

Obravnava pogostih neželenih so pojavov imunoterapije pri zdravljenju raka

STROKOVNO SREČANJE
MARIBOR, 31. 3. 2023

Obravnavo pogostih neželenih sopojevov imunoterapije pri zdravljenju raka

Zbornik povzetkov

Strokovni odbor:

Marina Čakš, dr. med.
Ana Demšar, dr. med.
dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
Marija Ivanović, dr. med.
Andrej Žist, dr. med.

Organizacijski odbor:

Maja Ravnik, dr. med.
Marina Čakš, dr. med.
Ana Demšar, dr. med.
dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
dr. Matej Horvat, dr. med.
Marija Ivanović, dr. med.
Matej Pernek, dr. med.
Andrej Žist, dr. med.

Urednica zbornika:

dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.

Organizator in izdajatelj:

Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Kraj in leto izida:

Maribor, 2023

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616-006:602.68(082)(0.034.2)

OBRAVNAVA pogostih neželenih sopojevov imunoterapije pri zdravljenju raka (strokovno srečanje) (2023 ; Maribor)

Obravnavo pogostih neželenih sopojevov imunoterapije pri zdravljenju raka [Elektronski vir] : strokovno srečanje : Maribor, 31. 3. 2023 : [zbornik povzetkov] / [urednica zbornika Nina Fokter Dovnik ; organizator Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor]. - E-zbornik. - Maribor : Oddelek za onkologijo, UKC, 2023

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-04-7

COBISS.SI-ID 146302723

Program srečanja

Petek, 31. 3. 2023

Sklop 1	Uvod	
14:00 – 14:05	Otvoritev	Maja Ravnik, dr. med.
14:05 – 14:25	Osnovni principi, indikacije in mehanizem neželenih učinkov imunoterapije	Marina Čakš, dr. med.
	Pnevmonitis	Moderatoriki: Ana Demšar, dr. med., Maja Ravnik, dr. med.
14:25 – 14:35	Klinični primer	Ana Demšar, dr. med.
14:35 – 14:45	Diagnostika in zdravljenje	Asist. Ilonka Osrajnik, dr. med.
14:45 – 15:05	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
15:05 – 15:35	Odmor + satelitsko predevanje (20 min)	Predavatelj in naslov predavanja bosta sporočena naknadno
Sklop 2	Motnje delovanja ščitnice	Moderatorja: Matej Pernek, dr. med., dr. Matej Horvat, dr. med.
15:35 – 15:45	Klinični primer	Matej Pernek, dr. med.
15:45 – 15:55	Diagnostika in zdravljenje	Dr. Martin Glogovšek, dr. med.
15:55 – 16:15	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
	Kožni neželeni učinki	Moderatoriki: Marija Ivanović, dr. med., Marina Čakš, dr. med.
16:15 – 16:25	Klinični primer	Marija Ivanović, dr. med.
16:25 – 16:35	Diagnostika in zdravljenje	Doc. dr. Maruška Marovt, dr. med.
16:35 – 16:55	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
16:55 – 17:25	Odmor + satelitsko predavanje (20 min)	Predavatelj in naslov predavanja bosta sporočena naknadno

Sklop 3	Kolitis	Moderatorja: Andrej Žist, dr. med., dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
17:25 – 17:35	Klinični primer	Andrej Žist, dr. med.
17:35 – 17:45	Diagnostika in zdravljenje	Andreja Ocepek, dr. med.
17:45 – 18:05	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
18:05 – 18:10	Zaključek	Maja Ravnik, dr. med.

Avtorji (po abecednem vrstnem redu):

Marina Čakš, dr. med.

Ana Demšar, dr. med.

dr. Martin Glogovšek, dr. med.

Marija Ivanović, dr. med.

doc. dr. Maruška Marovt, dr. med.

Andreja Ocepek, dr. med.

asist. Ilonka Osrajnik, dr. med.

Matej Pernek, dr. med.

Andrej Žist, dr. med.

Kazalo

Osnovni principi, indikacije in mehanizem neželenih učinkov imunoterapije.....	7
Imunsko pogojeni pnevmonitis: prikaz primera	9
Imunsko pogojeni pnevmonitis: diagnostika in zdravljenje	11
Imunsko pogojena hipotiroza pri bolniku na imunoterapiji s pembrolizumabom: prikaz primera	12
Motnje delovanja ščitnice: diagnostika in zdravljenje	13
Bolnik z imunsko pogojenimi kožnimi spremembami: prikaz primera	14
Diagnostika in zdravljenje kožnih neželenih učinkov imunoterapije pri zdravljenju raka.....	15
Kolitis: prikaz primera.....	16
Imunski kolitis.....	17

Osnovni principi, indikacije in mehanizem neželenih učinkov imunoterapije

Marina Čakš, dr. med., specialistka internistične onkologije

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Zamisel o izkoriščanju imunskega sistema za zdravljenje raka je stara že desetletja in sloni na dejstvu, da lahko delujoč imunski sistem uniči maligno spremenjene celice. Rakave celice se velikokrat uspejo izogniti prepoznavanju imunskega sistema in posledičnemu uničenju, ker so razvile različne mehanizme, s katerimi se izognejo delovanju imunskega sistema. Velik uspeh imunoterapije pri zdravljenju raka so pokazali zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT): protitelesa proti citotoksičnemu T-limfocitnemu proteinu 4 (CTLA-4) ter protitelesa, ki se vežejo na receptor programirane celične smrti PD-1 oziroma na njegov ligand PD-L1 in s tem blokirajo njuno interakcijo. Omenjena zdravila so zelo spremenila zdravljenje in potek bolezni pri številnih rakih, poleg melanoma tudi pri raku pljuč, ledvičnih celic in številnih drugih. Številne raziskave so in še kažejo na izboljšanje dolgoročnih ciljev, tudi preživetja, v primerjavi z dosedanjim standardnim zdravljenjem. Leta 2018 je bilo že več kot 40 % bolnikov primernih za zdravljenje z ZINT. Od konvencionalnega zdravljenja s kemoterapijo pa se imunoterapija ne razlikuje samo po učinkovitosti. Zdravljenje z ZINT je povezano z novo skupino neželenih učinkov, ki jih imenujemo imunsko pogojeni neželeni učinki (ipNU). ZINT namreč ne aktivirajo samo za tumor specifičnih T celic. Avtoreaktivne T celice lahko infiltrirajo katerikoli organ v telesu, zato je spekter neželenih učinkov zelo širok. Najpogosteje so prizadeti koža, prebavni trakt, endokrine žleze in pljuča. Ostali so redkejši, vendar so lahko zelo resni in tudi življenje ogrožujoči. Značilno za ipNU je, da se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z ZINT. Lahko se razvijejo že nekaj dni po prvi infuziji, lahko pa se pojavijo tudi že po zaključenem zdravljenju. Za učinkovito obvladovanje ipNU je v prvi vrsti potrebna zgodnja prepoznavna in čimprejšnje ustrezno zdravljenje. Za uspešno obvladovanje resnejših ipNU je potrebno sodelovanje s subspecialisti drugih strok. Zdravilo izbora so kortikosteroidi, odmerek in način vnosa sta odvisna od resnosti ipNU. Redko je potrebno dodatno zdravljenje z imunosupresivi. Pri bolnikih z ipNU je možno zdravilo ponovno uvesti, potrebno je upoštevati stopnjo in vrsto neželenega učinka ter pričakovano klinično dobrobit ponovnega zdravljenja z ZINT. Pri približno polovici bolnikov se ipNU lahko ponovi. Zdi se, da imajo bolniki, ki

doživijo ipNU, boljši izhod zdravljenja z ZINT. Potrebujemo biomarkerje za napoved pojava ipNU ter odgovora na zdravljenje z ZINT.

Imunsko pogojeni pnevmonitis: prikaz primera

Ana Demšar, dr. med., specialistka internistične onkologije

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

63-letni moški, dolgoletni kadilec, je bil zdravljen z radikalno kemoradioterapijo zaradi T3N3M0 ploščatoceličnega raka pljuč. PD-L1 status tumorja je bil neznan. Dopolnilnega zdravljenja z durvalumabom ni prejel. Leto dni po zaključenem zdravljenju je bil radiološko potrjen progres bolezni na mestu primarnega pljučnega tumorja, brez oddaljenih zasevkov. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje z zaviralcem imunskih nadzornih točk (ZINT) nivolumabom. Po treh mesecih zdravljenja je bolnik navajal novonastali kašelj z belkastim izmečkom ter dispnejo ob naporu, brez povišane telesne temperature. Avskultatorno so bili nad pljuči slišni fini inspiratorni poki obojestransko, v laboratorijski izvidih je bil povišan CRP (40), brez levkocitoze. Na RTG pljuč so bili vidni vnetni infiltrati obojestransko, izvid CT preiskave je bil skladen s pnevmonitisom po tipu organizirajoče pljučnice. Zdravljenje z ZINT je bilo prekinjeno, uveden je bil metilprednizolon v odmerku 1 mg/kg telesne teže. Po treh dneh je bolnik navajal izboljšanje počutja, CRP se je normaliziral, na RTG pljuč se je obseg vnetnih infiltratov zmanjšal. Metilprednizolon je s postopnim nižanjem odmerka prejemal skupno tri mesece. Pnevmonitis je povsem regresiral. Bolezen je bila kljub prekinitvi nivolumaba še leto dni v stagnaciji, specifičnega onkološkega zdravljenja ni prejemal. Ob potrjenem oligoprogrsu v mehkih tkivih glutealno levo je bil operiran in pooperativno obsevan. Tri mesece kasneje je bil radiološko potrjen progres bolezni na mestu primarnega tumorja, plevre in obeh nadledvičnic. Ponovno je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje z nivolumabom, ki je bilo po treh aplikacijah prekinjeno zaradi ponovitve pnevmonitisa stopnje 2. Metilprednizolon je prejemal štiri tedne, pnevmonitis je popolnoma regresiral. Bolnik je sedaj leto dni brez specifične onkološke terapije, bolezen je klinično in radiološko v stagnaciji.

Tabela 1. Predlagani ukrepi pri obravnavi imunsko pogojenega pnevmonitisa glede na stopnjo.

STOPNJA	PREISKAVE	ZDRAVLJENJE
1: asimptomatski in omejen na en pljučni reženj ali < 25 % pljučnega parenhima	<ul style="list-style-type: none"> • CT prsnega koša • pulzna oksimetrija • LAB (KKS, DKS, CRP, retenti, elektroliti, jetrni testi, TSH) • mikrobiološki pregled sputuma 	<ul style="list-style-type: none"> • razmisli o prekinitvi zdravljenja z ZINT • klinična kontrola na 2-3 dni • ob kliničnem poslabšanju obravnavaj kot G2 ali 3
2: dispneja, kašelj, bolečina v prsih, potreba po dodatku kisika	Kot G1 + <ul style="list-style-type: none"> • bronhoskopija z BAL za izključitev okužbe ali progressa bolezni • 1x dnevno kontrola simptomov • 1x tedensko kontrolni RTG pc in LAB 	<ul style="list-style-type: none"> • prekini zdravljenje z ZINT • ob sumu na okužbo uvedi antibiotik • če ni znakov okužbe ali ni izboljšanja po 48h antibiotika uvedi metilprednizolon 1 mg/kg TT/d • če ni izboljšanja po 48 h, obravnavaj kot G3
3 ali 4: hudi simptomi z živiljenjsko ogrožujočo hipoksijo, ARDS	Kot G2 + <ul style="list-style-type: none"> • sprejem v bolnišnico 	<ul style="list-style-type: none"> • ukini zdravljenje z ZINT • uvedi metilprednizolon 1-2mg/kg TT/d in empirično antibiotično kritje • oceni potrebo po umetni ventilaciji • če ni izboljšanja po 48 h, dodaj imunosupresivno zdravilo (tocilizumab 8 mg/kg ali infliksimab 5 mg/kg ± IVIG)

DIFERENCIALNA DIAGNOZA: <ul style="list-style-type: none"> - okužba dihal - srčno popuščanje - pljučna embolija - progres bolezni 	OB IZBOLJŠANJU KLINIČNE SLIKE: <ul style="list-style-type: none"> - G2: postopoma ukini metilprednizolon v 4-6 tednih - G3: postopoma ukini metilprednizolon v najmanj 6-8 tednih <p>! Vit D, primotren 480 mg tbl/d, PPI, krvni sladkor</p>
--	---

Imunsko pogojeni pnevmonitis: diagnostika in zdravljenje

Asist. Ilonka Osrajnik, dr. med., specialistka interne medicine in pnevmologije

Oddelek za pljučne bolezni

Univerzitetni klinični center Maribor

Zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili je v zadnjih letih postalo pomemben način zdravljenja različnih rakov – nedrobnoceličnega raka pljuč, malignega melanoma, raka ledvičnih celic idr. Imunoterapija lahko v telesu obnovi protitumorski imunski odziv in preko limfocitov T pospeši odstranjevanje rakastih celic z blokado inhibitornih signalnih poti limfocitov T. S široko uporabo teh zdravil so se pojavili tudi imunsko pogojeni stranski učinki (irAE). Običajni so blagi. Imunsko pogojeni pnevmonitis (ICI-P) je redek stranski učinek, ki pa je lahko življenje ogrožujoč.

Imunsko pogojeni pnevmonitis je definiran kot pojav dispneje in/ali drugih respiratornih simptomov ter novonastali infiltrati v pljučih po začetku zdravljenja z imunoterapijo, če izključimo okužbo ali progres bolezni. Bolniki s pljučnim rakom imajo večje tveganje za pojav pnevmonitisa.

Najpogostejši simptomi pri imunsko pogojenem pnevmonitisu so dispneja, suh kašelj, blago povišana temperatura in bolečina v prsnem košu. Diferencialno diagnostično je potrebno izključiti okužbo in napredovanje bolezni, pa tudi pljučne embolizme. Glede na težo simptomov in obseg prizadetosti pljučnega parenhima bolnike razdelimo v 5 stopenj.

Osnova zdravljenja so sistemski kortikosteroidi, pri višjih stopnjah tudi ukinemo zaviralce imunskih nadzornih točk. Po izboljšanju kortikosteroide postopno znižujemo in po 4-6 tednih ukinemo.

Okoli 20 % bolnikov na zdravljenje s kortikosteroidi ne odreagira. To stanje imenujemo za kortikosteroide neodzivni pnevmonitis. V takem primeru prihaja v poštev zdravljenje z infliksimabom, intravenskimi imunoglobulini, intravenskim mofetilmikofenolatom ali ciklofosfamidom.

Ob dolgotrajni terapiji s sistemskimi kortikosteroidi naj bolnik prejema zaviralec protonske črpalke, profilakso s okužbe s pnevmocisto s trimetoprim/sulfametoksazolom, vitamin D in kalcijev karbonat.

Imunsko pogojena hipotiroza pri bolniku na imunoterapiji s pembrolizumabom: prikaz primera

Matej Pernek, dr. med., specialist internistične onkologije

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

67-letni bolnik z arterijsko hipertenzijo, periferno arterijsko okluzivno boleznijo, depresijo in stanjem po akutnem perikarditisu v l. 1997 je bil napoten na pregled k internistu onkologu po sklepu konzilija za dopolnilno sistemsko zdravljenje po operaciji raka debelega črevesa v novembru 2019. Opravljena je bila desnostranska hemikolektomija. V patohistološkem izvidu je bil potrjen invazivni žlezni karcinom, gradus 2, pT3N1b (3/8), R0. Na CT prsnega koša in trebuha ni bilo opisanih zasevkov, postavljen pa je bil sum na sočasni primarni tumor v levem zgornjem pljučnem režnju, ki je bil histološko potrjen kot nedrobnocelični karcinom, najverjetneje ploščatocelični, PD-L1 70 %. Po dodatni zamejitvi s PET CT so bili ugotovljeni zasevki v pljučih, stadij bolezni je bil ocenjen kot cT4N3M1a. Pri bolniku smo pričeli zdravljenje s sistemsko terapijo 1. reda za razsejan rak pljuč. Po četrti aplikaciji pembrolizumaba smo v laboratorijskih izvidih ugotavljali hipotirozo (TSH 39,70; FT4 3,78; FT3 2,60). Bolnik je v nekaj mesecih pridobil na telesni teži, drugih znakov ali simptomov hipotiroze pa ni imel. Kontrolna PET CT preiskava je pokazala regres primarnega tumorja in zasevkov v pljučih, opisana je bila povečana metabolna aktivnost v ščitnici ob vnetju. Uvedena je bila substitucijska terapija z levotiroksinom, ob kateri je postopoma prišlo do normalizacije vrednosti ščitničnih hormonov. Bolnik je prejemal pembrolizumab do aprila 2022, ko je prišlo do progressa raka debelega črevesa z zasevki v retroperitonealnih bezgavkah (opravljena biopsija bezgavk, histološko potrjen adenokarcinom kolorektalnega izvora). Po sistemski terapiji 1. reda (FOLFOX s panitumumabom) je bil dosežen radiološki odgovor na zdravljenje. Trenutno prejema vzdrževalno terapijo s 5-FU in panitumumabom.

Motnje delovanja ščitnice: diagnostika in zdravljenje

Dr. Martin Glogovšek, dr. med., specialist internist

Oddelek za nuklearno medicino

Univerzitetni klinični center Maribor

Zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) imajo pogoste neželene učinke na endokrine žleze, najpogosteje je prizadeta ščitnica. Motnja v delovanju ščitnice, ki se pojavi ob zdravljenju z ZINT, je najverjetneje posledica destruktivne oblike tiroiditisa, posredovanega s citotoksičnimi limfociti T.

Do večine motenj v delovanju ščitnice pride med drugim in četrtem ciklom terapije z ZINT, pogosteje pri bolnikih s predhodno spremenjeno ščitnico. Zato je smiselno, da bolnik pred uvedbo zdravljenja z ZINT opravi tirološki pregled. S tem lahko identificiramo bolj ogrožene bolnike in jih bolj skrbno spremljamo (znana in ustrezno zdravljena bolezen ščitnice ne predstavlja zadržka za zdravljenje z ZINT).

Pri bolnikih, zdravljenih z ZINT, ki nimajo bolezni ščitnice, je treba spremljati delovanje ščitnice pred vsakim predvidenim zdravljenjem z ZINT (ali na 2 do 4 tedne) prvih 6 mesecev in nato vsaj enkrat mesečno v naslednjih 6 mesecih oziroma kadarkoli v primeru kliničnih znakov motenj delovanja ščitnice.

Prizadetost ščitnice se klinično manifestira z obdobjem hipertiroze, ki ji sledi evtiroza ali hipotiroza, ali s takojšnjim razvojem hipotiroze brez predhodne hipertiroze; diagnozo postavimo s kliničnim in laboratorijskim pregledom.

Ob razvoju hipertiroze, ki se pojavi med zdravljenjem z ZINT, se priporoča opazovanje in simptomatsko zdravljenje predvsem z uporabo zaviralcev receptorjev beta (redko so indicirani glukokortikoidi). Ob pojavu hipotiroze se svetuje zdravljenje z levotiroksinom do dosežene evtiroze. Če ugotovimo znake sekundarne hipotiroze, je treba pomisliti na možnost hipofizitisa in opraviti diagnostiko funkcijske rezerve hipofize. V primeru insuficience hipofizno-nadledvične osi je nujno pred zdravljenjem z levotiroksinom ustrezno nadomeščati glukokortikoide, sicer se lahko sproži adrenalna kriza.

Bolnik z imunsko pogojenimi kožnimi spremembami: prikaz primera

Marija Ivanović, dr. med., specialistka internistične onkologije

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

51-letni bolnik je bil napoten v ambulanto internista onkologa v oktobru 2019 zaradi primarno razsejanega raka pljuč. Bolezen je bila molekularno negativna, izraženost PD-L1 50 %. Gospod je še isti mesec pričel zdravljenje s pembrolizumabom. Gospod je dosegel odličen delni odgovor na zdravljenje in s terapijo nadaljeval vse do pojava imunsko pogojene kožne toksičnosti. Že kmalu po začetku zdravljenja je bolnik opazil občasno srbenje dlani in občasno suhe roke, kar pa je bilo pod nadzorom ob redni negi kože. Ob kliničnem pregledu posebnosti nismo ugotavljali vse do januarja 2021. Takrat smo intenzivirali nego rok z mazilom z ureo in olivnim oljem. Sprva je bilo ob tem stanje kože nekoliko boljše, nato pa se je konec julija 2021 stanje poslabšalo z luščečim eritemom, debelimi luskami in fisurami po koži dlani in podplatov, ki so bolniku onemogočale vsakodnevna opravila. Bolnik je bil sprejet na oddelek za kožne in spolne bolezni, kjer je prejel triamcinolon i.m. ter intenzivno topikalno terapijo. Patohistološki izvid sprememb je potrdil medikamentozno povzročen dermatitis. Ob terapiji je prišlo do izboljšanja in bolnik je bil odpuščen v domačo oskrbo. Bolnikove težave niso izzvenele v celoti in so se v oktobru 2021 poslabšale. Takrat smo v terapijo uvedli metilprednizolon per os, odmerek pa smo postopoma zniževali v nadaljnjih dveh mesecih, ob čemer je prišlo do regresa kožne simptomatike, ki se kasneje v takšni obliki več ni ponovila. V času zdravljenja je bolnik razvil tudi imunsko pogojeno hipotirozo in verjetno tudi pnevmonitis. Trenutno so vsi imunsko pogojeni neželeni učinki pod kontrolo, bolezen pa je v remisiji.

Diagnostika in zdravljenje kožnih neželenih učinkov imunoterapije pri zdravljenju raka

Doc. dr. Maruška Marovt, dr. med., specialistka dermatovenerologije

Oddelek za kožne in spolne bolezni

Univerzitetni klinični center Maribor

Z uvedbo zaviralcev imunskih kontrolnih točk (angl. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) se je začelo novo, obetavno obdobje onkološkega zdravljenja. Ugoden profil ICI glede učinkovitosti in varnosti pa lahko zasenči razvoj imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kožni imunsko pogojeni neželeni učinki se lahko pojavijo pri približno 40 % bolnikov, zdravljenih z imunoterapijo, lahko pomembno vplivajo na kakovost bolnikovega življenja in povzročijo zmanjšanje odmerka ali celo prekinitev zdravljenja raka, kar vpliva na izid bolezni. Vključujejo makulopapulozne, psoriaziformne, lihenoidne in ekcematozne spremembe, avtoimunske bulozne dermatoze, motnje pigmentacije, srbež, spremembe ustne sluznice, las in nohtov ter nekaj redkih in potencialno življenjsko ogrožajočih stanj. Delovna skupina Evropskega združenja za dermatovenerologijo je združila klinične izkušnje doslej objavljenih podatkov, kvantitativne in kvalitativne značilnosti posameznih specifičnih kožnih imunsko pogojenih neželenih učinkov zdravljenja raka z imunoterapijo ter izdala priporočila za zdravljenje. Osnovno načelo zdravljenja kožnih imunsko pogojenih neželenih učinkov predstavlja prilagoditev zdravljenja v ravnovesju med lajšanjem bolnikovih kliničnih simptomov in znakov zaradi kožnih sprememb ter ohranjanjem nemotenega onkološkega zdravljenja.

Kolitis: prikaz primera

Andrej Žist, dr. med.

Oddelek za onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Standardno zdravljenje prvega reda bolnikov z metastatskim rakom ledvice predstavljajo kombinacije imunoterapije ali kombinacije imunoterapije z anti-VEGF tarčno terapijo. Medtem ko so sopojava anti-VEGF terapije dobro dokumentirani in obvladljivi, predstavljajo večji izziv neželeni sopojava imunoterapije, ki so manj poznani in za katere še niso na voljo standardizirani protokoli obravnave. Ker neželeni sopojava imunoterapije po svoji klinični sliki in patofiziologiji nastanka spominjajo na določena znana in dobro raziskana imunsko pogojena obolenja (npr. kronična vnetna črevesna bolezen), se v redni klinični praksi za obvladovanje tovrstnih sopojavov poslužujemo protokolov obravnave njim podobnih imunsko pogojenih obolenj. V prispevku je opisan primer bolnika z metastatskim rakom ledvice z zasevki v okostju, ki med zdravljenjem z imunoterapijo z nivolumabom razvije gastrointestinalne neželene sopojavae. Opisan je osnovni časovni potek, načini izhodiščne obravnave s strani internista onkologa ter nadaljnja obravnava bolnika v sodelovanju z gastroenterologom s poglobljenim znanjem s področja zdravljenja kronične vnetne črevesne bolezni.

Imunski kolitis

Andreja Ocepek, dr. med., specialistka interne medicine in gastroenterologije

Oddelek za gastroenterologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) je izboljšala prognozo številnih bolnikov z različnimi oblikami raka, a lahko sproži imunsko pogojene neželene učinke. Med pogostejšimi neželenimi učinki je tudi z ZINT povzročeni kolitis, ki se praviloma pojavi 4–8 tednov po pričetku zdravljenja. V večini primerov je potek kolitisa blag. Samoomejujoča driska po simptomatskem in podpornem zdravljenju z oralno hidracijo ob nedražeči hrani ter antidiaroiiku, ki ga predpišemo po izključitvi okužbe, znotraj 7–10 dni izzveni. V primeru težjega poteka oz. poslabšanja driske na stopnjo ≥ 2 po skupnih terminoloških kriterijih za neželene učinke je potrebna endoskopska preiskava, ki predstavlja izhodišče za nadaljnje zdravljenje. Ob hujših trebušnih bolečinah ali sumu na zaplete, kot so ileus, toksični megakolon in črevesna perforacija, je potrebna slikovna diagnostika, najpogosteje računalniška tomografija (CT). Zdravljenje izbora z ZINT povzročene kolitisa so kortikosteroidi, imunoterapijo pa je potrebno vsaj začasno prekiniti. Pri cca. 2/3 bolnikov kortikosteroidno zdravljenje zadošča. V kolikor znotraj 2–5 dni ne pride do umiritve kolitisa, je indicirano zdravljenje z enim od bioloških zdravil, zaviralcem TNF-alfa infliksimabom ali zaviralcem integrina $\alpha 4\beta 7$ vedolizumabom. V težjih in refraktarnih primerih z ZINT povzročene kolitisa je pomembno sodelovanje onkologa in gastroenterologa, saj je potrebna pravočasna postavitev diagnoze z endoskopsko oceno in ustreznim stopnjevanjem zdravljenja.