

# Διαχείριση Πνευμονίτιδας από Ανοσοθεραπεία

Δημήτριος Παπαγεωργίου,<sup>1</sup> Ραφαέλλα Καραγεώργου<sup>2</sup>

## Treating Immune Related Pneumonitis

Abstract at the end of the article

<sup>1</sup>RN, MSc, PhD, Προϊστάμενος,  
Ογκολογικής Κλινικής,  
Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα,

<sup>2</sup>RN, MSc. Νοσηλεύτρια Έρευνας,  
Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική  
Λάρισας, Λάρισα

Υποβλήθηκε: 01/03/2019  
Επανυποβλήθηκε: 03/04/2019  
Εγκρίθηκε: 15/05/2019

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Παπαγεωργίου  
Σκουφά 2, 122 43 Αιγάλεω, Αθήνα  
Τηλ: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242  
e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

**Περίληψη:** Η ανοσοθεραπεία αναστέλλει τη λειτουργία των ρυθμιστικών σημείων PD-1, PD-L1, CTLA-4, ενισχύοντας τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κυρίως μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης. Όπως συμβαίνει με αρκετές αντινεοπλασματικές θεραπείες, έτσι και στην περίπτωση της ανοσοθεραπείας, έχει εμφανιστεί τοξικότητα, φλεγμονώδους κλινικής εικόνας με ποικίλες εντοπίσεις. Μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και σε αρκετές περιπτώσεις απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, είναι η πνευμονίτιδα η οποία θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στη νοσηλευτική φροντίδα. Για τον λόγο αυτόν απαιτείται εκπαίδευση και ενημέρωση του νοσηλευτικού προσωπικού, ώστε κάθε παρενέργεια να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται σωστά και σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

**Λέξεις-ερευρηρίου:** Ανοσοθεραπεία, Καρκίνος, Πνευμονική Τοξικότητα.

## Εισαγωγή

Η διαδικασία ανάπτυξης του καρκινικού κυττάρου αποτελεί ερέθισμα ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, λόγω των υποδοχέων που το κύτταρο φέρει στη επιφάνειά του, τα γνωστά αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά προσλαμβάνονται από τα δενδριτικά κύτταρα τα οποία μετατρέπονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα. Μέσω της γνωριμίας τους με τα αντιγόνα, τα T-λεμφοκύτταρα, αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και προσκολλώνται επάνω τους. Κατά την ένωση του T-λεμφοκυττάρου με το καρκινικό κύτταρο, αναπτύσσονται δυνάμεις που άλλες ενισχύουν αυτήν την ένωση και άλλες την αναστέλλουν. Έτσι, δημιουργείται μια ισορροπία, που άλλοτε γέρνει προς το μέρος του T-λεμφοκυττάρου, με αποτέλεσμα την ισχυροποίηση του ανοσοποιητικού και έτσι την καταστροφή του καρκινικού κυττάρου, και άλλοτε γέρνει προς το μέρος του καρκινικού κυττάρου, οδηγώντας στην αναστολή του ανοσοποιητι-

κού συστήματος και τη μη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η ισορροπία αυτή ελέγχεται μέσω ορισμένων ρυθμιστικών «σημείων» που έχουν διάφορα ονόματα. Τα πλέον γνωστά και μελετημένα είναι το PD-1, PD-L1, CTLA-4, που παίζουν ρόλο ανασταλτικό στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από τα Τ-λεμφοκύτταρα.<sup>1</sup>

Η ανοσοθεραπεία αναστέλλει τη λειτουργία των ρυθμιστικών σημείων PD-1, PD-L1, CTLA-4, ενισχύοντας τη λειτουργία των Τ-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων κυρίως μέσω της διαδικασίας της απόπτωσης. Σε σχέση με την κλασική χημειοθεραπεία πλεονεκτεί λόγω του ότι στοχεύει συγκεκριμένους στόχους-υποδοχείς, οπότε δυνητικά σχετίζεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα υβριδικά κύτταρα μπορούν να κλωνοποιηθούν μεμονωμένα, με κάθε κλώνο να παραγάγει αντισώματα έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου.<sup>2</sup>

### Ενδείξεις χορήγησης ανοσοθεραπείας

Κακοήθειες που μέχρι τώρα έχουν δείξει ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία, είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του νεφρού, της ουροδόχου κύστης, της κεφαλής του τραχήλου, του αίματος και το μελάνωμα. Υπό μελέτη είναι η εφαρμογή της στον γυναικολογικό καρκίνο, το γλοιοβλάτωμα και τον καρκίνο του παγκρέατος.<sup>3</sup>

### Τοξικότητα

Όπως συμβαίνει με αρκετές αντινεοπλασματικές θεραπείες, έτσι και στην περίπτωση της ανοσοθεραπείας, έχει εμφανιστεί τοξικότητα, φλεγμονώδους κλινικής εικόνας με ποικίλες εντοπίσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρονται είναι: (α) δερματίτιδα, (β) διαταραχές στη λειτουργία των ενδοκρινών αδένων, (γ) κολίτιδα, (δ) πνευμονίτιδα, (ε) ηπατοτοξικότητα, (στ) σπανιότερα νευρολογικές τοξικότητες, (ζ) αρθρίτιδα, (η) νεφρική τοξικότητα, (θ) καρδιακή, αιματολογική και τέλος (ι) οφθαλμική τοξικότητα. Σε περιπτώσεις συν-χορήγησης ανοσοθεραπευτικών παραγόντων (CTLA4 και PD-1/PD-L1) το ποσοστό τοξικότητας αυξάνει αρκετά, έως και 95%, εκ των οποίων το 55% αναφέρεται σε τοξικότητα grade 3 ή/και μεγαλύτερη.<sup>3</sup>

### Διαχείριση Πνευμονικής Τοξικότητας

Μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και σε αρκετές περιπτώσεις απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, είναι η πνευμονίτιδα. Εμφανίζεται κυρίως από τη χορήγηση anti-PD-L1/anti-PD1 και σπανιότερα από τη χορήγηση CTLA-4.<sup>4</sup> Αν και το ποσοστό εμφάνισής της είναι σχετικά

χαμηλό (περίπου 5% σε ασθενείς που έχουν λάβει PDL1), αποτελεί μια πολύ σοβαρή τοξικότητα, ειδικότερα για τους ασθενείς με νεοπλασίες πνεύμονα που έχουν ήδη επιβαρυσμένη αναπνευστική λειτουργία. Η κλινική εικόνα της πνευμονίτιδας περιλαμβάνει έντονο πόνο στο στήθος, ξηρό βήχα, δύσπνοια και κόπωση.<sup>5,6</sup> Επειδή συχνά τα προβλήματα από το αναπνευστικό σχετίζονται με την επιδείνωση της νόσου, κάθε αναφερόμενο σύμπτωμα θα πρέπει να αξιολογείται πλήρως με κλινική εξέταση και πιθανόν με παραπομπή του ασθενούς για αξονική τομογραφία.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες σε περιπτώσεις Grade 1 τοξικότητας, προτείνεται η αναβολή-καθυστέρηση της θεραπείας, η παρακολούθηση του ασθενούς και ο βασικός εργαστηριακός – απεικονιστικός έλεγχος με α/α θώρακος, γενική αίματος, CRP και καλλιέργεια πτυέλων. Σε περιπτώσεις Grade 2 τοξικότητας, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χορήγηση πρεθνιζολόνης 1 mg/kg per os και αντιβιοτικής αγωγής εφόσον εξακολουθεί να υπάρχει υποψία λοίμωξης, συμπληρώνοντας τον απεικονιστικό έλεγχο με βρογχοσκόπηση και βιοψία. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι στις υπόλοιπες grade 2 τοξικότητες από ανοσοθεραπεία προτείνεται υποστηρικτική και μη παρεμβατική τακτική. Σε περίπτωση που η εικόνα του ασθενούς επιδεινωθεί ή σε περίπτωση Grade 3-4 τοξικότητας, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την άμεση εισαγωγή στο νοσοκομείο, με σκοπό την ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης, τη συνέχιση της αντιβιοτικής αγωγής και τη χορήγηση οξυγόνου. Η προσθήκη αξονικής τομογραφίας προτείνεται για πιο εκτενή απεικονιστικό έλεγχο. Σε περαιτέρω επιδείνωση της κλινικής εικόνας, προτείνεται η χορήγηση infliximab ή μυκοφαινολάτης αν υπάρχει ηπατική τοξικότητα, ώστε να ανασταλεί η δράση του ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>7,8</sup>

### Συμπεράσματα

Η χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας, αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική, για τον ασθενή, παρέμβαση κατά τη διάρκεια της οποίας ο νοσηλευτής παίζει σημαντικό ρόλο. Βασική νοσηλευτική παρέμβαση είναι η αναγνώριση τοξικοτήτων και ανεπιθύμητων ενεργειών και η ορθή διαχείρισή τους. Για τον λόγο αυτόν απαιτείται εκπαίδευση και ενημέρωση του νοσηλευτικού προσωπικού, ώστε αυτές οι «νέες» θεραπείες που σταδιακά μέσω της χρήσης τους, φανερώνουν το τοξικολογικό προφίλ τους, να μπορούν να αντιμετωπίζονται σωστά και σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων από το νοσηλευτικό προσωπικό, μπορεί να οδηγήσει στην επιτυχή αντιμετώπιση των πρώ-

ιμων σταδίων τοξικότητας, μειώνοντας τον αριθμό των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Η πνευμονική τοξικότητα ως μια σοβαρή και πιθανόν απειλητική για τον ασθενή τοξικότητα, θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα στην νοσηλευτική φροντίδα και αυτό εξασφαλίζεται μόνο μέσα από τη γνώση και την εξειδίκευση. Τα επόμενα χρόνια λόγω της συγχρόνησης χημειοθεραπευτικών ουσιών με ανοσοθεραπεία καθώς και της συγχρόνησης ανοσοθε-

ραπευτικών ουσιών, η τοξικότητα θα αυξάνει και θα αλλάζει ποιοτικά χαρακτηριστικά. Οι νοσηλευτές οφείλουν να αξιολογούν τους ογκολογικούς ασθενείς προσεκτικά και να καταγράφουν οτιδήποτε διαφοροποιεί την κλινική τους εικόνα. Πάντα ήταν πρόκληση η φροντίδα ασθενών με καρκίνο και θα είναι πιο έντονη όσο η αντιμετώπιση του καρκίνου οδηγείται σε εξατομικευμένες και στοχεύουσες θεραπείες.

## ABSTRACT

### Treating Immune Related Pneumonitis

Dimitrios Papageorgiou,<sup>1</sup> Rafaella Karageorgou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>RN, MSc, PhD Head Nurse Oncology Department Euroclinic Athens, Athens,

<sup>2</sup>RN, MSc, Research Nurse, Oncology Department University Hospital of Larisa, Larisa, Greece

**Abstract:** Immunotherapy inhibits the PD-1, PD-L1, CTLA-4 checkpoints, enhancing the function of T-lymphocytes, resulting in the destruction of cancer cells, mainly through the pathway of apoptosis. As with several anticancer regimens, as in the case of immunotherapy, there has been a toxic, inflammatory clinical situation. One of the side effects and in several cases life-threatening patients is pneumonitis, which should be a priority in nursing care. This is why nurses must be well trained and informed so they can properly evaluate the patient and intervene following the international clinical practice guidelines.

**Key-words:** Immunotherapy, Cancer, Pneumonitis.

✉ **Corresponding Author:** Dimitrios Papageorgiou, 2 Skoufa street, GR-122 43 Egaleo, Athens, Greece, Tel: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242, e-mail: dimpapa75@yahoo.gr

## Βιβλιογραφία

1. Αναστασοπούλου Ε. Ανοσοθεραπεία καρκίνου: ανοσολογικές παράμετροι ως βιολογικοί δείκτες ανταπόκρισης ασθενών με καρκίνο. *Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών* 2016 (διαθέσιμο online)
2. Κιάκου Μ, Τόλια Μ, Τσουκαλάς Ν. Ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Μια διαφορετική προσέγγιση στη θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2015, 32:461–466
3. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017, 28(Suppl 4):i119–i142
4. Nishimo M, Holl LM, Hodi FS et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015, 373: 288–290
5. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al. Activity and safety of nivolumab, and anti-PD- immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015, 16:257–265
6. Topalin SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012, 366:2443–2454
7. Champiast S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016, 27:559–574
8. Postow MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015, 25:76–83