

Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny
Studium Kształcenia Podyplomowego

Immunoonkologia. Nowoczesne metody leczenia nowotworów przy wykorzystaniu układu odpornościowego

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

Autor: mgr farmacji Lidiia Lashok

Kierownik specjalizacji:

mgr farmacji Joanna Godziuk

Gdańsk 2023

Spis treści

1. Wstęp.....	3
2. Układ odpornościowy i jego rola w organizmie.....	4
3. Immunoonkologia. Wprowadzenie.....	5
4. Przeciwciała monoklonalne.....	6
5. Działania niepożądane immunoterapii.....	8
6. Szczepionki przeciwnowotworowe.....	9
6.1. Rodzaje szczepionek przeciwnowotworowych.....	10
6.2. Skutki uboczne szczepionek przeciwnowotworowych.....	11
6.3. Profilaktyka przeciwnowotworowa.....	12
7. Wirus onkolityczny w lekach.....	12
7.1. Leki przeciwnowotworowe na bazie wirusów onkolitycznych.....	13
8. Terapia komórkami CAR-T.....	14
8.1. Leki w terapii CAR-T.....	15
8.2. Skutki uboczne terapii CAR-T.....	15
8.3. Rozszerzanie komórek CAR-T do guzów litych.....	16
9. Leki stosowane w immunoonkologii.....	17
10. Zmiany na liście leków refundowanych w 2023 roku.....	19
11. Podsumowanie.....	21
12. Źródła.....	22

1. Wstęp

Immuno-onkologia, będąca częścią immunoterapii, stanowi nową metodę leczenia chorób nowotworowych. Metoda ta od kilku lat jest coraz szerzej stosowana w leczeniu nowotworów złośliwych. Jej istotą jest skupienie się na wykorzystaniu własnego układu immunologicznego pacjenta w celu zwalczania nowotworu.

Immunoterapia polega na sztucznej modulacji naturalnej odporności organizmu w celach profilaktycznych lub leczniczych. Działaniem swoim może powodować immunosupresję (obniżenie), immunostymulację (pobudzenie) i immunorekonstrukcję (odbudowę) naturalnej odporności organizmu. Immunoterapię stosuje się w leczeniu nowotworów, chorób autoimmunologicznych oraz w transplantologii.

W immunoterapii nowotworów podawane są odpowiednio dobrane leki immunokompetentne. Leki tego rodzaju pobudzają komórki układu odpornościowego do walki z nowotworem.



W immunoterapii wyróżnia się trzy podstawowe metody leczenia, którymi są:

- a) immunoterapia adoptywna - polega na podawaniu pacjentom komórek układu odpornościowego aktywowanych w warunkach *in vitro* (tzn. w warunkach laboratoryjnych). Najpierw pobierane są one z ich organizmu (np. z guza), a następnie poddawane modyfikacjom i aktywacji. Później drogą dożylną trafiają do ciała chorego. Ma to nasilić rozpoznawanie komórek nowotworowych

i cytotoksyczność (zdolność do zahamowania wzrostu i mnożenia się komórek raka),

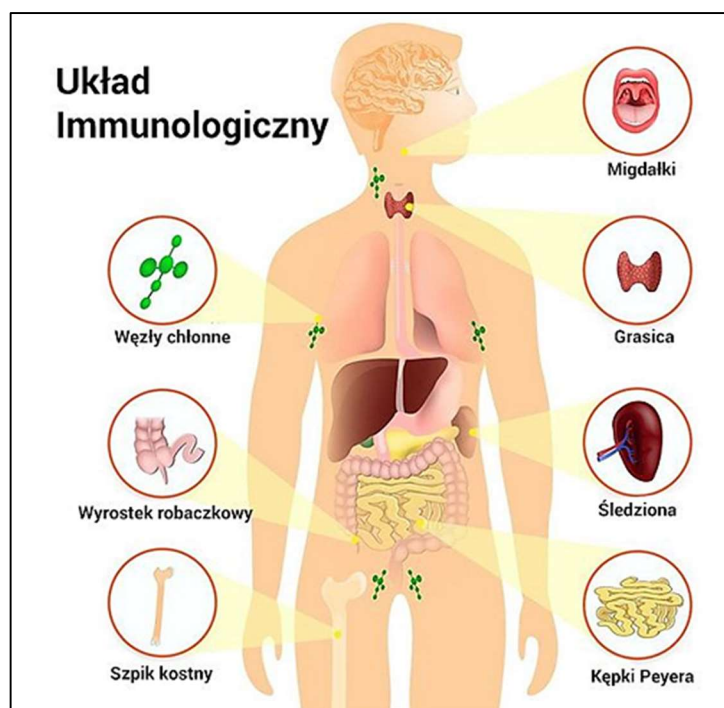
- b) immunoterapia bierna - opiera się na wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych, które łączą się na powierzchni komórek z antygenami. Są to niewielkie cząsteczki wytwarzane w laboratorium. Przeciwciała monoklonalne można ukierunkować w taki sposób, aby oddziaływały na specyficzne antygeny występujące na komórkach nowotworowych,
- c) immunoterapia czynna - polega na stymulowaniu układu immunologicznego osoby chorej. Można ją podzielić na immunoterapię swoistą i nieswoistą. Pierwsza z nich wykorzystuje tzw. szczepionki antygenowe, czyli w odpowiedni sposób spreparowane komórki lub antygeny nowotworowe. Terapię tę określa się też mianem celowanej. Jej działanie sprowadza się do skierowania układu odpornościowego na wybrany rodzaj komórek, aby je skutecznie zwalczał. W przypadku immunoterapii nieswoistej (inaczej niespecyficznej) w leczeniu wykorzystywane są immunostymulatory pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego, a także cytokiny. W ten sposób dochodzi do uogólnionej aktywacji mechanizmów odpornościowych.

Immunoterapię można podzielić również na lokalną oraz całościową. Immunoterapia lokalna dotyczy jednej części ciała, natomiast immunoterapia całościowa dotyczy całego ciała (np. zastosowanie interferonu-alfa oraz genu interleukin-2 IL-2).

2. Układ odpornościowy i jego rola w organizmie

Układ odpornościowy, nazywany również immunologicznym, jest naturalnym mechanizmem obronnym organizmu człowieka. W jego skład wchodzi zespół narządów i naczyń limfatycznych, komórki układu odpornościowego oraz przeciwciała, które chronią organizm ludzki przed infekcjami, wirusami, nowotworami oraz innymi chorobami.

Układ immunologiczny odróżnia własne komórki od komórek obcych. Gdy mechanizm ten jest zaburzony, powstają choroby autoimmunologiczne, takie jak autoagresja, supresja, następuje także rozwój komórek nowotworowych.



Układ odpornościowy pełni kluczową rolę w rozwoju każdego nowotworu. Polega to na tym, że nowotwór „ucieka” spod kontroli układu immunologicznego, oszukując i usypiając mechanizmy immunologiczne w taki sposób, że staje się on nierozpoznawalny dla tego układu. Taki proces nazywa się unikaniem odpowiedzi układu immunologicznego. Immunoterapia nowotworowa jako metoda leczenia, swój mechanizm działania opiera właśnie na mobilizowaniu układu odpornościowego pacjenta do walki z rakiem.

3. Immunoonkologia. Wprowadzenie

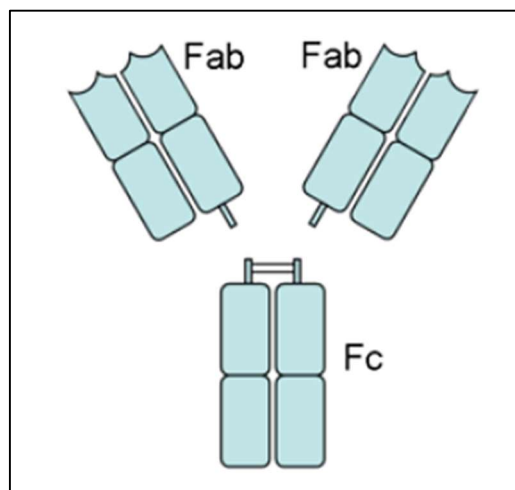
Immunoonkologia jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną nauki, która łączy w sobie dwa działy medycyny: immunologię – czyli naukę dotyczącą budowy i funkcjonowania układu odpornościowego człowieka, oraz onkologię – czyli naukę zajmującą się etiologią, rozpoznawaniem i leczeniem chorób nowotworowych. Immunoonkologia skupia się na tych obszarach, gdzie dotychczasowe metody leczenia nowotworów okazały się zawodne lub krótkotrwałe. Choć mechanizmy, które stały się fundamentem immunoonkologii, są znane naukowcom już od dawna, to dopiero przed kilkoma laty pojawiły się konkretne sygnały, że umiejętne nakierowanie naturalnych sił obronnych organizmu (układu immunologicznego) na komórki nowotworowe, daje szansę na skuteczne pokonanie raka.

Immunoonkologia, jako nowa dziedzina leczenia raka, skupia się nie tylko na wykorzystaniu potencjału układu immunologicznego pacjenta w celu zwalczania nowotworu. Obejmuje również badania nad sposobami, dzięki którym komórki nowotworowe unikają zniszczenia przez naturalne siły obronne organizmu. Celem nowoczesnej immunoterapii nowotworów jest zablokowanie tych struktur, które odpowiadają za hamowanie aktywności układu odpornościowego. Odzyskanie sprawności układu immunologicznego powoduje, że proces rozpoznawania nowotworu przestaje być zaburzony, a walka z nowotworem staje się efektywniejsza.

Obecnie immunoonkologia odgrywa ważną rolę w terapii wielu nowotworów złośliwych, takich jak czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, nowotwory regionu głowy i szyi, rak pęcherza moczowego i nowotwory hematologiczne. Prowadzone są też badania nad możliwością jej wykorzystania między innymi w leczeniu raka piersi, raka szyjki macicy oraz raka jelita grubego.

4. Przeciwciała monoklonalne

Przeciwciała są białkowymi cząsteczkami produkowanymi przez dojrzałe limfocyty B. Ich główną rolą jest obrona organizmu zarówno przed bakteriami, wirusami, pasożytami, jak również przed nieprawidłowymi komórkami nowotworowymi. Kształtem przeciwciała przypominają literę Y, której podstawę stanowi miejsce nazwane fragmentem FC, zaś dwa górne końce to fragmenty FAB. Połączenie części FAB z FC jest elastyczne, co końcówkom FAB daje możliwość łatwiejszego dotarcia do „obcych”, nieprawidłowych cząsteczek - antygenów. Końcami FAB przeciwciała łączą się z antygenami, natomiast stabilna końcówka FC powiadamia o tym układ odpornościowy.



Przeciwciała monoklonalne, które są syntetyzowane za pomocą skomplikowanych medycznych technologii, budową i funkcją przypominają ludzkie naturalne przeciwciała. Na końcach FAB mają wbudowane specyficzne fragmenty łączące się z konkretnymi epitopami - czyli fragmentami poszukiwanych obcych bądź szkodliwych dla organizmu antygenów. Przeciwciała te rozpoznają tylko konkretne komórki, dlatego też nazywane są przeciwciałami monoklonalnymi (mono - pojedynczy).

Przeciwciała monoklonalne znalazły zastosowanie w różnych dziedzinach medycyny: w onkologii, w transplantologii, dermatologii, kardiologii. W procesie ich tworzenia wykorzystuje się komórki szpiczaka mnogiego, które łączy się z limfocytami B. Limfocyt B odpowiada za swoistość danego przeciwciała (określa, z jakimi epitopami będzie wiązać się przeciwciało), natomiast komórka szpiczaka, będąc komórką nowotworową, umożliwia nieograniczenie długą hodowlę przeciwciał w laboratorium. Limfocyty B mogą pochodzić z organizmu zwierzęcego (zwykle pobierane są ze śledziony myszy) lub z organizmu ludzkiego. Tworzy się też tak zwane chimeryczne przeciwciała monoklonalne, będące w 65-90% przeciwciałami ludzkimi oraz humanizowane przeciwciała monoklonalne, które są w 95% przeciwciałami ludzkimi. W leczeniu nowotworów złośliwych szczególną rolę odgrywają przeciwciała monoklonalne wpływające na aktywność limfocytów T i limfocytów pomocniczych. Do ich zadań należy blokowanie receptora PD-1 lub jego liganda PDL-1 i receptora CTLA-4.

Jedną z bardziej znanych terapii immunoonkologicznych jest terapia czerniaka złośliwego ipilimumabem skojarzonym z nivolumabem. Ipilimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 na powierzchni komórki nowotworowej. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, co powoduje śmierć komórek nowotworowych. U części chorych immunoterapia prowadzi do całkowitego wyleczenia nowotworu. Natomiast nivolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T. Wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2 powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi

przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Nie zawsze przeprowadzenie takiej terapii jest możliwe – są sytuacje, kiedy jest to niebezpieczne dla pacjenta. Dlatego niezbędne jest przekazanie lekarzowi wszystkich szczegółów na temat swojego stanu zdrowia i zdiagnozowanych chorób towarzyszących, a zwłaszcza autoagresywnych, które mogą ulec znacznemu zaostrzeniu po wdrożeniu terapii. Do chorób tych należą między innymi:

- choroba Hashimoto,
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- reumatoidalne zapalenie stawów,
- stwardnienie rozsiane,
- miastenia.

Lek Niwolumab był pierwszym na świecie inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, który został dopuszczony do stosowania w lipcu 2014 roku. Obecnie może być stosowany w kilkudziesięciu krajach, w tym w Stanach Zjednoczonych, Japonii i Unii Europejskiej.

5. Działania niepożądane immunoterapii

Immunoterapia stanowi przełomową metodę leczenia nowotworów, która u niektórych pacjentów daje naprawdę dobre efekty terapeutyczne. Jednakże jej zastosowanie może wiązać się także z wystąpieniem działań niepożądanych oraz przykrych skutków ubocznych.

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem immunoterapii nowotworów należą:

- biegunka,
- nudności,
- wymioty,
- zmęczenie o typie *fatigue*,
- świąd skóry,
- wysypka,
- niedoczynność tarczycy,
- zapalenie jelita grubego,
- niedokrwistość,

- wysoki poziom ALAT (aminotransferazy alaninowej) oraz AspAT (aminotransferazy asparaginianowej).

Klasyfikacja działań niepożądanych leczenia związanego z immunoterapią wyróżnia trzy ich stopnie: działania niepożądane pierwszego, drugiego i trzeciego stopnia. W przypadku działań niepożądanych pierwszego stopnia rozpoznawane są zaburzenia bezobjawowe bądź minimalnie objawowe, takie jak wysypka skórna lub nieznaczna nieprawidłowość laboratoryjna stężenia osoczkowych hormonów, a immunoterapia zazwyczaj kontynuowana jest bez redukcji dawki. W stopniu drugim toksyczność immunoterapii wiąże się często z okresowym wstrzymaniem leczenia z możliwością kontynuacji pod warunkiem ograniczenia działań niepożądanych wywoływanych przez leki immunokompetentne. Wystąpienie powikłania immunologicznego w trzecim stopniu prowadzi zazwyczaj (choć nie zawsze) do zakończenia immunoterapii, ponadto może stanowić wskazanie do hospitalizacji.

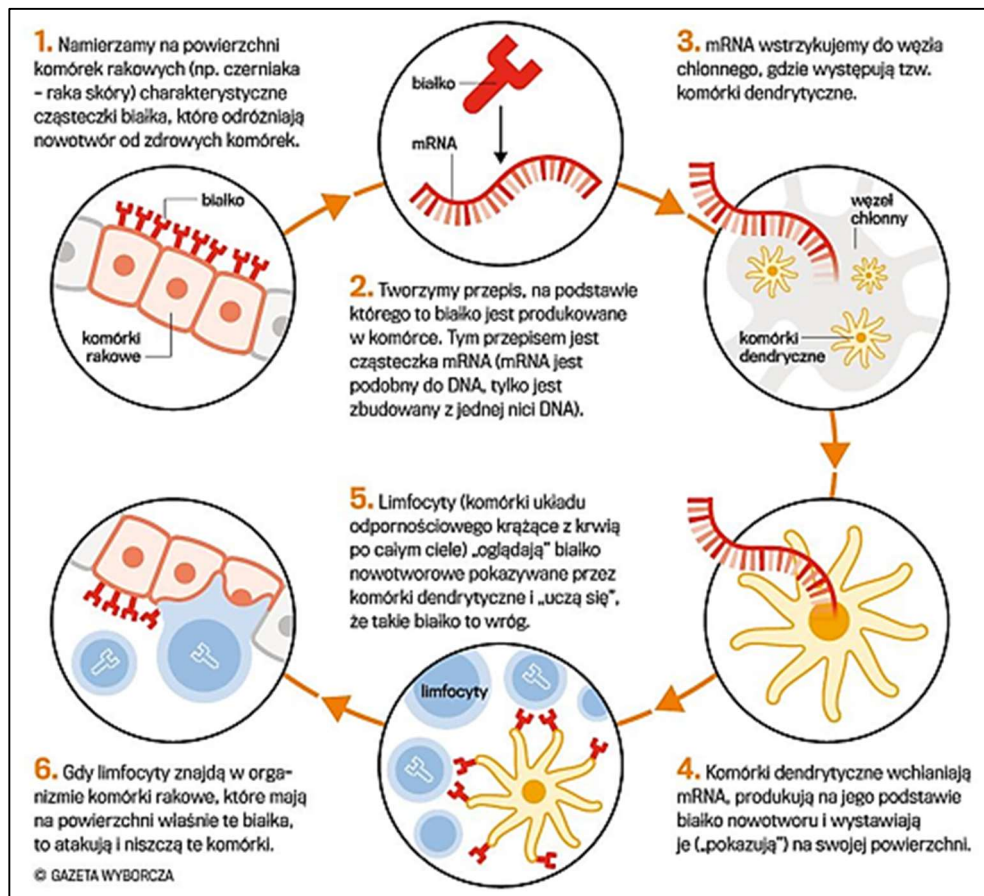
W związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych immunoterapii zespół apteczny Wojewódzkiego Centrum Onkologii otacza opieką farmaceutyczną zgłaszających się pacjentów. Kiedy pojawia się zlecenie na lek dla pacjenta, który będzie go używał pierwszy raz, przeprowadzane są konsultacje farmaceutyczne na ten temat. W aptece szpitalnej na spotkaniu z pacjentem, farmaceuta udziela informacji i porad dotyczących działania, stosowania, działań ubocznych i odpowiedniego przechowywania produktu leczniczego. Farmaceuci opracowali skrócone charakterystyki leków w postaci piktogramów, które w prosty i zrozumiały sposób obrazują jak zażywać lek, w jakiej dawce, jakich działań niepożądanych można się spodziewać i jak je zwalczyć w najprostszy sposób. Podczas rozmów z pacjentem farmaceuci zwracają uwagę na niepokojące sytuacje, które mogą zaistnieć podczas zażywania leku (na przykład duszności, arytmia, krwawienia) oraz na to, w których wypadkach należy udać się na pogotowie ratunkowe. Ponadto pacjenci otrzymują kontakt do apteki, na wypadek, jakby mieli jakieś dodatkowe pytania odnośnie terapii.

6. Szczepionki przeciwnowotworowe

Szczepionki przeciwnowotworowe to rodzaj immunoterapii, która leczy raka poprzez wzmacnianie naturalnych mechanizmów obronnych organizmu przed nowotworem. W przeciwieństwie do szczepionek zapobiegających nowotworom, szczepionki przeciwnowotworowe są przeznaczone do stosowania u osób, które już

chorują na raka - działają przeciwko komórkom nowotworowym. Nie mogą być wykorzystane przeciwko czynnikowi wywołującemu raka.

Ideą szczepionek przeciwnowotworowych jest to, że komórki nowotworowe zawierają substancje zwane antygenami, które nie występują w normalnych komórkach lub - jeśli są obecne - występują w znikomych ilościach. Szczepionki lecznicze mogą pomóc układowi odpornościowemu nauczyć się rozpoznawać te antygeny i reagować na nie oraz niszczyć zawierające je komórki nowotworowe.



6.1. Rodzaje szczepionek przeciwnowotworowych

Wyróżnia się następujące rodzaje szczepionek przeciwnowotworowych:

- a) szczepionki peptydowe: ich technologia oparta jest na wykorzystaniu krótkich fragmentów antygenów nowotworowych, które mogą wpasować się w łączenia MHC i być prezentowane limfocytom. Szczepionki te mogą prowadzić zarówno do indukcji swoistej odpowiedzi komórkowej, jak i do powstawania przeciwciał. Taki rodzaj szczepionki na raka dobiera się indywidualnie do określonego pacjenta;

- b) szczepionki oparte na komórkach nowotworowych: komórki nowotworowe zawierają w sobie liczne antygeny nowotworowe. W efekcie wykorzystania ich do immunizacji może nastąpić indukcja wieloantygenuowej, swoistej odpowiedzi immunologicznej;
- c) szczepionki oparte na komórkach dendrytycznych: do przygotowania tego typu szczepionki wykorzystuje się laboratoryjnie modyfikowane własne komórki DC pacjenta. Komórki dendrytyczne są wyspecjalizowanymi komórkami prezentującymi antygen APCs. Odgrywają zasadniczą rolę w indukcji i regulacji odpowiedzi immunologicznej. Tworzą heterogenną populację komórek powstających w szpiku. Tego typu szczepionka (*Sipuleucel-T*) umożliwiła znaczną poprawę rokowania chorych na zaawansowanego, opornego na kastrację raka prostaty i jest aktualnie jedyną szczepionką przeciwnowotworową opartą na komórkach DC zarejestrowaną w Stanach Zjednoczonych. Na podobnej zasadzie działa również opracowana w latach 90. XX wieku BCG przeznaczona do leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego we wczesnym stadium rozwoju;
- d) szczepionki oparte na bakteriach: *Listeria monocytogenes* jest patogenem wewnątrzkomórkowym, przechodzącym cykl życiowy wewnątrz leukocytów, nie prowadząc do zniszczenia komórki gospodarza. Jest ona idealnym nośnikiem antygenów, które mogą ulegać długotrwałej ekspresji i prezentacji w komórkach DC. Szczepionka nowotworowa tego typu wykazała wielki odsetek skuteczności w badaniach klinicznych II fazy u chorych z nowotworem trzustki.

6.2. Skutki uboczne szczepionek przeciwnowotworowych

Szczepionki stosowane w leczeniu nowotworów mogą powodować działania niepożądane, które wpływają na ludzi na różne sposoby. Możliwe skutki uboczne zależą od stanu zdrowia pacjenta przed leczeniem, rodzaju nowotworu i jego zaawansowania, rodzaju otrzymywanej szczepionki leczniczej oraz dawki. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą:

- gorączka,
- dreszcze,
- słabość,
- zawroty głowy,

- nudności lub wymioty,
- bóle mięśni lub stawów,
- zmęczenie,
- ból głowy,
- problemy z oddychaniem,
- niskie lub wysokie ciśnienie krwi,
- może wystąpić ciężka reakcja alergiczna.

Ażeby móc na czas prawidłowo zareagować w przypadku wystąpienia działania niepożądanego, niezwykle istotna jest współpraca personelu medycznego z pacjentem, polegająca na odpowiedniej edukacji przed podaniem szczepionki przeciwnowotworowej. Pacjent powinien wiedzieć, jakich objawów oczekiwać i co robić, jeśli pojawią się problemy.

6.3. Profilaktyka przeciwnowotworowa

Istotnym elementem profilaktyki przeciwnowotworowej jest szczepionka profilaktyczna zapobiegająca rozwojowi nowotworu. Tego typu szczepionką jest szczepionka przeciwko wirusowi HPV (brodawczaka ludzkiego).

Szczepienia przeciw wirusowi HPV zapobiegają przede wszystkim rakowi szyjki macicy oraz innym nowotworom (rak odbytu, sromu, pochwy), które mogą być powodowane wirusem brodawczaka ludzkiego.

Szczepienie jest najskuteczniejsze, jeśli nastąpi przed potencjalnym narażeniem na zakażenie HPV, do którego dochodzi głównie drogą kontaktów seksualnych. Dlatego powszechne programy szczepień przeciw HPV najczęściej wskazują na dziewczynki i chłopców w wieku 12-13 lat. W Polsce w powszechnym programie szczepień przeciw HPV bezpłatnie dostępne są dwie szczepionki: 2-walentna szczepionka Cervarix i 9-walentna szczepionka Gardasil 9.

Należy dodać, że Ministerstwo Zdrowia w Polsce uruchomiło program bezpłatnych szczepień dla dzieci i młodzieży przeciw wirusowi HPV. Szczepienia przeciw HPV dla dziewcząt i chłopców w wieku 12 i 13 lat podawane są w dwóch dawkach. Odstęp między tymi dawkami wynosi od 6 do 12 miesięcy.

7. Wirus onkolityczny w lekach

Innym rodzajem leczenia nowotworów, opisywanym jako rodzaj szczepionki przeciwnowotworowej, jest terapia wirusami onkolitycznymi. Metoda ta wykorzystuje wirusa onkolitycznego, który infekuje i niszczy komórki nowotworowe, ale nie uszkodzając zdrowych komórek. W tej metodzie naukowcy próbują wykorzystywać wirusy zawierające informację genetyczną zakodowaną zarówno w kwasie DNA (tzw. DNA - wirusy), jak i RNA (tzw. RNA - wirusy). Prowadzone są badania nad ich zastosowaniem, szczególnie w leczeniu czerniaka, glejaka, raka trzustki i raka piersi.

7.1. Leki przeciwnowotworowe na bazie wirusów onkolitycznych

Imlygic to lek przeciwnowotworowy stosowany do leczenia dorosłych z czerniakiem, którego nie można usunąć chirurgicznie i który rozprzestrzenił się na inne części ciała (ale nie do kości, płuc, mózgu i innych narządów wewnętrznych). Lek zawiera substancję czynną talimogen laherparepwek, która jest rodzajem terapii genowej zwanej „wirusem onkolitycznym”. Pochodzi ona od osłabionego wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (wirus opryszczki na wardze). Wirus został zmodyfikowany w ten sposób, aby mógł zakażać komórki czerniaka i namnażać się wewnątrz nich. *Imlygic* wykorzystuje własne mechanizmy komórek czerniaka do namnażania, w końcu niszcząc i zabijając komórki czerniaka. Chociaż lek *Imlygic* może wnikać do komórek zdrowych, nie został zaprojektowany do namnażania się wewnątrz nich. Ponadto lek *Imlygic* powoduje, że zakażone komórki czerniaka wytwarzają białko zwane GM-CSF. Białko to stymuluje układ immunologiczny pacjenta (naturalną obronę organizmu) do rozpoznawania i niszczenia komórek czerniaka.

Cavatak to preparat składający się z żywego wirusa przeziębienia, zwanego wirusem Coxsackie A21, który ma zdolność atakowania i zabijania szerokiego zakresu komórek nowotworowych. *Cavatak* działa poprzez przyłączenie się do białka ICAM-1 oraz DAF, które występują w nadmiarze na powierzchni wielu komórek nowotworowych. Po przyłączeniu się do ICAM-1 lub DAF na powierzchni komórki wirus jest w stanie przedostać się do komórki nowotworowej, namnażać się i ostatecznie rozrywać (lub lizować) komórkę, uwalniając tysiące nowo utworzonych cząstek wirusa. Uwolnione cząsteczki mogą następnie rozprzestrzeniać się i atakować inne komórki nowotworowe w organizmie, ostatecznie również je zabijając.

Pelareorep (Reolysin®) jest izolatem niezmodyfikowanego ludzkiego reowirusa opracowywanym jako podawany ogólnoustrojowo immuno-onkologiczny środek

wirusowy do leczenia guzów litych i nowotworów hematologicznych. *Pelareorep* jest wirusem onkolitycznym, a to oznacza, że preferencyjnie lizuje komórki nowotworowe. Sprzyja także fenotypowi nowotworu objętego stanem zapalnym poprzez wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną. Wstępne badania kliniczne wskazują, że może on mieć działanie przeciwnowotworowe w przypadku różnych typów nowotworów (w tym raka piersi, jelita grubego i trzustki, a także szpiczaka mnogiego), gdy jest podawany samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Natomiast stosowany samodzielnie podczas walki z czerniakiem nie przeszedł do drugiego etapu badań klinicznych.

8. Terapia komórkami CAR-T

Układ odpornościowy rozpoznaje obce substancje w ciele, znajdując na powierzchni tych komórek białka zwane antygenami. Komórki odpornościowe, nazywane limfocytami T, mają własne białka zwane receptorami, które przyłączają się do obcych antygenów i pomagają pobudzić inne części układu odpornościowego do niszczenia obcej substancji. Chimeryczny receptor antygenowy CAR (*Chimeric Antygen Receptor*) to genetycznie modyfikowane białko receptorowe, składające się z fragmentu zewnątrzkomórkowego wiążącego docelowy antygen komórkowy za pomocą pojedynczego łańcucha lekkiego, domeny rozdzielającej, domeny przezbłonowej oraz wewnątrzkomórkowej domeny sygnałowej. Rozpoznanie docelowego antygeny przez limfocyty T zawierające CAR (CAR-T) prowadzi do ich aktywacji. Każdy obcy antygen ma unikalny receptor odpornościowy, który jest w stanie się z nim związać. Komórki nowotworowe również mają antygeny. Ale jeśli komórki odpornościowe nie mają odpowiednich receptorów, nie mogą przyczepiać się do antygenów i pomagać w niszczeniu komórek rakowych.

Terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-cell*) to obecnie jedna z najnowocześniejszych metod leczenia nowotworów, oparta o tzw. immunoterapię komórkową. W procesie leczenia wykorzystuje się własne, autologiczne limfocyty T pacjenta, które poddaje się manipulacji genetycznej, prowadzącej do ekspresji receptora CAR specyficznego dla antygeny guza nowotworowego. Tak przeprogramowane limfocyty T po dożylnym podaniu choremu ulegają ekspansji, rozpoznają komórki nowotworowe i niszczą je. Limfocyty pobiera się z krwi chorego za pomocą separatora komórkowego. W specjalistycznych laboratoriach poddaje się je modyfikacji

genetycznej, wprowadzając za pomocą specjalnych wektorów gen, dzięki któremu mogą wytwarzać receptor rozpoznający konkretną cechę komórek nowotworowych. Dodaje się substancje powodujące, że liczba limfocytów T się zwiększa i stają się one bardziej „agresywne”, a następnie podaje się je pacjentowi w formie wlewu dożylnego. W organizmie pacjenta podejmują one walkę z nowotworem, namnażają się i mogą przetrwać we krwi miesiące, a nawet lata, stając się rodzajem „żywego leku” chroniącego przed nawrotem choroby.

Technologia CAR-T została pierwotnie opracowana w USA. Obecnie jest ona stale rozwijana i testowana w badaniach klinicznych w wielu krajach świata. Jak dotąd najważniejsze doświadczenia dotyczą leczenia chorych na chłoniaki z komórek B, ostrą białaczkę limfoblastyczną dzieci i młodzieży oraz szpiczaka plazmocytowego. CAR-T stosowane u pacjentów w bardzo zaawansowanych stadiach nowotworu, po niepowodzeniu tradycyjnych form leczenia, pozwala na uzyskanie wyleczenia u około 30-50% chorych.

8.1. Leki w terapii CAR-T

W sierpniu 2017 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności leków (FDA) zarejestrowała na terenie Stanów Zjednoczonych pierwszą terapię genową typu CAR-T cells (Tisagenleucel) w leczeniu nowotworów pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL). Leki stosowane obecnie w terapii komórkami CAR-T to:

- Tisagenlecleucel, znany również jako tisa-cel (Kymriah),
- Axicabtagene ciloleucel, znany również jako axi-cel (Yescarta),
- Brexucabtagene autoleucel, znany również jako brexu-cel (Tecartus),
- Lisocabtagene maraleucel, znany również jako liso-cel (Breyanzi),
- Idecabtagene vicleucel, znany również jako ide-cel (Abecma).

8.2. Skutki uboczne terapii CAR-T

Terapia komórkami CAR-T może powodować poważne, a nawet zagrażające życiu skutki uboczne. Z tego powodu musi być prowadzona w ośrodku medycznym specjalnie przeszkolonym w jej stosowaniu, a pacjenci muszą być pod ścisłą obserwacją przez kilka tygodni po otrzymaniu komórek CAR-T.

Do najważniejszych skutków ubocznych terapii CAR-T należą:

- zespół uwalniania cytokin (CRS) – „burza cytokinowa” ,
- wysoka gorączka i dreszcze,
- problemy z oddychaniem,
- ciężkie nudności, wymioty i/lub biegunka,
- zawroty głowy lub oszołomienie,
- bóle głowy,
- szybkie bicie serca,
- ból mięśni i/lub stawów,
- zmiany w świadomości,
- napady padaczkowe,
- problemy z mówieniem i rozumieniem,
- utrata równowagi,
- reakcje alergiczne podczas infuzji.

8.3. Rozszerzanie komórek CAR-T do guzów litych

Terapia komórkowa CAR-T została dopuszczona do leczenia niektórych rodzajów nowotworów krwi, takich jak białaczki, chłoniaki i szpiczak. Jednakże przeniesienie sukcesu zastosowania komórek CAR-T w terapii nowotworów hematologicznych na leczenie guzów litych stanowi spore wyzwanie ze względu na wiele cech charakteryzujących guzy lite, które w przypadku nowotworów hematologicznych mają mniejsze znaczenie.

Z uwagi na niestabilność genetyczną (mutacje somatyczne) i heterogeniczność komórki nowotworowe guzów litych wykazują zróżnicowany poziom ekspresji antygenów na swojej powierzchni w różnych klonach komórkowych. Ponadto antygeny obecne na komórkach guzów litych mogą też występować na zdrowych komórkach, co może się stać podstawą ciężkich działań niepożądanych w zakresie narządów docelowych on-target off-tumor, ograniczających zastosowanie tej terapii.

Sukces w walce z guzami litymi może wymagać „superkomórek T”, które zostały zaprojektowane tak, aby przezwyciężyć immunosupresyjne środowisko wielu zaawansowanych guzów litych. Prace nad komórką CAR-T o tych właściwościach – „opancerzoną” komórką CAR-T trwają w Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Prowadzone są także inne badania. Na przykład naukowcy wykorzystują nanotechnologię do tworzenia komórek CAR-T w ciele, rozwijają komórki CAR-T z „wyłącznikami” jako

środek zapobiegania lub ograniczania skutków ubocznych, takich jak CRS, oraz wykorzystują technologię edycji genów CRISPR/Cas9 aby precyzyjnie zaprojektować komórki limfocytów T.

9. Leki stosowane w immunoonkologii

W immunoonkologii coraz częściej sporządzane są programy lekowe łączące przeciwciała monoklonalne z cytostatykami, które dają lepszy efekt terapii, a tym samym przynoszą większe korzyści dla pacjenta. Taka kombinacja leków, działając jednocześnie na różne mechanizmy komórki nowotworowej, przyspiesza jej śmierć i zwiększa efektywność kuracji. Zgodnie z podziałem leków według klasyfikacji WHO przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami(L01F) dzielą się na:

- L01FA – Inhibitory CD20 - Rituximab, Obinutuzumab,
- L01FB – Inhibitory CD22 –Inotuzumab ozogamicin, Moxetumomab pasudotox,
- L01FC – Inhibitory CD38 – Daratumumab, Isatuximab,
- L01FD – Inhibitory HER 2 – receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 – Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab emtazyna, Trastuzumab deruxtekan, Margetuximab,
- L01FE – Inhibitory EGFR – Cetuksymab, Panitumumab, Necitumumab,
- L01FF – PD-Inhibitory 1/PDL-1 (białko zaprogramowanej śmierci komórki 1/ ligand 1) – Niwolumab, Pembrolizumab, Durwalumab, Atezolizumab, Awelumab, Cemipilimab, Dostarlimab, Prolgolimab, Tislelizumab, Retifanlimab.
- L01FG – Inhibitory VEGF/VEGFR (czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) – Bewacyzumab, Ramucyrumab,
- L01FX – Inne przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami – Ipilimumab, Brentuxymab vedotin, Polatuzumab vedotin, Sacytuzumab gowitekan, Elotuzumab, Tafasitamab, Enfortumab vedotin, Polatuzumab vedotin, Belantamab vedotin, Oportuzumab monatox, Sacituzumab govitecan, Amivantab, Sabatolimab, Tremilimumab, Naxitamab, Loncastuximab tesirine, Tisotumab vedotin.

Lista leków stosowana w programach lekowych w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku (przetstawiono w tabeli).

B.04	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego, (ICD-10: C18 – C20)	Aflibercept, Cetuxymab, Panitumumab, Triflurydyna+Tipiracyl, Nivolumab, Pembrolizumab
B.05	Leczenie raka wątrobowokomórkowego, (ICD-10: C22.0)	Cabozantynib, Atezolizumab + Bevacizumab
B.06	Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca, (ICD-10: C34)	Afatynib, Erlotinib, Dakornitynib, Durwalumab, Gefitynib, Erlotinib, Ozymertynib, Pembrolizumab, Nivolumab, Kryzotynib, Alektynib, Atezolizumab, Nintedanib, Cerytinib, Lorlatinib, Brygatynib, Entrektynib, Nivolumab + Ipilimumab, Sotorasib
B.08	Leczenie mięsaków tkanek miękkich, (ICD-10: C48, C49)	Trabectedyna, Pazopanib
B.09 FM	Leczenie raka piersi, (ICD-10: C50)	Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab, Rybocyclob, Palbocyclob, Trastuzumab emtanzyny, Abemaciclob, Alpelisyb, Talazoparyb, Sacytuzumab gowitekan, Pembrolizumab, Tukatynib
B.10	Leczenie raka nerki, (ICD-10: C64)	Nivolumab + Ipilimumab, Cabozantynib, Pazopanib, Temsirolimus, Aksitinib, Pembrolizumab, Nivolumab
B.12 FM	Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego, (ICD - 10: C82.0)	Obinutuzumab
	Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe, (ICD - 10: C83, C85)	Pixantron
	Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DBCL) (ICD10 - C.82;C.83; C.85)	Polatuzumab vedotin, Tafasytamab
	Leczenie chorych na chłoniaka z komórek płaszczca, (ICD - 10: C85)	Ibrutinib
B.14	Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, (ICD-10: C 92.1)	Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib
B.50	Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewej (ICD-10: C56, C57, C48)	Olaparib + Bevacizumab, Niraparib
B.54	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego, (ICD-10: C90.0)	Pomalidomid, Daratumumab, Karfilzomib, Iksazomib, Elotuzumab
B.56	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, (ICD-10: C61)	Octan abirateronu, Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid, Olaparyb, Kabazytaksel
B.58	Leczenie zaawansowanego raka przełyku, połączenia żołądkowo - przełykowego i żołądka, (ICD-10: C 15-C16)	Przełyk: Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab Żołądek: Nivolumab, Ramucyrumab, Triflurydyna+Typiracyl
B.59	Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych, (ICD-10: C43)	Ipilimumab+ Nivolumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Encorafenib+ Binimetinib, Dabrafenib+Trametinib, Wemurafenib+Cobinimetinib
B.66	Leczenie chorych na pierwotne chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C 84.0)	
B.66 I	Leczenie chorych na pierwotne skórne chłoniaki T-komórkowe	Bexaroten
B.66 II	Leczenie chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (pcALCL), (ICD-10: C 84)	Brentuximab vedotin
B.77	Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina, (C 81)	Brentuximab vedotin, Nivolumab
B.79	Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, (ICD 10: C.91.1)	Ibrutinib, Acalabrutynib, Wenetoklaks, Obinutuzumab
B.85	Leczenie pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)	Nab-paclitaxel, Olaparyb
B.97	Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)	Eltrombopag, Romiplostim, Avatrombopag
B.108	Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, (ICD-10 C73)	Vandetanib
B.114	Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową, (ICD-10 C 92.0)	Midostauryna+Daunorubicyna+Cytarabina
B.134	Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem DENOSUMABU (ICD-10: C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)	Xgeva (120mg/1,7ml)
B.141	Leczenie chorych z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)	Avelumab

10. Zmiany na liście leków refundowanych w 2023 roku

W styczniu 2023 roku na liście leków refundowanych pojawiło się sporo ważnych nowych leków w zakresie immunoterapii dla pacjentów zmagających się z nowotworami złośliwymi. Największe zmiany w refundacji dotyczą raka płuca. Dorośli pacjenci z nie drobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 < 50% będą mogli być leczeni w I linii terapiami skojarzonymi: niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii. Natomiast chorzy na nieoperacyjnego międzybłoniaka płucnej mogą skorzystać z opcji leczenia podwójną immunoterapią dostępną również w I linii. Ponadto został udostępniony atezolizumab w rozsiałym niedrobnokomórkowym raku płuca z wysoką ekspresją PD-L1.

Z dniem 1 marca 2023 roku grupa chorych z histologicznie potwierdzonym rakiem jelita grubego w stadium przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym zyskała dostęp do nowoczesnego leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem. Leczenie refundowane będzie w ramach drugiej, trzeciej, czwartej i piątej linii leczenia. W tym obwieszczeniu na liście refundacyjnej pojawiły się dwa dodatkowe wskazania dla pembrolizumabu: leczenie w I linii chorych na miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego oraz leczenie w I linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR).

Od 1 marca 2023 roku zmodyfikowany został program lekowy dotyczący leczenia drobnokomórkowego raka płuca. Nowy schemat leczenia jest oparty na związkach platyny, etopozydzie i durwalumabu, który – podobnie jak atezolizumab – jest przeciwciałem anty-PD-L1. Obie te metody leczenia (chemioterapia + immunoterapia) działają synergistycznie. Taka zmiana w programie daje możliwość leczenia chemioimmunoterapią chorych z kontrolowanymi przerzutami do OUN.

Na liście refundacyjnej od lipca 2023 roku pojawiły się zmiany dla pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi – a konkretnie dwa nowe wskazania onkologiczne dla cząsteczki immunokompetentnej pembrolizumab. Pierwsze wskazanie: leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka

piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu. Drugie dodatkowe wskazanie: leczenie pembrolizumabem przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatyną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii niestety nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym.

Od września 2023 roku w obwieszczeniu Ministra Zdrowia pojawiły się zmiany dotyczące refundacji immunoterapii w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego. Program uległ poszerzeniu o skojarzenie immunoterapii z chemioterapią u dorosłych pacjentów z HER2 ujemnym, zaawansowanym lub z przerzutowym gruczolakorakiem żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, u których łączny wynik pozytywny (CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 .

Wrześniowa lista refundacyjna zapewnia dostęp do leczenia uzupełniającego raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego niwolumabem. Poszerzeniu uległa lista terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia raka przełyku – chodzi o skojarzenie niwolumabu z chemioterapią oraz inhibitora punktów kontrolnych z przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA-4. Od 1 września 2023 roku dostępny jest w refundacji nowy preparat z rodziny immunoterapii dostarlimab, który wpływa na efektywność leczenia zaawansowanego nawrotowego raka trzonu macicy. Kolejne zmiany dotyczyły dostępu do terapii CAR-T w Polsce. Innowacyjne leczenie będzie refundowane w kolejnym wskazaniu – dla pacjentów z chłoniakami z komórek płaszczka. Decyzją Ministra Zdrowia w leczeniu adjuwantowym po zabiegu nefrektomii u dorosłych pacjentów z rakiem nerki pojawił się pembrolizumab. W leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z nie drobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza, dostępny będzie atezolizumab.

11.Podsumowanie

Obecnie najważniejszymi zadaniami immunoterapii w onkologii są: potencjalne doprowadzenie do całkowitego wyleczenia pacjenta z jak najkrótszym pobytem w szpitalu, rzadkie powikłania oraz brak działań niepożądanych. Realizacji tych zadań sprzyja coraz częstsze stosowanie indywidualnego podejścia do każdego przypadku, co pozwala lekarzom na dobranie takiej metody, która będzie miała największe prawdopodobieństwo zakończenia się sukcesem.

Eksperti podkreślają, że leczenie immunologiczne raka to jedna z najbardziej obiecujących metod leczenia w onkologii, pomimo tego, że na razie znaczący efekt terapeutyczny immunoterapii udaje się osiągnąć tylko u niektórych pacjentów. Podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) zapowiedziano, że w przyszłości leczenie immunologiczne będzie wykorzystywane w terapii co drugiego nowotworu.

12. Źródła

1. <https://www.zwrotnikraka.pl/terapia-car-t/>
2. <https://www.shebaonline.org/>
3. <https://immuno-onkologia.pl/>
4. https://pl.wikipedia.org/wiki/Terapia_CAR-T
5. <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/3386-car-t-najnowoczesniejsza-metoda-leczenia-chloniakow>
6. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19.
7. <https://www.genengnews.com/resources/tutorial/real-time-potency-assay-for-car-t-cell-killing-of-cancer-cells/>
8. <https://pulsmedycyny.pl/hematoonkologia-dlugo-czekala-na-terapię-car-t-1121029>
9. <https://www.dovepress.com/how-can-we-engineer-car-t-cells-to-overcome-resistance-peer-reviewed-fulltext-article-BTT>
10. Chemioterapia, Immunoterapia i Terapia Celowana Informacje dla Pacjenta Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli Lublin, 2011
11. <https://www.dana-farber.org/cellular-therapies-program/car-t-cell-therapy/faq-about-car-t-cell-therapy/>
12. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2022-r>
13. <https://www.boehringer-ingelheim.pl/prasa/prasa/nawatorskie-szczepionki-przeciwnowotworowe>
14. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/cancer-treatment-vaccines>
15. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/144/REK/2023_03_14_BP_Rekomendacja_nr_22_2023_Opdivo_publicacja_BIP.pdf
16. <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-extension-of-indications-for-nivolumab-and-ipilimumab3>
17. Andtbacka RHI et al. “OPTiM: A randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage

colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma”. J Clin On

18. <https://politykazdrowotna.com/artykul/szczepionka-moderna-i/1125846>

19. <https://www.urpl.gov.pl/pl/urz%C4%85d/farmakopea/farmakopea-polska>

20. https://www.wkhs.com/cancer?utm_source=eruptr&utm_medium=cpc&cr=&utm_campaign=oncology&placement=&target=&keyword=oncology

21. <https://sunridgemedical.com/cancer-care>