

Pia Vihinen, Kalle Mattila, Siru Mäkelä, Micaela Hernberg ja Jussi Koivunen

Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito

Immunologisten lääkkeiden esiinmarssi on mullistanut monien edenneiden ja aiemmin hoitoresistenttien syöpien hoidon. Näiden lääkkeiden avulla elimistön immunologinen mekanismi on valjastettu syövän hallintaan. Monet potilaat sietävät immuno-onkologisia hoitoja paremmin kuin tavanomaisia solunsalpaajia. Merkittävästä tehosta huolimatta nämä lääkkeet eivät toimi kaikilla potilailla. Niiden käyttöön liittyy autoimmuunivasteita tyypisiä haittavaikutuksia, joiden tunnistaminen ja hallinta ovat välttämättömiä hoidon onnistumiseksi.

Immuunivasteen vapauttajat (immune checkpoint inhibitors) ovat lääkeaineita, jotka salpaavat elimistön T-solujen toimintaa jarruttavia reseptoreita. Näin T-solut saadaan aktivoitumaan syöpäsoluja vastaan antigeenin tunnistamisen jälkeen. T-solujen toimintaa voidaan edistää lääkkein ainakin kahdella tavalla: estämällä T-solujen aktivaation sammuminen CTLA-4-vasta-aineella (T-lymfosyyttien sytotoksinen antigeeni 4) tai lisäämällä T-soluaktiivisuutta PD-1 (programmed cell death 1) tai PD-L1 (programmed cell death 1 ligand)-vasta-aineella. Immunologisilla lääkkeillä hoidettujen potilaiden määrä lisääntyy, koska hoitotulokset ovat hyvät ja hoitoaiheet laajenevat. Sen sijaan on epäselvää, kauanko immunologista hoitoa tulisi levinneessä syövässä jatkaa.

Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttöaiheet

CTLA-4-vasta-aine. Ipilimumabi on CTLA-4-vasta-aine, joka ensimmäisenä lääkeaineena pidensi levinnyttä ihomelanoomaa sairastavien potilaiden elinaikaa (1). Ipilimumabihoitoa saaneista potilaista 20 % on elänyt yli viisi vuotta (2). Ipilimumabin aiheuttamat haitat ovat annosriippuvaisia. Lääke aiheuttaa useam-

min ja nopeammin vakavampia haittoja kuin PD-1-vasta-aineet, jotka ovat pitkälti korvanneet sen levinneen melanooman hoidossa.

PD-1-vasta-aineet. Melanooman hoidossa käytettäviä PD-1-vasta-aineita ovat nivolumabi ja pembrolitsumabi (3). Ne annetaan suonensisäisesti joko 2–4 tai 3–6 viikon välein (3). PD-1-vasta-aineilla hoidetuista levinnyttä melanoomaa sairastavista potilaista 50 % on elossa kolme vuotta hoidon jälkeen (4).

Nivolumabin muut käyttöaiheet ovat levinneen tai leikatun suuren uusiutumisen riskin ihomelanooman hoidon lisäksi ei-pienisoluisen levinneen keuhkosyövän hoito solunsalpaajahoidon jälkeen, levinneen aiemmin hoidetun munuaissyövän hoito sekä levinneen uroteelisyövän hoito platinapohjaisen hoidon jälkeen. Hoitoa voidaan käyttää myös pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövässä, kun platinapohjainen hoito on käytetty, sekä hoitoresistentissä Hodgkinin lymfoomassa.

Pembrolitsumabin käyttöaihe ihomelanoomassa, uroteelisyövässä, pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövässä ja Hodgkinin lymfoomassa on samankaltainen. Levinneessä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä pembrolitsumabia voidaan käyttää ensilinjan hoitona. Pembrolitsumabin käyttö edellyttää PD-L1:n ilmentymisen

mittaamista kasvainkudoksesta keuhkosityövässä sekä pään ja kaulan alueen syövässä.

PD-L1-vasta-aineet. Syövän hoidossa käytössä olevia PD-L1-vasta-aineita ovat atetsolitsumabi, durvalumabi ja avelumabi. Atetsolitsumabia voidaan käyttää levinneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Atetsolitsumbia voidaan myös käyttää uroteelisyövän hoitoon platinaa sisältäneen hoidon jälkeen, tai jos platinapohjainen hoito ei potilaalle sovi ja kasvaimen infiltroivien immuunisolujen PD-L1:n ilmentyminen on suurta. Durvalumabilla on käyttöaihe paikallisesti edenneen tai leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon potilailla, joiden kasvainten soluista yli 1 % ilmentää PD-L1-proteiinia ja joilla sairaus ei ole edennyt platinapohjaisen hoidon jälkeen. Avelumabia käytetään levinneen Merkelinsolukarsinooman hoitoon. Indikaatiot on kuvattu toukokuun 2019 tilanteen mukaan.

Yhdistelmähoito

Nivolumabia ja ipilimumabia voidaan käyttää yhdistelmähoitona levinneen melanooman ja metastasoituneen, IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) -riskinarvion mukaan keskisuuren tai suuren riskin munuaissyövän ensilinjan hoitoon (5). Yhdistelmähoidolla immunologisten haittavaikutusten riski on merkittävästi suurempi kuin yhdellä aineella hoidettaessa (6). Haitat ovat useammin vaikeudeltaan vakavampia, ne voivat kohdistua useampaan eri elimen samanaikaisesti ja voivat vaatia jopa tehohoitoa (7). Melanoomaa hoidettaessa ipilimumabin annos on suurempi (3 mg/kg) kuin munuaissyöpää hoidettaessa (1 mg/kg), ja vakavia haittoja ilmaantuu useammin: melanoomapotilailla asteen 3–4 haittoja todettiin 55 %:lla potilaista, ja haittojen takia hoidon keskeyttäneitä potilaita oli 36 % (8). Munuaissyöpäpotilailla asteen 3–4 haittoja todettiin 46 %:lla potilaista, ja haittojen takia hoidon keskeyttäneitä potilaita oli 22 % (5). Yhdistelmähoito on osoitettu tehokkaaksi ihomelanooman aivoetäpesäkkeiden hoidossa, jos glukokortikoidihoitoa ei tarvita

TAULUKKO 1. PD-L1-pitoisuuden merkitys syöpäsoluissa immunologisia lääkkeitä käytettäessä.

| Syöpätauti | PD-L1-positiivisten solujen osuus | Lääke |
|---|-----------------------------------|---|
| Ihomelanooma | <1 % | Ipilimumabi ja nivolumabi yhdistelmähoito |
| Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä | 1–50 % | Pembrolitsumabi |
| Ei-pienisoluisen keuhkosityöpä | 1–5 % | Durvalumabi, atetsolitsumabi |
| Uroteelisyöpä | 5 % | Atetsolitsumabi |
| Uroteelisyöpä | 10 % | Pembrolitsumabi |
| Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä | 50 % | Pembrolitsumabi |

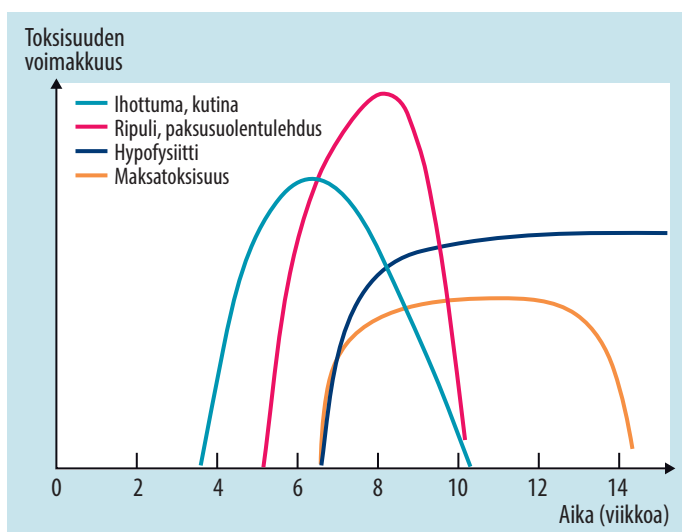
(9,10). Merkittävien haittavaikutusten riskin takia on suositeltavaa, että melanooman yhdistelmähoidot suunnitellaan yhdessä yliopistosairaaloiden immuno-onkologisten työryhmien kanssa.

Immuno-onkologisten hoitojen yhdistäminen muihin lääkehoitoihin ja sädehoitoon

Immuno-onkologisia hoitoja yhdistetään muihin lääkehoitoihin sekä sädehoitoon paremman tehon toivossa. Munuaissyöpäpotilailla PD-1- ja PD-L1-estäjähoitoja on tutkimuksissa yhdistetty antiangiogeenisiin lääkkeisiin, jolloin on havaittu enemmän ripulia, kilpirauhasen toimintahäiriötä ja maksa-arvojen suurentumista kuin antiangiogeenisellä hoidolla yksinään (11,12) Sädehoidon ja immuno-onkologisten hoitojen yhdistämisestä on julkaistu niukasti eteneviä tutkimustuloksia, mutta takautuvissa tutkimuksissa ei ole käynyt ilmi selkeästi suurentunutta haittavaikutusten riskiä (13).

PD-L1:n merkitys hoidon valinnassa

Immuunisolujen tai syöpäsolujen PD-L1:n ilmentyminen ennustaa parempaa hoitovastetta ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä (14). Melanoomassa, munuaissyövässä ja uroteelisyövän toisen linjan hoidossa PD-L1:n ilmentymisen ennustearvo on epäselvä. PD-L1:n ilmentymisen merkitystä hoitovastetta ennustavana



KUVA 1. Ipilimumabin aiheuttamien immunologisten haittojen esiintymisen tyypillinen aikataulu (18).

tekijänä haittaa se, että eri tutkimuksissa PD-L1:n pitoisuuden testaamiseen on käytetty eri vasta-aineita sekä eri raja-arvoja ja määrittäminen on tehty joko syöpäsoluista, immuunisoluista, kasvaintukikudoksen soluista tai osasta näitä (14). PD-L1:n pitoisuuden merkitys syöpäsoluissa hoitovasteen ennustajana on esitetty **TAULUKOSA 1**. Uusia biomarkkereita tutkitaan ja esimerkiksi kasvainsolujen mutaatiotaakka on lupaava hoitovastetta ennustava biomarkkeri (15).

Immuno-onkologisten lääkkeiden turvallisuus

Useimmat potilaat sietävät immunologisia hoitoja paremmin kuin tavanomaisia solunsalpaajia (16). Hoitotutkimuksissa potilaiden suorituskykyluokka on yleensä WHO 0–1 eli potilaat ovat olleet erittäin hyväkuntoisia (5,8). Äskettäin julkaistussa 15 370 potilasta kattavassa meta-analyysissä verrattiin atetsolitsumabin, nivolumabin, pembrolitsumabin ja ipilimumabin turvallisuutta (17). Tässä analyysissä nivolumabilla oli paras turvallisuusprofiili, mutta lääkkeitä pystyttiin vertaamaan vain pareittain, joten kokonaiskuva immunologisten hoitojen turvallisuudesta ei ole kattava (17).

Immunologisten hoitojen aiheuttamien haittojen riski on suurempi, jos potilaalla on

ennestään autoimmuunitauti, geneettinen alttius autoimmuunitautiin tai antigeenejä, jotka ovat samat sekä terveessä että syöpäkudoksessa (6). Aktiivista immunosuppressiivista hoitoa vaativa autoimmuunitauti on immunologisen hoidon vasta-aihe. Myös yhdistelmähoito solunsalpaajan, täsmälääkkeiden (reseptorityrosiiniinikinaasin estäjät tai vasta-aineet) tai toisen immunologisen lääkkeen kanssa lisää haittojen riskiä (8,11–12). Yhdistelmähoitoa saavien potilaiden kohdalla on mahdollisia haittavaikutuksia syytä seurata tarkasti.

Haittavaikutukset alkavat tyypillisesti kuuden viikon aikana hoidon aloituksesta, mutta niitä voidaan havaita myös ainakin puoli vuotta

Ydinasiat

- ▶ Immuno-onkologiset hoidot ovat yleensä hyvin siedettyjä.
- ▶ Vakavia haittoja esiintyy 10–20 %:lla potilaista.
- ▶ Haitta voi ilmetä minkä tahansa elimen tulehduksena hoidon aikana tai jopa kuukausia sen päättymisen jälkeen.
- ▶ Haittojen perushoito on glukokortikoidi.

TAULUKKO 2. Melanooman, munuaissyövän, uroteelisyövän ja Merkelinsolusyövän immuno-onkologisten hoitojen myyntilupavaiheen hoitotutkimukset ja niissä ilmoitetut haittavaikutukset (5,8,20–27).

| Hoidon aihe ja annos | Potilaiden määrä | Kolme yleisintä haittavaikutusta | | | Kolme yleisintä vakavaa haittavaikutusta (aste 3–4) | | | Viite |
|--|------------------|----------------------------------|------------------|------------------|---|------------------------|-----------------------------|-------|
| | | 1. | 2. | 3. | 1. | 2. | 3. | |
| Melanooma | | | | | | | | |
| Ipilimumabi 3 mg/kg + nivolumabi 1 mg/kg | 313 | Ripuli | Ihottuma | Väsymys | Ripuli | ALAT-pitoisuuden nousu | Koliitti | 8 |
| Ipilimumabi 1 mg/kg + nivolumabi 3 mg/kg | 180 | Ripuli | Väsymys | Kutina | Ripuli | ALAT-pitoisuuden nousu | Väsymys | 20 |
| Nivolumabi 3 mg/kg | 206 | Väsymys | Kutina | Kuvotus | Ripuli | Kutina | Ihottuma | 21 |
| Pembrolitsumabi 10 mg/kg | 277 | Väsymys | Ripuli | Kutina | Koliitti | Hepatiitti | Ripuli | 22 |
| Munuaissyöpä | | | | | | | | |
| Ipilimumabi 1 mg/kg + nivolumabi 3 mg/kg | 550 | Väsymys | Kutina | Ripuli | Lipaasin nousu | Väsymys | Ripuli | 5 |
| Nivolumabi 3 mg/kg | 406 | Väsymys | Kuvotus | Kutina | Väsymys | Anemia | Keuhko-kuume | 23 |
| Uroteelisyöpä | | | | | | | | |
| Nivolumabi 3 mg/kg | 270 | Väsymys | Kutina | Ruokahaluttomuus | Väsymys | Ripuli | Voimattomuus | 24 |
| Pembrolitsumabi 200 mg | 266 | Kutina | Väsymys | Kuvotus | Pneumonia | Koliitti | Väsymys | 25 |
| Atetsolitsumabi 1200 mg | 459 | Väsymys | Kutina | Voimattomuus | Anemia | Voimattomuus | Väsymys | 26 |
| Merkelinsolusyöpä | | | | | | | | |
| Avelumabi 10 mg/kg | 88 | Väsymys | Infuusio-reaktio | Ripuli | Lymfopenia | Hyperkolesterolemia | Maksaarvojen suureneneminen | 27 |

hoidon päättymisen jälkeen (8,18). **KUVASSA 1** on kuvattu ipilimumabin aiheuttamien haittojen tyypillinen esiintymisaikataulu (18). Haittavaikutuksen ja lääkkeen tehon välillä ei ole ainakaan negatiivista korrelaatiota. Haittojen perushoito on glukokortikoidi eli prednisoloni tai metyyliprednisoloni. Ennen immunologisen hoidon aloitusta on arvioitava, että potilas kestää pitkäaikaista glukokortikoidihoitoa eikä hänellä ole esimerkiksi hankalahoitoista diabetesta tai sydänsairautta. Jotta haittavaikutukset tunnistetaan ajoissa, on tärkeää kertoa potilaalle ja hänen omaisilleen haittavaikutuksista sekä olla hoidon aikana tiiviisti yhteydessä potilaaseen (esimerkiksi mobiiliseurantasovellukset tai hoitajan soitot säännöllisesti ensimmäisten hoitokuukausien aikana). Immunologinen hoito on hyvä kirjata potilaan riskitietoihin päivystyskäyntien varalta.

Haittavaikutusten yleisyys ja vakavuus sekä laboratorio- ja kuvantamistutkimukset diagnostiikassa

Hoitotutkimuksissa haittavaikutukset luokitellaan CTCAE-kriteerien mukaisesti (19). **TAULUKOSSA 2** (5,8,20–27) esitetään kustakin lääkkeestä ne merkittävät hoitotutkimukset, joiden perusteella lääkkeen käyttöaihe on hyväksytty Suomessa, ja näiden lääkkeiden kolme tavallisinta sekä kolme vakavinta (asteen 3–4) haittavaikutusta.

Yleisimmät haitat (ihon kutina, väsymys, ripuli) ovat lieviä. Haitat voivat kuitenkin johtaa myös äkilliseen, tehohoitoa vaativaan potilaan yleistilan romahtamiseen, kuten diabeteksen puhkeamisen aiheuttamaan ketoasidoosiin, hypokortisolismiin, suolistoperforaatioon, pneumoniittiin, sydänlihastulehdukseen, mu-



KUVA 2. Nivolumabihoidon aikana ilmaantunut punajäkälä nilkassa. Hoitona beetametasonivoide kuureittain tarvittaessa.

nuaistulehdukseen tai neurologiseen tulehdukseen. Vakavia haittoja esiintyy ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidossa 54–59 %:lla potilaista (28,29), ipilimumabihoidossa 25–54 %:lla potilaista (30), PD-1:n estäjähoidoissa 10–19 %:lla (9) ja PD-L1:n estäjähoidoissa 5–15 %:lla potilaista (6).

TAULUKOSSA 3 (31–35) on esitetty ne tutkimukset, joista voi olla hyötyä immunologisten hoitojen haittoille alttiiden potilaiden tutkimisessa. Yhtenäistä käytäntöä tai ohjeistusta tarvittavista tutkimuksista ei ole (31). Taulukossa esitetyt tutkimukset perustuvat European Society of Medical Oncology (ESMO) (32) ja American Society of Clinical Oncology (ASCO) (33) suosituksiin sekä muihin julkaisuihin hoitosuosituksiin (34,35).

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktiot ovat harvinaisia (alle 1 %:lla kaikilla näistä vasta-aineista paitsi avelumabilla 20 %). Tyypillisiä infuusioreaktioita ovat nokkosihottuma, hengenahdistus ja kuume. Koska infuusioreaktiot ovat harvinaisia, ei lääkkeiden annon yhteydessä yleensä käytetä mitään esilää-

TAULUKKO 3. Laboratorio- ja kuvantamistutkimukset, jotka saattavat auttaa haittavaikutusten selvittämisessä immuunivastuksen vapauttajilla toteutetun hoidon yhteydessä (31; täydennetty aiemmin julkaistua taulukkoa). Suositellut tutkimukset perustuvat ESMO- ja ASCO-ohjeisiin (32,33) sekä muihin julkaisuihin (34,35).

Hoidon aloitukseen liittyvät tutkimukset

TVK, K, Na, Krea, ALAT, Afos, Bil, Amyl, Gluk, LD, TSH, T4v, EKG
ACTH, Kortisoli, FSH¹, LH¹, CK¹, Myoglobiini¹, TNI¹ tai TNT¹,
ProBNP¹

Vartalon varjoainetehosteinen TT (± aivojen TT/MRI)

Tutkimukset hoidon aikana

Ennen jokaista lääkeinfuusiota TVK, K, Na, Krea, Alat, Afos, Bil, Amyl, Gluk, TSH

(Kortisoli kuukausittain¹)

Vartalon varjoainetehosteinen TT (± aivojen TT/MK) noin 2–3 kk välein

Esimerkkitutkimukset haittavaikutusta epäiltäessä

Päivystyksessä PVK+T, Neut, CRP, K, Na, Krea, Alat, Afos, Bil, Amyl, Gluk, ACTH, Korsol, CK, TNT, EKG, veriviljely x 2 kuukaudelta, PLV

Päivystyksessä kuvantamistutkimukset tarvittaessa, esim. vartalon varjoainetehosteinen TT (koliitti/pneumoniitti)

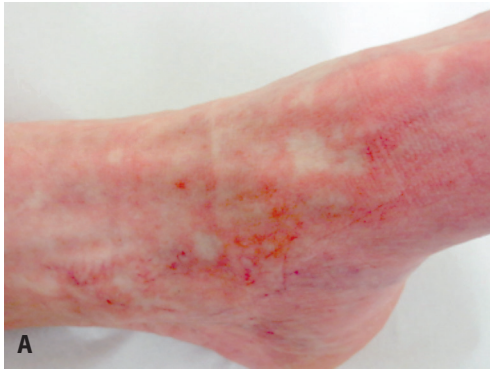
Tutkimuksia kohdennetaan haittaepäilyn mukaisesti seuraavina päivinä, esim. TSH, T4V, TSHRab, TPOAb (hypo/hypertyreosi), LH, FSH, Testo, E2, aivolisäkkeen MK (aivolisäkkeen tulehdus), ICA ja GADAb (diabetes), F-Calpro, F-veri x 3, (ripuli, koliitti), RvirAg-O, CMVnh, EBVnh, herpesvirukset (pneumoniitti, hepatiitti), albumiini, Krea, PLV (nefriitti)

¹ Paikallisen hoitokäytännön mukaan. Tutkimuskäytäntö on vaihtumaton.

kitystä. Poikkeus on avelumabi, jota ennen suositellaan parasetamolia ja antihistamiinilääkitystä ainakin neljän ensimmäisen infuusion ajan.

Ihohaitat

Ihohaittoja ovat kutina, punoitus, erilaiset ihotumat ja hankalimpana harvinainen toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Lieviä tai kohtalaisia ihohaittoja esiintyy 30 %:lla immunologista hoitoa saaneista potilaista (6–9). **KUVASSA 2** näkyy nivolumabihoidon aikana ilmaantunut punajäkälä nilkassa. Lieviä haittoja hoitetaan antihistamiineilla, perusvoiteella ja glukokortikoidivoiteella. Vakaviin haittoihin (1 % potilaista) tarvitaan suuriannoksista glukokortikoidihoitoa ja ihotautilääkärin tai vaskuliittein erikoistuneen lääkärin kannanottoa.



KUVA 3. A) Kaksi kuukautta pembrolitsumabihoidon lopettamisen jälkeen dabrafenibin ja trametinibin sekä amoksisilliinin yhteiskäytön aikana kehittynyt laaja ihottuma sekä limakalvorikot (B), eosinofilia ja kuume. Oireet sopivat sopivat DRESS-reaktioon. Hoitona oli aluksi prednisoloni 80 mg/vrk suun kautta ja antihistamiini kutinaan. Glukokortikoidi purettiin pois kolmen viikon aikana. Dabrafenibia ja trametinibia jatkettiin kahden viikon tauon jälkeen, eikä reaktio uusiutunut. Reaktion todennäköinen syy oli amoksisilliini.

KUVASSA 3A on kaksi kuukautta pembrolitsumabihoidon lopettamisen jälkeen ilmaantunut laaja ihottuma sekä limakalvorikko (**KUVA 3B**), joihin liittyi veren eosinofilia ja kuume reseptorityrosiinikinaasestäjiä ja amoksisilliinia saavalla potilaalla. Kyseessä oli DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) -reaktio, joka parantui täysin (36). On kuvattu, että immunologisen hoidon jälkeen DRESS-reaktioita ilmaantuu herkemmin (36).

Suolistohaitat

Ipilimumabi aiheuttaa koliitin 25 %:lle ja PD-1-vasta-ainehoito 5 %:lle potilaista (7). Koliitin vakavuuden arviointia auttaa ulostuskertojen määrä: yli 6–7 kertaa vuorokaudessa on jo vaaran merkki. Koliitti voi oireilla myös pelkkänä vatsakipuna. Vatsakivut ja vakava ripuli ovat suuriannoksisen suonensisäisen glukokortikoidihoidon aihe. Hoitamaton koliitti voi aiheuttaa dehydraation ja suoliston perforaation. Akuuttitilanteessa vatsan TT on vakavan haitan yhteydessä hyvä koliitin diagnostinen tutkimus. Siinä voidaan nähdä tulehduksellisia muutoksia suolistossa. Diagnoosin varmistamiseksi tarvitaan kolonoskopia ja biopsia, mutta glukokortikoidihoito kannattaa aloittaa heti. Biopsiassa näkyy intraepiteliaalisten neutrofiilien lisääntyminen ja rauhasen apoptoosi (7). Jos koliitin oireet eivät korjaudu 3–5 päivässä tai uusiutu-

vat glukokortikoidihoidon jälkeen tarvitaan infliksimabihoitoa, joskus toistetusti. Ennen infliksimabihoitoa suositellaan gastroenterologin konsultaatiota ja kolonoskopiaa.

Pneumoniitti

Pneumoniitin esiintyvyyys on 2–5 % immunologista hoitoa saaneista potilaista (6–7). Keuhkosityöpä ja mahdollinen sädehoito lisäävät pneumoniitin riskiä. Pneumoniitin oireet ovat yleensä kuumeeton kuiva yskä ja hengenahdistus. Diagnoosin varmistaa keuhkojen TT. Oireisille potilaille suositellaan suuriannoksista suonensisäistä glukokortikoidihoitoa.

Endokrinologiset haitat

Immuno-onkologinen hoito aiheuttaa hypertyreosia noin 3 %:lle potilaista ja hypotyreoosia 6,6 %:lle potilaista (37). PD-1-vasta-aineet voivat aiheuttaa oireetonta hypertyreosia, joka johtuu kilpirauhasen tulehdusreaktiosta ja ilmenee lähinnä veriarvojen muutoksina (7). Hypertyreoosi on tavallisempi PD-1-vasta-aineilla hoidetuilla potilailla verrattuna PD-L1-vasta-aineisiin tai ipilimumabiin (37). Oireiset hypertyreoosit ovat harvinaisia. Hypofysiitti on vaikea todeta, mutta sen oireita ovat päänsärky, hypotensio, uupumus ja lisämunuaisten vajaatoiminta. Hypofysiitistä joh-

tuvassa hypokortisolismissa ACTH-pitoisuus on pieni. Diagnoosissa voi auttaa aivolisäkkeen magneettikuvaus, jossa nähdään hypofyysin turvotusta. Primaarinen lisämunuaiskuoren vajaatoiminta on mahdollinen hättävähaitto, ja siihen sairastuvat potilaat tarvitsevat hydrokortisonikorvaushoitoa (38).

Tutkimusten mukaan alle 1 %:lla immunonkologista hoitoa saaneista potilaista todetaan akuutti tyypin 1 diabetes (37). Oman kokemuksemme mukaan diabetes on kuitenkin suomalaisilla potilailla tätä yleisempi hättävähaitto. Diabeteksen taudinkuva voi olla hyvin nopea, eli se voi kehittyä muutamissa päivissä. Akuutihoidossa ei muiden immunologisten hättävähaittojen hoidosta poiketen yleensä käytetä glukokortikoidia, vaan aloitetaan insuliini.

Endokrinologiset hättävät ovat yleensä pysyviä. Merkittävien endokrinologisten hättävähaittojen hoidossa kannattaa konsultoida alan erikoislääkäriä.

Hepatiitti

Maksatulehdus ilmenee 10 %:lla potilaista ipilimumabihoidon aikana ja 1–6 %:lla PD-1- tai PD-L1-vasta-ainehoidon aikana (7). Tavallisimmin maksa-arvojen suurentumiseen ei liity oireilua. Hepatiitin oireita ovat vatsakipu, pahoinvointi, uupumus ja turvotus. Hoidossa käytetään glukokortikoidia joko suun kautta tai suonensisäisesti vaikeuden mukaan. Mikäli aminotransferaasiarvot suurenevät yli viisi kertaa viitealuetta suuremmiksi, aloitetaan suonensisäinen glukokortikoidihoito. Jos tilanne ei rauhoitu 5–7 päivässä, voidaan käyttää mykofenolaattia (7). Maksabiopsia ja gastroenterologin konsultaatio ovat tarpeen ennen mykofenolaattihoidon aloitusta. Maksan vaikeissa vajaatoimintatilanteissa on käytetty immunoglobuliinihoitoa.

Sydäntoksisuus

Kardiomyopatia on harvinainen. Sydänlihastulehduksesta esiintyy alle 1 %:lla potilaista (7,8). Riskitekijät kuten hypertensio ja tupakointi saattavat lisätä sydänkomplikaatioiden riskiä (8). Oireisiin kuuluvat uupumus, hengenahdis-

TAULUKKO 4. Immunologisten hättävähaittojen hoidon periaatteet (3,7,19,42).

Immunologisten hättävähaittojen hoidon periaatteet. Bakteeritulehduksen tai syövän etenemisen poissulkeminen.

Asteen 1–2 hättävähaitto

Lievänä ei välttämättä vaadi immunologisten hättävähaittojen hoidon aloittamista. Asteen 2 pitkittynyttä hättävähaittoa voidaan hoitaa pieniannoksella glukokortikoidilla.

Oireenmukainen hoito tai pieniannoksinen glukokortikoidi suun kautta (prednisoloni 0,5–1 mg/kg).

Pitkittynyt asteen 2 hättävähaitto tai asteen 3–4 hättävähaitto

Suuriannoksinen glukokortikoidi suonensisäisesti (metyyliprednisoloni 1–2 mg/kg).

Asteen 3–4 vakava hättävähaitto

Jos oireet eivät helpota suonensisäisellä glukokortikoidilla 3–7 päivässä, konsultoi alan erikoislääkäriä ja aloita oireespesifinen hoito:

Koliitti > infliksimabi

Hepatiitti > mykofenolaatti

Neurologinen hättävähaitto > immunoglobuliinit

Immunologinen hoito lopetetaan pysyvästi

Glukokortikoidin hidaskäyttö noin neljän viikon kuluessa. Immunologista hoitoa ei voi aloittaa uudelleen, jos potilas tarvitsee yli 10 mg prednisolonia suun kautta päivässä. 10 %:lla potilaista hättävät uusiutuvat, kun glukokortikoidi lopetetaan.

tus, rintakipu ja troponiinipitoisuuden suureneneminen. Myokardiitti ilmenee tyypillisesti hoidon alkuvaiheessa, ja siihen saattaa liittyä myosiittioireita. EKG:ssä näkyy johtumishäiriöitä tai ventrikulaarista arytmiä. Diagnostiikassa sydämen magneettikuvaus tai lihasbiopsia voivat auttaa. Vaikeaa myokardiittia hoidetaan suuriannoksella glukokortikoidilla, infliksimabilla ja immunoglobuliinihoidolla (8).

Neurologiset hättävät

Lieviä neurologisia oireita kuten päänsärkyä ja neuropatiaa esiintyy noin 12 %:lla immunologisten hättävähaittojen saaneista potilaista (39). Vakavia neurologisia hättävähaittoja esiintyy alle 1 %:lla. Oireet saattavat esiintyä esimerkiksi Guillain–Barrén oireyhtymänä, myastenia gravis -oireina tai aivotulehduksena (7). Selkäydinnestenäytteenä saattaa näkyä tulehduksen merkkejä, neutrofiilejä tai lymfosyyttejä. Hoidossa tärkeää on suuriannoksinen glukokortikoidi, oireenmukai-

nen hoito ja varmistus siitä, ettei kyseessä ole syövän eteneminen keskushermostossa.

Silmäoireet

Immuno-onkologisten hoitojen aiheuttamat silmähaittavaikutukset ovat harvinaisia. Uveiittia, retiniittia ja verkkokalvon irtoamista on kuvattu (40). Atetсолitsumabi-hoito voi aiheuttaa akuuttia makulaarista neuroretinopatiaa ja retinaalista venuliittia (41).

PIA VIHINEN, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, johtaja

KALLE MATTILA, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

Läntinen Syöpäkeskus (FICAN West) ja TYKS Syöpäkliniikka, Turku

MICAELA HERNBERG, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, linjajohtaja, ylilääkäri

SIRU MÄKELÄ, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, osastonylilääkäri

Hus Syöpäkeskus, Helsinki

JUSSI KOIVUNEN, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, johtaja

Pohjoinen Syöpäkeskus (FICAN North) ja OYS, Oulun yliopisto ja Medical Research Center Oulu

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

Lopuksi

Immuno-onkologiset hoidot tehoavat yhä useampiin syöpiin, ja siksi haittojen ilmaantuvuuskin suurenee. Immunologisten haittojen hoidon periaatteita on kuvattu **TAULUKOSSA 4**. Haittojen ilmentyminen on hyvin erilaista eri potilailla, ja siksi on tärkeää osata epäillä niitä ja erottaa ne syövän etenemisen aiheuttamista oireista. ■

SIDONNAISUUDET

Pia Vihinen: Apuraha (EVO tutkimusrahoitusta melanoomatutkimukseen), luento-/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Novartis, Pierre-Fabre, Amgen, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, BMS, MSD, Pierre-Fabre, Sanofi, GSK, Roche), kliiniset lääketutkimukset (Syöpäkeskus)

Kalle Mattila: Apuraha (MSD, Roche), luento-/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, Ipsen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Astellas, BMS, MSD, Pfizer, Sanofi), muut sidonnaisuudet (Fican West ja CRST Turku tekevät yhteistyötä varhaisen vaiheen lääketutkimuksissa. Toimin Fican West:ssä ja TYKS syöpäkliniikalla tutkijalääkärinä seuraavien yritysten sponsoroimissa faasin 1–3 kliinisissä lääketutkimuksissa: Amgen, Boehringer-Ingelheim, BMS, Eisai, Exelixis, MSD, Novartis, Pfizer)

Micaela Hernberg: Luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, Incyte, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Novartis, Roche, Sanofi), muut sidonnaisuudet (HUS, Syöpäkeskuksen kliiniset lääketutkimukset)

Siru Mäkelä: Ei ilmoitusta sidonnaisuuksista

Jussi Koivunen: Apuraha (Roche), luento-/asiantuntijapalkkio (Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Faron, KaikuHealth, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Faron, KaikuHealth, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Takeda)

SUMMARY

Indications and adverse effects of immune checkpoint inhibitors in the treatment of cancer

Immune checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies that block inhibitors of T-cell activation and function. Their use can be beneficial in several types of cancers. Autoimmune adverse reactions are rare, appearing most commonly during the first three months of treatment. However, adverse reactions may occur several months after treatment discontinuation as an inflammation in any organ. Severe adverse reactions can arise acutely and need immediate treatment with glucocorticoids.

KIRJALLISUUTTA

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *ym.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, *ym.* Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889–94.
- Suomen Melanoomaryhmän hoitosuositus 2018 [verkkodokumentti]. www.onkologiayhdistys.fi/fin/alaryhmat/melanoomaryhma/hoitosuositukset.
- Ascierto PA, Long GV, Robert C, *ym.* Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF wild-type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol* 2018. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4514.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, *ym.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90.
- Johnson DB, Chandra S, Sosman, JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity 2018. *JAMA* 2018;320:1702–3.
- Lemiale V, Meert A-P, Vincent F, *ym.* Severe toxicity from checkpoint protein inhibitors: What intensive care physicians need to know? *Ann Intensive Care* 2019;9:25.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *ym.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
- Long G, Atkinson V, Lo S, *ym.* Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomized phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:672–81.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, *ym.* Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018;379:722–30.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, *ym.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:116–27.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, *ym.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15.
- Bang A, Wilhite TJ, Pike L, *ym.* Multicenter evaluation of the tolerability of combined treatment with PD-1 and CTLA-4 immune checkpoint inhibitors and palliative radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017;98:344–51.
- Brody R, Zhang Y, Ballas M, *ym.* PD-L1 expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017;112:200–15.
- Teng F, Meng X, Kong L, Yu J. Progress and challenges of predictive biomarkers of anti PD-1/PD-L1 immunotherapy: a systematic review. *Cancer Lett* 2018;414:166–73.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immuno-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:15868.
- Xu C, Chen YP, Du XJ, *ym.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018. DOI: 10.1136/bmj.k4226.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691–7.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. U.S. Department Of Health And Human Services 2010. www.evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- Lebbé C, Meyer N, Moriter L, *ym.* Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:867–75.
- Robert C, Long GV, Brady B, *ym.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- Robert C, Schachter J, Long GV, *ym.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, *ym.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, *ym.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase-2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, *ym.* Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26.
- Powles T, Durán I, van der Heijden M, *ym.* Atezolizumab versus Chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748–57.
- Kaufman HI, Russell J, Hamid O, *ym.* Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1374–85.
- Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, *ym.* Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558–68.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *ym.* Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345–56.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, *ym.* Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845–55.
- Mattila K, Mäkelä S, Hernberg M, Vihinen P. Immuunivahvistuksen vapauttajien haittavaikutukset: miten tunnistaa ja hoitaa? *Suom Lääkäril* 2018;73:373–76.
- Haanen J, Carbonnel F, Robert C, *ym.* Management of toxicities from immunotherapy. ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4). DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, *ym.* Management of Immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714–68.
- Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, *ym.* Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017;57:36–49.
- Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, *ym.* Franch endocrine society guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocrin Relat Cancer* 2019. DOI: 10.1530/ERC-18-0320.
- Lamiaux M, Schalbert C, Lepesant P, *ym.* Severe skin toxicity with organ damage under the combination of targeted therapy following immunotherapy in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2018;28:451–7.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, *ym.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:173–82.
- Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, *ym.* Society for endocrinology endocrine emergency guidance. Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocrine Connections* 2018;7. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0068>.
- Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated neurologic toxicity: illustrative case and review of the literature. *Oncologist* 2019;24:435–43.
- Abdel-Rahman O, Oweira H, Petrasch U, *ym.* Immuno-related ocular toxicities in solid tumor patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:387–94.
- Emens LA, Davis, L, Oliver SCN, *ym.* Association of cancer immunotherapy with acute macular neuroretinopathy and diffuse retinal vasculitis. *JAMA Ophthalmology* 2019;137:96–100.
- Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51–60.