

# Immuunteraapia onkoloogias

Aidi Adamson<sup>1</sup>, Kersti Oselin<sup>2,3</sup>

Immuunsüsteem mängib olulist rolli nii kasvaja arengus kui ka vähivastases ravis. Kasvajarakud on võimelised varjuma immuunsüsteemi eest mitmete kaitsemehhanismide abil. Idee kasutada immuunsüsteemi vähiravis ei ole uus, kuid täpsemad teadmised immuunsüsteemi toimimise kohta on loonud lisavõimalusi sihtmärkide mõjutamiseks. Viimastel aastatel on märkimisväärseid tulemusi andnud immuunmoduleerivad antikehad, mis on suunatud T-lümfotsüütide kasvajakavastase aktiivsuse suurendamisele ja T-rakke inhibeeriva signaali blokeerimisele. Tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen-4 (ingl *common T lymphocyte antigene-4*, CTLA-4) ja programmeeritud rakusurm-1 (ingl *programmed death-1*, PD-1) retseptori vastased antikehad on paljude vähipaikmete puhul osutunud tõhusamaks senisest ravist ning immuunravi võib pidada üheks lootustandvamaks vähiravi suunaks onkoloogias.

Kasvaja arengus, levikus ja ravimiresistentsuse tekkes mängib olulist rolli vähirakkude võime immuunsüsteemi eest peituda. Immuunpuudulikkus suurendab vähi tekkeriski ning soodustab organismi kasvajakavastase immuunsuse suhtes resistentsete vähirakkude kasvu (1).

Viimastel aastakümnetel on kasutusele võetud mitmeid uusi ravimeetodeid vähihaigetel kasvajakavastase immuunvastuse stimuleerimiseks. Selleks on kasutatud immuunstimuleerivaid tsütokiine, dentriitrakkvaktsiine ja adoptiivrakuteraapiat autoloogsete kasvajaspetsiifiliste tsütotoksiliste T-rakkudega (1).

Suurimad edusammud on nüüdseks saavutatud tänu immuunsüsteemi T-rakkude supressioonimehhanismide mõistmisele, mis on võimaldanud uute sihtmärkravimite

arengu vähiravis. Nüüdseks on kasvajakavastases ravis kasutuses antikeha ipilimumab, mis blokeerib tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen-4 (ingl *common T lymphocyte antigene-4*, CTLA-4), ning antikehad nivolumab ja pembrolizumab, mis blokeerivad programmeeritud rakusurm-1 (ingl *programmed death-1*, PD-1) retseptori. Immuunsüsteemi mõjutavate antikehadega on võimalik saavutada püsiv tuumori taandareng ka levinud haiguse puhul ning tänu sellele on oluliselt paranenud elulemus mitmete kasvajapaikmete korral (1).

Immuunteraapiat võib praegu nimetada üheks lootustandvamaks vähiravi suunaks ja Ameerika Kliiniliste Onkoloogide Selts (ingl *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) nimetas immuunravi 2015. aasta suurimaks edusammuks kasvajakavastases ravis (2).

## IMMUUNTERAAPIA – AJALOOST TÄNAPÄEVA (vt tabel 1)

Idee kasutada immuunsüsteemi vähiravis ei ole uus. 1891. aastal alustas William Coley Ameerikas esimest immuunravi kliinilist uuringut, süstides elus mikroobe *Streptococcus pyogenese* tuumorisse ning koos infektsiooniga oodati

tuumori vähenemist. Üksikutel juhtudel tuumori taandarenemist ka kirjeldati, kuid arvestatav hulk patsiente suri infektsiooni tüsistusena sepsisesse (3).

1970. aastatel uuriti kusepöievähi lokaalset ravi elus, nõrgestatud *Mycobacterium bovis*'e tüvega *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). 1990. aastal kiitis Ameerika Toidu- ja Raviamet (ingl *Food and Drug Administration*, FDA) heaks BCG pindmise kusepöievähi ravis ja see on kasutuses seniajani.

1990. aastatel jõudsid kliinilisse kasutusse immuunsüsteemi modulaatoritena tsütokiinid alfainterferoon (IFN- $\alpha$ ) ning interleukiin-2 (IL-2). 2000. aastal sai Euroopa Raviameti (ingl *European Medicines Agency*, EMA) heakskiidu alfa-2b-interferoon suure riskiga melanoomi raviks pärast operatsiooni (4).

2010. aastal võeti Euroopas kasutusele esimene terapeutiline dendriitrakkvaktsiin sipuleucel-T, mis on näidustatud asümptomaatilise või väheste sümptomitega metastaatilise kastratsiooni suhtes refraktaarse eesnäärmevähi ravis (3).

2011. aastal kiitis EMA heaks metastaatilise melanoomi ravis CTLA4-vastase antikeha ipilimumabi ning 2015. aastal PD-1-vastased antikehad nivolumabi ja pembrolizumabi. 2015. aastast on kasutuses lokaalselt levinud ja metastaatilise melanoomi ravis onkolüütiline viirus talimogeenlaherparepvек (T-VEC) (8).

## TUUMORI IMMUUNVASTUSE MODIFIKATSIOON

Kasvajarakud on võimelised varjuma immuunsüsteemi eest mitmete kaitsemehhanismide abil. Tuumor saab vajaduse korral kaotada oma pinnalt spetsiifilise antigeeni (nt

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi hematoloogia-onkoloogia kliinik,

<sup>2</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliiniku keemiaravi keskus,

<sup>3</sup> Raviamet

Kirjavahetajaautor:

Aidi Adamson  
aidi.adamson@outlook.com

Võtmesõnad:

immuunteraapia, pahaloomuliste kasvajate ravi

# RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

**Tabel 1.** Euroopa Ravimiameti (ingl *European Medicines Agency*, EMA) heakskiidu saanud immuunsüsteemi moduleerivad kasvajaavastased ravimid

Toimeaine	Toimemehhanism	Registreerimise aasta	Näidustus
<b>Alfa-2b-interferoon</b>	Rekombinantne alfa-2b-interferoon on vees lahustuv proteiin, millel on antiproliferatiivsed omadused. Samuti on <i>in vitro</i> näidatud olulist immunomodulaarset toimet	2000	Täiendava ravina melanoomipatsientidel, kes on operatsiooni järel haigusevabad, kuid kellel on süsteemsete retsidiivide risk suur
<b>Ipilimumab</b>	Monokloonne antikeha (IgG1κ), mis seondub CTLA-4 <sup>1</sup> retseptoriga ja blokeerib CTLA-4 <sup>1</sup> raja indutseeritud T-rakke inhibeerivad signaalid	2011	Kaugelearenenud (mitteopereeritava või metastaatilise) melanoomi raviks
<b>Sipuleucel-T</b>	Autoloogsed perifeerse vere monotsüüdid, mis aktiveeritakse PAP <sup>2</sup> ja GM-CSF-ga <sup>3</sup>	2013	Asümptomaatilise või väheste sümptomitega metastaatilise kastratsiooni suhtes refraktaarse eesnäärmevähi raviks
<b>Nivolumab</b>	Monokloonne antikeha (IgG4), mis võimendab T-raku aktiivsust, seondudes PD-1 <sup>4</sup> retseptoriga ja blokeerides selle ühinemise PD-L1 <sup>5</sup> ja PD-L2-ga <sup>6</sup>	2015	Kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks. Lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks eelneva kemoteraapia järel. Kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks eelneva ravi järel
<b>Pembrolizumab</b>	Monokloonne antikeha (IgG4), mis võimendab T-raku aktiivsust, seondudes PD-1 <sup>4</sup> retseptoriga ja blokeerides selle ühinemise PD-L1 <sup>5</sup> ja PD-L2-ga	2015	Kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks
<b>Talimogeenlaherparepvek</b>	Onkolüütiline viirus (modifitseeritud lihtherpeseviirus 1), mis nakatab ja hävitab melanoomi rakud, sealjuures produtseerides GM-CSF <sup>3</sup> , mis stimuleerib immuunsüsteemi	2015	Kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks (v.a luu, kopsu, aju jt siseelundite haaratuse korral)

<sup>1</sup> CTLA-4 – tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen-4 (ingl *common T lymphocyte antigene-4*) retseptor.

<sup>2</sup> PAP – prostata happeline fosfataas (ingl *prostatic acid phosphatase*).

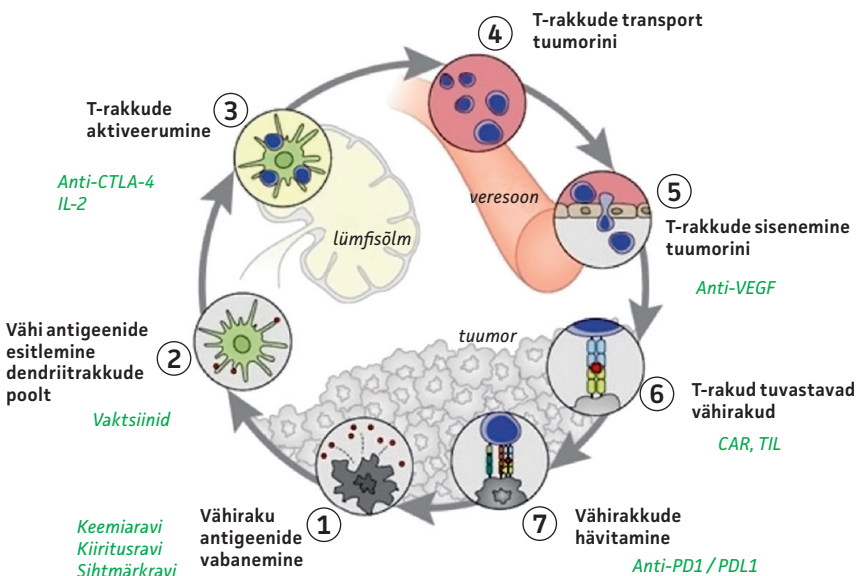
<sup>3</sup> GM-CSF – granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor (ingl *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*).

<sup>4</sup> PD-1 – programmeeritud rakusurm-1 (ingl *programmed death-1*) retseptor.

<sup>5</sup> PDL1 – programmeeritud rakusurm-1 ligand-1 (ingl *programmed death-1 ligand-1*).

<sup>6</sup> PDL2 – programmeeritud rakusurm-1 ligand-2 (ingl *programmed death-1 ligand-2*).

Allikas: Euroopa Ravimiamet, <http://www.ema.europa.eu>



CTLA-4 – tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen-4 (ingl *common T lymphocyte antigene-4*) retseptor; PD-1 – programmeeritud rakusurm-1 (ingl *programmed death-1*) retseptor; PDL1 – programmeeritud rakusurm-1 ligand-1; IL-2 – interleukiin-2; VEGF – vaskulaarse endoteeliaalse kasvufaktori retseptor (ingl *vascular endothelial growth factor*); TIL – tuumorit infiltratsioonilise lümfotsüüdi (ingl *tumor infiltrating lymphocyte*); CAR – kimäärse antigeeni retseptoriga (ingl *chimeric antigen receptors*) lümfotsüüt

**Joonis 1.** Immuunteraapia sihtmärgid vähiravis.

melanoomi puhul melaniini) või antigeeni esitava retseptori. Samuti võib vähirakk ekspresseerida vigaseid retseptoreid ja indutseerida immuunvastust pärssivate tsütokiinide (interleukiin-6, interleukiin-10 jt) vabanemist. Lokaalsed dendriitrakud mittekupsena on võimetud antigeeni esitada ning immuunvastust supresseerivad regulatoorsed T-rakud pärssivad normaalse immuunvastuse. Kirjelatud mehhanismidega on kasvaja enda loodud mikrokeskkonnas immuunsüsteemi eest kaitstud (3).

## IMMUUNTERAAPIA VÕIMALUSED ONKOLOGIAS

### Onkolüütilised viirused/ vaktsiinid

(vt joonis 1, etapp 1)

Talimogeenlaherparepvek (T-VEC) on onkolüütiline viirus, mis on näidanud efektiivsust kaugelearenenud melanoomi raviks. T-VEC on

geneetiliselt muundatud herpesviirus (HSV-1), mida süstitakse kasvaja koesse ja mis on loodud nakatama eelkõige kasvajakud. Infektsioon põhjustab tuumori raku lüüsi, sealhulgas vabastades nii viiruse kui ka tuumori antigeene ja produtseerides transgeenset granulotsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleerivat faktorit (ingl *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). Onkoloogias põhjustab infektsiooni leviku ja antigeeni esitlevate rakkude kogunemise tuumorisse, mis omakorda stimuleerib T-rakulist vähivastast immuunsust (8).

T-VEC efektiivsust kinnitavas uuringus osales 436 mitteopereeritava melanoomiga patsienti, kes juhuslikustati T-VEC-ravi rühma või kontrollrühma, kellele manustati kasvufaktorit CM-CSF. Keskmise üldine elulemus oli vastavalt 23,3 kuud ja 18,9 kuud (HR = 0,79; p = 0,051). Vaktsiin oli efektiivsem IIIB, IIIC ja IVM1a staadiumiga ja raviniivsetel patsientidel (8).

T-VEC on EMA heaks kiitnud, kuid piiratud kliiniliste andmete vähesuse tõttu tuleks rahvusvaheliste ravijuhendite kohaselt seda ravi ordneerida siiski üksnes kliinilise uuringu käigus (14).

## Dendriitrakkvaksiinid (vt joonis 1, etapp 2)

Dendriitrakud algatavad ning kontrollivad T-rakkude funktsiooni ja on seetõttu atraktiivseks märklauaks immuunravis. Dendriitrakkude vaktsiinid on *ex vivo* kasvatatud antigeeni esitlevad rakud (ingl *antigene presenting cells*, APC), mida inkubeeritakse koos tuumori antigeenidega. Esimesed dendriitrakkvaksiinid onkoloogias ei andnud ootuspärast tulemust. Näiteks peatati metastaatilise melanoomi ravi dakarbasiin-keemiaravi ja dendriitrakkvaksiini võrdlev kolmanda faasi uuring, kuna kasvaja vähenemine saavutati vaid 3,8%-l patsientidest (6, 7).

Sipuleucel-T on esimene kliinilisse kasutusse jõudnud dend-

riitrakkvaksiin vähiravis, mis on näidustatud metastaatilise kastratsiooni suhtes refraktaarse eesnäärmevähiga korral. Perifeerisest verest kogutakse leukoforesi teel patsiendi dendriitrakud, mida inkubeeritakse laboris koos prostata happelise fosfataasiga (ingl *prostatic acid phosphatase*, PAP) ja töödeldakse koos GM-CSFiga, mis aitab rakkudel küpseda. Aktiivsed rakud kantakse patsiendile tagasi, et stimuleerida immuunvastust PAP antigeeni ekspresseerivate vähirakkude vastu. Sipuleucel-T-raviga pikenes keskmine elulemus neli kuud (25,8 kuud ja 21,7 kuud platseeborühmas; HR= 0,77; 95% uv 0,61–0,97%; p 0,02) (7).

## Immuunsüsteemi modulaatorid

### (vt joonis 1, etapp 3)

Vähiravi eesmärgil on uuritud mitmeid tsütokiine, näiteks IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF ja IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18 ja IL-21. Mõningane kasvajakasvatane toime on näidatud interleukiin 2 (IL-2) ja IFN- $\alpha$  kasutamisel (11).

IL-2 on kasvufaktor, mis kutsub esile lümfotsüütide proliferatsiooni ning millel on oluline roll immuunregulatsioonis ning homöostaasi säilitamisel. Peamine vähivastane toime arvatakse sel olevat T-lümfotsüütide aktivatsiooni ja proliferatsiooni kaudu. Tõestatud on IL-2 efektiivsus metastaatilise neeruvähi ja melanoomi puhul, kuid sellise ravi kasutust piirab suur toksilisus ja vähene efektiivsus. Mõlema vähipaikme korral on soovitatud IL-2 kasutada ainult siis, kui teised ravimeetodid puuduvad (4, 6, 10).

Interferooni (IFN) kasvajakasvatane toime on eelkõige seotud tuumori antigeeni esitlemise parandamise, antiproliferatiivse, antiangiogeneetilise ja pro-apoptoetilise omadustega. IFN-ravi kasutatakse teatud juhtudel suure riskirühma melanoomiga patsientidel adjuvantravis.

Mitmes juhuslikustatud uuringus on hinnatud väikses, keskmises ja suures annuses IFN- $\alpha$

efektiivsust melanoomi adjuvantravis. Metaanalüüs, mis hõlmas 14 juhuslikustatud uuringut ning 8122 patsienti, näitas IFN-ravi olulist kasu nii haigusvabas elulemuses kui ka üldises elulemuses, kuid selle põhjal ei olnud võimalik teha kindlaid järeldusi ravi annuste ega kestuse kohta. Pegüleeritud IFN on efektiivne algkolde haavandumise ja mikrometastaaside esinemisel. Melanoomi adjuvantravi kasvaja makroskoopilise leviku korral lümfisõlmedesse on soovituslik teostada vaid kliinilise uuringu raames spetsialiseeritud keskustes (4, 6, 12, 13).

## Adoptiivne T-rakuteraapia (vt joonis 1, etapp 6)

Adoptiivrakkude ülekanne (ingl *adoptive cell transfer*) on eksperimentaalne immuunravi meetod, mille eesmärk on kasvajakud hävitada kasvajakasvatate aktiivsete T-lümfotsüütide abil. Adoptiivses T-rakuteraapias kasutatakse tuumorit infiltrerivaid lümfotsüüte (ingl *tumor infiltrating lymphocyte*, TIL) ja kimäärse antigeeni retseptoriga (ingl *chimeric antigen receptors*, CAR) lümfotsüüte. TILide korral kogutakse kasvaja koest T-lümfotsüüdid, mis valitakse rakkude proliferatsioonivõime ja fenotüübi järgi, neid kasvatatakse laboris, aktiveeritakse koekultuuri tingimustes tsütokiinidega ning seejärel reinfundeeritakse. CARide valmistamiseks kogutakse esmalt patsiendi verest T-lümfotsüüdid, mida muundatakse geneetiliselt, et võimaldada kohest T-raku aktivatsiooni pärast sihtmärgi äratundmist. Geneetiliselt muundatud T-lümfotsüüte kasvatatakse seejärel laboris ja reinfundeeritakse (6).

Soliidtuumorite uuringud on valmistanud pettumust raviviisi toksilisuse ja T-rakkude piiratud säilivuse tõttu kasvaja mikrokeskkonnas. See raviviis on aga näidanud häid tulemusi ägeda lümfoblastse leukeemia ravis, kasutades sihtmärgina B-lümfotsüütide pinnamarkerit CD19 (6).

## Sihtmärkmoolaatorravi (vt joonis 1, etapp 3 ja 7)

T-rakkude aktiivsus sõltub stimuleerivate ja inhibeerivate signaalide tasakaalust ning sihtmärkmoolaatorravi on suunatud T-lümfotsüütide aktiivsuse suurendamisele ja inhibeerivate signaalide tõkestamisele (6, 9).

Nüüdseks on kasvajakasvatistes ravis registreeritud antiheha ipilimumab, mis tõkestab CTLA-4, ning antihehad nivolumab ja pembrolizumab, mis tõkestavad PD-1 retseptori. CTLA-4 retseptorid inhibeerivad peamiselt lümfotsüütides naiivsete T-lümfotsüütide ja mälu rakkude varajast aktivatsiooni ning PD-1 retseptor on seotud T-rakkude aktiivsuse pärssimisega perifeerses koes (9).

CTLA-4 on T-raku pinnal olev CD28 homologne retseptor, mis seostub konkureerivalt dendriitraku B7 retseptoriga, põhjustades läbi kaasstimulatsiooni raku inhibeerimise. Normaalses rakus toimub pärast T-raku aktiveerumist CTLA-4 retseptori üleekspressioon, mis on vajalik T-raku funktsiooni peatamiseks. Ipilimumab on monokloonne antiheha, mis seostudes CTLA-4 retseptoriga, blokeerib inhibeeriva signaali (9).

PD-1 retseptor ekspresseerub T-rakkudel pärast aktivatsiooni ning seondub kasvaja pinnal olevate PD-L1 ja PD-L2 (ingl *programmed death ligand 1, 2*) ligandidega, surudes maha tsütotoksilise immuunvastuse. Nivolumab ja pembrolizumab on PD-1 retseptori vastased antihehad, mis taasaktiveerivad T-lümfotsüüdid.

Immuunmoduleeriva sihtmärkraviga on võimalik saavutada kasvaja püsiv taandumine ning uuringutes on see lootustandvaid tulemusi andnud melanoomi, mitteväikerakk-kopsuvähi, neeruvähi, kusepõievähi ja Hodgkini lümfoomi ravis (9).

## IMMUUNTERAAPIA TÕHUSUS MELANOOMI JA KOPSUVÄHI RAVIS

### Melanoom

Standardse keemiaraviga on levinud melanoomiga patsientide üldine

elulemus keskmiselt 6–9 kuud ning 5 aasta elulemus umbes 10%. Tänu immuun- ja sihtmärkravi arengule on patsientide prognoos oluliselt paranenud ning ligi 20% patsientidest võib saavutada pikaajalise ravivastuse (16).

Ipilimumab (anti-CTLA-4 antiheha) näitas levinud melanoomiga patsientidel üldise elulemuse paranemist kahes III faasi juhuslikustatud uuringus. MDX010-20 uuringus osales 676 varem ravi saanud patsienti ning 2 aasta elulemus oli 23,5% ipilimumab-monoteraapia korral, 21,6% ipilimumabravi ja eksperimentaalse gp100 peptiidvaksiini (gp100) rühmas ning 13,7% gp100 monoteraapia korral. CA184-024 uuringusse oli kaasatud 502 ravinaiivset kaugelearenenud melanoomiga patsienti ning 5 aasta elulemus oli 18,2% ipilimumabi ja dakarbasiini kombineeritud ravi korral ning 8,8% dakarbasiinravi rühmas (16).

Ipilimumabravi pikaajalist elulemuse kasu näitas 2015. aastal ilmunud koondanalüüs, mis hõlmas 1861 patsienti. Üldise elulemuse mediaan oli 11,4 kuud (95% uv 10,7–12,1 kuud) ning 3 aasta elulemus 22% (95% uv 20–24%). Kaplani-Meieri üldise elulemuse analüüs näitas, et umbes 20%-l patsientidest tekib püsiv ravivastus, mis kestab kuni 10 aastat (15).

Nivolumab (anti-PD-1 antiheha) näitas melanoomi ravis efektiivsust juhuslikustatud III faasi võrdlevas uuringus dakarbasiiniga (CA209066). Uuringus osales 418 ravinaiivset patsienti ning 1 aasta elulemus oli 72,9% (95% uv 65,5–78,9%) nivolumabi ning 42,1% (95% uv 33,0–50,9%) dakarbasiini ravirühmas. 2014. aastal avaldatud uuringu andmetel oli levinud melanoomiga patsientide üldise elulemuse mediaan nivolumabravi rühmas 16,8 kuud ning 1 ja 2 aasta elulemus vastavalt 62% ning 43% (17, 18).

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati III faasi uuringus KEYNOTE-006, kus osales 834 kaugelearenenud melanoomiga patsienti. Patsiendid

juhuslikustati saamaks pembrolizumabi iga 2 või 3 nädala järel või ipilimumabi. 1 aasta elulemus oli vastavalt 74,1%, 68,4% ja 58,2%. Pembrolizumabipuhune ravivastus iga 2 nädala järel manustamise korral oli 33,7% ja iga 3 nädala järel 32,9% ning ipilimumabi rühmas 11,9% ( $p < 0,001$ ). Raskeid kõrvaltoimeid esines vähem pembrolizumabravi rühmas (13,3% ja 10,1%) võrreldes ipilimumabraviga (19,9%) (20).

Kokkuvõttes võib öelda, et ipilimumabi, nivolumabi ning pembrolizumabi kasutamisega on saavutatud oluline üldise elulemuse paranemine dakarbasiin-keemiaraviga võrreldes.

### Mitteväikerakk-kopsuvähk

Nivolumabi efektiivsust hinnati kaugelearenenud lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi ravis 2015. aastal avaldatud juhuslikustatud III faasi uuringus CA209017. Uuring hõlmas 272 patsienti, kes olid varem saanud plaatinapreparaadil põhinevat keemiaravi ja juhuslikustati saamaks ravi nivolumabi või dotsetakseeliga. Üldise elulemuse mediaan oli 9,2 kuud (95% uv 7,3–13,3%) nivolumabi ning 6,0 kuud (95% uv 5,1–7,3) dotsetakseeli grupis. 1 aasta elulemus oli vastavalt 42% (95% uv 34–50%) ning 24% (95% uv 17–31%). Raskeid kõrvaltoimeid esines 7%-l nivolumab- ning 55%-l dotsetakseelravi saanud patsientidest. Levinud lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi korral oli nivolumab tõhus, 2. ravi valiku preparaat pärast esmast ravi (järgmine tõestatud ravitoimega preparaat, kui esimese ravi foonil tekib haiguse progressioon) ning see andis olulise üldise elulemuse paranemise võrreldes dotsetakseeliga nii PD-L1-negatiivse kui ka PD-L1-positiivse tuumori korral (19).

### KÕRVALTOIMED

Immuunravi kõrvaltoimed erinevad oluliselt keemiaravi puhul esinevatest. Peamiseks probleemiks immuunsüsteemi moduleeriva sihtmärkravi kasutamisel on autoim-



muunsed reaktsioonid. Ipilimumabri korral esineb mõõdukaid kuni raskeid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimeid kuni 60%-l ning nivolumab- ja pembrolizumabri korral kuni 15%-l patsientidest. Peamised muutused haaravad nahka (lööve), endokriinsüsteemi (kõige sagedasem hüpötüreos), seedetrakti (koliit) ja maksa (hepatiit). Need reaktsioonid on tingitud immunogeensuse suurenemisest ning selliste kõrvaltoimete raviks rakendatakse ajutist immuunsupressiooni glükokortikosteroididega ja endokrinopaatia tekkimise korral hormoonasendusravi (6).

## KOKKUVÕTE

Kasvaja arengus mängib olulist rolli immuunsüsteemi mõjutamine. Vähirakud on võimelised tootma inhibeerivaid signaale, mis viivad immuunrakkude funktsiooni häirimise ja apoptoosini. Immuunsüsteemi sihtmärkide mõjutamisega on võimalik saavutada märkimisväärsed tulemused ning nüüdseks on selle meetodi efektiivsus tõestatud melanoomi, kopsuvähi ja neerurakk-kartsinoomi ravis. Paljude kasvaja paikmete korral, eelkõige kusepõievähi ja seedetaktikasvajate puhul on II faasi uuringud andnud väga lootustandvaid tulemusi ning III faasi uuringud on käimas.

## SUMMARY

### Cancer immunotherapy

Aidi Adamson<sup>1</sup>, Kersti Oselin<sup>2,3</sup>

The immune system plays an important role in controlling and eradicating cancer. Cancer cells have multiple mechanisms of immune suppression that prevent effective antitumour immunity. The idea of using the immune system to attack cancer is not a new concept but advances in understanding the role of immune checkpoints have led to the development of novel immunotherapeutic approaches to cancer treatment. In recent years checkpoint blocking antibodies, directed against cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and programmed death-1, have proved to be highly promising in the treatment of an expanding list of malignancies and immunotherapy is considered as one of the most encouraging approach in oncology.

<sup>1</sup> Department of Haematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

<sup>2</sup> Oncology and Haematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

<sup>3</sup> State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Aidi Adamson  
aidi.adamson@outlook.com

Keywords:  
immunotherapy, cancer treatment

## KIRJANDUS/REFERENCES

- Chen J, Jiang C, Jin L, et al. Regulation of PD-L: a novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann Oncol* 2016;27:409–16.
- Dizon Don S, Krilov L, Cohen E, et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2016;34:9987–11011.
- Ramlogan-Steel CA, Steel JC, Morris JC. Lung cancer vaccines: current status and future prospects. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:46–52.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities on immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33:2092–9.
- Kaufman HL, Disis ML. Immune system versus tumor: shifting the balance in favor of DCs and effective immunity. *J Clin Invest* 2004;113:664–7.
- Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, Ghiringhelli F. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? *Ann Oncol* 2015;26:1813–23.
- Kantoff PW, Higano CS. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talmogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–8.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2015;33:1974–82.
- Malek TR. The biology of interleukin-2. *Annu Rev Immunol* 2008;26:453–79.
- Atkins MB. Cytokine-based therapy and biochemotherapy for advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:2353s–8s.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14:7–17.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, et al. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493–501.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Supplement 5: v126–2.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889–94.
- Lebbé C, Weber JS, Maio M. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* 2014;25:2277–84.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott D F. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32:1020–30.
- Robert C, Long GV, Brady B. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
- Robert C, Schachter J, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32.