo istočasno v primarnem tumorju in v zasevku, izračunamo in poročamo irPR za vsako anatomsko lokacijo posebej, saj je odziv na zdravljenje v

primarnem tumorju lahko popoln, v zasevkih pa ne. Tak podatek je izjemnega pomena za napoved prognoze bolezni.

Pri ocenjevanju irPR je zelo pomembno razlikovanje med vitalnim ostankom tumorja in regresivnimi spremembami. Če regresivne spremembe zamenjamo za tumor, lahko podcenimo učinek zdravljenja. Nasprotno pa učinek zdravljenja lahko precenimo, če tumorske celice, ki so morfološko spremenjene zaradi zdravljenja, zamenjamo za regresivne spremembe. Velik problem pri oceni predstavlja tudi nekroza, ki se v nekaterih študijah smatra za regresivne spremembe, v drugih pa ne. Nekroza najverjetneje ne predstavlja specifičnega odziva na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Nastane lahko zaradi zdravljenja z drugimi agensi, prav tako je potrebno upoštevati druge etiopatogenetske vzroke za njen nastanek. Nekroza v centralnih delih visokomalignih tumorjev je bolj verjetno posledica hiposije tumorja kot pa posledica učinka zdravljenja. Nekroza, ki se nahaja ob tumorski stromi z regresivnimi spremembami, bolj verjetno ustreza tumorski nekrozim, izzvani z učinkovanjem zdravljenja.

Popolni patološki odziv (angl. *pathologic complete response*, pCR) in obsežen patološki odziv (angl. *major pathologic response*, MPR)

Popoln patološki odziv se definira kot popolna odsotnost vitalnega tumorskega tkiva. Obsežen patološki odziv se definira kot $\leq 10\%$ rezidualnega vitalnega tumorja. Oba parametra se uporabljata v študijske namene za napoved dolgoročnega izida zdravljenja. Pri pljučnem raku le manjši delež bolnikov (5-15 %) na zdravljenju z agensi anti-PD-L1 doseže pCR in cca 19-43 % pri melanomu. Na ugoden učinek in izid zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pa najverjetneje ne vpliva le pCR, ampak tudi sistemski protitumorski imunski odziv, saj imajo bolniki s MPR podobno dolgoročno preživetje kot tisti s pCR. Če namesto pCR za oceno izida zdravljenja uporabljamo MPR, ima bistveno večji delež bolnikov (19-45 % za pljučni rak in 30-60% za melanom) dobro dolgoročno preživetje, ki se ne razlikuje od tistih s pCR.

Ponovljivost

Ujemanje med patologi, ki so neodvisno ocenjevali irPC z 10-% intervali, je pokazalo interklasni korelacijski koeficient (angl. *intraclass correlation coefficient*) 0,982 s 95-% intervalom zaupanja (angl. *confidence interval*) (0,965–0,992).

Zaključek

Patomorfološke značilnosti odziva na zaviralce imunskih kontrolnih točk so primerljive med različnimi tumorskimi tipi kot tudi med primarnimi tumorji in zasevki na različnih lokacijah, kar omogoča implementacijo enotnega, standardiziranega sistema za ocenjevanje odziva na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk, kot so ga predlagali Stein in sodelavci. Sistem omogoča tudi visoko ponovljivost rezultatov.

Literatura

1. Hartman DJ, Krasinskas AM. Assessing treatment effect in pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(1):100–109.
2. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015;28(9):1185–1201.
3. Pataer A, Kalhor N, Correa AM, et al. Histopathologic response criteria predict survival of patients with resected lung cancer after neoadjuvant chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):825–832.
4. Chui MH, Kandel RA, Wong M, et al. Histopathologic Features of Prognostic Significance in High-Grade Osteosarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016
5. Cottrell TR, Thompson ED, Forde PM, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1853–1860.
6. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1861–1868.
7. Stein JE, Soni A, Danilova L, et al. Major pathologic response on biopsy (MPRbx) in patients with advanced melanoma treated with anti-PD-1: evidence for an early, on-therapy biomarker of response. *Ann Oncol.* 2019;30(4):589–596
8. Stein EJ, Lipson EJ, Cottrell TR et al: Pan-Tumor Pathologic Scoring of Response to PD-(L)1 Blockade. *Clin Canc Res* 2020; 26:545-551.

SINERGISTIČNI UČINEK OBSEVANJA IN ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Izr. prof. dr. Jasna But Hadžić, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Združevanje radioterapije z imunoterapijo, zlasti z zaviralci imunskih kontrolnih točk, predstavlja eno izmed obetavnih novih terapevtskih pristopov v onkologiji. Radioterapija lahko s sprožanjem imunogene celične smrti in preoblikovanjem tumorskega mikrookolja aktivira imunski odziv, medtem ko zaviralci imunskih kontrolnih točk zavirajo regulatorne poti, ki tumorjem omogočajo ubežanje imunskemu nadzoru. Njihova kombinacija lahko okrepi tako lokalne kot sistemske protitumorske učinke, vključno z redkim, a klinično pomembnim pojavom t. i. abskopalnega učinka. Številne predklinične in klinične raziskave so potrdile smiselnost in uspešnost kombiniranega zdravljenja z imunoradioterapijo (iRT), vendar pa optimalni pristop k zdravljenju ni dobro opredeljen. Ostajajo odprta vprašanja glede optimalnega časovnega zaporedja, izbora tarč za radioterapijo, izbire frakcionacije ter časa apliciranja zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Uvod

Radioterapija ob kirurgiji predstavlja standardno lokalno zdravljenje raka. Osnovni princip delovanja je citotoksičen s poškodbo celične DNA in s tem uničenje tumorskih celic. Tretji steber onkologije predstavlja sistemsko zdravljenje, kjer je v zadnjem desetletju velik preboj dosegla imunoterapija, še posebej zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki ciljno modulirajo interakcijo med tumorskimi celicami in citotoksičnimi T-limfociti. Kljub impresivnim rezultatom zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri določenih vrstah raka, je učinkovitost omejena na manjšino bolnikov. Eden od razlogov je nezadostna imunogenost tumorjev oz. "hladno" tumorsko mikrookolje. Ravno tukaj ima radioterapija ključno vlogo, saj poleg citotoksičnega učinka deluje tudi imunomodulatorno. Obsevanje tako sproži

sproščanje tumorskih antigenov, aktivacijo dendritičnih celic in infiltracijo CD8+ T celic. Te spremembe omogočajo preoblikovanje mikrookolja v imunsko "vroče", kar ustvarja pogoje za sinergističen učinek v kombinaciji z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Biološke osnove sinergije

1. Delovanje radioterapije na tumorske celice

Radioterapija inducira poškodbe DNA, predvsem dvojne verižne prelome, kar vodi v apoptozo, nekrozo, ali mitotsko katastrofo tumorskih celic. Hkrati povzroča sproščanje tumorskih antigenov in molekul poškodb (DAMPs – npr. HMGB1, ATP, kalretikulina), kar spodbuja imunogeno celično smrt. Zaradi kopičenja citosolne DNA se aktivira cGAS–STING pot, ki vodi v produkcijo interferona tipa I (IFN-I), pomembnega za aktivacijo dendritičnih celic in T-celičnega odziva. To reprogramira tumorske celice, da postanejo bolj imunogeno prepoznavne (povečana ekspresija pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (MHC-I), stresnih ligandov za celice ubijalke (NK); povečana ekspresija liganda za programirano celično smrt (PD-L1) daje podlago za sinergistično delovanje z zaviralci imunskih kontrolnih točk).

2. Delovanje radioterapije na imunske celice

Radioterapija modulira več imunskih populacij. T-celicam (CD8+ in CD4+) olajša predstavitev tumorskih antigenov in aktivacijo efektorskih T-celic, poveča lahko ekspresijo zaviralnih receptorjev (npr. PD-1). Radioterapija spodbuja izražanje določenih receptorjev in migracijo dendritičnih celic v bezgavke, poveča izločanje IL-12 in s tem izboljša priming T-celic. Zaradi povečane ekspresije ligandov na tumorskih celicah se aktivirajo celice ubijalke (NK), s čimer iRT okrepi njihovo toksičnost. V določenih pogojih radioterapija spodbuja izražanje protitumorskega fenotipa tumorsko asociiranih nevtrofilcev (TAM), po drugi strani pa lahko deluje imunosupresivno s polarizacijo antitumorskega tipa TAM, zaviranja NK in T-celic in rekrutacijo mieloidnih zaviralnih celic (MDSC) in regulatornih T-celic (Treg) v tumor. To je lahko povezano s slabšim izidom in odpornostjo na terapijo.

3. Delovanje iRT na stromo

Radioterapija vpliva tudi na stromalne celice, zlasti na fibroblaste. Povzroči njihovo senescenco in posledično sproščanje citokinov, ki spremenijo angiogenezo in imunski odziv. V določenih pogojih lahko deluje odziv tudi imunosupresivno. Radioterapija direktno vpliva na vaskularno prepustnost in olajša dostop imunskih celic v tumor.

4. Preoblikovanje tumorskega mikrookolja

Radioterapija spodbuja izraženost MHC I in stresnih ligandov, povečuje vaskularno permeabilnost in olajša infiltracijo T-celic. Povzroča epigenetske in metabolne spremembe v tumorskih in imunskih celicah ter aktivira signalne poti za spodbujanje imunskega odziva. S tem ima iRT ima sposobnost "ogreti" t. i. imunsko hladne tumorje. Rezultat je večja imunogenost tumorja in učinkovitejša predstavitev antigenov, kar je temelj za odziv na imunsko zdravljenje.

5. Imunosupresivni učinki iRT

Kljub potencialno stimulativnim učinkom ima iRT tudi zaviralne vplive, saj lahko rekrutira Treg in MDSC celice v tumor in zavre imunski odziv. Radioterapija povečuje ekspresijo PD-L1 na tumorskih celicah in tumorskem mikrookolju, kar zmanjšuje aktivnost CD8+ T-celic, če ni sočasne blokade z anti-PD(L)1 terapijo. Tudi izločanje TGF- β in IL-10 spodbuja razvoj imunosupresivnega mikrookolja. Ti učinki predstavljajo podlago višje učinkovitosti kombiniranega zdravljenja iRT.

Predklinične raziskave iRT

V modelih malignega melanoma so že zgodnje študije pokazale, da radioterapija poveča izraženost PD-L1 na tumorskih celicah, kar omogoča večjo učinkovitost anti-PD(L)-1 terapije. V murinskem modelu 4T1 raka dojke je kombinacija radioterapije in anti-CTLA-4 pripeljala do povečanja CD8+ T-celic v tumorju ter do zaviranja rasti tudi neobsevanih metastaz, kar potrjuje mehanizem t. i. abskopalnega učinka.

Poleg tega so raziskave pokazale, da obsevanje lahko povzroči sistemsko sprožen celični odziv preko aktivacije cGAS-STING signalne poti, zlasti ob uporabi frakcioniranih shem (npr. 3 \times 8 Gy), medtem ko visoki enkratni odmerki lahko inducirajo ekspresijo TREX1 in s tem zavrejo imunostimulacijo.

Drugi modeli so pokazali, da radioterapija izboljša predstavitev tumorskih neoantigenov in infiltracijo CD103+ dendritičnih celic, ki so ključne za priming CD8+ T-celic. Ugotovljeno je bilo tudi, da radioterapija povečuje izraženost MHC I in kostimulacijskih molekul na tumorskih celicah, kar povečuje njihovo prepoznavnost za imunski sistem.

Ti podatki so postavili osnovo za nadaljnje klinične raziskave.

Klinične raziskave uporabe iRT

Več pomembnih kliničnih študij je že potrdilo klinični potencial kombinacije radioterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri različnih vrstah raka. Ena

izmed najbolj vplivnih je bila študija PACIFIC, ki je pokazala, da adjuvantna uporaba durvalumaba (anti-PD-L1) po zaključeni kemoradioterapiji pri bolnikih s stadijem III nedrobnoceličnega pljučnega raka znatno izboljša preživetje brez napredovanja bolezni in celostno preživetje v primerjavi s placebom. Petletno celostno preživetje je bilo 43 % v skupini z durvalumabom v primerjavi s 33 % v skupini s placebom.

Študija CheckMate-577 je proučevala uporabo adjuvantnega nivolumaba (anti-PD-1) po trimodalnem zdravljenju (kemoradioterapija in resekcija) pri bolnikih z rakom požiralnika in gastroesofagealnega (GE) prehoda. Rezultati so pokazali skoraj podvojitve medianega preživetja brez bolezni (22,4 meseca v primerjavi z 11 meseci pri placebu).

Raziskave o sočasni aplikaciji zaviralcev imunskih kontrolnih točk z radioterapijo so bile manj uspešne. Študija JAVELIN Head and Neck 100, ki je testirala dodatno avelumab pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom glave in vratu, ni pokazala statistično pomembne koristi v primerjavi s standardno kemoradioterapijo. Podobno tudi študija PembroRad, ki je primerjala pembrolizumab + RT proti cetuksimab + RT, ni pokazala bistvenih razlik v preživetju ali lokalni kontroli bolezni. Negativna je bila tudi PACIFIC 2, ki je testirala durvalumab proti placebo sočasno z radiokemoterapijo pri NDRP. Nasprotno pa je bila uspešna raziskava KEYNOTE A-18, kjer so s sočasno in dopolnilno uporabo pembrolizumaba ob radikalni radiokemoterapiji izboljšali 2-letno preživetje brez bolezni za 11 % pri visokorizičnem lokalno napredovalem raku materničnega vratu (2-letno preživetje brez napredovanja bolezni 68 % pembro proti 57 % v placebo skupini).

Eden prvih dokazov o možnem sinergističnem delovanju zaviralcev imunskih kontrolnih točk in radioterapije pri bolnikih z razsejano boleznijo je dodatna analiza KEYNOTE-001, ki je dokazala varnost in učinkovitost pembrolizumaba pri bolniki z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom. Bolniki, ki so predhodno prejeli radioterapijo (zlasti torakalno), so imeli daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celostno preživetje v primerjavi s tistimi brez radioterapije (mCP 10,7 m vs. 5,3 m). Prva prospektivna randomizirana raziskava PEMBRO-RT je s SBRT 3 x 8 Gy izboljšala objektivni odziv v primerjavi z neobsevanimi bolniki (36 % v iRT skupini proti 18 %). Ob tem so v skupni analizi s skupino MD Anderson poročali o daljšem preživetju brez napredovanja bolezni in celostnem preživetju v skupni obsevanih bolnikov. Z daljšim sledenjem so prikazali, da iRT ne samo poveča verjetnost začetnega odziva, temveč tudi trajanje odziva, kar nakazuje na potencial imunskega spomina.

Pomembno področje raziskovanja iRT poteka na področju oligometastatske bolezni, kjer ima obsevanje primarnega tumorja in/ali zasevkov ob zdravljenju z zaviralci

imunskih kontrolnih točk potencial izboljšanja objektivnega odziva in podaljšanje preživetja. Te učinke so opazovali pri nedrobnoceličnem pljučnem raku, ledvičnem raku, raku prostate, debelega črevesa, glioblastomu in malignem melanomu.

Možni dejavniki vpliva na izid zdravljenja z iRT

Rezultati kliničnih raziskav kažejo, da je časovno usklajevanje radioterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk ključnega pomena. Adjuvantna uporaba zaviralcev imunskih kontrolnih točk po radioterapiji se zdi bolj učinkovita kot sočasno dajanje, verjetno zato, ker obsevanje zmanjša tumorsko maso in zmanjša imunosupresivno mikrookolje, kar omogoča boljše delovanje zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Poleg časovne umestitve imunoterapevtika je pomemben tudi ciljni volumen radioterapije. Predklinični podatki kažejo, da obsevanje limfnih drenažnih področij lahko zavira antitumorski imunski odziv, saj so ta področja ključna za aktivacijo T-celic. Klinične študije sedaj raziskujejo radioterapijo, usmerjeno zgolj v primarni tumor, z namenom ohranitve imunološke funkcije bezgavk.

Ključen vpliv na imunomodulatorni učinek ima lahko tudi izbor frakcionacije. Nekatere študije kažejo, da stereotaktično obsevanje (npr. 3×8 Gy) povzroči večji imunski odziv kot konvencionalna frakcionirana radioterapija, saj obdrži aktivacijo poti cGAS-STING in prepreči indukcijo encimov, ki razgrajuje citosolno DNA.

Nadaljnje klinične raziskave so usmerjene v različne kombinacije časovne umestitve, frakcionacije in določitve tarče za širok spekter malignomov, vključno z glioblastomom, ledvičnim rakom, nedrobnoceličnim pljučnim rakom in melanomom. Skupni cilj teh študij je identificirati optimalne pogoje za čim večji sinergistični učinek in čim manjšo toksičnost.

Toksičnost in varnost

Sočasno delovanje zaviralcev imunskih kontrolnih točk in radioterapije lahko poveča pojavnost nekaterih toksičnosti, še posebej imunsko posredovanih zapletov. Najpogosteje poročane toksičnosti so pneumonitis, dermatitis, kolitis, endokrinopatije in hepatitis.

V študiji PACIFIC je bil pneumonitis opažen pri približno 3 % bolnikov, čeprav je bila večina primerov bila nizke stopnje. Pri sočasni radiokemoterapiji in pembroluzumabu nedrobnoceličnega pljučnega raka v KEYNOTE-799 je bila stopnja $G \geq 3$ pneumonitisa 8 %, kar je višje kot pri dopolnilni terapiji. V študiji CheckMate-

577 je bila stopnja resnih toksičnosti ($G \geq 3$) nižja od 15 %, kar potrjuje sprejemljivo varnostno sliko sekvenčne terapije.

Posebno previdnost zahteva iRT v kombinaciji z dvojnimi zaviralci imunskih kontrolnih točk. Kljub visoki verjetnosti akutne toksičnosti v kombinaciji z konvencionalnim obsevanjem pa je toksičnost $G \geq 3$ v kombinaciji s SBRT nižja (pneumonitis $G \geq 3$ 6 %).

Zaključek

Sinergistični učinek radioterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk predstavlja eno izmed zelo obetavnih novih strategij v onkologiji. Ključ do uspeha je v razumevanju molekularnih mehanizmov, optimizaciji shem zdravljenja in izboru bolnikov. Nadaljnje klinične raziskave ter opredelitev prediktivnih biomarkerjev bodo igrali ključno vlogo pri uporabi kombiniranega zdravljenja v prihodnje.

Literatura

1. Dagar G, Gupta A, Shankar A, Chauhan R, Macha MA, Bhat AA, et al. The future of cancer treatment: combining radiotherapy with immunotherapy. *Front Mol Biosci* 2024;11. doi:10.3389/fmolb.2024.1409300.
2. Rajeev-Kumar G, Pitroda SP. Synergizing radiotherapy and immunotherapy: Current challenges and strategies for optimization. *Neoplasia (United States)* 2023;36. doi:10.1016/j.neo.2022.100867.
3. Morris ZS, Demaria S, Monjazez AM, Formenti SC, Weichselbaum RR, Welsh J, et al. Proceedings of the National Cancer Institute Workshop on combining immunotherapy with radiotherapy: challenges and opportunities for clinical translation. *Lancet Oncol* 2025;26:e152–70. doi:10.1016/S1470-2045(24)00656-9.
4. Wisdom AJ, Barker CA, Chang JY, Demaria S, Formenti S, Grassberger C, et al. The Next Chapter in Immunotherapy and Radiation Combination Therapy: Cancer-Specific Perspectives. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;118:1404–21. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.12.046.
5. Yu S, Wang Y, He P, Shao B, Liu F, Xiang Z, et al. Effective Combinations of Immunotherapy and Radiotherapy for Cancer Treatment. *Front Oncol* 2022;12:809304. doi:10.3389/fonc.2022.809304.

6. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024;403:1341–50. doi:10.1016/S0140-6736(24)00317-9.

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Specifično sistemsko onkološko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk dokazano podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z različnimi vrstami raka. Število bolnikov, ki se zdravi s to vrsto imunoterapije, iz leta v leto strmo narašča. Ob uporabi zaviralcev imunskih nadzornih točk se lahko razvijejo neželeni učinki, imenovani imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema. V večini primerov so blage do zmerne stopnje, včasih pa privedejo do resnih in celo življenje ogrožajočih zapletov. Prizadet je lahko kateri koli organ v telesu. Ključno pri njihovi obravnavi je hitra prepoznava, ustrezno zdravljenje, ki je pogosto multidisciplinarno, in večje ozaveščanje med kliniki različnih področij in bolniki ter njihovimi svojci.

Ključne besede: imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki

Uvod

Eden izmed stebrov specifičnega sistema onkološkega zdravljenja je imunoterapija, katere pomembna podskupina so zaviralci imunskih kontrolnih točk. Način delovanja zaviralcev imunskih kontrolnih točk je drugačen od delovanja citostatikov, saj učinkuje preko reaktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema, ki je zavrta zaradi raka. Prva registracija v Sloveniji za uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih točk v klinični praksi je bila leta 2011, ko je bilo registrirano CTLA-4 protitelo ipilimumab za zdravljenje metastatskega malignega melanoma. Od takrat dalje je bilo pozitivnih veliko kliničnih raziskav, ki so vodile v registracijo zdravljenja z imunoterapijo s PD-1, PD-L1, CTL-4 protitelesi ali kombinacijo PD-1 in CTL-4 protiteles pri napredovalih metastatskih rakih ali sklopu adjuvantnega ali neoadjuventnega zdravljenja. Indikacij za uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih

točk je v onkologiji že več kot 60. Ob uporabi zaviralcev imunskih kontrolnih točk se lahko razvijejo neželeni učinki, imenovani imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU).

Mehanizem nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ob zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk se poveča število limfocitov T, tako tumor-specifičnih, ki imajo protitumorski učinek, kot tudi avtoreaktivnih celic T, ki lahko vodijo v avtoimunski odgovor in posledičen nastanek ipNU. IpNU se bistveno razlikujejo od neželenih učinkov drugega specifičnega onkološkega sistemskega zdravljenja, kot je kemoterapija.

Avtoreaktivni limfociti T lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok. Najpogosteje so prizadeti organi, ki so najbolj infiltrirani z limfociti T, kot sta koža in prebavni trakt. Drugi pogosteje prizadeti organi so endokrine žleze, pljuča in jetra. IpNU so običajno blage do zmerne stopnje, včasih pa so lahko tudi zelo resni in življenje ogrožujoči.

Incidenca in kinetika imunsko pogojenih neželenih učinkov

V primerjavi s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili so neželeni učinki manj pogosti. Večina ipNU se pojavi med 6. in 12. tednom od začetka zdravljenja, čeprav jih lahko pričakujemo kadarkoli. Lahko se razvijejo že nekaj dni po prvi infuziji, tekom mesecev prejetanja zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi po zaključenem zdravljenju.

Vrsta neželenih učinkov je različna glede na vrsto uporabljenega protitelesa. Ob uporabi CTLA-4 protiteles so ipNU načeloma pogostejši in višje stopnje v primerjavi s PD-(L)1 zaviralci, predvsem sta pogostejša imunsko pogojen kolitis in hipofizitis. Najvišja pojavnost ipNU je ob uporabi kombinacije zaviralcev imunskih kontrolnih točk s CTLA-4 in PD-1 protiteles, kjer je incidenca resnih ipNU stopnje 3 in 4 od 40 % do 50 %. Pojavnost ipNU ni odvisna le od vrste zaviralcev imunskih kontrolnih točk, časa in sheme prejetanja zdravljenja, ampak tudi od lastnosti posameznega bolnika ter vrste raka. Kadilci in bolniki s pridruženimi pljučnimi boleznimi so tako bolj ogroženi za pojav pnevmonitisa. Pri bolnikih z melanomom se pogosteje razvije vitiligo podoben kožni stranski učinek. Validiranih bioloških označevalcev, ki bi napovedali, kateri bolniki bodo razvili ipNU, še ni na voljo. Ravno na tem področju potekajo intenzivne raziskave. Bolniki, ki že imajo avtoimuno bolezen, so bolj ogroženi za prehodno poslabšanje le-te in pojav ipNU na splošno. Avtoimuna bolezen ni absolutna kontraindikacija za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo, vendar mora biti pred uvedbo zaviralcev imunskih kontrolnih točk avtoimuna

bolezen v stabilni fazi. Zdravljenje teh bolnikov je potrebno voditi v sodelovanju s subspecialisti drugih strok.

Čeprav je večina ipNU blage do zmerne stopnje, so možni tudi resni in občasno življenje ogrožajoči ipNU. V literaturi poročajo o 0,3 % do 2 % smrtnosti ob tej vrsti zdravljenja. Življenje ogrožujoči ipNU se ponavadi razvijejo zelo zgodaj med zdravljenjem, običajno v prvih 40 dneh od uvedbe. Najvišja smrtnost je bila opisana pri bolnikih, ki so ob zaviralcih imunskih kontrolnih točk razvili imunsko pogojen miokarditis, opazovana smrtnost je bila kar 40 %.

Obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za internistično onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale priporočila za obvladovanje ipNU, ki so prosto dostopna na njihovih spletnih straneh. Smernice podajajo jasna navodila glede možnih diferencialnih diagnoz (npr. okužba, progres raka, pljučna embolija...), vrste priporočenih imunosupresivnih zdravil in trajanja zdravljenja.

Za učinkovito obvladovanje ipNU je potrebna zgodnja prepoznava in čim prejšnje ustrezno imunosupresivno zdravljenje. Pred odločitvijo o nadaljnji obravnavi določimo stopnjo neželenega učinka po kriterijih CTCAE. Zdravilo izbora so glukokortikosteroidi, odmerek in način vnosa sta odvisna od vrste in stopnje ipNU. V primeru ipNU, ki so odporni na glukokortikosteroidno zdravljenje ali so višje stopnje, se uporablja druga imunosupresivna zdravila, kot so zaviralci IL-1 in IL-6, mikofenolat, infliksimab in še številni drugi. Za uspešno obvladovanje resnejših ipNU je potrebno sodelovanje s subspecialisti drugih strok, kot so gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi.

V primeru blagih in zmernih ipNU (stopnje 1 in 2) v večini primerov z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko nadaljujemo, pri resnih in življenje ogrožujočih ipNU (stopnje 3 in 4) pa je praviloma treba zdravljenje trajno prekiniti.

Zaključek

Zaviralci imunskih kontrolnih točk so pomemben del standardne klinične prakse. Za doseganje njihove optimalne učinkovitosti je izjemnega pomena pravočasna prepoznava in uspešno obvladovanje ipNU. Ti lahko zaradi svoje raznolike klinične slike ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Večja ozaveščenosti glede ipNU je potrebna na vseh nivojih medicinskih strok.

Literatura

1. Postow MP, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
2. Naidoo J, Murphy C, Atkins MB, Brahmer JR, Champiat S, Feltquate D, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology. *J Immunother Cancer* 2023;11:e006398.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217-38.
4. Hribernik N, Strasek K, Studen A, Zevnik K, Skalic K, Jeraj R, et al. Early-time-point ¹⁸F-FDG-PET/CT and other prognostic biomarkers of survival in metastatic melanoma patients receiving immunotherapy. *Radiol Oncol* 2025;59:43-53.
5. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721-8.
6. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol* 2019;20:e54-e64.

KLINIČNI PRIMER: KOŽNI MELANOM

Ana Erman, dr. med., in prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Predstavljen je klinični primer bolnika z metastatskim kožnim melanomom, pri katerem smo s kombinacijo sistemskega zdravljenja z imunoterapijo in lokalnimi metodami zdravljenja dosegli večletni nadzor nad boleznijo.

Uvod

Bolniki z metastatskim melanomom so imeli pred dobo tarčnega zdravljenja in imunoterapije slabo prognozo s srednjim preživetjem med 6 do 9 mesecev. Z novjšimi metodami zdravljenja dosegamo tudi večletna preživetja, pri nekaterih bolnikih pride do kompletne remisije bolezni. S priključitvijo lokalnih metod zdravljenja s sinergističnim delovanjem, kot sta radioterapija in elektrokemoterapija, dosegamo še boljše rezultate.

Klinični primer

V januarju 2020 je bila na konziliju za maligne melanome predstavljena dokumentacija 55-letnega gospoda s prvim razsojem kožnega melanoma. V oktobru 2015 je opravil ekscizijo spremembe na hrbtu, histološko je šlo za melanom, Clark II, Breslow 0,9 mm, število mitoz 1–2 na mm², brez natančne ocene ulceracije zaradi poškodovanih robov, izrezan v zdravo. Indicirana je bila reekscizija in biopsija sentinel bezgavke, kar je bolnik zavrnil. Po prostem intervalu petih let je bolnik zatipal spremembo na vratu, napravljena je bila aspiracijska biopsija, citološko pa potrjen zasevek melanoma. Molekularno testiranje je potrdilo, da tumor nima mutacij v genih *BRAF*, *KIT* in *NRAS*, zamejitvene preiskave s CT vratu, prsnega koša in trebušne votline so pokazale konglomerat patoloških bezgavk na vratu desno, patološke bezgavke na vratu levo in v levi aksili, infiltrat ob zgornjem robu aortnega loka, patološko bezgavko subkarinalno, infiltrat v mehkih tkivih prsne stene spredaj

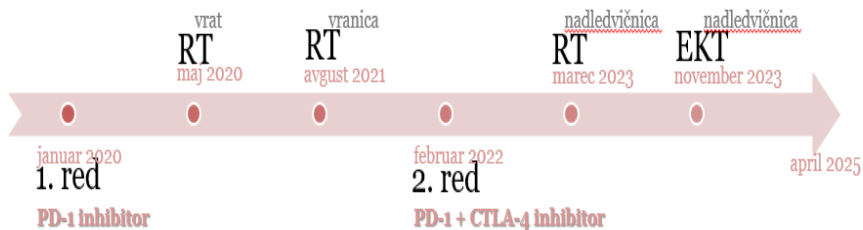
ter suspekten infiltrat v maščevju mezorektalno. Poleg opisanega sta bili na CT vidni difuzna parenhimska jetrna okvara in splenomegalija.

Ob prvem pregledu v ambulanti internista onkologa konec januarja 2020 bolnik ni imel težav s počutjem, klinično je bila tipna masa na vratu levo premera 12 cm, v laboratorijskih izvidih pomembnejših odstopanj, razen povišanega označevalca S-100, ni bilo. Bil je zdrav, brez pridruženih bolezni in redne terapije, z negativno družinsko anamnezo za rakava obolenja. Pričeli smo s prvim redom sistemskega zdravljenja, PD-1 inhibitorjem. Prva CT evaluacija v aprilu 2020 je prikazala večje breme bolezni, progres konglomerata bezgavk na vratu levo, na novo povečane bezgavke v hilusu, drobne suspektne spremembe v pljučih in hipodenzno lezijo v jetrih. Zaradi možnosti psevdoprogresa smo evaluacijo ponovili junija 2020, dosežena je bila stagnacija bolezni. V vmesnem času je imel paliativno obsevanje paketa bezgavk na vratu levo (6 x 6 Gy) ter v avgustu 2021 ob izoliranem progresu zasevka v spodnjem polu vranice paliativno obsevanje vranice (6 x 6 Gy). V obeh primerih je prišlo tako do kliničnega kot tudi slikovnega regresa lezij v obsevanih področjih.

Februarja 2022 je prišlo do kliničnega poslabšanja z eksulceracijo lezije na vratu levo, ob tem je porastel tumorski označevalec S-100, slikovne preiskave so potrdile stagnacijo bolezni. Zaradi kliničnega suma na napredovanje bolezni smo pričeli z drugim redom zdravljenja, kombinirano imunoterapijo (4 aplikacije PD-1 inhibitor + CLTA-4 inhibitor, nato vzdrževalno zdravljenje s PD-1 inhibitorjem v monoterapiji). Dosegli smo najboljši odziv, delni regres bolezni, predvsem zmanjšanje tumorske formacije levo na vratu. CT evaluacija marca 2023 je pokazala mešan odgovor, s povečanjem zasevka v levi nadledvičnici, ki je bil ponovno paliativno obsevan (5 x 4 Gy), vendar je kontrolno slikanje avgusta 2023 potrdilo nadaljnjo rast omenjenega zasevka.

Pri bolniku smo septembra 2023 ponovili citološko punkcijo patološke bezgavke v levi aksili za namen ponovnega določanja molekularnih tarč. Tumor je bil še vedno brez mutacije genov *BRAF*, *NRAS* in *c-KIT*. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bila glede na dobro stanje zmogljivosti in motiviranost bolnika predlagana možnost lokalnega zdravljenja zasevka v levi nadledvičnici z elektrokemoterapijo (EKT), ki je bila izvedena novembra 2023.

Kontrolne slikovne preiskave do marca 2025 kažejo na stagnacijo bolezni; bolnik pa ostaja polno zmogljiv. Med avtoimunskimi neželenimi učinki beležimo vitiligo.



Slika 1 Časovnica zdravljenja

Zaključek

Pri bolnikih z metastatskim kožnim melanomom brez mutacije gena BRAF so možnosti sistemskega zdravljenja omejene. V klinični praksi lahko v primeru oligoprograsa bolezni sistemsko zdravljenje dopolnimo z lokalnimi metodami zdravljenja, ki sinergistično ojačajo delovanje imunoterapije na rezistentnih mestih. Cilj takšnega pristopa je podaljšanje časa do napredovanja bolezni ter s tem možnosti za uvedbo morebitnih novih oblik zdravljenja ali ponovno uvedbo že uporabljenih zdravljenj.

Literatura

1. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, et. al.; CheckMate 067 Investigators. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):11-22.
2. Hadzialjevic B, Omerzel M, Trotovek B, Cemazar M, Jesenko T, Sersa G, Djokic M. Electrochemotherapy combined with immunotherapy - a promising potential in the treatment of cancer.
3. Kalbasi A, June CH, Haas N, Vapiwala N. Radiation and immunotherapy: a synergistic combination. *J Clin Invest.* 2013 Jul;123(7):2756-63.

POPOLN ODZIV PRI ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA PLJUČNEGA RAKA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Ana Sophie Terglav¹, dr. med., doc. dr. Mojca Unk, dr. med.^{1 2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Razsejan pljučni rak je bolezen s slabo prognozo, vendar je sistemsko zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk pomembno izboljšalo prognozo teh bolnikov. Pri sistemskem zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko pride do raznolikih imunsko pogojenih neželenih učinkov zdravljenja. V prispevku predstavljamo primer bolnice z razsejanim pljučnim rakom s solitarnim zasevkom v možganih, zasevkom v črevesju, retromandibularni bezgavki in v pljučih, pri kateri je po kratkotrajnem zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk pembrolizumabom prišlo do hude kožne toksičnosti, zaradi katere je bilo sistemsko zdravljenje ukinjeno. Kožna toksičnost je po zdravljenju s kortikosteroidi povsem izzvenela. Kontrolne slikovne preiskave so pokazale popolni regres solitarnega možganskega zasevka ter popoln odziv drugih lezij. Sedem let po zaključenem sistemskem zdravljenju bolezen pri gospe ostaja v popolni remisiji, brez znakov ali simptomov pljučnega raka.

Uvod

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom v Sloveniji med letoma 2017 in 2021, ne glede na stadij, znaša 21,8 % (moški) do 30,6 % (ženske). Sistemsko zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk je v velikih prospektivnih kliničnih raziskavah dokazano pomembno izboljšalo tako preživetje brez napredovanja bolezni kot celostno preživetje bolnikov z razsejano boleznijo. Zaplet zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk so imunsko pogojeni neželeni učinki. V prispevku predstavljamo primer bolnice z

razsejanim pljučnim rakom, pri kateri je zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk povzročilo imunsko pogojeno kožno toksičnost, hkrati pa vodilo v dolgotrajno remisijo bolezni, ki še vedno vztraja.

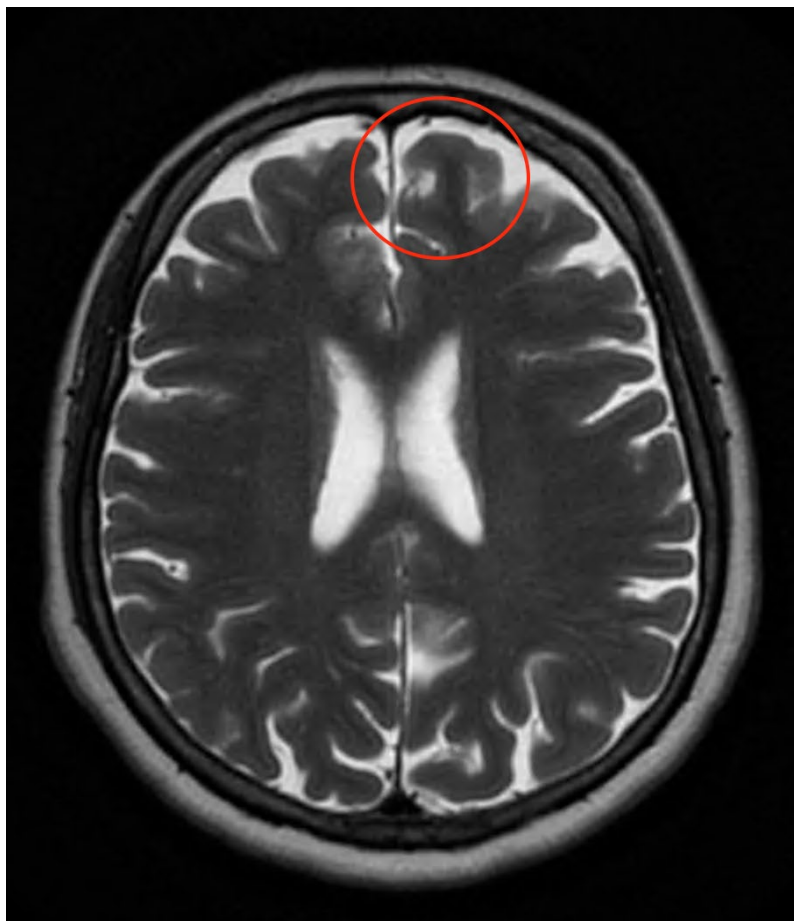
Klinični primer

Tedaj 68-letna gospa z znano osteoporozo in hipertirozo, bivša kadilka, v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti, je zaradi pozitivnega hematesta blata, ugotovljenega v sklopu presejalnega programa Svit, januarja 2018 opravila kolonoskopijo. Pri kolonoskopiji so odkrili obsežno tumorsko spremembo v transversnem kolonu. Histološko je šlo za slabo diferenciran rak; imunohistokemijska analiza je pokazala izražanje TTF-1 (angl. *thyroid transcription factor 1*, ščitnični transkripcijski faktor 1), PAX8 (angl. *paired box gene 8*), CK7 (ang. *cytokeratin 7*), medtem ko je bil SATB2 (angl. *special AT-rich sequence-binding protein 2*) delno pozitiven.

V sklopu diagnostike in iskanja izvora raka je bila opravljena obsežna slikovna in endoskopska diagnostika. Računalniška tomografija (CT, angl. *computed tomography*) trebušnih organov, opravljena v februarju 2018, tumorskih formacij ni pokazala. V prsnem košu je CT pokazal zadebeljeno steno požiralnika in ob njem dve povečani bezgavki velikosti do 2,5 cm, ki sta vtiskali zgornjo votlo veno, ter emfizem pljuč. Ezofagogastroduodenoskopija posebnosti ni pokazala. Gospa je bila v marcu 2018 napotena na pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji s CT (PET-CT), ki je pokazala povišano metabolno aktivnost v bezgavki retromandibularno desno, v mehkokivni formaciji pod levim glavnim bronhom, v bezgavkah ob požiralniku ter v transversnem kolonu. Opravljena je bila bronhoskopija z verifikacijo mediastinalnih bezgavk. Citološki izvid punktirane mediastinalne bezgavke je potrdil zasevek slabo diferenciranega raka, IHK TTF-1 in CK7 pozitivnega, z najverjetnejšim izvorom v pljučih. Primerjava vzorcev iz prebavil in medpljučja je pokazala, da gre za isto spremembo: pljučni rak.

Dokumentacija je bila obravnavana na pulmološkem konziliju, ki je bil mnenja, da gre glede na tip razsoja v prsnem košu in IHK označevalce najverjetneje za razsejani pljučni rak brez vidnega primarnega pljučnega tumorja. V sklopu diagnostične obravnave je opravila še CT glave, ki je pokazal 8 mm velik solitarni možganski zasevek frontalno. Opravljena je bila dodatna IHK in molekularnogenetska analiza odvzetih histoloških vzorcev, ki je pokazala 60-% IHK izraženost PD-L1 (angl. *programmed death-ligand 1*) ter prisotnost mutacije v genu *KRAS* (angl. *Kirsten rat sarcoma virus*).

Pri gospe je bilo v maju 2018 uvedeno sistemsko zdravljenje prvega reda z zaviralci imunskih kontrolnih točk, pembrolizumabom. Zaradi solitarnega možganskega zasevka je bila dokumentacija gospe obravnavana na konziliju za možganske tumorje, ki je indiciral stereotaktično radiokirurgijo zasevka. Gospa je v sklopu priprave na obsevanje opravila simulatorsko magnetno resonanco (MR) glave, ki je že po drugi aplikaciji zaviralcev imunskih kontrolnih točk pokazala zmanjšanje velikosti solitarnega možganskega zasevka na 4 mm. Zato smo obsevanja opustili in se odločili za spremljanje bolnice.



Slika 1: Simulatorski MR glave, ki je pokazal solitaren možganski zasevek (obkrožen z rdečo) v frontalnem režnju.

V juliju 2018 (po štirih aplikacijah zaviralcev imunskih kontrolnih točk) je gospa prebolevala okužbo dihal, zdravljena je bila z amokicilinom/klavulansko kislino. Na kontrolnem pregledu, še ob jemanju antibiotika, je gospa navajala srbeč makulopapulozni izpuščaj kože, ki se je iz desne nadlakti širil po koži celega telesa. Gospa je bila zaradi kožne toksičnosti hospitalizirana, antibiotik je bil ukinjen. Opravljena je bila biopsija kožnih sprememb in uvedena je bila parenteralna terapija z metilprednizolonom v visokih odmerkih ter antihistaminik. Histološki izvid je pokazal, da gre za medikamentozni dermatitis. Ob terapiji s kortikosteroidom je prišlo do dobrega regresa kožnih sprememb, zato smo odmere metilprednizolona postopoma znižali in avgusta 2018 ukinili.

Gospa je avgusta 2018 opravila tudi evalvacijski CT trebušnih in prsnih organov, ki sta pokazala regres bezgavk ob požiralniku, ostale spremembe so bile brez dinamike. Zaradi hudega neželenega učinka ob zdravljenju s zaviralci imunskih kontrolnih točk (kožna toksičnost stopnje 3) se za nadaljevanje zdravljenja s tem zdravilom nismo odločili. Kontrolni MR glave je septembra 2018 pokazal še nadaljnje zmanjšanje solitarnega možganskega zasevka.

Gospa je ostala na aktivnem spremljanju. Z redno opravljenimi kontrolnimi CT in MR preiskavami progressa bolezni nismo dokazali. Ob zadnjem kontrolnem pregledu v marcu 2025 je gospa klinično brez znakov ali simptomov pljučnega raka, v odličnem stanju zmogljivosti, bolezen je v popolni remisiji.

Zaključek

Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z razsejanim pljučnim rakom pomembno izboljša prognozo in preživetje teh bolnikov in pri majhnem deležu bolnikov vodi v dolgotrajno zazdravitev. Pomembno je pravočasno prepoznavanje, diagnostika in zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov zdravljenja, zaradi katerih je občasno potrebna prekinitev in tudi opustitev zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Literatura

1. Zadnik V, Zagar T, Lokar K, Tomsic S, Duratovic Konjevic A, Zakotnik B. Trends in population-based cancer survival in Slovenia. *Radiol Oncol* 2021; 55(1): 42-9. doi:10.2478/raon-2021-0003
2. Majem M, Cobo M, Isla D, et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1365. doi:10.3390/jcm10071365
3. Haanen J, Obeid M, Spain J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 12, 1217-1238

ZDRAVLJENJE LOKALNO NAPREDOVALEGA NEDROBNOCELIČNEGA PLJUČNEGA RAKA - PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Ana Geltar¹, dr. med., dr. Urška Janžič, dr. med.^{1,2}

¹Enota za internistično onkologijo, Univerzitetna klinika Golnik

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Pljučni rak predstavlja vodilni vzrok smrti zaradi raka po vsem svetu, pri čemer nedrobnocelični pljučni rak predstavlja več kot 80 % vseh primerov. Približno 25-30 % bolnikov z to obliko raka ima ob diagnozi potencialno resektabilno bolezen, delež le-teh pa se bo z uvajanjem presejalnih programov v prihodnosti verjetno še povečal. Kirurško zdravljenje ima pri zgodnjem stadiju bolezni ključno vlogo, vendar je tveganje za ponovitev bolezni visoko. Znotraj petih let po operaciji se rak ponovi pri kar 30–55 % bolnikov. Adjuvantna ali neoadjuvantna kemoterapija prinaša zgolj pribl. 5-% izboljšanje 5-letnega preživetja v primerjavi s samo operacijo.

V zadnjem času so klinične študije pokazale, da vključitev zaviralcev imunskih kontrolnih točk bodisi v neoadjuvantnem, adjuvantnem ali perioperativnem pristopu pomembno izboljša stopnjo patološkega kompletnega odziva (pCR – angl. pathological complete response), preživetja brez ponovitve bolezni (EFS – angl. event free survival oz. DFS – disease free survival) in potencialno tudi celostnega preživetja (OS – angl. overall survival). Takšen pristop spreminja koncept zdravljenja lokalno napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka.

Predstavitev kliničnega primera

Predstavljamo primer 58-letnega bolnika, dolgoletnega kadilca, s kongenitalno spinalno stenozo in fibromialgijo, ki je obiskal osebne zdravnika zaradi več mesecev trajajočih bolečin v nogah z občasnim otekanjem. Redne terapije ni prejemal, po potrebi je ob bolečinah vzel analgetik. V sklopu revmatološke

obravnave je opravil tudi rentgensko slikanje prsnih organov, ki je pokazalo sumljivo spremembo v desnem zgornjem pljučnem režnju.

V nadaljevanju je opravil CT-slikanje prsnega koša, kjer je bila opisana tumorska formacija v desnem zgornjem režnju, velikosti približno 60 mm, povečana bezgavka v hilusu desno (15 mm) in bezgavka subkarinalno (12 mm). CT trebuha in glave ni pokazal sprememb, ki bi kazale na morebitne zasevke. Klinični stadij je bilo opredeljen kot T3N2M0 (stadij IIIB). Za dokončno zamejitev bolezni je opravil še PET-CT, ki je potrdil odsotnost oddaljenih metastaz.

Z invazivno diagnostiko (bronhoskopija z endobronhialnim ultrazvokom) je bil histološko potrjen adenokarcinom brez znanih molekularnih označevalcev, z izraženo PD-L1 50 %. Pozitivna je bila tudi bezgavka v regiji 4R. Funkcionalna ocena pljučne funkcije je bila zadovoljiva, z rahlimi odkloni, ki so jih pripisali dolgoletnemu kajenju. Gospodova dokumentacija je bila predstavljena na multidisciplinarnem konziliju, kjer je bil predlagan perioperativni pristop zdravljenja s kombinacijo kemoterapije in zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Po prejetem prvem ciklusu sistemskega zdravljenja po shemi cisplatin-pemetreksed- pembrolizumab je prišlo do poslabšanja ledvične funkcije, zaradi česar je v nadaljevanju namesto cisplatina prejel dva ciklusa v kombinaciji s karboplatinom. Ledvična funkcija se je v nadaljevanju stabilizirala, nikoli pa ni upadla na izhodiščne vrednosti. Gospod se je ves čas med zdravljenjem dobro počutil, bil je praktično brez težav, tudi bolečine v spodnjih okončinah, ki jih je navajal pred pričetkom zdravljenja, so povsem izzvenele.

Kontrolno CT slikanje prsnega koša je po 3 ciklikih sistemskega zdravljenja pokazalo obsežno zmanjšanje tumorske mase in bezgavke v desnem hilusu. V nadaljevanju je bila opravljena desna zgornja lobektomija z limfadenektomijo. Histopatološki izvid je pokazal patološko kompletno remisijo bolezni (ypT0 ypN0 R0 resekcija). Gospod je nadaljeval s prejemanjem adjuvantnega pembrolizumaba, ki je predviden v skupnem trajanju enega leta. Neželenih učinkov ob tem zaenkrat nismo beležili.

Zaključek

Zdravljenje lokalno napredovalega, operabilnega nedrobnoceličnega pljučnega raka se je v zadnjih letih korenito spremenilo. Medtem ko je bila v preteklosti uveljavljena kombinacija kemoterapije in kirurgije, današnje raziskave kažejo, da dodajanje zaviralcev imunskih kontrolnih točk v neoadjuvantnem, adjuvantnem ali perioperativnem pristopu pomembno izboljša izide zdravljenja, vključno z višjo

stopnjo patološkega kompletnega odziva, podaljšanim preživetjem brez ponovitve bolezni/brez dogodkov in obetom izboljšanega celostnega preživetja.

Primer našega bolnika potrjuje učinkovitost sodobnega pristopa, kjer integracija zaviralcev imunskih kontrolnih točk v perioperativno zdravljenje omogoča doseg popolne remisije bolezni tudi pri stadiju IIIB. Takšni rezultati nakazujejo, da bo sistemsko zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk v kombinaciji s kirurgijo postalo standard oskrbe za širok spekter bolnikov s potencialno operabilno boleznijo.

Literatura

1. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–85.
2. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Velez Velez M, Kapoor V, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10308):1344–57.
3. Herbst RS, Tsuboi M, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, et al. Neoadjuvant–Adjuvant Atezolizumab in Resectable Non–Small–Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:197–208.
4. Spicer J, Wang C, Tanaka F, Saylor GB, Chen KN, Liberman M, et al. Surgical outcomes from the AEGEAN phase 3 study of neoadjuvant durvalumab plus chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *N Engl J Med Evid* 2023;2(11).
5. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for the treatment of stages II-IIIa NSCLC (NADIM II): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(3):339–50.
6. Wang J, Lu S, Cheng Y, Zhou C, Zhang L, Wu L, et al. Perioperative atezolizumab in resectable stage II-IIIb non-small-cell lung cancer: The phase 3 randomized NEOTORCH trial. *JAMA Oncol* 2023;9(10):e233766.
7. Herbst RS, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Reck M, et al. Neoadjuvant–Adjuvant Atezolizumab in Resectable NSCLC — KEYNOTE-671. *N Engl J Med* 2023. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2304875>

RAK LEDVIČNIH CELIC - PRIKAZ DVEH KLINIČNIH PRIMEROV

Tina Pavlin, dr. med.,^{1,2} izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.,^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Povzetek

Predstavljamo dva klinična primera bolnikov z rakom ledvičnih celic. Prvi je primer bolnice, ki je med zdravljenjem s kombinacijo imunoterapije in tarčne terapije utrpela miokarditis in miozitis ter zaradi tega zapleta tudi umrla. Drugi primer je primer bolnika, pri katerem je bila z multimodalnim zdravljenjem dosežena popolna in dolgotrajna remisija bolezni.

Uvod

Rak ledvičnih celic predstavlja 4 % novoodkritih rakov, 30 % bolnikov ima zaradi nespecifičnih simptomov primarno metastatsko bolezen z 18-% 5-letnim preživetjem. Za nastanek raka ledvičnih celic sta pomembni disfunkcija imunskega sistema in angiogeneza (1–3). Na podlagi randomiziranih raziskav (KEYNOTE-426, CheckMate 214, CheckMate 9ER, KEYNOTE-581, Javelin Renal 101) se je uveljavilo zdravljenje s kombinacijo zaviralcev imunskih kontrolnih točk in tirozin kinaznimi zaviralci. V nadaljevanju predstavljamo dva klinična primera bolnikov z rakom ledvičnih celic, pri prvem kliničnem primeru je poudarek na neželenih učinkih zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk, pri drugem pa na pomembnosti multimodalnega zdravljenja pri tej bolezni.

Klinični primer 1

73-letna bolnica z več pridruženimi boleznimi, vključno s hipertenzivno srčno okvaro, srčnim popuščanjem z mejno znižanim iztisnim deležem, kroničnim adhezivnim perikarditisom ter paroksizmalno atrijsko fibrilacijo in metastatskim, slabo diferenciran rakom ledvičnih celic je v decembru 2024 pričela zdravljenje z

lenvatinibom (tirozin kinazni zaviralec) in pembrolizumabom (zaviralec imunskih kontrolnih točk). Marca 2025 je bila obravnavana na internistični prvi pomoči ob dekompenzaciji srčnega popuščanja z respiracijsko insuficienco, ugotovljeni so bili nadprekatna tahikardija, močno povišane vrednosti NT-proBNP, troponina in serumskega mioglobina. Diagnostična obravnava je potrdila, da gre za avtoimunsko povzročen miokarditis in miozitis. Uvedeno je bilo zdravljenje akutnega srčnega popuščanja vključno z dobutaminom in visokimi odmerki metilprednizolona (2 mg/kg). Kljub navedenim ukrepom je pri bolnici v enoti intenzivne terapije prišlo do akutne respiratorne odpovedi s srčnim zastojem, ki je vodil v smrt.

Klinični primer 2

Pri 65-letnem bolniku, ki so mu leta 2011 odstranili desno ledvico zaradi svetloceličnega raka ledvičnih celic, je bil decembra 2015 ponovitvi bolezni z zasevki v jetrih, repu pankreasa, mezenteriju, levi nadledvičnici, pljučih in posteriorni steni želodca uveden prvi red zdravljenja s pazopanibom (zaviralcem tirozin kinaze).

V marcu 2016 je bila ob oligoprogresu izvedena kirurška odstranitev metastaze v želodcu. V maju 2016 je bil ob sumu na pankreatitis, povzročen s pazopanibom, le-ta ukinjen. Uveden je bil drugi red zdravljenja z nivolumabom (zaviralec imunskih kontrolnih točk), dosežena dobra remisija bolezni. Januarja 2017 je bil zaradi hepatopatije stopnje 2 prehodno zdravljen z metilprednizolonom, ob normalizaciji laboratorijskih izvidov je nadaljeval z nivolumabom. Ob oligoprogresih je imel opravljenih več odstranitvev metastaz, leta 2017 levostransko adrenalektomijo in ekscizijo metastaze v predelu trebušne stene, leta 2018 resekcijo sigmoidnega kolona in trebušne stene, leta 2019 pa odstranitev zasevka v maščevju sprednje trebušne stene desno paraumbilikalno. V letu 2019 je bil uveden tretji red sistemskega zdravljenja z kabozantinibom (zaviralec tirozin kinaze) zaradi progressa tumorske formacije v sigmi, želodcu in trebušni steni. Konec istega leta je imel zaradi bolečin v trebuhu opravljen nujni CT trebušnih organov, vidna je bila perforacija kolona descendensa/sigme na mestu predhodno opisanega zasevka s fistulacijo z abscesno votlino v trebušni steni in prostim zrakom v trebuhu, opravljena je bila resekcija po Hartmannu s formacijo kolostome, po posegu so sledili številni zapleti z reoperacijami. Kasneje je sledila nadaljnja operacija z zaporo kolostome. Od operacije konec leta 2019 bolnik ne prejema specifičnega onkološkega sistemskega zdravljenja, zadnji CT novembra 2024 ni pokazal nobenih znakov bolezni.

Zaključek

Rak ledvičnih celic je prognostično zelo heterogena bolezen. Z zaviralci imunskih kontrolnih točk in zaviralci tirozin kinaze smo dosegli izboljšanje preživetja bolnikov s to boleznijo. Kot je razvidno iz prvega primera bolnice, tovrstno zdravljenje lahko povzroči hude zaplete, tudi smrtne. Primer drugega bolnika nam jasno kaže, da ima pri izbranih bolnikih z razsejanim rakom ledvičnih celic pomembno vlogo tudi kirurško zdravljenje.

Literatura

1. Annels N.E., Denyer M., Nicol D. et al. The dysfunctional immune response in renal cell carcinoma correlates with changes in the metabolic landscape of ccRCC during disease progression. *Cancer Immunol Immunother* 72 (2023), 4221–4234.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2025*. Atlanta: American Cancer Society; 2025.
3. Díaz-Montero C.M., Rini B.I., Finke J.H. The immunology of renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol* 16 (2020), 721–735.
4. Nathan P, Chao D, Brock C et al. The place of VEGF inhibition in the current management of renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2006 Feb 28;94(9):1217.
5. Guillaume Z, Auvray M, Vano Y, et al. Renal Carcinoma and Angiogenesis: Therapeutic Target and Biomarkers of Response in Current Therapies. *Cancers*. 2022 Dec 14;14(24):6167.

ZDRAVLJENJE ZGODNJEGA RAKA DOJK Z ZAVIRALCEM IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK - KLINIČNI PRIMER

Maša Auprih, dr. med.,¹, doc. dr. Simona Borštnar, dr. med.,¹

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Trojno negativni rak dojk je podtip raka dojke, za katerega je značilna agresivna biologija z zgodnjim razsojem bolezní v oddaljene organe ter večjim tveganjem za ponovitev bolezní.

V našem prispevku predstavljamo primer bolnice, ki je kljub velikemu tumorskemu bremenu po zaključenem zdravljenju z neoadjuvantno kemoterapijo v kombinaciji z imunoterapijo dosegla patološki popolni odziv, kar napoveduje dober izid bolezní. Kljub temu smo kmalu po zaključenem zdravljenju pri bolnici dokazali razsoj bolezní v možgane, ob čemer se poraja vprašanje učinkovitosti imunoterapije na rakave celice v centralnem živčnem sistemu.

Uvod

Trojno negativni rak dojk je podtip raka dojke, opredeljen z odsotnostjo izražanja estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR) receptorjev ter receptorjev človeškega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER-2). Predstavlja okoli 15 % vseh rakov dojke, zanj pa je značilna agresivna biologija z zgodnjim razsojem bolezní v oddaljene organe ter večjim tveganjem za ponovitev bolezní. Neoadjuvantna kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo je standardni pristop k zdravljenju trojno negativnega raka dojke stadijev II in III. S tovrstno terapijo, ki jo bolniki prejmejo pred kirurškim posegom, lahko dosežemo popoln patološki odziv, opredeljen kot popolna odsotnost invazivnega karcinoma v dojki in bezgavkah, kar napoveduje dobre izide bolezní z veliko verjetnostjo ozdravitve. Trojno negativni rak dojk je mutacijsko bolj obremenjen kot druge podvrste raka dojke, zato modulacija protitumorskih imunskih odzivov predstavlja privlačno terapevtsko strategijo. Eden izmed najučinkovitejših

tovrstnih pristopov predstavlja imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Pri zgodnjem trojno negativnem raku dojk uporabljamo zaviralec imunske kontrolne točke PD-1, pembrolizumab.

Klinični primer

30-letna bolnica brez pridruženih bolezni je bila oktobra 2023 prvič pregledana v ambulanti internista onkologa zaradi tumorja v levi dojki in levi aksili. Bolnica je pred tem en mesec opažala oteklino in bolečino v levi dojki ter levi aksili, v dojki je zatipala tumor, ki je hitro rasel. V družini je v pozni starosti zbolela babica za rakom pankreasa. V lokoregionalnem statusu je bila leva dojka za vsaj tretjino večja od desne, v zgornjem kvadrantu je bil tipen tumor velikost 8 cm, v levi pazduhi je bil tipen konglomerat bezgavk velikosti 3 cm.

Opravila je mamografijo, kjer je bil v levi dojki na meji zgornjih kvadrantov viden 4 cm velik tumor, UZ dojk je pokazal 4,7 cm veliko tumorsko spremembo v levi dojki in vsaj 5 patoloških bezgavk v aksili premera 2,6 cm. Opravljeni sta bili UZ-vodena citološka punkcija leve aksile, ki je pokazala zasevek adenokarcinoma dojke, ter debeloigelna punkcija primarne lezije v dojki, ki je pokazala invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, MIB-1 95 %, ER- in PR-negativni, HER2-negativen (IHC 0). CT vratu, prsnega koša in trebuha je pokazal sumljive spremembe v bezgavki ob notranjem mamarnem žilju levo, v zgornjem sprednjem mediastinumu med vejami arkusa aorte levo in levo ob arkusu aorte, brez suspektnih sprememb za oddaljene zasevke. Scintigrafija skeleta je pokazala fokalno jasno patološko povečano kopičenje v spodnji polovici korpusa sternuma, zelo sumljivo za zasevek. MR dojke je pokazal obsežen tumor v levi dojki, z edemom v okolici in v podkožju, že potrjen rak, BI-RADS 6, konglomerate patoloških bezgavk v levi aksili in patološke bezgavke ob mamarnem žilju levo. Inicialni stadij je bil ocenjen kot T2 N2 Mx (glede na radiološke preiskave verjeten zasevek v prsnici, nepotrjen).

Ne glede na sumljivo spremembo v prsnici smo se odločili za zdravljenje po protokolu za nerazsejano bolezen. Od oktobra 2023 je bolnica prejela neoadjuvantno sistemsko zdravljenje, in sicer 4 cikle karboplatina na 3 tedne, 12 aplikacij paklitaksela tedensko ter pembrolizumab na 3 tedne, temu so sledili 4 ciklusi doksorubicina in ciklofosfamida na 3 tedne ob pembrolizumabu na 3 tedne. Zdravljenje je potekalo brez večjih neželenih učinkov ter prekinitev oz. odložitve zdravljenja. Ob koncu neoadjuvantnega zdravljenja v marcu 2024 je bila dosežena

kompletna klinična remisija v levi dojki in levi pazduhi. MR dojke po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju je pokazal praktično popolni regres tumorja v levi dojki, regres bezgavk levo aksilarno in ob mamarnem žilju ter regres sprememb v sternumu. Prav tako je bil viden regres bezgavk v levi pazduhi.

Bolnica je bila obravnavana tudi v ambulanti za genetsko svetovanje, kar je del standardne obravnave pri mladih bolnicah in trojno negativnem podtipu. Dokazana je bila mutacija gena *BRCA1*.

Aprila 2024 je bila opravljena modificirana radikalna mastektomija in takojšnja rekonstrukcija leve dojke z ekspanderjem ter ablacija desne dojke in biopsija varovalne bezgavke in takojšnja rekonstrukcija desne dojke s tkivnim razširjevalcem. Poseg je potekal brez zapletov.

Patohistološki izvid je pokazal popolni patološki odziv tumorja v dojki in aksili. Prisotne so bile regresivne spremembe velikosti 45x24 mm. Pregledanih je bilo 27 bezgavk, v katerih ni bilo tumorskih celic, prisotne pa so bile regresivne spremembe v devetih bezgavkah.

Bolnica je bila pregledana pri ginekologu, ki ni opazil odstopanj od normalnega ginekološkega statusa. Kljub visoki družinski ogroženosti se glede na dejstvo, da je pacientka v rodnem obdobju, nismo odločili za preventivno tubektomijo, indicirane so bila nadaljnje kontrole na 6 mesecev.

Pooperativno obsevanje je zajemalo področje leve mamarne regije in regionalnih bezgavčnih lož levo in metastaze v sternumu. Prejela je 15 frakcij s TD 40,05 Gy. Z obsevanjem je zaključila julija 2024.

Po operaciji je poleg obsevanja sledilo še postneoadjuvantno zdravljenje s pembrolizumabom, prejela je še 9 ciklusov. Ob 2. ciklusu so se pojavile krčevite bolečine v trebuhu, ob tem je odvajala tekoče blato. UZ trebuha ni pokazal znakov razsoja osnovne bolezni ali drugih patoloških sprememb v abdomnu. Ob 3. ciklusu smo laboratorijsko beležili anemijo stopnje 3, bolnica je imela ob tem izrazito močne menstruacije. Pregledana je bila pri ginekologu, ki je na vaginalnem UZ opazil zadebeljen endometrijski sloj z vidnimi koaguli. Opravljena je bila frakcionirana abrazija. Histološki izvid je pokazal fragmente proliferativnega endometrija ter fragmente endometrijskega polipa brez tumorske infiltracije. Ob zadnjih treh ciklusi smo laboratorijsko beležili blago zvišane vrednosti TSH, zaradi česar je bila predstavljena

tirologu. Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni ni bilo potrebno. Z zdravljenjem je zaključila septembra 2024.

Januarja 2025 je bila na predčasnem kontrolnem pregledu. Navajala je 3 mesece trajajoč glavobol, ki se je stopnjeval, lociran predvsem okcipitalno, v zadnjem tednu pa so se dodatno pojavile še motnje govora. Opravljen je bil MR glave, kjer je bila levo frontotemporalno vidna do 3 cm velika, ostro omejena tumorska sprememba, delno centralno nekrotična oz. cistična, vidno je bilo tudi obilo edema bližnje možganovine z utesnjenimi likvorskimi prostori. Bolnico smo hospitalizirali, prejela je antiedematozno terapijo z deksametazonom. Opravili smo CT vratu, prsnih organov ter trebuha, ki ni pokazal znakov za oddaljene zasevke. Ugotovljen je bil torej solitarni zasevek levo frontotemporalno. Dokumentacijo smo predstavili na konziliju za možganske tumorje, ki je indiciral operativno zdravljenje. Operacija je bila opravljena 6. 2. 2025, narejena je bila pterionalna trepanacija levostransko ter resekcija metastaze. Konzilij za možganske tumorje je dodatno indiciral še pooperativno stereotaktično radiokirurgijo, s katero je zaključila v marcu 2025.

Ob zadnji kontroli se je bolnica počutila odlično, je brez kliničnih težav. Znakov za napredovanje bolezni nismo opažali. V aprilu je imela opravljeno menjavo ekspanderjev za silikonske vsadke. Kontrolne CT-preiskave sledijo maja 2025, takrat je predvidena tudi uvedba zaviralca PARP kot prve linije zdravljenja metastatske bolezni ob znani mutaciji gena *BRCA1*.

Zaključek

Imunoterapija v kombinaciji s kemoterapijo pri zgodnjem trojno negativnem raku dojke pomembno poveča odstotek bolnikov, ki dosežejo popoln patološki odgovor po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju in s tem visoko verjetnost ozdravitve. Ob tem pa ostaja nejasno, kako učinkovito imunoterapija prehaja preko krvno-žilne pregrade v centralnem živčnem sistemu in vpliva na razsoj bolezni, kar je bilo prikazano v našem kliničnem primeru, kjer je bolezen kljub popolnim odzivom na zdravljenje v predelu dojke, bezgavk ter verjetno sternuma napredovala v centralni živčni sistem.

Literatura

1. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102855. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.102855
2. Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon?. *Oncotarget*. 2017;8(1):1913-1924. doi:10.18632/oncotarget.12284
3. Han HS, Vikas P, Costa RLB, Jahan N, Taye A, Stringer-Reasor EM. Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Journey: Beginning, End, and Everything in Between. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e390464. doi:10.1200/EDBK_390464
4. Schmid P, Cortes J, Puzstai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMoa1910549
5. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
6. Loizides S, Constantinidou A. Triple negative breast cancer: Immunogenicity, tumor microenvironment, and immunotherapy. *Front Genet*. 2023;13:1095839. Published 2023 Jan 12. doi:10.3389/fgene.2022.1095839

ŽELODČNI RAK – KLINIČNI PRIMER

Ana Erman, dr. med., prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki Inštitut Ljubljana

Povzetek

Predstavljen je klinični primer bolnika z lokalno napredovalim adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda, pri katerem je bil z neoadjuvantno kemoimunoterapijo dosežen popolni metabolni in histološki odziv na zdravljenje.

Uvod

Rak želodca in gastroezofagealnega prehoda sta pogosto odkrita v napredovalem stadiju, ko operativno zdravljenje ni možno. Cilj predoperativnega sistemskega zdravljenja s kemoterapijo in v sodobnem času s priključitvijo imunoterapije ali tarčnega zdravljenja kemoterapiji je zmanjšati breme bolezni, kar vodi v večjo resektabilnost tumorja ali celo kompletno remisijo.

Klinični primer

Predstavljamo primer 43-letnega bolnika z anamnezo treh mesecev trajajoče disfagije. V septembru 2022 napravljena ezofagogastroduodenoskopija je pokazala neobstruktivno ulcerozno lezijo na globini 37 cm, ki komunicira s kardijo. Histološko je bil potrjen slabo diferenciran adenokarcinom intestinalnega tipa. Opravljen CT prsnega koša in trebušnih organov je pokazal že znano lezijo distalnega požiralnika, patološke bezgavke ob truncus celiacusu, v subkarinalnem predelu in ob majhni krivini želodca. Na PET-CT je bil viden intenzivno metabolno aktiven tumor distalnega požiralnika in kardije želodca z obsežnimi metastazami v mediastinalnih subkarinalnih in zgornjih abdominalnih bezgavkah.

Bolnik je imel negativno družinsko anamnezo za raka, bil je brez pridruženih bolezni in ni prejemal nobene redne terapije. V zadnjih treh mesecih je zaradi oteženega požiranja trde hrane izgubil sedem kilogramov, pojavljala sta se tudi utrujenost in upad telesne zmogljivosti. Je bivši kadilec (5 let/10 cigaret na dan), alkohola ne uživa. Ob pregledu v somatskem statusu nismo beležili odstopanj, v laboratorijskih izvidih je bila prisotna mikrocitna anemija.

Multidisciplinarni tima je potrdil inoperabilni rak. Genetsko testiranje na mutacijo gena *DPYD* (dihidropirimidinsko dehidrogenazo) je izključilo pomanjkanje tega encima. CPS PD-L1 je znašal 30, tumor je bil mikrosatelitsko stabilen (MSS) in HER2-negativen.. Glede na rezultate opravljenega molekularnega testiranja smo oktobra 2022 pričeli z neoadjuvantno kemoimunoterapijo po shemi FOLFOX + zaviralecPD-1. Med neželenimi učinki smo opazili perzistentno asimptomastko nevtropenijo G2 in trombocitopenijo.

V marcu 2023 je bila izvedena prva slikovna evaluacija po zaključenih treh ciklih kemoimunoterapije, ki je pokazala dober delni regres bolezni z zmanjšanim patoloških bezgavk v mediastinumu, stagnacijo paratrahealno povečane bezgavke, tanjšo steno distalne tretjine požiralnika in kardije želodca ter delni regres patoloških bezgavk vzdolž truncus celiacus in majhne krivine želodca. Bolnikova dokumentacija je bila ponovno predstavljena na multidisciplinarnem timu, ki je ponovno ocenil tumor kot inoperabilen, zato smo nadaljevali s sistemskim zdravljenjem. Skupaj je bolnik prejel 5 ciklov, nato smo zaradi perzistentne trombocitopenije zdravljenje z oksaliplatinom zaključili.

Druga slikovna CT-evaluacija junija 2023 je pokazala stagnacijo bolezni, esofagogastroduodenoskopijo ni več pokazala stenotične lezije, PET-CT pa je nakazal dober metabolni loko-regionalni regres, brez scintigrafskih znakov oddaljenih zasevkov. Po sklepu multidisciplinarnega tima smo nadaljevali z vzdrževalnim zdravljenjem po shemi kapecitabin + zaviralec PD-1. CT-evaluacija februarja in maja 2024 je pokazala stagnacijo bolezni, PET-CT junija 2024 pa je nakazoval možno popolno metabolno remisijo. Esofagogastroduodenoskopiji junija in oktobra 2024 sta bili negativni. Po sklepu multidisciplinarnega tima operativno zdravljenje ob doseženem kompletnem regresu ni bilo indicirano.

Zaključek

Pri predstavljenem bolniku smo z neoadjuvantno kemoimunoterapijo ter vzdrževalnim zdravljenjem z zaviralcem PD-1 dosegli popolni metabolni in histološki regres bolezni. Glede na dostopno literaturo lahko pri opisani populaciji bolnikov z mikrosatelitsko stabilnimi in inoperabilnimi raki želodca in gastroezofagealnega prehoda, kjer s sistemskim zdravljenjem dosežemo popolni odziv, pričakujemo dolgo preživetje brez bolezni. Po nekaterih podatkih je 5-letno preživetje 85 %. Za natančnejšo opredelitev trajanja vzdrževalnega zdravljenja z imunoterapijo so potrebne nadaljnje prospektivne raziskave.

Literatura

1. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Janjigian, Yelena Y et al. *The Lancet*, Volume 398, Issue 10294, 27 – 40.
2. Cho H, Nakamura J, Asaumi Y, Yabusaki H, Sakon M, Takasu N, et al. Long-term survival outcomes of advanced gastric cancer patients who achieved a pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy: A systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* (2015) 22:787–92.
3. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol.* (2017) 3:1237.

XXXVI. ONKOLOŠKI VIKEND SO PODPRILI:

Zlati podporniki

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji

Srebrni podporniki

Astra Zeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji

Medison Pharma d.o.o.

Pfizer Luxembourg SARL, Podružnica v Ljubljani

Bronasti podporniki

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Genomic Solution

Lenis farmacevtika d.o.o.

Janssen d.o.o.

Kefo d.o.o.

PharmaSwiss Slovenija/Bausch Health

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Swixx BioPharma d.o.o.

Osnovni podporniki/s kotizacijo

AMGEN zdravila d.o.o.

Apta Medica Internacional d.o.o.

Astellas Pharma, trženje in distribucija farmacevtskih izdelkov d.o.o.

Ewopharma Slovenija

Merck d.o.o.

Drugi podporniki

Onkološki inštitut Ljubljana

Pelgraz
pegfilgrastim

Accofil
filgrastim

Abirateron Accord
abirateron

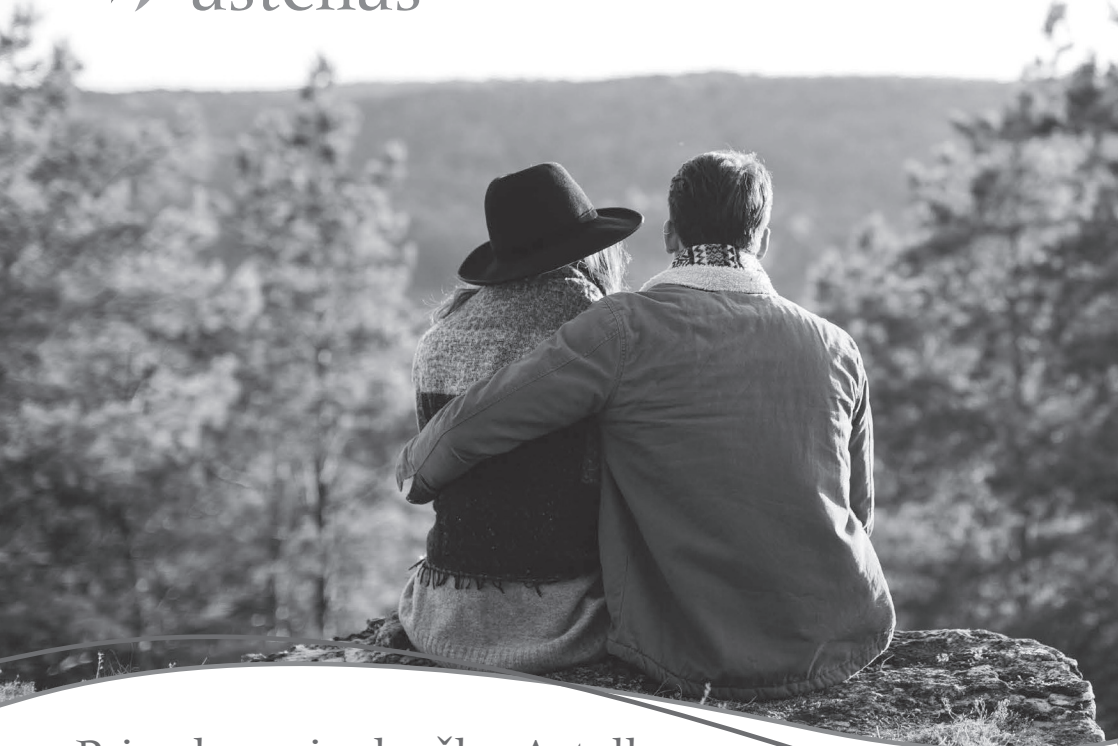
Sorafenib Accord
sorafenib

Orgovyx
relugoliks

Sunitinib Accord
sunitinib

Kapecitabin Accord
kapecitabin

APTAMEDICA



Prizadevanja družbe Astellas v onkologiji niso omejena le na zdravljenje, saj bolniki z rakom potrebujejo nove rešitve za boljšo kakovost življenja.

Z osredotočanjem na raziskave novih zdravljenj in tehnologij ponuja družba Astellas širok portfelj onkoloških zdravil, usmerjenih na nekatere vrste raka, ki so za zdravljenje najbolj težavne in za katere obstajajo omejene možnosti zdravljenja. Tako bolnikom z rakom in njihovim družinam dajemo upanje z iskanjem načinov za zdravljenje tistih vrst raka, za katere je malo terapevtskih možnosti, na primer napredovalega raka prostate, akutne mieloične levkemije, napredovalega raka urotelija in napredovalega raka želodca, pri katerih so deleži preživetja majhni.

V družbi Astellas sledimo svojemu izročilu znanstvenih inovacij in si dolgoročno prizadevamo narediti korak dlje od samega zdravljenja z obljubo za izboljšanje vsakega dne za tiste, ki jih je prizadel rak.

IMFINZI®

durvalumab

50 mg/ml koncentrat za raztopino
za infundiranje

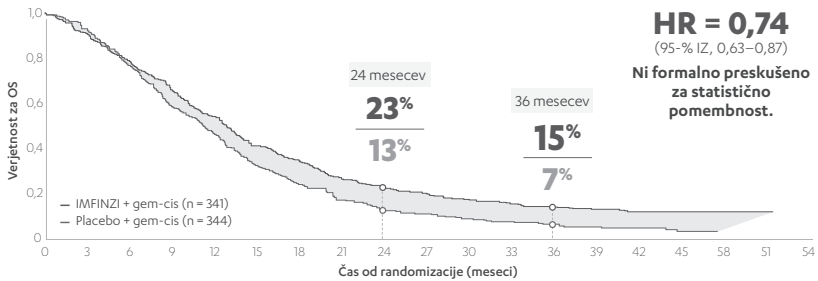
V prvi liniji zdravljenja
neoperabilnega ali
metastatskega raka
biliarnega trakta (RBT)

SEZITE**PREKO
MEJA**

**z zdravilom IMFINZI
+ gem-cis**

**Edini režim imunoterapije in kemoterapije z dokazanim podaljšanim OS in PFS
v primerjavi z gem-cis ob primarni analizi***

EDINSTVENI PODATKI O 3-LETNEM OS (raziskovalna analiza)^{1,2}



Število bolnikov s tveganjem

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	58	51	54
IMFINZI + gem-cis 341	341	309	268	227	184	140	118	92	75	67	58	50	43	31	21	15	7	1	0
Placebo + gem-cis 344	344	316	260	199	159	110	82	59	43	37	30	25	18	11	8	4	0	0	0

	Primarna analiza*	Raziskovalna 3-letna analiza[†]
Datum zaključka zbiranja podatkov	11. avgust 2021	23. oktober 2023
Mediana OS	12,8 meseca v primerjavi z 11,5 meseca	12,9 meseca v primerjavi z 11,3 meseca
Razmerje ogroženosti	HR = 0,80 (95-% IZ, 0,66–0,97)	HR = 0,74 (95-% IZ, 0,63–0,87)
P-vrednost	P = 0,021	—

Terapevtska indikacija

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom (gem-cis) je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neresektabilnim ali metastatskim rakom biliarnega trakta (RBT).

* Primarna analiza v študiji TOPAZ-1: Primarni opazovani dogodek je bilo OS; ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo PFS. Podatki o OS so predstavljeni v zgornji preglednici. Tudi PFS je bilo pomembno daljše z zdravilom IMFINZI + gem-cis kot z gem-cis (HR = 0,75 [95-% IZ, 0,63–0,89]; P = 0,001).¹

IZ = interval zaupanja; **gem-cis** = gemcitabin-cisplatin; **HR** = razmerje ogroženosti; **OS** = celokupno preživetje; **PFS** = preživetje brez napredovanja bolezni.



LILLY – ŽIVETI BOLJE

Ljudje smo od nekdaj vedoželjni, polni upanja in vztrajnosti. Odkritja so naš namen na tem planetu. Od same ustanovitve družbe Lilly je jasno naše poslanstvo in cilj. Po več kot stoletju, skoraj 100 zdravih in nešteti novostih, nadaljujemo z iskanjem naslednjega velikega odkritja, ki bo izboljšalo življenja ljudem po svetu.

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana
telefon 01 / 580 00 10

PP-LILLY-SI-0092, 19.2.2025

Lilly
A MEDICINE COMPANY

ZA BOLNICE S HR+ HER2+ RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM
ZA PONOVIŠTE BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD*

Verzenio
abemaciclib
A Lilly Medicine

ONA POTREBUJE VSE
upanje tega sveta
IN SE VEČ

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

SKRAJŠANJ POVZETKE GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: Verzenio 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Verzenio je v kombinaciji z endokrinim zdraviljem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormone receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina LHRH - luteinizirajočim hormone-releasing hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormone receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdraviljem ali pri ženskah, ki so prejele prehodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenio mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka v obliki tablet. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdraviljem. **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenio je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpušči odmerek zdravila Verzenio, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času, dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitve in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinitve v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odstotku holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek nižji na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek nižji na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinitvena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetmo okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenio je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenkivo ali grenikvim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo skupaj z ali ob približno istem času. Tableto je treba pogoltni celo (bolnice tablete pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o netropeniji, o višji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdraviljem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavijo netropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do prvomer netropenične seapse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnega zdravljenja z abemaciclibom. Glede na povišanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. **Driska je najpogostejši neželeni učinek.** Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiariki, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, popolno pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicliba. **Mesebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močnega zaviralca CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmerilni ali šibiki zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilaganje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemacicliba in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer katonski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. In vivo lahko prišlo do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormone kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, netropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, netropenija, levkopenija, anemija, trombotična ciroza, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgezija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaji, pikežija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispepsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** fibrilna netropenija, fotopsija **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje:** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2021. Datum zadnje revizije besedila: 4. 7. 2024 **Režim izdaje:** Rp/Spec-Prepdispozicije in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenio, zadnja odobrena verzija.

Pomembno: Prepdispozicije in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred prepdispozicijem zdravila Verzenio si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01/ 580 00 10, faks 01/ 569 17 05

PP-AL-SI-0302, 25.3.2025. Samo za strokovno javnost.

Lilly
A MEDICINE COMPANY

TURN
what if...
INTO
WHAT IS

Stop wondering
“what if” and
find out
“what is” by
understanding your
patient’s individual
tumour biology, and
move forward with
confidence in their
treatment plan¹



*Group average

This is an example of a node-negative patient

Personalise each
chemotherapy
decision²⁻¹⁰

Visit
oncotypeiq.com

Only the Oncotype DX Breast Recurrence
Score® test can predict the magnitude of
chemotherapy benefit^{2,3}

HER2, human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+, hormone receptor positive.

References:

1. Licata et al. *NPJ Breast Cancer*. 2023. 2. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006. 3. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010. 4. Paik et al. *N Engl J Med*. 2004. 5. Dowsett et al. *J Clin Oncol*. 2010. 6. Kalinsky et al. *NEJM*. 2021. 7. Geyer et al. *NPJ Breast Cancer*. 2018. 8. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018. 9. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2019. 10. Sparano et al. *Abstract GSI-05, SABC5*. 2022.

ZDRAVILO BAVENCIO® JE INDICIRANO¹

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC),
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala,
- v kombinaciji z aksitinibom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC).

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila BAVENCIO®, marec 2025.



MERCK
SI-AVE-00026; 05/2025

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila **Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje**

Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1, usmerjeno proti imunomodulacijskemu proteinskemu ligandu PD-L1 celične površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalim ali metastatskim urotelijskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksitinibom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočenim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s piskajočo, mrzlico, pordevanjem, hipotenzijo, dispnejo, piskajočim dihanjem, bolečinami v hrbtu, bolečinami v trebuhu in urtikarijo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanimi z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasno prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izvenjijo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni

spremembi hitrosti infundiranja in premedikaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko posredovane neželene učinke je treba z ustrežno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabo avelumaba odložiti in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Študij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko posredovani neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v škatli. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** marec 2025. Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. O domnevno neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana,
tel.: 01 560 3800, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

5 NANOVO razvrščenih indikacij: 1 KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK:

> samostojno adjuvantno zdravljenje odraslih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platin²

> neoadjuvantno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino in v nadaljevanju samostojno adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim NDPR z visokim tveganjem za ponovitev bolezni²

ADEKOKARCINOM ŽELODCA ali GASTROEZOFAGEALNEGA PREHODA:

> lokalno napredovali neoperabilni ali metastatski HER2-pozitiven rak: 1L zdravljenja v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, pri odraslih s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$

> lokalno napredovali neoperabilni ali metastatski HER2-negativen rak: 1L zdravljenja v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, pri odraslih s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$

RAK MATERNIČNEGA VRATU:

> v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega RMV, pri odraslih bolnicah s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$



Skenirajte QR kodo in izvedite več o osredotočenosti družbe MSD na zdravljenje raka.



Okrajšave: 1L - prva linija; CPS - kombinirana pozitivna ocena; NDPR - nedrobnoćelični pljučni rak; PD-L1 - ligand programirane celične smrti 1; RMV - rak materničnega vratu • **Referenci:** 1. ZZS, E-gradiva. Spremembe seznama B. Dostopano 28.04.2025 na <https://www.zzs.si/1andoc?id=126&detail=F641B38F0189A2BF125782D0047239C> 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila KEYTRUDA

SKRAJŠAVE POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA • Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila • Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. • **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; za adjuvantno zdravljenje odraslih z nedrobnoćeličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platin²; metastatskega nedrobnoćeličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK s pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatrskih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodajantnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (CHL), pri katerih artologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povsilen tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnem rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali bilarnega trakta, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino, indicirano za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno zdravljenje za adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim nedrobnoćeličnim pljučnim rakom, ki imajo visoko tveganje za ponovitev bolezni; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platin² je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi niraparibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platin² je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neoperabilnim neepiteličnim malignim mezoteliomom plevre; v kombinaciji z entorfumab vedotinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z

visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja primarno napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoradioterapijo (zdravljenje z zunanjim obsevanjem, ki mu sledi brahiterapija) je indicirano za zdravljenje lokalno napredovalega raka materničnega vratu v stadiju III-IVA po FIGO 2014 pri odraslih, ki niso prejeli predhodne definitivne terapije; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega HER2-negativnega adenokarcinoma želodca ali gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 ; v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka bilarnega trakta pri odraslih. • **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1. Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditeljno validirano preiskavo. Testiranje MSI/MMR. Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditeljno validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatrskih bolnikih s CHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila in sočasno uporabljenih zdravil. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Če se zdravilo KEYTRUDA uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z entorfumab vedotinom, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati po entorfumab vedotinu, kadar sta uporabljena na isti dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma, NSCLC ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma prva zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje operabilnega NSCLC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 4 odmerke po 200 mg na 3 tedne ali 2 odmerka po 400 mg na 6 tednov ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 13 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 7 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Za lokalno napredovalega raka materničnega vratu morajo bolnice prejeti zdravilo KEYTRUDA sočasno s kemoradioterapijo, čemur sledi samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA. Zdravilo KEYTRUDA se lahko daje v odmerku 200 mg na 3

5 NA NOVO razvrščenih indikacij:¹

KEYTRUDA®

(pembrolizumab, MSD)

NEDROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK:

> samostojno adjuvantno zdravljenje odraslih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni po popolni kirurški odstranitvi in kemoterapiji na osnovi platine²

> neodjuvantno zdravljenje v kombinaciji s kemoterapijo, ki vključuje platino in v nadaljevanju samostojno adjuvantno zdravljenje odraslih z operabilnim NDPR z visokim tveganjem za ponovitev bolezni²

ADENOKARCINOM ŽELODCA ali GASTROEZOFAGEALNEGA PREHODA:

> lokalno napredovali neoperabilni ali metastatski HER2-pozitiven rak: 1L zdravljenja v kombinaciji s trastuzumabom, fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, pri odraslih s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$

> lokalno napredovali neoperabilni ali metastatski HER2-negativen rak: 1L zdravljenja v kombinaciji s fluoropirimidinom in kemoterapijo, ki vključuje platino, pri odraslih s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$

RAK MATERNIČNEGA VRATU:

> v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega RMV, pri odraslih bolnicah s tumorsko izraženostjo PD-L1 s CPS $\geq 1^2$



Skenirajte QR kodo in izvedite več o središčotnosti družbe MSD na zdravljenje raka.



tedne ali 400 mg na tedno do napredovanja bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov ali do 24 mesecev. Če je akstinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akstiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinitom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatinita je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinit, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabiti zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. • **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. • **Povzete posebnih opozoril, previdnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželeno učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih mesečnih delovnjak zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiriindromerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediaci ča opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavljajo se imunsko pogojeni neželeni učinki pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje je znašala 37 % za vse stopnje in 9 % do 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni pa 25 % za vse stopnje in 6 % do 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo ali CRT so ocenili pri 6334 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: navzea (52 %), anemija (51 %), utrujenost (36 %), diareja (35 %), zaprtost (32 %), bruhanje (28 %), zmanjšano število nevtrofilcev (27 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 69 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 61 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri

zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 %, pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez bevacizumaba ali v kombinaciji s CRT) 77 % in pri zdravljenju s kemoterapijo z ali brez bevacizumaba ali samostojno s CRT 71 %, pri bolnikih z rakom žlezočca pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom (kemoterapija z ali brez trastuzumaba) 74 % in pri kemoterapiji v kombinaciji z ali brez trastuzumaba 68 %, pri bolnikih z rakom biliarnega trakta pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri samostojni kemoterapiji 84 %, pri bolnicah z EC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 59 % in pri samostojni kemoterapiji 46 %, in pri bolnikih z malignim mezoteliomom plevre pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 44 % in pri samostojni kemoterapiji 30 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinitom pri napredovalnem RCC in v kombinaciji z lenvatinitom pri napredovalnem EC so ocenili pri skupno 1456 bolnikih z napredovalnim RCC ali napredovalnim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akstiniba dvakrat na dan ali 20 mg lenvatinita enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiodiozidem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšani apetit (40 %), navzea (40 %), artralgijska (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodiozestozije (26 %), izpuščaji (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akstinibom ali lenvatinitom 80 % in med uporabo saminitiva samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinitom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z enfortumabom vedotinom so ocenili pri 564 bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim urotelijskim rakom, ki so prejeli 200 mg pembrolizumaba 1. dan in 1,25 mg/kg enfortumab vedotina 1. in 8. dan vsakega 21-dnevnega ciklusa. Na splošno so opazili, da je bila pojavnost neželenih učinkov za pembrolizumab v kombinaciji z enfortumab vedotinom višja kot pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom, kar odraža prispevek enfortumab vedotina in daljšega trajanja kombiniranega zdravljenja. Neželeni učinki so bili na splošno podobni neželenim učinkom, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab ali enfortumab vedotin kot samostojno zdravljenje. Pojavnost makulopapuloznega izpuščaja vseh stopenj je bila 36 % (10 % od 3. do 4. stopnje), kar je višje, kot je bilo opazeno pri samostojnem zdravljenju s pembrolizumabom. Na splošno so bile pogostnosti neželenih učinkov višje pri bolnikih, starih ≥ 65 let, v primerjavi z bolniki, stari < 65 let, predvsem za resne neželeno učinke (56,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 35,3 % pri bolnikih, starih < 65 let) in učinke ≥ 3 . stopnje (80,3 % pri bolnikih, starih ≥ 65 let, in 64,2 % pri bolnikih, starih < 65 let), podobno kot opažanja pri primerjalni kemoterapiji. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. • **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le v recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. • **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija;
Telefon: 01/ 520 42 01, faks: 01/ 520 43 50
Veleva code: SI-KEY-00795; Pripravljen v Sloveniji, 05/2025.

Vse pravice pridržane. Copyright ©2025 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.

Samo za strokovno javnost | H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le v recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.



**NIČ NOVEGA JE
DOBRA NOVICA**

**NOVICA, KI JO
Z VESELJEM DELITE.**

Zdravilo KISQALI® je sedaj odobreno v EU tudi za uporabo pri bolnicah z zgodnjim HR+/HER2- rakom dojke.

 **NOVARTIS**

 **KISQALI**®
ribociklib

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibjev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba.

Indikacija: **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitve (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravljenja). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (LHRH). **Napredovalni ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejele hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina. **Odmerjanje in način uporabe:** **Zgodnji rak dojke:** 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Bolniki naj zdravilo jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve bolezni oz. pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zaviralec aromataze je treba jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. **Napredovalni ali metastatski rak dojke:** 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni cikel traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. **Prilaganje odmerka:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredovalnim ali metastatskim rakom dojke in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 < 30 ml/min) je priporočeno začetni odmek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočeno začetni odmek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, araside, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitost in varnost ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklihus vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklihus na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF < 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kislqi se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekroze (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo dojeti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zgradnost zmanjša plodnost pri reprodukcijsko sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4. Če mora bolnik sočasno prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* razkiva kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom dojke (začetni odmek 400 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): anemija, trombocitopenija, limfopenija, hipokalcemija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, omotičnost, dispneja, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, bruhanje, stomatitis, hepatotoksičnost, izpuščaj, pruritus, periferni edemi, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Občasni** (≥ 1/1000 do < 1/100): febrilna nevtropenija. **Neželeni učinki pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke (začetni odmek 600 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okusanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000): multiformni eritem. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** december 2024.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. November 2024.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: april 2025 | FA-1140936

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

 **KISQALI**[®]
ribociklib

