

Zaviralci imunskih kontrolnih točk in imunsko pogojeni neželeni učinki

Immune checkpoint inhibitors and immune-related adverse events

Nežka Hribernik

Povzetek

Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk dokazano podaljša celokupno preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z različnimi vrstami raka. Število bolnikov, ki prejemajo to vrsto imunoterapije, strmo narašča tudi v Sloveniji. Zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povzročijo neželene učinke, imenovane imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema. Večinoma so blage do zmerne stopnje, lahko pa privedejo tudi do resnih in celo življenje ogrožajočih zapletov. Prizadet je lahko kateri koli organ. Ključno pri njihovi obravnavi ostaja večje ozaveščanje med kliniki različnih področij in bolniki ter njihovimi svojci, delitev kliničnih izkušenj in nove, dobro zasnovane klinične študije.

Ključne besede: sistemsko zdravljenje, imunoterapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk, imunsko pogojeni neželeni učinki.

1. Uvod

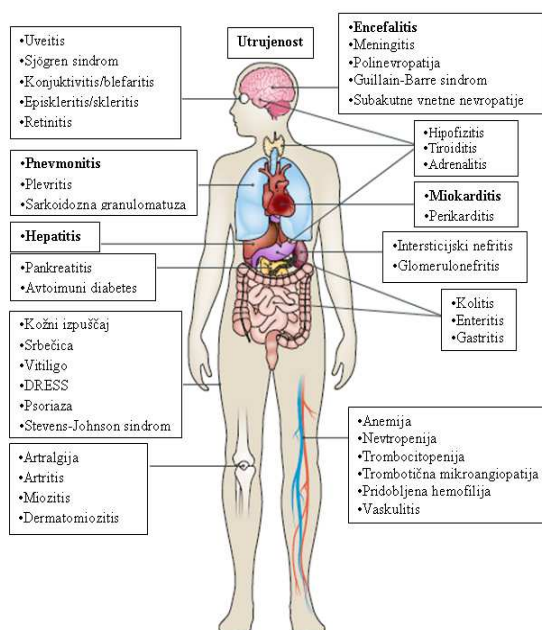
Eno izmed prelomnih odkritij na področju sistema onkološkega zdravljenja v zadnjih letih so zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT). Način delovanja je bistveno drugačen od delovanja citostatskega zdravljenja (kemoterapija), saj učinek dosežejo preko reaktivacije imunskega sistema, ki je zavrt zaradi raka. Tovrstno zdravljenje se je prvo izkazalo za učinkovito pri bolnikih z metastatskim melanomom, kjer je dokazano podaljšalo celokupno preživetje. Prva registracija za uporabo v klinični praksi je bila tako leta 2011 z anti-CTLA-4 protitelesom ipilimumabom v zdravljenju metastatskega malignega melanoma. Od takrat so se zvrstile številne klinične raziskave, ki so vodile v registracijo zdravljenja z imunoterapijo z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTL-4 protitelesi ali kombinacijo anti-PD-1 in anti-CTL-4 protiteles tudi pri napredovanih metastatskih rakah drugih področij. V letu 2018 je bila imunoterapija z anti PD-1 protitelesi prvič registrirana tudi v dopolnilnem zdravljenju, in sicer za kožni melanom stadija III. Z uvedbo imunoterapije se internisti onkologi v klinični praksi srečujemo z novo skupino neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU).

2. Mehanizem nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov

Tekom zdravljenja z ZIKT se poveča število T limfocitov (CD8+ celice), tako tumor-specifičnih, ki povzročijo proti-tumorski učinek, kot tudi avtoaktivnih T celic, ki lahko povzročijo avtoimunski odgovor. Ta avtoimunski odgovor imenujemo imunsko pogojen neželen učinek (ipNU). IpNU se bistveno razlikujejo od neželenih učinkov drugega specifičnega onkološkega sistema zdravljenja kot je kemoterapija, saj ob uporabi ZIKT običajno ne pričakujemo alopecije, slabosti in bruhanja, mielotoksičnosti, bolnik prav tako ni ogrožen zaradi možne febrilne nevtropenije.

Avtoreaktivne T celice lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok. Najpogosteje so prizadeti organi, ki so najbolj infiltrirani s T limfociti, kot sta koža in prebavni trakt. Drugi pogosteje prizadeti organi so še endokrine žleze, pljuča in jetra. Ostali so redkejši, vendar lahko zelo

resni in življenje ogrožujoči, kot na primer miokarditis in nevrolški ipNU. Slika 1 prikazuje najpogostejše ipNU.



Slika 1: Prikaz imunsko pogojenih neželenih učinkov po organskih sistemih. (povzeto po Martins F, et al. Nature Clinical Oncology Reviews, 2019)

3. Incidenca in kinetika imunsko pogojenih neželenih učinkov

V primerjavi s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili imajo bolniki ob imunoterapiji manj neželenih učinkov. Večina ipNU se pojavi med 6. in 12. tednom od začetka zdravljenja, čeprav strogega pravila ni in jih lahko pričakujemo kadarkoli. Lahko se razvijejo že nekaj dni po prvi infuziji, tekom mesecev prejemanja zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi po že zaključenem zdravljenju.

Imunotoksičnost je različna glede na vrsto protitelesa. Ob anti-CTLA-4 mono-imunoterapiji so ipNU načeloma pogostejši in višje stopnje v primerjavi z PD-(L)1 zaviralcem, predvsem pogostejša sta kolitis in hipofizitis. Najvišja pojavnost ipNU je prisotna pri kombinaciji ZIKT z anti-CTLA-4 in anti-PD-1, kjer je incidenca resnih ipNU stopnje 3 in 4 od 40% do 50%. Pojavnost ipNU ni odvisna le od vrste ZIKT, časa in režima prejemanja zdravljenja, ampak tudi od lastnosti posameznega bolnika ter vrste raka. Kadilci in bolniki s pridruženimi pljučnimi boleznimi so tako bolj ogroženi za pojav pnevmonitisa. Pri bolnikih z melanomom se pogosteje razvije vitiligo kot pri drugih rakah. Bolniki, ki že imajo avtoimuno bolezen so lahko bolj ogroženi za prehodno poslabšanje le-te in pojav ipNU na splošno. Avtoimuna bolezen ni več absolutna kontraindikacija za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo, vendar mora biti pred uvedbo ZIKT v stabilni fazi. Zdravljenje teh bolnikov je potrebno voditi v sodelovanju s subspecialisti drugih strok.

Čeprav je večina ipNU blage do zmerne stopnje, so možni tudi resni in občasno življenje ogrožajoči ipNU. V literaturi poročajo o 0,3% do 2% smrtnosti ob tej vrsti zdravljenja. Življenje ogrožujoči ipNU se ponavadi razvijejo zelo zgodaj tekom zdravljenja, običajno v prvih 40 dneh od uvedbe. Najvišja smrtnost je bila opisana pri bolnikih, ki so ob ZIKT razvili miokarditis, ki je sicer izjemno redek ipNU, smrtnost je bila kar 40%.

4. Obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale natančna priporočila za obvladovanje ipNU, ki so prosto dostopna na njihovih internetnih straneh. Smernice podajajo

jasna navodila glede možnih diferencialnih diagnoz (npr. okužba, progres raka, pljučna embolija,...), vrste priporočenih imunosupresivnih zdravil in trajanja zdravljenja.

Za učinkovito obvladovanje ipNU je v prvi vrsti potrebna zgodnja prepoznavna in čim prejšnje ustrezno zdravljenje. Pred odločitvijo o nadaljnji obravnavi določimo stopnjo neželenega učinka po CTCAE kriterijih. Zdravilo izbora so kortikosteroidi, odmerek in način vnosa sta odvisna od resnosti ipNU. Če je predvideno dolgotrajnejše zdravljenje s kortikosteroidi, je svetovana protimikrobna profilaksa proti pnevmocisti ter nadomeščanje kalcija in vitamina D. V primeru ipNU, ki so odporni na kortikosteroide, se uporablja druga imunosupresivna zdravila, kot so infliksimab, mikofenolat... Za uspešno obvladovanje resnejših ipNU je potrebno sodelovanje s sub-specialisti drugih strok, kot so gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi.

V primeru blagih in zmernih ipNU (stopnje 1 in 2) se v večini primerov z ZIKT lahko nadaljuje, pri resnih in življenje ogrožujočih (stopnje 3 in 4) pa je praviloma treba zdravljenje trajno prekiniti. Tabela 1 prikazuje osnovne principe obravnave ipNU glede na stopnjo NU.

St.	Obravnava	ZIKT	Vodenje
1	Podporna terapija Previdnost!	Nadaljujemo z ZIKT (izjeme: pnevmonitis/ nevo/ hemato/ kardio ipNU)	Ambulatno
2	KS Tako ali odloženo	Prekinemo z ZIKT (nadaljujemo, ko ipNU ≤ st.1)	Ambulantno Previdnost!
3	GK takoj +/- IMA p.p.	Prekinemo ali zaključimo z ZIKT	Hospitalno (izjeme: kožni irAE/ hepatitis)
4	GK takoj + IMA zgodaj tekom zdravljenja	Zaključimo z ZIKT	Hospitalno

Tabela 1: Splošni principi obravnave imunsko pogojenih neželenih učinkov. (povzeto po Puzanov I, et al. J Immunother Canc, 2017; L Spain. ESMO 2018)

5. Zaključek

Pri obravnavi onkoloških bolnikov se je v zadnjih letih odprlo novo področje systemskega zdravljenja z imunoterapijo, in sicer z ZIKT. Za doseganje koristi tega zdravljenja je izjemnega pomena pravočasna prepoznavna in uspešno obvladovanje ipNU. Ti lahko zaradi svoje raznolike klinične slike ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Več ozaveščenosti glede ipNU je potrebno s strani vseh nivojev medicinskih strok.

Literatura

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 36:1714-1768.
2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K, on behalf of the ESMO Guidelines Committee* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv119–iv142, 2017.

3. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95.
4. Postow MP, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
5. Teufel A, Zhan T, Härtel N, Bornschein J, Ebert MP, Schulte N. Management of immune related adverse events induced by immune checkpoint inhibition. *Cancer Lett*. 2019 Aug 1;456:80 -87.