

Immuunravi – uus suund onkoloogias

Kristi Niinepuu¹, Jelizaveta Junninen², Marika Saar³, Jaanika Jaal², Marju Kase^{1, 4}, Jana Jaal^{1, 2}

Kasvaja mikrokeskkonnas ekspresseeritakse mitmeid immuunreaktsioone mõjutavaid molekule ning seda nii immuunsüsteemi kui ka kasvajakude enda poolt. Immuunreaktsioone pidurdavate molekulide hulka kuuluvad lisaks tsütokiinidele mitmed kasvufaktorid, ensüümid ning rakkude membraanil ekspresseeritud ligandid, mis seonduvad immuunrakkude pinnal olevate inhibeerivate retseptoritega immuunkontrollpunktis CTLA-4 (ingl *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) ja PD-1 (ingl *programmed cell death protein 1*). Immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutamisel on võimalik kasvaja mikrokeskkonna pidurdavad signaalid blokeerida ning suunata seeläbi immuunsüsteemi rakud kasvajat ründama. Praegu on kolm inhibiitorit (CTLA-4-vastane antikeha ipilimumab ning PD-1-vastased pembrolizumab ja nivolumab) jõudnud kliinilisse kasutusse melanoomi, kopsu- ja neeruvähi ravis ning järk-järgult on oodata paljude uute sama klassi ravimite lisandumist. Vaieldamatult on tegu uue ning efektiivse ravisuunaga onkoloogias, mis on oluliselt laiendanud ravivõimalusi mitmete agressiivsete kasvajate käsitluses.

Esimesed viited selle kohta, et immuunsüsteem on võimeline kasvajat hävitama, pärinevad rohkem kui pool sajandit tagasi tehtud loomkatsetest (1). Nimelt näidati juba siis, et märkimisväärne osa implanteeritud tuumoritest ei hakanud immuunkompetentsetel hiirtel kasvama ning selle protsessi põhjuseks peeti organismipoolseid immuunreaktsioone kasvajakoes leiduvate antigeenide vastu (2). Arvukate loomkatsete tulemustele toetudes on nüüdseks jõutud tõdemuseni, et eduka immuunravi eelduseks on ühelt poolt omandatud immuunsüsteemi retseptorite mitmekesisus ning teisalt kaasasündinud ja omandatud immuunsüsteemi võime elusaid rakke hävitada.

Kasvajavastane immuunvastus nõuab organismipoolset kompleksset ning kiiret vastastikut toimet erinevate immuunrakkude ja kaasasündinud ning omandatud kaitsemehhanismide vahel, kusjuures immuunreaktsioonid võivad olla nii kasvajat hävitavad kui ka kasvu soodustavad (1). Nii näiteks aktiveerivad T-abistajarakud (CD4+ lümfotsüüdid) tsütotoksilisi kasvajat hävitavaid T-rakke (CD8+ lümfotsüüte). Viimaste aktiivsust inhibeerivad muu hulgas T-regulaatorid rakud. CD8+ lümfotsüütidega analoogne roll on loomulikel tapjarakkudel (ingl *natural killer cells*, NK), kes ei vaja tsütotoksiliseks tegevuseks antigeeni esitlemist koosobivuskompleksi poolt. Seetõttu

on just see kaasasündinud immuunsüsteemi osa võimeline kiiresti reageerima kasvajakude formeerumisele. B-lümfotsüüdid võivad pidurdada kasvaja arengut, tootes spetsiifilisi antikehi kasvaja antigeenide vastu, toetades kasvaja hävitamist loomulike tapjarakkude poolt ja fagotsütoosi ning aktiveerides esmakordselt CD4+ ja CD8+ lümfotsüüte. Teiselt poolt võivad B-lümfotsüüdid soodustada kasvaja arengut, tootes autoantikehasid ja erinevaid kasvufaktoreid ning inhibeerides tsütotoksilisi CD8+ lümfotsüüte (3). Lisaks eelnevale on ka makrofaagidel erinev funktsioon. M1-tüüpi makrofaagid vabastavad gammainterferooni (IFN γ) ning vastutavad fagotsütoosist eest. M2-tüüpi makrofaagid aga vabastavad tsütokiine, nagu interleukiinid (IL-4, IL-10) ja tuumori kasvufaktor beeta (TGF β), mis summutavad immuunvastust ning suurendavad kasvajakasvatustolerantsust (1).

On arvatud, et vaatamata toimivale immuunsüsteemile on kasvaja areng organismis võimalik kolmeastmelise protsessi tagajärjel, kus eristatakse eliminatsiooni-, tasakaalu- ning põgenemisfaasi (4). Nimeetatud kaskaadi esimeses etapis summutavad tsütokiinid T- ja B-rakkude ning loomulike tapjarakkude funktsiooni. Teist faasi iseloomustab tasakaal immuunvahendatud rakuhävitamise ja maliigsete rakkuloonide proliferatsiooni vahel. Viimases, kolmandas

¹TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
²TÜ kliinilise meditsiini instituudi hematoloogia-onkoloogia kliinik,
³TÜ Kliinikumi apteek,
⁴Ida-Tallinna Keskhaigla onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Kristi Niinepuu
kristi.niinepuu@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
immuunsüsteem,
pahaloolumulised kasvajakud,
immuunkontrollpunkti
inhibiitorid

etapis on kasvjarakud võimelised kontrol-
limatult paljunema, vaatamata adaptiivse
immuunsüsteemi aktiveeritusele (nn põge-
nemisfaas). Immuunjärelevalve alt n-ö põge-
nemise mehhanismide kohta on mitmeid
teooriaid. Näiteks on kasvjarakud võime-
lised T-rakkude äratuntavaid pinnaantigeene
enda sisemusse n-ö peitma, otseselt pärssima
CD4+ ja CD8+ lümfotsüütide proliferatsiooni
või inhibeerima tsütotoksiliste T-rakkude
funktsiooni tsütokiinide produktsiooni ja
pinnaantigeenide vastastikuse toime kaudu
(1, 5, 6).

KASVAJA MIKROKESKKOND JA IMMUUNSÜSTEEM

Viimastel aastatel on suurt tähelepanu
pööratud ka kasvaja mikrokeskkonnale
ning seal aset leidvatele mikrokeskkonna
komponentide ja kasvaja rakkude vahe-
listele vastastikustele toimetele. Viima-

seid peetakse oluliseks ka immuunravi
kontekstis, sest hematopoeetilise ja
immuunsüsteemi rakud moodustavad
kasvajakoos suurima mikrokeskkonna osa
ning arvatakse, et immuunjärelevalve alt
„põgenemise“ protsess algab just seal aset
leidvatest muutustest (1).

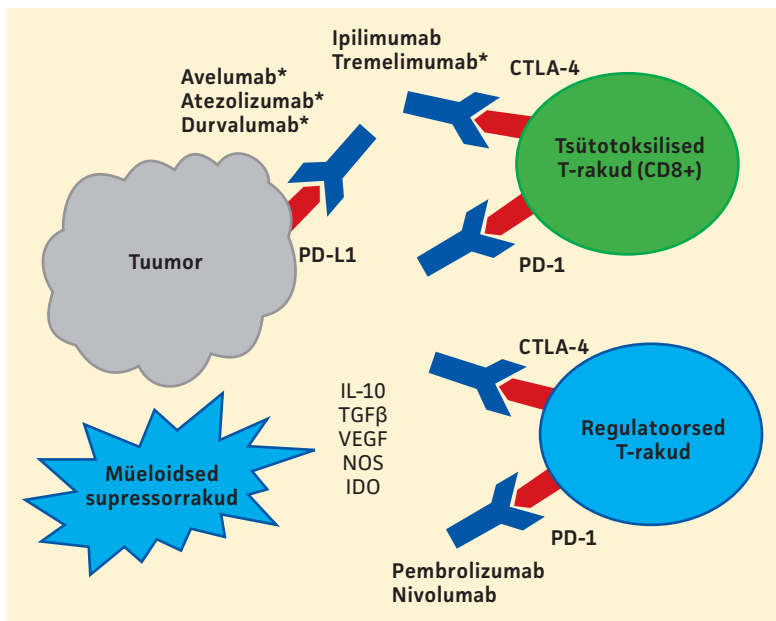
Kasvajavastase immuunsuse nõrgene-
mises ja selle toime kadumises osalevad
mitmed kasvajat infiltreerivad immuun-
süsteemi rakud (vt joonis 1). Nii näiteks
toodavad T-regulaatorsed rakud immuun-
reaktsioone pidurdavaid tsütokiine, nagu
IL-10 ja TGFβ. Lisaks makrofaagidele pidur-
davad tsütotoksiliste T-lümfotsüütide
esmast aktivatsiooni ja edasist funktsiooni
müeloidset päritolu supressorirakud
(*myeloid-derived suppressor cells*, MDSC).
Viimased pärinevad hematopoeetilisest
müeloidsest rakuliinist ning moodustavad
heterogeense granuloosüütide, makro-
faagide ja dentriitrakkude eellasrakkude
populatsiooni, mida iseloomustab ebaküpsus
ning kasvajavastaste immuunreaktsioonide
pidurdamisvõime (7).

Samuti ekspresseeritakse kasvaja mikro-
keskkonnas mitmeid immuunreaktsioone
inhibeerivaid molekule ning seda nii
immuunsüsteemi rakkude kui ka kasvaja-
rakkude endi poolt. Immuunreaktsioone
inhibeerivate molekulide hulka kuuluvad
lisaks tsütokiinidele mitmed kasvufaktorid
(ingl *vascular endothelial growth factor*,
VEGF), ensüümid (lämmastikoksiidi süntetaas,
indolamiin-2,3 dioksügenaas ehk IDO)
ning rakkude membraanil ekspresseeritud
ligandid, mis seonduvad immuunrakkude
pinnal olevate inhibeerivate retseptoritega
(nn immuunkontrollpunktidega) (1, 8).

IMMUUNKONTROLLPUNKTID JA NENDE INHIBIITORID

Kliinilisest aspektist on praegu olulised
kaks immuunkontrollpunkti: CTLA4 ja PD-1
(vt joonis 1).

CTLA4 on esimene immuunkontroll-
punkt, mille blokeerimine jõudis arvukatest
eelkliinilistest katsetest kliiniliste uuringu-
guteni. CTLA4 ekspresseerub aktiveeritud
tsütotoksiliste T-rakkude ning eelkõige
regulaatorsete T-rakkude pinnal ning on
seotud T-rakkude aktivatsiooni varaste etap-
pidega (1, 9). Kuigi CTLA4 täpne funktsioon
ei ole veel paljuski teada, arvatakse, et tema
põhiliseks toimemehhanismiks on CD4+
T-abistajarakkude aktiivsuse pidurdamine



T-regulaatorsed rakud toodavad immuunreaktsioone pidurdavaid tsütokiine, nagu
IL-10 ja TGFβ. Lisaks makrofaagidele pidurdavad tsütotoksiliste T-lümfotsüütide
esmast aktivatsiooni ja edasist funktsiooni müeloidset päritolu supressorirakud. Samuti
ekspresseeritakse kasvaja mikrokeskkonnas mitmeid immuunreaktsioone inhibeerivaid
molekule, kuhu kuuluvad lisaks tsütokiinidele mitmed kasvufaktorid (VEGF), ensüümid
(NOS, IDO) ning rakkude membraanil ekspresseeritud ligandid (PD-L1), mis seonduvad
immuunrakkude pinnal olevate inhibeerivate retseptoritega (immuunkontrollpunktid
CTLA-4, PD-1). Immuunkontrollpunkti inhibiitorid blokeerivad kasvaja mikrokeskkonna
inhibeerivaid signaale ning suunavad organismi enda immuunsüsteemi kasvajat ründama.
Kolm immuunkontrollpunkti inhibiitorit (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) on
nüüdseks registreeritud, tärniga on märgitud kliinilistes uuringutes testitavad ravimid.

IL-10 – interleukiin 10; TGFβ – tuumori kasvufaktor beeta; VEGF – vaskulaarne
endoteliaalne kasvufaktor; NOS – lämmastikoksiidi süntetaas; IDO – indolamiin-2,3
dioksügenaas; CTLA-4 – *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*; PD-1 – *programmed
cell death-1*; PD-L1 – *programmed cell death-1 ligand*.

Joonis 1. Kasvaja immuunreaktsioone pidurdav mikrokeskkond.

ning regulatoorsete T-rakkude pidurdava toime suurendamine. CTLA4 blokeerimine suurendab seetõttu T-abistajarakkude vahendatud immuunreaktsioone, aktiveerides seeläbi tsütotoksilisi T-rakke ning vähendades T-regulatoorsete rakkude pidurdavat toimet kasvajakasvatusele immuunsusele. On leitud, et CTLA-4 ekspressiooni mõjutab nii antigeeni esitlevate rakkude aktiveeritud retseptorite arv T-rakul kui ka erinevad tütokiinid (IL-12, IFN- γ).

Ipilimumab on esimene kliinilise kasutusse jõudnud CTLA-4-vastane monokloonne antikeha ja immuunkontrollpunkti inhibiitor, mis on saanud näidustuse tänu üldise elulemuse pikendamisele metastaatilise melanoomi diagnoosiga haigetel (10, 11) (vt tabel 1).

PD-1 on membraanivalk, mis on ekspresseeritud T-, B- ja NK-rakkudel, kuid ka monotsüütidel ja dendriitrakkudel. Tegemist on inhibeeriva proteiiniga, mis PD-ligand 1-ga ja PD-ligand 2-ga (PD-L1, PD-L2) seostudes surub maha tsütotoksilise kasvajakasvatusele immuunvastuse. PD-L1 ekspresseerub mitmetel koetüüpidel, sh mitmetel kasvajakarakudel, aga ka hematopoeetilistel rakkudel; PD-L2 ekspressioon on piiratud eelkõige hematopoeetiliste rakkudega. PD-1 ja PD-L1/2 vastastikmõju pärsib T-rakkude aktivatsiooni, inhibeerib otseselt kasvaja-

raku apoptoosi ning soodustab immuunreaktsiooni pidurdavate T-regulatoorsete rakkude proliferatsiooni (1, 12, 13). CTLA-4-ga võrreldes esineb PD-1 ekspressiooni oluliselt laialdasemalt ning seetõttu arvatakse, et PD-1 blokeerimisel ei ole võimalik mitte ainult aktiveerida T-lümfotsüüte, vaid saab suurendada ka NK-rakkude aktiivsust ja B-rakkude produtseeritavate antikehade hulka (1).

Esimesed kliinilise kasutusse jõudnud ning kasvajakasvatuse elulemuse parandanud PD-1-vastased monokloonsed antikehad on nivolumab ja pembrolizumab. Nivolumab on näidustatud kaugelearenenud melanoomi (14), mitteväikerakk-kopsuvähi (15) ning neerurakk-kartsinoomi raviks (16); pembrolizumab on kasutusel melanoomi (17) ja mitteväikerakk-kopsuvähi raviks (18) (vt tabel 1).

PROBLEEMID IMMUUNKONTROLLPUNKTI INHIBIITORITE KASUTAMISEL

Immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutusele võtmine on märkimisväärselt parandanud ravitulemusi mitmete agressiivsete vähipaikmetega patsientidel. Olulise tõhususe kõrval on uued ravimid esile toonud aga ka mitmeid erinevusi ning probleemseid kohti. Nii näiteks ei ole immuunravist

Tabel 1. Kliinilise praktikasse jõudnud immuunkontrollpunkti inhibiitorid

Ravim ja selle kasutusele võtmise aasta	Näidustus	Toimemehhanism
Ipilimumab, 2011	Kaugelearenenud melanoomi raviks	Blokeerib CTLA-4 (ingl <i>cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>) raja poolt indutseeritud T-rakke inhibeerivad signaalid
Nivolumab, 2015	Monoteraapia või kombinatsioonravina kaugelearenenud melanoomi raviks. Lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks eelneva kemoteraapia järel. Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks eelneva ravi järel	Seondub PD-1 (ingl <i>programmed cell death-1</i> , programmeeritud rakusurm 1) retseptori külge ja blokeerib selle ühinemise PD-1 ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga
Pembrolizumab, 2015	Monoteraapiana kaugelearenenud melanoomi raviks. Monoteraapiana esimese valiku ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR-ega anaplastilise lümfoomi kinaasipositiivseid kasvajakasvatustüüpe. Monoteraapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ TPSiga ning kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe keemiaraviskeemiga. Patsiendid, kellel esinevad EGFR- või ALK-positiivsed kasvaja mutatsioonid, peavad enne pembrolizumabiga ravi alustamist olema saanud ka nende mutatsioonide heakskiidetud ravi.	Seondub PD-1, programmeeritud rakusurm 1) retseptori külge ja blokeerib selle ühinemise PD-1 ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga

tingitud kõrvaltoimed võrreldavad teistest medikamentoosetest vähivastastest ravimitest (keemiaravi, sihtmärkravi, hormoonravi) tingitud kõrvaltoimetega. Täpsem ja põhjalikum ülevaade immuunkontrollpunkti inhibiitorite kõrvaltoimetest ja nende ravist on antud käesoleva Eesti Arsti erinumbri artiklis „Uued ravimid – uued kõrvaltoimed“.

Samuti on suureks probleemiks kujunenud uute immuunravimite hind, mis on põhiliseks takistuseks nende kasutusele võtmisel erinevates riikides, sh Eestis. Kuigi tervishoiuökonomilised analüüsid on näidanud, et immuunkontrollpunktide inhibiitorite kasutamine võib teatud olukordades ning haigeid paremini selekteerides olla kulutõhusam (19, 20), on nende ravimite mõju tervishoiu eelarvele tervikuna siiski märkimisväärne. Sellele vaatamata soovitatakse kulutõhususe analüüse teha igas riigis eraldi ainuüksi seetõttu, et ravimite hind ja kulutõhususe künnis võib riigiti oluliselt erineda (19).

Lisaks eelnevale ei ole praeguseks päris selge patsientide kontingent, kes immuunravist kõige rohkem kasu saavad. On patsiente, kellel täheldatakse immuunraviga ülipikki ning aastaid kestvaid haiguse remissioone, kuid on ka neid, kellel haigus ravile ei reageeri. Kasvajate üheks põhiliseks tunnuseks on geneetiline ebastabiilsus, mistõttu on kasvajakoes võrreldes normaalsete rakkudega palju rohkem ja erinevaid antigeene. Arvatakse, et kasvajakasv, millel on rohkesti somaatilisi mutatsioone (näiteks melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk, ebastabiilsete mikrosatelliitidega kolorektaalvähk), on immunogeensemad ning võiksid seetõttu immuunkontrollpunkti inhibiitoritest enam kasu saada kui kasvajakasv, millel esineb mutatsioone vähem (1). Tõepoolest on suurema mutatsioonide hulgaga kasvajakasv puhul (ingl *higher mutational load*) näidatud ka suuremat ravivastust (21).

Üheks oluliseks haigete selektsiooni võimaluseks ja biomarkeriks on kujunenud ka immuunhistokeemilise PD-L1 ekspressiooni taseme määramine, kuigi ka siin on veel palju probleemseid kohti (22). Esiteks on erinevates kliinilistes uuringutes kasutatud immuunhistokeemilisteks värvinguteks antikehasid, mis on välja töötatud erinevate PD-L1 epitoopide (nt 22C3, 28-8, SP142 ja SP263) vastu ning praegu ei ole veel täpselt teada, kas erinevad antikehad

annavad ühe ja sama ekspressiooni tulemuse ja seetõttu ka tõlgendatavuse. Samuti on eri uuringutes kasutatud PD-L1 taseme määramiseks erinevat künnist. Nii näiteks on mitteväikerakk-kopsuvähi nivolumabravi uuringutes kasutatud haigete kihitamisel ja immuunravi efektiivsuse hindamisel tuumori PD-L1-positiivsete rakkude osakaalu 1,5 või 10% (15). Pembrolizumabi puhul on aga suurimat ravimi tõhusust näidatud nendel mitteväikerakk-kopsuvähi haigetel, kellel kasvajakoe PD-L1 ekspressiooni osakaal oli $\geq 50\%$ (18). Loodetavasti jõutakse haigete valiku, kasutatava immuunhistokeemilise antikeha ja biomarkeri optimaalse ekspressiooni künnise suhtes lähitulevikus oluliste kokkulepeteni, sest just patsientide parem selekteerimine võiks suurendada immuunravi kulutõhusust ning vähendada immuunravi nn finantsilist toksilisust.

PSEUDOPROGRESSIOON

Immuunravimid muutuvad patsientidele järjest kättesaadavamaks. Seejuures tuleb olulist tähelepanu pöörata ka ravi tõhususe adekvaatsele hindamisele. Ajalooliselt on ravi tõhususe radioloogilisel hindamisel kasutatud RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriteeriume, kus haiguse progressioon on defineeritud märkimisväärse kollete suurenemisena või uute kollete lisandumisena. Nendel patsientidel, kellel immuunraviga kasvajakolded kaovad (täielik ravivastus), vähenevad (osaline ravivastus) või püsivad (stabilisatsioon), ei ole probleeme ravi efektiivsuse hindamisel RECIST kriteeriumite alusel. Probleemseks kujuneb ravivastuse hindamine patsientidel, kellel kasvajakolded on suurenenud või on juurde tekkinud uusi koldeid (23).

Nimelt on immuunravi saatvatel patsientidel kirjeldatud ravi alguses esinevat ajutist kasvajakollete suurenemist ning hilisemat olulist kollete vähenemist, kusjuures esialgset kollete suurenemist põhjustab kasvajakasv immuunreaktsioon (sh kasvajat infiltrerivate rakkude arvu oluline suurenemine, nekroos, põletik, turse), mitte kasvaja progressioon. Uute kollete tekke põhjuseks võib samuti olla eelnevalt subkliiniliste ja radioloogilistel uuringutel väikeste mõõtmete tõttu nähtamatute metastaaside vastane immuunreaktsioon, mida põhjustavad koldesse siirdunud immuunsüsteemi rakud, tekitades ulatuslikku kolde infiltratsiooni, põletikku ja turset. Seetõttu on

Tabel 2. Valik III faasi kliinilistes uuringutes testitavatest immuunkontrollpunkti inhibiitoritest

Ravim*	Kasvaja paige	Toimemehhanism
Pembrolizumab	Kusepõievähk, rinnavähk, kolorektaalvähk, söögitoruvähk, maovähk, hepatotsellulaarne vähk, pea- ja kaelapiirkonna kasvajakad, neeruvähk	Seondub PD-1 retseptori külge ning blokeerib selle ühinemise PD-1 ligandide PD-L1 ja PD-L2-ga
Avelumab	Mitteväikerakk-kopsuvähk, maovähk, munasarjavähk, uroteliaalsed kasvajakad, neeruvähk, pea- ja kaelapiirkonna kasvajakad	Blokeerib PD-L1
Atezolizumab	Kusepõievähk, mitteväikerakk-kopsuvähk, melanoom, kolorektaalvähk, neeruvähk, kastratsiooniresistentne eesnäärmevähk, väikerakk-kopsuvähk, kolmiknegatiivne rinnavähk	Blokeerib PD-L1
Durvalumab	Kusepõievähk, mitteväikerakk-kopsuvähk, pea- ja kaelapiirkonna kasvajakad	Blokeerib PD-L1
Tremelimumab	Kusepõievähk, mitteväikerakk-kopsuvähk, pea- ja kaelapiirkonna kasvajakad	Blokeerib CTLA-4 raja poolt indutseeritud T-rakke inhibeerivad signaalid

* Kliiniliste uuringute andmebaas (www.clinicaltrials.gov)

immuunravi efektiivsuse hindamisel välja töötatud ka spetsiaalsed immuunravi efektiivsuse hindamise juhised (24).

Kliinilisest aspektist on oluline ravi mitte katkestada esialgsel kasvajakollete suurenemisel ning haigel teha korduvaid radioloogilisi uuringuid kollete dünaamika hindamiseks ning pseudoprogressiooni ja haiguse tõelise progresseerumise eristamiseks.

TULEVIKUVÄLJAVAATED

Vaieldamatult on immuunkontrollpunkti inhibiitorite kasutuselevõtt oluliselt muutnud pahaloomuliste kasvajakate käsitlust ning kliinilisse kasutusse jõuab järjest uusi selle klassi ravimeid (sh PD-L1-vastased monokloonsed antikehad; vt joonis 1, tabel 2). Käimasolevates kliinilistes uuringutes testitakse immuunkontrollpunkti inhibiitoreid iseseisvalt ning kombineerituna (nt erinevate immuunravimite, immuunravimite ja keemiaravimite, immuunravi ja kiiritusravi kombinatsioonid) nii metastaatilise haiguse palliatiivses ravis kui ka varajase haiguse tervistavas ravis kombinatsioonis operatiivse raviga ja kiiritusraviga. Lisaks eelnevale toimub tihe teadustöö juba ka järgmiste, niinimetatud teise ja kolmanda põlvkonna immuunravimite väljatöötamisel, kus mõjutatakse uusi avastatud immuunreaktsioone inhibeerivaid molekule (nt TIM-3, VISTA, LAG-3, IDO, KIR) ja kasutatakse immuunreaktsioone stimuleerivaid antikehasid (CD40, GITR, OX40, CD137, ICOS) (25).

Kokkuvõttes võib öelda, et immuunravi on viimastel aastatel oluliselt muutnud

pahaloomuliste kasvajakatega haigete käsitlust. Kliinilisse praktikasse on jõudnud esimesed monokloonsed antikehad, mis blokeerivad kasvaja mikrokeskkonnas nii immuunrakkude kui ka kasvajakude pinnal olevaid inhibeerivaid retseptoreid (immuunkontrollpunkte). Uus medikamentosse ravi suund erineb oluliselt siiani kasutatud kasvajakavastastest tsütotoksilistest raviviisidest (kiiritusravi, keemiaravi), suunates organismi enda immuunsüsteemi kasvajat hävitama.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Immunotherapy – a new treatment option in oncology

Kristi Niinepuu¹, Jelizaveta Junninen², Marika Saar³, Jaanika Jaal², Marju Kase^{1,4}, Jana Jaal^{1,2}

In the tumour microenvironment, several immunomodulatory molecules are expressed by cells of the immune system as well as by tumour cells. Molecules that inhibit anti-tumour immune responses include cytokines, several growth factors, enzymes and ligands that bound to specific inhibitory molecules on immune cells (immune checkpoints CTLA-4, PD-1). Immune checkpoint inhibitors block inhibitory signals prevalent in the tumour microenvironment and thereby force the immune system to attack

¹ Hematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ Pharmacy, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

⁴ Centre of Oncology, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Kristi Niinepuu, kristi.niinepuu@kliinikum.ee

Keywords: immune system, cancer, immune checkpoint inhibitors

malignant cells. Currently, three immune checkpoint inhibitors (ipilimumab- antibody against CTLA-4, pembrolizumab and nivolumab- antibodies against PD-1) have reached everyday practice to treat melanoma, non-small cell lung cancer and renal cancer. Moreover, in the near future, lengthening of the list of these drugs is eagerly awaited. Immune checkpoint therapy is a new effective anti-cancer therapy which has expanded treatment options in a number of aggressive solid tumours.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Pardoll D. Cancer immunology. In: Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloffs Clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014:78–97.
- Prehn RT, Main JM. Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1957;18:769–78.
- Yuen GJ, Demissie E, Pillai S. B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship. *Trends in Cancer* 2016;12:747–57.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–70.
- Blank CU, Haanen JB, Ribas A, Schumacher TN. Cancer immunology. The "cancer immunogram". *Science* 2016;352:658–60.
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568–71.
- Hatzioannou A, Alissafi T, Verginis P. Myeloid-derived suppressor cells and T regulatory cells in tumors: unraveling the dark side of the force. *Journal of leukocyte biology*. *J Leukoc Biol* 2017. doi:10.1189/jlb.5VMR1116-493R.
- Selvan SR, Dowling JP, Kelly WK, Lin J. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): biology and target in cancer immunotherapies. *Curr Cancer Drug Targets* 2016;16:755–64.
- Gardner D, Jeffery LE, Sansom DM. Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) pathway and its implications for costimulatory blockade. *Am J Transplant* 2014;14:1985–91.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191–6.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NEJM* 2010;363:711–23.
- Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2009;206:3015–29.
- Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med* 2011;3:111–20.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020–30.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2015;373:123–35.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *NEJM* 2015;373:1803–13.
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *NEJM* 2015;372:2521–32.
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *NEJM* 2016;375:1823–33.
- Kelly RJ, Smith TJ. Checkpoint inhibitors in lung cancer are not immune from cost-effectiveness analysis. *J Thor Oncol* 2016;11:1814–6.
- Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition in BRAF wild-type advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017;35:1194–202.
- Champiat S, Ferte C, Lebel-Binay S, Eggermont A, Soria JC. Exomics and immunogenics: Bridging mutational load and immune checkpoints efficacy. *Oncoimmunology* 2014;3:e27817.
- Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the blueprint PD-L1 IHC assay comparison project. *J Thor Oncol* 2017;12:208–22.
- Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:3541–3.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412–20.
- Dempke WCM, Fenchel K, Uciechowski P, Dale SP. Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment-The more the better? *Eur J Cancer* 2017;74:55–72.