

UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR REPUBLIKE SRPSKE

KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI

NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE NA NERVNI SISTEM U
LIJEČENJU BOLESNIKA SA KARCINOMOM PLUĆA

dr Tanja Knežević

specijalizant pulmologije

prof.dr Mirko Stanetić

pulmolog

UVOD

Oblasti imunologije i onkologije su povezane još od kraja 19. vijeka, kada je američki hirurg William Coley objavio da injekcija ubijenih bakterija, aplikovana u dijelove sarkoma može dovesti do smanjenja tumora. Imunološki sistem igra značajnu i složenu ulogu u sprečavanju inicijacije tumora, progresije kao i pojave metastaza. Međutim, tumori još uvijek mogu izbjeći imunološki nadzor.

Imunoterapija se razlikuje od svih ostalih terapijskih opcija onkološkog liječenja po činjenici da lijekovi koje dajemo bolesnicima nemaju za cilj uništavati tumorske ćelije, već im je zadatak potaknuti imunološki sistem domaćina (tj. bolesnika sa rakom) na djelovanje i uništavanje ćelija tumora.

Posljednjih godina došlo je do značajnijeg razvoja imunoterapije razvojem inhibitora kontrolnih tačaka i njihovom primjenom u liječenju karcinoma pluća. Imunološke kontrolne tačke su signalni putevi čija je glavna funkcija modulacija i održavanje tolerancije na vlastite antigene te modulacija i aktivacija imunološkog odgovora. Najviše proučavani inhibitori kontrolnih tačaka jesu antigen povezan sa citotoksičnim T-limfocitima-4, CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), receptor programirane smrti-1, PD-1 receptor (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab, retifanlimab, toripalimab i tislelizumab), koji su eksprimirani uglavnom na T limfocitima te ligand receptora programirane smrti-1, PD-L1 (atezolizumab, avelumab i durvalumab) koji je eksprimiran na tumorskim ćelijama, tumorinfiltrirajućim makrofagima, dendritskim ćelijama i T-limfocitima. Mnoge druge molekule uključene u regulaciju kontrolnih tačaka, poput TIM3, BTLA, VISTA, LAG3 su identifikovane kao potencijalna ciljna mjesta imunoterapijskog djelovanja te su trenutno u fazi proučavanja.

Naime, jedna od funkcija imunološkog sistema je i razlikovanje zdravih ćelija našeg organizma od abnormalnih ćelija. Ćelije tumora na svojoj površini, međutim, mogu imati vrstu proteina koja je sposobna vezati se za ćelije imunološkog sistema (aktivirane T limfocite) nakon čega naš imunološki sistem prestaje prepoznavati tumorsku ćeliju kao „abnormalnu“. Takozvani inhibitori kontrolnih tačaka su lijekovi koji sprečavaju vezivanje proteina sa tumorske ćelije i limfocita, te se tako „otpušta kočnica“ našeg imunološkog sistema koji ponovno prepoznaje tumorsku ćeliju (kao abnormalnu ćeliju u organizmu) i uništava je. Liječenje imunoterapijom se može primjenjivati i u kombinaciji sa drugim vrstama onkološkog liječenja (npr. hemoterapijom). Kao i uz svaki tip liječenja, i uz ovu je vrstu moguće, uz poželjne, imati i nepoželjne popratne pojave liječenja. Izuzetno su rijetke, ali ako se pojave, mogu se razviti na bilo kojem organu ili organskom sistemu u tijelu u bilo kojoj fazi liječenja, čak i nakon što je liječenje imunoterapijom prekinuto, odnosno završeno.

Naime, (re)aktivacijom našeg imunološkog sistema (T-limfocita) u borbi protiv ćelija tumora može ponekad doći i do oštećenja vlastitih zdravih ćelija – što dovodi do kliničke slike upale, slične autoimunim bolestima (u kojima vlastiti imunološki sistem spontano napada vlastite zdrave ćelije). Ovu vrstu nuspojava nazivamo „imunološki posredovane nuspojave liječenja“.

PRINCIP DJELOVANJA IMINOTERAPIJE

Imuni sistem se zasniva na humoralnom i celularnom (ćelijskom) odgovoru. Kod humoralnog odgovora odbrambene B-ćelije proizvode antitela–imunoglobuline, koji „napadaju“ maligne ćelije. Oni se vezuju za antigene na ćelijskoj membrani „uljeza“, razaraju je i dovode do raspadanja i smrti maligne ćelije. Drugi mehanizam je celularni, ćelijski imunitet. U ovom slučaju naše odbrambene T-ćelije tj. T limfociti od kojih pojedine imaju i mogućnost kretanja, opkole maligne ćelije. Pomoću receptora na svojoj površini, koji su veoma slični antitijelima, „kače se“ na antigene na površini maligne ćelije i uništavaju je. Na T-limfocitima se nalaze specifični receptori nazvani „receptori programirane ćelijske smrti 1“ (Programmed death-1, PD-1). Pošto kontrolišu aktiviranje imunog sistema, ovi receptori su nazvani i „tačke kontrole“ – checkpoints.

Na malignim ćelijama su takođe pronađeni receptori koji se vezuju za PD-1. Na malignim ćelijama su takođe pronađeni receptori koji se vezuju za PD-1 receptore na T-ćelijama (PD-1 ligand, PD-L1), napadaju ih i uništavaju. Kada su ova dva proteina-receptora povezani, naš imuni sistem ostaje „uspavan“ i ne prepoznaje maligne ćelije. Međutim, poslednjih nekoliko godina su razvijeni lijekovi koji se vezuju ili na PD-1 ili na PD-L1 receptor i na taj način sprečavaju njihov kontakt. Ovi lijekovi blokiraju kontakt dva receptora na T limfocitima i receptora na malignim ćelijama. Na taj način naš imuni sistem ostaje aktiviran i dovodi do uništavanja malignih ćelija.

Kada se spriječi kontakt ovih receptora, imuni sistem se budi i uništava maligni tumor. Upravo zbog toga što inhibiraju ove tačke kontrole (checkpoints) ovi lijekovi se zovu checkpoint inhibitori. Sve ovo je jako važno za razumijevanje liječenja karcinoma imunoterapijom kao i dalje prognoze bolesti i vremena preživljavanja bolesnika. Kod nemikrocelularnog karcinoma se rutinski radi testiranje na PD-L1 receptore. U metastatskim nemikrocelularnim karcinomima sa ekspresijom PD-L1 indikovano je liječenje imunoterapijom.

Kod bolesnika sa metastatskom bolešću koji nemaju detektovane mutacije i nemaju PD-L1 ekspresiju $\geq 50\%$, liječenje se sprovodi hemioterapijom. U poslednjih nekoliko godina u svijetu je prihvaćena i odobrena mogućnost da se imunoterapija primjenjuje i za liječenje proširenog stadijuma mikrocelularnog karcinoma bronha (FDA i EMA).

Odluku o tome ko može da primi imunoterapiju donosi konzilijum za tumore pulmoloških lokalizacija na osnovu vrste, stadijuma tumora, odnosno PHD i imunohistohemijskog nalaza i kompletnog zdravstvenog stanja pacijenta. Imunoterapija se primjenjuje u kratkoj infuziji u određenim intervalima, najčešće jednom u tri nedelje, u dnevnoj bolnici zdravstvene ustanove. Različite vrste imunoterapije daju se na različite načine. Neke se kombinuju sa ostalim terapijama kao što je hemioterapija ili sa drugim imunoterapijama.

Prvi rezultati imunoterapije se obično postižu brzo u vidu poboljšanja opšte kliničke slike pacijenta. Ipak, krajnji rezultati se nekad pokažu i nedeljama kasnije. Kontrola se radi nakon dva do tri mjeseca.

Na koje simptome je potrebno obratiti pažnju?

Nuspojave povezane sa imunim sistemom (koje se ponekad nazivaju i štetni učinci povezani sa imunitetom) koje proizlaze iz liječenja inhibitorima imunih nadzornih tačaka mogu uticati na bilo koji organ ili tkivo, ali najčešće djeluju na kožu, debelo crijevo, pluća, jetru i endokrine organe (žlijezde sa unutrašnjim lučenjem kao što je hipofiza ili štitnjača). Većina povezanih nuspojava je blaga do umjerena i reverzibilna ako se otkriju i liječe u ranoj fazi.

NEŽELJENI EFEKTI IMUNOTERAPIJE NA NERVNI SISTEM

Neželjeni efekti imunoterapije na nervni sistem se rijetko javljaju i, prema podacima iz mnogih studija, javljaju se u otprilike 4 do 6 % bolesnika liječenih CTLA-4 inhibitorima ili PD-1 inhibitorima. Mogu uticati na mozak, kičmenu moždinu kao i na same nerve. Uključuju prijavljene slučajeve periferne neuropatije, autoimune neuropatije, periferne senzorne neuropatije, polineuropatije, herpesa zostera, periferne motoričke neuropatije, neuralgične amiotrofije, periferne senzomotoričke neuropatije, toksične neuropatije, aksonske neuropatije, poremećaja lumbosakralnog pleksusa, neuropatske artropatije, infekcije perifernih živaca, neuritisa, imunološki uzrokovane neuropatije, encefalitisa, autoimunog encefalitisa, meningitisa, aseptičnog meningitisa, fotofobije.

Za dijagnostiku potencijalnih nuspojava neophodni su testove krvi kao i neke od sledećih procedura:

- MRI mozga i/ili kičmene moždine
- Elektroencefalogram (EEG)
- Elektromiografija i ispitivanje nervne provodljivosti
- Lumbalna punkcija
- Ispitivanje plućne funkcije
- Testovi srčane funkcije

Navedena testiranja nam pomažu da se isključe bakterijski i virusni uzročnici neuroloških simptoma.

Poremećaji nervnog sistema		
Vrlo često	Glavobolja, periferna neuropatija	
Često	Sinkopa, omaglica	
Manje često	Guillain-Barréov sindrom, meningoencefalitis	
Rijetko	miastenični sindrom, pareza lica, mijelitis	

MIASTENIJA GRAVIS

Miastenija gravis je bolest koja uzrokuje slabost mišića. Simptomi uključuju: spuštene kapke, dvoslike, probleme sa gutanjem, slabost mišića lica, slabost respiratorne muskulature, slabost u rukama i nogama. Ovo stanje se može brzo pogoršati. Bolničko liječenje je često neophodno za teške slučajeve a često se preporučuje i kod blaže kliničke slike. Imunoterapiju je u ovim slučajevima neophodno pauzirati. Blaži simptomi se liječe oralnim steroidima i piridostigminom. Teški oblici miastenije se tretiraju intravenskim steroidima, plazmaferezom ili intravenskim imunoglobulinima. Ako je neophodno, može se razmotriti i upotreba rituksimaba.

GUILLAIN - BARREOV SINDROM

Guillain-Barréov sindrom je oblik polineuropatije koja uzrokuje slabost mišića, koja se obično pogoršava tokom nekoliko dana do nedelja, a zatim se polako vraća u normalu. Smatra se da je Guillain-Barréov sindrom uzrokovan autoimunom reakcijom. Obično slabost počinje u obje noge i pomiče se prema gore. Elektromiografija i studije provodljivosti nerava mogu pomoći u potvrđivanju dijagnoze. Osobe s Guillain-Barréovim sindromom hospitaliziraju se odmah jer se simptomi mogu brzo pogoršati. Kada je uzrokovan imunoterapijom, intravenski steroidi, imunoglobulini, kao i plazmafereza, ubrzavaju oporavak. Gabapentin, pregabalin ili duloksetin su opcije za ublažavanje bolova.

NEINFektivNI MENINGITIS

Neinfektivni meningitis je uzrokovan nezaraznim stanjima (npr. nezarazni poremećaji, lijekovi, vakcine). Simptomi neinfektivnog meningitisa slični su onima uzrokovanim drugim vrstama meningitisa (npr. glavobolja, vrućica, ukočen vrat, promjene u ponašanju, konvulzije). Ozbiljnost i akutnost mogu varirati, ali neinfektivni meningitis je obično manje težak od akutnog bakterijskog meningitisa. Dijagnoza neinfektivnog meningitisa bazira se na analizi likvora dobijenog lumbalnom punkcijom (prethodno je potrebno učiniti radiološku dijagnostiku endokranijuma radi mogućnosti postojanja povišenog intrakranijalnog pritiska ili sumnje na intrakranijsku masu). CSL rezultati mogu uključivati: limfocitnu ili neutrofilnu pleocitozu, povišene proteine, najčešće normalnu koncentraciju glukoze. Liječenje neinfektivnog meningitisa kod pacijenata koji su primili imunološku terapiju najčešće zahtijeva obustavu iste. Inicijalano se može uključiti antivirusni dok se infekcija ne isključi. Neposredno po isključenju infektivnog agensa, u terapijski protokol se mogu uključiti kortikosteroidi. U slučaju meningitisa ili encefalitisa bilo kog gradusa, terapija atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Potrebno je započeti terapiju intravenskim kortikosteroidima (1 do 2 mg/kg/dan metilprednizolona ili ekvivalentnog lijeka). Ukoliko steroidi nisu dovoljni, neophodno je razmotriti primjenu intravenskih imunoglobulina ili plazmaferezu. Ukoliko na primijenjene terapijske mjere ne dođe do poboljšanja, liječenje rituksimabom može biti sljedeća opcija.

U slučaju mijasteničkog sindroma/miastenije gravis ili Guillain-Barréova sindroma bilo kojeg stepena liječenje atezolizumabom mora se trajno prekinuti. Treba razmotriti uvođenje liječenja sistemskim kortikosteroidima u dozi od 1 do 2 mg/kg na dan.

ZAKLJUČAK

Nuspojave povezane sa inhibitorima imunoloških nadzornih tačaka obično se događaju vrlo rano - većinom, u roku od nekoliko nedelja do tri mjeseca nakon početka liječenja; međutim, prva pojava neželjenih efekata zabilježena je već nekoliko dana nakon početka do godinu dana nakon završetka liječenja (Haanen et al., 2017.). Smatra se da vremenski slijed imunoloških nuspojava odražava evoluciju imunog odgovora organizma na rak, jer je ojačan terapijom inhibitorima imunoloških nadzornih tačaka i eventualnom prekomjernom aktivacijom tog odgovora koji proizvodi autoimunost. Ozbiljne neurološke komplikacije izazvane imunološkom terapijom neophodno je liječiti kortikosteroidima, čak i kada je riječ o neurološkom poremećaju kod koga nije indikovani tretman kortikosteroidima (kao što je Guillain-Barréov sindrom). Neophodna je konzultacija sa neurologom kako bi se razmotrilo dodatno liječenje, kao

što je plazmafereza i intravenska primjena imunoglobulina. Rano prepoznavanje i intervencija ključni su za smanjenje ozbiljnosti i trajanje toksičnosti.

LITERATURA

1. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>
2. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375.
3. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27:559.
4. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:1721.
5. Fujiwara Y, Horita N, Adib E, et al. Treatment-related adverse events, including fatal toxicities, in patients with solid tumours receiving neoadjuvant and adjuvant immune checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2024; 25:62.
6. Allison, J.P, Leach, DR, Krummel MF, 1996. Enhancement of antitumor immunity by CTLA4 blockade.
7. *Science* 271:1734–1736. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor N, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, 2015.