

# Κολίτιδα οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία

Γεώργιος Τσαγκάνης<sup>1</sup>, Δημήτριος Παπαγεωργίου<sup>2</sup>, Ουρανία Γκοβίνα<sup>3</sup>,  
Ιωάννης Καλεμικεράκης<sup>4</sup>

## Immunotherapy related colitis

Abstract at the end of the article

<sup>1</sup>Νοσηλεύτης Π.Ε, MSc, Ευρωκλινική  
Αθηνών

<sup>2</sup>Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα  
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο  
Πελοποννήσου

<sup>3</sup>Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,  
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

<sup>4</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα  
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής  
Αττικής

Υποβλήθηκε: 20/07/2024  
Επανυποβλήθηκε: 19/11/2024  
Εγκρίθηκε: 22/01/2025

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Γεώργιος Τσαγκάνης  
τηλ.: (+30) 6985989347  
e-mail: giorgos.tsaganis@gmail.com

**Εισαγωγή:** Οι Αναστολείς Σημείων Ελέγχου (immune checkpoint inhibitors - ICIs) του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσοθεραπεία), αποτελούν έναν από τους πλέον καινοτόμους τρόπους αντιμετώπισης του καρκίνου. Σημαντικοί μοριακοί στόχοι είναι το κυτταροτοξικό αντιγόνο-4 του T-λεμφοκυττάρου, ο υποδοχέας της πρωτεΐνης του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1) και ο συνδέτης (PD-L1). Τα ειδικά αντισώματα έναντι των ανοσολογικών σημείων ελέγχου δρουν, επαναρυθμίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε να στραφεί εναντίον των καρκινικών κυττάρων.

Η ανοσοθεραπεία, πιθανόν λόγω της υπερενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, προκαλεί μια σειρά παρενεργειών με την κολίτιδα να είναι μία από τις συχνότερες. Η σοβαρότητά της εξαρτάται από το είδος της θεραπείας και τη χορηγούμενη δόση. Υψηλότερες δόσεις ipilimumab (CTLA-4) σχετίζονται με αύξηση των πιθανοτήτων για εμφάνιση βαθμού 3 και 4 κολίτιδας.

**Σκοπός:** Η ανάδειξη της συχνότητας εμφάνισης, του βαθμού σοβαρότητας της κολίτιδας οφειλόμενης σε ανοσοθεραπεία και οι επιπτώσεις της στη θεραπεία των ασθενών.

**Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αξιοποιώντας τις βάσεις δεδομένων PubMed και Science Direct. Συμπεριλήφθηκαν 18 πρωτογενείς κλινικές μελέτες, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης.

**Αποτελέσματα:** Η χορήγηση ICIs αποτελούν θεραπευτική επιλογή για τον καρκίνο του πνεύμονα, του νεφρού, του ουροθηλίου και του μελανώματος. Η οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία κολίτιδα είναι η συχνότερα εμφανιζόμενη παρενέργεια, με τα ποσοστά εμφάνισής της να κυμαίνονται από 2,8% έως και 50%. Αναφέρονται περιπτώσεις διακοπής,

αναστολής ή αλλαγής της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλό βαθμό τοξικότητα και θάνατο όταν η τοξικότητα είναι βαθμού 4-5.

**Συμπεράσματα:** Η λήψη ICIs αποτελεί μία συνήθη και ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση πολλών τύπων κακοηθειών. Παρόλο που το όφελος στην επιβίωση των ασθενών είναι σημαντικό, η εμφάνιση παρενεργειών και ειδικότερα κολίτιδας μπορεί να δυσκολέψει τη συνέχιση της θεραπείας, με πιθανή την οριστική διακοπή, ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις θανάτου. Απαραίτητη κρίνεται η έγκαιρη αναγνώριση της κολίτιδας και η ορθή διαχείρισή της, εφαρμόζοντας σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες.

**Λέξεις-ερευρηρίου:** Ανοσοθεραπεία, Κολίτιδα, Αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού, διάρροια, Παρενέργειες σχετικές με την ανοσοθεραπεία.

## Εισαγωγή

Η ανοσοθεραπεία (αναστολείς σημείων του ανοσοποιητικού - Immune Checkpoint Inhibitors – ICIs) αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε πολλούς τύπους κακοηθειών, έχοντας οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης και του διαστήματος ελεύθερης νόσου. Ωστόσο, η χορήγηση των ICIs έχει συνδεθεί με πλήθος παρενεργειών, μεταξύ των οποίων είναι η κολίτιδα.<sup>1</sup>

Σχεδόν ένας στους τρεις ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ICIs και πιο συγκεκριμένα όσοι λαμβάνουν αναστολείς των CTL-4, αντιμετωπίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα. Η επίπτωση της κολίτιδας φαίνεται να αυξάνεται με τη λήψη CTL-4 αναστολέων συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς PD-1 / PDL-1.<sup>2</sup> Η αναφερόμενη τοξικότητα είναι συχνά Grade 3/4,<sup>2</sup> με τη σοβαρότητα και τη συχνότητα εμφάνισής της να αυξάνεται όταν υπάρχει: (α) συγχορήγηση (διπλή ανοσοθεραπεία) δύο διαφορετικών αναστολέων σημείων του ανοσοποιητικού συστήματος (CTL-4+PD-1/PDL-1) και (β) αύξηση της θεραπευτικής δόσης.<sup>2</sup> Η υψηλού βαθμού (Grade 3 / 4) τοξικότητα έχει συσχετιστεί με αρνητικές για τον ασθενή επιπτώσεις, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε οριστική διακοπή χορήγησης των αναστολέων CTL-4 ή και αντικατάστασή τους από αναστολείς των PD-1/PDL-1.<sup>3</sup>

Η κολίτιδα οφειλόμενη στη λήψη ICIs μπορεί να εμφανιστεί από την πρώτη μέρα έναρξης της θεραπείας μέχρι και 6,3 μήνες μετά.<sup>4-6</sup> Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντί CTL - 4 εμφανίζουν μέση περίοδο εμφάνισης κολίτιδας τις 6 με 7 εβδομάδες έως και τους 2 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία, ενώ οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς των PD-1 και PD-L1 μέχρι και 2 χρόνια μετά τη θεραπεία.<sup>7-10</sup>

Η κολίτιδα, μπορεί εμποδίσει τη συνέχιση και την ολο-

κλήρωση της θεραπείας, επηρεάζοντας αναγκαστικά την πρόγνωση και την έκβαση της νόσου.

## Σκοπός

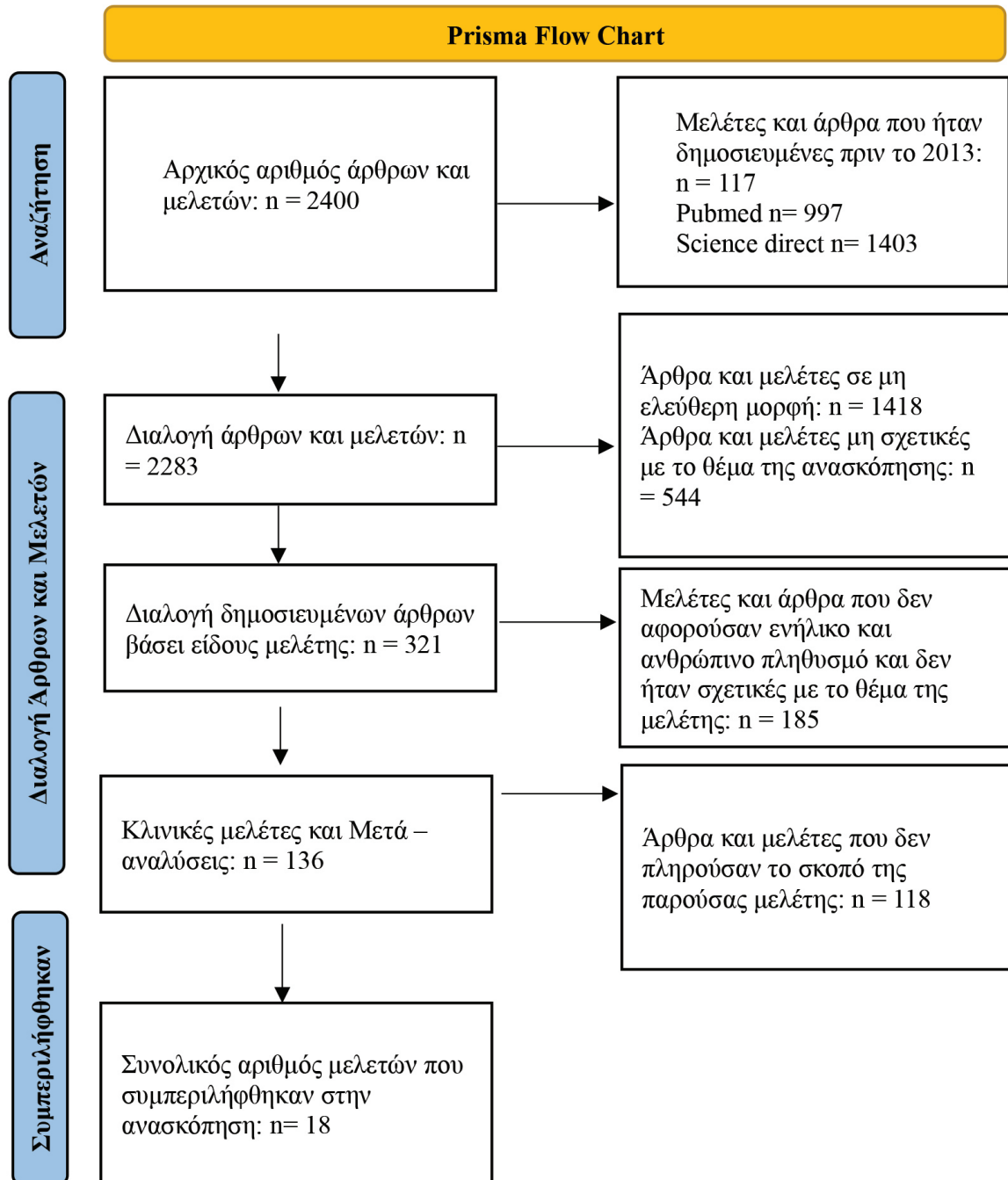
Η παρούσα συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση αποσκοπεί: (α) στην ανάδειξη της συχνότητας εμφάνισης της κολίτιδας και του βαθμού τοξικότητάς της σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICIs) και (β) τις πιθανές επιπτώσεις που μπορεί να έχει στη θεραπεία. Παράλληλα θα γίνει παρουσίαση του ορθού τρόπου διαχείρισής της.

## Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αξιοποιώντας τη βάση δεδομένων PubMed και Science Direct. Συμπεριλήφθηκαν άρθρα που ήταν δημοσιευμένα (1) στην αγγλική γλώσσα, (2) αφορούσαν ενήλικο πληθυσμό, (3) ήταν δημοσιευμένα στο χρονικό διάστημα 01/01/2013 – 31/05/2024, (4) αποτελούσαν πρωτότυπες ερευνητικές κλινικές μελέτες και μεταanalύσεις, (5) συμπεριλάμβαναν ασθενείς που είχαν λάβει μόνο ανοσοθεραπεία και (6) υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση στο πλήρες κείμενο.

Η συστηματική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια PRISMA, χρησιμοποιώντας τους συντελεστές Boole Και / Όχι / Η (And / Not / Or) καθώς και τους όρους αναζήτησης immune related adverse events, Colitis, immune checkpoint inhibitors, immune mediated colitis, diarrhea (Εικόνα 1).

Άρθρα και μελέτες που περιλάμβαναν συνδυαστική θεραπεία με άλλου είδους θεραπεία (χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία), δεν αποτελούσαν πρωτογενείς μελέτες ή αφορούσαν ανήλικο πληθυσμό δεν συμπεριλή-



**Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής**

φθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

### Αποτελέσματα

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 18 κλινικές και αναδρομικές μελέτες, οι οποίες αφορούσαν 5.633 ασθενείς με καρκίνο και συγκεκριμένα με καρκίνο του πνεύμονα, μελάνωμα και καρκίνο του νεφρού.<sup>11-28</sup> Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης συγκεντρώνονται και συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Η κολίτιδα οφειλόμενη στους ICIs φάνηκε να καταγράφεται τόσο σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία, όσο και σε ασθενείς που λάμβαναν διπλή ανοσοθεραπεία. Στη μελέτη των Larkin et al, η χορήγηση ανοσοθεραπείας μόνο με αντί PD - L1 (Nivolumab) σε ασθενείς με μελάνωμα, συνδέθηκε με χαμηλά ποσοστά εμφάνισης κολίτιδας.<sup>12</sup> Αντικρουόμενα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη των Owe et al., καθώς η χορήγηση αναστολέων PD-L1 σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα συνδέθηκε με υψηλά ποσοστά κολίτιδας βαθμού τοξικότητας 3 και 4.<sup>19</sup> Η χορήγηση μονοθεραπείας με Nivolumab στον καρκίνο του πνεύμονα, συνδέθηκε με βαθμό κολίτιδας 1 έως 4.<sup>20,23,24</sup> Στην έρευνα των Noronha et al., ο βαθμός τοξικότητας της κολίτιδας δεν επηρέασε τη συνέχιση της θεραπείας. Αντίθετα, στην έρευνα των Tournoy et al, οι ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία τους.<sup>23,24</sup> Αυξημένα ποσοστά κολίτιδας καταγράφηκαν εξίσου σε ασθενείς σταδίου νόσου III και IV, που έλαβαν κατά κύριο λόγο θεραπεία μόνο με Nivolumab.<sup>22</sup> Ο συχνότερος βαθμός τοξικότητας ήταν 3-4, με την ορθή αντιμετώπισή της να αφορά τη λήψη γλυκοκορτικοστεροειδών.<sup>22</sup>

Επιπλέον, στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου η λήψη μονοθεραπείας με Nivolumab, συνδέθηκε με βαθμό κολίτιδας που κυμαινόταν από 1 έως 3, χωρίς να επηρεάζονταν η ολοκλήρωση της θεραπείας.<sup>24</sup> Κολίτιδα βαθμού 3 και 4 σε ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Cemiplimab, οδήγησε σε διακοπή και μη ολοκλήρωση της θεραπείας.<sup>29</sup> Στην έρευνα των Noronha et al, οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του νεφρού που έλαβαν θεραπεία με Pembrolizumab, εμφάνισαν πιο συχνά κολίτιδα.<sup>24</sup> Αναφορικά με τη λήψη θεραπείας αντί CTL-4 (Ipilimumab), στις έρευνες των Larkin et al και Weingarden et al, η εμφάνιση κολίτιδας βαθμού 3 και 4 αποτέλεσε την κύρια αιτία οριστικής διακοπής της θεραπείας και ταυτόχρονα αιτία θανάτου.<sup>12,15</sup>

Μία ακόμα διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή για το μελάνωμα, τον καρκίνο του πνεύμονα και τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του νεφρού, αποτελεί ο

συνδυασμός Nivolumab και Ipilimumab (αντί CTL-4).<sup>12,15,21,25,26,27,28</sup> Η διπλή ανοσοθεραπεία στο μελάνωμα, αύξησε τα ποσοστά επεισοδίων κολίτιδας.<sup>11,12,15,18</sup> Ο συνθέςτερος βαθμός κολίτιδας ήταν βαθμού 2 έως 5, αποτελώντας την πιο συχνή αιτία οριστικής διακοπής της θεραπείας και ταυτόχρονα πιθανή αιτία θανάτου.<sup>11,12,15,18</sup> Συχνή εμφάνιση της κολίτιδας από τη λήψη Nivolumab και Ipilimumab καταγράφηκε στη μελέτη των Ready et al.<sup>21</sup> Ο συχνότερος βαθμός τοξικότητας ήταν βαθμού 3-4, τόσο στους ασθενείς που παρουσίαζαν καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία, αρνητικούς για HIV και χωρίς ενεργές ή μη θεραπεύσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις, όσο και στους ασθενείς που παρουσίαζαν είτε ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, είτε νεφρική, ηπατική δυσλειτουργία ή θετική HIV νόσο.<sup>21</sup> Οι ασθενείς με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις στην ίδια μελέτη, φάνηκε να καταγράφουν τα υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας από την κολίτιδα.<sup>21</sup> Ο συνδυασμός θεραπείας στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του νεφρού συνδέθηκε με βαθμό κολίτιδας 2 έως 4 στις μελέτες των Yin et al και George et al., χωρίς να επηρεάζεται η συνέχιση της θεραπείας ή να προκαλείται θάνατος.<sup>27,29</sup> Αντιθέτως, η παρουσία κολίτιδας βαθμού 3-5 σε ασθενείς που έλαβαν διπλή ανοσοθεραπεία με Nivolumab και Ipilimumab, οδήγησε του ασθενείς στην αναζήτηση νοσοκομειακής περίθαλψης, ενώ σε συγκεκριμένες περιπτώσεις αποτέλεσε την κύρια αιτία διακοπής της θεραπείας.<sup>25,26,28</sup>

### Διαχείριση της οφειλόμενης στην ανοσοθεραπεία κολίτιδας

Ο προτεινόμενος τρόπος διαχείρισης και αντιμετώπισης της κολίτιδας οφειλόμενης στην ανοσοθεραπεία φαίνεται να είναι η χορήγηση κορτικοστεροειδών, γλυκοκορτικοειδών φαρμάκων και μονοκλωνικών αντισωμάτων.<sup>14,18,20,22,25-28</sup> Ενδεικτική επιλογή γλυκοκορτικοειδών αποτελεί η πρενιζολόνη. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με πρενιζολόνη στα 0,5 ή 1 mg/kg,<sup>20</sup> ενώ στις μελέτες των George et al, Tykodi et al, Nizam et al, οι ασθενείς έλαβαν το ελάχιστο 40 mg πρενιζολόνης.<sup>25,26,27</sup> Σε κάθε περίπτωση, η χορήγηση κορτικοειδών και γλυκοκορτικοειδών για την αντιμετώπιση της κολίτιδας, βοήθησε στην ολοκλήρωση της θεραπείας, προσφέροντας έτσι σημαντικά οφέλη στην πρόγνωση των ασθενών (αύξηση των ποσοστών επιβίωσης).<sup>14,18,20,22,25-28</sup>

### Συζήτηση

Στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, του νεφρού, του ουροθηλίου και του μελανώματος, η χορή-

Πίνακας 1: Συγκεντρωτικός πίνακας παρουσίασης αποτελεσμάτων συστηματικής ανασκόπησης

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΔΕΙΓΜΑ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Nizam et al., 2024	Αναδρομική Μελέτη	200 ασθενείς με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο	Συμπεριλήφθηκαν 16 ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος ( αντί PD-1/ PD-L1 )	Η πλειοψηφία των ασθενών που αντιμετώπισε σοβαρές παρενέργειες με επακόλουθο την οριστική διακοπή λήψης θεραπείας είχαν λάβει Pembrolizumab. Ένας ασθενής διαγνώστηκε με κολίτιδα υψηλής βαρύτητας και απαιτήθηκε οριστική διακοπή θεραπείας. Επιπλέον, δύο (2) ασθενείς οι οποίοι ξανά υποβλήθηκαν σε θεραπεία μετά την πρώτη εμφάνιση τοξικότητας, επανεμφάνισαν ή διαγνώστηκαν για πρώτη φορά με βαθμού 2 κολίτιδα κρίνοντας αναγκαία τη νοσηλεία τους σε νοσοκομείο. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με πρεδνιζολόνη στα 50mg ανά ημέρα
Shatila et al., 2023, Τέξας Αμερικής	Αναδρομική Μελέτη	116 ασθενείς με διαγνωσμένο μελάνωμα, καρκίνο του πνεύμονα και καρκίνο του ουρογεννητικού συστήματος	Ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με αναστολείς των PD-1/ PDL-1 και CTL-4 ή συνδυαστική θεραπεία και εμφάνισαν διάρροια και κολίτιδα οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία	Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των PD-1/ PD-L1 υποδοχέων ή συνδυαστική θεραπεία. Χαμηλότερου βαθμού τοξικότητα παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έγινε χορήγηση αντιδιαρροϊκής αγωγής για την αντιμετώπιση της κολίτιδας σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στεροειδή ή συνδυασμό τους με Infliximab και Vedolizumab. Υψηλά ποσοστά τοξικότητας με βαθμό 3 και 4 κολίτιδα προέκυψαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στεροειδή ή συνδυασμό τους με Infliximab και Vedolizumab. Τέλος, η παρουσία κολίτιδας, η λήψη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα καθώς και η βραχυπρόθεσμη χρήση στεροειδών συνδέθηκαν με χαμηλότερα ποσοστά προόδου νόσου
Ready et al., 2023, Ισπανία	Μελέτη Κοόρτης	589 ασθενείς με υποτροπιάζον ΜΜΚΠ	Η πρώτη ομάδα ασθενών (κοόρτη 1) συμπεριλάμβανε ασθενείς με σκορ στην κλίμακα ECOG 0-1, καλή νεφρική και ηπατική λειτουργία, αρνητικούς για HIV και χωρίς ενεργές ή μη θεραπεύσιμες εγκεφαλικές μεταστάσεις.	Και στις δύο ομάδες ασθενών, Κοόρτη A και A1, η ανάπτυξη κολίτιδας οφειλόμενης στην ανοσοθεραπεία αποτέλεσε μία από τις συχνότερες παρενέργειες. Στην κοόρτη A 19 ασθενείς διαγνώστηκαν με κολίτιδα εκ των οποίων οι 8 παρουσίασαν βαθμού 3-4 τοξικότητα. Στην κοόρτη A1, η κολίτιδα αποτέλεσε εξίσου μία από τις πιο συχνές παρενέργειες που καταγράφηκαν.



## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

Κολίτιδα και ανοσοθεραπεία

			Αντίθετα, στην κούρτη A1, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ECOG σκορ 2 ή ECOG σκορ 0-1 και παρουσίαζαν είτε ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις είτε νεφρική, ηπατική δυσλειτουργία ή θετική HIV νόσο. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Nivolumab και Ipilimumab	Συνολικά, σε όλες τις υποκατηγορίες ασθενών καταγράφηκαν 20 περιπτώσεις κολίτιδας εκ των οποίων 7 αφορούσαν τοξικότητα βαθμού 3-4. Υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που είχαν ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις.
Guezour et al., 2022, Γαλλία	Αναδρομική Μελέτη	201 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ	Ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου III και IV που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab ή συνδυασμό των ανωτέρω με χαμηλή ή υψηλή έκφραση PD-L1	Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε μονοθεραπεία με Nivolumab (138 ασθενείς), ενώ 51 ασθενείς μονοθεραπεία με Pembrolizumab. Βαθμού 3-4 κολίτιδα προέκυψε σε 8 ασθενείς. Για τη διαχείριση του βαθμού τοξικότητας από την κολίτιδα οι ασθενείς έλαβαν είτε από του στόματος, είτε συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή. Καλύτερη συνολική επιβίωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς που είχαν υψηλότερου βαθμού τοξικότητα (Βαθμού 3-4), με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών να αυξάνει εξίσου τα ποσοστά αυτά.
Tykodi et al., 2022, Η.Π.Α	Μη τυχαιοποιημένη μελέτη κούρτης	52 ασθενείς με καρκίνο νεφρού	Ασθενείς με ιστορικό μη θεραπεύσιμου και τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου νεφρού με κλίμακα KARNOFSKI $\geq 70$ έλαβαν συνδυαστική θεραπεία Nivolumab και Ipilimumab κάθε 3 βδομάδες και έπειτα μονοθεραπεία με Nivolumab κάθε 4 βδομάδες	Η διάρροια και κολίτιδα αποτέλεσαν τη δεύτερη πιο συχνή παρενέργεια εξαιτίας της θεραπείας. 7 περιπτώσεις κολίτιδας καταγράφηκαν, εκ των οποίων οι 4 αφορούσαν τοξικότητα βαθμού 3-4. Η πλειοψηφία των ασθενών με τοξικότητα βαθμού 3-4 έλαβαν θεραπεία με δόση $\geq 40\text{mg}$ πρεδνιζολόνης για τη διαχείριση της. Επίσης, τοξικότητα βαθμού 3-4 διάρροια αποτέλεσε το συχνότερο αίτιο διακοπής λήψης θεραπειάς
Weingarden et al., 2022, Η.Π.Α	Αναδρομική μελέτη	128 ασθενείς διαγνωσμένοι με μελάνωμα, ΜΜΚΠ, καρκίνο του νεφρού, κεφαλής και τραχήλου και σάρκωμα	64 ασθενείς με κολίτιδα οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία, που είχαν λάβει θεραπεία με Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab /Avelumab/ Durvalumab.	Μεγαλύτερη επίπτωση της κολίτιδας παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μελάνωμα και καρκίνο του νεφρού, καθώς και σε αυτούς που έλαβαν θεραπεία με Ipilimumab και Nivolumab ή με Ipilimumab ως μονοθεραπεία. Καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που ανέπτυξαν κολίτιδα οφειλόμενη στους ICIs, με τη μέση επιβίωση να ανέρχεται στους 24,3 έναντι 17,7 μήνες.

George et al., 2022, Η.Π.Α	Κλινική Μελέτη φάσης IIIb / IV	106 ασθενείς με αθεράπευτο καρκίνο νεφρού	Ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του νεφρού που έλαβαν συνδυασμό θεραπειών με Nivolumab και Ipilimumab για 4 εβδομάδες και εν συνεχεία μονοθεραπεία με Nivolumab	Η κολίτιδα οφειλόμενη στη θεραπεία ήταν η τρίτη συχνότερη παρενέργεια που καταγράφηκε στους ασθενείς. Συνολικά καταγράφηκαν 15 περιπτώσεις κολίτιδας, με τις 8 να αφορούν βαθμού τοξικότητας 3–4. Η λήψη θεραπείας δεν επηρεάστηκε από την παρουσία της κολίτιδας και οι ασθενείς έλαβαν το ελάχιστο 40mg πρεδνιζολόνης για 3 βδομάδες.
Yin et al., 2022, Τέξας Αμερικής	Αναδρομική Μελέτη	176 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο νεφρού που έλαβαν ανοσοθεραπεία	Οι ασθενείς έλαβαν συνδυαστική ανοσοθεραπεία με Nivolumab και Ipilimumab	Η μέση διάρκεια εμφάνισης κολίτιδας οφειλόμενης στην ανοσοθεραπεία ήταν οι 3 μήνες. Από τους 16 ασθενείς που διαγνώστηκαν με κολίτιδα, οι 9 αντιμετώπισαν βαθμού 2 τοξικότητα, ενώ οι 7 βαθμού 3 τοξικότητα. Ασθενείς με βαθμό 3 τοξικότητα έχρηζαν νοσοκομειακής περίθαλψης. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με στεροειδή και ινφλιξimάμη, χωρίς να καταγραφούν θάνατοι.
Noronha et al., 2021, Ινδία	Αναδρομική Μελέτη	155 ασθενείς διαγνωσμένοι με μεταστατικό καρκίνο του πνεύμονα, νεφρού, ουροθηλίου και υποτροπιάζοντα καρκίνο κεφαλής – τραχήλου	Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοσοθεραπεία λαμβάνοντας Nivolumab, Pembrolizumab ή συνδυασμό των ανωτέρω	Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν διαγνωσμένοι με καρκίνο κεφαλής – τραχήλου και καρκίνο του πνεύμονα και έλαβαν Nivolumab. Βαθμού 1 κολίτιδα εμφανίστηκε σε 2 ασθενείς, Βαθμού 2 σε 1 ασθενή και βαθμού 3 σε 2 ασθενείς, χωρίς να επηρεάζει την ολοκλήρωση της θεραπείας τους.
Stratigos et al., 2021, Καναδάς, Η.Π.Α, Ευρώπη	Κλινική μελέτη, Φάσης 2	84 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	Ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα υποβλήθηκαν σε ανοσοθεραπεία με Cemiplimab ως μονοθεραπεία	Από τους 84 ασθενείς οι 9 παρουσίασαν τοξικότητα βαθμού 3–4. Συνολικά 4 ασθενείς παρουσίασαν κολίτιδα με βαθμό τοξικότητας 3 διακόπτοντας έτσι τη συνέχεια λήψης θεραπείας
Owen et al., 2021, Αυστραλία	Αναδρομική Μελέτη	118 ασθενείς διαγνωσμένοι με μελάνωμα	Ασθενείς που είχαν λάβει ανοσοθεραπεία με αναστολείς των PD – 1 και CTL -4, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και ως συνδυαστική θεραπεία και παρουσίασαν οποιαδήποτε τοξικότητα οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία μετά από έναν χρόνο από την τελευταία θεραπεία	Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς των PD -1 με μεταστατική νόσο παρουσίασαν τα υψηλότερα ποσοστά παρενεργειών. Στις απώτερες παρενέργειες, 31 ασθενείς ανέπτυξαν κολίτιδα εξαιτίας της ανοσοθεραπείας, εκ των οποίων οι 18 εμφάνισαν τοξικότητα βαθμού 3 ή υψηλότερη. Τέλος, 29 ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν θεραπεία με κορτικοστεροειδή και επιπλέον 13 ασθενείς χρειάστηκε να λάβουν περαιτέρω ανοσοκατασταλτική αγωγή

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - SYSTEMATIC REVIEW

### Κολίτιδα και ανοσοθεραπεία

Pires Da Silva et al., 2021, Αυστραλία	Αναδρομική Μελέτη και Μελέτη Κοόρτης	355 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα	Ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα σταδίου III και IV που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Ipilimumab και PD-1 και παρουσίασαν υποτροπή νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν εκ νέου σε θεραπεία με Ipilimumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Nivolumab ή Pembrolizumab	Οι ασθενείς που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας βαθμού 1-2. Υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας βαθμού 3-5 παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Ipilimumab. Ένας θάνατος καταγράφηκε σε ασθενή με τοξικότητα βαθμού 3-5.
Schadendorf et al., 2019, Γερμανία	Πολυκεντρική Κλινική μελέτη	1008 ασθενείς με μελάνωμα	Ασθενείς με μελάνωμα σταδίου III και IV με πρόοδο νόσου ή υποτροπή νόσου αφού είχαν λάβει ήδη θεραπεία με αναστολείς των CTL-4 και είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις.	Συνολικά 10 ασθενείς διαγνώστηκαν με κολίτιδα οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία. Τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που είχαν ECOG σκορ ίσο με 2, με βαθμό τοξικότητας 3-4. Οποιαδήποτε βαθμού τοξικότητα παρατηρήθηκε και στους ασθενείς που είχαν λάβει Ipilimumab και είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς που είχαν ήδη λάβει ipilimumab και εμφάνισαν βαθμού 3-4 κολίτιδας, φάνηκε να είχαν καλύτερη μέση επιβίωση που ανερχόταν στους 21,5 μήνες.
Pollack et al., 2018, Η.Π.Α	Αναδρομική Μελέτη	80 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα	Ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα που είχαν λάβει συνδυαστική θεραπεία με αντί PD – 1 και Ipilimumab και στη συνέχεια τουλάχιστον μία δόση μονοθεραπείας με αντί PD-1 ( Nivolumab ή Pembrolizumab)	Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε συνδυαστική θεραπεία με Ipilimumab και Nivolumab. Η κολίτιδα ήταν η συχνότερη παρενέργεια που οδήγησε στη διακοπή της θεραπείας με τον συχνότερο βαθμό τοξικότητας μεταξύ 2 και 3. Οι ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετα θεραπεία με πρεδνιζολόνη στα 1 ή 0,5 mg/kg. Η επανέναρξη θεραπείας μόνο με αναστολείς των PD-1 περιορίσει την πιθανότητα επανεμφάνισης κολίτιδας στους ασθενείς.
Tournoy et al., 2018, Γαλλία	Αναδρομική Μελέτη	267 ασθενείς με πλακώδες και μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (ΜΜΚΠ)	Ασθενείς με διαγνωσμένο πλακώδες ή μη ΜΜΚΠ σταδίου IIIA/B --IV που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατινίνα και ανοσοθεραπεία με Nivolumab	Συνολικά σε 11 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Nivolumab παρουσιάστηκε βαθμού 3 και 4 τοξικότητα από κολίτιδα, η οποία είχε επίπτωση στη συνέχιση της θεραπείας



Antonia et al., 2016, Η.Π.Α	Μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	102 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ	Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Durvalumab και Tremelimumab κάθε 4 εβδομάδες	Η πλειοψηφία των ασθενών είχε ECOG κλίμακα σκορ ίση με 1 και η καλύτερα ανεκτή δόση φαρμάκων ήταν τα 10–20mg/kg Durvalumab κάθε 2 ή 4 εβδομάδες και 3mg/kg Tremelimumab. Στην ανεκτή δόση, η κολίτιδα αποτέλεσε τη συχνότερη παρενέργεια με βαθμό τοξικότητας 3, Οι ασθενείς με κολίτιδα έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή χωρίς να οδηγηθούν σε οριστική διακοπή θεραπειάς τους.
Eggermont et al., 2015, Διακρατική	Διπλά – Τυφλή Τυχαιοποιημένη Μελέτη	951 ασθενείς με επιβεβαιωμένο μεταστατικό μελάνωμα και λεμφαδενικές μεταστάσεις	Ασθενείς με σταδίου IIIA, IIIB, IIIC μελάνωμα χειρουργικά εξαιρέσιμο 12 μήνες πριν την τυχαιοποίηση, εκ των οποίων οι 475 έλαβαν Ipilimumab	Από τους 471 ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία, οι 245 σταμάτησαν τη θεραπεία εξαιτίας σοβαρής τοξικότητας. Συνολικά 2 ασθενείς παρουσίασαν βαθμού 3 και 4 κολίτιδα και 46 ασθενείς βαθμού 3 διάρροια. Συνολικά, 5 ασθενείς κατέληξαν λόγω σοβαρού βαθμού τοξικότητας, με την κολίτιδα να αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου.
Larkin et al., 2015, Λονδίνο	Διπλά τυφλά τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	945 ασθενείς με ανεγχείρητο μελάνωμα	Ασθενείς διαγνωσμένοι με ανεγχείρητο μελάνωμα σταδίου III και IV που έλαβαν μονοθεραπεία με Nivolumab, Ipilimumab ή συνδυαστική θεραπεία	Στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με Nivolumab προέκυψαν 4 περιπτώσεις κολίτιδας εκ των οποίων οι 2 αφορούσαν βαθμού 3 και 4. Αντίθετα, 37 ασθενείς που έλαβαν Nivolumab και Ipilimumab παρουσίασαν κολίτιδα οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία, εκ των οποίων 24 παρουσίασαν βαθμού τοξικότητας 3 και 4. Στους ασθενείς που έλαβαν μόνο Ipilimumab εμφανίστηκαν συνολικά 36 περιπτώσεις κολίτιδας, εκ των οποίων οι 27 ήταν βαθμού 3 και 4. Οποιοδήποτε βαθμού τοξικότητα σχετικά με την εμφάνιση κολίτιδας οδήγησε τους ασθενείς σε διακοπή θεραπείας.

γηση αναστολέων PD–1/PD–L1 και CTL–4 αποτελεί μία σημαντική διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή. Ωστόσο, οι παρενέργειες από τη χορήγησή τους θεωρούνται σοβαρές και επικίνδυνες, με την εμφάνιση της κολίτιδας να αποτελεί μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες.<sup>11-29</sup>

Η λήψη αναστολέων PD–L1 στη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος, όπως επίσης η συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς των PD–L1 και CTL–4 ή η μονοθεραπεία με αντί–CTL–4, φάνηκε να αυξάνουν τα ποσοστά περιπτώσεων κολίτιδας οδηγώντας σε οριστική διακοπή της θεραπείας.<sup>12,13,15,18</sup> Όπως φαίνεται και από άλλες με-

λέτες, η χορήγηση μονοθεραπείας με Ipilimumab αποτελούσε έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κολίτιδας συγκριτικά με τη χορήγηση Pembrolizumab.<sup>30</sup> Επίσης, φάνηκε πως σε ασθενείς με μελάνωμα που έλαβαν Ipilimumab ή Pembrolizumab, βαθμό τοξικότητας 3 και 4 παρουσίαζε το 10–15% των ασθενών.<sup>31</sup> Συμπληρωματικά, η χορήγηση θεραπείας με αναστολείς των PD–1 σε ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα και διαγνωσμένη αυτοάνοση νόσο (συμπεριλαμβανομένης και της κολίτιδας), όπως φάνηκε μέσα από αναδρομικές μελέτες, έχει συνδεθεί με έως και 32% ανταπόκριση στη

θεραπεία.<sup>32</sup>

Στον καρκίνο του πνεύμονα, η χορήγηση μονοθεραπείας ή διπλής ανοσοθεραπείας, συνδέθηκε με υψηλά ποσοστά επίπτωσης κολίτιδας, υψηλού και σοβαρού, σε μερικές περιπτώσεις, βαθμού τοξικότητας 3–4.<sup>14,20-24</sup> Με τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας παρατηρήθηκε πως η κλινική ανταπόκριση των ασθενών σηματοδοτούσε τις περισσότερες φορές αυξημένη κινητοποίηση και ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του καρκίνου.<sup>33</sup> Όπως φάνηκε στη μελέτη των Weingarden et al και των Schandendorf et al, η μέση επιβίωση των ασθενών που εμφάνισαν κολίτιδα ήταν υψηλότερη και ανερχόταν στους 24,3 και 21,5 μήνες αντίστοιχα.<sup>15,17</sup> Ειδικά σε ασθενείς με διαγνωσμένη κολίτιδα, η υπερδιέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος πυροδοτούσε περαιτέρω τη φλεγμονώδη αντίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα, γεγονός το οποίο οδηγούσε σε ακόμα πιο ισχυρή ανοσολογική ανταπόκριση, προσφέροντας καλύτερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης.<sup>33</sup>

Μία ακόμα κλινική μελέτη φάσης 3, αυτή των Socinski et al, μελέτησε τον βαθμό οποιασδήποτε τοξικότητας σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας με Atezolizumab (αντί-PD-1) και σε ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.<sup>34</sup> Βρέθηκε πως μόλις το 11% των ασθενών εμφάνισε παρενέργειες βαθμού 3 και 4, ενώ τοξικότητα βαθμού 1 και 2 συνδέθηκε με καλύτερο κλινικό όφελος και καλύτερη μέση συνολική επιβίωση, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.<sup>34</sup>

Συμπληρωματικά, η δράση, η αποτελεσματικότητα και ο βαθμός ανταπόκρισης των ασθενών στην ανοσοθεραπεία, φάνηκε να επηρεάζεται και από το ανθρώπινο μικροβίωμα, το οποίο εμπλέκεται στον μηχανισμό και τη διαδικασία της καρκινογένεσης.<sup>35</sup> Ενδεικτικά, στην κλινική μελέτη των Chaptut et al, η ανάλυση του μικροβιώματος έδειξε πως η παρουσία του βακτηριδίου *Faecalibacterium* συσχετίστηκε με την παρουσία κολίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Ipilimumab.<sup>35</sup>

Σε ασθενείς με καρκίνο του ουροποιητικού συστήματος, φάνηκε πως η κολίτιδα αποτελούσε μία συχνά παρατηρούμενη παρενέργεια έπειτα από τη χορήγηση διπλής ανοσοθεραπείας με Nivolumab και Ipilimumab.<sup>36</sup> Αξίζει να σημειωθεί το γεγονός πως το 94% περίπου των ασθενών παρουσίαζαν διαφόρου βαθμού τοξικότητα, ενώ βαθμού 3 και πάνω, παρουσίαζε το 47%.<sup>36</sup> Αμελητέο δεν θα πρέπει να θεωρείται και το ποσοστό των ασθενών (22%) που οδηγήθηκε σε οριστική διακοπή της θεραπείας με Nivolumab και Ipilimumab, λόγω των παρε-

νεργειών.<sup>36</sup>

Επιπρόσθετος επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση κολίτιδας θα μπορούσε να είναι η τιμή της Βιταμίνης D.<sup>37</sup> Σε ασθενείς που λάμβαναν διπλή ανοσοθεραπεία, η προσθήκη συμπληρώματος Βιταμίνης D από τον πρώτο κύκλο της θεραπείας μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης κολίτιδας, συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν πριν από την έναρξη ή κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας.<sup>37</sup> Παράλληλα, παράγοντες όπως η καυκάσια φυλή και η χρήση φαρμάκων (πχ αναστολείς αντλίας πρωτονίων), έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολίτιδας.<sup>38,39,40</sup>

Η χορήγηση στεροειδών ή μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το infliximab αυξάνουν τη συνολική επιβίωση.<sup>35,36</sup> Προβληματισμό προκαλεί η ανοσοκατασταλτική δράση των κορτικοειδών καθώς θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των ICIs.<sup>39</sup> Αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης κορτικοειδών/μονοκλωνικών αντισωμάτων και της συνολικής επιβίωσης ανέδειξε η κλινική μελέτη για ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα, των Verheijden et al. Η στοχευμένη θεραπεία έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου, (Tumor Necrosis Factor – TNF) σε συνδυασμό με τα στεροειδή, έδωσε χαμηλότερα ποσοστά μέσης επιβίωσης, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο στεροειδή.<sup>40</sup>

### Περιορισμοί

Κατά την πραγματοποίηση της παρούσας συστηματικής βιβλιογραφίας υπήρξαν σημαντικοί περιορισμοί. Στον σχεδιασμό της μελέτης επιλέχθηκαν μόνο 2 βάσεις δεδομένων προς διερεύνηση και αναζήτηση της βιβλιογραφίας, με αποτέλεσμα μελέτες που είναι σε άλλες βάσεις δεδομένων να μην έχουν συμπεριληφθεί. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας στηρίχθηκε στην επιλογή άρθρων που ήταν δημοσιευμένα από το 2013 έως 2024, καθώς σε πολλές μελέτες της τελευταίας 10 ετίας έχουν καταγραφεί παρενέργειες από την ανοσοθεραπεία. Αυτό από την άλλη, μπορεί να οδήγησε στον αποκλεισμό νεότερων δημοσιευμένων μελετών σχετικών με το θέμα και τον σκοπό της παρούσας εργασίας. Ένας ακόμα περιορισμός αφορά τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών. Ειδικότερα, αποκλείστηκαν μελέτες που ήταν δημοσιευμένες σε ξένες γλώσσες πλην της αγγλικής, όπως επίσης και μελέτες που δεν ήταν διαθέσιμες σε ελεύθερη διαδικτυακή μορφή. Ως προς τα επιλεγμένα άρθρα της ανασκόπησης, δεν υπήρχε ομοιογένεια ως προς τα κριτήρια των κλινικών μελετών, καθώς κάποιες από αυτές δεν χρησιμοποιούσαν τη βαθμολογία της κλίμακας ECOG για την αξιολόγηση των ασθενών. Επίσης, μερικές

μελέτες συμπεριέλαβαν διάφορους τύπους καρκίνου στον πληθυσμό της μελέτης τους. Τέλος, απουσίαζαν μελέτες διερεύνησης των ανεπιθύμητων παρενεργειών από την ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και βασικοκυτταρικό καρκίνο.

### Συμπερασματικά

Η λήψη ICIs αποτελεί μία ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία για την αντιμετώπιση πολλών τύπων καρκίνου. Αδιαμφισβήτητα, έχει συμβάλει θετικά στην αύξηση των ποσοστών της συνολικής επιβίωσης και της περιόδου ελεύθερης νόσου. Η κλινική εφαρμογή της ανοσοθεραπείας προκαλεί μια σειρά παρενεργειών. Η τοξικότητα από το γαστρεντερικό σύστημα και ιδίως η

εμφάνιση κολίτιδας αποτελεί μια δυσκολία στην καθημερινή κλινική πρακτική. Υψηλού βαθμού τοξικότητα, μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή αναστολή της θεραπείας ή ακόμα και σε οριστική διακοπή της. Ο αντίκτυπος των επιπλοκών στην καθημερινότητα και τη ζωή των ογκολογικών ασθενών είναι μεγάλος, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα της ζωής. Παράλληλα η πιθανή αναστολή ή και διακοπή της θεραπείας, επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη της νόσου, ουσιαστικά μειώνει τη συνολική επιβίωση. Η παρούσα εργασία αναδεικνύει την ανάγκη για διεπιστημονική συνεργασία, ως προς τη διαχείριση της κολίτιδας, με τους νοσηλευτές να κατέχουν σημαντική θέση στην έγκαιρη, ορθή και εξατομικευμένη αξιολόγηση των συμπτωμάτων.

## ABSTRACT

### Immunotherapy related colitis

Georgios Tsagkanis<sup>1</sup>, Dimitrios Papageorgiou<sup>2</sup>, Ourania Govina<sup>3</sup>, Ioannis Kalemikerakis<sup>4</sup>

<sup>1</sup>RN, MSc, Euroclinic Athens

<sup>2</sup>Assistant Professor, Nursing Department, University of Peloponnese

<sup>3</sup>Professor, Nursing Department, University of West Attica

<sup>4</sup>Associate Professor, Nursing Department, University of West Attica

**Introduction:** Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are one of the most innovative ways to treat cancer. Important molecular targets are cytotoxic T-cell antigen-4, programmed cell death protein receptor (PD-1) and ligand (PD-L1). The specific antibodies against immune checkpoints work by resetting the immune system to turn against cancer cells.

Immunotherapy, probably due to the overactivation of the immune system, causes a series of side effects with colitis being one of the most common. Its severity depends on the type of treatment and the dose administered. Higher doses of ipilimumab (CTLA-4) are associated with an increased risk of developing grade 3 and 4 colitis.

**Aim:** To highlight the incidence, the degree of intensity of colitis due to immunotherapy and its impact on the treatment of patients.

**Material and method:** A systematic literature review was carried out, utilizing the PubMed and Science Direct databases. 18 primary clinical studies meeting the criteria of this systematic review were included.

**Results:** The administration of ICIs is a treatment option for lung, kidney, urothelial and melanoma cancer. Immunotherapy-induced colitis is the most common side effect, with incidence rates ranging from 2.8% to 50%. Cases of discontinuation, suspension or change of treatment are reported in patients with a high degree of toxicity and deaths when toxicity is grade 4 - 5.

**Conclusions:** ICIs are widely used for the treatment of many types of malignancies. Although the benefit to patient survival is significant, the occurrence of side effects and in particular colitis may make it difficult to continue treatment, with possible permanent discontinuation, and possibility for death. Early recognition of colitis and its proper management, applying modern guidelines, is essential.

**Key words:** Immunotherapy, Colitis, Immune checkpoint inhibitors, diarrhea, Side effects associated with immunotherapy

✉ **Corresponding Author:** Tsagkanis George, tel.: (+30) 6985989347 e-mail: giorgos.tsaganis@gmail.com

### Βιβλιογραφία

1. Gumusay O and Rugo HS. Immunotherapy toxicity: identification and management. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 192(1): 1–17. doi: 10.1007/s10549-021-06480-5
2. Posto MA. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015; 76-83. Doi: 10.14694/EdBook\_AM.2015.35.76
3. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 36(17):1714-1768. Doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385
4. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, Farshidpour M, Charabaty A, Malhotra N et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis: A Comprehensive Review. *World J Clin Cases* 2019; 7(4):405–18. doi: 10.12998/wjcc.v7.i4.405
5. Hayash Y, Hosoe N, Takabayashi K, Limpas Kamiya KJL, Tsugaru K, Shimozaaki K, et al. Clinical, Endoscopic, and Pathological Characteristics of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Gastroenterocolitis. *Dig Dis Sci* 2021; 66(6):2129–34. doi: 10.1007/s10620-020-06441-w
6. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, Tokito T, Ishii H, Yoshioka S, et al. The Characteristics of Nivolumab-Induced Colitis: An Evaluation of Three Cases and a Literature Review. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1):135. doi: 10.1186/s12876-018-0864-1
7. Hillock NT, Heard S, Kichenadasse G, Hill CL, Andrews J. Infliximab for Ipilimumab-Induced Colitis: A Series of 13 Patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13(5):E284–90. doi: 10.1111/ajco.12651
8. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-Induced Colitis Treated by Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(4):E80–1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.017
9. Wang DY, Mooradian MJ, Kim D, Shah NJ, Fenton SE, Conry RM., et al. Clinical Characterization of Colitis Arising From Anti-PD-1 Based Therapy. *Oncoimmunology* 2019; 8(1):e1524695. doi: 10.1080/2162402X.2018.1524695
10. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of Toxicities From Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4):iv119–42. doi: 10.1093/annonc/mdx225
11. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16, 522–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
13. Owen CN, Bai X, Quah T, Lo SN, Allayous C, Callaghan S et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Annals of Oncology* 2021; 32:917–925. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.204>
14. Shatila M, Ma W, Cui Y, Naz S, Thomas AN, De Toni E et al. Effects of immunosuppressive treatment on patient outcomes after immune checkpoint inhibitor-related gastrointestinal toxicity. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149:7793–7803. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04736-9>
15. Weingarden AR, Gubatan J, Singh S, Balabanis TC, Patel A, Sharma A, Habtezion A. Immune checkpoint inhibitor-mediated colitis is associated with cancer overall survival. *World J Gastroenterol* 2022; 28:5750–5763. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i39.5750>
16. Pires Da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, Weppler AM, Betof Warner A, Patrinely JR et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology* 2021; 22:836–847. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00097-8)
17. Schadendorf D, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C et al. Safety and efficacy of nivolumab in challenging subgroups with advanced melanoma who progressed on or after ipilimumab treatment: A single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172). *European Journal of Cancer* 2019; 121:144–153. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.014>
18. Pollack MH, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl AS et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 250–255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx642>
19. Owen CN, Bai X, Quah T, Lo SN, Allayous C, Callaghan S et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol*. 2021 Jul;32(7):917-925. doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.204. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798657.
20. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE,



- Sanborn RE, Gupta A et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *The Lancet Oncology* 2016; 17:299–308. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00544-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00544-6)
21. Ready NE, Audigier-Valette C, Goldman JW, Felip E, Ciuleanu T-E, Rosario García Campelo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab for metastatic non-small cell lung cancer, including patients with ECOG performance status 2 and other special populations: CheckMate 817. *J Immunother Cancer* 2023; 11:e006127. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006127>
  22. Guezour N, Soussi G, Brosseau S, Abbar B, Naltet C, Vauchier C et al. Grade 3-4 Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Are Correlated with Better Outcome: A Real-Life Observational Study. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 3878. <https://doi.org/10.3390/cancers14163878>
  23. Tournoy KG, Thomeer M, Germonpré P, Derijcke S, De Pauw R, Galdermans D et al. Does nivolumab for progressed metastatic lung cancer fulfill its promises? An efficacy and safety analysis in 20 general hospitals. *Lung Cancer* 2018; 115:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.11.008>
  24. Noronha V, Abraham G, Patil V, Joshi A, Menon N, Mahajan A et al. A real-world data of Immune checkpoint inhibitors in solid tumors from India. *Cancer Med* 2021; 10: 1525–1534. <https://doi.org/10.1002/cam4.3617>
  25. Nizam A, Rader RK, Tzeng A, Wei W, Sheng IY-F, Martin A, et al. Safety and Efficacy Outcomes in Immune Checkpoint Inhibitor-Treated Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Requiring Treatment Interruption or Discontinuation Due to Immune-Related Adverse Events. *Clinical Genitourinary Cancer* 2024; 22:368–379. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.12.007>
  26. Tykodi SS, Gordan LN, Alter RS, Arrowsmith E, Harrison MR, Percent I et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial. *J Immunother Cancer* 2022;10, e003844. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003844>
  27. George DJ, Spigel DR, Gordan LN, Kochuparambil ST, Molina AM, Yorrio J et al. Safety and efficacy of first-line nivolumab plus ipilimumab alternating with nivolumab monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: the non-randomised, open-label, phase IIIb/IV CheckMate 920 trial. *BMJ Open* 2022; 12:e058396. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058396>
  28. Yin J, Elias R, Peng L, Levonyak N, Asokan A, Christie A et al. Chronic Use of Proton Pump Inhibitors Is Associated With an Increased Risk of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis in Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* 2022; 20:260–269. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.01.017>
  29. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22:848–857. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1)
  30. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol* 2017; 28:2377-2385 [PMID: 28945858 DOI: 10.1093/annonc/mdx286]
  31. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372 :2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>
  32. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 368–376.
  33. Abu-Sbeih H, Ali FS, Qiao W et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis as a predictor of survival in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68:553–561. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02303-1>
  34. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Nishio M, Mok TSK, Reck M et al. Pooled Analyses of Immune-Related Adverse Events (IrAEs) and Efficacy from the Phase 3 Trials IMpower130, IMpower132, and IMpower150. *JCO* 202, 39:9002
  35. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C et al. Baseline Gut Microbiota Predicts Clinical Response and Colitis in Metastatic Melanoma Patients Treated With Ipilimumab. *Ann Oncol* 2019; 30(12):2012–2. doi: 10.1093/annonc/mdz224
  36. Escudier B, Tannir NM, McDermott DF et al. CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) V sunitinib (S) for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *Annals of Oncology* 2017; 28:v621–2. DOI:10.1093/annonc/mdx440.029
  37. Grover S, Dougan M, Tyan K, Giobbie-Hurder A, Blum SM, Ishizuka J et al. Vitamin D intake is associated with decreased risk of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Cancer* 2020; 126: 3758-3767 [PMID: 32567084 DOI: 10.1002/cncr.32966]
  38. Soularue E, Lepage P, Colombel JF et al. Enterocolitis



- due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Gut* 2017; 67:2056–67. [PubMed: 30131322]
39. Schadendorf D et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *J Clin Oncol* 2017; 35(34):3807–3814
40. Verheijden RJ, May AM, Blank CU, Aarts MJB, van den Berkmortel FWPJ, van den Eertwegh AJM et al. Association of Anti-TNF with Decreased Survival in Steroid Refractory Ipilimumab and Anti-PD1-Treated Patients in the Dutch Melanoma Treatment Registry. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2268-2274 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3322] 13