

Care sunt
**reacțiile adverse
ale imunoterapiei?**

Să răspundem
la câteva întrebări.

Reacțiile adverse ale imunoterapiei și managementul acestora

Un ghid ESMO pentru pacienți

Informații pentru pacienți bazate pe Ghidurile ESMO de practică clinică

Acest ghid a fost conceput pentru a ajuta pacientul, familia, prietenii și personalul de îngrijire să înțeleagă mai bine reacțiile adverse ale **imunoterapiei** și managementul acestora. Conține informații cu privire la cele mai frecvente reacții adverse ale imunoterapiilor moderne (cunoscute ca “**inhibitori ai punctelor de control imunitar**”), modul în care echipa oncologică va trata aceste reacții și cum puteți dumneavoastră utiliza câteva strategii simple pentru a diminua efectele acestora.

Informațiile medicale conținute în acest document se bazează pe Ghidul ESMO de practică medicală pentru managementul reacțiilor adverse ale **imunoterapiei** care este conceput pentru a ajuta clinicienii în privința diagnosticului, tratamentului și monitorizării acestor evenimente. Toate ghidurile de practică ESMO sunt alcătuite și revizuite de experți recunoscuți care au utilizat informațiile obținute din cele mai actuale **studii clinice**, bazate pe cercetare și opinii avizate.

Informațiile incluse în acest ghid nu înlocuiesc sfatul medicului dumneavoastră curant. Acesta vă cunoaște întregul istoric medical și vă poate ghida în ceea ce privește cel mai adecvat tratament.

Acest ghid a fost conceput și revizuit de:

Reprezentanți ai European Society for Medical Oncology (ESMO):

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

Reprezentanți ai European Oncology Nursing Society (EONS):

Anita Margulies; Ada Kinneally

Reprezentanți ai Lung Cancer Europe:

Regine Deniel Ihlen

Reprezentanți ai Women Against Lung Cancer:

Stefania Vallone

Reprezentanți ai International Kidney Cancer Coalition:

Rachel Giles

Reprezentanți ai Melanoma Patient Network Europe și Melanome France:

Gilliosa Spurrier

Traducerea și adaptarea acestui ghid în limba română a fost realizată de Asociația Melanom România



Versiunea tradusă în limba română a fost revizuită de Doctor oncolog Andrei Ungureanu, medic specialist
Dr. biolog Violeta Astratinei, reprezentant al pacienților

**CE FEL DE
INFORMAȚII
VEȚI GĂSI
ÎN ACEST
GHID?**

Reacțiile adverse ale imunoterapiei: un rezumat al informațiilor cheie

Sistemul imunitar și cancerul

- **Sistemul imunitar** este constituit din mai multe componente diferite ale organismului.
 - Unele acționează ca bariere fizice/chimice (pielea, corneea, membranele din **tractul respirator**, **tractul gastrointestinal**, **tractul urinar** și **tractul reproductiv**).
 - Altele produc și/sau pun în circulație celulele specializate ale **sistemului imunitar** (**sistemul limfatic**, **măduva osoasă**, **splina** și **timusul**).
- Rolul **sistemului imunitar** este să apere organismul împotriva amenințărilor, inclusiv împotriva **microorganismelor** (**bacterii**, **virusuri**, **fungi**) și celulelor canceroase.
- După barierele fizice/chimice, următoarea linie de apărare este constituită de **globulele albe sanguine** (**leucocite**) care urmăresc și atacă **microorganismele** sau celulele anormale, inclusiv celulele canceroase).
 - **Celulele T** sunt **globule albe** sanguine care joacă un rol important în **răspunsul imun dobândit** – în care fiecare **celulă T** învață, memorează și este specifică unui anumit **antigen**.
 - **Celulele T** sunt activate printr-un mecanism de tip “lacăt și cheie” care le permite să recunoască, să atace și să distrugă celulele canceroase.
- Apariția multor cancere este probabil împiedicată de **sistemul imunitar** prin acțiunea sa de supraveghere și distrugere a celulelor anormale, dar celulele canceroase pot învinge vigilența **sistemului imunitar** prin mai multe căi.

Conceptul de imuno-oncologie

- În timp ce **chimioterapia** și **terapia cu medicamente țintite pe tumoră** afectează direct creșterea și proliferarea celulelor **tumorale**, medicamentele **imuno-oncologice** potentează răspunsul imun natural anti cancer al organismului care constă în atacul și distrugerea celulelor canceroase.
- Manipularea **punctelor de control imunitar** constituie principalul mecanism al **imuno-oncologiei**.
 - **Punctele de control imunitar** au ca rol blocarea **răspunsului imun** pentru a preveni fenomenele de **autoimunitate** care afectează celulele sănătoase; cancerul folosește aceste mecanisme pentru “inactivarea” **celulelor T** după ce acestea au recunoscut cancerul și împiedică astfel atacul și distrugerea celulelor canceroase.
 - **Inhibitorii punctelor de control** cum sunt **inhibitorii CTLA-4** și **inhibitorii PD-1** (ambii disponibili deja în practica clinică) sau **inhibitorii PD-L1** (disponibili în practica clinică) previn această inactivare și potentează **răspunsul imun anti-tumoral** al organismului.

Cum diferă imunoterapia modernă de chimioterapie și de terapia cu medicamente țintite pe tumoră?

- **Chimioterapia** implică utilizarea unuia sau mai multor medicamente pentru a distruge celulele **tumorale**, pe baza faptului că aceste celule se divid în mod caracteristic mai rapid; efectele secundare sunt provocate de afectarea celulelor normale, în special a celor cu diviziune rapidă, cum sunt celulele din **măduva osoasă**, **foliculul de păr** și **tractul gastrointestinal**.

- **Medicamentele țintite pe tumoră** acționează specific împotriva țintelor moleculare din celulele canceroase, identificate pe eșantioane tisulare și sanguine. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratamentul anumitor forme de cancer la pacienți selecționați pe baza caracteristicilor moleculare ale **tumorilor** respective. În general, este de așteptat ca aceste medicamente să aibă mai puține efecte adverse asupra celulelor normale decât **chimioterapia**, dar reacțiile adverse ale **medicamentelor țintite pe tumoră** pot fi de asemenea importante și depind în mare parte de ținta fiecărui medicament.
- Deoarece **imunoterapia** modernă cu **inhibitori ai punctelor de control** blochează mecanismele de apărare naturale ale organismului care împiedică un **răspuns imun** exagerat, ea poate afecta, de asemenea, țesuturile normale și poate provoca reacții adverse de tip **autoimun**. Acestea cuprind un spectru diferit de evenimente în comparație cu cele provocate de **chimioterapie** și de terapia cu **medicamente țintite pe tumoră** și necesită strategii de management diferite.

Care sunt efectele adverse ale imunoterapiei?

- Reacțiile adverse de tip imun care apar în urma tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control** pot afecta orice organ sau țesut, dar cel mai frecvent sunt afectate pielea, **colonul**, plămânilor, ficatul și glandele **endocrine** (cum sunt **hipofiza** sau **tiroida**).
- Majoritatea acestor reacții adverse sunt ușoare sau moderate și sunt reversibile dacă sunt detectate precoce și tratate corespunzător; de aceea, cea mai importantă acțiune pe care trebuie s-o întreprindeți este să aduceți la cunoștință medicului curant sau echipei oncologice apariția oricărui simptom nou sau agravarea oricărui simptom preexistent sau existența oricărui simptom care vă îngrijorează.
- Reacțiile adverse ale tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control** apar, de obicei, după câteva săptămâni sau luni de la începerea tratamentului, dar pot să apară oricând în timpul tratamentului – precoce, la câteva zile după prima perfuzie sau uneori și după 1 an de la sfârșitul tratamentului.
- Cele mai frecvente reacții adverse ale **inhibitorilor CTLA-4** și ale **inhibitorilor PD-1/PD-L1** sunt simptomele cutanate (cum sunt erupțiile și **pruritul**); **simptomele gastrointestinale** (cum este **diareea**) par mai frecvente în cazul **inhibitorilor CTLA-4**, iar simptomele pulmonare și afectarea **glandei tiroide** par mai frecvente în cazul inhibitorilor **PD-1/PD-L1**.

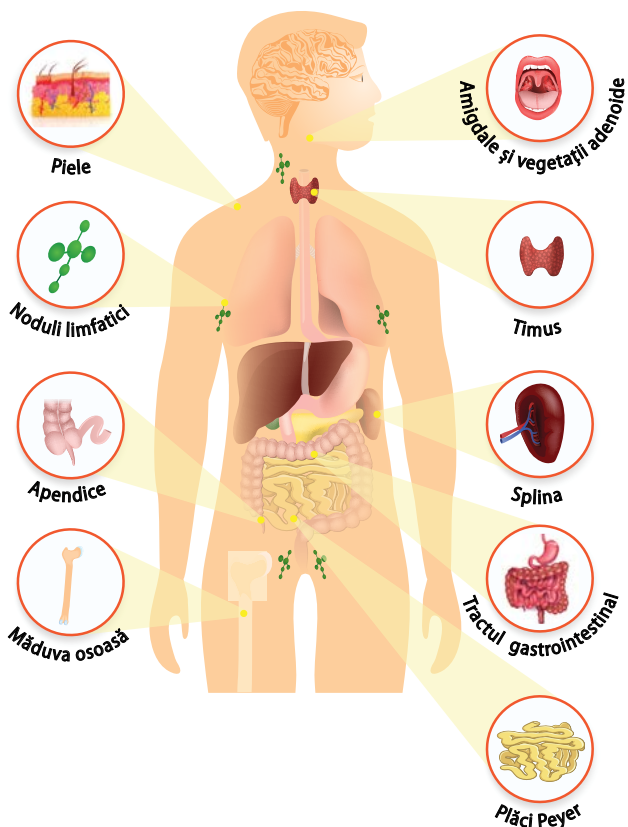
Cum pot fi tratate reacțiile adverse ale de imunoterapie?

- Toate reacțiile adverse ale **inhibitorilor punctelor de control** sunt tratate pe baza unor principii fundamentale comune:
 - Reacțiile de gradul 1 (severitate scăzută) sau de gradul 2 (severitate moderată) sunt tratate în general simptomatic, fără a întrerupe sau opri permanent tratamentul.
 - La pacienții cu simptomatologie persistentă de gradul 2 se pot temporiza una sau două doze de tratament și se administrează tratament simptomatic până la ameliorarea simptomatologiei.
 - La pacienții cu simptome de gradul 3 (severe) sau de gradul 4 (foarte severe), tratamentul va fi întrerupt și se va apela la un consult de specialitate – de exemplu, **dermatolog** pentru simptomele cutanate severe.
- **Corticosteroizii orali** sau **intravenoși**, sau alte medicamente **imunosupresoare**, sunt utilizate în cazul reacțiilor adverse severe sau persistente; utilizarea lor nu pare să compromită eficacitatea tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control**.
- Dacă sunteți nevoiți să întrerupeți permanent tratamentul cu un **inhibitor al punctelor de control**, aceasta nu va afecta negativ modul de răspuns al cancerului de care suferiți.

Sistemul imunitar și cancerul

Ce este sistemul imunitar?

Sistemul imunitar uman este format din **sistemul limfatic**, **măduva osoasă**, **splina** și **timusul**; împreună, acestea produc și/sau pun în circulație **celule imunitare** specializate. Pielea, **corneea** și membranele care căptușesc **tractul respirator**, **tractul gastrointestinal**, **tractul urinar** și **tractul reproductiv** acționează ca bariere fizice/chimice împotriva **microorganismelor** cum sunt **bacteriile** și **virusurile**. **Măduva osoasă** și **timusul** sunt organe **limfoide** primare în care se produc și/sau se multiplică **celulele albe** sanguine. **Celulele albe** sanguine sunt un grup de **celule imunitare** de importanță capitală pentru o imunitate eficientă.



Sistemul imunitar este format din mai multe componente diferite ale organismului, dintre care unele acționează ca bariere fizice/chimice (pielea, **corneea**, membranele din **tractul respirator**, **gastrointestinal**, **urinar**, **reproductiv**) în timp ce altele produc și/sau pun în circulație **celule imunitare** specializate (**sistemul limfatic**, **măduva osoasă**, **splina** și **timusul**).

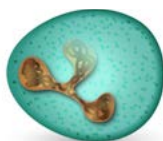
Care este funcția sistemului imunitar?

Sistemul imunitar apără organismul împotriva infecțiilor și cancerului

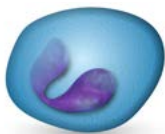
Rolul **sistemului imunitar** este să apere organismul împotriva unor invadatori străini și periculoși care includ **microorganismele (bacterii, virusuri, fungi)** și celulele canceroase. Pentru a fi eficient, **sistemul imunitar** trebuie să fie capabil să diferențieze selful (celule normale care aparțin organismului) de non-self (celule anormale sau organisme/particule străine organismului). Un **răspuns imun** normal implică:

1. Recunoașterea unor **antigene** potențial dăunătoare.
 - Acestea pot avea originea în afara organismului, de ex., **bacterii** invadatoare sau în interiorul organismului, de ex., celule normale care au suferit **mutații** și care potențial ar putea deveni sau au devenit **maligne**.
2. Activarea și mobilizarea mecanismelor de apărare (**anticorpi** și imunitate celulară).
3. Atacul împotriva invadatorilor sau celulelor anormale.
4. Sfârșitul atacului imediat ce amenințarea a fost înlăturată.

Pe lângă barierele fizice/chimice ale organismului, o altă linie de apărare este constituită de **globulele albe sanguine (leucocite)** care circulă prin fluxul sanguin spre țesuturi și organe localizând și atacând **microorganismele** sau celulele anormale. Există diverse forme de **globule albe sanguine** care au funcții diferite, de la atacul direct și distrugerea invadatorilor sau celulelor anormale, până la eliberarea unor substanțe speciale care intensifică **răspunsul imun** al altor celule.



Neutrofile



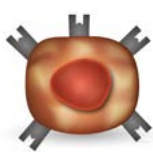
Eozinofile



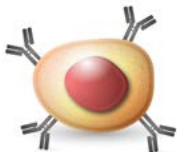
Bazofile



Monocite



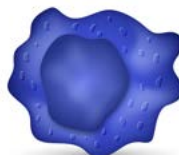
Celule T



Celule B



**Celule Natural
Killer**



Macrofage

Există multe tipuri diferite de **leucocite**, fiecare având o funcție specifică în cadrul **răspunsului imun**.

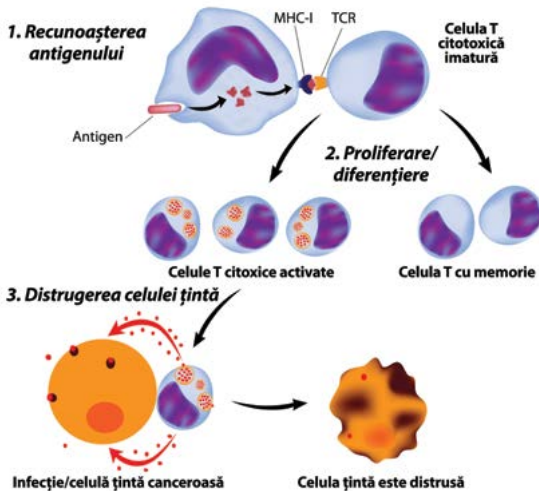
Răspunsul imun poate fi de două tipuri:

- **Răspunsul imun înăscut:** este rapid, dar nespecific – nu este necesar contactul anterior cu invadatorul sau celula anormală pentru declanșarea acestui tip de răspuns. Răspunsul înăscut este activat ca răspuns la patogeni cu potențial dăunător cum sunt **bacteriile** și **virusurile**.
- **Răspunsul imun dobândit:** acesta este mai lent, dar este specific – **sistemul imunitar** “învață” să recunoască invadatorul/celula anormală și poate să le atace mai eficient când le reîntâlnește în viitor. Acest proces de **imunitate dobândită** stă la baza vaccinărilor.

Răspunsul imun dobândit a fost manipulat astfel încât să aibă un beneficiu terapeutic în managementul cancerului și este, prin urmare, explicat în mai multe detalii mai jos.

Primele tipuri de **celule imunitare** implicate în **răspunsul imun dobândit** sunt **celulele B** și **T**, care acționează împreună pentru a distruge invadatorii sau celulele anormale. Pentru a recunoaște organisme/particulele străine sau celulele anormale, **celulele T** au nevoie de ajutorul unor celule specializate, colectiv denumite "**celule prezentatoare de antigen**" – care ingerează invadatorul sau celula anormală și o rup în fragmente mai mici, astfel încât, **antigenele** invadatorului sau celulei anormale devin vizibile **celulelor T**.

Activarea și acțiunea celulelor T citotoxice



- 1. Celulele T** pot recunoaște **antigenul** numai după ce acesta a fost procesat de către **celulele prezentatoare de antigen**, combinat cu **complexul major de histocompatibilitate (MHC)** și prezentat unui **receptor specializat al celulei T (TCR)** localizat pe suprafața celulei T.
- Prezentată în acest fel, combinația **antigen/MHC** se comportă ca o "cheie" care se potrivește cu "lacătul" **TCR**, activând **celula T** (proces denumit "amorsare"); **celulele T** activate proliferază și se diferențiază în **celule T antigen** specifice și o mică populație de **celule cu memorie** (care vor memora **antigenul** specific dacă îl reîntâlnesc pe viitor, asigurând astfel un **răspuns imun** mai eficient).
- Celulele T citotoxice** activate atacă și distrug celulele infectate sau canceroase purtătoare ale **antigenului** specific pe care **celulele T** îl recunosc.

Cum răspunde sistemul imunitar la cancer?

Apariția multor cancere este împiedicată de **sistemul imunitar** care supraveghează și distruge celulele anormale, fără ca individul să fie conștient de acest fapt. Cu toate acestea, celulele canceroase sunt "inteligente" și și-au dezvoltat capacitatea de a învinge vigilența sau de a se ascunde de **sistemul imunitar** printr-una sau mai multe modalități care includ:

- Ascunderea identității lor: o celulă canceroasă își poate reduce exprimarea **antigenelor tumorale** de pe suprafața ei, ceea ce o face mult mai dificil de identificat ca anomală de către **sistemul imunitar**.
- Ridicarea unei bariere: o celulă canceroasă își poate exprima **proteinele** de pe suprafața care inactivează **celulele sistemului imunitar**.
- Influențarea altor celule: o celulă canceroasă poate determina celulele din apropierea ei să elibereze substanțe care suprimă **răspunsul imun** (și facilitează proliferarea și supraviețuirea celulelor canceroase).

Celulele canceroase pot învinge vigilența sistemului imunitar prin mai multe modalități

Conceptul de imuno-oncologie

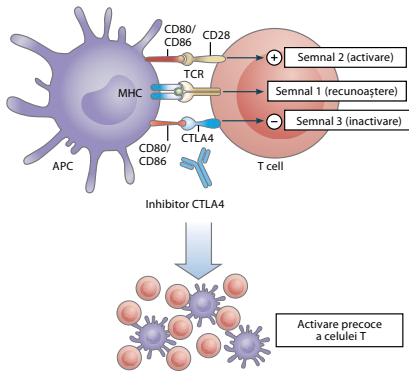
Spre deosebire de tratamentele pentru cancer care afectează direct creșterea și proliferarea celulelor **tumorale** – cum sunt **chimioterapia** și **terapia cu medicamente țintite pe tumoră** – medicamentele **imuno-oncologice** potențează **răspunsul imunologic** normal anti-cancer al organismului, crescându-i capacitatea de a ataca și de a distruge celulele canceroase (Kamta et al., 2017). Abordarea **imuno-oncologică** constă în două categorii principale:

- **Imunoterapia pasivă** – care facilitează și potențează **răspunsul imun** existent al organismului; exemplele includ **inhibitorii punctelor de control**.
- **Imunoterapia activă** – care direcționează **celulele imune** ale organismului astfel încât să recunoască, să atace și să distrugă celulele canceroase; exemplele includ **vaccinurile** anti-cancer.

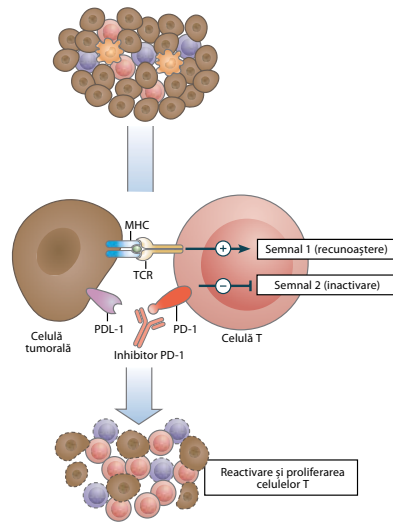
Dintre aceste două abordări, cea mai de succes până în prezent este **imunoterapia pasivă**. Manipularea **punctelor de control imun** este în prim planul **imuno-oncologiei**. **Punctele de control imun** reprezintă apărarea naturală a organismului împotriva fenomenelor de **autoimunitate**; ele au rolul de a stopa **răspunsul imun** pentru a preveni daunele colaterale de la nivelul celulelor sănătoase, prin “inactivarea” (sau, în anumite cazuri, distrugerea) **limfocitelor** activate cum sunt **celulele T**, după ce au recunoscut, au atacat și au distrus o celulă canceroasă (sau un **microorganism**). La ora actuală, cele două tipuri de **inhibitori ai punctelor de control** disponibile în practica clinică sunt:

- **Inhibitorii CTLA-4** – **CTLA-4** este o **moleculă** specializată produsă de **celulele T** în faza timpurie a activării lor în organele **limfoide** care, apoi, migrează la suprafața celulei și inactivează **celula T** pentru a împiedica un **răspuns imun** exagerat (și **fenomene autoimune** nedorite). Prin blocarea inactivării celulei T, **inhibitorii CTLA-4** intensifică **răspunsul imun anti-tumoral** (Boutros et al., 2016).
- Inhibitorii căii **PD-1** (inhibitorii **PD-1/PD-L1**) – **PD-1** este o **moleculă** specializată care moderează activitatea **celulelor T** mai târziu în cursul răspunsului lor la cancer, și anume în momentul în care au ajuns la nivelul **tumorii**. Prin împiedicarea legării **PD-1** (“lacatul”) la **PD-L1** (“cheia”), **inhibitorii PD-1/PD-L1** prelungesc și pot chiar revigora **răspunsul imun antitumoral**. **PD-1/PD-L1** reprezintă un mecanism necesar pentru a minimiza fenomenele **autoimune** nedorite și leziunea țesuturilor periferice după ce **celulele sistemului imunitar** și-au terminat misiunea. Celulele canceroase pot “deturna” acest mecanism prin producerea unei multitudini de “chei”, suprimând astfel **răspunsul imun** (Boutros et al., 2016).

A. AMORSAREA CELULELOR T ÎN ORGANELE LIMFOIDE



B. REACTIVAREA CELULEI T LA NIVELUL TUMORII



Inhibitorii CTLA-4 și inhibitorii PD-1/PD-L1 afectează **celulele T** în diferite stadii ale activității imune și în diferite locații. **Inhibitorii CTLA-4** acționează într-un stadiu timpuriu în timpul dezvoltării precoce a **celulelor T** și facilitează în mod susținut activarea și proliferarea lor în organele **limfoide** (A), în timp ce **inhibitorii PD-1/PD-L1** întârzie fenomenul mai tardiv de epuizare a **celulelor T** datorită expunerii prelungite la niveluri înalte de **antigen tumoral** din interiorul și din jurul tumorii (și pot, de asemenea, revigora **celulele T** epuizate, B). *Adaptat cu permisiunea Macmillan Publishers Ltd: [Nature Reviews Clinical Oncology] (Boutros et al. Safety profiles of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies alone and in combination), copyright (2016).*

Inhibitorii de puncte de control amplifică răspunsul imun natural al organismului împotriva cancerului

Reacțiile adverse ale imunoterapiei

În practica clinică, a fost aprobată utilizarea mai multor **inhibitori CTLA-4** și **inhibitori PD-1/PD-L1** în diferite forme de cancer; aceștia și alții sunt testați continuu în **studii clinice** pentru a fi utilizați și în alte forme de cancer. Toți **inhibitorii CTLA-4** și **inhibitorii PD-1/PD-L1** disponibili la ora actuală sunt **anticorpi monoclonali** – **proteine** specializate, țintite, produse în laborator, care se leagă la o **moleculă** specifică. Sunt administrați prin injecție/**perfuzie intravenoasă**. În general, sunt administrați ca tratament unic (fie terapie **CTLA-4**, fie terapie **PD-1** sau **PD-L1**) și, uneori, pot fi combinați între ei sau în asociere cu **chimioterapia** (Haanen et al., 2017).

TIP DE MEDICAMENT	EXEMPLE
Inhibitori CTLA-4	Ipilimumab
Inhibitori PD-1 (țintesc "lacătul")	Nivolumab
	Pembrolizumab
Inhibitori PD-L1 (țintesc "cheia")	Atezolizumab
	Avelumab
	Durvalumab
Terapie combinată	Ipilimumab + nivolumab

Medicamentele aprobate sunt cele care au îndeplinit criteriile autorităților de reglementare dintr-un anumit stat sau regiune și s-au dovedit eficiente și sigure pentru a fi utilizate zilnic în practica clinică. Medicamentele care nu au fost aprobate pot fi totuși administrate pacienților care au fost incluși în **studii clinice**, deoarece acești pacienți sunt monitorizați foarte atent. **Studiile clinice** oferă o parte a dovezilor necesare pentru aprobarea unui anumit medicament.

Cum se diferențiază imunoterapia modernă de chimioterapie și de terapia cu medicamente țintite pe tumoră?

Similar chimioterapiei și terapiei cu medicamente țintite pe tumoră, tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control poate provoca reacții adverse, dar acestea sunt foarte diferite și necesită strategii de management diferite

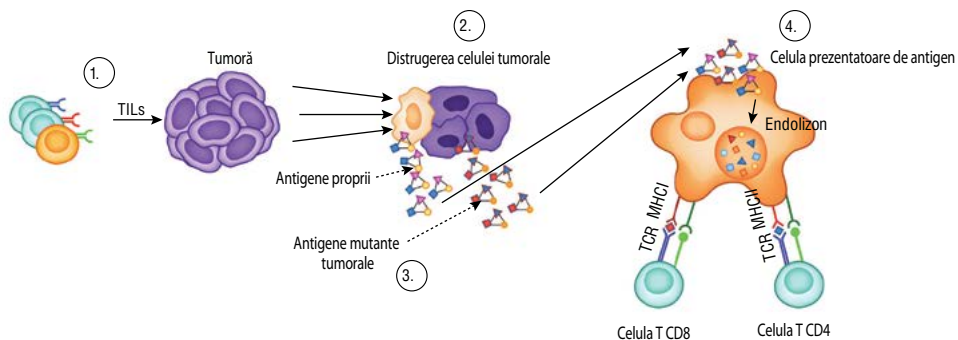
Chimioterapia implică utilizarea unuia sau mai multor medicamente cu scopul de a distruge direct celulele **tumorale** sau pentru a opri creșterea tumorii prin inhibarea capacității de multiplicare a celulelor canceroase. **Chimioterapia** afectează celulele canceroase într-o mai mare măsură decât celulele normale, deoarece celulele canceroase se divid și se multiplică rapid; cu toate acestea, această "selectivitate" a **chimioterapiei** nu este perfectă, deoarece și celulele normale trebuie să se dividă și să se multiplieze pentru a se reînlocui pe măsură ce îmbătrânesc – în mod similar, anumite celule normale se divid, de asemenea, rapid; de exemplu, celulele din **măduva osoasă**, cele care câpтуșesc **tractul gastrointestinal** și cele din **foliculul de păr**. Astfel apar cele mai frecvente reacții adverse ale **chimioterapiei**, cum sunt pierderea părului, **greața** și **vărsăturile**, scăderea numărului de **globule albe (leucopenia, neutropenia)**, scăderea numărului de **globule roșii (anemia)**, scăderea numărului de **trombocite (trombocitopenia)**, **diareea** și **mucozita**. Multe dintre aceste reacții adverse dispar după întreruperea **chimioterapiei** și numărul de celule revine la normal. Diversele forme de medicamente **chimioterapice** pot produce diferite tipuri de reacții adverse.

Terapia cu medicamente țintite pe tumoră este utilizată pentru tratamentul anumitor forme de cancer la pacienți selecționați pe baza caracteristicilor moleculare ale **tumorii** determinate prin analiza țesuturilor și a sângelui. **Terapia țintită** poate provoca, de asemenea, reacții adverse care depind de ținta medicamentelor utilizate. Cele mai frecvente reacții adverse ale acestor medicamente sunt **diareea**, afectarea hepatică, afectarea cutanată, afectarea **cardiacă** și hipertensiunea arterială. Datorită faptului că multe **medicamente utilizate în terapia țintită** sunt destul de noi, nu se cunoaște încă dacă ele pot provoca efecte secundare pe termen lung.

Reacțiile adverse ale tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control sunt provocate de o formă de reacție autoimună

Spre deosebire de **chimioterapie**, care atacă celulele **tumorale** direct și de **terapia țintită** care acționează împotriva unor ținte moleculare aflate în celulele canceroase, **imunoterapia** modernă cu **inhibitori ai punctelor de control** acționează "indirect", amplificând **răspunsul imun** natural al pacientului. Cu toate acestea, **imunoterapia** poate, de asemenea, afecta țesuturile normale și poate provoca reacții adverse, deoarece blochează mijloacele de apărare naturale ale organismului care împiedică un **răspuns imun** exagerat.

Inhibitorii punctelor de control pot induce multiple modificări mediate imunologic care se manifestă ca efecte adverse de tip **autoimun** – acestea sunt diferite de reacțiile adverse ale **chimioterapiei**, și, prin urmare, necesită strategii diferite de management. Medicamentele care țintesc căile **CTLA-4** și **PD-1** determină reacții adverse cu profile ușor diferite deși, în mare parte, acestea se suprapun (June et al., 2017). Medicamentele utilizate ca **imunoterapie** sunt noi și, prin urmare, nu este încă cunoscut întregul spectru al reacțiilor lor adverse și nici intervalul de apariție al acestora după sfârșitul tratamentului.



Limfocitele infiltrative tumorale (TILs) activate atacă **tumora** (1), ceea ce determină distrugerea celulelor **tumorale**, dar poate provoca și leziunea țesutului normal adiacent (2). Acest proces eliberează **antigene tumorale**, dar și anumite **antigene proprii** rezultate în urma leziunii celulelor normale (3); toate acestea sunt ingerate de către **celulele prezentatoare de antigen** și utilizate pentru activarea mai multor **celule T** (4). Ca și consecință a acestui efect de "mixing", anumite **celule T** sunt acum capabile să recunoască și să atace țesuturile normale provocând reacții adverse de tip **autoimun**. Adaptat cu permisiunea Macmillan Publishers Ltd: [Nature Medicine] (June et al. Is autoimmunity the Achilles's heel of cancer immunotherapy?), copyright (2017).

Care sunt reacțiile adverse ale imunoterapiei?

Reacțiile adverse ale tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control sunt, de obicei, ușoare și reversibile dacă sunt descoperite și tratate din vreme

Care sunt simptomele la care ar trebui să fii atent/ă?

Reacțiile adverse cu mecanism imun, (uneori denumite reacții adverse mediate imunologic sau irAEs) provocate de imunoterapia cu **inhibitori ai punctelor de control**, pot afecta orice organ sau țesut, dar cel mai frecvent afectează pielea, **colonul**, plămânii, ficatul și **glandele endocrine** (cum sunt **hipofiza** și **tiroida**) (Haanen et al., 2017). Majoritatea reacțiilor adverse legate de imunitate sunt ușoare sau moderate și sunt reversibile dacă sunt descoperite precoce și sunt tratate corespunzător; prin urmare, trebuie întotdeauna să informați echipa oncologică despre apariția oricărui simptom care vă îngrijorează, imediat ce îl remarcați (Champrat et al., 2016). Echipa oncologică va monitoriza evoluția și va efectua analize de sânge pentru a detecta semne ale unor reacții adverse asimptomatice în stadiile precoce. Ținând cont de faptul că reacțiile adverse ale **inhibitorilor de puncte de control** pot să apară oricând în timpul tratamentului și, uneori, chiar și după ce tratamentul s-a terminat, echipa oncologică vă va sfătui să fiți atenți la apariția oricăruia dintre următoarele simptome și să le raportați în consecință:

- Simptome generale: **oboseala** este o reacție adversă frecventă la pacienții tratați cu **imunoterapie (inhibitori ai punctelor de control)**. Cauza este puțin cunoscută și este important să se excludă afecțiuni **tiroidiene**, **hipofizare** sau ale altor **glande endocrine**.
- Simptome cutanate: erupții extinse sau **prurit** (mâncărime).
- **Simptome gastrointestinale**: **diareea** mai ales dacă conține sânge sau mucus sau durerea abdominală severă.
- **Simptome endocrine**: **oboseală**, scăderea ponderală, **grețea/vărsăturile**, setea sau apetitul exagerat, urinarea în exces sau frecvență.
- **Simptome respiratorii**: greutate în respirație, tuse.
- Oricare dintre următoarele simptome mai puțin frecvente:
 - durere de cap;
 - confuzie;
 - slăbiciune sau dureri musculare;
 - amorțeală;
 - dureri sau tumefacții articulare;
 - febră neexplicată;
 - tendința de a face vântăi ușor;
 - scăderea vederii.

ORGANE ENDOCRINE

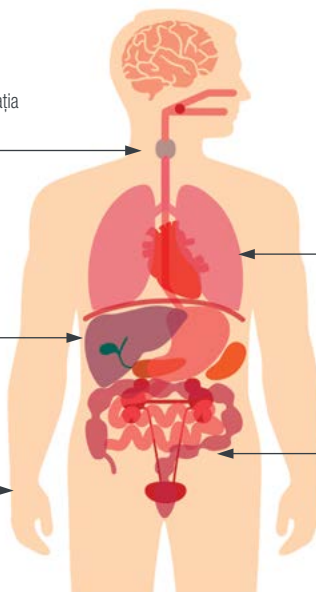
De ex. hiperactivitatea **tiroidiană** (**hipertiroidism**) sau hipoactivitatea **tiroidiană** (**hipotiroidism**) sau inflamația **glandei hipofize** (**hipofizita**)

FICAT

De ex. inflamația ficatului (**hepatita**)

PIELE

De ex. erupții, mâncărime (**prurit**), dispariția pigmentului (**vitiligo**)



PLĂMÂNI

De ex. inflamația plămânilor (**pneumonie**)

TRACT GASTROINTESTINAL

De ex. **diaree**, **colită**

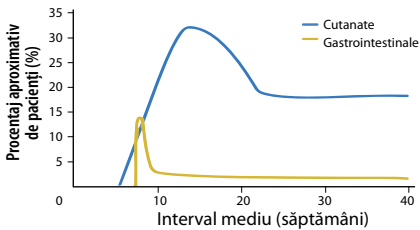
Reacțiile adverse ale **imunoterapiei** cu **inhibitori ai punctelor de control** se manifestă cel mai frecvent la nivelul **pieii**, **colonului**, **glandelor endocrine** (cum sunt **hipofiza** sau **tiroida**), **ficatului** și **plămânilor**.

Care este probabilitatea de apariție și cât sunt de frecvente aceste reacții adverse ?

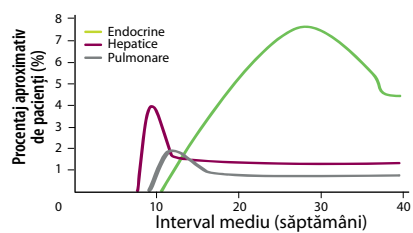
Reacțiile adverse mediate **imunologic** ale **inhibitorilor punctelor de control** apar în mod caracteristic destul de devreme – majoritatea apar de la câteva săptămâni, până la trei luni de la debutul tratamentului; cu toate acestea, apariția primelor reacțiilor adverse a fost înregistrată și după câteva zile de la debutul tratamentului și chiar la un an după ce tratamentul s-a terminat (*Haanen et al., 2017*). Se presupune că apariția reacțiilor adverse mediate imunologic are o cronologie care reflectă evoluția **răspunsului imun** al organismului la cancer, acesta fiind amplificat de tratamentul cu **inhibitori ai punctelor de control** – iar, în final, activarea excesivă a acestui răspuns produce **fenomene autoimune**.

Efectele secundare ale tratamentului cu inhibitori ai punctelor de control apar în mod caracteristic după câteva săptămâni sau luni de la debutul tratamentului, dar pot persista sau pot să apară pentru prima dată după ce tratamentul a luat sfârșit

Reacții adverse mediate imunologic foarte frecvente ($\geq 10\%$)



Reacții adverse mediate imunologic rare ($<10\%$)



Reacțiile adverse ale **inhibitorilor PD-1** apar, în mod caracteristic, după câteva săptămâni până la trei luni de la debutul tratamentului, deși efectele **endocrine** se pot manifesta mai tardiv decât celelalte reacții adverse. (Weber J, et al: J Clin Oncol 35(7), 2017: 785-792. Reprinted with permission. © (2017) American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.)

Per total, cele mai frecvente reacții adverse ale ambelor tipuri de medicamente sunt simptomele cutanate, în timp ce simptomele **gastrointestinale** sunt mai frecvente în cazul **inhibitorilor CTLA-4**, iar simptomele pulmonare sau tiroidiene sunt mai frecvente în cazul **inhibitorilor PD-1** (Haanen et al., 2017). Efectele secundare hepatice sunt mai puțin frecvente și au o frecvență similară în cazul ambelor tipuri de medicamente. Dacă sunteți tratați cu o asociere de **inhibitori CTLA-4 și PD-1**, există o probabilitate mai mare să prezentați una sau mai multe reacții adverse.

ORGAN(E) AFECTAT(E)	INHIBITORI CTLA-4	INHIBITORI PD-1/PD-L1
Piele		
Erupții	24%	15%
Mâncărime	25%–35%	13%–20%
Tract gastrointestinal		
Diaree	27%–54%	Foarte scăzută
Colită	8%–22%	
Plămâni		
Tuse/greutate în respirație	Foarte scăzută	20%–40%
Pneumonie		2%–4%
Ficat	5%–10%	5%–10%
Glande endocrine		
Efecte tiroidiene	1%–5%	5%–10%
Hipofizita	1%	Foarte rar

Frecvența estimată a celor mai frecvente reacții adverse la diferite tipuri de **inhibitori ai punctelor de control** este variabilă, dar acestea apar cel mai frecvent la nivelul pielii. Majoritatea acestor reacții adverse sunt ușoare și reversibile (Adapted from Haanen et al., 2017).

Cele mai frecvente reacții adverse afectează pielea sau tractul gastrointestinal

Medicii clasifică reacțiile adverse provocate de orice tratament împotriva cancerului atribuindu-le un “grad”, pe o scară crescătoare de la 1–4, în funcție de severitate. Reacțiile adverse de gradul 1 sunt considerate ușoare, cele de gradul 2 moderate, cele de gradul 3 severe și cele de gradul 4 foarte severe. Cu toate acestea, criteriile utilizate pentru a atribui un anumit grad de severitate unei anumite reacții adverse variază în funcție tipul de reacție adversă luat în considerație. Scopul este întotdeauna identificarea și tratamentul oricărei reacții adverse înainte de a deveni severă, de aceea trebuie să informați cât mai repede posibil echipa oncologică cu privire la orice simptom care vă îngrijorează. Urmează 2 exemple care ilustrează modul în care sunt atribuite gradele de severitate în cazul celor mai frecvente reacții adverse ale **inhibitorilor punctelor de control** (Haanen et al., 2017):

Erupecie cutanată

- Gradul 1, erupție care acoperă mai puțin de 10% din **suprafața corpului (SC)** cu sau fără simptome.
- Gradul 2, erupție care acoperă 10%–30% din **SC** cu sau fără simptome și care afectează capacitatea pacientului de a duce o viață normală.
- Gradul 3, erupție care acoperă peste 30% din **SC** cu sau fără simptome și care afectează capacitatea pacientului de a se îngriji singur.
- Gradul 4, erupție care acoperă peste 30% din **SC** asociată cu infecție sau alte complicații care necesită internarea în spital într-o secție de terapie intensivă.

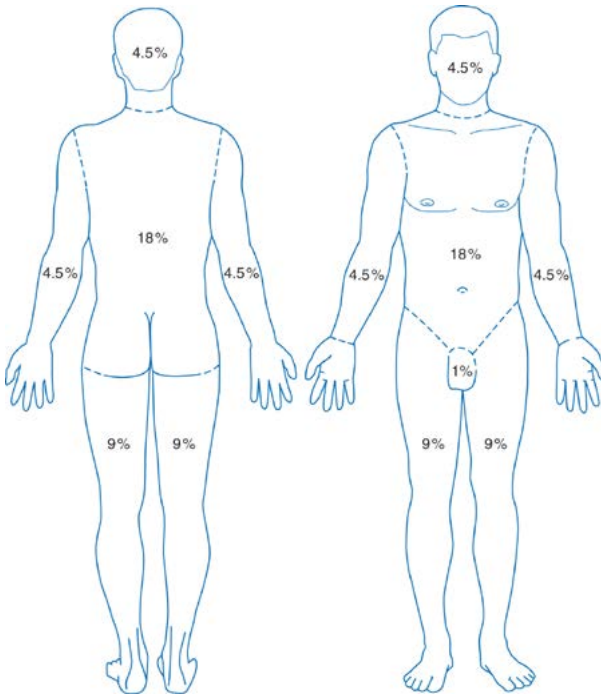


Diagrama ilustrează modul în care este calculată suprafața corporală pentru a se atribui gradul de severitate al unei erupții cutanate provocate de tratamentul cu **inhibitori ai punctelor de control**.

Haanen J, et al. 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. Reproduced with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.

Diareea

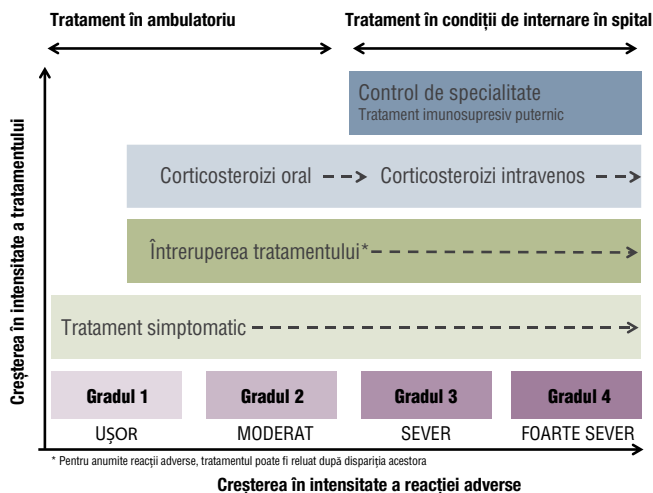
- Gradul 1, mai puțin de trei scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament, pacientul se simte bine.
- Gradul 2, între patru și șase scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament sau dureri abdominale sau sânger în scaun sau **greață** sau simptomatologie nocturnă.
- Gradul 3/4, mai mult de șase scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament sau simptomele apar la 1 oră după masă; se aplică, de asemenea, pacienților cu o frecvență a scaunelor de gradul 1 sau 2 care prezintă și alte simptome cum sunt deshidratarea, febra sau bătăile cardiace rapide.

Alte reacții adverse vor fi clasificate în mod similar, dar utilizând criteriile specifice relevante pentru fiecare reacție adversă; pentru unele dintre ele, criteriile pot include valorile de laborator ale analizelor sanguine.

Cum sunt tratate reacțiile adverse provocate de imunoterapie?

Principiile de management al reacțiilor adverse provocate de **inhibitorii punctelor de control** constau, în general, în tratamentul simptomatic al reacțiilor de gradul 1 sau 2, fără a întrerupe sau stopa complet tratamentul. La pacienții cu simptome persistente de gradul 2 poate fi necesară omiterea uneia sau mai multor doze de tratament și tratament simptomatic până la dispariția simptomatologiei. La pacienții cu simptomatologie de gradul 3 sau 4, tratamentul va fi oprit și se va apela la consultul unui medic de specialitate – de exemplu, la un **dermatolog** pentru simptomele cutanate severe.

Cea mai importantă și eficientă strategie pentru managementul reacțiilor adverse ale inhibitorilor punctelor de control este depistarea rapidă și tratamentul precoce – de aceea, trebuie să informați întotdeauna prompt medicul curant sau echipa oncologică despre apariția oricărui simptom nou sau despre agravarea unor simptome deja existente



Principiul general de management al reacțiilor adverse ale **imunoterapiei (inhibitorii punctelor de control)** este în primul rând depistarea precoce și tratamentul imediat cu medicamente simptomatice și, posibil, **corticosteroizi oral**. Pacientul va fi internat în spital numai dacă simptomatologia se agravează și va fi tratat cu **corticosteroizi intravenos** sau alt tip de terapie **imunosupresoare**.

© Stéphane Champiat MD, PhD

Este foarte important de notat că reacțiile adverse care conduc la întreruperea definitivă a tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control** sunt relativ rare, iar primele date sugerează ca tratamentul cu **corticosteroizi intravenos** sau cu medicamente **imunosupresoare** mai puternice (pentru reacții adverse mai severe) nu influențează negativ modul în care cancerul răspunde la tratamentul cu **inhibitori ai punctelor de control**. De asemenea, datele sugerează că și în situația în care se întrerupe permanent tratamentul cu **inhibitori ai punctelor de control**, acest fapt nu va compromite modul de răspuns la tratament al cancerului (Champiat et al., 2016).

Tratamentul celor mai frecvente reacții adverse mediate imunologic

Tablelul de mai jos, oferă un ghid general privind strategiile tipice de tratament ale celor mai frecvente reacții adverse mediate imunologic. Cu toate acestea, acest tabel nu înlocuiește sfatul medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră cunoaște întregul istoric medical și vă va ajuta să găsiți cel mai bun tratament.

	GRADE	SIMPTEME	MANAGEMENT
Reacții adverse cutanate (erupție/mâncărime)	1	<ul style="list-style-type: none"> Erupție care acoperă mai puțin de 10% din SC cu sau fără simptome. 	<ul style="list-style-type: none"> Cremă hidratantă/unguent local, antihistaminice orale sau locale pentru mâncărime (dacă este prezentă) și/sau cremă cu corticosteroidi local (concentrație scăzută); tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control poate continua.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Erupție care acoperă 10%–30% din SC cu sau fără simptome. 	<ul style="list-style-type: none"> Cremă hidratantă/unguent local, antihistaminice oral sau local pentru mâncărime (dacă există) și/sau cremă cu corticosteroidi local (concentrație medie); tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control poate continua.
	<p>Măsurile pe care le poate lua chiar pacientul pentru simptomele de gradul 1/2 (ușoare sau moderate) sunt: evitarea contactului cu iritanți cutanați și evitarea expunerii la soare</p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> Erupție care acoperă peste 30% din SC cu sau fără simptome. 	<ul style="list-style-type: none"> Cremă hidratantă/unguent local, antihistaminice oral sau local pentru mâncărime (dacă există) și/sau cremă cu corticosteroidi local (concentrație ridicată) plus corticosteroidi intravenos; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt, dar poate fi reluat dacă simptomele scad în intensitate spre gradul 1 sau 2.
4	<ul style="list-style-type: none"> Erupție care acoperă peste 30% din SC asociată cu infecție sau alte complicații. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroidi intravenos și control urgent de specialitate; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt permanent. 	

continuare în paginile următoare

Reacțiile adverse ale imunoterapiei

	GRADE	SIMPTOME	MANAGEMENT
Reacții adverse gastrointestinale (diaree/colită)	1	<ul style="list-style-type: none"> Mai puțin de trei scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament, stare generală bună. 	<ul style="list-style-type: none"> Anti-diareice (de ex., loperamidă) și suplimente orale cu electroliți dacă este cazul; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control poate continua.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Patru la șase scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament sau durere anormală sau sânge în scaun sau greutăți sau simptomatologie nocturnă. 	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroizi oral și investigații suplimentare (de ex., sigmoidoscopie/colonoscopie); tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt până la dispariția simptomelor.
	<p>Măsurile pe care le poate lua chiar pacientul pentru simptomele de gradul 1/2 (diaree/colită ușoară sau moderată) sunt: beți lichide din abundență și evitați dieta bogată în fibre/lactoza</p>		
	3	<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3/4, mai mult de șase scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament sau simptome care apar la 1 oră după masă; se aplică, de asemenea, pacienților cu frecvență a scaunelor de gradul 1/2 care au și alte simptome cum sunt deshidratarea, febra sau bătăile rapide ale inimii. 	<ul style="list-style-type: none"> Internare în spital, corticosteroizi intravenos și investigații suplimentare (de ex. sigmoidoscopie/colonoscopie dacă nu au fost deja efectuate); dacă nu există niciun răspuns la corticosteroizi, pot fi utilizate medicamente imunosupresoare potente (de ex., infliximab) – tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt permanent.
4			
Reacții adverse pulmonare (pneumonie)	1	<ul style="list-style-type: none"> Simptome absente; numai semne radiologice. 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizare la fiecare două sau trei zile, investigații pentru a exclude alte cauze; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control poate fi amânat.
	2	<ul style="list-style-type: none"> Greutate în respirație, tuse, dureri în piept. 	<ul style="list-style-type: none"> Antibiotice (dacă se suspectează o infecție), corticosteroizi oral dacă nu există ameliorare sub antibiotice sau nu se decelează nicio infecție, investigații suplimentare (inclusiv CT și bronhoscopie); tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi temporizat.
	3	<ul style="list-style-type: none"> Agravarea simptomatologiei, greutate în respirație. 	<ul style="list-style-type: none"> Internare în spital, corticosteroizi intravenos, alte medicamente imunosupresoare dacă nu există ameliorare; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt permanent.
	4		

	GRADE	SIMPTOME	MANAGEMENT	
Reacții adverse hepatice	1	<ul style="list-style-type: none"> • Simptome absente; creșterea nivelului sanguin al enzimelor hepatice. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niciun tratament imediat, se repetă testele sanguine peste o săptămână; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control poate continua. 	
	2	<ul style="list-style-type: none"> • Simptome absente, nivelul sanguin al enzimelor hepatice crescut. 	<ul style="list-style-type: none"> • Testele sanguine se repetă la fiecare trei zile, se efectuează teste hepatice (dacă nivelul enzimelor hepatice crește, se administrează corticosteroidi oral); tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt, dar poate fi reluat dacă simptomatologia se ameliorează (după ce dozele de corticosteroidi au fost diminuate progresiv). 	
	3	<ul style="list-style-type: none"> • Gradele 3/4, oboseală, senzație de rău, dureri articulare sau musculare ușoare, scăderea apetitului/scădere ponderală, greață, mâncărime, erupții, diaree, balonare; simptomele pot fi absente sau foarte puțin. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroidi oral sau intravenos, în funcție de nivelul enzimelor hepatice tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control de control va fi întrerupt. 	
	4		<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi oprit: internare în spital, corticosteroidi intravenos și evaluare de specialitate; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control trebuie întrerupt permanent. 	
Reacții adverse endocrine	Tiroida	-	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru hipertiroidism (de obicei, tranzitoriu sau de gradul 1 sau 2), simptome absente în cazul formelor ușoare, diverse simptome pe măsura creșterii severității bolii care includ nervozitate, anxietate, iritabilitate, modificări ale dispoziției, tulburări de somn, oboseală și slăbiciune persistente, sensibilitate la caldura, tumefacție la nivelul gâtului provocată de creșterea volumului tiroidei, bătăi cardiace neregulate/neobișnuit de rapide (palpitații), spasme sau tremurături, scădere ponderală. • Pentru hipotiroidism (de obicei, de gradul 1 sau 2), simptome absente în cazul formelor ușoare, diverse simptome pe măsura creșterii severității bolii care includ oboseală, sensibilitate la frig, creștere în greutate, constipație, depresie, mișcări și ideeație lente, dureri și slăbiciune musculară, crampe musculare, piele uscată și cu scuame, păr și unghii casante. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru hipertiroidismul simptomatic, tratamentul se începe cu beta-blocanți; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt până la dispariția simptomelor. • Pentru hipotiroidism, tratamentul constă în terapie hormonală de substituție pe termen lung (cu hormoni tiroidieni, în funcție de severitate) și corticosteroidi oral dacă glanda tiroidă este inflamată; tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi întrerupt până la dispariția simptomelor. • Pentru ambele afecțiuni vor fi efectuate analize sanguine regulat pentru a monitoriza nivelul hormonilor tiroidieni.
		Hipofiza	-	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru hipofizită (de obicei, de gradul 1 sau 2), simptome absente în formele ușoare sau simptome variate care includ durere de cap, vedere dublă, sete excesivă, volum mare de urină diluată, diverse dezechilibre hormonale (și simptomele aferente).

Managementul unor reacții adverse rare

Există și alte reacții adverse ale tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control**, care apar cu o frecvență redusă, dar pe care trebuie să le cunoașteți, după cum urmează (*Haanen et al., 2017*):

- Simptome **neurologice** – conform unei analize a datelor rezultate din multe **studii clinice**, aceste simptome apar la aproximativ 4%–6% dintre persoanele tratate cu **inhibitori CTLA-4** sau cu **inhibitori PD-1** sau la până la 12% în cazul tratamentului combinat cu ambele tipuri de medicamente și se manifestă foarte variabil (inclusiv cu slăbiciune musculară, amorțeală și dificultăți de respirație); tratamentul pentru simptomatologia de gradul 2 sau mai mare se bazează, în principal, pe administrarea de doze crescânde de **corticosteroidi, oral** sau **intravenos**.
- Simptomele **reumatologice** – dureri articulare sau musculare ușoare sau moderate apar la 2%–12% dintre persoanele tratate cu **inhibitori ai punctelor de control** mai frecvent în cazul **inhibitorilor PD-1**; tratamentul constă, în principal, în **analgezice orale** (pentru simptome de la ușoare, la moderate), doze mici de **corticosteroidi orali** (simptome moderate) sau, în cazul simptomelor severe, se va apela la o consultație de specialitate și la doze mari de **corticosteroidi** sau medicamente **imunosupresoare** administrate **intravenos**. Tratamentul cu **inhibitori ai punctelor de control** poate fi întrerupt sau chiar oprit în funcție de severitatea simptomatologiei.
- Simptome renale –mai puțin de 1% dintre persoanele tratate cu **inhibitori CTLA-4** sau cu **inhibitori PD-1** prezintă afectare renală (deși aproximativ 5% dintre pacienți prezintă afectare renală, atunci când sunt tratați cu ambele tipuri de **inhibitori ai punctelor de control** în combinație); alterarea semnificativă a funcției renale se tratează cu **corticosteroidi intravenos** și necesită intervenția unui specialist; întreruperea sau stoparea tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control**, poate fi necesară.
- Simptomele **cardiace** – observate la mai puțin de 1% dintre persoanele tratate cu **inhibitori CTLA-4** sau cu **inhibitori PD-1** includ o mare varietate de simptome; acestea necesită efectuarea precoce a unui consult **cardiologic** și tratament cu doze mari de **corticosteroidi** sau alte medicamente **imunosupresoare**.

În cazul în care aveți orice întrebări sau prezentați simptome care vă îngrijorează sau observați simptome alarmante (sau agravarea simptomelor deja existente) trebuie să informați cât mai repede posibil medicul curant sau echipa oncologică, astfel încât, aceștia să poată recomanda un tratament prompt și să vă ofere cea mai bună îngrijire posibilă. Retineți că majoritatea reacțiilor adverse ale tratamentului cu **inhibitori ai punctelor de control** sunt ușoare și reversibile dacă sunt descoperite devreme și, prin urmare, cel mai important este să informați medicul curant sau echipa oncologică despre orice simptome care vă îngrijorează.

Referințe

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, Carbone 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.

GLOSAR

ANEMIE

O afecțiune caracterizată prin deficitul de **globule roșii** sau hemoglobină (o **proteină** din **globulele roșii** care transportă oxigenul în organism).

ANTIBIOTICE

Medicamente care luptă împotriva infecțiilor bacteriene.

ANTICORP

O **proteină** sanguină fabricată ca răspuns la un **antigen** specific și capabilă să îl distrugă.

ANTI-DIAREIC

Medicament care oferă o ameliorare simptomatică a **diareei**.

ANTICORP MONOCLONAL

O formă țintită de terapie. **Anticorpii monoclonali** recunosc și se atașează la anumite **proteine** specifice produse de celule. Fiecare **anticorp monoclonal** recunoaște o anumite **proteină**. Ei acționează în diferite moduri, în funcție de **proteina** pe care o țintesc.

ANTIGEN

O **moleculă** capabilă să inducă un **răspuns imun**.

ANTIGEN PROPRIU (SELF)

O **moleculă** care este recunoscută ca aparținând organismului și care, în mod normal, nu provoacă un **răspuns imun** la același individ.

ANTIGEN TUMORAL

Un **antigen** produs de celule **tumorale**.

ANTIISTAMINIC

Un tip de medicament utilizat în tratamentul alergiilor.

ATEZOLIZUMAB

Un tip de **imunoterapie** care inhibă interacțiunea dintre **PD-L1** și **PD-1** de pe suprafața anumitor **celule ale sistemului imunitar** denumite **celule T**; acest mecanism activează **celulele T** care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase. **Atezolizumab** este un **anticorp monoclonal**. Se administrează prin perfuzie într-o venă a brațului sau a toracelui.

AUTOIMUNITATE

Un **răspuns imun** împotriva celulelor și țesuturilor sănătoase proprii ale organismului.

AVELUMAB

Un tip de **imunoterapie** care inhibă interacțiunea dintre **PD-L1** și **PD-1** de pe suprafața anumitor **celule ale sistemului imunitar** denumite **celule T**; acest mecanism activează **celulele T** care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase. **Avelumab** este un **anticorp monoclonal**. Se administrează prin perfuzie într-o venă a brațului sau a toracelui.

BACTERII

Organisme unicelulare microscopice, dintre care unele sunt capabile să provoace infecții.

BETA-BLOCANȚI

Medicamente care încetinesc ritmul **cardiac** și scad tensiunea arterială.

BRONHOSCOPIE

O procedură prin care medicul introduce un dispozitiv special în calea **respiratorie** principală (bronhie), de obicei, prin nas sau gură, pentru a examina căile aeriene (inclusiv plămânilor).

CARDIAC

Care se refera la inimă.

CARDIOLOG

Medic specializat în bolile de inimă.

CELULĂ A SISTEMULUI IMUNITAR

O celulă implicată în **răspunsul imun** sau care este parte din **sistemul imunitar**.

CELULĂ B

Un tip de **globulă albă sanguină** sau **limfocit**, care produce **anticorpi**.

CELULĂ CU MEMORIE

Un **limfocit** cu viață lungă capabil să își amintească și să răspundă la un anumit **antigen** atunci când îl întâlnește pentru a doua oară.

CELULĂ PREZENTATOARE DE ANTIGEN

Orice celulă care poate îngloba și prezenta un **antigen** unei **celule a sistemului imunitar** într-o formă pe care aceasta o poate recunoaște și la care poate răspunde.

CELULĂ T

O formă de **globulă albă sanguină** sau **limfocit**.

GLOSAR

CELULĂ T CITOTOXICĂ

O formă de **globulă albă sanguină** sau **limfocit**, capabilă să distrugă celulele infectate sau canceroase.

CHIMIOTERAPIE

O formă de tratament al cancerului care utilizează medicamente care distrug celulele canceroase prin alterarea lor, astfel încât, acestea nu se mai pot reproduce și disemina.

COLITĂ

Inflamația **colonului** sau intestinului gros.

COLON

Intestinul gros.

COLONOSCOPIE

O procedură prin care se introduce un instrument flexibil în anus cu scopul de a examina **colonul**.

COMPLEX MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

Un grup de **molecule proteice** de pe suprafața celulelor, care permite **sistemului imunitar** să diferențieze selful (celule, proteine proprii) de non-self (celule, proteine, particule străine organismului).

CONSTIPAȚIE

Dificultatea de a goli intestinele asociată, de obicei, cu fecale dure.

CORNEE

Învelișul transparent care formează partea anterioară a ochiului.

CORTICOSTEROID

O formă de medicament **steroid** utilizat pentru a ameliora inflamația.

CTLA-4

O **moleculă proteică** care, funcționând ca un **punct de control imun**, "încetinește" **răspunsul imun** după ce și-a încheiat acțiunea.

DERMATOLOG

Medic specializat în bolile pielii.

DIAREE

Scaune moi sau lichide cu frecvență anormală.

DURVALUMAB

O formă de **imunoterapie** care inhibă interacțiunea dintre **PD-L1** și **PD-1** de pe suprafața anumitor **celule ale sistemului imunitar** denumite **celule T**; acest mecanism activează **celulele T** care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase. **Durvalumab** este un **anticorp monoclonal**. Se administrează prin perfuzie într-o venă de la nivelul brațului sau toracelui.

ELECTROLIT

O substanță (de ex., sodiu sau calciu) care reglează fluxul de nutrienți spre interiorul celulelor și fluxul de deșeuri spre exteriorul celulelor.

ENDOCRIN

Care se referă la glandele care secretă **hormoni** în circulația sanguină.

EXAMINARE CT

Tomografie computerizată; o examinare care utilizează **raze X** și un computer pentru a obține imagini detaliate din interiorul organismului.

FATIGABILITATE

Oboseală extremă.

FOLICUL DE PĂR

Un mic sac din piele din care cresc firele de păr.

FUNGI

Organisme microscopice dintre care unele sunt capabile să provoace infecții.

GASTROINTESTINAL

Care se referă la stomac sau intestine.

GLANDA HIPOFIZĂ

Sea mai importantă glanda **endocrină**, o structură de mărimea unui bob de mazăre atașată la baza creierului.

GLANDA TIROIDĂ

Un organ în forma de fluture situat în partea inferioară a gâtului spre anterior. Eliberează **hormonii** care controlează metabolismul (modalitatea prin care organismul utilizează energia).

GLOBULE ALBE SANGUINE

Un tip de celule sanguine (**leucocite**) implicate în **răspunsul imun**.

GLOSAR

GLOBULE ROȘII SANGUINE

Globulele sanguine care transportă oxigenul în organism și elimină bioxidul de carbon.

GREAȚĂ

O stare de rău cu senzație de vomă.

HEPATITĂ

Inflamație a ficatului.

HIPERTIROIDISM

Hiperactivitatea glandei tiroide.

HIPOFIZITĂ

Inflamația glandei hipofize (localizată în creier).

HIPOTIROIDISM

Hipoactivitatea glandei tiroide.

HORMON

Un mesager chimic produs de o glandă specializată din organism.

IMUNITATE DOBÂNDITĂ

Componentă a răspunsului imun al organismului care este învățată în urma contactului cu antigene străine.

IMUNOTERAPIE ACTIVĂ

Un tip de imunoterapie care stimulează sistemul imunitar al organismului să răspundă la unul sau mai multe antigene prin producția de anticorpi, de ex., vaccinurile.

INHIBITOR AL PUNCTELOR DE CONTROL

Un tip de medicament care blochează anumite proteine inhibitoare ale răspunsului imun, produse de celule ale sistemului imunitar cum sunt limfocitele T și anumite celule canceroase, amplificând pe această cale răspunsul imun al organismului.

INHIBITOR CTLA-4

O formă de medicament care inhibă punctul de control imun CTLA-4 de pe suprafața anumitor celule ale sistemului imunitar denumite celule T; acest mecanism activează celulele T, care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase, amplificând astfel răspunsul imun.

INHIBITOR PD-1

Un tip de medicament care inhibă punctul de control imun PD-1 amplificând astfel răspunsul imun.

INHIBITOR PD-L1

Un tip de medicament care inhibă PD-L1 și astfel amplifică răspunsul imun.

INFLIXIMAB

O formă medicamentoasă denumită anticorp monoclonal care este utilizată în tratamentul bolilor autoimune.

IMUNITATE INNĂSCUTĂ

Un tip de imunitate non-specifică cu care oamenii se nasc și care nu necesită un proces de învățare sau expunerea anterioară la un antigen.

IMUNO-ONCOLOGIC

Care se referă la imuno-oncologie.

IMUNO-ONCOLOGIE

Disciplină din medicină care utilizează strategii pentru a înarma sistemul imunitar în lupta contra cancerului.

IMUNOSUPRESOARE

Medicamente sau alți factori care inhibă parțial sau total răspunsul imun.

IMUNOTERAPIE

Prevenția sau tratamentul bolilor cu substanțe care stimulează (sau inhibă) răspunsul imun.

IMUNOTERAPIE PASIVĂ

Intervenție menită să amelioreze răspunsul imun deja existent al organismului.

INTRAVENOS

Care se administrează în venă.

IPILIMUMAB

O formă de imunoterapie care inhibă punctul de control imunitar CTLA-4 de pe suprafața anumitor celule ale sistemului imunitar denumite celule T; acest mecanism activează celulele T care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase. Ipilimumab este un anticorp monoclonal. Se administrează prin perfuzie într-o venă a brațului sau a toracelui.

LEUCOCITE

Globule albe ale sângelui implicate în răspunsul imun.

GLOSAR

LEUCOPENIE

O scădere a numărului de **leucocite** (un tip de **globule albe sanguine**) din sânge, care expune individul la un risc mai mare de infecții.

LIMFATIC

Care se referă la celulele, țesuturile și organele care alcătuiesc **sistemul limfatic**.

LIMFOCITE

O formă de **globule albe sanguine**.

LIMFOCITE INFILTRATIVE ÎN TUMORĂ

Globule albe sanguine care au părăsit torrentul sanguin și au migrat într-o **tumoră**.

LOPERAMIDĂ

Un medicament utilizat în tratamentul **diareei**.

MALIGN

Malign este un alt termen pentru canceros. Celulele **maligne** pot invada țesuturile din apropiere și se pot răspândi și în alte regiuni ale organismului.

MADUVĂ OSOASĂ

Un țesut spongios aflat în interiorul anumitor oase (de ex., oasele șoldului și coapsei). Conține celule stem, care sunt celule care se transformă în **globule roșii**, **globule albe** și **trombocite**.

MEDICAMENTE ȚINTITE PE TUMORĂ

O formă mai nouă de tratament al cancerului care utilizează medicamente care identifică și atacă cu precizie celulele canceroase, de obicei, fără să producă leziuni importante la nivelul celulelor normale.

MICROORGANISM

Un organism microscopic (de ex., un **virus**).

MOLECULĂ

Cea mai mică unitate fizică a unei substanțe.

MUCOZITĂ

Inflamația dureroasă și ulcerăția membranelor mucoase ale tractului digestiv.

MUTAȚIE

Care se referă la o alterare permanentă a secvenței ADN, care constituie o genă, ceea ce face ca secvența să fie diferită față de cea a majorității oamenilor.

NEUROLOGIC

Care se referă la orice aspect al sistemului nervos.

NEUTROPENIE

Un nivel anormal de scăzut al neutrofilelor sanguine care determină creșterea riscului de infecție.

NIVOLUMAB

O formă de **imunoterapie** care inhibă o **proteină** denumită **PD-1** de pe suprafața anumitor **celule ale sistemului imunitar** denumite **celule T**; acest mecanism activează **celulele T**, care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase. **Nivolumab** este un **anticorp monoclonal**. Se administrează prin perfuzie într-o venă a brațului sau a toracelui.

ORAL

Pe gură.

PD-1

O **moleculă proteică** care funcționează ca un **punct imun de control** și care "încetinește" **răspunsul imun**, imediat ce și-a terminat acțiunea.

PD-L1

O **moleculă proteică** specială care se fixează pe **PD-1** și o activează în scopul de a "încetini" **răspunsul imun**.

PEMBROLIZUMAB

O formă de **imunoterapie** care inhibă o **proteină** denumită **PD-1** de pe suprafața unei anumite **celule a sistemului imunitar** denumită **celula T**; acest mecanism activează **celulele T** care devin capabile să localizeze și să distrugă celulele canceroase. **Pembrolizumab** este un **anticorp monoclonal**. Se administrează prin perfuzie într-o venă a brațului sau a toracelui.

PNEUMONIE

Infламаția peretelui alveolelor din plămâni.

PROTEINĂ

O **moleculă** mare care face parte din structura majorității organelor și țesuturilor organismului.

PRURIT

Mâncărime.

PUNCT DE CONTROL IMUNITAR

O **moleculă** din **sistemul imunitar** care fie amplifică un semnal (potențează **răspunsul imun**), fie atenuază un semnal.

GLOSAR

RADIOGRAFIE

O investigație imagistică ce utilizează un tip de radiații care pot trece prin corp și care permit medicului să vadă în interiorul corpului.

RĂSPUNS IMUN

Reacția celulelor și fluidelor din organism la prezența unei substanțe care nu este recunoscută ca făcând parte din organism.

RECEPTOR AL CELULEI T

O moleculă de pe suprafața celulei T care recunoaște antigenele.

RESPIRATOR

Care se referă la **tractul respirator** (mai jos).

REUMATOLOGIC

Care se referă la ramura medicinei care se ocupă cu studiul și tratamentul bolilor reumatismale.

SC

Suprafața corpului; măsurarea suprafeței corpului.

SIGMOIDOSCOPIE

O procedură prin care un medic introduce un instrument special în rect pentru a examina o porțiune din partea inferioară a intestinului gros.

SISTEM IMUNITAR

Sistemul organismului care acționează împotriva infecțiilor și bolilor.

SISTEM LIMFATIC

Rețeaua de vase prin care limfa (un lichid clar), trece din țesuturi în sânge; este o parte vitală a **sistemului imunitar**.

SPLINĂ

Un organ mic din abdomen care curăță sângele și este o componentă cheie a **sistemului imunitar**.

STEROID

Vezi **corticosteroid**.

STUDIU CLINIC

Un studiu care evaluează efectele unui tratament sau al unei intervenții medicale.

TIMUS

Un mic organ situat în gât, care produce **celule T** pentru **sistemul imunitar**.

TOPIC

Aplicat direct pe o anumită regiune a corpului.

TRACT GASTROINTESTINAL

Tubul digestiv format dintr-un tub muscular lung, care se întinde de la gură până la anus trecând prin stomac și care, este responsabil de digestia alimentelor și excreția deșeurilor sub formă de scaune (fecale).

TRACT REPRODUCTIV

Sistem de organe prin care organismul se reproduce.

TRACT RESPIRATOR

Traiectul format de gură, nas, gât și plămâni prin care trece aerul în timpul respirației.

TRACT URINAR

Termen colectiv pentru vezica urinară, rinichi, uretere și uretră.

TROMBOCIT

O celulă sanguină foarte mică, care ajută organismul să formeze cheaguri pentru a opri sângerarea.

TROMBOCITOPENIE

O scădere a numărului **trombocitelor** din sânge. Această scădere provoacă sângerare în țesuturi, echimoze și formarea lentă a cheagurilor sanguine după o leziune.

TUMORĂ

O masă de celule anormale. **Tumorile** pot fi benigne (necanceroase) sau **maligne** (canceroase). În acest ghid, termenul "**tumoră**" se referă la o masă canceroasă dacă nu se specifică altfel.

VIRUS

Un **microorganism** foarte mic care crește și se reproduce într-o celulă vie a organismului.

VITILIGO

O afecțiune a pielii în care dispare pigmentul determinând apariția de pete albe pe diverse regiuni ale corpului.

VOMĂ

Expulzarea explozivă a conținutului stomacului prin gură.

Acest ghid a fost conceput pentru a vă ajuta pe dumneavoastră, prietenii și familia dumneavoastră să înțelegeți mai bine natura reacțiilor adverse ale imunoterapiei precum și managementul acestora. Informația medicală din acest document se bazează ghidurile de practică clinică ale European Society for Medical Oncology (ESMO) pentru managementul reacțiilor adverse ale imunoterapiei. Vă recomandăm să întrebați medicul curant ce tipuri de imunoterapie adecvată pentru forma și stadiul cancerului de care suferiți sunt disponibile în țara în care trăiți.

Acest ghid a fost scris de Kstorfin Medical Communications Ltd pentru ESMO.

© Copyright 2017 European Society for Medical Oncology. Toate drepturile rezervate pe plan mondial.

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

Distribuit cu ajutorul unui grant educațional acordat Asociației Melanom România, de către compania Novartis România. Compania Novartis România nu a fost implicată în dezvoltarea acestei publicații și nu a influențat sub nicio formă conținutul acesteia.

Vă putem ajuta să înțelegeți reacțiile adverse ale imunoterapiei și managementul lor.

Acest ghid a fost conceput pentru a vă ajuta pe dumneavoastră, prietenii și familia dumneavoastră să înțelegeți, mai bine, natura reacțiilor adverse ale imunoterapiei, precum și managementul acestora. Informația medicală din acest document se bazează pe Ghidurile de Practică Clinică ale ESMO pentru managementul reacțiilor adverse ale imunoterapiei.

Pentru mai multe informații, vă rugăm sa vizitați www.esmo.org

