

# Ανοσοθεραπεία στον Καρκίνο

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

## Immunotherapy in Cancer

Abstract at the end of the article

<sup>1</sup>RN, MSc, PhD, Προϊστάμενος,  
Ογκολογικής Κλινικής,  
Ευρωκλινική Αθηνών, Αθήνα,  
<sup>2</sup>Νοσηλεύτρια, MSc, Κλινική Νοσηλεύτρια  
Έρευνας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο  
Λάρισας, Λάρισα

Η νεοπλασματική νόσος διαχρονικά αποτελεί πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας, σε επίπεδο έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Θέτοντας τη διάγνωση στον ογκολογικό ασθενή μέσω της λεπτομερούς εξέτασής του, έχουν προταθεί και εγκριθεί πολλοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι, που στόχο έχουν την ίαση, τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής και στο τελικό στάδιο την ανακούφιση. Τα τελευταία έτη έρχεται να προστεθεί η ανοσοθεραπεία ως ένα ακόμα όπλο στη μάχη του καρκίνου, εκτός από τη χειρουργική θεραπεία, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τις στοχεύουσες θεραπείες. Μέσω της ανοσοθεραπείας ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς, καθιστώντας το ικανό να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν πάρει έγκριση και χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως είναι οι: πεμπρολιζουμάμπη, η νιβολουμάμπη και η ιπιλιμουμάμπη. Δυστυχώς, συνοδεύονται από παρενέργειες όπως απώλεια όρεξης, διάρροια, εμέτους, αίσθημα αδιαθεσίας, δερματικό εξάνθημα, κνησμό, αίσθημα κόπωσης και αντίδραση στο σημείο της έγχυσης. Οι νοσηλευτές αξιολογούν τους ασθενείς, παρέχουν ενημέρωση τόσο στους ίδιους όσο και στους φροντιστές τους και παρεμβαίνουν άμεσα σε περίπτωση εμφάνισης επιπλοκών.

**Λέξεις-ερευτηρίου:** Ανοσοθεραπεία, καρκίνος.

## Εισαγωγή

Τα τελευταία είκοσι χρόνια έχει αποδειχθεί πως ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι εξαιρετικά σημαντικός στον έλεγχο και στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Οι πολυετείς έρευνες, έχουν φέρει ήδη θεραπευτικά αποτελέσματα, τα οποία αποτελούν πλέον εγκαθιδρυμένη κλινική πρακτική. Τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι κυτταροκίνες είναι στην πρώτη γραμμή των θεραπευτικών επιλογών, ενώ παράλληλα έχουν προχωρήσει αρκετά και άλλες κλινικές μελέτες που σχετίζονται με μορφές παθητικής και ενεργητικής ανοσοθεραπείας.<sup>1</sup>

Ο καρκίνος, ο οποίος όπως έχει αποδειχθεί είναι και αντιγονικός και ανοσογονικός, μπορεί να αναγνωριστεί από το ανοσοβιολογικό σύστημα, να προκαλέσει

Υποβλήθηκε: 03/09/2018  
Επανυποβλήθηκε: 19/10/2018  
Εγκρίθηκε: 05/11/2018

### Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Δημήτριος Παπαγεωργίου  
Σκουφά 2, 122 43 Αιγάλεω, Αθήνα  
Τηλ: (+30) 6972 903 879, 211-72 08 242  
e-mail: dimpara75@yahoo.gr

ανοσοβιολογική απάντηση, για αυτό και υπόκειται σε ανοσοεπιτήρηση. Η ιδιότητα αυτή του καρκίνου, είναι η βάση της ανοσοθεραπείας, δηλαδή, της χρήσης του ανοσοβιολογικού συστήματος για τον περιορισμό ή την εξάλειψη και τον έλεγχο του καρκίνου.<sup>1</sup>

### Ανοσοθεραπεία

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί το σύνολο των αντιδράσεων του οργανισμού που πραγματοποιούνται ώστε να αντιμετωπίζει την είσοδο ξένων ουσιών, και να επιτηρεί και να απομακρύνει τα κύτταρα που έχουν μεταλλαχθεί. Η ανοσία διακρίνεται σε μη ειδική και ειδική.<sup>2</sup>

Η ανοσοθεραπεία μέσω της ειδικής ανοσίας, χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα, ενεργοποιεί τα Τ-κύτταρα, είτε σε επίπεδο λέμφου, μέσω του μονοπατιού CTL-4, είτε απευθείας στο περιβάλλον του κυττάρου, μέσω των μονοπατιών PDL-1 & 2.

Οι κυριότερες ουσίες που μέχρι τώρα έχουν πάρει έγκριση χορήγησης για συγκεκριμένες κακοήθειες είναι οι εξής:<sup>3-6</sup>

#### A) Πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab)

Η πεμπρολιζουμάμπη ως μονοκλωνικό αντίσωμα, διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Αποτελεί θεραπεία επιλογής για το μελάνωμα που έχει εξαπλωθεί (μεταστατικό) ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά και για τον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η πεμπρολιζουμάμπη προσκολλάται και αποκλείει τον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1), η οποία αδρανοποιεί τα Τ-κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πεμπρολιζουμάμπη, αναστέλλοντας τον υποδοχέα PD-1, εμποδίζει την αδρανοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι την ικανότητά τους να εξοντώνουν τα καρκινικά κύτταρα.<sup>7</sup>

#### B) Νιβολουμάμπη (Nivolumab)

Η νιβολουμάμπη, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (HuMAb) ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4), στοχεύει σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μελανώματος, του μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα και του καρκίνου του νεφρού. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί, επίσης, στη θεραπεία και άλλων μορφών καρκίνων, στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή της με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Ο υποδοχέας PD-1, είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της δραστηριότητας των Τ-κυτ-

τάρων και έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στον έλεγχο της ανοσολογικής απάντησης. Η σύνδεση του PD-1 με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οι οποίοι εκφράζονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και μπορεί να εκφράζονται από όγκους ή άλλα κύτταρα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, οδηγεί σε αναστολή του πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων, καθώς και της απελευθέρωσης κυτταροκινών. Η νιβολουμάμπη ενισχύει την απάντηση των Τ-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της αντινεοπλασματικής απάντησης, μέσω αναστολής της πρόσδεσης της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2.<sup>8</sup>

#### Γ) Ιπιλιμουμάμπη (Ipilimumab)

Η ιπιλιμουμάμπη ως μονοκλωνικό αντίσωμα, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, το οποίο δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά ή έχει εξαπλωθεί και σε άλλα σημεία του σώματος. Σε επίπεδο κλινικών δοκιμών χρησιμοποιείται και για άλλους τύπους καρκίνου. Το κυτταροτοξικό αντιγόνο 4 των Τ λεμφοκυττάρων (CTLA 4) είναι ένας ρυθμιστής κλειδί της δραστηριότητας των Τ κυττάρων. Η ιπιλιμουμάμπη ως αναστολέας του σημείου ελέγχου CTLA 4 του ανοσοποιητικού (το οποίο αναστέλλει τη σηματοδότηση των Τ κυττάρων που επάγεται μέσω της οδού CTLA 4), αυξάνει τον αριθμό των αντιδραστικών Τ κυττάρων τελεστών, τα οποία κινητοποιούν μία άμεση επίθεση των Τ κυττάρων εναντίον των καρκινικών κυττάρων. Το CTLA 4 μπορεί επιπρόσθετα να μειώσει τη λειτουργία των Τ ρυθμιστικών κυττάρων, λειτουργία που μπορεί να συμβάλει στην απόκριση του ανοσοποιητικού κατά του όγκου. Η ιπιλιμουμάμπη μπορεί να καταστρέφει επιλεκτικά τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα στο περιβάλλον του όγκου, με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας των Τ τελεστών προς αυτή των Τ ρυθμιστικών κυττάρων εντός του όγκου, το οποίο οδηγεί στον θάνατο των κυττάρων του όγκου.<sup>9</sup>

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα φάρμακα της ανοσοθεραπείας συνδέονται περισσότερο με ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με αυξημένη ή συνεχή δράση του ανοσοποιητικού συστήματος (πνευμονίτιδα, κολίτιδα, φλεγμονή στομάχου, φλεγμονή θυροειδούς αδένου, φλεγμονή ήπατος, φλεγμονή δακτυλίου του πρωκτού κ.ά.) Κάποιες παρενέργειες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και άλλες μπορεί να αρχίσουν αρκετό καιρό μετά το τέλος αυτής. Οι περισσότερες από αυτές υποχωρούν ύστερα από την έναρξη κατάλληλης ιατρικής θεραπείας ή τη διακοπή χορήγησής τους. Μερικές από τις πιο συχνές, είναι η απώλεια όρεξης, η

διάρροια, οι έμετοι, το αίσθημα αδιαθεσίας, το δερματικό εξάνθημα, ο κνησμός, το αίσθημα κόπωσης και η αντίδραση στο σημείο της έγχυσης.<sup>10,11</sup>

Απαιτείται συνεχής και ακριβής αξιολόγηση του αρρώστου, καταγραφή των συμπτωμάτων και των αναφορών του και έγκαιρη – στοχευμένη παρέμβαση σε περιπτώσεις εμφάνισης επιπλοκών. Η γνώση της διαχείρισης των ανεπιθύμητων συμβαμάτων απαιτεί γνώση του τρόπου δράσης των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων καθώς και των μέχρι τώρα τεκμηριωμένων οδηγιών αντιμετώπισης.

Οι νοσηλευτές, ως ισότιμα μέλη της θεραπευτικής ομάδας, παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην εκπαίδευση και ενημέρωση του ασθενούς και των φροντιστών του, με σκοπό την όσο το δυνατόν ορθότερη εφαρμογή του συμφωνημένου θεραπευτικού πλάνου.

Είναι σίγουρο ότι στο μέλλον μετά από την πολυετή χρήση των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων, η γνώση μας για τον τρόπο δράσης τους και το εύρος των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, θα μεταβληθεί. Αυτό απαιτεί προση-

λωση στις βασικές αρχές φροντίδας του αρρώστου που απαιτούν παρατηρητικότητα, διορατικότητα, ενημέρωση και ευαισθησία.

### Σύνοψη

Με την εμφάνιση της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου, έχουν αλλάξει πολύ τα δεδομένα ως προς την επιβίωση ασθενών με ιδιαίτερως κακής πρόγνωσης μορφών καρκίνου. Ενώ πλέον χρησιμοποιείται καθημερινά σε ογκολογικά τμήματα είναι επιτακτική η ανάγκη για εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και συγκεκριμένα των ογκολογικών νοσηλευτών για τον τρόπο δράσης των μονοκλωνικών αυτών αντισωμάτων και τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Στα επόμενα χρόνια είναι δεδομένη η διεύρυνση της χρησιμοποίησης της ανοσοθεραπείας σε πολλές μορφές καρκίνου και αυτό αποτελεί ένα ελπιδοφόρο και ενθαρρυντικό μήνυμα για όλους εκείνους τους ασθενείς που υποφέρουν και αναζητούν την ίαση.

### ABSTRACT

#### Immunotherapy in Cancer

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

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

<sup>2</sup>RN, MSc, Clinical research Nurse, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece

Tumor disease over time is a challenge for healthcare professionals in terms of early diagnosis and treatment. By setting the diagnosis on the oncology patient through its detailed examination, many therapeutic algorithms have been proposed and adopted to cure, reduce the likelihood of relapse, and ultimately alleviate relief. In recent years, one more weapon has been added to the battle of cancer in addition to surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapies or immunotherapy. Through it, the patient's immune system is activated to destroy cancer cells. Drugs that have been approved and are now widely used are: pembrolizumab, nivolumab, and ipilimumab. Unfortunately, it is accompanied by side effects such as loss of appetite, diarrhea, vomiting, feeling unwell, skin rash, itching, tiredness and reaction at the site of injection. Nurses assess patients, provide information and intervene immediately in case of complications.

**Key-words:** Immunotherapy, cancer.

✉ **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. Kaufman HL1, Precision immunology: the promise of immunotherapy for the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33:1315–1317
2. Mulrone SE, Myers AK. *Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου*. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2010

3. US Food and Drug Administration: FDA approves Opdivo for advanced melanoma. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>. Assessed November 20, 2017
4. US Food and Drug Administration: FDA approves Keytruda for advanced non-small cell lung cancer. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAn>

- nouncements/ucm465444.htm. Assessed November 20, 2017
5. US Food and Drug Administration: Nivolumab in combination with Ipilimumab. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationonDrugs/ApprovedDrugs/ucm465274.htm>. Assessed November 20, 2017
  6. Voena C, Chiarle R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. *Discov Med* 2016, 21:125–133
  7. Merck Sharp, Dohme Corp. Learn how keytruba can help you fight the cancer. Available at: <https://www.keytruda.com>. Assessed November 20, 2017
  8. Litig Guo, Haijun Zhang, Baoan Chen. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *J Cancer* 2017, 8: 410–416
  9. Tarhini A, Lo E, Minor DR. Releasing the Brake on the Immune System: Ipilimumab in Melanoma and Other Tumors. *Can Biother Radiopharm* 2010, 25:601–613
  10. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Matthias Kochanek, Kiehl M et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017, 21:89
  11. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. Published: July 29, 2016 Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160221>. Assessed November 20, 2017