

# Imunoterapija: Nova zdravila, drugačni sopojavi

## Immunotherapy: New drugs, different adverse events

Ovčariček Tanja

Korespondenca: Tanja Ovčariček, dr.med  
Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
E-mail: tovcaricek@onko-i.si  
Poslano / Received: 04.04.2018  
Sprejeto / Accepted: 18.04.2018  
doi:10.25670/oi2018-003on

### IZVLEČEK

Imunoterapija je v zadnjih letih postala eden izmed pomembnih načinov sistemskega zdravljenja bolnikov z rakom. Priča smo bili različnim imunskim strategijam, med temi je tudi inhibicija kontrolnih točk. Zdravila proti CTLA-4, PD-1 in PD-L1 so protitelesa proti zaviralcem kontrolnih točk, ki lahko povišajo imunsko aktivnost proti rakavim celicam in tako ojačajo imunski odgovor proti raku. Večja uporaba teh zdravil pa je privedla do pojave posebne vrste imunsko pogojenih neželenih učinkov. Ti se najpogosteje izrazijo na koži, črevesju, žlezah z notranjim izločanjem, pljučih in mišično-skeletnem sistemu, lahko pa je prizadet kateri koli organ. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov je blagih do zmernih, v literaturi pa obstajajo poročila o hudih in življenje ogrožajočih. Pomembna je njihova zgodnja prepoznavna in zdravljenje, kakor tudi multidisciplinaren pristop, da preprečimo resne zaplete.

**Ključne besede:** imunoterapija, zaviralci kontrolnih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki

### ABSTRACT

*Over the past years, immunotherapy has become an important systemic treatment strategy for cancer patients. We have seen multiple different strategies, and checkpoint blockade is one them. Anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1), and programmed death-ligand 1 (PD-L1) are antibodies against checkpoint inhibitors that can increase immune activity against cancer, thus making the immune system stronger against cancer cells. However, the increasing use of these agents has exposed a discrete group of immune-related adverse events (irAEs). Skin, gut, endocrine, lung, and musculo-skeletal irAEs are the most common, although every organ can be affected. The majority of irAEs are mild to moderate in severity, however, serious and life-threatening irAEs are reported in literature. Early detection and treatment of irAEs is important, and a multidisciplinary approach is sometimes needed to prevent serious consequences.*

**Keywords:** immunotherapy, checkpoint inhibitors, immune-related adverse events

### UVOD

Do preboja v imunoterapiji raka je prišlo z razvojem imunoterapevtikov iz skupine zaviralcev kontrolnih točk (ZKT). Druge vrste imunoterapevtikov (interlevkini, interferon, vaccine) so pokazale nizko stopnjo učinkovitosti in se z izjemo interferona v klinični praksi niso uveljavile. Zaviralci kontrolnih točk so zdravila z nizko stopnjo toksičnosti, vendar pa lahko pride ob poznem prepoznavanju in zdravljenju imunsko pogojenih neželenih učinkov do resnih zapletov. Zato je izjemnega pomena, da bolnike o teh poučimo, prepoznati pa jih morajo tudi zdravniki, ki lahko s takšnim bolnikom pridejo v stik.

### ZAVIRALCI IMUNSKIH STIKAL

Tumorske celice imajo sposobnost utišanja našega imunskega sistema prek različnih mehanizmov. Kontrolne točke imunskega sistema skrbijo za pravilno aktivacijo oziroma inaktivacijo

imunskega sistema. Usklajenost teh procesov je ključnega pomena za ustrezno funkcijo imunskega sistema, torej uničenje tujih in prepoznavanje lastnih celic. Kontrolne točke na T-limfocitih, protein PD-1 (programmed cell death protein) in CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) so negativni regulatorji T-limfocitov. Po vezavi ligandov PD-L1 in B7.1 in 2, izraženih na tumorskih ali antigen predstavitevni celicah, ostajajo T-limfociti neaktivni. Tumorske celice tako z delovanjem na kontrolne točke »zaklenejo« imunski sistem in protitumorsko delovanje T-limfocitov.

Zaviralci kontrolnih točk (ZKT) so monoklonska protitelesa, ki na mestu kontrolnih točk zasedejo receptorje bodisi na limfocitih T (PD-1 ali CTLA4) ali se vežejo na ligande tumorskih celic (PD-L1) ter »odklenejo« zavrt imunski sistem.

Paleta ZKT se povečuje, tisti, ki so odobreni in se uporabljajo v rutinski klinični praksi v Sloveniji, so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1: V Sloveniji odobreni zaviralci kontrolnih točk (ZKT) in področja uporabe mMM (metastatski maligni melanom), mRCC (metastatski karcinom ledvičnih celic), mNSCLC (metastatski nedrobnocelični rak pljuč), PD-L1 ekspersija v odstotkih

Zdravilo (ime)	Indikacija
ipilimumab (Yervoy®)	mMM
nivolumab (Opdivo®)	mMM
	mRCC po predhodnem zdravljenju
pembrolizumab (Keytruda®)	mNSCLC po predhodni KT
	mMM
	1. linija mNSCLC (≥ 50 % PD-L1, brez EGFR/ALK)
	m + lokalno napredovali NSCLC (≥ 1 % PD-L1, po KT)
	klasični Hodgkinov limfom po standardnem zdravljenju

## IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Inhibitorna funkcija CTLA-4 in PD-1 ima v fizioloških pogojih pomembno vlogo za vzdrževanje selektivnosti imunskega sistema, saj mora prepoznati telesu lastne celice. Zaviralci kontrolnih točk pa ravnotežje nagnejo v smeri nespecifične aktivacije imunskega odgovora. Tako pride ob zdravljenju z ZKT do imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so pravzaprav posledica njihovega želenega terapevtskega učinka.

Zaviralec CTLA-4 (ipilimumab) je povezan z več neželenimi učinki v primerjavi s PD-1 in PD-L1 ZKT, saj ima prijemališče bolj zgodaj v imunskem ciklusu, tj. na nivoju aktivacije T-limfocitov v bezgavkah, medtem ko PD-1/PD-L1 ZKT delujejo kasneje v ciklusu, na nivoju efektorske funkcije T-limfocitov v tumorju. Imunsko pogojeni neželeni učinki katere koli stopnje se pri ipilimumabu pojavijo pri manj kot 75 % zdravljenih bolnikov (1, 2), medtem ko se pri anti-PD-1/PD-L1 pojavijo pri manj kot 30 % (1). Hujši neželeni učinki (gradus 3 in več) so opisani pri okoli 20 do 30 % bolnikov, zdravljenih z ipilimumabom (1, 2) in manj kot 10 % zdravljenih z anti-PD-1/PD-L1 (5).

Neželeni učinki se lahko izrazijo na katerem koli organu, najpogosteje pa so prizadeti koža, črevo in jetra, pljuča, žleze z notranjim izločanjem in mišično-skeletni sistem. Po drugi strani so kardiovaskularni, hematološki, ledvični in oftalmološki zapleti redki (1).

Glede na stopnjo so večinoma blagi do zmerni, vendar so možni tudi hudi in pojav smrtno ogrožajočih imunskih neželenih učinkov (hud kolitis, pnevmonitis, encefalitis, toksična epidermalna nekroliza, miokarditis in avtoimuni diabetes melitus z diabetično ketoacidozo). V literaturi poročajo o teh pri 1 do 2 % bolnikov, zdravljenih z ipilimumabom in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s PD-1/L-1 ZKT (1, 2, 5).

V primerjavi s kemoterapijo, kjer so neželeni učinki izraženi hitro

po prejemu terapije, imunsko pogojeni neželeni učinki nastopijo kasneje, običajno v nekaj tednih do mesecih po začetku zdravljenja z ZKT in trajajo dlje časa. Opisani so tudi primeri nastopa le teh po letu dni po zaključnem zdravljenju z imunoterapijo (3).

Učinkovito zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov temelji na zgodnjem prepoznavanju, kar omogoča zgodnje zdravljenje z imunosupresivi (kortikosteroidi) ali imunomodulatorji (infiximab, mikofenolna kislina, takrolimus), ko je to potrebno. Zdravljenje z imunosupresivi/imunomodulatorji je običajno podaljšano (6 tednov), potrebno je previdno in postopno zniževanje kortikosteroidov. Po presoji lečečega onkologa se glede na stopnjo neželenih učinkov zdravljenje z ZKT lahko nadaljuje ali začasno ali trajno prekine.

Bolnike moramo pred uvedbo zdravljenja natančno poučiti o možnih neželenih učinkih in ukrepih v primeru le teh. Pomembno vlogo pa imajo tudi bolnikov izbrani zdravnik, kot tudi vsi zdravniki, ki lahko pridejo s takšnim bolnikom v stik.

Pri zdravljenju imunsko pogojenih neželenih učinkov je izrednega pomena tudi multidisciplinarna obravnava in vključitev zdravnikov specialistov različnih specialnosti interne medicine (gastroenterolog, revmatolog, nefrolog, revmatolog idr.) in po potrebi tudi drugih specialnosti (oftalmolog, dermatolog, nevrolog).

## POGOSTEJŠI IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

### 1. Dermatološki neželeni učinki

Koža je najpogosteje prizadeti organ pri zdravljenju z ZKT (ipilimumab okoli 40 %, anti-PD-1/PD-L1 34 %) (3). Najpogostejši neželeni učinki na koži so makulopapulozni izpuščaji in srbečica, ekcematozni in bulozni dermatitis ter psoriaza so redkejši, vitiligo pa je pogostejši pri bolnikih z melanomom (1, 2, 3). Pojav je običajno v prvih tednih po uvedbi zdravljenja, lahko pa nastopi tudi kasneje. Večina dermatoloških neželenih učinkov je blagih do zmernih, seveda pa je treba prepoznati tudi morebitne življenjske ogrožajoče zaplete, kot so Stevens-Johnsonov sindrom in DRESS (akutna generalizirana pustulozna reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi), ki zahtevata tudi vključitev dermatologa.

Večino blažjih do zmernih dermatoloških neželenih učinkov zdravimo s peroralnimi antihistaminiki in kortikosteroidnimi mazili. V primeru hujših kožnih zapletov (makulopapulozni izpuščaji, ki prizadene več kot 30 % telesne površine - gradus 3) pa so potrebni sistemski kortikosteroidi v visokih odmerkih (metilprednizolon 0,5 do 1 mg/kg). Nujna napotitev k dermatologu je potrebna v primeru pojava mehurjev ali buloznih sprememb, ob pridruženih prizadetostih sluznic, ko izpuščaji prizadene več kot 30 % kože, in v primeru bolečih izpuščajev, potrebna je tudi uvedba visokih odmerkov kortikosteroidov (metilprednizolon 1 do 2 mg/kg) (1, 3).

### 2. Gastrointestinalni neželeni učinki: diareja, kolitis, avtoimuni hepatitis, pankreatitis

Diareja in kolitis so relativno pogosti neželeni učinek, pogosteje se pojavijo pri zdravljenju z ipilimumabom (27 do 54 % vseh stopenj) v primerjavi z anti-PD-1/PD-L1 protitelesi (20 %), kolitis pa pri 8 do 22 % (3).

O driski govorimo takrat, ko je število odvajanj tekočega blata povečano glede na bolnikovo normalno stanje. Ko se driski pridružijo simptomi, kot so krčevite bolečine v trebuhu, krvavitev ali sluz na blatu, pa je treba pomisliti na kolitis, vnetje črevesne sluznice.

Zelo pomembna je natančna anamneza, vključno s podatki o morebitni okužbi (vročina, potovalna anamneza). Sledita pregled krvne slike in blata na okultno krvavitev ter koprokultura. Radiološke in endoskopske preiskave so potrebne pri bolj izrazitih simptomih in takrat, ko vzrok simptomov ni jasen. CT-preiskava trebuha lahko pokaže zadebelitev črevesne sluznice ali hujše zaplete (npr. perforacija), z endoskopskimi preiskavami si lahko prikažemo morebitne ulceracije in opravimo biopsijo prizadete sluznice. Zdravljenje je odvisno od stopnje simptomov in je shematsko prikazano na sliki 1.

Imunsko pogojen hepatitis (pri okoli 5 do 10 % zdravljenih z ZKT) se pogosto kaže le z odstopanji v laboratorijskih izvidih (transaminaze in bilirubin). Če gre za neželene učinke hujše stopnje je pomembno sodelovanje gastroenterologa, uvedba kortikosteroidov ali mikofenolne kisline. Infliximab je v primeru hepatitisa kontraindiciran (1, 3, 4).

### 3. Endokrinopatije

Najpogostejši endokrini imunski neželeni učinki so akutni hipofizitis s hipopituitarizmom ter tiroiditis in hipotiroidizem, manj pogosti pa so primarna adrenalna insuficienca, hipoparatiroidizem in tip 1 diabetes melitus (1, 3).

Pred uvedbo zdravljenja z imunoterapijo je zato priporočena laboratorijska ocena ščitničnih hormonov (TSH, T3/4), včasih tudi adrenalne funkcije (jutranji ACTH in kortizol), določimo pa tudi vrednost glukoze in po potrebi Hb1Ac. Ščitnično funkcijo in vrednosti krvnega sladkorja je treba redno spremljati (1).

### Hipofizitis

Hipofizitis je bolj pogost ob zdravljenju z ipilimumabom (1 do 16

%) kot anti-PD-1/PD-L1. Pozorni moramo biti na simptome, kot sta glavobol in utrujenost, manj pogoste so motnje vida. Potrebna je določitev hormonov (centralni hipotiroidizem, centralna insuficienca adrenalne žleze, hipogonadotropni hipogonadizem) in MRI glave (1, 3, 6).

V obravnavo vključimo endokrinologa, če so navzoči simptomi, zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi, običajno je potrebno nadomeščanje hormonov doživljenjsko.

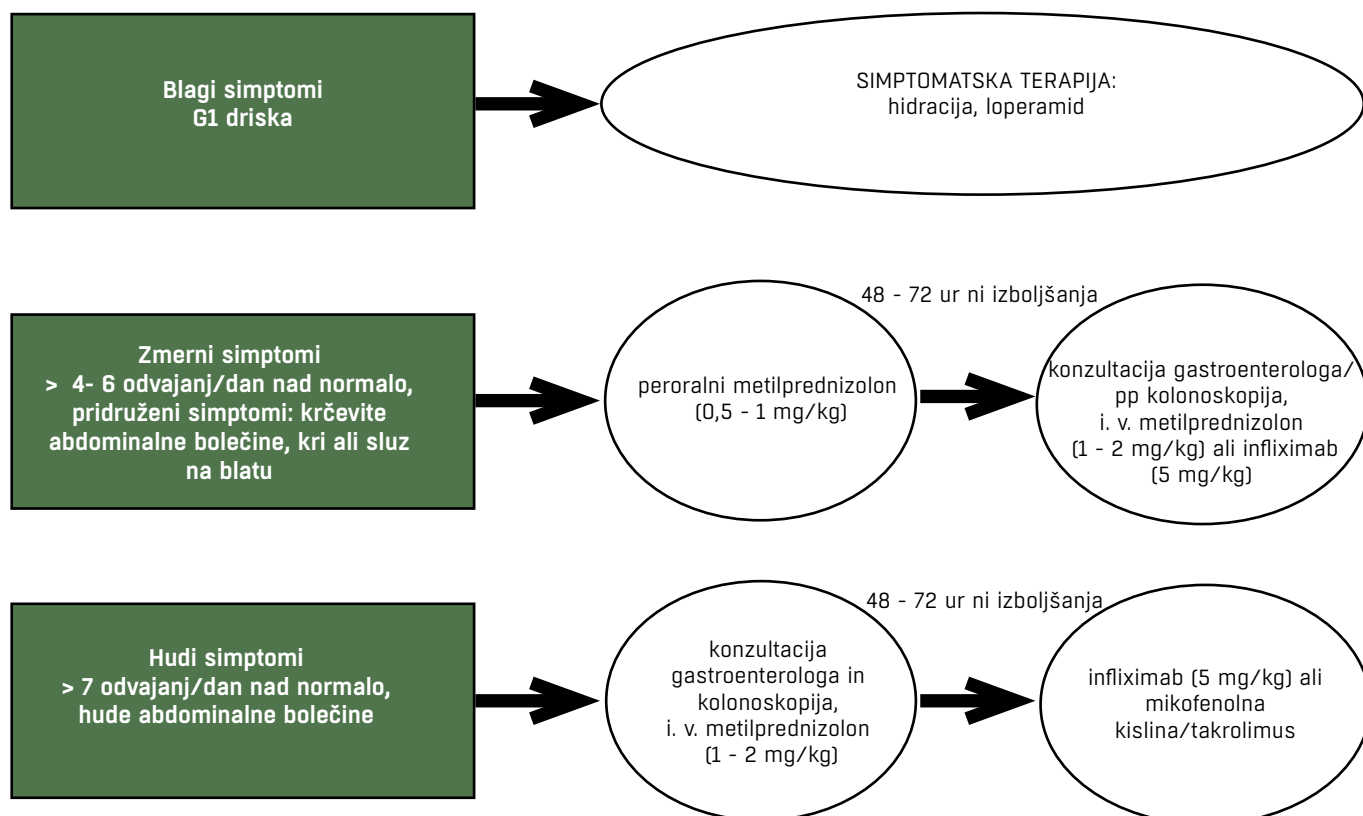
### Hipotiroidizem

Hipotiroidizem je pogostejši pri zdravljenju z anti-PD-1/PD-L1 kot ipilimumabom, nenormalno delovanje ščitnice je opisano pri 5 do 20 % bolnikov, zdravljenih z ZKT (1, 3, 6). Na hipotiroidizem pomislimo ob značilnih simptomih in tipičnih laboratorijskih preiskavah. Običajno zadostuje nadomeščanje hormonov, zdravljenje z imunosupresivi pa ni potrebno.

### 4. Pnevmonitis

Pnevmonitis pogosteje nastopi ob zdravljenju z anti-PD-1/PD-L1 kot ipilimumabom (3). Pnevmonitis ni pogost zaplet, nastopi pri okrog 5 % bolnikov, zdravljenih z ZKT, pri 1 do 2 % se razvije pnevmonitis težje stopnje (1, 3, 7). Kljub temu pa je prepoznavanje pomembno, saj predstavlja najpogostejši vzrok smrti zaradi neželenih učinkov ZKT. Običajno se pojavi nekoliko kasneje, nekaj mesecev po uvedbi zdravljenja z ZKT (3).

Na pnevmonitis pomislimo pri bolnikih z nenadno nastalo dispnejo, kašljem, vročino in respiratorno insuficienco. Takšen bolnik potrebuje hitro zdravniško obravnavo. Opraviti je treba RTG oziroma CT prsnega koša, laboratorijske preiskave in izključiti morebitno okužbo ali napredovanje osnovne bolezni. Včasih



Slika 1: Obravnavo bolnika z drisko/kolitizom, povzročeno z zaviralci kontrolnih točk. G (gradus); stopnja neželenega učinka po CTCAE različica 4.03 (common terminology criteria for adverse events).

je potrebna bronhoskopija za biopsijo in BAL, tudi za izključitev morebitne okužbe, zato ob sumu na pnevmonitis v obravnavo včasih vključimo tudi pulmologa (1, 3, 7) (Slika 2).

Najpomembnejše v zdravljenju pnevmonitisa je prekinitev zdravljenja z imunoterapevtiki in uvedba kortikosteroida ali po potrebi drugega imunomodulatorja (infliximab ali mikofenolna kislina), razmisliti je treba o empirični uvedbi antibiotika, zlasti, če morebitne okužbe ni mogoče zanesljivo izključiti. Razmisliti je treba tudi o profilaksi za pneumocystis j. s sulfametoksazol/trimetoprimom. Drugi možni zapleti na pljučih so redkejši, opisani so pojavi sarkoidoze in druge granulomatoze, plevralni izlivi in drugo (1, 3, 7) (Slika 2).

### 5. Mišično-skeletni/revmatološki neželeni učinki

Prepoznavna teh je zapletena, saj so simptomi, ki nakazujejo prizadetost mišično-skeletnega sistema, nespecifični in navzoči v splošni populaciji, lahko pa so tudi posledica bolezni same. Zato tudi ni poznana natančna incidenca pojavljanja le teh v povezavi z ZKT, blaga do zmerna mialgija ali artralgijska pa nastopi pri približno 2 do 12 % bolnikov. Zakasnelo prepoznavanje in zdravljenje lahko vodi do kroničnih okvar, ki zahtevajo dolgotrajno imunosupresivno oziroma imunomodulatorno zdravljenje.

Najpogosteje se pojavi inflamatorni oligo- ali poliartritis. Ta se lahko kaže kot: reaktivni artritis velikih sklepov s pogosto pridruženim konjunktivitisom in uveitisom, revmatoidnemu artritisu podoben poliartritis malih sklepov rok, oligo/poliartritis večjih sklepov s prizadetostjo tetiv in njihovih narastišč.

Zdravljenje blagih oblik je simptomatsko z analgetiki, v diagnostično obdelavo zlasti pri močneje izraženih simptomih vključimo revmatologa, v zdravljenju pa uporabljamo kortikosteroide ali druge imunomodulatorje. V pomoč so tudi slikovne preiskave, kot so RTG, UZ ali MRI prizadetega sklepa.

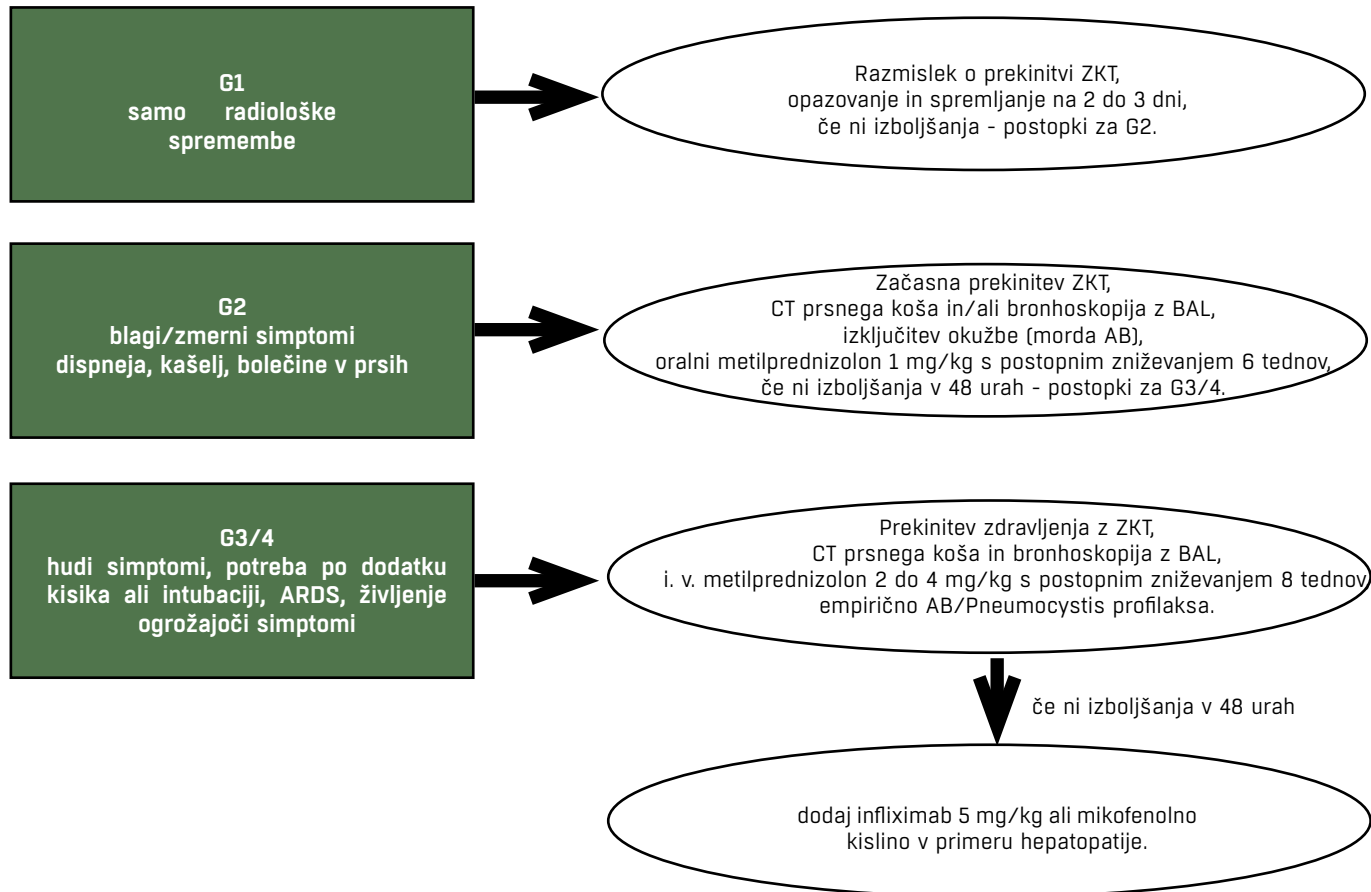
Ostali redkejši zapleti v tej kategoriji so inflamatorni miozitis, sindrom sicca, vaskulitis insistentni lupus eritematozus (1, 3).

### REDKI NEŽELENI UČINKI

Pri manj kot 1 % bolnikov, zdravljenih z ZKT, lahko pride do kardiovaskularnih zapletov, kot sta perikarditis/miokarditis, prav tako redki so nevrološki (polinevropatija, Guillan-Barrejev sindrom, encefalitis idr.) in renalni ter oftalmološki zapleti. Pri teh je izrednega pomena, da v obravnavo vključimo zdravnika specialista ustrezne stroke.

### ZAKLJUČEK

Zdravljenje z ZKT je povezano z nizko stopnjo toksičnosti, vendar pa je možna široka paleta avtoimunih neželenih učinkov na katerem koli organskem sistemu in katere koli stopnje. Bolniki in zdravniki morajo biti o možnem pojavu imunsko pogojenih neželenih učinkov poučeni, saj sta le tako možna pravočasna prepoznavna in zdravljenje ter s tem preprečitev hujših zapletov.



Slika 2: Obravnava bolnika s pnevmonitisom, povzročenim z zaviralci kontrolnih točk. G (gradus); stopnja neželenega učinka po CTCAE različica 4.03 (common terminology criteria for adverse events), ZKT: zaviralci kontrolnih točk, AB: antibiotik.

**LITERATURA**

1. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham III CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from Society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. *J Immunother Cancer* 2017; 5: 95. doi:10.1186/s40425-017-0300-z.
2. Bertrand A, Kostine M, Barnetche T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015; 13: 211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8.
3. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl\_4): iv119–iv142.
4. Kumar V, et al. Current diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 49. doi: 10.3389/fphar.2017.00049.
5. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 730. doi:10.3389/fphar.2017.00730.
6. Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MTP, Carroll PV. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction. *Clin Endocrinol* 2016; 85(33): 331–339.
7. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35: 7, 709–717.