

Što su **nuspojave
imunoterapije?**

Odgovorit ćemo na
neka Vaša pitanja.

ESMO serija vodiča za bolesnike

temeljeno na ESMO smjernicama za kliničku praksu

Nuspojave povezane s imunoterapijom i njihovo zbrinjavanje

ESMO vodič za bolesnike

Informacije za bolesnike temelje se na ESMO smjernicama za kliničku praksu

Ovaj vodič je pripremljen da pomogne Vama i Vašoj obitelji, prijateljima i njegovateljima da bolje razumiju nuspojave povezane s **imunoterapijom** i njihovo zbrinjavanje. Sadrži informacije o najčešćim toksičnostima povezanim sa suvremenim imunoterapijama (poznatim kao "**inhibitori imunskih nadzornih točaka**"), kako da se Vaš tim za onkologiju nosi s tim simptomima i nekoliko pristupa koje možete i sami primijeniti kako biste smanjili njihove učinke.

Medicinske informacije opisane u ovom dokumentu temelje se na ESMO smjernicama za kliničku praksu za liječenje toksičnosti od **imunoterapije**, koje su osmišljene kako bi pomogle kliničarima u dijagnostici, liječenju i praćenju tih događaja. Sve ESMO smjernice za kliničku praksu pripremaju i pregledavaju vodeći stručnjaci koristeći dokaze dobivene najnovijim **kliničkim ispitivanjima**, znanstvenim istraživanjima te ekspertnim mišljenjima.

Informacije sadržane u ovom vodiču nisu zamjena za savjet Vašeg liječnika. Vaš liječnik zna Vašu punu medicinsku povijest i pomoći će Vam u vezi najboljeg liječenja za Vas.

Ovaj je vodič napisan i pregledan od strane:

Predstavnik organizacije European Society for Medical Oncology (ESMO): John Haanen; Karin Jordan; Francesca Longo; Jean-Yves Douillard; Svetlana Jezdic; Claire Bramley

Predstavnik organizacije European Oncology Nursing Society (EONS): Anita Margulies; Ada Kinneally

Predstavnik organizacije Lung Cancer Europe: Regine Deniel Ihlen

Predstavnik organizacije Women Against Lung Cancer: Stefania Vallone

Predstavnik organizacije International Kidney Cancer Coalition: Rachel Giles

Predstavnik organizacija Melanoma Patient Network Europe i MelanomeFrance: Gilliosa Spurrier

Hrvatski prijevod vodiča su pregledali:

Predstavnica Hrvatskog društva za internističku onkologiju: doc. dr. sc. Natalija Dedić Plavetić

Predstavnik Hrvatskog torakalnog društva: prof. dr. sc. Marko Jakopović

Predstavnica Udruge žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU: Ljiljana Vukota

- 2** ESMO vodič za bolesnike
- 4** Nuspojave povezane s imunoterapijom: Sažetak ključnih informacija
- 6** Imunosni sustav i rak
- 10** Koncept imunoonkologije
- 13** Kako se moderna imunoterapija razlikuje od kemoterapije i ciljane terapije?
- 15** Koje su nuspojave imunoterapije?
- 20** Kako će se zbrinjavati nuspojave povezane s imunoterapijom?
- 25** Literatura
- 26** Pojmovnik

Nuspojave povezane s imunoterapijom: Sažetak ključnih informacija

Imunosni sustav i rak

- **Imunosni sustav** sastoji se od mnogo različitih komponenti u tijelu.
 - Neke djeluju kao fizičke/kemijske barijere (koža, **rožnica**, membrane u **respiratornom sustavu**, **gastrointestinalnom sustavu**, **mokraćnom sustavu** i **reproduktivnom sustavu**).
 - Druge stvaraju i/ili cirkuliraju specijalizirane **imunodne stanice** (**limfni sustav**, **koštana srž**, **slezena** i **timusna žlijezda**).
- Uloga **imunskog sustava** je obrana tijela od prijetnji, uključujući **mikroorganizme** (**bakterije**, **viruse**, **gljivice**) i stanice raka.
- Nakon fizičkih/kemijskih barijera tijela, sljedeća linija obrane obuhvaća **bijele krvne stanice** (**leukocite**) koja traže i napadaju **mikroorganizme** ili promijenjene stanice (uključujući stanice raka).
 - **T stanice** su **bijele krvne stanice** koje igraju važnu ulogu u **stečenom imunskom odgovoru** - u kojem svaka **T stanica** uči, pamti i specifična je za određeni **antigen**.
 - **T stanice** se aktiviraju putem mehanizma "brave i ključa" koji im omogućuje prepoznavanje, napad i ubijanje stanica raka.
- Mnoge vrste raka vjerojatno su spriječene nadzorom od strane **imunskog sustava** i uništavanjem promijenjenih stanica, ali stanice raka mogu nadmudriti **imunosni sustav** na različite načine.

Pojam imunoonkologija

- Dok **kemoterapija** ili **lijekovi koji utječu na tumore** izravno utječu na rast i proliferaciju **tumorskih stanica**, **imunoonkološki** lijekovi koriste prirodni **imunosni odgovor** tijela protiv raka kako bi napali i uništili rak.
- Manipulacija **imunskim nadzornim točkama** je najnapredniji dio **imunoonkologije**.
 - **Imunosne nadzorne točke** dizajnirane su za isključivanje **imunskog odgovora** kako bi se spriječila **autoimunost** i oštećenje zdravih stanica, ali rak otima te mehanizme "deaktiviranjem" **T stanica** nakon što prepoznaju rak, sprječavajući napad i uništavanje stanice raka.
 - **Inhibitori imunskih nadzornih točaka**, kao što su **inhibitori CTLA-4** i **PD-1** ili **PD-L1 inhibitori** sprječavaju ovu deaktivaciju i povećavaju **protutumorski imunski odgovor tijela**.

Kako se moderna imunoterapija razlikuje od kemoterapije i ciljanog liječenja?

- **Kemoterapija** uključuje uporabu jednog ili više lijekova za uništavanje **tumorskih stanica**, na temelju činjenice da se te stanice obično brzo dijele; nuspojave su uzrokovane oštećenjem normalnih stanica, osobito onih koje se također brzo dijele, kao što su stanice u **koštanoj srži**, **folikulama dlake** i **gastrointestinalnom traktu**.

- **Ciljano liječenje (lijekovi koji utječu na tumor)** specifično djeluju protiv molekularnih ciljeva u stanicama raka identificiranim u uzorcima tkiva i krvi. Ovi lijekovi se koriste za liječenje nekih vrsta raka kod odabranih pacijenata na temelju molekularnih karakteristika njihovih **tumora**. Općenito, očekuje se da ovi lijekovi imaju manje nuspojava na normalne stanice od **kemoterapije**, ali nuspojave od **lijekova koji utječu na tumor** također mogu biti značajne i uvelike ovise o tome što cilja svaki lijek.
- Budući da suvremena **imunoterapija** blokira prirodne zaštitne mjere tijela s **inhibitorima imunskih nadzornih točaka**, a što sprječava imunosnu prekomjernu aktivaciju, također može utjecati na normalna tkiva i uzrokovati **autoimune** nuspojave. One obuhvaćaju različiti spektar događaja u usporedbi s onima koji su povezani s **kemoterapijom** i **lijekovima koji utječu na tumore** i zahtijevaju različite pristupe u liječenju.

Koje su nuspojave imunoterapije?

- Nuspojave povezane s imunosnim djelovanjem koje proizlaze iz liječenja **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** mogu utjecati na bilo koji organ ili tkivo, ali najčešće djeluju na kožu, **debelo crijevo**, pluća, jetru i **endokrine** organe (kao što je **hipofiza** ili **štitnjača**).
- Većina ovih nuspojava su blage do umjerene i reverzibilne ako se otkriju rano i zbrinjavaju na odgovarajući način, tako da je najvažnije djelovanje koje možete poduzeti jest obavijestiti svog liječnika ili onkološki tim o bilo kakvim novim ili pogoršanim simptomima ili simptomima koji Vas brinu.
- Nuspojave liječenja **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** obično se pojavljuju unutar nekoliko tjedana ili mjeseci od početka liječenja, ali mogu nastati u bilo koje vrijeme tijekom liječenja - već nakon nekoliko dana nakon prve infuzije, ali ponekad i 1 godinu nakon završetka liječenja.
- Najčešće nuspojave za inhibitore **CTLA-4** i **inhibitore PD-1/PD-L1** su simptomi na koži (poput osipa i svrbeža), dok su **gastrointestinalni** simptomi (kao što je **proljevi**) češći kod **CTLA-4 inhibitora**, a čini se da su simptomi pluća i disfunkcija **štitnjače** češći kod **inhibitora PD-1/PD-L1**.

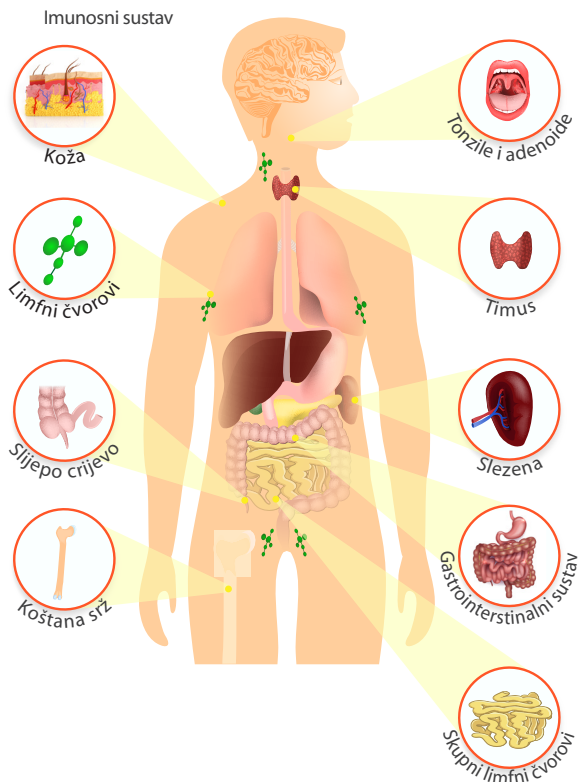
Kako će se zbrinjavati nuspojave povezane s liječenjem imunoterapijom?

- Nuspojave povezane s **inhibitorom imunskih nadzornih točaka** zbrinjavaju se prema nekim osnovnim zajedničkim načelima:
 - Nuspojave 1. stupnja (blage) ili 2. stupnja (umjereno teške) općenito se liječe simptomatski, bez prekidanja ili trajnog prekida liječenja.
 - Bolesnici s trajnim simptomima 2. stupnja možda će morati preskočiti jednu ili više doza liječenja (kao i primiti simptomatsko liječenje) dok se njihovi simptomi ne poboljšaju.
 - Za bolesnike sa simptomima 3. stupnja (teški) ili 4. stupnja (vrlo teški), liječenje se obično prekida, te se upućuju specijalistu - na primjer, **dermatologu** za teške simptome kože.
- **Oralni ili intravenski kortikosteroidi** ili drugi **imunosupresivni** lijekovi koriste se za teške ili trajne nuspojave; čini se da njihova uporaba ne ugrožava djelotvornost liječenja **inhibitorima imunskih nadzornih točaka**.
- Ako morate trajno prekinuti liječenje **inhibitorom imunskih nadzornih točaka**, to ne bi trebalo negativno utjecati na odgovor na liječenje Vašeg raka.

Imunosni sustav i rak

Što je imunosni sustav?

Ljudski **imunosni sustav** obuhvaća **limfni sustav**, **koštanu srž**, **slezenu** i **timusnu žlijezdu**; zajedno, oni proizvode i/ili cirkuliraju specijalizirane **imunološke stanice**. Koža, **rožnica** oka i membrane koje oblažu **respiratorni sustav**, **gastrointestinalni sustav**, **urinarni sustav** i **reproduktivni sustav** djeluju kao fizičke/kemijske barijere protiv **mikroorganizama** poput **bakterija** i **virusa**. **Koštana srž** i **timusna žlijezda** su primarni **limfoidni** organi u kojima se proizvode i/ili množe **bijele krvne stanice**. **Bijele krvne stanice** su skupina **imunosnih stanica** koje su ključne za učinkovit imunitet.



Imunosni sustav sastoji se od mnogo različitih komponenti u tijelu, od kojih neke djeluju kao fizičke/kemijske barijere (koža, **rožnica**, membrane u **respiratornom sustavu**, **gastrointestinalnom sustavu**, **mokraćnom sustavu** i **reproduktivnom sustavu**), dok druge proizvode i/ili cirkuliraju specijalizirane **imunološke stanice** (**limfni sustav**, **koštana srž**, **slezena** i **timusna žlijezda**).

Koja je funkcija imunskog sustava?

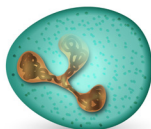
Imunosni sustav štiti tijelo od infekcija i raka

Uloga **imunskog sustava** je obrana tijela od stranih ili opasnih napadača, uključujući **mikroorganizme (bakterije, virusi, gljivice)** i stanice raka. Da bi to učinio učinkovito, **imunski sustav** mora biti u stanju razlikovati sebe (normalne stanice koje pripadaju pojedincu) i nesamostalne (promijenjene stanice ili organizme/čestice koje su strano tijelo). Normalni **imunski odgovor** obuhvaća:

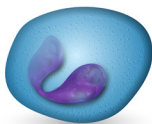
1. Prepoznavanje potencijalno štetnih **antigena**.
 - Mogu potjecati izvan tijela, npr. od napada **bakterija**, ili iz tijela, npr. normalne stanice koje su **mutirale** i potencijalno mogle - ili jesu - postale **maligne**.
2. Aktivacija i mobilizacija staničnih obrana i **protutijela**.
3. Napad na strano tijelo ili promijenjenu stanicu.
4. Prestanak napada kada se prijetnja spriječi.

Osim fizičkih / kemijskih barijera tijela, još jedna linija obrane obuhvaća **bijele krvne stanice (leukocite)** koje putuju kroz krvotok i u tkiva i organe i koje traže i napadaju **mikroorganizme** ili abnormalne stanice. Postoje različite vrste **bijelih krvnih stanica** koje obavljaju različite funkcije, od izravnog napada i ubijanja napadača ili promijenjenih stanica, do izlučivanja posebnih tvari koje poboljšavaju **imunski odgovor** drugih stanica.

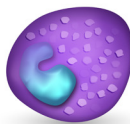
Nuspojave povezane s imunoterapijom



Neutrofil



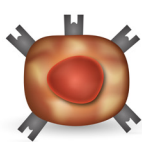
Eozinofil



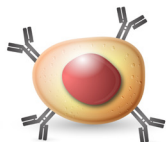
Bazofil



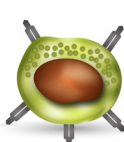
Monocit



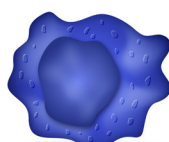
T stanica



B stanica



Stanice prirodni ubojice



Makrofag

Postoji puno različitih tipova **leukocita** od kojih svaki ima specifičnu ulogu u **imunskom odgovoru**.

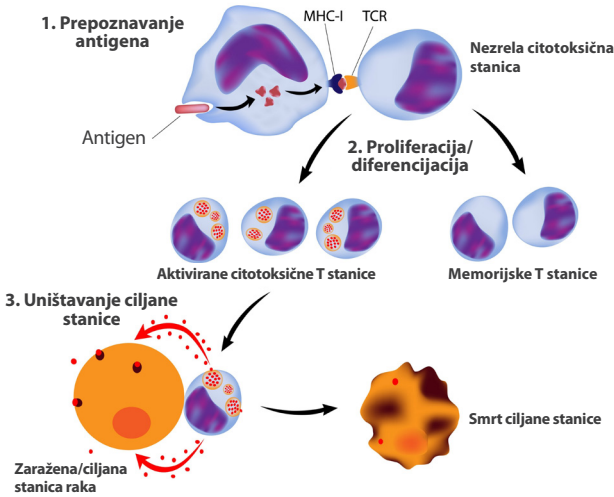
Imunosni odgovor sastoji se od dvije faze:

- **Urođeni imunitet:** to je brzo, ali ne i specifično - prethodni susret sa stranim tijelom ili abnormalnom stanicom nije potreban za ovaj odgovor. Urođeni odgovor aktivira se kao odgovor na potencijalno štetne patogene poput **bakterija** i **virusa**.
- **Stečeni imunitet:** to je sporije, ali specifično - **imunski sustav** "uči" kako bi prepoznao napadačku/abnormalnu stanicu i može ju učinkovitije napadati sljedeći put kada ju pronađe. Proces **stečenog imuniteta** je osnova za cijepljenje.

Kako se **stečenim imunskim sustavom** manipulira u cilju liječenja raka, isti je detaljnije objašnjen u nastavku.

Primarni tipovi **imunskih stanica** uključenih u **stečeni imunski odgovor** su **B stanice** i **T stanice**, koje zajedno rade na uništavanju napadača ili promijenjenih stanica. Kako bi se prepoznali strani organizmi/čestice ili promijenjene stanice, **T stanice** trebaju pomoć specijaliziranih stanica koje se zajednički nazivaju "**stanice koje otkrivaju antigen**" - koje obavljaju strano tijelo ili promijenjenu stanicu i razgrađuju ih na manje komade tako da **antigeni** stranog tijela ili promijenjene stanice postaju vidljive **T stanicama**.

Aktivacija i djelovanje citotoksične T stanice



1. T stanice mogu prepoznati antigene tek nakon što su obrađeni stanicama koje otkrivaju antigen, u kombinaciji s glavnim kompleksom histokompatibilnosti (MHC) i prezentirane u specijaliziranom T staničnom receptoru (TCR) koji se nalazi na površini T stanica.
2. Predstavljena na ovaj način, antigen/MHC kombinacija djeluje kao "ključ" koji odgovara TCR "bravi", aktivirajući T stanicu (proces nazvan "aktivacija"); aktivirane T stanice proliferiraju i diferenciraju se u T stanice specifične za antigen i mali dio memorijskih stanica (koje će zapamtiti specifični antigen ako se ponovno susretnu, čime se osigurava učinkovitiji imunski odgovor).
3. Aktivirane citotoksične T stanice napadaju zaražene ili stanice raka koje nose specifični antigen koji T stanice prepoznaju i ubijaju ih.

Kako imunski sustav reagira na rak?

Mnoge vrste raka se sprječavaju nadzorom imunskog sustava i uništavanjem promijenjenih stanica, bez da je osoba toga svjesna. Međutim, stanice raka su pametne i razvile su sposobnost da nadmudre ili se sakriju od imunskog sustava na jedan ili više načina, uključujući:

- Skrivanje njihovog identiteta: stanica raka može smanjiti prikaz tumorskih antigena na svojoj površini, što imunskom sustavu otežava prepoznavanje promijenjenih stanica.
- Postavljanje barijere: stanica raka može na svojoj površini izraziti proteine koji inaktiviraju imunsku stanicu.
- Utjecaj na druge stanice: stanica raka može utjecati na stanice blizu nje da bi oslobodila tvari koje potiskuju imunski odgovor (i olakšavaju proliferaciju i preživljavanje stanica raka).

**Stanice raka mogu nadmudriti
imunski sustav na nekoliko načina**

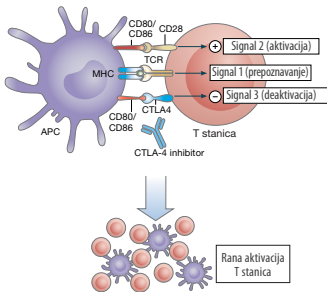
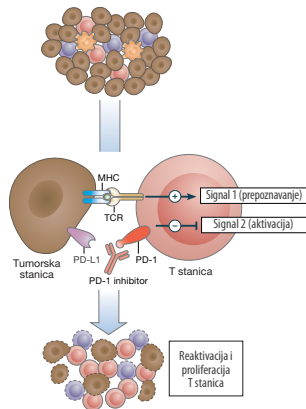
Koncept imunoonkologije

Za razliku od terapija raka koje izravno utječu na rast i proliferaciju **tumorskih** stanica - kao što su **kemoterapija** ili **ciljana terapija** - **imunoonkološki** lijekovi koriste prirodni **imunosti odgovor** tijela protiv raka, povećavajući njegovu sposobnost da napada i uništi rak (*Kamta i sur., 2017*). **Imunoonkološki** pristupi dijele se u dvije glavne kategorije:

- **Pasivna imunoterapija** - koja olakšava i poboljšava postojeći **imunosti odgovor** organizma; primjeri uključuju **inhibitore imunosti nadzornih točaka**.
- **Aktivna imunoterapija** - koja usmjerava tjelesne **imunosti stanice** da prepoznaju, napadaju i uništavaju stanice raka; primjeri uključuju **cjepiva** protiv karcinoma.

Od ova dva pristupa, najuspješnija do sada je **pasivna imunoterapija**. Manipulacija **imunosti nadzornim točkama** predstavlja najnapredniji aspekt **imunoonkologije**. **Imunosti nadzorne točke** su prirodna zaštita tijela od **autoimunosti**; osmišljene su za isključivanje **imunosti odgovora** kako bi se spriječilo kolateralno oštećenje zdravih stanica "deaktiviranjem" (ili u nekim slučajevima uništavanjem) aktiviranih **limfocita**, kao što su **T stanice**, nakon što su prepoznali, napali i uništili stanicu raka (ili **mikroorganizma**). Trenutno su komercijalno dostupna dva tipa **inhibitora imunosti nadzornih točaka**:

- **CTLA-4 inhibitori** - **CTLA-4** je specijalizirana **molekula** koju proizvode **T stanice** u ranim fazama njihove aktivacije u **limfoidnim** organima, nakon čega migrira na površinu stanice i deaktivira **T stanicu** kako bi spriječila prekomjerni **imunosti odgovor** (i neželjenu **autoimunost**). Blokiranjem ove deaktivacije, **CTLA-4 inhibitori** povećavaju protutumorski **imunosti odgovor** (*Boutros i sur., 2016*).
- **PD-1 inhibitori (PD-1/PD-L1 inhibitori)** - **PD-1** je specijalizirana **molekula** koja ublažava aktivnost **T stanica** kasnije u njihovom odgovoru na rak, nakon što stignu na mjesto **tumora**. Sprječavanjem **PD-1** ("brava") u vezivanju s **PD-L1** ("ključ"), **PD-1/PD-L1 inhibitori** prolongiraju i mogu čak i ojačati protutumorski **imunosti odgovor**. **PD-1/PD-L1** osigurava potreban mehanizam za minimiziranje neželjene **autoimunosti** i oštećenja perifernih tkiva nakon što **imunosti stanice** odrade svoj posao, ali stanice raka mogu "oteti" ovaj mehanizam tako što same proizvode "ključeve", čime suzbijaju **imunosti odgovor** (*Boutros i sur., 2016*).

A. PRIPREMA T STANICA U LIMFOIDNIM ORGANIMA**B. REAKTIVACIJA T STANICA U PODRUČJU TUMORA**

CTLA-4 inhibitori i **PD-1/PD-L1 inhibitori** utječu na **T stanice** u različitim fazama imunskog djelovanja i na različitim mjestima. **CTLA-4 inhibitori** djeluju u ranoj stadiju tijekom rane primjene **T stanica** i prije svega olakšavaju njihovu kontinuiranu aktivaciju i proliferaciju u **limfoidnim organima** (A), dok **PD-1/PD-L1 inhibitori** primarno odgađaju kasniji fenomen iscrpljenosti **T stanica** uslijed produljenog izlaganja visokim razinama **tumorskog antigena** u i oko mjesta raka (i također može ponovno ojačati iscrpljene **T stanice**, B). *Prilagođeno uz dopuštenje tvrtke Macmillan Publishers Ltd; [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros i sur. Sigurnosni profili anti-CTLA-4 i anti-PD-1 antitijela samih i u kombinaciji), autorsko pravo (2016).*

Inhibitori imunskih nadzornih točaka povećavaju prirodni imunski odgovor tijela na rak

Nuspojave povezane s imunoterapijom

Nekoliko **CTLA-4 inhibitora** i **PD-1/PD-L1 inhibitori** odobreni su za kliničku uporabu kod različitih tipova raka, te se oni i drugi kontinuirano testiraju u **kliničkim ispitivanjima** za druge vrste raka. Svi **CTLA-4 inhibitori** i **PD-1/PD-L1 inhibitori** za sada dostupni su **monoklonska protutijela** – specijalizirani, ciljani **proteini** izrađeni u laboratoriju koji se vežu za određenu **molekulu**. Svi se primjenjuju injekcijom/**intravenskom** infuzijom. Uglavnom se primjenjuju u liječenju samostalno, ali se ponekad kombiniraju s **kemoterapijom** ili međusobno (*Haanen i sur., 2017*).

VRSTA LIJEKA	PRIMJER
CTLA-4 inhibitori	Ipilimumab
PD-1 inhibitori (ciljaju “bravu”)	Nivolumab
	Pembrolizumab
PD-L1 inhibitori (ciljaju “ključ”)	Atezolizumab
	Avelumab
	Durvalumab
Kombinacija terapija	Ipilimumab + nivolumab

Odobreni lijekovi su oni koji ispunjavaju zahtjeve regulatornih tijela u određenoj zemlji ili regiji kako bi dokazali da su učinkoviti i dovoljno sigurni za uporabu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Lijekovi koji nisu odobreni mogu se još uvijek davati pacijentima koji su uključeni u **kliničko ispitivanje**, budući da će se ti pacijenti pratiti vrlo pažljivo. Ponekad će **kliničko ispitivanje** biti dio dokaza potrebnih za odobrenje lijeka.

Kako se moderna imunoterapija razlikuje od kemoterapije i ciljanog liječenja?

Kao i kod kemoterapije i ciljanog liječenja, liječenje inhibitorima imunskih nadzornih točaka također može izazvati nuspojave, ali su vrlo različite i zahtijevaju različite pristupe u zbrinjavanju

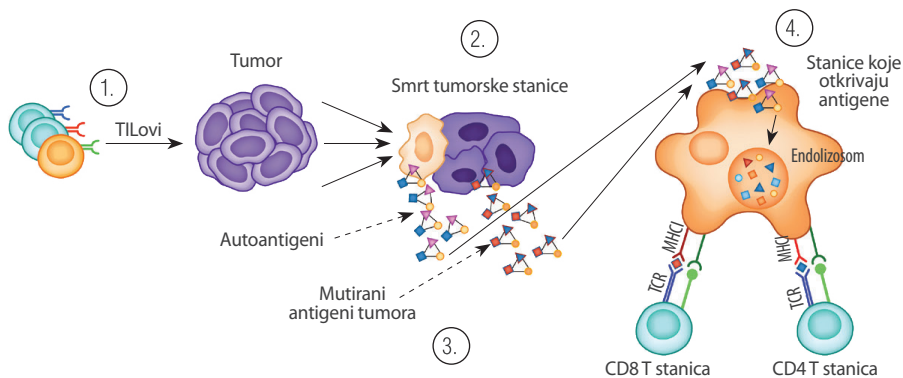
Kemoterapija uključuje uporabu jednog ili više lijekova za izravno uništavanje **tumorskih** stanica ili za zaustavljanje rasta karcinoma inhibicijom umnožavanja stanica raka. **Kemoterapija** je dizajnirana tako da utječe na stanice raka u većoj mjeri nego na normalne stanice, budući da se stanice raka obično dijele i umnožavaju brzo; međutim, ova željena "selektivnost" nije savršena, jer se normalne stanice također trebaju dijeliti i množiti kako stare - i neke normalne stanice se također brzo dijele, kao što su stanice u **koštanoj srži**, one koje oblažu **gastrointestinalni sustav** i u **folikulima dlake**. To je razlog nekih uobičajenih nuspojava **kemoterapije**, kao što su gubitak kose, **mučnina** i **povraćanje**, smanjenje broja **bijelih krvnih stanica (leukopenija, neutropenija)**, smanjenje broja **crvenih krvnih stanica (anemija)**, smanjenje broja **trombocita (trombocitopenija)**, **dijareja (proljevi)** i **mukozitis** (upala sluzničnih površina). Mnoge od tih nuspojava nestaju nakon završetka **kemoterapije** i obnavljanja normalnih stanica. Različite vrste lijekova za **kemoterapiju** mogu proizvesti različite raspone nuspojava.

Ciljano liječenje koristi se za liječenje nekih vrsta raka u odabranih bolesnika na temelju molekularnih karakteristika **tumora** određenih analizom tkiva i krvi. **Ciljano liječenje** također može uzrokovati nuspojave i njihov profil uvelike ovisi o tome što je cilj lijeka. Najčešće nuspojave ovih lijekova su **proljevi**, problemi s jetrom, problemi s kožom, srčani problemi i visoki krvni tlak. Budući da su mnogi **ciljani lijekovi** sasvim novi, još uvijek nije poznato mogu li uzrokovati dugoročne nuspojave.

Nuspojave liječenja inhibitorima imunskih nadzornih točaka uzrokovane su oblikom autoimune reakcije

Za razliku od **kemoterapije**, koja izravno napada stanice **tumora** ili od **ciljanog liječenja** koja djeluje protiv molekularnih ciljeva u stanicama raka, moderna **imunoterapija s inhibitorima imunskih nadzornih točaka** djeluje "neizravno", koristeći vlastiti **imunski sustav** pacijenta. Budući da blokira prirodne zaštitne mjere tijela, a što sprječava prekomjernu imunološku aktivaciju, **imunoterapija** može utjecati i na normalna tkiva i izazvati nuspojave.

Inhibitori imunskih nadzornih točaka mogu izazvati višestruke imuno - posredovane promjene koje se manifestiraju kao **autoimune** nuspojave - koje se razlikuju od nuspojava povezanih s **kemoterapijom**, te stoga zahtijevaju različite pristupe. Lijekovi koji ciljaju na **CTLA-4** i **PD-1** putove imaju nešto drugačiji profil nuspojava, iako postoji značajno preklapanje (June i sur., 2017). Budući da su lijekovi za **imunoterapiju** novi, još uvijek nije poznat čitav raspon njihovih nuspojava, kao i što se ne zna koliko dugo nakon završetka liječenja mogu nastupiti nuspojave.



Aktivirani **limfociti koji infiltriraju tumor** (TILs) napadaju **tumor** (1), što rezultira odumiranjem stanica **tumora**, ali može uzrokovati i oštećenje obližnjih normalnih stanica (2). Ovaj proces oslobađa i **tumorske antigene** iz raka i neke **antigene (self-antigene)** iz oštećenih normalnih stanica (3), koje se sve unose u **stanice koje otkrivaju antigene** i koriste se za aktiviranje više **T stanica** (4). Kao posljedica ovog "miješanja", neke **T stanice** sada prepoznaju i napadaju normalna tkiva, uzrokujući **autoimune** nuspojave. *Prilagođeno uz dopuštenje tvrtke Macmillan Publishers Ltd: [Nature medicine] (June i sur. Je li autoimunost Ahilova peta imunoterapije raka?), Autorsko pravo (2017).*

Koje su nuspojave imunoterapije?

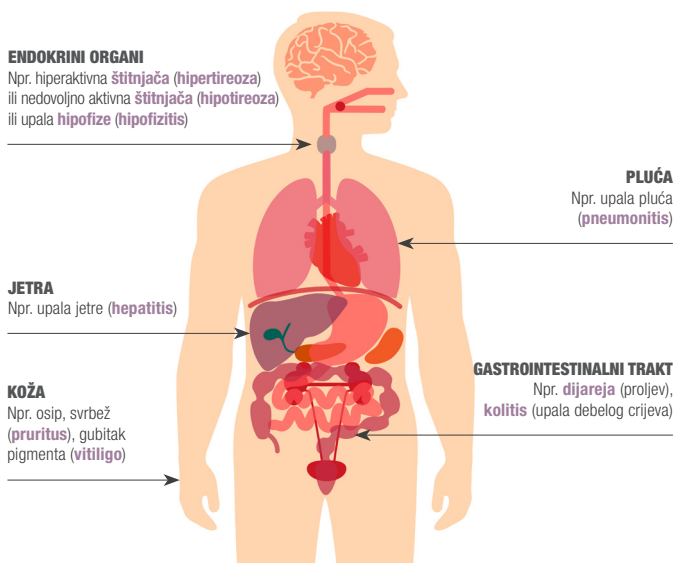
Nuspojave liječenja inhibitorima imunskih nadzornih točaka obično su blage i reverzibilne ako se otkriju i liječe se u ranoj fazi

Na koje simptome je potrebno obratiti pažnju?

Nuspojave povezane s imunskim sustavom (koje se ponekad nazivaju i štetni učinci povezani s imunitetom ili irAE-ovi) koje proizlaze iz liječenja **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** mogu utjecati na bilo koji organ ili tkivo, ali najčešće djeluju na kožu, **debelo crijevo**, pluća, jetru i **endokrine** organe (žlijezde s unutarnjim lučenjem kao što je **hipofiza** ili **štitnjača**) (Haanen i sur., 2017). Većina povezanih nuspojava je blaga do umjerena i reverzibilna ako se otkriju i liječe u ranoj fazi, tako da uvijek trebate spomenuti sve simptome koji Vas brinu - čim ih primijetite - Vašem onkološkom timu (Champliat i sur., 2016). Oni će pratiti Vaš napredak i testirati Vašu krv na znakove nuspojava bez očitih simptoma u njihovim ranim fazama. Budući da se nuspojave u liječenju **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** mogu pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja - a ponekad i nakon završetka liječenja - Vaš onkološki tim također će Vam savjetovati da pazite na bilo koji od sljedećih simptoma te da ih u skladu s tim obavijestite:

- Općenito: **umor** je uobičajena nuspojava kod bolesnika liječenih **inhibitorima imunskih nadzornih točaka**. Iako je njegov uzrok slabo razumljiv, važno je isključiti **štitnjaču**, **hipofizu** i druge **endokrine** poremećaje.
- Koža: raširen (opsežan) osip ili svrbež.
- **Gastrointestinalni: proljev**, posebno ako sadrži krv ili sluz, ili teške bolove u trbuhu.
- **Endokrini: umor**, gubitak tjelesne mase, **mučnina/povraćanje**, pretjerana žeđ ili apetit, prekomjerno i/ili često mokrenje.
- **Dišni sustav:** kratak dah, kašalj.
- Bilo koji od ovih manje uobičajenih simptoma:
 - glavobolja
 - zbunjenost
 - slabost mišića ili bol
 - ukočenost
 - bolni ili otečeni zglobovi
 - neobjašnjiva groznica
 - sklonost lakom nastajanju modrica
 - gubitak vida.

Najčešće nuspojave inhibitora imunskih nadzornih točaka

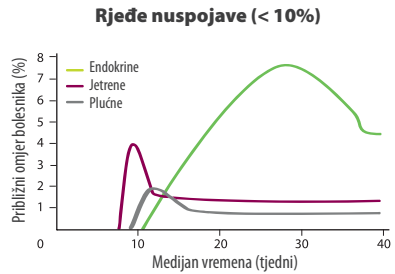
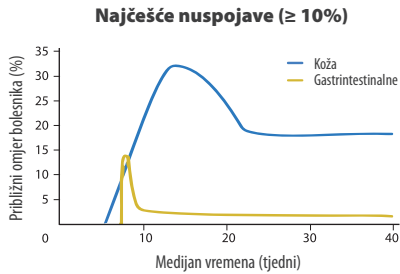


Nuspojave u terapiji inhibitorima imunskih nadzornih točaka najčešće djeluju na kožu, debelo crijevo, endokrine organe (kao što su hipofiza ili štitnjača), jetru i pluća.

Kada se najčešće pojavljuju ove nuspojave i koliko su učestale?

Nuspojave povezane s inhibitorima imunskih nadzornih točaka obično se događaju vrlo rano - većinom, u roku od nekoliko tjedana do tri mjeseca nakon početka liječenja; međutim, prva pojava nuspojave zabilježena je već nekoliko dana nakon početka do godinu dana nakon završetka liječenja (Haanen et al., 2017). Smatra se da vremenski slijed imunskih nuspojava odražava evoluciju imunskog odgovora organizma na rak, jer je ojačan terapijom inhibitorima imunskih nadzornih točaka - i eventualnom prekomjernom aktivacijom tog odgovora koji proizvodi autoimunost.

Nuspojave liječenja inhibitorima imunskih nadzornih točaka obično se pojavljuju unutar nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci od početka liječenja, ali se mogu pojaviti i nakon završetka liječenja



Neželjeni učinci **PD-1 inhibitora** obično se pojavljuju između nekoliko tjedana i tri mjeseca nakon početka liječenja, a **endokrini** učinci se manifestiraju kasnije od drugih (Weber J, i sur.: *J Clin Oncol* 35 (7), 2017: 785-792. Ponovno tiskanje s dopuštenjem. © (2017) American Society of Clinical Oncology. Sva prava pridržana.)

Općenito, najčešće nuspojave za obje vrste lijekova su kožni simptomi, dok se čini da su **gastrointestinalni** simptomi češći kod **CTLA-4 inhibitora**, a čini se da su simptomi pluća ili štitnjače češći kod **PD-1 inhibitora** (Haanen i sur., 2017). Nuspojave povezane uz jetru su manje uobičajene i pojavljuju se s približno sličnom učestalostalošću kod obje vrste lijekova. Ako se liječite kombinacijom **CTLA-4 inhibitora** i **PD-1 inhibitora**, vjerojatno je da će se pojaviti jedna ili više nuspojava .

POGOĐENI ORGAN(I)	CTLA-4 INHIBITORI	PD-1/PD-L1 INHIBITORI
Koža		
Osjip	24 %	15 %
Svrbež	25 % – 35 %	13 % – 20 %
Gastrointestinalni sustav		
Proljevanje (dijareja)	27 % – 54 %	Vrlo rijetko
Upala debelog crijeva (kolitis)	8 % – 22 %	
Pluća		
Kašalj/teško disanje	Vrlo rijetko	20 % – 40 %
Pneumonitis		2 % – 4 %
Jetra	5 % – 10 %	5 % – 10 %
Endokrini organi		
Učinci na štitnjaču	1 % – 5 %	5 % – 10 %
Hipofizitis	1 %	Vrlo rijetko

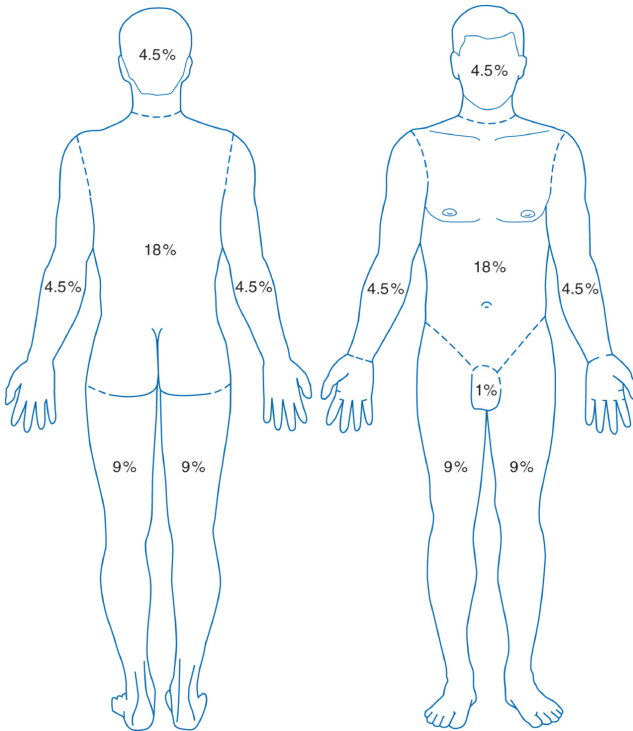
Procijenjene učestalosti najčešćih nuspojava kod različitih tipova **inhibitora imunskih nadzornih točaka** variraju, ali najčešće pojave kod obje vrste terapija uključuju simptome na koži. Većina ovih nuspojava je blaga i reverzibilna (Prilagođeno iz Haanen i sur., 2017).

Najčešće nuspojave uključuju kožu ili gastrointestinalni sustav

Liječnici klasificiraju nuspojave od bilo koje terapije raka tako što svakom događaju dodjeljuju ocjenu na skali od 1 - 4. Smatra se da su nuspojave 1. stupnja blage, 2. stupnja umjerene, 3. stupnja teške, a 4. stupnja vrlo teške. Međutim, precizni kriteriji koji se koriste za određivanje stupnja određenoj nuspojavi variraju ovisno o tome koje se nuspojave razmatraju. Cilj je uvijek identificirati i riješiti bilo koju nuspojavu prije nego ona postane teška, tako da uvijek morate prijaviti sve zabrinjavajuće simptome Vašem onkološkom timu što je prije moguće. Dva primjera kako se ocjenjuju uobičajene nuspojave terapije **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** (Haanen i sur., 2017):

Osip na koži

- Osip 1. stupnja pokriva manje od 10 % **BSA** (tjelesne površine) sa ili bez simptoma.
- Osip 2. stupnja pokriva 10 % – 30 % **BSA** (tjelesne površine) sa ili bez simptoma, što utječe na sposobnost pacijenta da vodi normalan život.
- Osip 3. stupnja pokriva više od 30 % **BSA** (tjelesne površine) sa ili bez simptoma, što utječe na pacijentovu sposobnost da se brine o sebi.
- Osip 4. stupnja pokriva više od 30 % **BSA** (tjelesne površine) s infekcijom ili drugim komplikacijama, zahtijevajući prijem u bolničku jedinicu intenzivne njege.



Dijagram prikazuje kako liječnici izračunavaju površinu tijela pri ocjenjivanju osipa uzrokovanog terapijom **inhibitorima imunskih nadzornih točaka**. Haanen J. i sur. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_4): iv119–iv142 doi:10.1093/annonc/mdx225. Reproducirano uz dopuštenje Oxford University Press u ime European Society for Medical Oncology.

Proljev

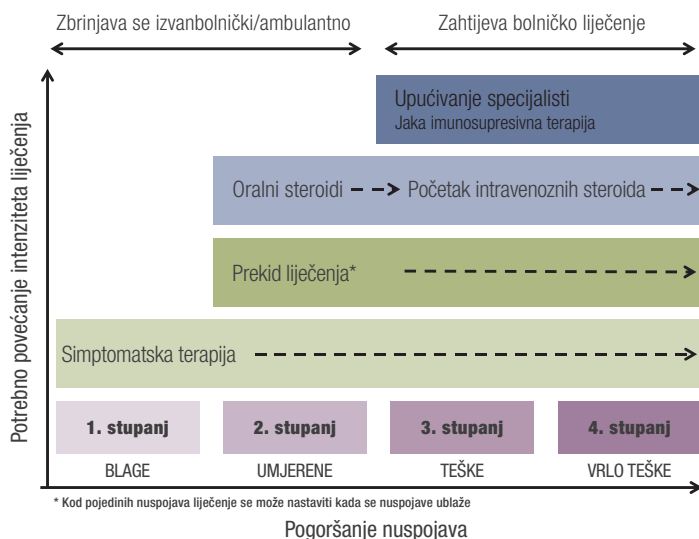
- 1. stupanj, manje od tri tekuće stolice dnevno više nego prije početka liječenja, pacijent se dobro osjeća.
- 2. stupanj, između četiri i šest tekućih stolica dnevno, više nego prije početka liječenja, ili bol u trbuhu, ili krv u stolici, ili **mučnina**, ili javljanje tih simptoma noću.
- 3. i 4. stupanj, više od šest tekućih stolica dnevno, više nego prije početka liječenja, ili simptomi koji se javljaju unutar 1 sata nakon jela; također se primjenjuje na bolesnike s učestalošću stolice 1. i 2. stupnja koji također imaju i druge simptome kao što su dehidracija, vrućica ili ubrzani otkucaji srca.

Druge nuspojave će se ocjenjivati na sličan način, ali uz korištenje kriterija koji su posebno relevantni za svaku nuspojavu, što može uključivati laboratorijske vrijednosti iz testova krvi za neke od njih.

Kako će se zbrinjavati nuspojave povezane s imunoterapijom?

Načela za zbrinjavanje nuspojava povezanih s **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** općenito predstavljaju liječenje simptoma u 1. i 2. stupnja, bez prekidanja ili trajnog zaustavljanja liječenja imunoterapijom. Pacijenti s trajnim simptomima 2. stupnja možda će morati preskočiti jednu ili više doza liječenja i također biti liječeni zbog simptoma, sve dok se njihovi simptomi ne ublaže ili nestanu. Za pacijente sa simptomima 3. ili 4. stupnja, liječenje se obično zaustavlja i dogovara se upućivanje specijalistu - na primjer, **dermatologu** za teške simptome kože.

Najvažniji i najdjelotvorniji pristup za zbrinjavanje nuspojava liječenja inhibitorima imunskih nadzornih točaka je rano prepoznavanje i intervencija - uvijek morate spomenuti nove ili pogoršane simptome svom liječniku ili onkološkom timu



Opći princip za zbrinjavanje nuspojava liječenja **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** je prije svega rano prepoznavanje simptoma i njihovo brzo liječenje primjenom metoda za liječenje simptoma i moguće **oralnim steroidima**. Samo ako se simptomi pogoršaju, biti ćete primljeni u bolnicu na liječenje s **intravenskim steroidima** ili drugom **imunosupresivnom** terapijom. © Stéphane Champiat MD, PhD

Vrlo je važno napomenuti da su nuspojave koje dovode do trajnog prekida liječenja **inhibitorima imunskih nadzornih točaka** relativno rijetke, a rani nalazi ukazuju na to da liječenje **intravenskim kortikosteroidima** ili jačim **imunosupresivnim** lijekovima (za ozbiljnije nuspojave) ne utječe negativno na način na koji će rak reagirati na terapiju **inhibitorima imunskih nadzornih točaka**. Isto tako, dokazi upućuju na to da čak i ako morate trajno prekinuti liječenje s **inhibitorom imunskih nadzornih točaka**, to neće ugroziti način na koji reagira Vaš rak (Champiat i sur., 2016).

Zbrinjavanje najčešćih imunosnih nuspojava

Donja tablica daje opći vodič za tipične pristupe u liječenju imunosnih nuspojava. Međutim, ova tablica nije zamjena za savjet liječnika. Vaš liječnik zna Vašu cijelu povijest bolesti i pomoći će Vam u vezi najboljeg liječenja za Vas.

	STUPANJ	SIMPTOMI	LIJEČENJE	
Nuspojave na koži (osip/svrbež)	1	<ul style="list-style-type: none"> Osip pokriva manje od 10 % BSA sa ili bez simptoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Topikalna hidratantna krema/mast, oralni ili topikalni antihistaminici za svrbež (ako postoji) i/ili topikalna kortikosteroidna krema (blaga jačina); liječenje inhibitorima imunosnih nadzornih točaka može se nastaviti. 	
	2	<ul style="list-style-type: none"> Osip koji pokriva 10 % - 30 % BSA sa ili bez simptoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Topikalna hidratantna krema/mast, oralni ili topikalni antihistaminici za svrbež (ako postoji) i/ili topikalna kortikosteroidna krema (srednja snaga); liječenje inhibitorima imunosnih nadzornih točaka može se nastaviti. 	
	Mjere za samopomoć kod simptoma stupnja 1/2 (blagi do umjereni) su: izbjegavajte kontakt s iritantima kože i izlaganje suncu			
	3	<ul style="list-style-type: none"> Osip koji pokriva više od 30 % BSA sa ili bez simptoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Topikalna hidratantna krema / mast, oralni ili topikalni antihistaminici za svrbež (ako postoji) i/ili topikalna kortikosteroidna krema (visoka snaga) plus intravenski kortikosteroidi; liječenje inhibitorima imunosnih nadzornih točaka će biti zaustavljeno, ali se može ponovno pokrenuti ako se simptomi smanje do 1. stupnja ili blagog 2. stupnja. 	
	4	<ul style="list-style-type: none"> Osip koji pokriva više od 30 % BSA s infekcijom ili drugim komplikacijama. 	<ul style="list-style-type: none"> Intravenski kortikosteroidi i hitni specijalistički pregledi; terapija inhibitorima imunosnih nadzornih točaka mora se trajno prekinuti. 	

Nuspojave povezane s imunoterapijom

	STUPANJ	SIMPTOMI	LJEČENJE	
Gastrointestinalne nuspojave (dijareja/kolitisi)	1	<ul style="list-style-type: none"> Manje od tri tekuće stolice dnevno više nego prije početka liječenja, pacijent se osjeća dobro. 	<ul style="list-style-type: none"> Lijekovi protiv proljeva (npr. Loperamid) i suplementacija oralnim elektrolitima, ako je potrebno; liječenje inhibitorima imunskih nadzornih točaka može se nastaviti. 	
	2	<ul style="list-style-type: none"> Četiri do šest tekućih stolica dnevno više nego prije početka liječenja, bol u trbuhu, krv u stolici, mučnina ili noćni simptomi. 	<ul style="list-style-type: none"> Oralni kortikosteroidi i daljnje pretrage (npr. sigmoidoskopija/kolonoskopija); liječenje inhibitorima imunskih nadzornih točaka mora se zaustaviti dok se simptomi ne ublaže. 	
	<p>Mjere samopomoći za proljev / upalu debelog crijeva 1. i 2. stupnja (blagi do umjereni) su: pijte puno tekućine i izbjegavajte hranu s puno vlakana/laktoze</p>			
	3	<ul style="list-style-type: none"> 3. i 4. stupanj, više od šest tekućih stolica dnevno više nego prije početka liječenja ili simptomi koji se javljaju unutar 1 sata nakon jela; također se primjenjuje na bolesnike s učestalošću stolice stupnja 1/2 koji imaju druge simptome kao što su dehidracija, groznica ili ubrzani otkucaji srca. 	<ul style="list-style-type: none"> Prihvat u bolnicu, intravenski kortikosteroidi i daljnji testovi (npr. sigmoidoskopija/kolonoskopija ako već nisu učinjeni); ako nema odgovora na kortikosteroide, mogu se koristiti jaki imunosupresivni lijekovi (npr. infiximab) - terapija inhibitorima imunskih nadzornih točaka mora se trajno prekinuti. 	
4				
Nuspojave vezane uz pluća (pneumonitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> Niti jedan; na temelju nalaza rendgenskog pregleda. 	<ul style="list-style-type: none"> Pratiti svaka dva do tri dana, testirati kako bi se isključili drugi uzroci; liječenje inhibitorima imunskih nadzornih točaka može biti odgođeno. 	
	2	<ul style="list-style-type: none"> Otežano disanje, kašalj, bolovi u prsima. 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotici (ako postoji sumnja na infekciju), oralni kortikosteroidi ako nema poboljšanja na antibioticima ili nema infekcije, daljnji testovi (uključujući CT i bronhoskopiju); liječenje inhibitorima imunskih nadzornih točaka će se zaustaviti. 	
	3	<ul style="list-style-type: none"> Pogoršanje simptoma, otežano disanje. 	<ul style="list-style-type: none"> Prihvat u bolnicu, intravenozni kortikosteroidi, drugi jači imunosupresivni lijekovi ako nema poboljšanja; liječenje inhibitorima imunskih nadzornih točaka mora se trajno prekinuti. 	
	4			

	STUPANJ	SIMPTOMI	LJEČENJE
Nuspojave vezane uz jetru (hepatitis)	1	<ul style="list-style-type: none"> Niti jedan; na temelju laboratorijskih vrijednosti krvnih testova razina enzima jetre. 	<ul style="list-style-type: none"> Nije potrebno hitno liječenje, krvni testovi se ponavljaju unutar jednog tjedna; liječenje inhibitorima imunosnih nadzornih točaka može se nastaviti.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Niti jedan; na temelju laboratorijskih vrijednosti krvnih testova razina enzima jetre. 	<ul style="list-style-type: none"> Krvni testovi se ponavljaju svaka tri dana, provode se daljnji testovi funkcije jetre (ako se poveća razina jetrenih enzima, primijeniti će se liječenje oralnim kortikosteroidima); liječenje inhibitorima imunosnih nadzornih točaka će se zaustaviti, ali se može ponovno pokrenuti ako se simptomi poboljšaju (nakon postepenog smanjenja kortikosteroida).
	3	<ul style="list-style-type: none"> 3. i 4. stupanj, umor, osjećaji slabosti, blagi bolovi u zglobovima ili mišićima, smanjeni apetit / gubitak težine, mučnina, svrbež, osip, proljev, nadutost; može postojati nekoliko simptoma ili čak potpuni izostanak simptoma. 	<ul style="list-style-type: none"> Oralni ili intravenski kortikosteroidi, ovisno o razinama enzima jetre; liječenje inhibitorima imunosnih nadzornih točaka će se zaustaviti. <p>Prijem u bolnicu, intravenski kortikosteroidi i pregled specijalista; tretman inhibitorima imunosnih nadzornih točaka mora se trajno prekinuti.</p>
	4		
Endocrine nuspojave	Štitnjača	<ul style="list-style-type: none"> Za hipertireoidizam (obično prolazan 1. stupanj i 2. stupanj) mogu biti blagi simptomi, različiti simptomi s povećavajućom ozbiljnošću, uključujući nervozu, tjeskobu i razdražljivost, promjene raspoloženja, poteškoće sa spavanjem, trajni umor i slabost, osjetljivost na toplinu, oticanje u vratu od povećane štitnjače, nepravilnog i/ili neobičajeno brzog otkucaja srca (palpacije), trzanja ili drhtanja, gubitka tjelesne mase. Za hipotireoidizam (obično 1. ili 2. stupanj) mogu biti blagi simptomi, različiti simptomi s povećavajućom ozbiljnošću, uključujući umor, osjetljivost na hladnoću, povećanje tjelesne mase, konstipaciju, depresiju, spore pokrete i misli, bolove u mišićima i mišićne grčeve, suhu i luskastu kožu, lomljivu kosu i nokte. 	<ul style="list-style-type: none"> Liječenje simptomatskog hipertireoidizma započinje s beta-blokatorima; terapija inhibitorima imunosnih nadzornih točaka će se prekinuti dok simptomi ne nestanu. Liječenje hipotireoidizma se provodi dugotrajnom nadomjesnom hormonskom terapijom (s hormonima štitnjače, ovisno o težini) i oralnim kortikosteroidima, ako je štitnjača upaljena; terapija inhibitorima imunosnih nadzornih točaka može biti prekinuta dok se simptomi ne nestanu. Krvni testovi će se redovito provoditi kod oba stanja, kako bi se pratile razine hormona štitnjače.
		Hipofiza	<ul style="list-style-type: none"> Za hipofizitis (obično 1. ili 2. stupanj), nema simptoma ili su blagi, neki/ svi simptomi uključujući glavobolju, dvostruki vid, pretjeranu žeđ, nastajanje velikih količina razrijeđenog urina, različite hormonske neravnoteže (i srodni simptomi).

(Prilagođeno iz Haanen i sur., 2017).

Zbrinjavanje rijetkih nuspojava

Postoje i druge nuspojave kod **inhibitora imunosnih nadzornih točaka** koje se javljaju rijetko, ali kojih bi trebali biti svjesni, kako slijedi (*Haanen i sur., 2017*):

- **Neurološki** simptomi - prema analizi podataka iz mnogih **kliničkih ispitivanja**, oni se javljaju kod otprilike 4 % - 6 % ljudi liječenih **CTLA-4 inhibitorima** ili **PD-1 inhibitorima**, ili kod do 12 % ako se liječe s obje vrste u kombinaciji, te se manifestiraju u širokom rasponu na različite načine (uključujući slabost mišića, ukočenost i poteškoće s disanjem); liječenje simptoma 2. stupnja ili višeg stupnja temelji se uglavnom na povećanju snage **oralnih** ili **intravenskih kortikosteroida**.
- **Reumatološki** simptomi - blaga ili umjerena bol u mišićima ili zglobovima javlja se kod 2 % -12 % osoba liječenih **inhibitorima imunosnih nadzornih točaka**, češće s **inhibitorima PD-1**; liječenje je uglavnom s **oralnim analgeticima** (blagi do umjereni simptomi), niskim dozama **oralnih kortikosteroida** (umjereni simptomi), ili kod ozbiljnih simptoma, može biti potrebno savjetovanje sa specijalistom i visoke doze **kortikosteroida** ili **intravenski imunosupresivni** lijekovi. Liječenje **inhibitorima imunosnih nadzornih točaka** može biti prekinuto ili zaustavljeno, ovisno o težini simptoma.
- Simptomi vezani uz bubrege - manje od 1 % osoba liječenih **CTLA-4 inhibitorima** ili **PD-1 inhibitora** doživljava probleme s bubrežima (iako ih približno 5 % iskusi te simptome ukoliko se liječe s dvije vrste **inhibitora imunosnih nadzornih točaka** u kombinaciji); značajno oštećenje funkcije bubrega liječi se **intravenskim kortikosteroidima** i specijalističkim zahvatom, te može zahtijevati prekid ili zaustavljanje liječenja **inhibitorom imunosnih nadzornih točaka**.
- Simptomi vezani uz **srce** - primjećeni su u manje od 1 % osoba liječenih **CTLA-4 inhibitorima** ili **PD-1 inhibitorima** i uključuju širok raspon različitih tipova; ovi simptomi zahtijevaju rano upućivanje **kardiologu** i liječenje visokim dozama **kortikosteroida** ili drugim **imunosupresivnim** lijekovima.

Ako imate bilo kakvih pitanja, nešto Vas zabrinjava ili primijecujete zabrinjavajuće simptome (ili pogoršanje postojećih simptoma), trebate što prije obavijestiti svog liječnika ili onkološki tim kako bi mogli odmah analizirati situaciju i pružiti Vam najbolju moguću skrb. Zapamtite da je većina nuspojava kod **inhibitora imunosnih nadzornih točaka** blaga i reverzibilna, ako se otkriju rano, tako da je najvažnije obavijestiti svog liječnika ili onkološki tim o svim simptomima koji Vas se tiču.

Literatura

Boutros C, Tarhini A, Routier E, et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(8):473-486.

Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-574.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.

June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med* 2017;23(5):540-547.

Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. *Front Oncol* 2017;7:64.

POJMOVNIK

AKTIVNA IMUNOTERAPIJA

Vrsta **imunoterapije** koja stimulira **imunosni sustav** osobe da reagira na jedan ili više **antigena** tako što proizvodi protutijela, npr. cjepivo

ANEMIJA

Stanje za koje je karakterističan nedostatak **crvenih krvnih stanica** ili hemoglobina (**protein u crvenim krvnim stanicama** koji prenosi kisik tijelom)

ANTIBIOTICI

Lijekovi kojima se bori protiv **bakterijskih** infekcija

ANTIGEN

Molekula koja može inducirati **imunosni odgovor**

ANTIGEN TUMORA

Antigen kojeg proizvode **tumorske stanice**

ANTIHISTAMINIK

Vrsta lijeka za liječenje alergija

ATEZOLIZUMAB

Vrsta **imunoterapije** koja blokira interakciju između **PD-L1 i PD-1** na površini određenih **imunosnih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** kako bi se pronašle i ubile stanice raka. **Atezolizumab** je **monoklonsko protutijelo**. Primjenjuje se kapanjem preko porta u venu na ruci ili prsima

AUTOANTIGEN

Molekula za koju je prepoznato da pripada tijelu i koja obično ne izaziva **imunološki odgovor** kod iste osobe (engl. **self-antigen**)

AUTOIMUNITET

Imunosni odgovor na zdrave stanice i tkiva tijela

AVELUMAB

Vrsta **imunoterapije** koja blokira interakciju između **PD-L1 i PD-1** na površini određenih **imunosnih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** kako bi se pronašle i ubile stanice raka. **Avelumab** je **monoklonsko protutijelo**. Primjenjuje se infuzijom u venu na ruci ili prsima

B STANICA

Vrsta **bijelih krvnih stanica** ili **limfocita**, koja proizvodi protutijela

BAKTERIJE

Mikroskopski jednostanični organizmi, od kojih su neki sposobni izazvati infekciju

BETA BLOKATOR

Lijekovi koji usporavaju rad srca i snižavaju krvni tlak

BIJELE KRVNE STANICE

Vrsta krvnih stanica (**leukocita**) uključenih u **imunosni odgovor**

BRONHOSKOPIJA

Postupak kojim liječnik umeće poseban uređaj u glavnu dišnu cijev (bronhij), obično preko nosa ili usta, da bi pregledao dišne puteve (uključujući pluća)

BSA

Površina tijela; mjerenje površine tijela

CILJANO LIJEČENJE

Noviji oblik liječenja raka upotrebom lijekova koji precizno identificiraju i napadaju stanice raka, obično radeći malu štetu normalnim stanicama. To su lijekovi koji utječu na tumor

CITOTOKSIČNA T STANICA

Vrsta **bijelih krvnih stanica**, ili **limfocita**, sposobnih ubiti zaražene ili stanice raka

CRVENE KRVNE STANICE

Krvne stanice koje prenose kisik oko tijela i uklanjaju ugljični dioksid

CT

Računalna tomografija (engl. computed tomography) je skeniranje pomoću **rendgenskih zraka** (x zrake) i računala za stvaranje detaljnih slika unutrašnjosti tijela

CTLA-4

Posebna **molekula protein** koja, djelujući kao **imunosna nadzorna točka**, "odbija" **imunosni odgovor** nakon što je obavio svoj posao

CTLA-4 INHIBITOR

Tip lijeka koji blokira **CTLA-4 imunosnu nadzornu točku** na površini određenih **imunosnih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** da bi se pronašle i ubile stanice raka, čime se pojačava **imunosni odgovor**

DERMATOLOG

Liječnik koji se specijalizirao za bolesti kože

DIJAREJA

Druga riječ za proljev. Abnormalna učestalost rastresite ili tekuće stolice (fecesa)

DURVALUMAB

Vrsta **imunoterapije** koja blokira interakciju između **PD-L1 i PD-1** na površini određenih **imunosnih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** kako bi se pronašle i ubile stanice raka. **Durvalumab** je **monoklonsko protutijelo**. Primjenjuje se kapanjem preko porta u venu na ruci ili prsima

POJMOVNIK**ELEKTROLIT**

Supstanca (npr. natrij ili kalcij) koja regulira protok hranjivih tvari u stanice i otpadne proizvode iz njih

ENDOKRINO

Odnosi se na žlijezde (žlijezde s unutrašnjim lučenjem) koje luče **hormone** u krvotok

FOLIKUL DLAKE

Mala vrećica u koži iz koje raste dlaka/kosa

GASTROINTESTINALNO

Odnosi se na želudac i crijeva

GASTROINTESTINALNI SUSTAV

Probavni sustav, koji se sastoji od velike mišićne cijevi koja se proteže od usta do anusa (stražnji otvor) kroz želudac koji je odgovoran za probavljanje hrane i izbacivanje otpadnih proizvoda u obliku stolice (fecesa)

GLAVNI KOMPLEKS HISTOKOMPATIBILNOSTI

Skupina **molekula proteina** na površini stanica koje omogućuju **imunomnom sustavu** da razlikuje sustav od stranih tijela

GLJIVICE

Mikroskopski organizmi od kojih su neki sposobni izazvati infekciju

HEPATITIS

Upala jetre

HEPATIČNI

Koji se odnose na jetru

HIPERTIREOZA

Prekomjerna aktivnost **štitnjače** (štitne žlijezde)

HIPOFIZA

Glavna **endokrina** žlijezda, struktura veličine graška vezana za bazu mozga

HIPOFIZITIS

Upala **hipofize** (koja se nalazi u mozgu)

HIPOTIREOZA

Nedovoljna aktivnost **štitnjače** (štitne žlijezde)

HORMON

Kemijska tvar („glasnik“) proizveden u specijaliziranim žlijezdama u tijelu

IMUNOSNA STANICA

Stanica uključena u **imunosti odgovor** ili dio **imunostnog sustava**

IMUNOSNA NADZORNA TOČKA

Molekula u imunomnom sustavu koja ili pojačava signal (pojačava **imunosti odgovor**) ili smanjuje signal (smanjuje **imunosti odgovor**)

IMUNOSNI ODGOVOR

Reakcija stanica i tekućina u tijelu na prisutnost tvari koja nije prepoznata kao dio samog tijela

IMUNOONKOLOŠKI

Odnosi se na **imunoonkologiju**

IMUNOONKOLOGIJA

Disciplina u medicini koja koristi **imunosti sustav** za liječenje raka

IMUNOSNI SUSTAV

Sustav u tijelu koji radi na suzbijanju infekcija i bolesti

IMUNOSUPRESIVNI

Lijekovi ili drugi čimbenici koji djelomično ili potpuno potiskuju **imunosti odgovor**

IMUNOTERAPIJA

Prevenција ili liječenje bolesti supstancama koje stimuliraju (ili suzbijaju) **imunosti odgovor**

INFLIKSIMAB

Vrsta lijeka koji se naziva **monoklonsko protutijelo** koje se koristi za liječenje autoimunih bolesti

INHIBITOR IMUNOSNE NADZORNE TOČKE

Vrsta lijeka koja blokira određene **imunološke reakcije** inhibirajući **proteine** koje stvaraju stanice **imunostnog sustava**, kao što su **T stanice** i neke stanice raka koje na taj način pojačavaju **imunosti odgovor** tijela

INTRAVENSKI

Primijenjen u venu

IPILIMUMAB

Vrsta **imunoterapije** koja blokira **CTLA-4 imunostnu nadzornu točku** na površini određenih **imunostnih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** kako bi se pronašle i ubile stanice raka. **Ipilimumab** je **monoklonsko protutijelo**. Primjenjuje se preko porta u venu na ruci ili prsima

JETRENI

Koji se odnose na jetru. Isto što i **hepatični**

KARDIOLOŠKO

Odnosi se na srce

KARDIOLOG

Liječnik koji se specijalizirao za bolesti i abnormalnosti srca

POJMOVNIK

KEMOTERAPIJA

Vrsta liječenja raka koja koristi lijekove koji ubijaju stanice raka na način da ih oštećuju, tako da se ne mogu razmnožavati i širiti

KLINIČKO ISPITIVANJE

Studija koja procjenjuje učinke liječenja ili intervencije

KOLITIS

Upala **debelog crijeva** ili **kolona**

KOLON

Kolon ili **debelo crijevo** je dio probavnog sustava koji se nastavlja na tanko crijevo, a završava analnim otvorom

KOLONOSKOPIJA

Postupak u kojem se fleksibilni instrument umetne u anus (stražnji otvor) kako bi se ispitalo **debelo crijevo (kolon)**

KONSTIPACIJA

Poteškoće s pražnjenjem crijeva, obično povezane s otvrdnutim fekalijama

KORNEA

Prozirni sloj koji čini prednji dio oka

KORTIKOSTEROID

Vrsta **steroidnog** lijeka koji se koristi za ublažavanje upale

KOŠTANA SRŽ

Spužvasto tkivo koje se nalazi unutar nekih kostiju (npr. kosti kuka i bedra). Sadrži matične stanice, koje se mogu razviti u **crvene krvne stanice**, **bijele krvne stanice** ili **trombocite**. U crvenoj koštanoj srži nastaju sve krvne stanice, razgrađuju se eritrociti i skuplja se pričuva hemoglobina

LEUKOCITI

Bijele krvne stanice uključene u **imunosni odgovor**

LEUKOPENIJA

Smanjenje broja **leukocita** (vrsta **bijelih krvnih stanica**) u krvi, što dovodi do povećanog rizika od infekcije

LOPERAMID

Lijek koji se koristi za liječenje **dijarije** (proljeva)

LIMFNI SUSTAV

Mreža žila kroz koje u krv iz tkiva ulazi bistra tekućina koja se naziva limfa; on je vitalni dio **imunskog sustava**

LIMFOCIT

Vrsta **bijelih krvnih stanica**

LIMFOCITI KOJI INFILTRIRAJU TUMOR

Bijele krvne stanice koje su napustile krvotok i migrirale u **tumor**. Nazivaju se TILs od engl. naziva „tumour-

infiltrating lymphocyte“

LIMFOIDNO

Odnosi se na stanice, tkiva i organe koji čine **limfni sustav**

LOKALNI (TOPIKALNI)

Nanosi se izravno na određeni dio tijela

MALIGNO

Drugi izraz za kancerogeno. **Maligne** stanice mogu prodrijeti u obližnje tkivo i proširiti se na druge dijelove tijela

MEMORIJSKA STANICA

Dugovječni **limfocit** sposoban pamtili i reagirati na određeni **antigen** sljedeći put kad ga sretno

MIKROORGANIZAM

Mikroskopski organizam (npr. **virus**)

MOKRAĆNI PUT

Kolektivni izraz za mjehur, bubrege, uretre i uretru

MOLEKULA

Najmanja fizička jedinica tvari

MONOKLONSKO PROTUTIJELO

Vrsta **ciljane terapije**. **Monoklonska protutijela** prepoznaju i vežu se na specifične **proteine** koje proizvode stanice. Svako **monoklonsko protutijelo** prepoznaje jedan određeni **protein**. Oni rade na različite načine, ovisno o **proteinu** koji ciljaju

MOKRAĆNI SUSTAV

Sustav organa koji stvara i izlučuje mokraću iz tijela, a čine ga bubrezi, mokraćovodi, mokraćni mjehur i mokraćna cijev

MUČNINA

Osjećaj bolesti s nagonom na povraćanje (bolestan)

MUKOZITIS

Bolna upala i ulceracija membrana sluznice probavnog sustava

MUTIRANI

Odnosi se na trajnu promjenu u DNA sekvenci koja čini gen, tako da se slijed razlikuje od onoga što se nalazi kod većine ljudi

NEUROLOŠKI

Odnosi se na bilo koji aspekt živčanog sustava

NEUTROPENIJA

Nenormalno niska razina neutrofila u krvi, što povećava rizik od infekcije

POJMOVNIK**NIVOLUMAB**

Vrsta **imunoterapije** koja blokira **protein** zvan **PD-1** na površini **određenih imunskih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** kako bi se pronašle i ubile stanice raka. **Nivolumab** je **monoklonsko protutijelo**. Primjenjuje se kapanjem kroz port u venu na ruci ili prsima

ORALNO

Putem usta

PASIVNA IMUNOTERAPIJA

Intervencije namijenjene poboljšanju postojećeg **imunskog odgovora** tijela

PEMBROLIZUMAB

Vrsta **imunoterapije** koja blokira **protein** zvan **PD-1** na površini određenih **imunskih stanica** zvanih **T stanice**; time se aktiviraju **T stanice** kako bi se pronašle i ubile stanice raka. **Pembrolizumab** je **monoklonsko protutijelo**. Primjenjuje se kapanjem preko porta u venu na ruci ili prsima

PD-1

Posebna **molekula proteina** (bjelančevina) koja, djelujući kao **imunosna nadzorna točka**, "smanjuje" **imunosni odgovor** nakon što obavi svoj posao

PD-1 INHIBITOR

Tip lijeka koji blokira **PD-1 imunosnu nadzornu točku** i tako pojačava **imunosni odgovor**

PD-L1

Posebna **molekula proteina** koja se veže i aktivira **PD-1**, kako bi "smanjila" **imunosni odgovor**

PD-L1 INHIBITOR

Vrsta lijeka koja blokira **PD-L1** i na taj način pojačava **imunosni odgovor**

PNEUMONITIS

Upala stijenki alveola (zračne vrećice) u plućima

POVRAĆANJE

Prisilno izbacivanje sadržaja želuca kroz usta

PROTEIN

Velika **molekula** koja čini većinu organa i tkiva u tijelu. Druga riječ za **protein** je bjelančevina

PROTUTIJELO

Protein krvi proizvedena kao odgovor na specifični **antigen** i sposobna za suprotstavljanje tom **antigenu**

PRURITUS

Svrbež

RENDGEN

Testiranje snimanjem, koristeći vrstu zračenja (x zrake) koja može proći kroz tijelo, koji omogućuje liječniku da vidi unutar Vašeg tijela

REPRODUKTIVNI SUSTAV

Organski sustav koji omogućava razmnožavanje i potomstvo

RESPIRATORNI

Odnosi se na dišni

RESPIRATORNI SUSTAV

Prolaz koji tvore usta, nos, grlo i pluća kroz koje prolazi zrak tijekom disanja; drugi naziv za dišni sustav

REUMATOLOŠKI

Odnosi se na granu medicine koja se bavi proučavanjem i liječenjem reumatskih bolesti

SELF-ANTIGEN

Molekula koja je prepoznata kao dio tijela i koja normalno ne izaziva **imunosni odgovor**

SIGMOIDOSKOPIJA

Postupak kojim liječnik umetne poseban uređaj u rektum (stražnji otvor) kako bi pregledao donji dio debelog crijeva (ili crijeva)

SLEZENA

Mali organ u trbuhu koji čisti krv i ključni je dio **imunskog sustava**

SRCE

Srce je organ u grudnom košu koji omogućava neprekidnu cirkulaciju krvi i jedan je od životno najvažnijih organa u ljudskom tijelu

STANICA KOJA OTKRIVA ANTIGEN

Svaka stanica koja može otkriti **antigen imunskoj stanici** u obliku koji ona prepoznaje i na koji reagira

STEČENI IMUNOSNI ODGOVOR

Aspekt tjelesnog **imunskog odgovora** koji se uči iz susreta sa stranim **antigenima**. Naziva se i stečeni imunitet

SVRBEŽ

Druga riječ za **pruritus**

ŠTITNJAJA

Organ u obliku leptira smješten u donjem dijelu vrata na prednjoj strani. Otpušta **hormone** koji kontroliraju metabolizam (način na koji tijelo koristi energiju)

TIMUSNA

Timus ili timusna žlijezda je mali organ smješten u vratu koji proizvodi **T-stanice** za **imunosni sustav**

POJMOVNIK

TROMBOCIT

Malena krvna stanica koja pomaže tijelu da formira ugruške kako bi se zaustavilo krvarenje

TROMBOCITOPENIJA

Nedostatak **trombocita** u krvi. To uzrokuje krvarenje u tkiva, modrice i sporo zgrušavanje krvi nakon ozljede

T STANICA

Vrsta **bijele krvne stanice** ili **limfocita**

T STANIČNI RECEPTOR

Molekula na površini **T stanica** koja prepoznaje **antigene**

TUMOR

Kvrga ili rast abnormalnih stanica. **Tumori** mogu biti **benigni** (ne kancerogeni) ili **maligni** (kancerogeni). U ovom vodiču, pojam "**tumor**" odnosi se na kancerogeni rast, ako nije drugačije navedeno

UROĐENI IMUNITET

Nespecifičan tip imuniteta s kojim se ljudi rađaju i koji ne zahtijeva proces učenja ili prethodno izlaganje **antigenu**

VIRUS

Vrlo mali **mikroorganizam** koji može rasti i razmnožavati se unutar žive stanice u tijelu

VITILIGO

Poremećaj kože kod kojeg izgubljeni pigment uzrokuje **bijele mrlje** na različitim dijelovima tijela

ZAMOR

Veliki umor

ZLOĆUDAN

Isto što i **malignan**, još jedan izraz za kancerogeno.

Maligne stanice mogu prodrjeti u obližnje tkivo i proširiti se na druge dijelove tijela

Ovaj vodič je pripremljen da pomogne Vama, Vašim prijateljima i Vašoj obitelji da bolje razumiju prirodu imunoterapijskih nuspojava i njihovo liječenje. Medicinske informacije opisane u ovom dokumentu temelje se na smjernicama kliničke prakse European Society for Medical Oncology (ESMO) za liječenje toksičnosti od imunoterapije. Preporučamo da pitate svog liječnika o vrstama imunoterapije koje su dostupne u Vašoj zemlji za tip i stadij Vašeg raka.

Vodič je sastavljen od strane Kstorfin Medical Communications Ltd u ime ESMO.

© Autorsko pravo 2017 European Society for Medical Oncology. Sva prava pridržana diljem svijeta.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via Ginevra 4

6900 Lugano

Švicarska

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: clinicalguidelines@esmo.org

Hrvatski prijevod Vodiča realizirala je Udruga žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU u suradnji s Hrvatskim društvom za internističku onkologiju i Hrvatskim torakalnim društvom uz bezuvjetnu potporu tvrtke Merck Sharp&Dohme d.o.o. Tvrtka nije ni na koji način utjecala na razvoj niti sadržaj vodiča.

Zahvaljujemo European Society for Medical Oncology (ESMO) na odobrenju prava na prijevod.



Prijevod je dostupan na:

www.esmo.org

www.svezanju.hr

www.internistickaonkologija.hr

www.toraks.hr

Udruga žena oboljelih i liječenih od raka SVE za NJU

Kneza Mislava 10, Zagreb, Hrvatska

Tel: 00385 1 641 8765

E-mail: info@svezanju.hr

www.svezanju.hr

FB

**Možemo Vam pomoći razumjeti nuspojave
povezane s imunoterapijom i njihovo zbrinjavanje.**

Ovaj vodič je pripremljen da pomogne Vama, Vašim prijateljima i Vašoj obitelji da bolje razumiju prirodu imunoterapijskih nuspojava i njihovo zbrinjavanje. Medicinske informacije opisane u ovom Vodiču za bolesnike temelje se na ESMO smjernicama za kliničku praksu za liječenje toksičnosti od imunoterapije.

Za više informacija posjetite www.esmo.org

