

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Asist. dr. Nežka Hribnik, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Specifično sistemsko onkološko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk dokazano podaljša preživetje in izboljša kakovost življenja bolnikov z različnimi vrstami raka. Število bolnikov, ki se zdravi s to vrsto imunoterapije, iz leta v leto strmo narašča. Ob uporabi zaviralcev imunskih nadzornih točk se lahko razvijejo neželeni učinki, imenovani imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema. V večini primerov so blage do zmerne stopnje, včasih pa privedejo do resnih in celo življenje ogrožajočih zapletov. Prizadet je lahko kateri koli organ v telesu. Ključno pri njihovi obravnavi je hitra prepoznava, ustrezno zdravljenje, ki je pogosto multidisciplinarno, in večje ozaveščanje med kliniki različnih področij in bolniki ter njihovimi svojci.

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

Uvod

Eden izmed stebrov specifičnega sistema onkološkega zdravljenja je imunoterapija, katere pomembna podskupina so zaviralci imunskih kontrolnih točk. Način delovanja zaviralcev imunskih kontrolnih točk je drugačen od delovanja citostatikov, saj učinkuje preko reaktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema, ki je zavrt zaradi raka. Prva registracija v Sloveniji za uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih točk 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 rakih ali sklopu adjuvantnega ali neoadjuventnega zdravljenja. Indikacij za uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih

točk je v onkologiji že več kot 60. Ob uporabi zaviralcev imunskih kontrolnih točk se lahko razvijejo neželeni učinki, imenovani imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU).

Mehanizem nastanka imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ob zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk se poveča število limfocitov T, tako tumor-specifičnih, ki imajo protitumorski učinek, kot tudi avtoreaktivnih celic T, ki lahko vodijo v avtoimunski odgovor in posledičen nastanek ipNU. IpNU se bistveno razlikujejo od neželenih učinkov drugega specifičnega onkološkega sistemskega zdravljenja, kot je kemoterapija.

Avtoreaktivni limfociti T lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok. Najpogostejše so prizadeti organi, ki so najbolj infiltrirani z limfociti T, kot sta koža in prebavni trakt. Drugi pogostejše prizadeti organi so endokrine žleze, pljuča in jetra. IpNU so običajno blage do zmerne stopnje, včasih pa so lahko tudi zelo resni in življenje ogrožujoči.

Incidenca in kinetika imunsko pogojenih neželenih učinkov

V primerjavi s sistemsko kemoterapijo in tarčnimi zdravili so neželeni učinki manj pogosti. Večina ipNU se pojavi med 6. in 12. tednom od začetka zdravljenja, čeprav 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 neželenih učinkov je različna glede na vrsto uporabljenega protitelesa. Ob uporabi CTLA-4 protiteles so ipNU načeloma pogostejši in višje stopnje v primerjavi s PD-(L)1 zaviralci, predvsem sta pogostejša imunsko pogojen kolitis in hipofizitis. Najvišja pojavnost ipNU je ob uporabi kombinacije zaviralcev imunskih kontrolnih točk s CTLA-4 in PD-1 protiteles, kjer je incidenca resnih ipNU stopnje 3 in 4 od 40 % do 50 %. Pojavnost ipNU ni odvisna le od vrste zaviralcev imunskih kontrolnih točk, časa in sheme 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 pogostejše razvije vitiligo podoben kožni stranski učinek. Validiranih bioloških označevalcev, ki bi napovedali, kateri bolniki bodo razvili ipNU, še ni na voljo. Ravno na tem področju potekajo intenzivne raziskave. 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 zaviralcev imunskih kontrolnih točk 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 med zdravljenjem, običajno v prvih 40 dneh od uvedbe. Najvišja smrtnost je bila opisana pri bolnikih, ki so ob zaviralcih imunskih kontrolnih točk razvili imunsko pogojen miokarditis, opazovana smrtnost je bila kar 40 %.

Obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov

Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za internistično onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale priporočila za obvladovanje ipNU, ki so prosto dostopna na njihovih spletnih 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 potrebna zgodnja prepoznava in čim prejšnje ustrezno imunosupresivno zdravljenje. Pred odločitvijo o nadaljnji obravnavi določimo stopnjo neželenega učinka po kriterijih CTCAE. Zdravilo izbora so glukokortikosteroidi, odmere in način vnosa sta odvisna od vrste in stopnje ipNU. V primeru ipNU, ki so odporni na glukokortikosteroidno zdravljenje ali so višje stopnje, se uporablja druga imunosupresivna zdravila, kot so zaviralci IL-1 in IL-6, mikofenolat, infliksimab in še številni drugi. 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) v večini primerov z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko nadaljujemo, pri resnih in življenje ogrožujočih ipNU (stopnje 3 in 4) pa je praviloma treba zdravljenje trajno prekiniti.

Zaključek

Zaviralci imunskih kontrolnih točk so pomemben del standardne klinične prakse. Za doseganje njihove optimalne učinkovitosti je izjemnega pomena pravočasna prepoznava in uspešno obvladovanje ipNU. Ti lahko zaradi svoje raznolike klinične slike ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Večja ozaveščenosti glede ipNU je potrebna na vseh nivojih medicinskih strok.

Literatura

1. Postow MP, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
2. Naidoo J, Murphy C, Atkins MB, Brahmer JR, Champiat S, Feltquate D, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology. *J Immunother Cancer* 2023;11:e006398.
3. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217-38.
4. Hribnik N, Strasek K, Studen A, Zevnik K, Skalic K, Jeraj R, et al. Early-time-point ¹⁸F-FDG-PET/CT and other prognostic biomarkers of survival in metastatic melanoma patients receiving immunotherapy. *Radiol Oncol* 2025;59:43-53.
5. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721-8.
6. Martins F, Sykietis GP, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol* 2019;20:e54-e64.