

Timo Makkonen ja Emmi Peurala

Immuuniaktivaation vapauttajien akuuttien haittavaikutusten selvittely ja hoito

Immuno-onkologiset (IO) lääkkeet aktivoivat elimistön immuunijärjestelmää syöpää vastaan ja voivat samalla aiheuttaa haittavaikutuksinaan vakavia autoimmuunihaittoja kudoksissa. IO-haittojen diagnosointi perustuu oireisiin ja muiden syiden poissulkuun. Ensilinjan hoitona käytetään suuriannoksista glukokortikoidia, ja tarvittaessa hoitoa tehostetaan toisen linjan immunosuppressiivisilla lääkkeillä. Tämä perustuu kansainvälisiin hoitosuosituksiin ja kliinisiin potilaskokemuksiin. Endokriiniset haitat hoidetaan korvaushoidolla. Immunosuppression myötä on tärkeää muistaa infektioproteksointi.

Syövän hoidossa uusien immuno-onkologisten (IO) lääkkeiden käyttö lisääntyy jatkuvasti (**TAULUKKO 1**). IO-lääkkeiden vaikutus perustuu elimistön immunitietin valjastamiseen syöpäsoluja vastaan, pääasiassa T-solujen aktivaation kautta. Totutuista syöpälääkehaitoista poiketen IO-lääkkeiden haittavaikutuksina esiintyy eri elinten autoimmuunitulehduksia aktivoituneen immunitietin hyökätessä myös terveitä kudoksia vastaan (1). Osalle potilaista kehittyvät vaikeita autoimmuunihaittoja, jotka vaativat nopeaa hoidon aloitusta. Potilaalla voi olla yhtäaikaista eri elinjärjestelmien autoimmuunitulehduksia (1).

Kuvaamme kokemuksiamme HUS Syöpäkeskuksen vuodeosastolta IO-lääkkeiden aiheuttamien vaikeiden haittojen hoidosta.

Haitan diagnosoiminen vuodeosastolla

IO-lääkkeen aiheuttaman haitan diagnosoiminen voi olla vaativaa. Oirekuva voi olla affisioituneiden elinten mukaan moninainen (**KUVA**), ja haitat saattavat ilmetä käytännössä missä hoidon vaiheessa tahansa, yleisimmin kuitenkin ensimmäisten hoitokuukausien aikana (1).

Usein diagnoosi perustuu anamneesiin. Vaihtoehtoisia diagnooseja pyritään sulkemaan pois tietokonetomografian (TT) tai magneettikuvauksen (MK) sekä laboratoriotutkimusten

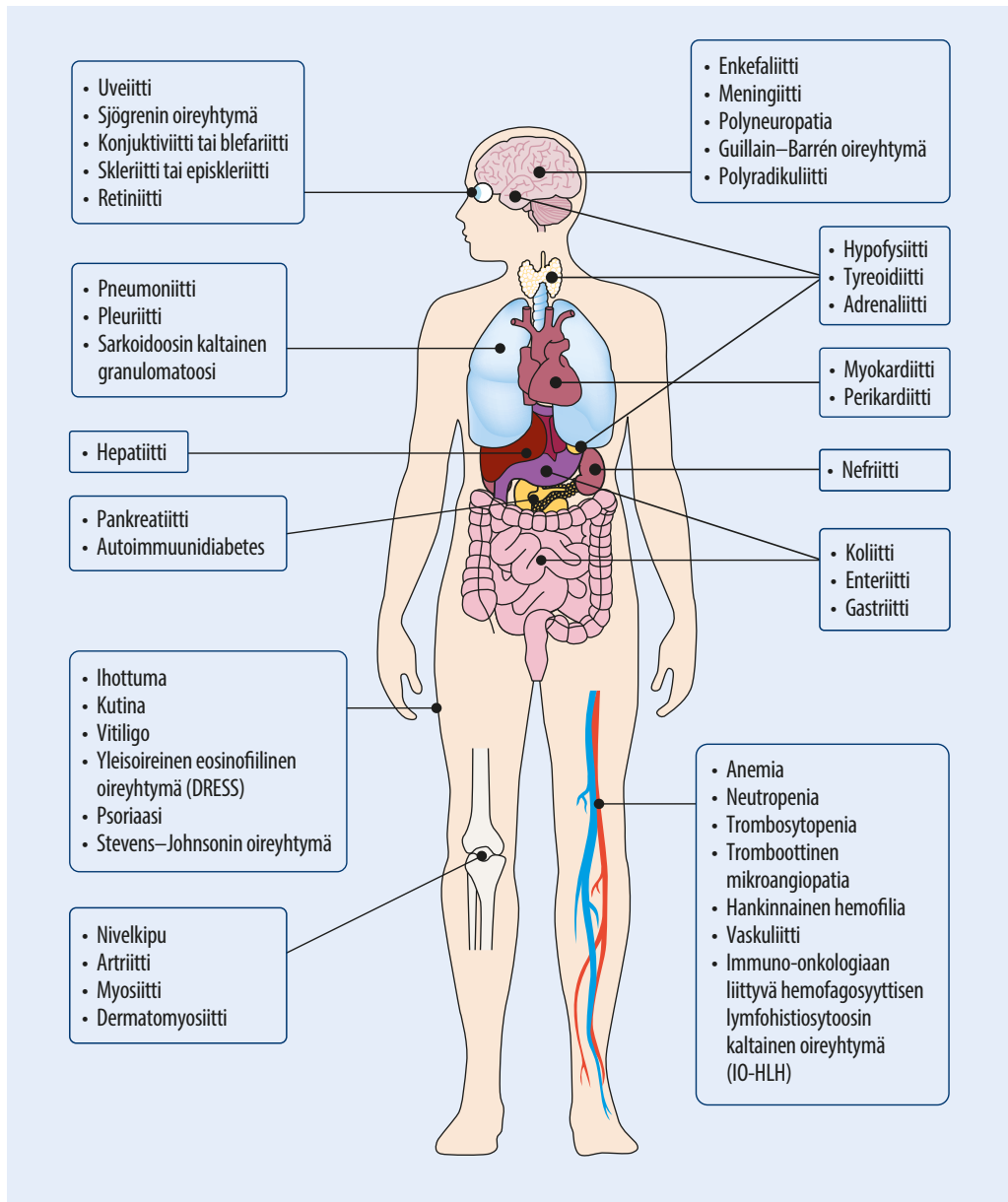
avulla. Näillä pyritään selvittämään muun muassa syövän etenemistä sekä infektioita. Olemme käyttäneet merkkiaineena plasman liukoista interleukiini 2 -reseptoria (IL-2R), jonka pitoisuusmääritys tukee IO-haitan diagnosoimista. Suurentunut pitoisuus viittaa T-soluaktivaatioon. Se voi kertoa pelkästään toivotusta syöpää tappavasta T-soluaktivaatiosta. Jos vaikeaoireisella potilaalla pitoisuus on pieni, T-soluvälitteinen IO-haitta on epätodennäköinen.

Osa haitoista voi siirtyä alun T-soluaktivaation kautta aktivoituneiden B-solujen ylläpitämiseksi (2). B-soluaktiivisuuden osoittamiseksi ei ole toistaiseksi helppoa tutkimusta. CD21-/low-soluja on ehdotettu tähän tarkoitukseen, mutta emme ole niitä toistaiseksi potilaillamme testanneet (3).

Olemme määrittäneet potilaistamme tulehduksesta lisäävien sytokiiniin tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α) ja IL-6:n pitoisuudet

TAULUKKO 1. Yleisimpiä käytössä olevia immuuniaktivaation vapauttajia.

Lääkeryhmä	Lääke
CTLA4-vasta-aine	Ipilimumabi
PD-1-vasta-aine	Pembrolitsumabi Nivolumabi
PD-L1-vasta-aine	Atetsolitsumabi Avelumabi Durvalumabi



KUVA. Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamia elinkohtaisia haittoja.

diagnostisten tutkimusten yhteydessä. Niistä saattaa olla apua toisen linjan immunosuppressiivisen lääkkeen valinnassa, koska molempiin on olemassa vasta-aine.

Diagnostisia biopsioita otetaan mahdollisuuksien mukaan, etenkin epäselvissä tilanteissa. Täysin spesifisiä diagnostisia kriteereitä radiologisissa tai kudostutkimuksissa ei IO-haittoille ole, vaan löydökset ovat usein epäspesifisiä. IO-haitat saattavat muistuttaa tunnettuja

autoimmuunitauteja mutta ovat usein käyttäytymiseltään omanlaisiaan sairauskokonaisuuksia. Joskus tämä myös vaikeuttaa muiden erikoisalojen konsultointia.

Hoidon periaatteet

Lähes kaikkien vaikeiden IO-haittojen ensilinjan hoito on suuriannoksinen glukokortikoidi kansainvälisten hoitosuosittelusten (ESMO,

ASCO sekä NCCN) mukaisesti. Glukokortikoidihoito toteutetaan joko suun kautta otettavalla prednisolonilla tai suonensisäisesti metyyli-prednisolonilla annoksella 1–2 mg/kg/vrk vastetta seuraten. Jaksoittaista suuriannoksista glukokortikoidihoitoa eli niin sanottua pulssihoidoa (metyyli-prednisoloni 500–1 000 mg/vrk laskimoon 3–5 vuorokauden ajan) tarvitaan vaikeimmissa tapauksissa sekä tiettyjen elinkohtaisten haittojen, kuten keskushermoston tai sydämen toksisten vaurioiden yhteydessä. Mikäli epäillään vakavaa haittavaikutusta, kannattaa glukokortikoidihoito aloittaa jo epäilyn perusteella. Myös oireenmukaisesta tukihoidosta tulee huolehtia. Haitan rauhoittuessa hoito puretaan asteittain hitaasti 4–8 viikon aikana (esimerkiksi 10–20 mg/viikko) (4–6).

Mikäli vastetta glukokortikoidihoitoon ei saavuteta tai suuriannoksista hoitoa ei päästä purkamaan ilman haitan uusiutumista, suositellaan immunosuppressiivisen lääkityksen tehostusta (4–6). Näyttö toisen linjan immunosuppressiivisen lääkkeen valinnasta perustuu usein vielä pieniin potilassarjoihin tai potilastapauksiin. Kokemuksemme mukaan toisen linjan hoitoa ei ole syytä viivyttää. On erittäin harvoin järkevää hoitaa uusiutunutta tai uudelleen aktivoituvaa IO-haittaa pelkästään glukokortikoidiannosta suurentamalla. Toisen linjan lääkehoitovaihtoehto on useimmiten ollut infliksimabi (TNF- α -salpaaja), mykofenolaatti tai suonensisäinen immunoglobuliini (IVIG), mutta vaihtoehtoja on paljon (7). Immunosuppressiivisen lääkityksen tehostuksen myötä glukokortikoidilääkitys puretaan mahdollisimman pieneksi.

Infektioprofylaksi immunosuppressiossa

Pitkän glukokortikoidihoidon alkaessa potilaille on syytä aloittaa profylaksi *Pneumocystis jirovecii* -infektion varalta. Ensisijaisesti käytämme tähän suun kautta otettavaa sulfa-trimetopriimia. Sulfa-allergisille vaihtoehtona on neljän viikon välein inhaloitava pentamidiini. Olemme aloittaneet herkästi myös herpesprofylaksin, mikäli potilaan anamneesissa on herpesvirusinfektioita. Ennen toisen linjan immu-

nosuppressiivisen lääkkeen aloitusta suljemme pois Epstein–Barrin viruksen (EBV) ja sytomegaloviruksen (CMV) aiheuttamat viremiot, B- ja C-hepatiitit sekä HIV-infektion. Arvioimme myös tuberkuloosiaktivaatoriskin.

Kokemuksiamme IO-haitoista

Endokriinisia IO-haittoja ei yleensä hoideta glukokortikoidilla, vaan suoraan korvaushoidoilla (4–6). Tyreoidiitti johtaa yleensä lyhyen hypertyreosin kautta hypotyreosiiniin, joka vaatii tyreksiinikorvaushoidon. Hypofysiitti ja adrenaliitti johtavat hypokortisolismiin, joskus kriisiasteisesti, jolloin nopea glukokortikoidikorvaushoidon aloitus on elintärkeää. Veren-glukoosipitoisuuden äkillinen suureneminen oireineen viittaa insuliinipuutosdiabeteksen puhkeamiseen, jolloin insuliinihoito tulisi aloittaa viiveettä ja huomioida myös ketoasidoosin mahdollisuus.

Gastrointestinaaliset haitat. Ripuli ja koliitti ovat yleisimpiä IO-haittoja. Ripuloivilta koliittioireisilta potilailta suljetaan ensisijaisesti pois infektiotetiologia (*Clostridium*, norovirus, bakteerit nukleiinihapon osoituksella). Suoliston tulehdusta arvioidaan mittaamalla ulosteen kalprotektiinipitoisuus, jota käytetään muidenkin autoimmuniisuolitulehdusten diagnosoimisessa. Ulosteen elastaasipitoisuuden määrittelyllä suljemme pois haiman eksokriinisen vajaatoiminnan. Hankalaoireisilla potilailla koliitti voi näkyä TT:ssä. Gastroenterologit eivät suosittele kolonoskopiaa akuuttivaiheessa, mutta siihen kannattaa edetä, jos oireet pitkityvät tai hoidolle ei saada riittävää vastetta. Yhden potilaamme uusiutuneen ripulin taustalta löytyi immunosuppression laukaiseman sytomegaloviremian aiheuttama proktokoliitti.

ESMO-suosituksen mukaisesti olemme aloittaneet vaikean sairaalahoitoon johtaneen IO-koliitin glukokortikoidihoidon metyyli-prednisoloniannoksella 1 mg/kg laskimoon. Toisen linjan immunosuppressiolääkkeenä olemme käyttäneet infliksimabia menestyksekkäästi. Se on aloitettu annoksella 5 mg/kg laskimoon. Osalle potilaista riittää yksi annos, mutta vaikeammassa tilanteissa potilaat saavat toistetun hoidon heti, kahden ja kuuden viikon

TAULUKKO 2. Immuno-onkologisen sydänlihastulehduksen diagnostiset kriteerit ESMO:n mukaan (4).

Laboratoriolöydökset	
Monipesäkkeisiä tulehdussolujen infiltraatteja endomyokardiaalisessa kudoksenäytteessä, joissa esiintyy yli 14 tulehdus-solua mikroskoopin suurennuskenttää kohden	
Valomikroskopiassa havaitaan selvää sydänlihassolujen menetystä	
Troponiinipitoisuuden suureneminen (uusi tai merkittävä muutos)	
Täyttää pääkriteerin tai kaksi sivukriteeriä alla olevasta listasta (lisäksi infektio ja sepelvaltimotautikohtaus suljettu pois)	
Pääkriteeri	Sydämen magneettikuvauslöydös diagnostinen akuutille sydänlihastulehdukselle (muokatut Lake Louise -kriteerit)
Sivukriteerit	Kliinisiä oireita (mukaan lukien mikä vain seuraavista: väsymys, lihaskipu, rintakipu, kaksois-kuvat, riippuluomi, hengenahdistus, ortopnea, alaraajojen turvotus, palpitaatiot, huimaus, pyöritys, pyörtäminen, lihasten heikkous, sydänperäinen sokki) Kammioperäinen rytmihäiriö, uusi johtumishäiriö tai molemmat Sydämen pumppaustoiminnan heikkeneminen, mahdollisesti paikallisin seinämäliikehäiriöin, ei kuitenkaan ruokkysydämelle (takotsubo-oireyhtymä) tyypillisesti Samanaikainen toinen immuno-onkologinen haitta

kuluttua ja sen jälkeen kahdeksan viikon välein. Tarvittaessa infliksimabiannosta on suurennettu määrään 10 mg/kg.

Vaikeat IO-gastriitit ovat koliitteja harvinaisempia. Gastroskopia on suositeltava. Gastriitteja on hoidettu koliitin hoitolinjoja mukaillen. Vaikutelma on, että IO-gastriitti on vaikeahoitaisempi kuin koliitti, ja mikäli potilaan hoidossa on tarvittu infliksimabia, on siitäkin tarvittu suurennettua annosta 10 mg/kg.

Sydänlihastoksisuus (IO-myokardiitti ja -myosiitti). Rintakipuinen potilas kuuluu päivystyksellisesti kardiologisiin tutkimuksiin. Mikäli oireisella potilaalla todetaan plasman troponiinipitoisuuden suureneminen tai uusi EKG-muutos, joiden taustalta iskeemiset syyt on suljettu pois, pitää osata epäillä IO-myokardiittia. Usein fulminantissa myokardiitissa troponiinipitoisuus on huomattavan suuri tai suurenee nopeasti. Hankalimmillaan myokardiittiin liittyy myosiitti ja myasthenia gravis -tyyppinen tila. Kuolleisuus fulminanttiin myokardiittiin on jopa 40–60 %, ja hoito tulee aloittaa heti epäilystä (8). Syöpätautien vuodeosastolle potilas voidaan ottaa vasta, kun kardiologi on arvioinut, ettei hän tarvitse telemetriaseurantaa.

Diagnostisina tutkimuksina tehdään sydämen kaikukuvaus tai MK, epäselvissä tilanteissa

myös sydämen positroniemissiotomografia-tietokonetomografia (PET-TT). Ei ole poikkeuksellista, että varhaisessa vaiheessa IO-myokardiitin ESMO:n mukaiset diagnostiset kriteerit eivät täyty (TAULUKKO 2). Tällöin olemme hoitaneet potilaan sairautta IO-myokardiittina, mikäli kardiologin konsultaation perusteella muut syyt troponiinipitoisuuden suurenemiselle on riittävän todennäköisesti suljettu pois. Sydänlihasbiopsia on otettu vain yhdeltä potilaaltamme toisen hoitolinjan jälkeen.

Fulminantin myokardiitin hoidoksi olemme antaneet ESMO-hoitosuosituksen mukaisesti pulssihoidon glukokortikoidilla. Mikäli troponiinipitoisuus puolittuu alkutilanteesta 3–5 vuorokauden aikana, edetään glukokortikoidilääkityksen hitaaseen purkuun asteittain. Jos troponiinipitoisuus ei puolitu tai oirekuva etenee, olemme tehostaneet immunosuppressiota abataseptin (CTLA4-fuusioproteiini) ja ruksolitiniin (JAK2:n estäjä) yhdistelmällä ranskalaista tutkimusta mukaillen (8). Abataseptia annamme 15 mg/kg laskimoon heti ja 10 mg/kg laskimoon päivinä 5 ja 14. Ruksolitiniä annamme 10 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta kuukauden ajan.

Kytevän eli hiljalleen etenevän myokardiitin hoidoksi olemme ainakin toistaiseksi antaneet glukokortikoidipulssihoidon ja toisessa

linjassa aloittaneet mykofenolaatin annoksella 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta niin, että annosta vähennetään 500 mg kerrallaan kuukauden välein (9).

Usein oireettomilla potilailla todetaan IO-hoidon rutiiniseurannassa plasman troponiini-pitoisuuden maltillista suurenemista. Näitä arvoja seurataan ja tarvittaessa kardiologia konsultoidaan lisätutkimusten tarpeesta. Troponiini-pitoisuus saattaa normalisoitua pelkällä IO-lääkityksen lopetuksella.

Myosiittipotilaiden oirekuva voi vaihdella affisioituneen lihasalueen mukaan. Heillä voi olla lihaskipuja ja -heikkoutta, kaksoiskuvia sekä nielemis- ja hengitysvaikeuksia. Laboratoriotutkimuksissa todetaan plasman suurentuneet kreatiinikinaasi (CK)- ja myoglobiini-pitoisuudet. Vaikeaoireiselle potilaalle ilman sydänlihasaffisioin epäilyä olemme aloittaneet metyyliiprednisolonin annoksella 2 mg/kg laskimoon (4). Jatkotutkimuksena pyydämme yleensä elektroneuromyografian (ENMG), lihasbiopsian sekä usein affisioalueen MK:n. Toisessa linjassa tai vaikeaoireisille potilaille heti ensimmäisessä linjassa olemme glukokortikoidin rinnalla antaneet IVIG-hoidon 2 g/kg laskimoon jaettuna 2–5 vuorokaudelle. Glukokortikoidin ja IVIG-hoidon yhdistelmä on toistaiseksi toiminut hyvin kaikilla potilaillamme.

IO-hepatiitti esiintyy useimmiten oireetomana aminotransferaasipitoisuuksien suurenemisena, mutta vaikeimmissa tapauksissa myös maksan toimintaa kuvaavat arvot ovat heikentyneet. Erotusdiagnostiikassa suljetaan pois muun muassa virushepatiitit serologisesti ja syövän eteneminen kuvantaen. Potilaan käyttämät lääkitykset ja luontaistuotteet käydään läpi, ja näistä maksatoksiset taudotetaan. Maksabiopsiaan edetään yleensä vasta tilanteissa, joissa pohditaan myöhemmän linjan hoitoa IO-hepatiittiin.

ESMO-suosituksen mukaisesti vaikean IO-hepatiitin ensilinjan hoidoksi käynnistetään metyyliiprednisoloni annoksella 2 mg/kg (4). Yhdelle potilaallemme käynnistimme vaikeassa maksan vajaatoimintatilanteessa glukokortikoidipulssihoidon. Toisen linjan hoitovaihtoehtoista meillä on erinomaisia kokemuksia

TAULUKKO 3. Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH) kaltaisen oireyhtymän diagnostiset kriteerit (10).

Vähintään viiden seuraavista kriteereistä tulee täyttyä

1. Kuume yli 38,5 °C
2. Suurentunut perna
3. Vähintään kahden solulinjan sytopeniat
4. Plasman triglyseridipitoisuus vähintään 3 mmol/l tai fibrinogeenipitoisuus vähintään 1,5 g/l
5. Hemofagosytoosi luuytimessä, pernassa, imusolmukkeissa tai maksassa
6. Vähäinen luonnollisten tappajasolujen aktiivisuus
7. Plasman ferritiinipitoisuus yli 500 µg/l
8. Plasman liukoisen interleukiini 2:n reseptorin pitoisuus yli 2 400 kU/l

mykofenolaatista, jota annetaan kuten myokardiitin hoidossa. Yhden potilaan hepatiitin hoito onnistui infliksimabilla, kun hänellä oli yhtäaikaan vaikea koliittioireisto. Infliksimabiin liitetyn mahdollisen maksatoksisuuden vuoksi neuvottelimme gastroenterologin kanssa hoitopäätöksestä.

Aminotransferaasipitoisuuksien suureminen saattaa olla myös sekundaarista laajalle myosiitille tai hemofagosyyttiselle oireyhtymälle. Olemme tutkineet suurentuneiden pitoisuuksien selvittelynä myös myosiittiverikokeet (kreatiinikinaasi ja myoglobiini).

Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH) kaltaisen oireyhtymä on mahdollisesti kohtalokas systeeminen tulehduksellinen tila, ja samankaltaista oireyhtymää on kuvattu myös IO-hoitohenkin haittana (10). Lähes kaikilla potilailla on kuumetta, ja heillä todetaan useamman linjan sytopeniat, suuri CRP-pitoisuus sekä suurentuneet maksa-arvot. Diagnoosiin tarvittavat kriteerit esitetään **TAULUKOSSA 3**.

HLH:n kaltaisen oireyhtymä on harvainen mutta pidettävä mielessä, kun vaikeasti sairas potilas on saanut IO-hoitoa. Osastolamme on hoidettu kahta rintasyövän vuoksi IO-hoitoa saanutta potilasta, joilla HLH:n diagnostiset kriteerit ovat täyttyneet. Hoidimme heitä suuriannoksisella glukokortikoidilla ja anakinralla (IL-1-reseptoriantagonisti) annoksella 100 mg 2–4 kertaa vuorokaudessa (11).

Ydinasiat

- ▶ Autoimmuunihaitan mahdollisuus on pidettävä mielessä, kun potilas on saanut immuno-onkologista lääkettä.
- ▶ Ensilinjan hoitona on yleensä glukokortikoidilääkitys niin, että annoksia asteittain pienennetään.
- ▶ Mikäli vastetta hoitoon ei saada tai suurien annoksista glukokortikoidilääkitystä ei päästä purkamaan, on syytä aloittaa toisen linjan immunosuppressiivinen lääkitys.
- ▶ Vaikeat immuno-onkologiset haitat voivat hoitamattomina johtaa potilaan nopeaan kuolemaan.

Molemmat hyötyivät hoidosta, mutta toiselle heistä kehittyi neutropenia, jota epäiltiin anakinraan liittyväksi. Hänelle aloitimme makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (MAS) hoidon kaltaisesti siklosporiinin annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa, ja lääke lopetettiin hitaasti vähentäen.

IO-pneumoniitti voi olla vaikea ja johtaa merkittävään happeutumisen ongelmaan ja sairaalahoitoon. Pneumoniitti diagnosoidaan TT:llä, jonka löydöstä radiologi osaa usein epäillä lääkeainereaktioksi. Kokeneellekin radiologille syöpätaudin eteneminen tai epätyypillinen infektio voivat kuitenkin olla erotusdiagnostisesti hankalia. Infektioetiologiaa pyritään sulkemaan pois laajasti. Vuodeosastolle joutuneita potilaita tutkittaessa suljemme pois respiratoriset virukset, mykoplasman, keuhkoklamydian ja *Pneumocystis jirovecii* -keuhkotulehduksen. Suurin osa saa laajakirjoista mikrobilääkehoitoa bakteeripneumoniaa kattamaan. Tarvittaessa konsultoimme keuhkolääkäriä bronkoalveolaarisen huuhtelun tarpeesta.

Toistaiseksi kaikki hoitamamme selvät IO-pneumoniitit ovat vastanneet glukokortikoidihoitoon. ESMO-suosituksen mukaisesti vaikean pneumoniitin hoito aloitetaan metyyli-prednisoloniannoksella 1–2 mg/kg laskimoon (4). Hyväkuntoisille olemme aloittaneet hoi-

don suoraan suun kautta otettavalla prednisoloniilla. Tarvittaessa toisen linjan hoitona olemme antaneet tosilitsumabia (IL-6-vasta-aine).

IO-nefriitti. Lievää munuaisten toiminnan heikentymistä todetaan usein muiden IO-haittojen rinnalla, mutta nefriitti on harvinaisempi. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä munuaistoksiset lääkkeet tauotetaan. Mahdollinen kuivuma korjataan, ja hydronefroosi sekä infektioetiologia suljetaan pois. Ainoa varma tapa diagnosoida IO-nefriitti on munuaisbiopsia. Emme ole toistaiseksi edenneet munuaisbiopsioihin, sillä IO-nefriittejä olemme havainneet eniten munuaissyöpäpotilailla, joilla on vain yksi munuainen jäljellä. Glukokortikoidihoito on aloitettu ESMO-hoitosuosituksen mukaisesti joko prednisoloni- tai metyyli-prednisoloni-annoksella 1 mg/kg suun kautta tai laskimoon tai pulssihoitona vaikeusasteen mukaan (4). Toistaiseksi yhtä potilasta lukuun ottamatta munuaisten toiminta on korjautunut glukokortikoidihoidolla.

Keskushermoston IO-haitat. Autoimmuunihaitan kohdistuessa keskushermostoon potilailla voi olla hyvinkin epämääräisiä, ensisijaisesti motoriikkaan, tasapainoon ja tajuntaan liittyviä oireita. Yhdellä potilaallamme todettiin pikkuaivopainotteinen IO-meningiitti hankalan tasapainovaikeuden taustalta. Erälle potilaistamme kehittyi hitaasti etenevä pareesioireisto alaraajoista ylöspäin, ja selkäytimen MK:ssa havaittiin epäselviä tehostumia hermojuurien ympärillä ja pään MK:n perusteella epäiltiin demyelinaatiota.

Diagnostisina tutkimuksina tehdään pään ja selkäytimen MK sekä otetaan aivo-selkäydinnestenäyte. Keskushermostometastasointi ja infektiot suljetaan pois ensisijaisesti. Keskushermostotoksisuuden huonon ennusteen vuoksi osa hoitosuosituksista ehdottaa IVIG-hoidon liittämistä heti glukokortikoidipulssihoidon rinnalle (6). Toistaiseksi kokemuksemme tästä yhdistelmähoitosta ovat olleet hyviä.

Lopuksi

Kokemuksiamme ei mielestämme voida pienen potilasmäärän vuoksi yleistää hoitosuosituksiksi, mutta niistä saattaa olla hyötyä muille vaikei-

ta IO-haittoja hoitaville. Immuno-onkologisten lääkehoitojen käyttöaiheiden laajetessa hoidettujen potilaiden määrä lisääntyy ja samalla

myös haitat yleistyvät. Toivon mukaan lähitulevaisuudessa myös IO-haittojen hoitoon saadaan näyttöön perustuvia hoitosuosituksia. ■

TIMO MAKKONEN, LL, syöpätautien erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus, vuodeosasto 4A

EMMI PEURALA, LT, syöpätautien erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus, vuodeosasto 4A

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Timo Makkonen: Ei sidonnaisuuksia

Emmi Peurala: Luento-/asiantuntijapalkkio (Servier, Abbvie), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Gilead)

KIRJALLISUUTTA

1. Gougis P, Jochum F, Abbar B, ym. Clinical spectrum and evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade – a worldwide perspective. *EClinicalMedicine* 2024;70:102536.
2. Taylor J, Gandhi A, Gray E, ym. Checkpoint inhibitor immune-related adverse events: a focused review on autoantibodies and B cells as biomarkers, advancements and future possibilities. *Front Immunol* 2023;13:991433.
3. Gjertsson I, McGrath S, Grimstad K, ym. A close-up on the expanding landscape of CD21-/low B cells in humans. *Clin Exp Immunol* 2022;210:217–29.
4. Haanen J, Obeid M, Spain L, ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onc* 2022;33:1217–38.
5. Bryan J, Naidoo J, Santomaso BD, ym. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39:4073–126.
6. NCCN clinical practice guidelines in oncology: management of immunotherapy related toxicities, version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network (NCCN). www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf.
7. Ruf T, Kramer R, Forschner A, ym. Second-line therapies for steroid-refractory immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2024;203:114028.
8. Salem J-E, Bretagne M, Abbar B, ym. Abatacept/ruxolitinib and screening for concomitant respiratory muscle failure to mitigate fatality of immuno-checkpoint inhibitor myocarditis. *Cancer Discov* 2023;13:1100–15.
9. Shaaban A, Habib A, Quiroga D, ym. Pembrolizumab-induced smoldering myocarditis in patients with triple-negative breast cancer. *JACC Case Rep* 2025;30:103271.
10. Rajapakse P, Andanamala H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to immune checkpoint inhibitor therapy. *World J Oncol* 2022;13:49–52.
11. Hines MR, Knight TE, McNeerney KO, ym. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplant Cell Ther* 2023;29:438.e1–16.

Lue myös Kalle Mattilan ym. katsaus Immuuniaktivaation vapauttajien pitkäaikaishaitat tässä numerossa s. 567.