



Care sunt  
**reacțiile adverse  
ale imunoterapiei?**

Să răspundem  
la câteva întrebări.

# **Reactiile 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?

- 2** Un ghid ESMO pentru pacienți
- 4** Reacțiile adverse ale imunoterapiei: un rezumat al informațiilor cheie
- 6** Sistemul imunitar și cancerul
- 10** Conceptul de imuno-oncologie
- 13** Cum se diferențiază imunoterapia modernă de chimioterapie și de terapia cu medicamente țintite pe tumoră
- 15** Care sunt reacțiile adverse ale imunoterapiei
- 20** Cum sunt tratate reacțiile adverse ale imunoterapiei
- 25** Referințe
- 26** Glosar

# 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, **cornea**, 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 ţintite** pe tumoră afectează direct creșterea și proliferarea **celulelor tumorale**, medicamentele imuno-oncologice potențează 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 potențează **răspunsul imun anti-tumoral** al organismului.

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

- **Chimioterapia** implică utilizarea unei 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 tintite 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 **medicamentele tintite 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 împiedica 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 tintite 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**, plămânilii, ficatul și glandele **endocrine** (cum sunt **hipofiza** sau **tiroïda**).
- 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 să-o întreprindet este să aduceți la cunoștință medicului curant sau echipei oncologice apariția oricărui simptom nou sau agravarea oricărui simptom preexistent sau existența oricăror simptome 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**.

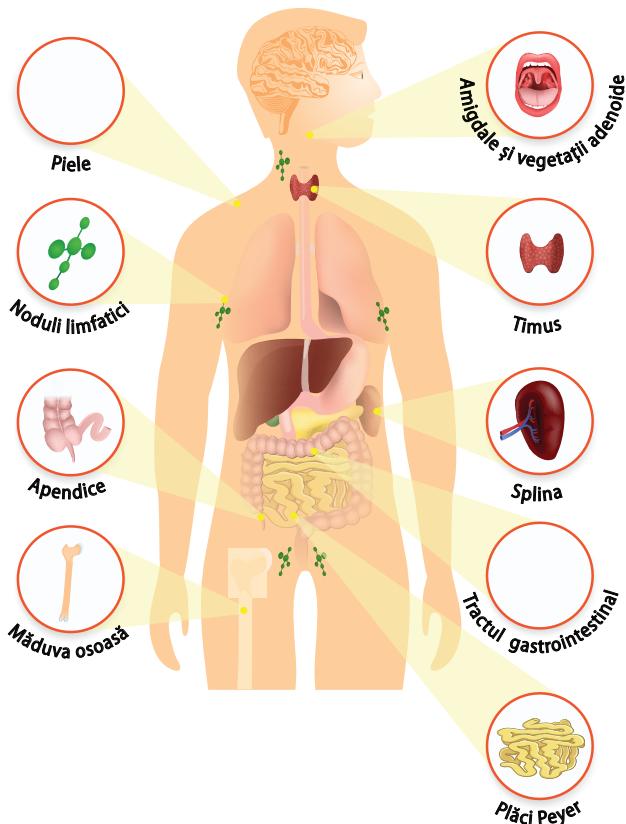
### Cum pot fi tratate reacțiile adverse ale de imunoterapie?

- 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 simptomologie 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 **inhibitor 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, **cornea** 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, **cornea**, 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**).

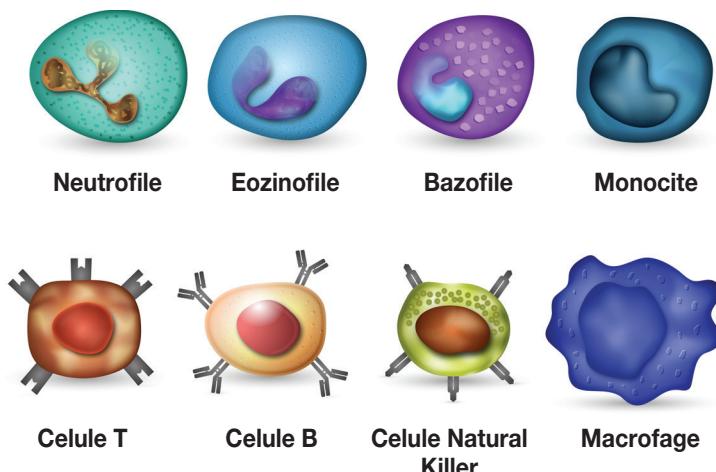
## Care este funcția sistemului imunitar?

**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.



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

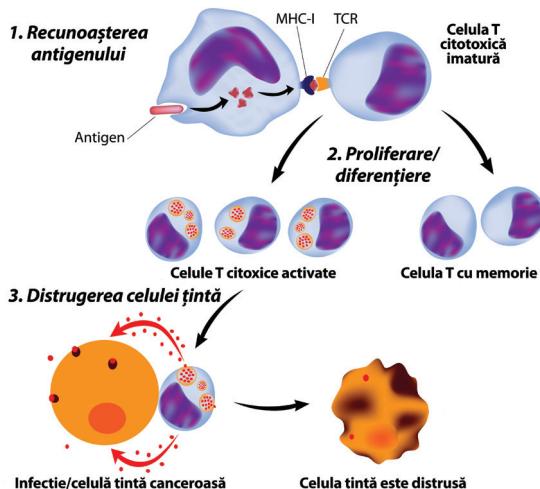
**Răspunsul imun** poate fi de două tipuri:

- **Răspunsul imun înăscut:** este rapid, dar nespecific – nu este necesar contactul anterior cu invadatorul sau celula anomală pentru declanșarea acestui tip de răspuns. Răspunsul înăscut este activat ca răspuns la patogeni cu potențial dăunator cum sunt **bacteriile și virusurile**.
- **Răspunsul imun dobândit:** acesta este mai lent, dar este specific – **sistemul imunitar** “învață” să recunoască invadatorul/celula anomală 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, explicit 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 distrugă invadatorii sau celulele anormale. Pentru a recunoaște organismele/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 anomală 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.
2. 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** activează și se diferențiază în **celule T** antigen specific și o mică populație de **celule cu memorie** (care vor memora **antigenul** specific dacă îl întâlnesc pe viitor, asigurând astfel un **răspuns imun** mai eficient).
3. **Celulele T citotoxice** activează atacă și distrug celulele infectate sau cancerioase purtătoare ale **antigenului** specific pe care **celulele T** îl recunosc.

### Cum răspunde sistemul imunitar la cancer?

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

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

**Celulele cancerioase pot învinge vigilența sistemului imunitar prin mai multe modalități.**

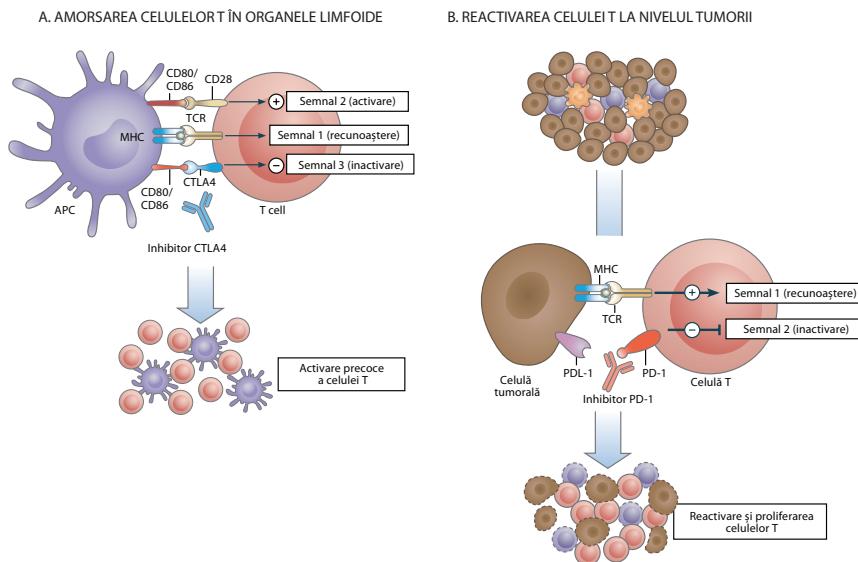
## Conceptul de imuno-oncologie

Spre deosebire de tratamentele pentru cancer care afectează direct creșterea și proliferarea celulelor **tumorale** – cum sunt **chimioterapia** și **terapia cu medicamente tăntite pe tumoră** – medicamentele **imuno-oncologice** potențează **răspunsul imunologic** normal anti-cancer al organismului, crescându-i capacitatea de a ataca și de a distrugă celulele cancerioase (Kanta 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 cancerioase; 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 cancerioasă (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 inactivăza **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 **tumori**. Prin impiedicarea 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 cancerioase pot “deturna” acest mecanism prin producerea unei multitudini de “chei”, suprimând astfel **răspunsul imun** (Boutros et al., 2016).



**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 limfoidice (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, întinute, produse în laborator, care se leagă la o **moleculă** specifică. Sunt administrați prin injectare/**perfuzie intraveneoasă**. În general, sunt administrați ca tratament unic (fie terapie CTLA-4, fie terapie PD-1 sau PD-L1) și, uneori, pot fi combinații între ei sau în asociere cu **chimioterapia** (Haanen et al., 2017).

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

Medicamentele aprobată 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 aprobată pot fi totuși administrate pacienților care au fost inclusi în **studii clinice**, deoarece acești pacienți sunt monitorizați foarte atent. Studiile clinice oferă o parte a dovezilor necesare pentru aprobată unui anumit medicament.

# Cum se deosebește 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.**

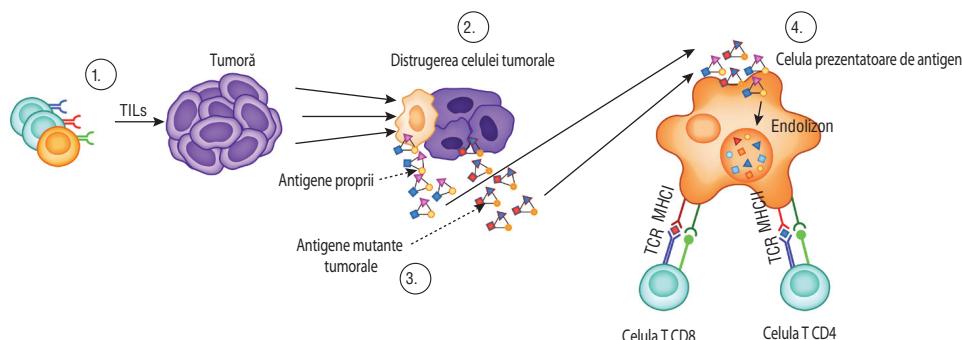
**Chimioterapia** implică utilizarea unuia sau mai multor medicamente cu scopul de a distrugere direct celulele tumorale sau pentru a opri creșterea tumorii prin inhibarea capacitatea de multiplicare a celulelor cancerioase. **Chimioterapia** afectează celulele cancerioase într-o mai mare măsură decât celulele normale, deoarece celulele cancerioase 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 multiplifice pentru a se reinlocui pe măsură ce îmbătrânesc – în mod similar, anumite celule normale se divid, de asemenea, rapid; de exemplu, celulele din măduva osoasă, cele care căptușesc **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)**, **diarea** 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 sângeului. **Terapia țintită** poate provoca, de asemenea, reacții adverse care depind de ținta medicamentelor utilizate. Cele mai frecvente reacții adverse ale acestor medicamente sunt diarea, 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 cancerioase, **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 țințesc 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 adjacente (2). Acest proces eliberează **antigene tumorale**, dar și anumite antigene proprii rezultante în urma lezii celulelor normale (3); toate acestea sunt ingerate de către **celulele prezентatoare 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 Achille'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 fiu 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**, plămâni, 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 remarcăți (Champiat 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. Înțând 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 oricărui 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: eruptii extinse sau prurit (mâncărime).
- **Sимptome gastrointestinale:** **diarea** mai ales dacă conține sânge sau mucus sau durerea abdominală severă.
- **Sимптоме endocrine:** oboseală, scăderea ponderală, **greață/vărsăturile**, setea sau apetitul exagerat, urinarea în exces sau frecvență.
- **Sимптоме respiratorii:** greutate în respirație, tuse.
- Oricare dintre următoarele simptome mai puțin frecvente:
  - durere de cap;
  - confuzie;
  - slăbiciune sau dureri musculare;
  - amorteală;
  - dureri sau tumefacții articulare;
  - febră neexplicată;
  - tendință de a face vânătăi ușor;
  - scăderea vederii.

## Reacțiile adverse ale imunoterapiei

### ORGANE ENDOCRINE

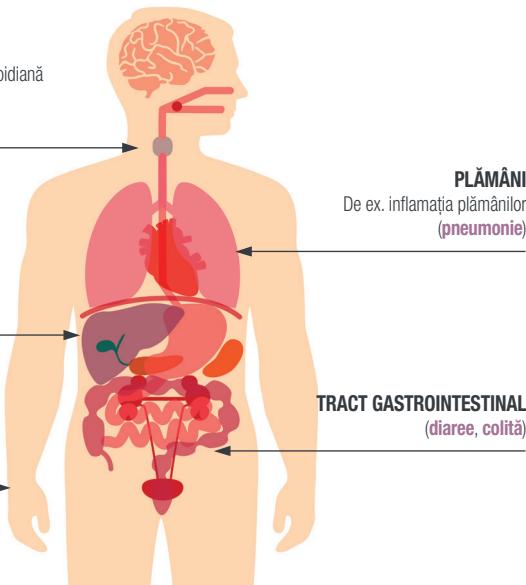
De ex. hiperactivitatea **tiroidiană** (hipertiroidism) sau hipoactivitatea tiroidiană (hipotiroidism) sau inflamația **glandei hipofize** (hipofizita)

### FICAT

De ex. inflamația ficatului (hepatita)

### PIELE

De ex. erupții, mâncărime (prurit), disparația pigmentului (vitiligo)

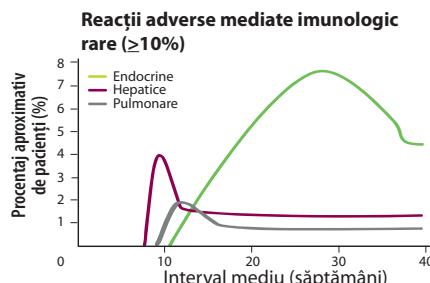
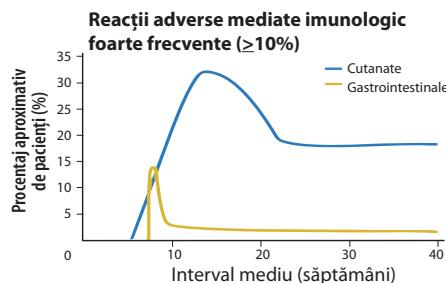


Reacțiile adverse ale imunoterapiei cu **inhibitori ai punctelor de control** se manifestă cel mai frecvent la nivelul pielii, colonului, **glandelor endocrine** (cum sunt **hipofiza** sau **tiroida**), ficatului și plămânilor.

### 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.



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 târziu 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) AFFECTAT(E)	INHIBITORI CTLA-4	INHIBITORI PD-1/PD-L1
Piele		
Erupții	24%	15%
Mâncărime	25%-35%	13%-20%
<b>Tract gastrointestinal</b>		
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%
<b>Glande endocrine</b>		
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*):

### **Erupție 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.

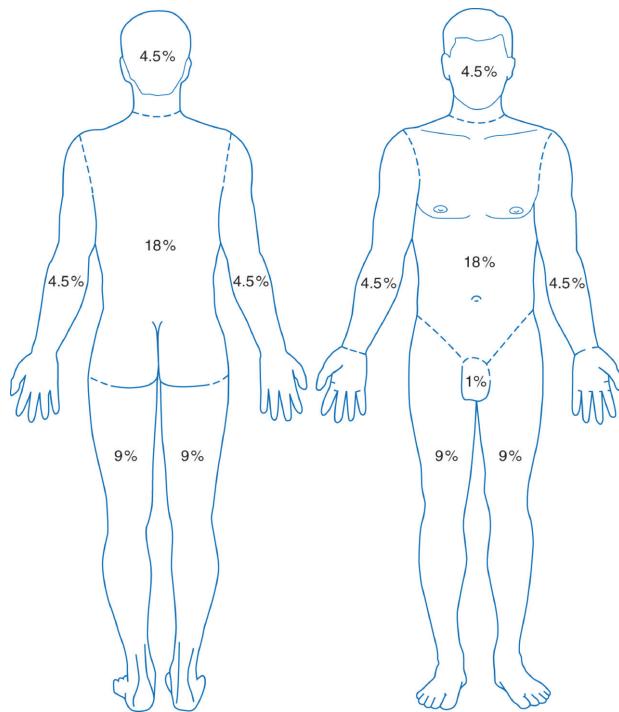


Diagrama ilustrează modul în care este calculată suprafața corporală pentru a se atribui gradul de severitate al unei erupții cutanate provocate de tratamentul cu **inhibitori ai punctelor de control**.

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

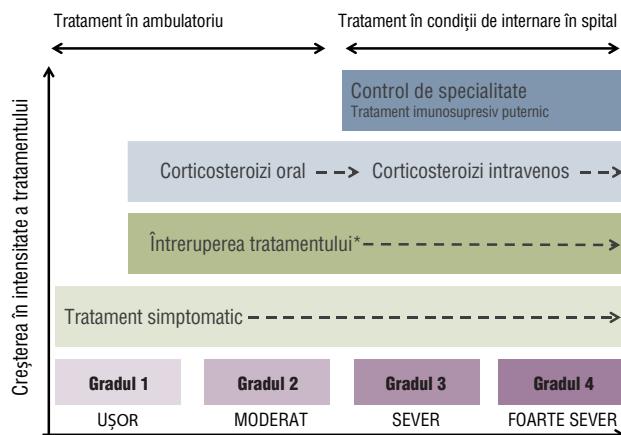
- Gradul 1, mai puțin de trei scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament, pacientul se simte bine.
- Gradul 2, între patru și șase scaune lichide pe zi, în plus, față de perioada de dinainte de tratament sau dureri abdominale sau sânge în scaun sau greață sau simptomatologie 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 criterii 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 îintrerupe sau stopa complet tratamentul. La pacienții cu simptome persistente de gradul 2 poate fi necesară omisiunea 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 (**inhibitorilor 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 intravenozi** 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 tratamentul al cancerului (Champiat et al., 2016).

## Tratamentul celor mai frecvente reacții adverse mediate imunologic

Tabelul 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	SIMPTOME	MANAGEMENT
Reacții adverse cutanate (erupție/mâncărime)	1	• Eruption care acoperă mai puțin de 10% din SC cu sau fără simptome.	• Cremă hidratantă/unguent <b>local</b> , <b>antihistaminice orale</b> sau <b>locale</b> pentru mâncărime (dacă este prezentă) și/sau cremă cu <b>corticosteroizi local</b> (concentrație scăzută); tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> poate continua.
	2	• Eruption care acoperă 10%–30% din SC cu sau fără simptome.	• Cremă hidratantă/unguent <b>local</b> , <b>antihistaminice oral</b> sau <b>local</b> pentru mâncărime (dacă există) și/sau cremă cu <b>corticosteroizi local</b> (concentrație medie); tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> poate continua.
	3	• Eruption care acoperă peste 30% din SC cu sau fără simptome.	• Cremă hidratantă/unguent <b>local</b> , <b>antihistaminice oral</b> sau <b>local</b> pentru mâncărime (dacă există) și/sau cremă cu <b>corticosteroizi local</b> (concentrație ridicată) plus <b>corticosteroizi intravenos</b> ; tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> va fi întrerupt, dar poate fi reluat dacă simptomele scad în intensitate spre gradul 1 sau 2.
	4	• Eruption care acoperă peste 30% din SC asociată cu infecție sau alte complicații.	• <b>Corticosteroizi intravenos</b> și control urgent de specialitate; tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> va fi întrerupt permanent.
<b>Măsurile pe care le poate lua chiar pacientul pentru simptomele de gradul 1/2 (ușoare sau moderate) sunt: evitarea contactului cu iritanți cutanăți și evitarea expunerii la soare</b>			

## Reacțiile adverse ale imunoterapiei

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

	GRADE	SIMPTOME	MANAGEMENT
Reacții adverse hepatice	1	• Simptome absente; creșterea nivelului sanguin al enzimelor hepatiche.	• Niciun tratament imediat, se repetă testele sanguine peste o săptămână; tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> poate continua.
	2	• Simptome absente, nivelul sanguin al enzimelor hepatiche crescute.	• Testele sanguine se repetă la fiecare trei zile, se efectuează teste hepaticе (dacă nivelul enzimelor hepaticе crește, se administrează <b>corticosteroizi oral</b> ; tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> va fi întrerupt, dar poate fi reluat dacă simptomatologia se ameliorează (după ce dozele de <b>corticosteroizi</b> au fost diminuate progresiv).
	3	• Gradele 3/4, oboseală, senzație de rău, dureri articulare sau musculare ușoare, scăderea apetitului/scădere ponderală, <b>greată</b> , mâncărime, erupții, <b>diaree</b> , balonare; simptomele pot fi absente sau foarte puține.	• <b>Corticosteroizi oral sau intravenos</b> , în funcție de nivelul enzimelor hepaticе
	4		• Tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control va fi oprit: internare în spital, <b>corticosteroizi intravenos</b> și evaluare de specialitate; tratamentul cu <b>inhibitori ai punctelor de control</b> trebuie întrerupt permanent.
Reacții adverse endocrine	Tiroïda	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pentru <b>hipertiroidism</b> (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 căldură, tumefacție la nivelul gâtului provocată de creșterea volumului <b>tiroidei</b>, bătăi cardiace neregulate/neobișnuite de rapide (palpitări), spasme sau tremurături, scădere ponderală.</li> <li>Pentru <b>hipotiroidism</b> (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, <b>constipație</b>, depresie, mișcări și ideeațe lente, dureri și slăbiciune musculară, crampe musculare, piele uscată și cu scuame, păr și unghii casante.</li> </ul>
	Hipofiza	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pentru <b>hipofiză</b> (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).</li> </ul>

(Adaptat după Haanen et al., 2017).

### 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, amorteală și dificultăți de respirație); tratamentul pentru simptomatologia de gradul 2 sau mai mare se bazează, în principal, pe administrarea de doze crescânde de corticosteroizi, **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 **corticosteroizi orali** (simptome moderate) sau, în cazul simptomelor severe, se va apela la o consultărie de specialitate și la doze mari de **corticosteroizi** 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 **inhibitorii CTLA-4** sau cu **inhibitorii PD-1** prezintă afectare renală (desi 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 **corticosteroizi 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 **inhibitorii CTLA-4** sau cu **inhibitorii PD-1** includ o mare varietate de simptome; acestea necesită efectuarea precoce a unui consult **cardiologic** și tratament cu doze mari de **corticosteroizi** sau alte medicamente **imunosupresoare**.

În cazul în care aveți orice întrebări sau prezentăți 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, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl\_4):iv119-iv142.
- June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? Nat Med 2017;23(5):540-547.
- Kamta J, Chaar M, Ande A, Altomare DA, Ait-Oudhia S. Advancing Cancer Therapy with Present and Emerging Immuno-Oncology Approaches. Front Oncol 2017;7:64.

### GLOSAR

#### 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抗gene prin producția de anticorpi, de ex., vaccinurile.

#### 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 întintă de terapie. Anticorpii monoclonali recunoșc și se atașează la anumite proteine specifice produse de celule. Fiecare anticorp monoclonal recunoaște o anumită proteină. Ei acționează în diferite moduri, în funcție de proteină pe care o întînesc.

#### 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.

#### ANTIHISTAMINIC

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 cancerioase. 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 cancerioase. 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 înțințesc ritmul cardiac și scad tensiunea arterială.

#### BRONHOSCOPIE

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

#### CARDIAC

Care se referă 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 globul alb sanguin 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 întâlniește pentru a doua oară.

#### CELULĂ PREZENTATOARE DE ANTIGEN

Orice celulă care poate îngloba și prezinta 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 globul alb sanguin sau limfocit.

## GLOSAR

### **CELULĂ T CITOTOXICĂ**

O formă de globul alb sanguin sau limfocit, capabil să distrugă celulele infectate sau cancerioase.

### **CHIMIOTERAPIE**

O formă de tratament al cancerului care utilizează medicamente care distrug celule cancerioase 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).

### **CONSTIPATIE**

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 cancerioase. Durvalumab este un anticorp monoclonal. Se administrează prin perfuzie într-o venă de la nivelul brățului sau toracelui.

### **ELECTROLIT**

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

### **ENDOCRIN**

Care se referă la glandele care secrează 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**

Cea mai importantă glandă 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 ROȘII SANGUINE**

Globulele sanguine care transportă oxigenul în organism și elimină oxidul 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.

### GLOSAR

#### HORMON

Un mesager chimic produs de o glandă specializată din organism.

#### 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.

#### INFILXIMAB

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 îmarma 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 sângele implicate în răspunsul imun.

#### 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.

#### LIMFOCITE

O formă de globule albe sanguine.

#### LIMFATIC

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

#### 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).

## GLOSAR

### MOLECULĂ

Cea mai mică unitate fizică a unei substanțe.

### MUCOZITĂ

Inflamația dureroasă și ulcerația 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 cancerosoare. 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 cancerosoare. Pembrolizumab este un anticorp monoclonal. Se administrează prin perfuzie într-o venă a brațului sau a toracelui.

### PNEUMONIE

Inflamația 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.

### 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 suprafetei 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 se scurge un lichid clar numit limfă dinspre țesuturi, în sânge; este o componentă 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 evaluatează efectele unui tratament sau al unei intervenții medicale.

## **GLOSAR**

### **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 sângearea.

### **TROMBOCITOOPENIE**

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

### **TUMORĂ**

O masă de celule anormale. Tumorile pot fi benigne (necancerioase) sau maligne (cancerioase). În acest ghid, termenul ‘tumoră’ se referă la o masă cancerioasă 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 pielei 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 pe ghidurile de practică clinică ale Societății Europene de Oncologie Medicală (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](mailto: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 European Society for Medical Oncology (ESMO) pentru managementul reacțiilor adverse ale imunoterapiei.

Pentru mai multe informații, vă rugăm să vizitați [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

