

## Imunsko pogojeni neželeni učinki Immune-related adverse events

Nežka Hribernik, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Povzetek

Specifično sistemsko onkološko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk dokazano podaljša celokupno preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z različnimi vrstami raka. Število bolnikov, ki se zdravi s to vrsto imunoterapije, strmo narašča. Zaviralci imunskih nadzornih točk lahko povzročijo posebno vrsto neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije imunskega sistema. Lahko privedejo do resnih in celo življenje ogrožajočih zapletov, čeprav so v večini blage do zmerne stopnje. Prizadet je lahko kateri koli organ. Ključno pri njihovi obravnavi ostaja hitra prepoznavna, ustrezno zdravljenje in večje ozaveščanje med kliniki različnih področij in bolniki ter njihovimi svojci.

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

### Abstract

Specific systemic oncology treatment with immune checkpoint inhibitors has been proven to prolong overall survival and improve the quality of life of patients with various types of cancer. The number of patients being treated with this type of immunotherapy is increasing rapidly. Immune checkpoint inhibitors can cause a special type of side effects called immune-related side effects. These are the result of excessive activation of the immune system. They can lead to serious and life-threatening complications, although most are mild to moderate. Any organ can be affected. Rapid recognition, appropriate treatment and greater awareness among clinicians of various fields and patients and their relatives remain the key to their treatment.

**Keywords:** immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related side effect

## 1. Uvod

Na področju specifičnega sistema onkološkega zdravljenja je ena izmed pomembnejših načinov zdravljenja v zadnjih letih zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZIKT). Način delovanja je drugačen od delovanja citostatskega zdravljenja, saj se učinek doseže preko reaktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema, ki je zavrt zaradi raka. To zdravljenje se je prvo izkazalo za učinkovito pri bolnikih z metastatskim melanomom, kjer je dokazano podaljšalo celokupno preživetje. Prva registracija za uporabo ZIKT v klinični praksi je bila leta 2011, ko je bilo registrirano CTLA-4 protitelo ipilimumab za zdravljenje metastatskega malignega melanoma. Od takrat dalje je bilo pozitivnih veliko kliničnih raziskav, ki so vodile v registracijo zdravljenja z imunoterapijo s PD-1, PD-L1, CTL-4 protitelesi ali kombinacijo PD-1 in CTL-4 protiteles pri napredovalih metastatskih rakah drugih področij. V letu 2018 je bila imunoterapija s PD-1 protitelesi prvič registrirana tudi v dopolnilnem zdravljenju, in sicer za kožni melanom stadija III. Od takrat dalje je vedno več indikacij za dopolnilno zdravljenje z ZIKT. V klinični praksi se onkologi srečujemo z novo skupino neželenih učinkov ZIKT, 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 avtoreaktivnih T celic, ki lahko povzročijo avtoimunski odgovor. Ta avtoimunski odgovor imenujemo imunsko pogojen neželen učinek (ipNU), ki se bistveno razlikuje od neželenih učinkov drugega specifičnega onkološkega sistema zdravljenja, kot je kemoterapija.

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 endokrine žleze, pljuča in jetra. Ostali so redkejši, vendar so lahko zelo resni in življenje ogrožujoči.

### **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 prejetja zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi po zaključenem zdravljenju.

Vrsta stranskih učinkov 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 zaviralci, predvsem sta pogostejša 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 prejetja 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 podoben kožni stranski učinek kot pri drugih rakih. Bolniki, ki že imajo avtoimuno bolezen so bolj ogroženi za prehodno poslabšanje le-te in pojav ipNU na splošno. Avtoimuna bolezen ni absolutna kontraindikacija za odločitev o zdravljenju z imunoterapijo, vendar mora biti pred uvedbo ZIKT avtoimuna bolezen 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, opazovana 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 subspecialisti 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.

### **5. Zaključek**

Pri obravnavi onkoloških bolnikov je uporaba ZIKT del standardne klinične prakse. Za doseganje optimalne koristi tega zdravljenja je izjemnega pomena pravočasna prepoznavna in uspešno obvladovanje

ipNU. Ti lahko zaradi svoje raznolike klinične slike ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Večja ozaveženosti glede ipNU je potrebna na vseh nivojev medicinskih strok.

## Literatura

- 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.
- 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.
- Postow MP, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
- 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.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C,; ESMO Guidelines Committee.. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.