

# Obravnava redkih neželenih sopojavov imunoterapije pri zdravljenju raka

STROKOVNO SREČANJE  
MARIBOR, 10. 11. 2023

# Obravnavna redkih neželenih sopojevov imunoterapije pri zdravljenju raka

Zbornik povzetkov

## **Strokovni odbor:**

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

## **Organizacijski odbor:**

Maja Ravnik, dr. med.  
dr. Nina Fokter Dovnik, 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)

OBRAVNAVA redkih neželenih sopojevov imunoterapije pri zdravljenju raka [Elektronski vir] :  
[zbornik povzetkov] : strokovno srečanje, Maribor, 10. 11. 2023 / [urednica zbornika Nina Fokter  
Dovnik]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, Oddelek za onkologijo, 2023

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

ISBN 978-961-7196-09-2 (PDF)

COBISS.SI-ID 171063043

## Program srečanja

Petek, 10. 11. 2023

<b>Sklop 1</b>	<b>Uvod</b>	
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.
	<b>Endokrinopatije</b>	Moderatorja: dr. Matej Horvat, dr. med., Marina Čakš, dr. med.
14:25 – 14:35	Klinični primer	Dr. Matej Horvat, dr. med.
14:35 – 14:45	Diagnostika in zdravljenje	Urška Kšela, dr. med., Aleksandra Kukovič, dr. med., dr. Nika Kravos Tramšek, dr. med.
14:45 – 15:05	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
15:05 – 15:35	<b>Odmor</b> + satelitsko predevanje (20 min) Naše izkušnje zdravljenja raka pljuč z imunoterapijo	Marija Ivanović, dr. med.
<b>Sklop 2</b>	<b>Revmatološki neželeni učinki</b>	Moderatoriki: Marija Ivanović, dr. med., dr. Nina Fokter Dovnik, dr. med.
15:35 – 15:45	Klinični primer	Marija Ivanović, dr. med.
15:45 – 15:55	Diagnostika in zdravljenje	Klara Dai, dr. med.
15:55 – 16:15	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
	<b>Nevrološki neželeni učinki</b>	Moderatorja: Andrej Žist, dr. med., Maja Ravnik, dr. med.
16:15 – 16:25	Klinični primer	Andrej Žist, dr. med.
16:25 – 16:35	Diagnostika in zdravljenje	Gordana Horvat Pinterić, dr. med.
16:35 – 16:55	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	

16:55 – 17:25	<b>Odmor</b> + satelitsko predavanje (20 min) Nivolumab + ipilimumab + manj ciklov kemoterapije pri zdravljenju nedrobnoceličnega pljučnega raka v 1. liniji	Marina Čakš, dr. med.
<b>Sklop 3</b>	<b>Kardiološki neželeni učinki</b>	Moderatorja: Ana Demšar, dr. med., Andrej Žist, dr. med.
17:25 – 17:35	Klinični primer	Ana Demšar, dr. med.
17:35 – 17:45	Diagnostika in zdravljenje	Doc. dr. Husam Franjo Naji, dr. med.
17:45 – 18:05	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / kliničnih poti	
	<b>Nefrološki neželeni učinki</b>	Moderatorja: Matej Pernek, dr. med., Marija Ivanović, dr. med.
18:05 – 18:15	Klinični primer	Matej Pernek, dr. med.
18:15 – 18:25	Diagnostika in zdravljenje	Asist. dr. Eva Jakopin, dr. med.
18:25 – 18:45	Diskusija in oblikovanje lokalnih priporočil / klinične poti	
18:45 – 18:50	<b>Zaključek</b>	Maja Ravnik, dr. med.

## Avtorji (po abecednem vrstnem redu):

Marina Čakš, dr. med.

Klara Dai, dr. med.

Ana Demšar, dr. med.

Dr. Matej Horvat, dr. med.

Gordana Horvat Pinterić, dr. med.

Marija Ivanović, dr. med.

Asist. dr. Eva Jakopin, dr. med.

Asist. dr. Nika Aleksandra Kravos Tramšek, dr. med.

Aleksandra Kukovič, dr. med.

Doc. dr. Husam Franjo Naji, dr. med.

Matej Pernek, dr. med.

Andrej Žist, dr. med.

## Kazalo

Osnovni principi, indikacije in mehanizem neželenih učinkov imunoterapije .....	7
Imunsko pogojene endokrinopatije: prikaz primera.....	9
Endokrinološki neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zaviralci imunskih nadzornih točk: diagnostika in zdravljenje.....	10
Imunsko pogojena sladkorna bolezen zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk: diagnostika in zdravljenje.....	12
Revmatološki imunsko pogojeni neželeni učinki: prikaz primerov .....	13
Revmatološki neželeni učinki imunoterapije pri zdravljenju raka: diagnostika in zdravljenje.....	14
Nevrološki neželeni učinki zdravljenja z imunoterapijo: prikaz primera .....	15
Nevrološki zapleti zdravljenja z imunoterapijo: diagnostika in zdravljenje .....	16
Imunsko pogojeni miokarditis: prikaz primera.....	17
Diagnostika in zdravljenje z onkološko terapijo povezane srčne okvare .....	19
Akutna ledvična odpoved pri bolnici na imunoterapiji s pembrolizumabom: prikaz primera.....	21
Nefrološki neželeni učinki imunoterapije pri zdravljenju raka: diagnostika in zdravljenje.....	23

# 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 so razvile različne mehanizme, s katerimi se velikokrat uspejo izogniti prepoznavanju imunskega sistema in posledičnemu uničenju. 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, ob zdravljenju z ZINT v primerjavi z dosedanjim standardnim zdravljenjem. Leta 2018 je bilo že več kot 40 % bolnikov z rakom 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 ipNU 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. Zdi se, da imajo bolniki, ki v začetku zdravljenja z ZINT potrebujejo visoke odmerke kortikosteroidov ali drugo imunosupresivno zdravljenje, slabši izhod bolezni. Večina ipNU je akutnih, prepoznamo pa vedno več kroničnih ipNU, ki so prisotni tudi več kot tri mesece po ukinitvi ZINT in prizadenejo skoraj 40 % bolnikov. Kronični ipNU so najpogosteje endokrini in revmatološki in pomembno vplivajo na kvaliteto življenja bolnikov. Potrebujemo

biomarkerje za napoved pojava ipNU ter odgovora na zdravljenje z ZINT ter ustrezne klinične raziskave, usmerjene v optimizacijo diagnostike in zdravljenja ipNU.



## Imunsko pogojene endokrinopatije: prikaz primera

*Dr. Matej Horvat, dr. med., specialist internistične onkologije*

*Oddelek za onkologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Zdravljenje z imunoterapijo je postalo v zadnjem desetletju in pol standardno zdravljenje številnih vrst rakave bolezni. Bolnike zdravimo z imunoterapijo tako v monoterapiji kot tudi v kombinaciji s kemoterapijo ali drugimi vrstami sistemskih zdravljenj. Glede na specifičen način delovanja imunoterapije, ki se razlikuje od zdravljenja z drugimi vrstami sistemske terapije, se razlikuje tudi profil neželenih učinkov. Ti so običajno podobni imunsko pogojenim boleznim in prizadenejo lahko številne organske sisteme.

V predstavitvi je opisan primer bolnice s primarno razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč, ki je bila zdravljena s sistemskim zdravljenjem v kombinaciji kemoterapije po shemi karboplatin etopozid z imunoterapijo z atezolizumabom v letu 2020. Bolnica je imela ob začetku zdravljenja znane številne pridružene bolezni, a brez znane sladkorne bolezni. Po celokupno osmih aplikacijah imunoterapije v roku petih mesecev sta se pri bolnici pojavila imunsko pogojena neželena učinka, in sicer imunsko pogojen kolitis in sladkorna bolezen. Slednji neželeni učinek se je pojavil kot zaplet sladkorne bolezni v smislu diabetične ketoacidoze, zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija in uvedba terapije z inzulinom. Ob imunsko pogojenem kolitisu je bolnica tudi prehodno potrebovala zdravljenje s kortikosteroidi. Sistemsko zdravljenje z imunoterapijo smo prekinili in ga od takrat nismo nadaljevali. Bolnica je zaradi zdravljenja rakave bolezni v zadnjih dveh letih dvakrat potrebovala zdravljenje z obsevanjem ob oligometastatskem progresu bolezni, sistemskega zdravljenja ni prejela. Redno opravlja kontrole v diabetološki ambulanti, ob katerih beležijo dolgoročno slabo urejenost sladkorne bolezni s prisotnimi izrazitimi hiperglikemijami in občasnimi hipoglikemijami. Redno opravlja tudi kontrole v ambulanti za internistično onkologijo v sklopu sledenja rakave bolezni.

## Endokrinološki neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z zaviralci imunskih nadzornih točk: diagnostika in zdravljenje

*Aleksandra Kukovič, dr. med., specialistka interne medicine*

*Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZINT) so prinesli pomemben napredek v onkologiji, vendar prinašajo tudi tveganje za avtoimunske endokrinopatije, kar zapleta zdravljenje. Približno 10 % bolnikov, zdravljenih z ZINT, razvije endokrinopatijo: hipo- ali hipertiroidizem, hipofizitis, primarno odpoved nadledvičnic ali sladkorno bolezen.

Od najpogosteje uporabljenih ZINT je zlasti ipilimumab povezan s povečanim tveganjem za hipofizitis. Adrenalis s primarno odpovedjo nadledvičnih žlez (Addisonova bolezen) pa je pogosto povezan z nivolumabom, pembrolizumabom in tudi ipilimumabom.

Smernice priporočajo testiranje endokrine funkcije pred začetkom vsakega cikla zdravljenja z ZINT, kar je namenjeno prepoznavanju morebitnih že obstoječih stanj in spremljanju morebitnih stranskih učinkov zdravljenja. Večina endokrinih disfunkcij, povezanih z ZINT, razen tiroiditisa, je ireverzibilnih tudi po prenehanju zdravljenja.

Kadar so pri bolniku, ki se zdravi z ZINT, prisotni simptomi, kot so utrujenost, mišična oslabelost, nenadna izguba telesne mase, zmanjšan libido in glavobol, je potreben podroben pregled in anamneza. Simptomi so lahko zgolj stranski učinek zdravljenja, lahko pa gre za endokrinopatijo. Hipotenzija, ki se ne odziva na volumsko rehidracijo, bolečine v trebuhu in gastrointestinalne težave so značilne za adrenalno krizo.

Začetna diagnostika vključuje laboratorijske analize krvi, kot so serumske koncentracije elektrolitov, jetrna in ledvična funkcija in specifični hormonski testi.

V primeru suma na hipofizitis je potrebna določitev serumskega kortizola, določitev ščitničnih hormonov (TSH, prosti T4), gonadotropinov (FSH, LH), prolaktina, insulinu podobnega rastnega faktorja-1 (IGF-1) ter spolnih hormonov, specifičnih za spol (testosteron pri moških, estradiol pri ženskah).

Ob sumu na adrenalis je potrebna določitev serumskega kortizola, ACTH, renina in aldosterona. V primeru nejasnih ali patoloških izvidov se nadaljuje z dinamičnim testiranjem, kot je stimulacijski test z ACTH (hitri ACTH test). Slikovne preiskave, kot so CT ali MRI, se

lahko uporabijo za vizualizacijo strukturnih anomalij ali drugih patologij hipofize ali nadledvičnih žlez.

Pri potrjeni nadledvični insuficienci (primarni ali sekundarni) je nujna takojšnja uvedba nadomestnega zdravljenja s kortikosteroidi skupaj z izobraževanjem bolnikov o samovodenju, vključno s prilagajanjem odmerkov v stresnih obdobjih. Potrebno je zdravljenje s hidrokortizonom 20–30 mg dnevno (v treh odmerkih) ali prednizolonom 3–4 mg dnevno.

Pojav endokrinopatij sam po sebi ni razlog za prekinitev terapije z ZINT. Koristi zdravljenja karcinoma je treba primerjati z obvladljivostjo endokrinih stranskih učinkov.

## Imunsko pogojena sladkorna bolezen zaradi zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk: diagnostika in zdravljenje

*Asist. dr. Nika Aleksandra Kravos Tramšek, dr. med., specialistka interne medicine*

*Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Imunsko pogojene endokrinopatije prizadenejo okrog 10 % vseh bolnikov, zdravljenih z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT). Incidenca sladkorne bolezni (SB) je 0,9–2 %. V večini primerov pride do imunsko posredovanega uničenja otočkov trebušne slinavke. Pogosteje se SB razvije pri moških, po 60. letu starosti in v 76 % po zdravljenju z anti-PD-1. V povprečju je bila SB diagnosticirana po 4,5 ciklih terapije. V 70 % primerov se prvič manifestira z diabetično ketoacidozo (DKA).

Priporočljive so meritve krvnega sladkorja na tešče in HbA1c pred uvedbo zdravljenja z ZINT ter pred vsakim naslednjim ciklom terapije. Kadar je prisotna hiperglikemija, se za zgodnjo diagnozo DKA priporoča določanje ketonov v urinu in merjenje pH krvi. HbA1c ni dober presejalni parameter zaradi tipičnega akutnega nastopa, lahko pa razkrije predhodno nedagnosticirano SB. Zaenkrat še nimamo zanesljivih metod za prepoznavanje bolnikov s povečanim tveganjem za razvoj imunsko pogojene SB niti načinov za preprečevanje njenega razvoja.

Edina možna terapija SB po zdravljenju z ZINT je insulin, bolezen ne zdravimo s peroralnimi antidiabetiki. Ti bolniki so skoraj brez možnosti za kasnejšo ukinitvev insulina. Odsvetujemo uporabo visokih odmerkov glukokortikoidov. Bolnike z DKA je potrebno zdraviti po veljavnih smernicah s poudarkom na nadomeščanju insulina in tekočin ter korekciji acidoze in elektrolitskih motenj. Nastanek SB po zdravljenju z ZINT ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja z ZINT.

Ozaveščanje bolnikov o simptomih hiperglikemije in spremljanje glikemije pred in po uvedbi zdravljenja sta ključnega pomena za hitro prepoznavanje, zdravljenje in preprečevanje zapletov imunsko pogojene SB.

## Revmatološki imunsko pogojeni neželeni učinki: prikaz primerov

*Marija Ivanović, dr. med., specialistka internistične onkologije*

*Oddelek za onkologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Predstavljena primera sta prikaz zelo pomembnega in nujno potrebnega sodelovanja med revmatologom in internistom onkologom. V prvem primeru gre za bolnika, ki je že imel znano revmatološko obolenje, v drugem primeru pa za prikaz odlične diagnostične obravnave ob sumu na revmatološko imunsko pogojeno obolenje.

**Primer 1.** 76-letni bolnik je bil prvič obravnavan pri meni v februarju leta 2020 zaradi metastatskega raka pljuč. Glede na značilnosti bolezni smo se navkljub že znani revmatični polimialgiji odločili za sistemske terapije s pembrolizumabom. Že po dveh aplikacijah terapije je gospod opazil poslabšanje stanja z bolečinami v sklepih. Težave so se stopnjevale, tako da je gospod navajal težave v vsakodnevnem funkcioniranju. Uvedena je bila terapija s kortikosteroidi v nizkih dozah. Ob tem je prišlo še do imunsko pogojenega hepatitisa, tako da je bila terapija s pembrolizumabom prekinjena. S terapijo je bil dosežen delni odgovor na zdravljenje, ki je trajal do decembra 2022, ko je bolezen ponovno napredovala. Tudi tokrat smo se odločili za zdravljenje s pembrolizumabom, vendar je že po prvi aplikaciji prišlo do izrazitega poslabšanja revmatične polimialgije, ki je zahtevala zdravljenje s kortikosteroidi. Gospod zdravljenja s pembrolizumabom ne nadaljuje, bolezen pa je ponovno v remisiji.

**Primer 2.** Gospa z razsejanim rakom ledvice se vodi pri nas od aprila 2019. V prvem redu sistemskega zdravljenja je prejela pazopanib, ob progresu bolezni pa je pričela terapijo z nivolumabom. Že na prvi kontroli po uvedbi zdravljenja je gospa poročala o otekanju interfalangealnih sklepov desne zgornje okončine. Klinično je bilo videti oteklino posameznih interfalangealnih sklepov z rdečino in slabšo gibljivostjo. Terapija z nivolumabom je bila prekinjena, prav tako pa smo pričeli zdravljenje s kortikosteroidi v nizkih odmerkih. Po nekaj dneh smo ob kontroli ugotavljali blago izboljšanje otekline, ob tem pa poslabšanje ledvične funkcije. Gospa je bila sprejeta v bolnišnico, kjer je lečeči revmatolog izvedel diagnostiko, vključno s punkcijo prizadetega sklepa. Ugotovil je, da je pri gospe prišlo do zagona uričnega artritisa ob poslabšanju ledvične funkcije ob prekomerni antihipertenzivni terapiji. S prilagoditvijo bolniščne redne terapije in simptomatskimi ukrepi je prišlo do popolnega okrevanja. Gospa še danes nadaljuje terapijo z nivolumabom, bolezen pa je ob tem v remisiji.

## Revmatološki neželeni učinki imunoterapije pri zdravljenju raka: diagnostika in zdravljenje

*Klara Dai, dr. med., specialistka interne medicine*

*Oddelek za revmatologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Revmatološki neželeni učinki imunoterapije pri zdravljenju raka so redki oziroma redko poročani. Najpogostejši so artralgie, artritis in revmatična polimialgija, med redkejše sodijo miozitis, vaskulitisi in sicca sindrom. Diferencialno diagnostično pri bolniku z mišično skeletnimi simptomi, ki so se pojavili tekom zdravljenja z imunoterapijo, izključujemo druge artritis, kot so s kristali povzročeni artritis (protin, psevdoprotin), mehanske probleme (poškodbe, osteoartroza), relaps že znane revmatske bolezni ali progres rakave bolezni. Po potrditvi diagnoze revmatološkega neželenega učinka imunoterapije je potrebno tesno sodelovanje med revmatologom, onkologom in bolnikom pri načrtovanju zdravljenja. Zdravljenje je odvisno od resnosti simptomov oziroma bolezni. Revmatološki neželeni učinki z izjemo redkih primerov miozitisa ali gigantoceličnega arteritisa niso življenje ali organ ogrožujoči, vendar pomembno vplivajo na kvaliteto življenja bolnikov. Podatki o zdravljenju revmatoloških neželenih učinkov izhajajo iz opazovalnih raziskav. Artritis in revmatično polimialgijo zdravimo v primeru blagih oblik z nesteroidnimi antirevmatiki, pri težjih oblikah uporabimo glukokortikoide in včasih tudi druga imunomodulirajoča zdravila. Miozitis, ki se pojavi ob imunoterapiji za zdravljenje raka, lahko poteka sočasno z miokarditisom in/ali miastenijo gravis. Zdravljenje miozitisa vključuje visoke odmerke glukokortikoidov in prekinitev imunoterapije, pri nekaterih bolnikih z življenje ogrožujočimi simptomi zdravimo tudi z intravenskimi imunoglobulini ali plazmaferezo. Potrebne bodo dodatne raziskave za optimizacijo zdravljenja revmatoloških neželenih učinkov imunoterapije pri zdravljenju raka, predvsem zaradi možnih neugodnih vplivov imunosupresije na protitumorski učinek imunoterapije.

## Nevrološki neželeni učinki zdravljenja z imunoterapijo: prikaz primera

*Andrej Žist, dr. med., specialist internistične onkologije*

*Oddelek za onkologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Revolucijo v zdravljenju bolnikov z napredovalim rakom ledvice je predstavljalo odkritje imunoterapije. Bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z anti-VEGF tarčno terapijo predstavlja trenutni standard zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom ledvice.

Ukrepanje ob neželenih sopojevih imunoterapije še vedno predstavlja velik izziv. Mnogi med njimi so po svoji incidenci redki in za njihovo obravnavo nimamo na voljo standardiziranih protokolov. Problematična je tako obravnava akutnih neželenih sopojev kot tudi kroničnih zapletov.

Patofiziološki mehanizmi nastanka imunskih sopojev so slabo poznani. Ker po svoji klinični sliki in poznanih sprožilcih (aktivacija imunskega sistema) spominjajo na določena znana in dobro raziskana imunsko pogojena obolenja (npr. sindrom Guillain-Barre), se v redni praksi za obravnavo teh sopojev pogosto poslužujemo ustaljenih protokolov njim podobnih imunsko pogojenih obolenj.

V prispevku je opisan primer bolnice z metastatskim rakom ledvice z zasevki v okostju in pljučih, ki je med zdravljenjem z imunoterapijo z nivolumabom in ipilimumabom razvila multiple imunske pogojene neželene sopoje. V primeru so prikazani izzivi zgodnje diagnostike imunske pogojenih neželenih sopojev s poudarkom na nevroloških sopojevih. Predstavljeni so izhodiščna obravnava, ukrepi ob poslabšanju in zapleti obravnave. Opisan je osnovni časovni potek, diagnostika in obravnava imunske pogojene nevropatije s strani internista onkologa ter nadaljnja obravnava bolnice v sodelovanju z nevrologom s poglobljenim znanjem iz zdravljenja imunske pogojenih nevropatij.

## Nevrološki zapleti zdravljenja z imunoterapijo: diagnostika in zdravljenje

*Gordana Horvat Pinterić, dr. med., specialistka nevrologije*

*Klinika za nevrologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Z razvojem imunoterapije, posebej tarčnih zdravil, se je možnost za preživetje za številne bolnike z rakom bistveno izboljšala. Tovrstna zdravila pa lahko ob drugih zapletih povzročijo tudi različne nevrološke okvare, tako periferne kot tudi centralne. Med nevrološkimi neželenimi učinki so pogostejši tisti, ki poškodujejo periferni živčni sistem. Lahko so vključene praktično vse strukture od živčnih korenin, perifernih živcev, živčno-mišičnega stika, kot tudi mišic. Najpogostejši periferni zapleti so poliradikulopatije, nevropatije, miopatije in miastenski sindromi. Z imunoterapijo povzročeni neželeni učinki, ki vključujejo centralni živčni sistem, so manj pogosti, vendar lahko povzročijo resne klinične simptome in sindrome. Najpogostejši so hipofizitis, aseptični meningitis in encefalitis. Bistvena je predvsem njihova zgodnja prepoznavna in diagnostika, da lahko izberemo za bolnika individualen načrt začetka zdravljenja nevrološke bolezni kot tudi sprejmemo pravilno odločitev o nadaljevanju ali ukinitvi tarčnega zdravila. Poleg simptomatske terapije se pri nevroloških zapletih najpogosteje uporablja zdravljenje s kortikosteroidi, imunoglobulini ali plazmafereza. S hitro prepoznavo, dodatno diagnostično obravnavo in ustreznimi terapevtskimi ukrepi lahko preprečimo nadaljnje klinično poslabšanje.



## Imunsko pogojeni miokarditis: prikaz primera

*Ana Demšar, dr. med., specialistka internistične onkologije*

*Oddelek za onkologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

69-letni moški, bivši kadilec, je bil zdravljen z radikalno kemoradioterpijo zaradi TxN2M0 ploščatoceličnega raka pljuč z izraženostjo PD-L1 10 %. Uvedeno je bilo dopolnilno sistemsko zdravljenje z durvalumabom, ki pa je bilo po sedmih mesecih zaradi imunsko pogojenega dermatitisa stopnje 3 predčasno prekinjeno. Kožne spremembe so po treh mesecih zdravljenja z metilprednizolonom (sprva v odmerku 1 mg/kg telesne teže, nato v postopno nižjem odmerku) povsem izzvenele. Dve leti po zaključeni kemoradioterapiji je bil s CT preiskavo potrjen razsoj bolezni z novonastalimi zasevki v pljučih. Bolnik je bil brez simptomov bolezni in v dobrem stanju zmogljivosti (PS WHO 0). Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je pričel prvi red sistemskega zdravljenja s paklitakselom, karboplatinom in pembrolizumabom. Po štirih krogih je bil potrjen dober delni odgovor bolezni na zdravljenje. Nadaljeval je z vzdrževalnimi aplikacijami pembrolizumaba. Pet mesecev po pričetku zdravljenja je postal izrazito utrujen, že v mirovanju dispnoičen, brez povišane telesne temperature ali bolečine v prsih. Nad pljuči je bilo dihanje poostreno, vendar čisto, srčna akcija je bila ritmična in normokardna, okončine brez oteklin. V laboratorijskih izvidih seruma so izstopale povišane vrednosti troponina I, v EKG izvidu je bil viden AV blok 1. stopnje, nakazana denivelacija ST spojnice v odvodih sprednje stene in QS zobec v odvodih spodnje stene. Pod sumom na imunsko pogojeni miokarditis je bil sprejet na oddelek za kardiologijo. UZ srca je pokazal pomembno okrnjeno krčljivost levega prekata (LVEF 25–30 %) z regionalnimi motnjami krčenja predvsem spodnje in sprednje stene ter zmerno mitralno regurgitacijo. Pričel je zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 2 mg/kg telesne teže. MR srca je potrdila spremembe miokarda, značilne za miokarditis. Deset dni po uvedbi metilprednizolona se je bolnikovo počutje izboljšalo, vrednost troponina I se je normalizirala, UZ ocenjena krčljivost levega prekata se je izboljšala (LVEF 40 %). Metilprednizolon je s postopnim nižanjem odmerka prejemal skupno tri mesece. Z invazivno srčno diagnostiko je bila sočasno ugotovljena tudi koronarna bolezen, hemodinamsko pomembne zožitve na LCX in LAD so bile razrešene s stentiranjem, uvedeno je bilo zdravljenje ishemične srčne bolezni. Zaradi AV bloka 2. stopnje je imel vstavljen srčni spodbujevalnik. Kontrolni UZ srca ob zaključku zdravljenja z metilprednizolonom je pokazal ohranjen iztisni delež levega prekata (LVEF 60 %). Pembrolizumab je bil trajno ukinjen. Po

letu dni je rak pljuč klinično in radiološko v stagnaciji, bolnik je brez simptomov srčnega popuščanja.

## Diagnostika in zdravljenje z onkološko terapijo povezane srčne okvare

*Doc. dr. Husam Franjo Najj, dr. med., specialist kardiologije, vaskularne in interne medicine*

*Oddelek za kardiologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

**Uvod.** Pri zdravljenju onkoloških bolnikov in pričakovanju morebitnih kardioloških zapletov je potrebno vzeti v ozir primarno tveganje, ki je odvisno od različnih komorbidnosti, in možnost za zaplete glede na obliko onkološkega zdravljenja. Bolnike lahko stratificiramo tako glede tveganja za morebitni zaplet kakor tudi glede intenzivnosti samega zapleta. Slednje je lahko odvisno tudi od intenzivnosti onkološkega zdravljenja. Glede na to je ocena morebitnih zapletov dinamičen proces, ki ga je potrebno voditi ves čas onkološkega zdravljenja in tudi določeno obdobje po končani terapiji.

**Oblike srčno-žilnih zapletov.** V izogib napačnim ali različnim interpretacijam so zadnje smernice opredelile nekaj večjih skupin srčno žilnih zapletov. Te so srčno popuščanje oz. nastanek kardiomiopatije, miokarditis, žilna toksičnost, hipertenzija, aritmije, podaljšana QT doba. Za samo srčno popuščanje smernice predlagajo širši pojem: 'z onkološko terapijo povezana srčna disfunkcija', saj zaobjema širši pogled na vzroke in etiologijo ter patofiziološki proces prizadetosti srčne mišičnine.

**Z onkološko terapijo povezana srčna disfunkcija (srčno popuščanje).** To v osnovi delimo na simptomatsko in asimptomatsko. Pri simptomatski obliki lahko opazamo zelo hud potek, kjer bolniki potrebujejo inotropno ali mehansko podporo, intenzivno zdravljenje, občasno pa tudi transplantacijo. Pri hudem poteku je potrebna hospitalizacija, običajno pa ti bolniki ne potrebujejo intenzivne terapije. Pri srednje hudi obliki večinoma ojačamo diuretično terapijo, pri blagi obliki pa kljub pojavu simptomov modifikacija terapije ni potrebna.

Pri asimptomatski obliki prav tako ločimo več potekov, in sicer hudega, zmernega in blagega. Pri hudem opazamo padec iztisnega deleža pod 40 %. Pri zmernem poteku je v osnovi iztis med 40–49 %, opazamo pa še padec iztisa za več kot 10 % ali za manj kot 10 %, če ga spremlja še padec globalnega longitudinalnega 'straina' za 15 % (ultrazvočni parameter, ki ocenjuje napetost stene levega prekata) ali porast srčnih biomarkerjev. Pri blagem poteku se iztisni delež levega prekata ne spusti pod 50 %, pride pa do sprememb pri 'strainu' za vsaj 15 % in/ali do porasta srčnih biomarkerjev.

Kar se tiče biomarkerjev, se spremlja predvsem natriuretične peptide in troponin, vrednosti pa so odvisne od referenčnih vrednosti v posamičnih laboratorijih.

**Z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) povezan miokarditis.** Diagnoza se postavi klinično ali histološko, ob simptomatiki srčnega popuščanja pa je značilna multifokalna infiltracija miokarda z vnetnimi celicami in upad kardiomiocitov v vzorcu mišičnine, pregledanem s svetlobnim mikroskopom. Klinično diagnozo postavimo s porastom troponina in enim dodatnim major kriterijem ali dvema minor kriterijema. Med major kriterije spada pozitiven izvid magnetne resonance srca (Lake Louise kriteriji), med minor kriterije pa prištevamo klinično simptomatiko srčnega popuščanja, prekatne motnje ritma, suspekten izvid magnetne resonance, padec iztisnega deleža in avtoimune sopojavae kot npr. miozitis.

Sam potek lahko opredelimo kot fulminanten, ki ga spremljajo hemodinamska nestabilnost, prekatne aritmije, AV blok in potreba po invazivni ventilaciji; nefulminanten, kjer gre za klinično sliko srčnega popuščanja; refraktaren na steroidno terapijo, kjer kljub visokim dozam kortikosteroidov pride poslabšanja in napredujočega poteka.

Kar se tiče posledic, lahko pride do popolne restitucije srčne funkcije in nekaj posledične fibroze miokarda, ki jo lahko dokažemo le z magnetno resonanco, lahko pa pride le do delnega izboljšanja.

V diagnostičnem postopku spremljamo biokemične markerje, EKG, ultrazvočne parametre. Za diagnozo je pomembna tudi magnetna resonanca srca. V redkih primerih oziroma ob klinični nejasnosti je potrebno opraviti biopsijo srca.

Pri zdravljenju uporabljamo visoke doze steroidov. Terapijo z ZINT je potrebno prekiniti. Bolnike s težjim potekom moramo nadzorovati v sobah intenzivne terapije. Trajanje zdravljenja je odvisno od kliničnega poteka. Glede ponovne uvedbe ZINT se nato odloča multidisciplinarni tim.

**Zaključek.** Srčna okvara ali disfunkcija pri onkološkem zdravljenju je odvisna od bazalnih pogojev, komorbidnosti in od oblike zdravljenja. Bolnike je zato potrebno ustrezno opredeliti ter jih spremljati v skladu s priporočili, ki so izdelana za vse glavne oblike onkoloških terapij. Ob postavljenem sumu na morebitni zaplet je potrebno hitro ukrepati in bolnike ustrezno zdraviti.

## Akutna ledvična odpoved pri bolnici na imunoterapiji s pembrolizumabom: prikaz primera

*Matej Pernek, dr. med., specialist internistične onkologije*

*Oddelek za onkologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

69-letna bolnica s hipotirozo, bivša kadilka, je bila napotena na pregled k internistu onkologu v septembru 2022. Diagnostika je bila opravljena zaradi nestabilnosti pri hoji. Na izhodiščnih CT preiskavah je bil opisan tumor v levem zgornjem pljučnem režnju in številni zasevki v CŽS, podkožju in nadledvični žlezi. Radiološki stadij je bil opredeljen kot T3N0M1c. Biopsija tumorja pljuč je potrdila žlezni karcinom, EGFR negativen, K-RAS pozitiven (G12V), PD-L1 0 %. Bolnica je bila sprva zdravljena z radioterapijo, izvedeno je bilo obsevanje CŽS po frakcionaciji 5 x 4 Gy, TD 20 Gy. Oktobra 2022 je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje s karboplatinom in pemetreksedom, imunoterapija s pembrolizumabom pa je bila zaradi prehodnega jemanja deksametazona dodana ob drugem krogu zdravljenja. Po prvi aplikaciji pembrolizumaba ob kontroli pred tretjim krogom zdravljenja v novembru 2022 smo v laboratorijskih izvidih ugotavljali porast ledvičnih retentov (kreatinin s 94 na 360  $\mu\text{mol/L}$ , urea s 6,4 na 11,9 mmol/L) in hipokaliemijo (3,05 mmol/L). Bolnica je bila v vmesnem obdobju subfebrilna, sprememb v odvajanju blata ali bruhanja ni opazala, urin je bil nespremenjen, količina urina pa je bila manjša. Bolnica je bila po konzultaciji z nefrologom napotena na sprejem v bolnišnico. Ob sprejemu so bili v statusu prisotni blagi edemi pretibialno in periorbitalno. V laboratorijskih izvidih je bila prisotna zmerna normocitna anemija, blaga levkocitoza, povišan kreatinin (528  $\mu\text{mol/L}$ ), urea (10,9 mmol/L) in cistatin C (3,47 mg/L), izračunan oGF 7 mL/min/ 1.73m<sup>2</sup>, hipokaliemija (3,37 mmol/L), v urinu blaga proteinurija in levkociturija, brez bakteriurije. Med hospitalizacijo na nefrološkem oddelku je bil opravljen UZ ledvic, ki ni pokazal odtočnih motenj. Uvedena je bila terapija z metilprednizolonom 64 mg dnevno. Ob uvedenih ukrepih je bila ledvična funkcija v trendu izboljšanja (kreatinin ob odpustu 462  $\mu\text{mol/L}$ ), pretibialni in periorbitalni edemi so izzveneli. Sistemska onkološka terapija je bila ukinjena. Med ambulantno obravnavo je bil metilprednizolon postopno nižan in ukinjen (skupno jemanje 6 mesecev), ledvična funkcija se je postopno izboljšala (v maju 2023 kreatinin 135  $\mu\text{mol/L}$ , urea 8,6 mmol/L, izračunana oGF 34 mL/min/ 1.73m<sup>2</sup>). Na kontrolnih slikovnih preiskavah v decembru 2022 (CT brez KS) je bil opisan dober delni odgovor na predhodno sistemsko zdravljenje. V mesecu aprilu 2023 so radiološke preiskave pokazale progres onkološke bolezni. Uvedena je bila sistemska terapija 2. reda z docetakselom in

nintedanibom. Na prvih evalvacijskih CT preiskavah je bil opisan mešan odgovor na zdravljenje z oligoprogresom v mehkih tkivih prsnega koša. Na predel podkožnih zasevkov prsnega koša je bila protibolečinsko obsevana s TD 20 Gy. Na naslednjih kontrolnih slikovnih preiskavah v oktobru 2023 je bil opisan progres bolezni. Nadalje se v obravnavi bolnice postavlja vprašanje ponovnega zdravljenja z imunoterapijo v okviru 3. reda sistemske terapije. Zadržek predstavlja poslabšanje ledvične funkcije ob predhodnem zdravljenju s pembrolizumabom, vendar ledvična odpoved med sistemske terapijo 1. reda ni bila etiološko opredeljena in bi lahko bila tudi posledica zdravljenja s kemoterapijo.

## Nefrološki neželeni učinki imunoterapije pri zdravljenju raka: diagnostika in zdravljenje

*Asist. dr. Eva Jakopin, dr. med., specialistka nefrologije*

*Oddelek za nefrologijo*

*Univerzitetni klinični center Maribor*

Ledvični neželeni učinki zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) so redki, odkrijemo jih pri 2–7 % bolnikov. Pogosteje se pojavijo pri tistih, ki so zdravljeni s kombinacijo ZINT. Ker so pogosto klinično nemi, je njihova prevalenca najverjetneje podcenjena. V povprečju se pojavijo 3–4 mesece po začetku jemanja zdravil. Večina teh bolnikov ima sočasno tudi neželene učinke na drugih organskih sistemih.

Dejavniki tveganja za razvoj ledvičnih neželenih učinkov so sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke in nesteroidnih antirevmatikov, ne pa tudi morebitna predhodna kronična ledvična bolezen.

Najpogosteje, v 80–90 % se kažejo kot akutni intersticijski nefritis (AIN), približno v 8 % pa kot bolezen glomerulov, na primer bolezen z minimalnimi spremembami glomerulov, membranska nefropatija, lupusni nefritis, imunsko boren glomerulonefritis, IgA nefropatija, fokalno segmentna glomeruloskleroza, trombotična mikroangiopatija in druge. Redkeje pride do okvare tubulov.

Znaki ledvične prizadetosti ob zdravljenju z ZINT se ne razlikujejo od prizadetosti ledvic zaradi drugih vzrokov. Lahko je prisotna proteinurija, motnje kislinsko-baznega ravnovesja, elektrolitske motnje ali akutna ledvična okvara (ALO).

V obravnavi bolnikov s sumom na ledvične neželene učinke ICI je najprej potrebno izključiti ALO drugih vzrokov, kot na primer hipovolemijo, uporabo drugih nefrotoksičnih zdravil in kontrastno nefropatijo. Ledvična biopsija v večini primerov ni potrebna. Zdravljenje je empirično, odvisno od stopnje ledvične prizadetosti. Včasih je potrebno prehodno zdravljenje s kortikosteroidi, sicer pa simptomatsko urejamo zaplete ALO, vključno z nadomestnim zdravljenjem, če je le-to potrebno.

Pri večini bolnikov se ledvično delovanje ob ustreznih ukrepih popolnoma ali vsaj delno obnovi, zato moramo stremeti k temu, da bi prizadetost ledvic čim prej in čim pogosteje prepoznali.