

SODOBNI PRISTOPI IMUNOTERAPIJE PRI ZDRAVLJENJU RAKA

MODERN IMMUNOTHERAPY APPROACHES FOR TREATMENT OF CANCER

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ziga.jakopin@ffa.uni-lj.si



1 UVOD

Rak ostaja eden vodilnih vzrokov obolevnosti in umrljivosti po svetu. Ocenjuje se, da je bilo leta 2025 samo v Združenih državah Amerike diagnosticiranih približno 2.041.910 novih primerov raka, zaradi bolezni pa bo umrlo okoli 618.120 bolnikov (1). Kljub pomembnemu napredku na

POVZETEK

Imunoterapija je postala eden ključnih stebrov sodobnega zdravljenja raka in predstavlja pomembno dopolnilo kirurškemu zdravljenju, kemoterapiji in radioterapiji. Temelji na aktivaciji ali modulaciji imunskega sistema z namenom vzpostavitve učinkovitega in dolgotrajnega protitumorskega odziva. Prispevek obravnava zgodovinski razvoj imunoterapije, cikel rak–imunost in vlogo tumorskega mikrookolja pri uspešnosti zdravljenja. Poseben poudarek je namenjen sodobnim terapevtskim modalitetam, vključno z zaviralci imunskih kontrolnih točk, adoptivnimi celičnimi terapijami, terapevtskimi cepivi, onkolitičnimi virusi in citokini, ter njihovim prednostim in omejitvam. Kljub izjemnim kliničnim uspehom pri zdravljenju ostaja učinkovitost omejena na podskupino bolnikov, predvsem zaradi imunosupresivnega mikrookolja in mehanizmov rezistence. Prihodnji razvoj imunoterapije temelji na kombiniranih in personaliziranih pristopih, izboljšani dostavi imunomodulatorjev ter boljši selekciji bolnikov na podlagi bioloških označevalcev.

KLJUČNE BESEDE:

imunoterapija raka, personalizirana onkologija, tumorsko mikrookolje, zaviralci imunskih kontrolnih točk

ABSTRACT

Cancer immunotherapy has emerged as a central pillar of modern oncology, complementing surgery, chemotherapy and radiotherapy. It is based on activating or modulating the immune system to generate effective and durable antitumor responses. This article reviews the historical foundations of immunotherapy, the cancer–immunity cycle and the critical role of the tumor microenvironment in shaping therapeutic efficacy. Major immunotherapeutic modalities are discussed, including immune checkpoint inhibitors, adoptive cell therapies, cancer vaccines, oncolytic viruses and cytokine-based treatments, with an emphasis on their mechanisms of action, clinical benefits and limitations. Despite remarkable and often durable responses in selected patients, the overall response rate remains limited, largely due to immunosuppressive tumor microenvironments and mechanisms of primary or acquired re-



sistance. Future advances in cancer immunotherapy are expected to rely on rational combination strategies, targeted delivery of immune modulators and increasingly personalised approaches guided by predictive biomarkers, host immunity and tumor-specific characteristics.

KEY WORDS:

cancer immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, personalised oncology, tumor microenvironment

področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja številne maligne bolezni še vedno nimajo zadovoljivih terapevtskih možnosti, kar spodbuja razvoj novih pristopov zdravljenja. Med najučinkovitejšimi sodobnimi pristopi je imunoterapija raka, ki temelji na modulaciji imunskega sistema ali uporabi imunskih celic za zaviranje rasti in napredovanja tumorjev. Temelji na sposobnosti imunskega sistema, da prepozna in uniči maligne celice, pri čemer lahko pri delu bolnikov doseže dolgotrajne, včasih tudi trajne remisije. V nasprotju s klasičnimi pristopi, ki delujejo neposredno na tumorske celice, imunoterapija učinkuje posredno prek aktivacije ali ponovne vzpostavitve protitumorskega imunskega odziva (2).

Imunski sistem ima ključno vlogo v procesu imunskega nadzora razvoja raka, saj se celice prirojenega in pridobljenega imunskega sistema infiltrirajo v tumorsko mikrookolje (TME) in vplivajo na potek bolezni (3). Prirojeni imunski sistem vključuje celice naravne ubijalke (NK), eozinofilce, bazofilce ter fagocitne celice, kot so mastociti, nevtrofilci, monociti, makrofagi in dendritične celice (DC), ki tumorsko rast zavirajo z neposrednim uničevanjem tumorskih celic ali s sprožitvijo pridobljenega imunskega odziva. Pridobljeni imunski sistem temelji predvsem na limfocitih B in T; limfociti B so ključni za humoralni, limfociti T pa za celično posredovani imunski odziv (4, 5). Tumorske celice razvijejo številne mehanizme izmikavanja imunskemu nadzoru, vključno z zmanjšano izraženoštvjo tumorskih antigenov, povečano izraženoštvjo zaviralnih imunskih kontrolnih točk, rekrutacijo imunosupresivnih celic, kot so regulatorni limfociti T (Treg) in mieloidne supresorske celice (MDSC), ter tvorbo presnovkov, ki zavirajo delovanje imunskih celic v TME (6, 7).

Za začetnika sodobne imunoterapije raka velja William B. Coley, ki je leta 1891 sistematično poskušal uporabiti imunski sistem za zdravljenje raka. Po opažanju regresije sarkomov pri bolnikih po hudih bakterijskih okužbah je razvil terapijo z zmesmi bakterij *Streptococcus pyogenes* in *Serratia marcescens* (8). Sprva je uporabljal žive bakterije, vendar so zaradi sepse nekateri bolniki umrli, zato je kasneje uvedel

toplotno inaktivirane bakterije, s čimer je zmanjšal tveganje ob ohranjenem imunostimulativnem učinku (9). Coleyjevi toksini so bili komercialno dostopni med letoma 1899 in 1951; retrospektivne analize poročajo o regresiji pri približno 60 % neoperabilnih sarkomov. Kljub temu so bili leta 1962 opuščeni zaradi pomanjkanja standardiziranih kliničnih študij, nejasnih mehanizmov delovanja ter vzpona radioterapije in kemoterapije (10). V šestdesetih in sedemdesetih letih 20. stoletja se je imunoterapija razvijala predvsem z uporabo bakterijskih pripravkov, kot je *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), z namenom nespecifične stimulacije imunskega sistema (11). Nadaljnji razvoj molekularne biologije, imunologije in rekombinantnih tehnologij je omogočil bolj ciljno usmerjene pristope. Ključno je bilo razumevanje imunske tolerance in odkritje imunskih kontrolnih točk, ki uravnavajo aktivacijo limfocitov T. V zadnjih petnajstih letih je imunoterapija, zlasti zaviralci imunskih kontrolnih točk, postala pomemben steber onkološkega zdravljenja (12). V zadnjem desetletju sta Evropska agencija za zdravila (EMA) in Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) odobrila številne imunoterapije, ki so izboljšale preživetje bolnikov. Kljub temu odziv ostaja omejen na del bolnikov, pojavijo se lahko imunsko pogojeni neželeni učinki, odpornost na zdravljenje in velika medosebna variabilnost odziva pa predstavljajo pomembne izzive. Odsotnost zanesljivih napovednih bioloških označevalcev dodatno otežuje izbiro bolnikov. Kljub tem omejitvam imunoterapija predstavlja edinstven pristop, saj z modulacijo imunskega sistema ustvarja posreden selekcijski pritisk na tumor (3, 7, 12). Protitumorski imunski odziv je namreč adaptiven, kar verjetno prispeva k dolgoročnim kliničnim koristim pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje. Razumevanje interakcij med tumorjem in imunskim sistemom, zlasti v okviru TME, je zato ključno za nadaljnji razvoj imunoterapije.

KLJUČNA SPOROČILA

- Imunoterapija je postala četrti temeljni steber zdravljenja raka, saj omogoča dolgotrajne in včasih trajne klinične odzive pri določenih skupinah bolnikov.
- Učinkovitost imunoterapije je močno odvisna od tumorskega mikrookolja, ki pogosto omejuje protitumorski imunski odziv in prispeva k odpornosti na zdravljenje.
- Zaviralci imunskih kontrolnih točk so prinesli največji klinični preboj, vendar trajen odziv doseže le manjšina bolnikov, ob prisotnih tveganjih za imunsko pogojene neželene učinke.

2 CIKEL RAK-IMUNOST IN TUMORSKO MIKROOKOLJE

Cikel rak–imunost predstavlja temeljni koncept razumevanja protitumorskega imunskega odziva. Vključuje sproščanje tumorskih antigenov ob odmiranju tumorskih celic, njihovo predstavitev preko antigen-predstavitvenih celic (APC), zlasti DC, aktivacijo in proliferacijo tumorsko specifičnih limfocitov T v sekundarnih limfatičnih organih ter njihovo migracijo v tumorsko tkivo, kjer prepoznajo in uničijo tumorske celice. Proces je ciklični in samoojačevalen, saj uničenje tumorskih celic vodi do sproščanja novih antigenov, ki ponovno vstopijo v cikel. Vsaka stopnja lahko predstavlja omejujoč dejavnik, zato sodobne imunoterapije ciljajo posamezne faze cikla z namenom ponovne vzpostavitve učinkovitega imunskega odziva (13). Učinkovitost tega cikla je tesno odvisna od lastnosti TME, ki predstavlja kompleksno in dinamično mrežo tumorskih, imunskih, stromalnih in endoteljskih celic ter zunajceličnega matriksa. Poleg tumorskih celic pomemben delež predstavljajo fibroblasti ter mieloidne celice, zlasti s tumorji povezani povezani makrofagi (TAM) in MDSC, ki lahko skupaj predstavljajo skoraj polovico vseh celic v trdnih tumorjih. Sestava in funkcionalno stanje TME odločilno vplivata na izid imunskega odziva in učinkovitost imunoterapije.

Protitumorski imunski odziv v TME temelji predvsem na aktivnosti citotoksičnih limfocitov T z označevalcem pripadnosti 8 (angl. *cluster of differentiation*, CD8+), celic T pomagalk CD4+ tipa Th1, celic NK, DC ter makrofagov s protitumorskim fenotipom M1. Limfociti T CD8+ po prepoznavi antigenov v kontekstu kompleksa poglobitve tkivne skladnosti I (MHC I) neposredno uničujejo tumorske celice s sproščanjem perforina in grancimov ter z indukcijo apoptoze, hkrati pa z izločanjem interferona- γ (IFN- γ) krepijo vnetno protitumorsko okolje. Ključno vlogo pri iniciaciji tega odziva ima podtip DC – cDC1, ki je specializiran za navzkrižno predstavitev antigenov. Celice NK dopolnjujejo pridobljeni odziv z od antigena neodvisnim prepoznavanjem tumorskih celic ter z izločanjem IFN- γ aktivirajo dodatne efektorske mehanizme. Makrofagi M1 delujejo protitumorsko z izločanjem vnetnih citokinov, produkcijo reaktivnih vrst in fagocitozo ter podpirajo T-celični odziv (3, 13).

Nasprotno pa v večini trdnih tumorjev prevladuje imunosupresivno mikrookolje, v katerem dominirajo M2-podobni TAM, Treg, MDSC ter s tumorji povezani fibroblasti. Te celice zavirajo protitumorsko imunost z izločanjem imunosu-

presivnih citokinov, kot sta interleukin-10 (IL-10) in transformirajoči rastni dejavnik- β (TGF- β), z izražanjem ligandov imunskih kontrolnih točk ter z ustvarjanjem presnovnih in fizičnih ovir, ki omejujejo infiltracijo in delovanje efektorskih imunskih celic. Takšno okolje pomembno prispeva k omejeni učinkovitosti imunoterapije in razvoju odpornosti (13). V grobem lahko tumorje delimo na imunološko »vroče« (infiltrirane z levkociti, predvsem z limfociti T) in »hladne« (odsotnost limfocitov T). Ta koncept je uporaben, vendar poenostavljen, saj sodobnejši pristopi poudarjajo prostorsko razporeditev imunskih celic in njihovo funkcionalno stanje. Na podlagi te porazdelitve lahko namreč ločimo tri osnovne imunotipe tumorjev: (i) imunsko vnete, (ii) imunsko izključene in (iii) imunsko osiromašene. Ti fenotipi niso statični in se lahko spreminjajo med napredovanjem bolezni ali pod vplivom zdravljenja. Medtem ko so imunsko vneti tumorji praviloma bolj odzivni na imunoterapijo, imajo imunsko izključeni in osiromašeni tumorji pogosto omejen odziv, kar poudarja pomen strategij za preoblikovanje TME in izboljšanje infiltracije efektorskih celic (13).

3 RAZLIČNI TIPI IMUNOTERAPIJE RAKA

Imunoterapija raka obsega več strategij zdravljenja, ki posegajo v različne faze cikla rak–imunost in delujejo preko različnih bioloških mehanizmov. Med najpomembnejše sodijo cepiva proti raku, citokinska terapija, adoptivne celične terapije, onkolitični virusi (preglednica 1) ter protitelesa, vključno z monoklonskimi in bispecifičnimi protitelesi (preglednica 2) in zaviralci imunskih kontrolnih točk (preglednica 3). Kljub razlikam v mehanizmu delovanja, klinični učinkovitosti in stopnji odobritve vsi pristopi temeljijo na sprožitvi, okrepitvi ali ponovni vzpostavitvi bolnikovega protitumorskega imunskega odziva.

3.1 CEPIVA PROTI RAKU

Cepiva proti raku predstavljajo obliko aktivne imunoterapije, katere cilj je spodbuditi imunski sistem k prepoznavi in uničevanju tumorskih celic. Ločimo preventivna in terapevtska cepiva. Preventivna cepiva preprečujejo nastanek raka z zaščito pred onkogenimi virusi, pri čemer sta klinično najpomembnejši cepivo proti humanemu papiloma virusu in cepivo proti hepatitisu B, ki zmanjšujeta pojavnost anogenitalnih, orofaringealnih ter hepatocelularnega karcinoma.



Ta cepiva imajo odobritev FDA in EMA, vendar ne sodijo med terapevtska cepiva v ožjem smislu. Terapevtska cepiva so namenjena zdravljenju že obstoječega raka in delujejo z indukcijo imunskega odziva proti tumorskim antigenom (14). Ključno vlogo imajo DC kot najpomembnejše APC. Pri cepivih na osnovi DC se izolirajo bolnikove lastne DC, obremenijo *ex vivo* s tumorskimi antigeni in ponovno vnesejo v bolnika z namenom aktivacije tumorsko specifičnih limfocitov T (15). Klinično najbolj znan primer je sipuleucel-T, ki sta ga FDA in EMA odobrila za zdravljenje napredovalega raka prostate (16). Kljub visoki specifičnosti in ugodnemu varnostnemu profilu se terapevtska cepiva soočajo z izzivi, kot so težavno odkrivanje tumorsko specifičnih neoantigenov, omejena dostava v TME in pogosto nezadostna imunogenost. Razvijajo se pristopi cepiv *in situ*, ki zahtevajo natančno dostavo v TME z uporabo sodobnih tehnologij, kot so lipidni in polimerni nanodelci ter hidrogeli. Kombinacije z zaviralci imunskih kontrolnih točk ali onkolitičnimi virusi lahko povečajo infiltracijo imunskih celic in preoblikujejo tumorje v bolj odziven, imunološko »vroč« fenotip.

3.2 CITOKINSKA IMUNOTERAPIJA

Citokini so signalne molekule, ki uravnavajo komunikacijo med celicami in omogočajo koordiniran imunski odziv. Kot terapevtska sredstva predstavljajo eno prvih oblik imunoterapije raka (17). Klinično najpomembnejša sta IL-2 in IFN- α . IFN- α , odobren leta 1986 za zdravljenje dlakastocelične levkemije, deluje z zaviranjem proliferacije tumorskih celic, indukcijo apoptoze in imunomodulacijo ter se je uporabljal tudi pri drugih malignomih (18). Visokoodmerni IL-2, ki poveča citotoksično aktivnost limfocitov T CD8+ in celic NK, pa je bil odobren za zdravljenje metastatskega raka ledvic in melanoma (18). Uporaba citokinov je omejena zaradi kratke razpolovne dobe, izrazitih sistemskih neželenih učinkov in ozkega terapevtskega okna, zato jih danes pogosto nadomeščajo ali dopolnjujejo novejši pristopi. Raziskujejo se tudi terapije na osnovi s citokini induciranih celic ubijalk, zlasti v kombinaciji s kemoterapijo (17, 18).

3.3 ADOPTIVNE CELIČNE TERAPIJE

Adoptivne celične terapije so visoko personaliziran pristop, pri katerem se bolnikove imunske celice izolirajo, aktivirajo, razširijo ali gensko spremenijo ter ponovno infundirajo v bolnika (19). Največji klinični preboj so dosegle terapije z gensko spremenjenimi limfociti T, ki izražajo himerni antigeni receptor (CAR-T) (20), saj omogočajo prepoznavanje tumorskih antigenov neodvisno od MHC. Zdravljenje s

CAR-T je zelo učinkovito pri hematoloških malignomih, kot so akutna limfoblastna levkemija, ne-Hodgkinovi limfomi in diseminirani plazmocitom. Njihova uporaba pri trdnih tumorjih ostaja omejena zaradi heterogenosti tumorjev, slabše infiltracije in obstojnosti celic v TME ter imunosupresije. Dodatne omejitve vključujejo zahteven proizvodni proces in omejeno razpoložljivost bolnikovih celic. Zdravljenje s CAR-T je povezano tudi s hudimi neželenimi učinki, kot sta sindrom sproščanja citokinov in nevtotoksičnost, kar zahteva skrbno spremljanje (21, 22). Med adoptivne T-celične terapije prištevamo tudi lifileucel za zdravljenje metastatskega melanoma, ki sicer temelji na limfocitih T, izoliranih neposredno iz bolnikovega tumorja. Ti za razliko od celic CAR-T niso gensko spremenjeni in so sposobni prepoznavati različne tumorske antigene (23).

3.4 ONKOLITIČNI VIRUSI

Onkolitični virusi so naravni ali gensko modificirani virusi, ki selektivno okužijo tumorske celice, se v njih razmnožujejo in povzročijo njihovo lizo ter imunogeno celično smrt (24). S tem sproščajo tumorske antigene in spodbujajo lokalni ter sistemski protitumorski imunski odziv. Leta 2015 je FDA odobrila talimogen laherparepvec (T-VEC), prvi onkolitični virus za zdravljenje neresektabilnega metastatskega melanoma; odobren je tudi v EU (25). Leta 2021 so na Japonskem odobrili tudi tesorparepvec za zdravljenje gliomov (26). Prednost onkolitičnih virusov je dvojni mehanizem delovanja, vendar njihovo učinkovitost omejujejo težave pri sistemski dostavi, omejena porazdelitev v tumorskem tkivu in protivirusni odziv gostitelja. Zato se pogosto uporabljajo v kombinaciji z drugimi imunoterapijami, zlasti z zaviralci imunskih kontrolnih točk (27).

3.5 MONOKLONSKA IN BISPECIFIČNA PROTITELESA

Monoklonska protitelesa so ena najbolj uveljavljenih oblik imunoterapije. Vežejo se na tumorske antigene ali tarče na imunskih celicah ter aktivirajo efektorske mehanizme, kot sta od protiteles odvisna celična citotoksičnost in aktivacija komplementa, kar vodi v uničenje tumorskih celic. Ciljajo lahko različne tarče, kot so površinske molekule CD20 in CD19, receptor za humani epidermalni rastni dejavnik 2 (HER2) ali vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF) oziroma njegov receptor (VEGFR), in se uporabljajo samostojno ali v kombinaciji z drugimi terapijami (14, 28). Bispecifična protitelesa hkrati vežejo tumorski antigen in

Preglednica 1: Pregled nekaterih imunoterapij, odobrenih s strani EMA in/ali FDA za zdravljenje raka.

Table 1: Overview of certain FDA- and/or EMA-approved immunotherapies for treatment of cancer.

Zdravilna učinkovina / terapija	Tip imunoterapije	Mehanizem/tarča	Odobritev (EMA/FDA) ^a	Indikacije
Oslabljeni Calmette-Guérinov bacil	terapevtsko cepivo	nepatogena oblika <i>Mycobacterium bovis</i>	EMA/FDA	mišično neinvazivni karcinom mehurja
Sipuleucel-T	somatsko-celična terapija, cepivo na osnovi DC	aktivacija perifernih mononuklearnih krvnih celic s PAP-GM-CSF	EMA/FDA	metastatski, na kastracijo odporen rak prostate
IL-2	citokini	aktivacija imunskih celic	EMA/FDA	metastatski RCC, mM
IFN-α	citokini	aktivacija imunskih celic	EMA/FDA	dlakastocelična levkemija, HCC, mM, RCC
Tisagenlecleucel	CAR-T	CD19	EMA/FDA	B-celična akutna limfoblastna levkemija, DLBCL
Aksicabtagen ciloleucel	CAR-T	CD19	EMA/FDA	DLBCL
Breksucabtagen autoleucel	CAR-T	CD19	EMA/FDA	limfom plaščnih celic
Lisocabtagen maraleucel	CAR-T	CD19	EMA/FDA	DLBCL
Idecabtagen vicleucel	CAR-T	BCMA	EMA/FDA	DP
Ciltacabtagen autoleucel	CAR-T	BCMA	EMA/FDA	DP
Lifileucel	avtologni limfociti T	različni tumorski antigeni	FDA	mM
Talimogen laherparepvec	onkolitični virus	indukcija lokalnega vnetja in lize tumorjev	EMA/FDA	mM

^aOdobritve do konca leta 2025; podatki so pridobljeni iz (12, 14) in spletnih strani EMA in FDA

BCMA – antigen B-celičnega dozorevanja; CAR-T – limfociti T, ki izražajo himerni antigenski receptor; CD19 – označevalec pripadnosti 19; DC – dendritične celice; DLBCL – difuzni velikocelični limfom B; DP – diseminirani plazmocitom; EMA – Evropska agencija za zdravila; FDA – Angleški vladni urad za zdravila in prehrano; HCC – hepatocelularni karcinom; IFN-α – interferon α; IL-2 – interleukin 2; mM – metastatski melanom; PAP-GM-CSF – prostatična kislina fosfataza granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajoči faktor; RCC – rak ledvičnih celic

efektorsko imunsko celico, najpogosteje limfocit T, ter omogočajo neposredno povezavo med njima in učinkovito citotoksičnost (29). Klinično uveljavljen primer je blinatumomab za zdravljenje določenih hematoloških rakov. Med monoklonska protitelesa sodijo tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki pa ne delujejo z neposrednim ciljanjem tumorskih celic, temveč z modulacijo signalnih poti, ki urav-

navajo aktivacijo limfocitov T. Usmerjeni so proti molekulam, kot so citotoksični limfocitni antigen-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CTLA-4), receptor programirane celične smrti 1 (angl. *programmed cell death receptor 1*, PD-1) in njegov ligand PD-L1, ter omogočajo okrepljen protitumorski imunski odziv (30). Zaradi njihovega kliničnega pomena so obravnavani v ločenem poglavju.

Preglednica 2: Pregled monoklonskih in bispecifičnih protiteles, odobrenih s strani EMA in/ali FDA za zdravljenje raka.

Table 2: Overview of FDA- and/or EMA-approved monoclonal and bispecific antibodies for treatment of cancer.

Zdravilna učinkovina / terapija	Tip imunoterapije	Mehanizem/tarča	Odobritev (EMA/FDA) ^a	Indikacije
Rituksimab	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	ne-Hodgkinov limfom, CLL
Obinutuzumab	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	CLL, FL
Ofatumumab	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	CLL
Ibritumomab tiuksetan	monoklonsko protitelo	CD20	EMA/FDA	ne-Hodgkinov limfom
Trastuzumab	monoklonsko protitelo	HER2	EMA/FDA	HER2-pozitiven rak dojk, rak želodca
Pertuzumab	monoklonsko protitelo	HER2	EMA/FDA	HER2-pozitiven rak dojk
Margetuksimab	monoklonsko protitelo	HER2	FDA	HER2-pozitiven rak dojk
Bevacizumab	monoklonsko protitelo	VEGF	EMA/FDA	mCRC, možganski tumorji, NSCLC, RCC
Ramucirumab	monoklonsko protitelo	VEGFR-2	EMA/FDA	napredovali ali metastatski rak želodca in adenokarcinoma gastroezofagealnega stika
Cetuksimab	monoklonsko protitelo	EGFR	EMA/FDA	NSCLC, napredovali SCC glave in vratu
Panitumumab	monoklonsko protitelo	EGFR	EMA/FDA	mCRC
Daratumumab	monoklonsko protitelo	CD38	EMA/FDA	DP
Isatuksimab	monoklonsko protitelo	CD38	EMA/FDA	DP
Blinatumomab	bispecifično protitelo	CD19 in CD3	EMA/FDA	relapsirajoča in recidivna B-celična akutna limfoblastna levkemija
Mosunetuzumab	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA/FDA	FL
Epcoritamab	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA/FDA	DLBCL, FL
Glofitamab	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA/FDA	DLBCL
Teclistamab	bispecifično protitelo	BCMA in CD3	EMA/FDA	DP

Elranatamab	bispecifično protitelo	BCMA in CD3	EMA/FDA	DP
Talkvetamab	bispecifično protitelo	GPRC5D in CD3	FDA	DP
Odronekstamab	bispecifično protitelo	CD20 in CD3	EMA	DLBCL, FL
Linvoseltamab	bispecifično protitelo	BCMA in CD3	EMA/FDA	DP
Amivantamab	bispecifično protitelo	EGFR in cMET	EMA/FDA	NSCLC
Tebentafusp	bispecifično protitelo	CD19 in gp100	EMA/FDA	uvealni melanom
Tarlatamab	bispecifično protitelo	DLL3 in CD3	FDA	SCLC
Zanidatamab	bispecifično protitelo	HER2 in HER2	FDA	HER2-pozitivni raki
Zenocutuzumab	bispecifično protitelo	HER2 in HER3	FDA	NSCLC in rak trebušne slinavke
Catumaksomab	bispecifično protitelo	EpCAM in CD3	EMA	maligni ascites pri EpCAM-pozitivnih rakih

^aOdobritve do konca leta 2025; podatki so pridobljeni iz (14, 29) in spletnih strani EMA in FDA.

BCMA – antigen B-celičnega dozorevanja; CD – označevalec pripadnosti; CLL – kronična limfocitna levkemija; cMET – celični mezenhimsko-epitelijski tranzicijski dejavnik; DLBCL – difuzni velikocelični limfom B; DLL3 – delti podobni kanonični ligand Notch 3; DP – dissemination; EGFR – receptor za epidermalni rastni dejavnik; EMA – Evropska agencija za zdravila; EpCAM – epitelijska celična adhezijska molekula; FDA – Angleški vladni urad za zdravila in prehrano; FL – folikularni limfom; gp100 – glikoprotein 100 kDa; GPRC5D – z G-proteinom sklopljeni receptor C5D; HER – receptor za humani epidermalni rastni dejavnik; mCRC – metastatski kolorektalni rak; NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč; SCC – skvamoznocelični karcinom; VEGF – vaskularni endotelijski rastni dejavnik; VEGFR – receptor za vaskularni endotelijski rastni dejavnik.

4 ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki sodijo med monoklonska protitelesa, predstavljajo najpomembnejšo in klinično najbolj uveljavljeno skupino imunoterapij v sodobni onkologiji. Delujejo z blokado endogenih zaviralnih signalnih poti, ki fiziološko omejujejo aktivacijo limfocitov T in preprečujejo pretirano aktivacijo imunskega sistema. Najpomembnejše tarče so CTLA-4, PD-1 in njegov ligand PD-L1 (30, 31). Zaviranje teh poti odpravi zaviralne signale in omogoči močnejši ter dolgotrajnejši protitumorski imunski odziv. CTLA-4 deluje predvsem v zgodnjih fazah aktivacije limfocitov T v sekundarnih limfatičnih organih. Izražen je na aktiviranih limfocitih T, kjer tekmuje z receptorjem CD28 za

vezavo na kostimulacijska liganda CD80 in CD86 na APC. Medtem ko vezava CD28 posreduje aktivacijski signal, CTLA-4 prenaša zaviralni signal, ki omejuje proliferacijo limfocitov T. Zaviralci CTLA-4 blokirajo to interakcijo in s tem okrepijo aktivacijo limfocitov T ter protitumorski odziv (32). Druga ključna signalna os vključuje receptor PD-1 in njegova liganda PD-L1 ter PD-L2. PD-1 je izražen na aktiviranih limfocitih T, limfocitih B in celicah NK, medtem ko je PD-L1 pogosto nadizražen na tumorskih celicah in imunosupresivnih celicah v TME. Vezava PD-1 na PD-L1 povzroči funkcionalno izčrpanost limfocitov T in omogoča tumorskim celicam izmikanje imunskemu nadzoru. Zaviralci PD-1 ali PD-L1 prekinjejo to signalizacijo, obnovijo funkcijo limfocitov T in okrepijo protitumorski imunski odziv, predvsem v perifernih tkivih in TME (33, 34). Prvo klinično uveljavljeno protitelo iz te skupine je bil ipilimumab, zaviralec CTLA-4, ki je leta 2011 prejel odobritev za zdravljenje metastatskega me-

lanoma (35). Kmalu zatem so sledili zaviralci PD-1, kot sta nivolumab in pembrolizumab, ki sta bila odobrena za širok spekter trdnih in hematoloških malignomov. Kasneje so bili odobreni še dodatni zaviralci PD-1 (npr. cemiplimab) ter zaviralci PD-L1, vključno z atezolizumabom, durvalumabom in avelumabom, kar je pomembno razširilo terapevtske možnosti v onkologiji.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk se uporabljajo v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi imunoterapijami, kemoterapijo ali tarčnimi zdravili z namenom premagovanja primarne ali pridobljene odpornosti tumorjev (36). Njihova ključna prednost je sposobnost doseganja dolgotrajnih kliničnih odzivov in izboljšanja celokupnega preživetja pri delu bolnikov, kar je bilo pri številnih vrstah raka pred njihovo

uvvedbo redko. Kljub temu večina bolnikov ne doseže trajnega odziva, odpornost pa se pojavlja kot primarna ali pridobljena po začetnem izboljšanju. Pomemben omejujoč dejavnik predstavlja imunosupresivno TME, ki tudi po blokadi zaviralnih signalov pogosto ne omogoča zadostne aktivacije, infiltracije in funkcionalne vzdržnosti efektorskih limfocitov T. Odpornost je zato pogosto posledica neugodnega celičnega, citokinskega in presnovnega ravnovesja v TME, kar utemeljuje razvoj kombiniranih strategij za njegovo preoblikovanje v imunološko »vroč« fenotip. Pomembno omejitev predstavljajo imunsko pogojeni neželeni učinki, ki nastanejo zaradi porušjenja periferne tolerance. Blokada signalnih poti, kot sta PD-1 in CTLA-4, lahko povzroči nenadzorovano aktivacijo imunskega si-

Preglednica 3: Pregled zaviralcev imunskih kontrolnih točk, odobrenih s strani EMA in/ali FDA.

Table 3: Overview of FDA- and/or EMA-approved checkpoint inhibitors.

Zdravilo	Tip imunoterapije	Mehanizem/tarča	Odobritev (EMA/FDA) ^a	Indikacije
Ipilimumab	zaviralec kontrolne točke	CTLA-4	EMA/FDA	mM
Tremelimumab	zaviralec kontrolne točke	CTLA-4	EMA/FDA	neresektabilen HCC, metastatski NSCLC
Nivolumab	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	mM, NSCLC, RCC, HL, SCC glave in vratu
Pembrolizumab	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	mM, NSCLC, UC, HL, SCC glave in vratu
Cemiplimab	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	metastaski in napredovali SCC
Retifanlimab	zaviralec kontrolne točke	PD-1	EMA/FDA	mMCC, karcinom analnega kanala
Atezolizumab	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	EMA/FDA	UC, NSCLC, HCC
Durvalumab	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	EMA/FDA	UC, NSCLC
Avelumab	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	EMA/FDA	mMCC, UC, RCC
Cosibelimab	zaviralec kontrolne točke	PD-L1	FDA	SCC

^aOdobritve do konca leta 2025; podatki so pridobljeni iz (14) in spletnih strani EMA in FDA.

CTLA-4 – citotoksični limfocitni antigen-4; EMA – Evropska agencija za zdravila; FDA – Angleški vladni urad za zdravila in prehrano; HCC – hepatocelularni karcinom; HL – Hodgkinov limfom; mMCC – metastatski karcinom Merklvih celic; mM – metastatski melanom; NSCLC – nedrobnocelični rak pljuč; PD-1 – receptor programirane celične smrti 1; PD-L1 – ligand za receptor programirane celične smrti 1; RCC – rak ledvičnih celic; SCC – skvamoznocelični karcinom; UC – uroteljski karcinom.

stema in poškodbo zdravih tkiv. Neželjeni učinki prizadenejo kožo, prebavila, endokrini sistem, jetra in pljuča ter se klinično kažejo kot kolitis, hepatitis, pneumonitis, endokrinopatije ali kožni izpuščaji (37, 38). Kombinacije zaviralcev, kot sta nivolumab in ipilimumab, povečajo tveganje za hude neželene učinke zaradi okrepljene imunske aktivacije. Poseben izziv predstavlja njihova časovna nepredvidljivost, saj se lahko pojavijo zgodaj ali z večmesečnim zamikom. Gastrointestinalne toksičnosti se pogosto razvijejo v nekaj tednih, medtem ko se endokrini zapleti lahko pojavijo bistveno kasneje, kar zahteva dolgotrajno spremljanje bolnikov (39). Novejša opazovanja kažejo, da na učinkovitost zaviralcev imunskih kontrolnih točk vplivajo tudi sistemski dejavniki zunaj onkološkega okvira. Retrospektivne študije so pokazale povezavo med cepljenjem s cepivi mRNA proti SARS-CoV-2 in izboljšanim preživetjem bolnikov, verjetno zaradi povečane aktivacije imunskega sistema in infiltracije citotoksičnih limfocitov T (40). Nasprotno je uporaba širokospektralnih antibiotikov, ki povzročijo disbiozo črevesnega mikrobioma, povezana z zmanjšano učinkovitostjo teh terapij, kar poudarja vlogo mikrobiote pri modulaciji protitumorskega odziva (41). Negativen vpliv na izid zdravljenja so povezali tudi s sočasnim jemanjem zdravil, kot so benzodiazepini, kar odpira vprašanja farmakoloških interakcij pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci imunskih kontrolnih točk (42).

5 SKLEP

Sodobna imunoterapija je v zadnjih dveh desetletjih bistveno spremenila paradigmo zdravljenja raka ter pri delu bolnikov z napredovano boleznijo prvič omogočila dolgoročne remisije in funkcionalna ozdravljenja. Ključni preboj so prinesli zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so pokazali, da je protitumorski imunski odziv pogosto prisoten, vendar funkcionalno zavrt zaradi mehanizmov imunske tolerance in izčrpanosti. Kljub temu trajen klinični odziv doseže le manjšina bolnikov, kar odraža omejitve obstoječih pristopov, povezane s tipom tumorja, heterogenostjo TME, mikrobioto ter genetskimi in antigenskimi značilnostmi tumorja. Osrednji izziv ostaja TME, ki s hipoksijo, imunosupresivnimi citokini, presnovnimi omejitvami in prevlado imunosupresivnih celic zavira delovanje efektorskih limfocitov (12). Posledično monoterapija pogosto ni zadostna. Prihodnji razvoj imunoterapije temelji na racionalnih kombi-

nacijah, ki hkrati aktivirajo prirojeni imunski sistem, izboljšajo predstavitev antigenov in odstranijo zaviralne signale adaptivne imunosti. Obetavne so kombinacije zaviralcev imunskih kontrolnih točk z agonisti receptorjev prirojene imunosti, onkolitičnimi virusi, terapevtskimi cepivi ali citotoksičnimi konjugati, pa tudi pristopi za ciljno dostavo imunostimulatorjev v TME z uporabo nanodelcev, konjugatov s protitelesi ali gensko spremenjenih virusov, kar povečuje učinkovitost in zmanjšuje sistemsko toksičnost. Pomemben trend je tudi personalizacija imunoterapije. Napredek v tehnologijah »omik«, bioinformatiki in razumevanju tumorske heterogenosti omogoča identifikacijo neoantigenov, imunskih podpisov in napovednih bioloških označevalcev, ki bodo usmerjali izbiro zdravljenja (12). Poleg tumorskih značilnosti postajajo vse pomembnejši tudi sistemski dejavniki, kot so črevesna mikrobiota, sočasna zdravila in stanje imunskega sistema gostitelja. Imunoterapija se tako vse bolj umešča v okvir sistemske, integrativne in natančne onkologije.

6 LITERATURA

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. *Cancer statistics, 2025*. *CA Cancer J Clin*. 2025; 75(1):10–45.
2. Dillman RO. *Cancer immunotherapy*. *Cancer Biother Radiopharm*. 2011; 26(1):1–64.
3. 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(8):807–821.
4. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. *Natural innate and adaptive immunity to cancer*. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:235–271.
5. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. *Innate immune recognition of cancer*. *Annu Rev Immunol*. 2015; 33:445–474.
6. Chang CH, Qiu J, O'Sullivan J, Buck MD, Noguchi T, Curtis JD et al. *Metabolic Competition in the Tumor Microenvironment Is a Driver of Cancer Progression*. *Cell*. 2015; 162(6):1229–1241.
7. Liu C, Yang M, Zhang D, Chen M, Zhu D. *Clinical cancer immunotherapy: Current progress and prospects*. *Front Immunol*. 2022; 13:961805.
8. Coley WB. *The Treatment of Malignant Tumors by Repeated Inoculations of Erysipelas: With a Report of Ten Original Cases*. *Am J Med Sci*. 1893; 105(6):487.
9. Starnes, C. O. *Coley's toxins*. *Nature*. 1992; 360:23.
10. Wiemann B, Starnes CO. *Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective*. *Pharmacol Ther*. 1994; 64(3):529–564.
11. Herr HW, Morales A. *History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story*. *J Urol*. 2008; 179(1):53–56.
12. Zhang M, Liu C, Tu J, Tang M, Ashrafizadeh M, Nabavi N et al. *Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives*,



- current developments, and future directions. *Mol Cancer*. 2025; 24(1):136.
13. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 2023; 56(10):2188–2205.
 14. Bandara S, Raveendran S. Current Landscape and Future Directions in Cancer Immunotherapy: Therapies, Trials, and Challenges. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(5):821.
 15. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998; 392:245–252.
 16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:411–422.
 17. Zheng X, Wu Y, Bi J, Huang Y, Cheng Y, Li Y et al. The use of supercytokines, immunocytokines, engager cytokines, and other synthetic cytokines in immunotherapy. *Cell Mol Immunol*. 2022; 19(2):192–209.
 18. Berraondo P, Sanmamed MF, Ochoa MC, Etxeberria I, Aznar MA, Pérez-Gracia JL et al. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2019; 120(1):6–15.
 19. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015; 348:62–68.
 20. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365:725–733.
 21. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023; 20(6):359–371.
 22. Zhang P, Zhang G, Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2023; 16(1):97.
 23. Parums DV. Editorial: first regulatory approval for adoptive cell therapy with autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) – Lifileucel (Amtagvi). *Med Sci Monit*. 2024; 30:e944927.
 24. Ma R, Li Z, Chiocca EA, Caligiuri MA, Yu J. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy. *Trends Cancer*. 2023;9(2):122–139.
 25. Poh A. First oncolytic viral therapy for melanoma. *Cancer Discov*. 2016; 6(1):6.
 26. Todo T, Ito H, Ino Y, Ohtsu H, Ota Y, Shibahara J et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47Δ for residual or recurrent glioblastoma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28(8):1630–1639.
 27. Zheng M, Huang J, Tong A, Yang H. Oncolytic viruses for cancer therapy: barriers and recent advances. *Mol Ther Oncolytics*. 2019; 15:234–247.
 28. Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immun*. 2012; 12(1):14.
 29. Shui L, Wu D, Yang K, Sun C, Li Q, Yin R. Bispecific antibodies: unleashing a new era in oncology treatment. *Mol Cancer*. 2025; 24:212.
 30. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:252–264.
 31. Kubli SP, Berger T, Araujo DV, Siu LL, Mak TW. Beyond immune checkpoint blockade: emerging immunological strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20(12):899–919.
 32. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CJ, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994; 1(5):405–413.
 33. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11: 3887–3895.
 34. Dong H, Zhu G, Tamada K, Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999; 5:1365–1369.
 35. Ledford H. Melanoma drug wins US approval. *Nature*. 2011; 471:561.
 36. Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Combination of checkpoint inhibitors with other agents as a strategy to improve anti-cancer effect - a glimpse to the future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018; 27(7):569–572.
 37. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):158–168.
 38. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: A review. *Front Immunol*. 2023; 14:1167975.
 39. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy—immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(4):195–207.
 40. Grippin AJ, Marconi C, Copling S, Li N, Braun C, Woody C et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade. *Nature*. 2025; 647(8089):488–497.
 41. Elkrief A, Derosa L, Kroemer G, Zitvogel L, Routy B. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Ann Oncol*. 2019; 30:1572–1579.
 42. Montégut L, Rousseau A, Ungolo C, Derosa L, Fidelle M, Costa Silva CA et al. Benzodiazepines interfere with the efficacy of pembrolizumab-based cancer immunotherapy. Results of a nationwide cohort study including over 50,000 participants with advanced lung cancer. *Oncoimmunology*. 2025; 14(1):2528955.