

Čo sú nežiaduce
účinky imunoterapie?

Odpovieme na niektoré
vaše otázky.

Nežiaduce účinky imunoterapie a ich liečba

ESMO príručka pre pacientov

Informácie pre pacientov na základe ESMO odporúčaní z klinickej praxe

Táto príručka bola vytvorená, aby pomohla vám, vašej rodine, priateľom a poskytovateľom starostlivosti, lepšie pochopiť nežiaduce účinky **imunoterapie** a ich manažment. Obsahuje informácie o najbežnejších toxicitách spojených s modernými imunoterapiami (známe ako „**inhibitory kontrolných bodov**“), a tiež informácie, ako bude zdravotný personál liečiť tieto nepriaznivé prejavy. Dozviete sa o niekoľkých stratégiách, ktoré môžete vy sami využiť na minimalizáciu týchto prejavov.

Medicínske informácie uvedené v tomto dokumente sú založené na ESMO odporúčaníach z klinickej praxe na liečbu nežiaducich účinkov spojených s **imunoterapiou**, ktoré boli vytvorené, aby pomohli lekárom s diagnostikou, liečbou a sledovaním týchto nepriaznivých prejavov. Všetky ESMO odporúčania z klinickej praxe pripravujú a recenzujú vedúci odborníci na základe dôkazov získaných z najnovších **klinických skúšaní**, výskumu a názorov expertov. Informácie zahrnuté v tejto príručke nesuplujú rady vášho lekára, ktorý pozná celú vašu anamnézu a pomôže vám pri výbere najoptimálnejšej liečby.

Slová označené **farbou** sú vysvetlené na konci dokumentu.

Príručku pripravili a recenzovali:

Zástupcovia spoločnosti European Society for Medical Oncology (ESMO):

John Haanen; Karin Jordan; Francesca Longo; Jean-Yves Douillard; Svetlana Jezdic; Claire Bramley

Zástupcovia spoločnosti European Oncology Nursing Society (EONS): Anita Margulies; Ada Kinneally

Zástupca spoločnosti Lung Cancer Europe: Regine Deniel Ihlen

Zástupca spoločnosti Women Against Lung Cancer: Stefania Vallone

Zástupca spoločnosti International Kidney Cancer Coalition: Rachel Giles

Zástupca spoločnosti Melanoma Patient Network Europe and Melanome France: Gilliosa Spurrier

Viac informácií o European Society for Medical Oncology: www.esmo.org

Viac informácií o Národnom onkologickom inštitúte: www.noisk.sk

Viac informácií o občianskom združení Liga proti rakovine: www.lpr.sk

- 2** ESMO príručka pre pacientov
- 4** Nežiaduce účinky imunoterapie: Súhrn kľúčových informácií
- 7** Imunitný systém a rakovina
- 11** Koncept imunoonkológie
- 14** Ako sa moderná imunoterapia odlišuje od chemoterapie a cielenej protinádorovej liečby?
- 16** Aké sú nežiaduce účinky imunoterapie?
- 21** Ako liečiť nežiaduce účinky imunoterapie?
- 27** Literatúra
- 28** Vysvetlivky

Nežiaduce účinky imunoterapie: Súhrn kľúčových informácií

Imunitný systém a rakovina

- **Imunitný systém** tvorí veľa rôznych zložiek v tele.
 - Niektoré tvoria fyzikálne/chemické bariéry (koža, **rohovka**, membrány v **dýchacom systéme**, **tráviacom systéme**, **močovom systéme** a **reprodukčnom systéme**).
 - Iné vytvárajú a/alebo v nich cirkulujú špecializované **imunitné bunky** (**lymfatický systém**, **kostná dreň**, **slezina** a **týmus**).
- Úlohou **imunitného systému** je obraňovať telo proti hrozbám, vrátane **mikroorganizmov** (**baktérií**, **vírusov**, **húb**) a proti rakovinovým bunkám.
- Po fyzikálnych/chemických bariérach tela nasleduje ďalšia obranná línia zložená z **bielych krviniek** (**leukocytov**). Tie vyhľadávajú a napádajú **mikroorganizmy** alebo abnormálne bunky (vrátane nádorových buniek).
 - **T-bunky** sú **biele krvinky**, ktoré hrajú dôležitú úlohu v **ziskanej imunitnej odpovedi**, pri ktorej sa každá **T-bunka** učí, zapamätá si a je špecifická voči nejakému **antigénu**.
 - **T-bunky** sú aktívované prostredníctvom mechanizmu "zámku a kľúča", ktorý im umožní rozpoznať nádorové bunky, na ktoré zaútočí a zničí ich.
- **Imunitný systém** kontroluje a ničí abnormálne bunky, čím sa pravdepodobne môže predísť mnohým rakovinovým ochoreniam. Rakovinové bunky však vedú **imunitný systém** preštiť viacerými spôsobmi.

Koncept imunoonkológie

- Zatiaľ čo **chemoterapia** alebo **cielená protinádorová liečba** priamo ovplyvňuje rast a delenie nádorových buniek, **imunoonkologické** lieky priamo zapoja prirodzenú protinádorovú **imunitnú odpoveď** tela, aby napádala a ničila rakovinu.
- Manipulácia **imunitných kontrolných bodov** je cieľom **imunoonkológie**.
 - **Imunitné kontrolné body** sú určené na vypnutie **imunitnej odpovede**, aby sa tak predišlo **autoimunitnému** poškodzovaniu zdravých buniek. Rakovina tento mechanizmus preberá/zneužíva a deaktivuje **T-bunky** po tom, čo rozpoznať jej prítomnosť, aby **T-bunky** nemohli napadnúť a zničiť rakovinové bunky.
 - **Inhibitory imunitných kontrolných bodov** ako napríklad **CTLA-4 inhibitory** a **PD-1 -inhibitory** alebo **PD-L1-inhibitory** bránia tejto deaktivácii **imunitného systému** nádorom a zvyšujú **protinádorovú imunitnú odpoveď** tela.

Ako sa moderná imunoterapia líši od chemoterapie a cielenej protinádorovej liečby?

- **Chemoterapia** zahŕňa použitie jednej alebo viacerých liekov na zničenie **nádorových buniek** na základe toho, že tieto bunky sa typicky rýchlo delia; nežiaduce účinky sú spôsobené poškodením normálnych buniek, najmä tých, ktoré sa tiež rýchlo delia, napríklad bunky **kostnej drene, vlasové folikuly** a bunky **zažívacieho traktu**.
- **Cielené protinádorové lieky** špecificky pôsobia proti molekulárnym cieľom v rakovinových bunkách, ktoré boli predtým identifikované z tkanivových alebo krvných vzoriek. Tieto lieky sa používajú na liečbu niektorých typov rakoviny u vybraných pacientov na základe molekulárných charakteristík ich **nádorov**. Vo všeobecnosti sa očakáva, že tieto lieky majú menej nežiaducich účinkov na zdravé bunky než **chemoterapia**, ale nežiaduce účinky spôsobené **cieľenou protinádorovou liečbou** môžu byť takisto zásadné a závisia od toho, čo presne je ich liečebným cieľom.
- Pretože moderná **imunoterapia inhibítormi imunitných kontrolných bodov** blokuje prirodzených strážcov chrániacich telo pred zvýšenou aktiváciou imunitného systému, môže ovplyvniť zdravé tkanivá a spôsobiť **autoimunitné** nežiaduce účinky. Tie zahŕňajú iné spektrum nežiaducich prejavov v porovnaní s **chemoterapiou a cieľenou protinádorovou liečbou** a vyžadujú inú stratégiu ich zvládania.

Aké sú nežiaduce účinky imunoterapie?

- Nežiaduce účinky spôsobené imunoterapiou, ktoré sa objavujú pri liečbe **inhibítormi imunitných kontrolných bodov** môžu postihnúť akýkoľvek orgán, ale najbežnejšie postihujú pokožku, hrubé črevo, pľúca, pečeň a **endokrinné** orgány (ako napríklad **hypofýza** alebo **štítna žľaza**).
- Väčšina z týchto vedľajších účinkov je mierna až stredne závažná a reverzibilná, ak sa však zistia včas a náležite sa im venuje pozornosť. To znamená, že najdôležitejšie je informovať svojho lekára alebo ošetrojúci personál o akýchkoľvek nových alebo sa zhoršujúcich príznakoch alebo príznakoch, ktoré vás znepokojujú.
- Vedľajšie účinky liečby **inhibítormi imunitných kontrolných bodov** sa zvyčajne objavia v priebehu niekoľkých týždňov alebo mesiacov od začatia liečby, ale môžu sa objaviť kedykoľvek počas liečby - už v prvých dňoch po podaní prvej infúzie, ale niekedy až po uplynutí 1 roka od ukončenia liečby.
- Najčastejšie vedľajšie účinky **inhibítorov CTLA-4** a **inhibítorov PD-1 / PD-L1** dráhy sú kožné symptómy (ako vyrážka a svrbenie). Zatiaľ čo **gastrointestinálne** symptómy (ako **hnačka**) sú častejšie pri **inhibítormi CTLA-4**, pľúcne symptómy a poruchy **štítnej žľazy** sa zdajú byť častejšie u **inhibítorov PD-1 / PD-L1** dráhy.

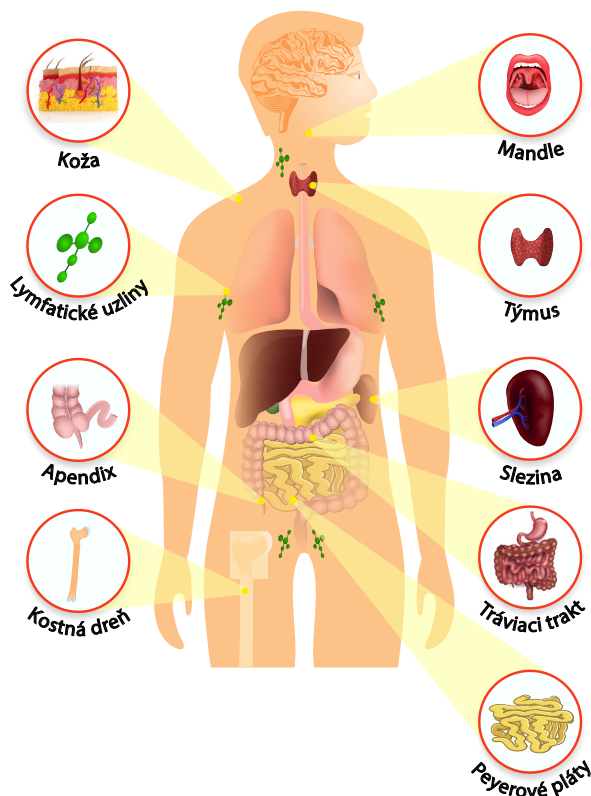
Ako sa budú liečiť nežiaduce účinky súvisiace s imunoterapiou?

- Vedľajšie účinky súvisiace s **inhibítorom imunitných kontrolných bodov** sú manažované podľa niektorých základných spoločných princípov:
 - Udalosti stupňa 1 (mierna závažnosť) alebo stupňa 2 (stredná závažnosť) sa spravidla liečia symptomaticky, bez prerušenia alebo trvalého zastavenia liečby.
 - Pacienti s pretrvávajúcimi príznakmi stupňa 2 môžu potrebovať vynechať jednu alebo viac liečebných dávok (ako aj symptomatickú liečbu), kým sa ich príznaky nezlepšia.
 - U pacientov s príznakmi stupňa 3 (závažnými) alebo stupňa 4 (veľmi závažné) sa liečba zvyčajne preruší a pacient sa zvyčajne obráti na špecialistu – napríklad na **dermatológa** pre ťažké kožné symptómy.
- **Orálne** alebo **intravenózne kortikosteroidy** alebo iné **imunosupresíva** sa používajú na závažné alebo pretrvávajúce vedľajšie účinky; zdá sa, že ich použitie neohrozuje účinnosť liečby **inhibítormi kontrolného bodu**.
- Ak musíte natrvalo zastaviť liečbu **inhibítorom imunitného kontrolného bodu**, nemalo by to negatívne ovplyvniť spôsob, akým rakovina reaguje.

Imunitný systém a rakovina

Čo je imunitný systém?

Ľudský imunitný systém zahŕňa **lymfatický systém, kostnú dreň, slezinu a týmusovú žľazu**; spoločne produkujú a / alebo umožňujú cirkuláciu špecializovaných **imunitných buniek**. Pokožka, **rohovka** oka a membrány lemujúce **dýchacie cesty, gastrointestinálny trakt, močové cesty a reprodukčný trakt** pôsobia ako fyzikálno-chemické bariéry proti **mikroorganizmom**, ako sú **baktérie a vírusy**. **Kostná dreň a týmusová žľaza** sú primárne **lymfatické** orgány, kde sa produkujú a / alebo množia **biele krvinky (leukocyty)**. **Biele krvinky** tvoria skupinu **imunitných buniek**, ktoré sú pre účinnú imunitu kľúčové.



Imunitný systém tvoria mnohé rôzne zložky v tele, z ktorých niektoré pôsobia ako fyzikálno-chemické bariéry (koža, rohovka, membrány v respiračnom trakte, gastrointestinálny trakt, močové cesty a reprodukčný trakt), zatiaľ čo iné tvoria a / alebo umožňujú cirkuláciu špecializovaných imunitných buniek lymfatického systému, kostnej drene, sleziny a týmusu.

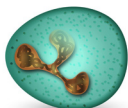
Aká je funkcia imunitného systému?

Imunitný systém chráni telo pred infekciami a rakovinou.

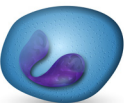
Úloha **imunitného systému** je chrániť telo pred cudzími alebo nebezpečnými útočníkmi, vrátane **mikroorganizmov** (**baktérií, vírusov, húb**) a rakovinových buniek. Na tento účel musí byť **imunitný systém** schopný rozlišovať medzi vlastnými (zdravými bunkami) a ne-vlastnými (abnormálne bunky alebo organizmy / častice, ktoré sú pre človeka cudzie). Normálna **imunitná odpoveď** zahŕňa:

1. Rozpoznanie potenciálne škodlivých **antigénov**.
 - Môžu pochádzať zvonku tela, napr. z invazívnych **baktérií** alebo zvnútra tela, napr. zdravé bunky, ktoré **zmutovali** a potenciálne sa mohli stať **malignými (zhubnými)**.
2. Aktivácia a mobilizácia bunkovej a **protilátkovej** obrany.
3. Útok proti votrelcovi alebo abnormálnej bunke.
4. Ukončenie útoku po tom, ako bola hrozba neutralizovaná.

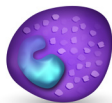
Okrem fyzikálno-chemických bariér tela, ďalšia línia obrany zahŕňa **biele krvinky (leukocyty)**, ktoré prechádzajú krvným obehom a do tkanív a orgánov, ktoré hľadajú a napádajú abnormálne bunky **mikroorganizmov**. Existujú rôzne **typy bielych krviniek**, ktoré vykonávajú rôzne funkcie, od priameho útoku a ničenia útočníkov alebo abnormálnych buniek, až po uvoľňovanie špeciálnych látok, ktoré zvyšujú **imunitnú odpoveď** iných buniek.



Neutrofil



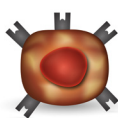
Eozinofil



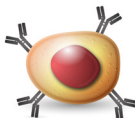
Bazofil



Monocyt



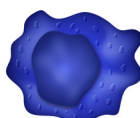
T-bunka



B- bunka



Prirodzený ničiteľ



Makrofág

Existuje veľa rôznych typov **leukocytov** a každý z nich má špecifickú funkciu v **imunitnej odpovedi**.

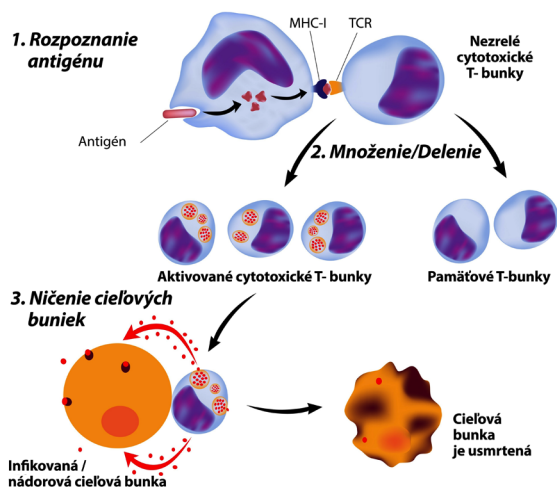
Imunitná odpoveď pozostáva z dvoch fáz:

- **Vrodená imunita:** rýchla ale nešpecifická - predchádzajúce stretnutie s votrrelcom alebo abnormálnou bunkou nie je pre túto reakciu potrebné. Vrodená odpoveď je aktivovaná ako reakcia na potenciálne škodlivé patogény, ako sú **baktérie** a **vírusy**.
- **Získaná imunita:** pomalšia ale špecifická - **imunitný systém** sa „učí“ rozpoznať votrrelca /abnormálnu bunku a môže ho účinnejšie napadnúť pri najbližšom stretnutí. Proces **získanej imunity** je základom/princípom očkovania.

Systém získanej imunity býva ovplyvňovaný pre jeho terapeutický prínos v manažmente rakoviny a je preto vysvetlený podrobnejšie nižšie.

Primárnymi typmi **imunitných buniek**, ktoré sa podieľajú na **systéme získanej imunity**, sú **B-bunky** a **T-bunky**, ktoré spolupracujú pri ničení votrrelcov alebo abnormálnych buniek. Aby sa rozpoznať cudzie organizmy / častice alebo abnormálne bunky, **T-bunky** vyžadujú pomoc špecializovaných buniek kolektívne nazývaných „**bunky prezentujúce antigén**“ - ktoré požírajú votrrelca alebo abnormálnu bunku a rozbijú ju na menšie kúsky, takže **antigén** votrrelca alebo abnormálnej bunky sa stane viditeľný pre **T-bunky**.

Aktivácia a pôsobenie cytotoxických T- buniek



1. T-bunky môžu rozpoznávať **antigény** po ich spracovaní bunkami **prezentujúcimi antigén**, kombinované s **hlavným histokompatibilným komplexom (MHC)** a prezentované špecializovanému receptoru T-buniek (TCR) umiestnenému na povrchu T-buniek.
2. Takto prezentovaná kombinácia **antigén / MHC** pôsobí ako „kľúč“, ktorý pasuje do zámku **TCR** a aktivuje **T-bunky** (proces nazývaný „priming“), aktivované **T-bunky** sa rozmnožujú a diferencujú na **antigén-špecifické T-bunky** a malú zásobu **pamätových buniek** (ktoré si budú pamätať špecifický **antigén**, ak sa s ním znova stretnú a tak zabezpečia účinnejšiu **imunitnú odpoveď**).
3. Aktivované **cytotoxické T-bunky** napádajú infikované alebo rakovinové bunky nesúce špecifické **antigény**, ktoré **T-bunky** rozpoznávajú a zneškodnia.

Ako imunitný systém reaguje na rakovinu?

Mnohým typom rakoviny zabráni **imunitný systém**, ktorý dohliada a ničí abnormálne bunky bez toho, aby si to človek uvedomoval. Rakovinové bunky sú však bystré a vyvinuli schopnosť prekabátiť alebo skryť sa pred **imunitným systémom** jedným alebo aj viacerými spôsobmi, vrátane:

- Schovania identity: rakovinová bunka môže znížiť tvorbu **nádorových bielkovín (antigénov)** na svojom povrchu, čo sťažuje **imunitnému systému**, aby ju identifikoval ako abnormálnu.
- Vytvorenia bariéry: rakovinová bunka môže vytvárať na svojom povrchu **proteíny**, ktoré inaktivujú **imunitnú bunku**.
- Ovplynvením iných buniek: rakovinová bunka môže ovplyvniť bunky v jej blízkosti, aby uvoľňovali látky, ktoré potláčajú **imunitnú reakciu** (a uľahčujú množenie a prežitie rakovinových buniek).

Rakovinové bunky môžu prekonať imunitný systém niekoľkými spôsobmi.

Koncept imunoonkológie

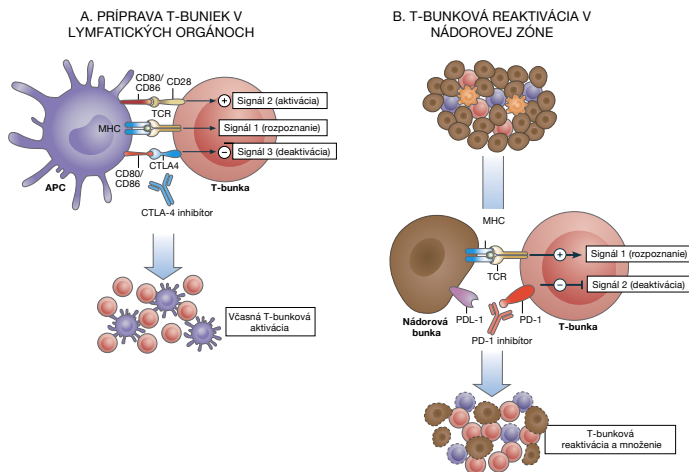
Na rozdiel od protinádorových terapií, ktoré priamo ovplyvňujú rast a množenie **nádorových** buniek, ako sú napríklad **chemoterapia** alebo **cielená protinádorová liečba**, **imunoonkologické** liečivá využívajú prirodzenú protinádorovú imunitnú odpoveď organizmu, čím zvyšujú jeho schopnosť napadnúť a zničiť rakovinu (*Kamta et al., 2017*). **Imunoonkologické** prístupy patria do dvoch hlavných kategórií:

- **Pasívna imunoterapia** - ktorá uľahčuje a posilňuje existujúcu **imunitnú reakciu** organizmu; príklady zahŕňajú **inhibítory kontrolných bodov**.
- **Aktívna imunoterapia** - ktorá smeruje **imunitné bunky** tela k rozpoznaniu, napadnutiu a zničeniu rakovinových buniek; príklady zahŕňajú **protinádorové vakcíny**.

Z týchto dvoch prístupov je doteraz najúspešnejšia **pasívna imunoterapia**. Manipulácia **imunitných kontrolných bodov** je v popredí **imunoonkológie**. **Imunitné kontrolné body** sú prirodzenou obranou tela proti **autoimunit**; sú určené na vypnutie **imunitnej odpovede**, aby sa zabránilo vedľajšiemu poškodeniu zdravých buniek tým, že „deaktivujú“ (alebo v niektorých prípadoch ničia) aktivovaný **lymfocyt**, ako sú **T-bunky**, hneď ako rozpoznajú, napadnú a zničia rakovinovú bunku (alebo **mikroorganizmus**). V klinike sú komerčne dostupné dva typy **inhibítorov kontrolných bodov**:

- **CTLA-4 inhibítory** - **CTLA-4** je špecializovaná **molekula**, ktorá je produkovaná **T-bunkami** v počiatočných štádiách ich aktivácie v **lymfatických** orgánoch, načo migruje na bunkový povrch a deaktivuje **T-bunku**, aby sa tak predišlo nadmernej **imunitnej odpovedi** (a nechcenej **autoimunit**). Blokovaním tejto deaktivácie, **inhibítory CTLA-4** zosilňujú **protinádorovú odpoveď** (*Boutros et al., 2016*).
- **Inhibítory dráhy PD-1 (inhibítory PD-1 / PD-L1)** - **PD-1** je špecializovaná **molekula**, ktorá vedie k spomaleniu aktivity **T-buniek** v reakcii na rakovinu, keď sa dostanú do miesta **nádoru**. Inhibícia **PD-1** („záмок“) viazania sa s **PD-L1** („kľúč“), **inhibítory PD-1 / PD-L1** predlžujú a môžu dokonca znovu zosilniť **protinádorovú odpoveď**. **PD-1 / PD-L1** poskytujú nevyhnutný mechanizmus na minimalizáciu nežiaducej **autoimunity** a poškodenia periférnych tkanív po tom, čo **imunitné bunky** vykonali svoju prácu, ale rakovinové bunky môžu „uniesť“ tento mechanizmus tým, že samy produkujú množstvo „kľúčov“, čím sa potláča **imunitná reakcia**. (*Boutros et al., 2016*).

Nežiaduce účinky imunoterapie



Inhibitory CTLA-4 a inhibitory PD-1 / PD-L1 ovplyvňujú T- bunky v rôznych štádiách ich imunitného pôsobenia a na rôznych miestach.

Inhibitory CTLA-4 v skorom štádiu počas skorého nasadenia T- buniek a primárne uľahčujú ich trvalú aktiváciu a množenie v **lymfatických orgánoch** (A), zatiaľ čo inhibitory PD-1 / PD-L1 primárne oneskorujú neskorší fenomén vyčerpania T-buniek v dôsledku dlhodobého vystavenia vysokým hladinám **nádorového antigénu** v nádore a okolo miesta nádoru (a môžu tiež obnoviť vyčerpané T-bunky, B). *Upravené na základe povolenia od spoločnosti Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (od Boutros et al., Bezpečnostné profily anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátok samostatne a v kombinácii), autorské práva (2016).*

Inhibitory imunitných kontrolných bodov zosilňujú prirodzenú imunitnú odpoveď tela na nádor.

Niekoľko **inhibítorov CTLA-4** a **inhibítorov PD-1 / PD-L1** bolo schválených na klinické použitie pri rôznych typoch rakoviny a tie a iné sú nepretržite testované v **klinických skúšaníach** s inými druhmi rakoviny. Všetky **inhibítory CTLA-4** a **inhibítory PD-1 / PD-L1**, ktoré sú k dispozícii, sú **monoklonálne protilátky** - špecializované, cielené **proteíny** vyrobené v laboratóriu, z ktorých sa každá viaže na špecifickú **molekulu**. Všetky sa podávajú injekciou / **intravenóznou** infúziou. Väčšinou sa podávajú ako samostatná liečba, ale niekedy sa môžu kombinovať s **chemoterapiou** alebo navzájom (Haanen et al., 2017).

TYP LIEČIVA	PRÍKLADY
CTLA-4 inhibítory	Ipilimumab
PD-1 inhibítory (cielené na "zámok")	Nivolumab
	Pembrolizumab
PD-L1 inhibítory (cielené na "kľúč")	Atezolizumab
	Avelumab
	Durvalumab
Kombinácia vyššie uvedených	Ipilimumab + Nivolumab

Schválené lieky sú tie, ktoré splnili požiadavky regulačných orgánov v konkrétnej krajine alebo regióne a dokázali, že sú dostatočne účinné a bezpečné na to, aby sa mohli používať v každodennej klinickej praxi. Lieky, ktoré neboli schválené, sa napriek tomu môžu podávať pacientom, zaradeným do **klinického skúšania**, pretože títo pacienti budú veľmi dôsledne sledovaní. Niekedy je **klinické skúšanie** súčasť dôkazov potrebných na získanie schválenia lieku.

Ako sa moderná imunoterapia odlišuje od chemoterapie a cielenej protinádorovej liečby?

Rovnako ako pri chemoterapii a liekoch cielенých na nádory, liečba inhibítormi kontrolných bodov môže tiež spôsobiť nežiaduce účinky, sú však veľmi odlišné a vyžadujú odlišné stratégie manažmentu.

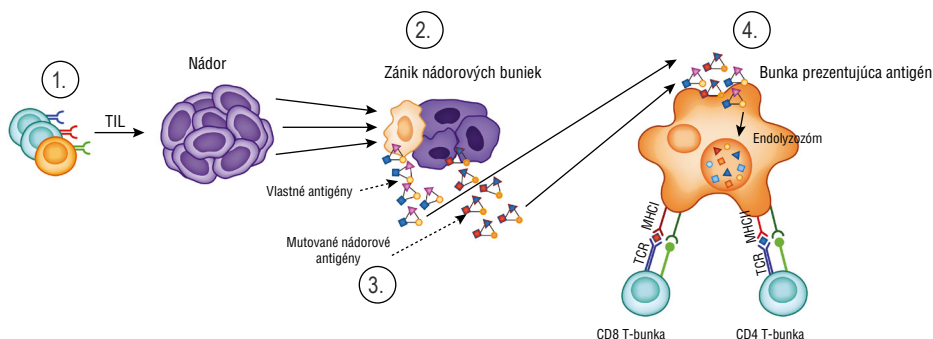
Chemoterapia zahŕňa použitie jedného alebo viacerých liekov na ničenie **nádorových** buniek priamo alebo na zastavenie rastu rakoviny potlačením schopnosti rakovinových buniek množiť sa. **Chemoterapia** je navrhnutá tak, aby ovplyvňovala rakovinové bunky vo väčšom rozsahu ako zdravé bunky, pretože nádorové bunky sa typicky delia a množia rýchlo; táto želaná „selektivita“ však nie je dokonalá, pretože zdravé bunky sa tiež musia deliť a množiť, aby sa nahradili, keď starnú a niektoré zdravé bunky sa tiež rýchlo delia, ako napríklad bunky v **kostnej dreni**, bunky, ktoré lemujú **tráviaci trakt**, a bunky vo **vlasových folikuloch**. To je príčinou niektorých bežných vedľajších účinkov **chemoterapie**, ako sú vypadávanie vlasov, **nevoľnosť** a **vracanie**, zníženie počtu **bielych krviniek** (**leukopénia**, **neutropénia**), zníženie počtu **červených krviniek** (**anémia**), zníženie počtu **krvných doštičiek** (**trombocytopenia**), **hnačka** a **mukozitída**. Mnohé z týchto vedľajších účinkov zmiznú po ukončení **chemoterapie** a zotavení zdravých buniek. Rôzne typy **chemoterapií** môžu spôsobiť rôzny rozsah nežiaducich účinkov.

Cielená liečba nádorov sa používa na liečbu niektorých typov rakoviny u vybraných pacientov na základe molekulárnych charakteristík **nádorov** určených analýzou tkanív a krvi. **Cielená liečba nádorov** môže tiež spôsobovať nežiaduce účinky a profil týchto vedľajších účinkov závisí do značnej miery od toho, na čo presne je liek cieleň. Najčastejšie vedľajšie účinky týchto liekov sú **hnačka**, problémy s pečeňou, kožné problémy, problémy so srdcom a vysoký krvný tlak. Pretože mnohé z **cielенých nádorových liekov** sú celkom nové, stále nie je známe, či môžu spôsobiť dlhodobé nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky liečby inhibítormi kontrolných bodov sú spôsobené formou autoimunitnej reakcie.

Na rozdiel od **chemoterapie**, ktorá priamo napáda **nádorové** bunky alebo **cielenej protinádorovej liečby** pôsobiacej proti molekulárnym cieľom v rakovinových bunkách, moderná **imunoterapia** s inhibítormi **kontrolných bodov** pôsobí „nepriamo“, s využitím vlastného **imunitného systému** pacienta. Pretože blokuje prirodzenú ochranu tela, ktorá zabraňuje nadmernej aktivácii imunitného systému, **imunoterapia** môže ovplyvniť aj zdravé tkanivá a spôsobiť nežiaduce účinky.

Inhibítory kontrolných bodov spôsobujú početné imunitným systémom sprostredkované zmeny, ktoré sa prejavia ako **autoimunitné** nežiaduce účinky – ktoré sa odlišujú od nežiaducich účinkov **chemoterapie**, a preto vyžadujú odlišné stratégie ich zvládania. Prípravky zacielené na **CTLA-4** a **PD-1** dráhy majú mierne odlišné profily vedľajších účinkov, aj keď existuje značné prekrývanie (Jún a kol., 2017). Keďže **imunoliečivá** sú nové, celý rozsah ich nežiaducich účinkov stále nie je známy, tak ako nie je známe, ako dlho po ukončení liečby môžu pretrvávať.



Aktivované **lymfocyty infiltrujúce nádor** (TIL) atakujú **nádor** (1), čo vedie k zániku **nádorových** buniek, ale môže tiež spôsobiť poškodenie zdravých buniek v okolí (2). Tento proces uvoľňuje jednak **nádorové antigény** z nádoru, ako aj niektoré **vlastné antigény** z poškodených zdravých buniek (3), ktoré sú všetky požierané **bunkami prezentujúcimi antigén** a použité na aktiváciu viacerých **T-buniek** (4). V dôsledku tohto efektu „zmiešavania“ niektoré **T-bunky** teraz rozpoznávajú zdravé tkanivá a zaútočia na ne, čo spôsobuje **autoimunitné** vedľajšie účinky. *Prispôbené na základe povolenia spoločnosti Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (Jún, a kol., Je autoimunita Achillovou pätou nádorovej imunoterapiou?), Autorské práva (2017).*

Aké sú nežiaduce účinky imunoterapie?

Nežiaduce účinky liečby inhibítormi kontrolných bodov sú zvyčajne mierne a reverzibilné, ak sú hlásené a riešené včas.

Na aké príznaky sa mám sústrediť?

Imunitným systémom sprostredkované nežiaduce účinky (niekedy označované irAE), ktoré vznikajú pri liečbe inhibítormi kontrolných bodov, môžu ovplyvniť akýkoľvek orgán alebo tkanivo, ale najčastejšie postihujú kožu, hrubé črevo, pľúca, pečeň a endokrinné orgány (ako napríklad hypofýzu alebo štítnu žľazu) (Haanen et al., 2017). Väčšina nežiaducich účinkov sprostredkovaných imunitným systémom je mierna až stredne ťažká a reverzibilná, ak sa však včas zistia a primerane riešia. Je preto dôležité, aby ste vždy informovali svoj onkologický tím o akýchkoľvek príznakoch, ktoré vás znepokojujú, ihneď ako si ich všimnete (Champrat et al., 2016). Onkologický tím bude sledovať váš progres a testovať krv na príznaky akýchkoľvek nežiaducich účinkov bez zjavných príznakov v ich ranom štádiu. Pretože vedľajšie účinky na liečbu inhibítormi kontrolného bodu sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby - a niekedy aj po ukončení liečby – ošetrojúci personál vám tiež odporučí, aby ste si dali pozor na akýkoľvek z nasledujúcich príznakov a zodpovedne o nich informovali:

- Všeobecné: **únava** je bežný nežiaduci prejav u pacientov liečených inhibítormi kontrolných bodov. Aj keď príčine rozumieame veľmi obmedzene, je dôležité vylúčiť poruchy **štítnej žľazy**, **hypofýzy** a iných **endokrinných orgánov**.
- Koža: rozsiahla vyrážka alebo svrbenie.
- **Zažívacie**: **hnačka** najmä, ak obsahuje krv alebo hlien, alebo závažná bolesť brucha.
- **Endokrinné**: **fatigue (únava)**, strata váhy, **nevoľnosť/zvracanie**, nadmerný smäd alebo hlad, nadmerné a/alebo časté močenie.
- **Dýchacie**: dýchavičnosť, kašeľ.
- Ktorýkoľvek z týchto menej častých príznakov:
 - bolesť hlavy
 - zmätenosť
 - svalová slabosť alebo bolesť
 - stuhnutosť
 - boľavé a opuchnuté kĺby
 - nevysvetliteľná horúčka
 - ľahká tvorba modrín
 - strata zraku.

ENDOKRINNÉ ORGÁNY

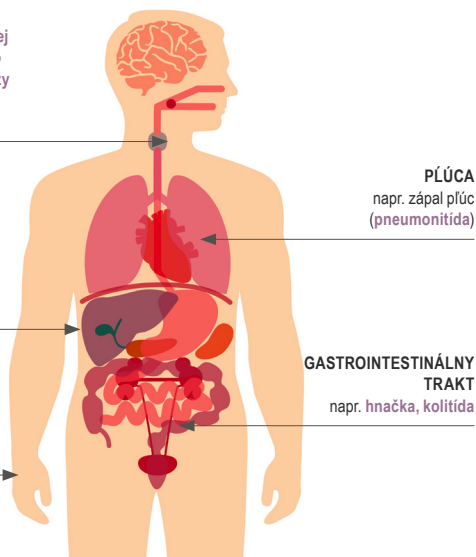
napr. zvýšená činnosť štítnej žľazy (hypertyreóza) alebo znížená činnosť štítnej žľazy (hypotyreóza), alebo zápal hypofýzy (hypofyzitída)

PEČEŇ

napr. zápal pečene (hepatitída)

KOŽA

napr. vyrážka, svrbenie (pruritus), strata pigmentu (vitiligo)

**PLÚCA**

napr. zápal pľúc (pneumonitída)

GASTROINTESTINÁLNY TRAKT

napr. hnačka, kolitída

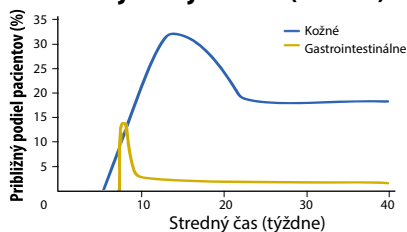
Nežiaduce účinky inhibítorov kontrolných bodov najčastejšie postihujú kožu, hrubé črevo, endokrinné orgány (ako hypofýzu alebo štítnu žľazu), pečeň a pľúca.

Kedy sa tieto nežiaduce účinky najpravdepodobnejšie objavia a aké zvyčajne sú?

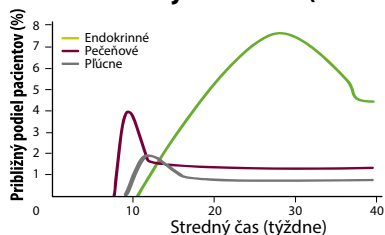
Imunitným systémom sprostredkované vedľajšie účinky liečby **inhibítormi kontrolných bodov** sa zvyčajne vyskytujú pomerne skoro - väčšinou, do týždňov až troch mesiacov po začiatku liečby; avšak prvý výskyt nežiaducich účinkov bol zaznamenaný aj po dňoch a aj po roku po tom, ako liečba skončila (*Haanen et al., 2017*). Predpokladá sa, že časová priamka vedľajších účinkov súvisiacich s imunitou odráža vývoj **imunitnej odpovede** tela na rakovinu, ktorá je posilnená liečbou **inhibítormi kontrolných bodov** - a prípadná nadmerná aktivácia tejto odpovede spôsobuje **autoimunitu**.

Nežiaduce účinky liečby inhibítormi kontrolných bodov sa zvyčajne objavujú v rozmedzí týždňov a niekoľkých mesiacov po začatí liečby, ale môžu pretrvávať alebo sa objaviť aj po skončení liečby.

Najčastejšie irAE (> 10 %)



Menej časté irAE (<10 %)



Nežiaduce účinky **PD-1 inhibitorov** sa zvyčajne objavujú v rozmedzí niekoľkých týždňov a troch mesiacov od začiatku liečby, avšak **endokrinné** účinky sa môžu objaviť aj neskôr ako ostatné. (Weber J, et al: J Clin Oncol 35(7), 2017: 785-792. Prečítajte si súhlasom. © (2017) American Society of Clinical Oncology. Všetky práva vyhradené.)

Celkovo sú najbežnejšími nežiaducimi účinkami oboch typov liekov kožné symptómy, zatiaľ čo **gastrointestinálne** symptómy sa javia častejšie s **inhibítormi CTLA-4** a pľúcne symptómy alebo symptómy týkajúce sa štítnej žľazy sa objavujú častejšie s **inhibítormi PD-1** (Haanen et al., 2017). Nežiaduce účinky postihujúce pečeň sú menej časté a vyskytujú sa približne rovnako často u oboch typov liekov. Ak sa liečite kombináciou **inhibítora CTLA-4** a **inhibítora PD-1**, je oveľa väčšia pravdepodobnosť, že sa u vás objaví jeden alebo viac nežiaducich účinkov.

POSTIHNUTÝ ORGÁN (ORGÁNY)	CTLA-4 INHIBITORY	PD-1/PD-L1 INHIBITORY
Koža		
Vyrážka	24 %	15 %
Svrbenie	25 %–35 %	13 %–20 %
Gastrointestinálny trakt		
Hnačka	27 %–54 %	Veľmi nízka
Kolitída	8 %–22 %	
Pľúca		
Kašeľ/dýchavičnosť	Veľmi nízka	20 %–40 %
Pneumonitída		2 %–4 %
Pečeň	5 %–10 %	5 %–10 %
Endokrinné orgány		
Nežiaduce účinky na štítnu žľazu	1 %–5 %	5 %–10 %
Hypofyzitída	1 %	Zriedkavá

Odhadovaná frekvencia najbežnejších nežiaducich účinkov rôznych typov **inhibítorov kontrolného bodu** sa líši, ale najbežnejšie udalosti oboch typov liečby zahŕňajú kožné príznaky. Väčšina z týchto vedľajších účinkov je mierna a reverzibilná (Prevzaté od Haanen et al., 2017).

Najbežnejšie nežiaduce účinky zahŕňajú kožu a gastrointestinálny trakt.

Lekári rozdeľujú nežiaduce účinky akejkoľvek liečby rakoviny tak, že priradujú každej udalosti „Stupeň“ na stupnici od 1 do 4 podľa zvyšujúcej sa závažnosti. Nežiaduce účinky stupňa 1 sa považujú za mierne, stupňa 2 za stredné, stupňa 3 za závažné a 4. stupňa za veľmi závažné. Avšak presné kritériá použité na priradenie známky konkrétnemu nežiaducemu účinku sa líšia v závislosti od toho, ktorý vedľajší účinok sa zvažuje. Cieľom je vždy identifikovať a vyriešiť akýkoľvek vedľajší účinok skôr, ako sa stane závažným. Preto by ste mali vždy a čo najskôr informovať o akýchkoľvek príznakoch, ktoré vás znepokojujú, svojho ošetrojúceho lekára, alebo zdravotnú sestru. Dva príklady klasifikácie bežných nežiaducich účinkov pri liečbe **inhibítormi kontrolných bodov** sú (Haanen et al., 2017):

Kožná vyrážka

- Stupeň 1, vyrážka pokrývajúca menej ako 10 % povrchu tela s alebo bez príznakov.
- Stupeň 2, vyrážka pokrývajúca 10 % – 30 % povrchu tela s alebo bez príznakov, ktorá ovplyvňuje pacientovu schopnosť viesť normálny život.
- Stupeň 3, vyrážka pokrývajúca viac ako 30 % povrchu tela s alebo bez príznakov, ktorá ovplyvňuje pacientovu schopnosť postarať sa o seba.
- Stupeň 4, vyrážka pokrývajúca viac ako 30 % povrchu tela s infekčnými alebo inými komplikáciami, ktorá vyžaduje prijatie do nemocnice na jednotku intenzívnej starostlivosti.

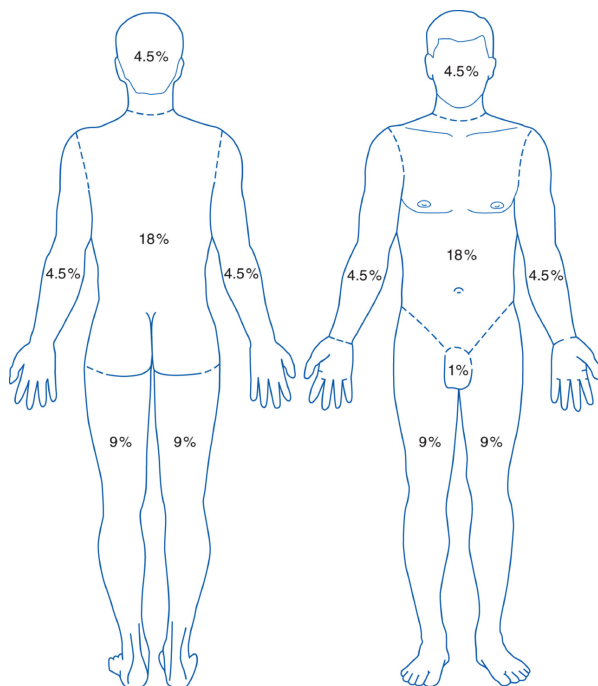


Schéma znázorňuje, ako lekári vypočítavajú povrch tela pri klasifikácii vyrážky spôsobenej liečbou **inhibítorom kontrolného bodu**. Haanen J., a kol. Manažment toxických látok z imunoterapie: ESMO odporúčania z klinickej praxe pre diagnostiku, liečbu a následné sledovanie, *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_4): iv119 – iv142 doi: 10,1093 /annonc / mdx225. Reprodukcia so súhlasom Oxford University Press v mene European Society for Medical Oncology.

Hnačka

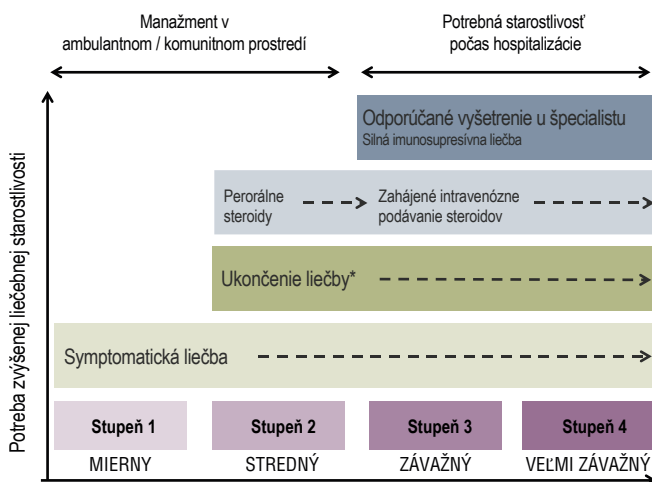
- Stupeň 1, o menej ako tri tekuté stolice za deň viac ako pred začatím liečby, pacient sa cíti dobre.
- Stupeň 2, o štyri až šesť tekutých stolíc za deň viac ako pred začatím liečby alebo bolesť brucha alebo krv v stolici alebo nevoľnosť alebo nočné príznaky.
- Stupeň 3/4, o viac ako šesť stolíc za deň viac ako pred začatím liečby alebo príznaky, ktoré sa prejavujú do hodiny po jedle; platí tiež aj pre pacientov s frekvenciou stolice stupňa 1 alebo 2, ktorí majú iné príznaky ako dehydratáciu, horúčku alebo rýchlu akciu srdca.

Iné nežiaduce účinky sa budú klasifikovať podobným spôsobom s použitím kritérií, ktoré sú špecificky relevantné pre každý vedľajší príznak. U niektorých z nich to môže zahŕňať laboratórne hodnoty z krvných testov.

Ako liečiť nežiaduce účinky imunoterapie?

Princípy liečenia nežiaducich účinkov súvisiacich s **inhibítormi kontrolných bodov** sú zvyčajne na zvládanie udalostí stupňa 1 alebo 2 liečením príznakov bez prerušenia alebo trvalého zastavenia liečby. U pacientov s pretrvávajúcimi symptómami stupňa 2 môže byť potrebné vynechať jednu alebo viac liečebných dávok a tiež liečiť príznaky, až kým príznaky neustúpia alebo sa nevyriešia. U pacientov so symptómami stupňa 3 alebo 4 sa liečba zvyčajne zastaví a nasleduje odporúčanie navštíviť špecialistu - napríklad **kožného lekára** kvôli závažným kožným príznakom.

Najdôležitejšia a najúčinnnejšia stratégia na zvládanie nežiaducich účinkov liečby inhibítormi kontrolných bodov je skorá identifikácia a zásah – takže by ste mali vždy upozorniť svojho lekára alebo zdravotný personál na nové alebo zhoršujúce sa príznaky.



Zvyšujúci sa stupeň vedľajšieho účinku

Všeobecným princípom liečenia vedľajších účinkov liečby **inhibítormi kontrolných bodov** je v prvom rade včasné identifikovanie príznakov a ich okamžité riešenie pomocou liečby symptómov a prípadne **orálnych steroidov**. Iba ak sa príznaky zhoršia, budete prijatý do nemocnice na liečbu intravenóznym steroidným liekom alebo inými imunosupresívami. © Stéphane Champiat MD, PhD

Je veľmi dôležité poznamenať, že nežiaduce účinky, ktoré vedú k trvalému prerušeniu liečby **inhibítormi kontrolných bodov**, sú pomerne zriedkavé a ich včasné zistenie naznačuje, že liečba **intravenóznymi kortikosteroidmi** alebo silnejšími **imunosupresívami** (pre závažnejšie vedľajšie účinky) nemá negatívny vplyv na to, ako bude nádorové ochorenie reagovať na imunoterapiu. Dôkazy tiež naznačujú, že aj keď musíte natrvalo zastaviť liečbu pomocou **inhibítora imunitného kontrolného bodu**, neohrozí to liečebnú odpoveď (Champiat et al., 2016).

Liečba najbežnejších nežiaducich účinkov sprostredkovaných imunitným systémom

V nasledujúcej tabuľke je uvedený všeobecný sprievodca typickými liečebnými stratégiami najbežnejších nežiaducich účinkov sprostredkovaných imunitným systémom. Táto tabuľka však nesupluje rady vášho lekára, ktorý pozná vašu úplnú anamnézu a pomôže vám pri hľadaní najoptimálnejšej liečby.

	STUPEŇ	PRÍZNAKY	LIEČBA
Kožné nežiaduce účinky (vyrážka/svrbenie)	1	<ul style="list-style-type: none"> Vyrážka pokrývajúca menej ako 10 % povrchu tela s alebo bez príznakov. 	<ul style="list-style-type: none"> Topický zvlhčovaci krém/masť, orálny alebo topický histamín kvôli svrbeniu (ak prítomné) a/alebo topický kortikosteroidný krém (stredná sila); liečba inhibítormi kontrolných bodov môže pokračovať.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Vyrážka pokrývajúca 10 %–30 % povrchu tela s alebo bez príznakov. 	<ul style="list-style-type: none"> Topický zvlhčovaci krém/masť, orálny alebo topický histamín kvôli svrbeniu (ak prítomné) a/alebo topický kortikosteroidný krém (stredná sila); liečba inhibítormi kontrolných bodov môže pokračovať.
	<p>Svojpomocné opatrenia pre stupeň 1/2 (mierne až stredné) sú: vyhnúť sa kontaktu s kožnými iritantmi a vystavovaniu sa slnku.</p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> Vyrážka pokrývajúca viac ako 30 % povrchu tela s alebo bez príznakov. 	<ul style="list-style-type: none"> Topický zvlhčovaci krém/masť, orálny alebo topický histamín kvôli svrbeniu (ak prítomné) a/alebo topický kortikosteroidný krém (vysoká sila) plus intravenózne kortikosteroidy; liečba inhibítormi kontrolných bodov bude pozastavená, ale môže byť znovu začatá, ak sa príznaky zmiernia na stupeň 1 alebo mierny stupeň 2.
4	<ul style="list-style-type: none"> Vyrážka pokrývajúca viac ako 30 % povrchu tela s infekčnými alebo inými komplikáciami. 	<ul style="list-style-type: none"> Intravenózne kortikosteroidy a urgentná kontrola u špecialistu; liečba inhibítormi kontrolných bodov musí byť permanentne ukončená. 	

	STUPEŇ	PRÍZNAKY	LIEČBA	
Gastrointestinálne nežiaduce účinky (hnačka/kolitída)	1	<ul style="list-style-type: none"> O menej ako o tri riedke stolice denne viac ako pred začiatkom liečby, cítí sa dobre. 	<ul style="list-style-type: none"> Protihnačková medikácia (napr. loperamid) a orálna náhrada elektrolytov, ak je požadovaná; liečba inhibítormi kontrolných bodov môže pokračovať. 	
	2	<ul style="list-style-type: none"> O štyri až šesť riedkych stolíc denne viac ako pre začatím liečby alebo bolesť brucha alebo krv v stolici alebo nevoľnosť alebo nočné príznaky. 	<ul style="list-style-type: none"> Orálne kortikosteroidy a ďalšie testy (napr. sigmoidoskopia/kolonoskopia); liečba inhibítormi kontrolných bodov musí byť pozastavená, kým príznaky nezmiznú. 	
	Svojpomocné opatrenia pre stupeň 1/2 (mierne až stredné) hnačka/kolitída sú: piť veľa tekutín a vyhýbať sa vysoko–vlákninovej a laktózovej diéte			
	3	<ul style="list-style-type: none"> Stupne 3/4, o viac ako šesť riedkych stolíc denne viac ako pred začatím liečby alebo príznaky objavujúce sa do jednej hodiny po jedle; vzťahuje sa tiež na pacientov s frekvenciou stolice stupňa 1/2, ktorí majú iné príznaky ako je dehydratácia, horúčka alebo rýchla srdcová činnosť. 	<ul style="list-style-type: none"> Prijem do nemocnice, intravenózne kortikosteroidy a ďalšie testy (napr. sigmoidoskopia/kolonoskopia, ak už nebola); ak nie je odpoveď na kortikosteroidy, silné imunosupresívne lieky (napr. infliximab) môžu byť použité – liečba inhibítormi kontrolných bodov musí byť permanentne ukončená. 	
	4			
Pľúcne nežiaduce účinky (pneumonitída)	1	<ul style="list-style-type: none"> Žiadne; založené na nálezoch z röntgenového vyšetrenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Sledovanie každé dva až tri dni, testy na vylúčenie iných príčin; liečba inhibítormi kontrolných bodov môže byť odložená. 	
	2	<ul style="list-style-type: none"> Dýchavičnosť, kašeľ, bolesť na hrudi. 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotiká (ak je predpokladaná infekcia), orálne kortikosteroidy, ak nie je zlepšenie po antibiotikách alebo sa nepotvrdí infekcia, ďalšie testy (vrátane CT skenu a bronchoskopie); liečba inhibítormi kontrolných bodov bude pozastavená. 	
	3	<ul style="list-style-type: none"> Zhoršovanie príznakov, ťažkosti s dýchaním. 	<ul style="list-style-type: none"> Prijem do nemocnice, intravenózne kortikoidy, iné silnejšie imunosupresívne lieky, ak nenastane zlepšenie; liečba inhibítormi kontrolných bodov musí byť permanentne ukončená. 	
	4			

	STUPEŇ	PRÍZNAKY	LIEČBA
Pečeňové nežiaduce účinky (hepatitída)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadne; na základe laboratórnych hodnôt pečeňových testov. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nie je potrebná okamžitá liečba, zopakovať krvné testy po týždni; liečba inhibítormi kontrolných bodov môže pokračovať.
	2	<ul style="list-style-type: none"> • Žiadne; na základe laboratórnych hodnôt pečeňových testov. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opakovať krvné testy každé tri dni, ďalšie testy pečeňových funkcií (ak pečeňové testy stúpajú, podať liečbu orálnymi kortikosteroidmi); liečba inhibítormi kontrolných bodov bude pozastavená, ale môže byť obnovená, ak sa príznaky zlepšia (po tom, čo budú kortikosteroidy postupne zredukované).
	3	<ul style="list-style-type: none"> • Stupne 3/4, únava, mierna bolesť kĺbov a svalov, nechutenstvo/chudnutie, nevoľnosť, svrbenie, vyrážka, hnačka, nadúvanie; môže mať málo alebo dokonca žiadne príznaky. 	<ul style="list-style-type: none"> • Orálne alebo intravenózne kortikosteroidy podľa hladiny pečeňových enzýmov; liečba inhibítormi kontrolných bodov bude ukončená.
	4		<ul style="list-style-type: none"> • Príjem do nemocnice, intravenózne kortikosteroidy a vyšetrenie u špecialistu; liečba inhibítormi kontrolných bodov musí byť permanentne ukončená.

		STUPEŇ	PRÍZNAKY	LIEČBA
Endokrinné nežiaduce účinky	Štítina žľaza	-	<ul style="list-style-type: none"> Pri hyperfunkcii štítnej žľazy (zvyčajne prechodná a stupeň 1 alebo 2), pri miernej forme nemusia byť žiadne príznaky, rôzne príznaky so stúpajúcou závažnosťou vrátane nervozity, úzkosti a iritability, náladovosti, nespavosti, trvajúcej únavy a slabosti, precitlivosti na teplo, opuch krku zo zväčšenej štítnej žľazy, nepravidelný a/alebo nezvyčajne rýchla akcia srdca (palpitácie), záškľiby, chvenie. Pri hypofunkcii štítnej žľazy (zvyčajne stupeň 1 alebo 2), pri miernej forme nemusia byť žiadne príznaky, rôzne príznaky so stúpajúcou závažnosťou vrátane únavy, citlivosti na chlad, priberanie, zápcha, depresia, spomalené pohyby a myslenie, bolesti svalov a slabosť, svalové kŕče, suchá a šupinatá pokožka, krehké vlasy a nechty. 	<ul style="list-style-type: none"> Pri symptomatickej hypertyreóze, liečba je iniciovaná beta-blokátormi; liečba inhibítormi kontrolných bodov bude prerušená, kým príznaky nezmiznú. Hypofunkcia štítnej žľazy sa lieči dlhodobou hormonálnou substitučnou terapiou (hormónmi štítnej žľazy v závislosti od závažnosti) a orálnymi kortikosteroidmi, ak je štítina žľaza zapálená; liečba inhibítormi kontrolných bodov má byť prerušená do zániku príznakov. Krvné testy na monitorovanie hladín hormónov štítnej žľazy budú robené pravidelne u oboch stavov.
	Hypofýza	-	<ul style="list-style-type: none"> U hypofyzitídy (zvyčajne stupňa 1 alebo 2), v prípade miernej žiadne príznaky, alebo akýkoľvek/všetky rôzne príznaky vrátane bolesti hlavy, dvojitého videnia, nadmerného smädu, vytvárania veľkých objemov zriedeného moču, rôznych hormonálnych nerovnováh (a s nimi súvisiacich príznakov). 	<ul style="list-style-type: none"> Orálne alebo intravenózne kortikosteroidy a primeraná hormonálna náhradná terapia (v závislosti na závažnosti a na tom, ktorá skupina hormónov je zasiahnutá); liečba inhibítormi kontrolných bodov môže pokračovať pri menej závažných príznakoch (ktorých je väčšina), ale pri závažnejších príznakoch musí byť pozdržaná.

(Prevzaté z Haanen et al., 2017).

Liečba zriedkavých nežiaducich účinkov

Existujú aj iné nežiaduce účinky liečby **inhibítormi kontrolných bodov**, ktoré sa vyskytujú zriedkavo, avšak je potrebné o nich vedieť, ako sú uvedené (Haanen et al., 2017):

- **Neurologické** príznaky – podľa analýz dát z mnohých **klinických skúšaní** sa tieto príznaky vyskytujú u približne 4 %–6 % ľudí liečených **inhibítormi CTLA-4** alebo **inhibítormi PD-1**, alebo do 12 %, ak ide o kombinovanú liečbu a prejaví sa širokou škálou rozličných spôsobov (vrátane svalovej slabosti, stuhnutosť a dýchacích ťažkostí); liečba príznakov stupňa 2 alebo vyšších je založená najmä na zvyšovaní intenzity **orálnych** alebo **intravenózných kortikoidov**.
- **Reumatologické** príznaky – mierna alebo stredná svalová bolesť alebo bolesť kĺbov sa objavuje u 2 %–12 % ľudí liečených **inhibítormi kontrolných bodov**, častejšie u **PD-1 inhibítorov**; liečba je podávaná najmä pomocou **orálnych analgetík** (mierne a stredné príznaky), nízкодávkové **orálne kortikosteroidy** (stredné príznaky), alebo pri závažných príznakoch môže byť potrebná konzultácia s odborníkom alebo vysokodávkové **kortikosteroidy**, prípadne **intravenózne imunosupresívne** lieky. Liečbu **inhibítormi kontrolných bodov** môže byť potrebné prerušiť alebo ukončiť v závislosti od závažnosti príznakov.
- **Obličkové** príznaky – u menej ako 1 % ľudí liečených **CTLA-4 inhibítormi** alebo **PD-1 inhibítormi** sa objavia obličkové problémy (avšak, ak sa lieči kombináciou **inhibítorov kontrolných bodov**, objavia sa približne u 5 %); významné zhoršenie obličkových funkcií sa lieči **intravenóznymi kortikosteroidmi** a zákrokom odborníka a môže si vyžadovať prerušenie alebo ukončenie liečby **inhibítormi kontrolných bodov**.
- **Srdcové** príznaky – sa vyskytujú u menej než 1 % ľudí liečených **CTLA-4 inhibítormi** alebo **PD-1 inhibítormi** a zahŕňajú široký okruh rôznych typov; tieto príznaky vyžadujú rýchle odporúčenie na vyšetrenie **kardiológom** a liečbu vysokodávkovými **kortikosteroidmi** alebo inými **imunosupresívnymi** liekmi.

Ak máte akúkoľvek otázku alebo obavu, prípadne si všimnete akékoľvek znepokojujúce príznaky (či zhoršenie už existujúceho príznaku), mali by ste čím skôr informovať svojho lekára alebo onkologický tím. Poskytnú vám promptné riešenie a najlepšiu možnú starostlivosť. Pamätajte si, že väčšina nežiaducich účinkov **inhibítorov kontrolných bodov** je miernych a reverzibilných, ak sa zachytia včas.

Literatúra

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.

VYSVETLIVKY

AKTÍVNA IMUNOTERAPIA

Typ **imunoterapie**, ktorá stimuluje **imunitnú odpoveď** na jeden alebo viac **antigénov** tak, že produkuje protilátky, napr. vakcína.

ANÉMIA

Stav charakterizovaný nedostatkom **červených krviniek** alebo hemoglobínu (**bielkoviny v červených krvinkách**), ktorý po tele roznáša kyslík.

ANTIBIOTIKÁ

Lieky, ktoré bojujú s **bakteriálnou** infekciou.

ANTIGÉN

Molekula schopná vyvolať **imunitnú odpoveď**.

ANTIGÉN – PREZENTUJÚCA BUNKA

Akákoľvek **bunka**, ktorá môže zhltnúť a prezentovať **antigén imunitnej bunke** v takej forme, že ju rozpozná a odpovie.

ANTIHIŠTAMÍN

Typy liekov používané na liečbu alergií.

ATEZOLIZUMAB

Typ **imunoterapie**, ktorý blokuje interakciu medzi **PD-L1** a **PD-1** na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T-bunky**; toto aktivuje **T-bunky**, aby našli a zničili rakovinové bunky. **Atezolizumab** je **monoklonálna protilátka**. Podáva sa infúziou do žily na paži alebo hrudníku.

AUTOIMUNITA

Imunitná odpoveď namierená proti vlastným zdravým bunkám a tkanivám.

AVELUMAB

Typ **imunoterapie**, ktorá blokuje interakciu medzi **PD-L1** a **PD-1** na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T-bunky**; toto aktivuje **T-bunky**, aby našli a zničili rakovinové bunky. **Avelumab** je **monoklonálna protilátka**. Podáva sa infúziou do žily na paži alebo hrudníku.

BAKTÉRIA

Mikroskopické jednobunkové organizmy, niektoré sú schopné spôsobiť infekciu.

B-BUNKA

Typ **bielej krvinčky** alebo **lymfocyty**, ktorý produkuje protilátky.

BETA-BLOKÁTORY

Liečivá, ktoré spomaľujú srdcovú frekvenciu a znižujú krvný tlak.

BIELA KRVINKA

Typ **bielej bunky (leukocyt)** zapojený v **imunitnej odpovedi**.

BRONCHOSKOPIA

Výkon, pri ktorom lekár vkladá do hlavných priedušiek špeciálny prístroj, zvyčajne cez nos alebo ústa, aby vyšetril **dýchacie cesty** (vrátane pľúc).

CHEMOTERAPIA

Typ protirakovinovej liečby, ktorý používa liečivá, tie likvidujú rakovinové bunky ich poškodením, takže sa nemôžu deliť a šíriť.

CTLA-4

Špeciálny **proteín/molekula**, ktorý pôsobením ako **imunitný kontrolný bod**, "vypína" **imunitnú odpoveď**.

CT SKEN

Počítačová tomografia; sken, ktorý využíva **X-lúče** a počítač na vytvorenie detailných obrazov vnútra tela.

CYTOTOXICKÁ T-BUNKA

Typ **bielej krvinčky** alebo **lymfocyt** schopný zničiť infikovanú alebo nádorovú bunku.

ČERVENÉ KRVINKY (ERYTROCYTY)

Krvné bunky, ktoré prenášajú kyslík z pľúc do tkanív a oxid uhličitý z tkanív do pľúc.

DERMATOLÓG

Lekár, ktorý sa špecializuje na kožné ochorenia.

DURVALUMAB

Typ **imunoterapie**, ktorá blokuje interakciu medzi **PD-L1** a **PD-1** na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T-bunky**; toto aktivuje **T-bunky**, aby našli a zničili rakovinové bunky. **Durvalumab** je **monoklonálna protilátka**. Podáva sa infúziou do žily na paži alebo hrudníku.

ELEKTROLYT

Prvok (napr. sodík alebo kalcium), ktorý reguluje tok živín do buniek a odpadové produkty z buniek.

ENDOKRINNÝ

Vzťahujúci sa na žľazy s vnútorným vylučovaním, ktoré vylučujú **hormóny** do krvného obehu.

FATIGUE

Obrovská únava

GASTROINTESTINÁLNY (TRÁVIACI)

Vzťahujúci sa na žalúdok a črevá.

GASTROINTESTINÁLNY TRAKT

Trávici trakt, zahŕňajúci veľkú svalovú trubicu siahajúcu od úst k análnemu otvoru cez žalúdok, ktorá je zodpovedná za trávenie jedla a vylučovanie odpadových produktov formou stolice.

VYSVETLIVKY

HEPATITÍDA

Zápal pečene.

HLAVNÝ HISTOKOMPATIBILNÝ KOMPLEX

Skupina **proteínov/molekúl** na povrchu buniek, ktoré umožňujú **imunitnému systému** rozlišovať vlastné od cudzieho.

HNAČKA

Abnormálna frekvencia riedkej alebo tekutej stolice.

HORMÓN

Chemický posol tvorený špecializovanou žľazou v tele.

HUBY

Mikroskopické organizmy, niektoré z nich sú schopné spôsobiť infekciu.

HYPERTYREÓZA

Zvýšená aktivita **štítnej žľazy**.

HYPOTYREÓZA

Znížená aktivita **štítnej žľazy**.

HYPOFYZITÍDA

Zápal **podmozgovej žľazy** (umiestnená v mozgu).

IMUNITNÁ BUNKA

Bunka zapojená v **imunitnej odpovedi** alebo tvoriaca časť **imunitného systému**.

IMUNITNÁ ODPOVEĎ

Reakcia buniek a telesných tekutín na prítomnosť substancie, ktorá nie je rozpoznaná ako telu vlastná.

IMUNITNÝ KONTROLNÝ BOD

Molekula **imunitného systému**, ktorá buď zapne signál (zosilní **imunitnú odpoveď**) alebo vypne signál (oslabí **imunitnú odpoveď**).

IMUNITNÝ SYSTÉM

Telesný systém, ktorý pracuje na odvracaní infekcie a choroby.

IMUNOONKOLÓGIA

Disciplína v medicíne, ktorá využíva stratégiu zapojenia **imunitného systému** do liečby rakoviny.

IMUNOONKOLOGICKÝ

Vzťahujúci sa k **imunoonkológii**.

IMUNOSUPRESÍVNY

Lieky alebo iné faktory, ktoré čiastočne alebo úplne potláčajú **imunitnú odpoveď**.

IMUNOTERAPIA

Prevenčia alebo liečba choroby substanciami, ktoré stimulujú (alebo potláčajú) **imunitnú odpoveď**.

INFLIXIMAB

Typ lieku zvaný **monoklonálna protilátka**, ktorý sa používa na liečbu autoimunitných chorôb.

INHIBÍTOR CTLA-4

Typ liečiva, ktoré blokuje **imunitný kontrolný bod CTLA-4**, na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T- bunky**; toto aktivuje **T- bunky**, aby hľadali a zlikvidovali rakovinové bunky, a tak posilňovali **imunitnú odpoveď**.

INHIBÍTOR KONTROLNÝCH BODOV

Typ liečiva, ktorý blokuje **proteíny** inhibujúce určitú **imunitnú odpoveď** – ako také **T- bunky** a niektoré rakovinové bunky a tým posilňuje **imunitnú odpoveď** tela.

INTRAVENÓZNY

Podaný do žily.

IPILIMUMAB

Typ **imunoterapie**, ktorá blokuje **CTLA-4** kontrolný bod na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T- bunky**; toto aktivuje **T- bunky**, aby našli a zlikvidovali rakovinové bunky. **Ipilimumab** je **monoklonálna protilátka**. Podáva sa infúziou do žily na paži alebo hrudníku.

KARDIÁLNY

Vzťahujúci sa na srdce.

KARDIOLÓG

Lekár, ktorý sa špecializuje na choroby a abnormality srdca.

KLINICKÉ SKÚŠANIE

Skúšanie, ktoré hodnotí účinok medikamentózneho liečby alebo zákroku.

KOLITÍDA

Zápal hrubého čreva alebo **kolon**.

KOLON

Hrubé črevo.

KOLONOSKOPIA

Zárok, pri ktorom je ohybný nástroj vložený do konečníka, aby tak bolo vyšetrené hrubé črevo.

KONSTIPÁCIA

Sťaženie vyprázdňovanie čriev zvyčajne spojené so stvrdnutou stolicou.

KORTIKOSTEROID

Typ **steroidného** liečiva používaného na úľavu od zápalu.

VYSVETLIVKY

KOSTNÁ DREŇ

Špongiózne tkanivo nachádzajúce sa vnútri niektorých kostí (napr. bedrová a stehenná kosť). Obsahuje kmeňové bunky, čo sú bunky, ktoré sa môžu vyvinúť na **červené krvinky**, **biele krvinky** alebo **krvné doštičky**.

KRVNÁ DOŠTIČKA

Malá krvná bunka, ktorá pomáha telu formovať zrazeniny na zastavenie krvácania.

LEUKOCYT

Biele krvinka zapojená v **imunitnej odpovedi**.

LEUKOPÉNIA

Zníženie počtu **leukocytov** (typ **bielych krviniek**) v krvi, čo spôsobuje zvýšené riziko infekcie.

LIEKY CIELENÉ NA TUMOR

Novší typ protirakovinovej liečby používajúci liek, ktorý presne identifikuje a napadne rakovinové bunky, spôsobujúci zvyčajne len malé poškodenie zdravých buniek.

LOPERAMID

Liek používaný na liečbu **hnačky**.

LYMFATICKÝ

Vzťahujúci sa k bunkám, tkanivám a orgánom, ktoré tvoria **imunitný systém**.

LYMFATICKÝ SYSTÉM

Sieť ciev, ktorými odtéka číra tekutina zvaná lymfa z tkanív do krvi; je to životne dôležitá časť **imunitného systému**.

LYMFOCYT

Typ **bielých krviniek**.

MALÍGNY

Maligny (zhubný) je iný pojem pre rakovinový. **Maligne** bunky môžu narušiť okolité tkanivá a rozšíriť sa do iných častí tela.

MIKROORGANIZMUS

Mikroskopický organizmus (napr. **vírus**).

MOČOVÝ TRAKT

Spoločný termín pre močový mechúr, obličky, močovody a močovú trubicu.

MOLEKULA

Najmenšia fyzikálna jednotka hmoty.

MONOKLONÁLNA PROTILÁTKA

Typ cielej liečby. **Monoklonálne protilátky** rozpoznávajú a pripoja sa k špecifickým **proteínom** produkovaným bunkami. Každá **monoklonálna protilátka** rozpoznáva jeden určitý **proteín**. Fungujú rôznymi spôsobmi v závislosti na **proteíne**, na ktorý sú zacielené.

MUKOZITÍDA

Bolestivý zápal a vredovatenie slizničných membrán vystielajúcich zažívaci trakt.

MUTOVANÝ

Vzťahuje sa na trvalú zmenu v sekvencii DNA, ktorá tvorí gén, takže sekvencia sa líši od toho, čo sa vyskytuje u väčšiny ľudí.

NAUZEJA

Pocit choroby s nutkaním na **zvracanie**.

NEUROLOGICKÝ

Vzťahujúci sa na akýkoľvek aspekt nervového systému.

NEUTROPÉNIA

Abnormálne nízka hladina neutrofilov v krvi, čo zvyšuje riziko infekcie.

NIVOLUMAB

Typ **imunoterapie**, ktorá blokuje **proteín** zvaný **PD-1** na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T-bunky**; toto aktivuje **T-bunky**, aby našli a zlikvidovali rakovinové bunky. **Nivolumab** je **monoklonálna protilátka**. Podáva sa infúziou do žily na paži alebo hrudníku.

ORÁLNY

Ústny

PAMÄŤOVÁ BUNKA

Dlhožijúci **lymfocyt** schopný zapamätat si a odpovedať na určitý **antigén** pri najbližšom stretnutí.

PASÍVNA IMUNOTERAPIA

Zásahy určené na zlepšenie existujúcej **imunitnej odpovede** tela.

PD-1

Špeciálny **proteín/molekula**, ktorý pôsobením ako **imunitný kontrolný bod**, "vypína" **imunitnú odpoveď**.

PD-1 INHIBÍTOR

Typ liečiva, ktoré blokuje **PD-1 imunitný kontrolný bod** a tým stupňuje **imunitnú odpoveď**.

PD-L1

Špeciálny **proteín/molekula**, ktorý sa naviaže na a aktivuje **PD-1**, aby tak vypol **imunitnú odpoveď**.

VYSVETLIVKY

PD-L1 INHIBÍTOR

Typ liečiva, ktoré blokuje **PD-L1** a tým stupňuje **imunitnú odpoveď**.

PEMBROLIZUMA

Typ **imunoterapie**, ktorá blokuje **proteín** zvaný **PD-1** na povrchu určitých **imunitných buniek** zvaných **T- bunky**; toto aktivuje **T- bunky**, aby našli a zlikvidovali rakovinové bunky. **Pembrolizumab** je **monoklonálna protilátka**. Podáva sa infúziou do žily na paži alebo hrudníku.

PNEUMONITÍDA

Žápal stien pľúcnych alveolov (pľúcnych mechúrikov).

PODMOZGOVÁ ŽLÁZA

Hlavná **endokrinná žláza** veľkosti fazule pripojená ku spodine mozgu.

PROTEÍN

Veľká **molekula**, ktorá vytvára väčšinu orgánov a tkanív tela.

PROTIHNAČKOVÝ

Liečivo, ktoré poskytne symptomatickú úľavu od **hnačky**.

PROTILÁTKA

Krvný **proteín** produkovaný ako **odpoveď** a schopný neutralizovať špecifický **antigén**.

PRURITUS

Svrbenie

RECEPTOR T-BUNKY

Molekula na povrchu **T-buniek**, ktorá rozpoznáva **antigén**.

REPRODUKČNÝ TRAKT

Orgánový systém slúžiaci na rozmnožovanie a u žien aj vývoj plodu

RESPIRAČNÝ (DÝCHAČÍ)

Vzťahujúci sa na **respiračný trakt**.

RESPIRAČNÝ TRAKT

Priebeh tvorený ústami, nosom, hrdlom a pľúcami, cez ktorý prechádza vzduch pri dýchaní.

REUMATOLOGICKÝ

Vzťahujúci sa na odvetvie medicíny, ktoré sa zaoberá štúdiom a liečbou reumatologických chorôb.

ROHOVKA

Priehľadná predná časť očnej gule tvorená väzivom.

SIGMOIDEOSKOPIA

Postup, ktorým lekár zavedie špeciálny nástroj do konečníka, aby vyšetril spodnú časť hrubého čreva.

SLEZINA

Kľúčová časť **imunitného systému**.

STEROIDNÝ

Víď **kortikosteroidný**

ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

Orgán v tvare motýľa umiestnený v spodnej prednej časti krku. Uvoľňuje **hormóny**, ktoré riadia metabolizmus (spôsob, akým telo využíva energiu).

T- BUNKY

Typ **bielej krvinky** alebo **lymfocyty**.

TOPICKÝ

Aplikovaný priamo na určitú časť tela.

TROMBOCYTOPÉNIA

Nedostatok **krvných doštičiek** v krvi, ktorý spôsobuje krvácanie do tkanív, modriny a pomalé zrážanie krvi po zranení.

TUMOR (NÁDOR)

Hrča alebo výrastok tvorený abnormálnymi bunkami. **Tumory** môžu byť **benígne** (nerakovinové) alebo **maligne** (rakovinové). V tejto príručke sa pojem "**tumor**" vzťahuje na rakovinový rast, pokiaľ nie je uvedené inak.

TUMOR – INFILTRUJÚCE LYMFOCYTY

Biele krvinky, ktoré opustili krvný obeh a migrovali do **tumoru**.

TUMOROVÝ ANTIGÉN

Antigén produkovaný **tumoróznymi (nádorovými)** bunkami.

TÝMUS

Malý orgán umiestnený v krku, ktorý produkuje **T- bunky imunitného systému**.

VÍRUS

Veľmi malý **mikroorganizmus**, ktorý môže rásť a rozmnožovať sa vnútri žijúcej bunky tela.

VITILIGO

Kožná porucha, pri ktorej sa stráca pigment a spôsobuje tak biele škvrny na rôznych častiach tela.

VLASOVÝ FOLIKUL

Malý vak v koži, z ktorého vyrastá vlas.

VLASTNÝ ANTIGÉN

Molekula, ktorá je rozpoznávaná ako vlastná telu a ktorá normálne nevyvoláva **imunitnú odpoveď** u tej istej osoby.

VYSVETLIVKY

VRODENÁ IMUNITA

Nešpecifický typ imunity, s ktorým sa ľudia narodia a ktorý nevyžaduje proces učenia sa alebo predošlé vystavenie **antigénu**.

X-RAY

Zobrazovací test, pri ktorom sa používa typ žiarenia, ktoré môže prechádzať telom a ktorý umožňuje lekárovi nahliadnuť do tela.

ZÍSKANÁ IMUNITA

Aspekt **imunitnej odpovede** tela, ktorý je získaný po stretnutí s cudzími **antigénmi**.

ZVRACANIE

Nútené vypudenie obsahu žalúdka cez ústa.

Táto príručka bola vytvorená s cieľom pomôcť vám, vašim priateľom a rodine lepšie pochopiť nežiaduce účinky imunoterapie a ich manažment. Medicínske informácie použité v tomto dokumente sú založené na odborných odporúčaníach z klinickej praxe spoločnosti European Society for Medical Oncology (ESMO) na manažment nežiaducich účinkov imunoterapie. Odporúčame vám, aby ste sa opýtali svojho lekára na druhy imunoterapie, ktoré sú dostupné vo vašej krajine pre váš typ a štádium rakoviny.

Túto príručku pripravila v mene ESMO spoločnosť Kstorfin Medical Communications Ltd.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. All rights reserved worldwide.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Via Ginevra 4

6900 Lugano

Switzerland

Tel: +41 (0)91 973 19 99

Fax: +41 (0)91 973 19 02

E-mail: patient_guides@esmo.org

Pomôžeme vám pochopiť nežiaduce účinky imunoterapie a ich manažment.

Táto príručka bola vytvorená s cieľom pomôcť vám, vašej rodine a priateľom lepšie pochopiť nežiaduce účinky imunoterapie a ich manažment. Medicínske informácie použité v tejto patientskej príručke sú založené na odborných odporúčaníach z klinickej praxe spoločnosti ESMO pre manažment nežiaducich účinkov imunoterapie.

Viac informácií nájdete na webovej stránke www.esmo.org

