Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
oraz Fundacja Tam i z Powrotem

CO WARTO WIEDZIEĆ

IMMUNOTERAPIA

Patronat merytoryczny: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PROGRAM EDUKACJI ONKOLOGICZNEJ

WWW.PROGRAMEDUKACJIONKOLOGICZNEJ.PL

Kierując się poczuciem odpowiedzialności i chęcią rozwoju metod wspierania chorych na nowotwory i ich rodzin, środowiska medycznego, wolontariuszy, a także będąc świadomymi potrzeby współdziałania – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Fundacja „Tam i z powrotem" rozpoczęły w 2014 roku realizację Programu Edukacji Onkologicznej.

Program Edukacji Onkologicznej ma na celu upowszechnianie i propagowanie wiedzy o nowotworach, edukację osób zdrowych i osób z grupy podwyższonego ryzyka, osób chorych na nowotwory, ich rodzin i bliskich, a także wsparcie fachową wiedzą pracowników medycznych oraz wolontariuszy.

Do współpracy przy realizacji programu zaproszeni zostali Partnerzy oraz Sponsorzy, bez których wsparcia nie byłaby możliwa kontynuacja założeń programowych.

W tym miejscu chcielibyśmy serdecznie podziękować wszystkim, którzy przyczynili się do powstania programu oraz jego rozwoju.

Patronaty:

MINISTER EDUKACJI NARODOWEJ

Naczelna Rada Pielęgniarek i Położnych

PTPO

SEKCJA DERMATOLOGII ONKOLOGICZNEJ

POLSKA UNIA ONKOLOGII

Dziękujemy, że jesteście z nami!

razem zwyciężymy raka!

„CO WARTO WIEDZIEĆ. IMMUNOTERAPIA”

Wydawca: PRIMOPRO
Warszawa 2017

Celem niniejszego poradnika jest ułatwienie dostępu do informacji o zagadnieniach związanych z chorobą nowotworową. Jakkolwiek Fundacja Tam i z powrotem informuje, iż wszelkie zawarte w poradniku treści mają charakter wyłącznie informacyjny. Zawsze w pierwszej kolejności należy kierować się zaleceniami lekarza prowadzącego.

Treści zawarte w poradniku nie mogą być traktowane jako konsultacje czy porady. Osoby korzystające z niniejszego opracowania powinny zawsze skonsultować prezentowane tu informacje z lekarzem. Zarówno Fundacja, jak i pracownicy i założyciele nie biorą na siebie odpowiedzialności za niewłaściwe zrozumienie ani wykorzystanie zawartych tu informacji. Pomimo, iż Fundacja dba o rzetelność redaktorską i merytoryczną zawartych informacji, jakiekolwiek ryzyko korzystania z poradnika i zamieszczonych tu informacji ponoszą wyłącznie osoby z niego korzystające.

Opracowanie: dr n. med. Ewa Kalinka-Warzocha
Konsultacja merytoryczna: Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski

Redakcja: Katarzyna Kowalska, Ewa Podymniak
Korekta: Katarzyna Kulesza
Opracowanie graficzne: Tomasz Rupociński
Druk: Miller Druk Sp. z o.o.

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie, powielanie i wykorzystywanie części lub całości informacji, zdjęć i innych treści zawartych w publikacji w jakiejkolwiek formie bez pisemnej zgody wydawcy zabronione. Niniejsza publikacja podlega ochronie na mocy prawa autorskiego.

PRIMOPRO 2017

ISBN: 978-83-63398-63-7

www.onkoteka.edu.pl

Pobierz bezpłatną aplikację i dowiedz się więcej na temat choroby nowotworowej.

Onkoteka to kompendium wiedzy na temat choroby nowotworowej.
Najważniejsze informacje dla osób z chorobą nowotworową, ich rodzin i bliskich.

bieżących informacji dotyczących Twojej choroby,

zdjęć i materiałów video,

słowników z najważniejszymi pojęciami.

pobierz na IOS

pobierz na ANDROID

FUNDACJA TAM I Z POWROTEM

Fundacja powstała z potrzeby wspomożenia chorych na nowotwory pacjentów polskich szpitali. W Radzie Fundacji zasiadają wybitni onkolodzy oraz osoby pragnące poświęcić swój czas i energię realizacji działań statutowych Fundacji.

Jednym z głównych zadań Fundacji jest prowadzenie szeroko pojętej działalności informacyjno-promocyjnej. Działalność ta ma na celu podniesienie w polskim społeczeństwie świadomości i wiedzy na temat chorób nowotworowych, sposobów ich leczenia i profilaktyki.

Jesteśmy organizatorem akcji wydawniczej, której celem jest dostarczenie zainteresowanym – chorym i ich rodzinom – rzetelnej, fachowej wiedzy prezentowanej w zrozumiały i przystępny sposób. Wydawane w ramach akcji poradniki są bezpłatnie dystrybuowane w ośrodkach onkologicznych, szpitalach, przychodniach czy w fundacjach i stowarzyszeniach w całej Polsce. Poradniki można również bezpłatnie pobrać w formie elektronicznej. Dzięki wsparciu darczyńców, Fundacja do tej pory wydała i dostarczyła zainteresowanym ponad 2 miliony egzemplarzy poradników. Zainteresowanie przerosło wszelkie oczekiwania. Taki odbiór pokazuje również, jak bardzo ważne jest wsparcie przez sponsorów i partnerów.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) objęło akcję wydawniczą Honorowym Patronatem. Wsparcie tej inicjatywy przez wybitnych specjalistów zrzeszonych w PTOK jest ogromnym wyróżnieniem i stanowi potwierdzenie rzetelności oraz wiarygodności poradników.

www.tamizpowrotem.org

Na stronie uzyskasz również informacje o organizacjach niosących pomoc pacjentom z chorobami nowotworowymi i ich rodzinom, a także znajdziesz wiele informacji dotyczących samej choroby.

Skontaktuj się z nami:

- jeśli jesteś zainteresowany współpracą z Fundacją:
  biuro@tamizpowrotem.org

- jeśli jesteś zainteresowany otrzymaniem i/lub dystrybucją poradników:
  wydawnictwo@tamizpowrotem.org

Jesteśmy też na Facebook'u i Twitterze!

Jeśli chcesz nam pomóc w poradniku znajdziesz przygotowany przekaz pocztowy. Wystarczy wyciąć, uzupełnić o wybraną kwotę, dokonać wpłaty na poczcie lub w oddziale wybranego banku i gotowe!
Dziękujemy, że jesteście z nami!

W ramach akcji prowadzone są dwie serie wydawnicze, w ramach których zostały wydane następujące pozycje:

Seria wydawnicza „Razem zwyciężymy raka!":
1. Po diagnozie. Poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin.
2. Seksualność kobiety w chorobie nowotworowej. Poradnik dla kobiet i ich partnerów.
3. Seksualność mężczyzny w chorobie nowotworowej. Poradnik dla mężczyzn i ich partnerek.
4. Pomoc socjalna – przewodnik dla pacjentów z chorobą nowotworową.
5. Pielęgnacja pacjenta w chorobie nowotworowej.
6. Chemioterapia i Ty. Poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin.
7. Żywienie a choroba nowotworowa. Poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin.
8. Gdy bliski choruje. Poradnik dla rodzin i opiekunów osób z chorobą nowotworową.
9. Ból w chorobie nowotworowej. Poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin.
10. Mój rodzic ma nowotwór. Poradnik dla nastolatków.
11. Radioterapia i Ty. Poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin.
12. Moja rehabilitacja. Poradnik dla pacjentów z chorobą nowotworową i ich rodzin.
13. Życie po nowotworze. Poradnik dla osób po przebytej chorobie.
14. Gdy nowotwór powraca. Poradnik dla osób z nawrotem choroby i ich bliskich.

Seria wydawnicza „Co warto wiedzieć":
Co warto wiedzieć. Rak skóry, czerniak i znamiona skóry.
Co warto wiedzieć. Rak płuca.
Co warto wiedzieć. Leczenie celowane chorych na nowotwory.
Co warto wiedzieć. Rak nerki.
Co warto wiedzieć. Przerzuty nowotworowe w kościach.
Co warto wiedzieć. Rak piersi.
Co warto wiedzieć. Rak gruczołu krokowego.
Co warto wiedzieć. Rak jelita grubego.
Co warto wiedzieć. Badania kliniczne.
Co warto wiedzieć. Białaczka.
Co warto wiedzieć. Rak wątroby.
Co warto wiedzieć. Rak trzonu macicy.
Co warto wiedzieć. Rak jajnika.
Co warto wiedzieć. Rak szyjki macicy.
Co warto wiedzieć. Immunoterapia.
Co warto wiedzieć. Rak tarczycy.
Co warto wiedzieć. Niedokrwistość w chorobie nowotworowej.
Co warto wiedzieć. Szpiczak.
Co warto wiedzieć. Powikłania zakrzepowo-zatorowe.

Poradniki są dostępne na stronie internetowej Fundacji oraz Programu Edukacji Onkologicznej:
www.tamizpowrotem.org, www.programedukacjionkologicznej.pl.

SPIS TREŚCI

Wstęp **7**

1. Co to jest immunoterapia? **7**

2. Czym immunoterapia różni się od chemioterapii? **11**

3. Skąd wiadomo, że immunoterapia działa? **12**

4. Na co zwrócić uwagę w trakcie immunoterapii? **13**

4.1. Przed rozpoczęciem leczenia 13

4.2. W trakcie leczenia 14

4.2.1. Niepożądane działania ze strony skóry 14

4.2.2. Niepożądane działania ze strony układu pokarmowego 14

4.2.3. Niepożądane działania ze strony narządów układu wydzielania wewnętrznego 15

4.2.4. Niepożądane działania ze strony wątroby 16

5. Dieta **16**

6. Kontakt z innymi osobami **17**

7. Gdzie można prowadzić leczenie z wykorzystaniem immunoterapii? **17**

8. Jakie leki są stosowane i w jakich schematach? **18**

8.1. leki anty-CTLA4 18

8.2. leki anty-PD1 20

8.2.1. Niwolumab 20

8.2.2. Pembrolizumab 22

8.3. Leki anty-PDL1 22

8.3.1. Atezolizumab, durwalumab i awelumab 22

9. Słowczniczek **23**

Tabela 1. Toksyczność skórna 27

Tabela 2. Postępowanie w przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego 28

Tabela 3. Toksyczność immunoterapii w przykładowych opublikowanych badaniach 29

Wstęp

Aktualny poradnik jest przeznaczony dla osób, które powinny być leczone z powodu chorób nowotworowych i jedną z rozważanych metod jest immunoterapia.

Immunoterapia jest metodą przeciwnowotworowego leczenia, która w ostatnich latach znajduje coraz większe zastosowanie.

W przypadku wszystkich metod leczenia wskazane jest przekazanie szczegółowych informacji osobom, u których można rozważać zastosowanie określonego sposobu postępowania. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do nowych metod.

Poradnik przedstawia informacje na temat istoty immunoterapii i wskazań oraz niepożądanych działań – odpowiada na najważniejsze pytania i wyjaśnia wątpliwości, jakie mogą być związane z immunoterapią.

1. Co to jest immunoterapia?

Immunoterapia jest metodą leczenia, która polega na mobilizowaniu układu odpornościowego pacjenta do walki z nowotworem. Układ immunologiczny obejmuje zespół narządów, wyspecjalizowanych komórek i substancji, które pomagają w ochronie organizmu przed zakażeniami i nowotworami. Do układu immunologicznego należą – między innymi – **szpik kostny, węzły chłonne, śledziona, grasica, limfocyty T i B, komórki dendrytyczne, komórki NK, monocyty i granulocyty.** Komórki układu immunologicznego przemieszczają się w obrębie organizmu w celu dotarcia do miejsca, w którym obecne są obce komórki (bakterie, wirusy, grzyby, komórki nowotworowe).

Powstanie nowotworu w organizmie jest procesem wieloetapowym. Istotne znaczenie w powstawaniu nowotworów mają – **oprócz skłonności (predyspozycji) genetycznej** – czynniki, na które narażamy nasze zdrowie. Od lat wiadomo, że wiele nowotworów (szczególnie – rak płuca, głowy i szyi), powstaje częściej u osób palących papierosy. Im dłużej człowiek pali i im więcej papierosów wypala dziennie, tym ryzyko jest większe. Podobna zależność została potwierdzona dla czerniaka skóry i ekspozycji na **promieniowanie ultrafioletowe** (promieniowanie słoneczne i solaria).

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Rak skóry, czerniak i znamiona skóry", który został wydany w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Istotną rolę w powstawaniu nowotworów mają także niektóre czynniki infekcyjne (np. **infekcja Helicobacter pylori** w raku lub chłoniaku żołądka, zakażenie rakotwórczymi wirusami brodawczaka w raku szyjki macicy oraz prącia i prawie 1/5 no-

wotworów głowy i szyi oraz wiele innych). *Możesz zapoznać się także z poradnikami pt. „Rak szyjki macicy" lub „Rak gruczołu krokowego", które zostały wydane w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępne są do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl*

Wiele osób jest narażonych na działanie szkodliwych czynników (palenie papierosów, intensywne opalanie, przewlekłe infekcje), ale nowotwory powstają jedynie u niektórych z nich – dlaczego tak się dzieje?

Możesz zapoznać się także z poradnikiem nr 1 pt. „Po diagnozie", który został wydany w ramach serii wydawniczej zatytułowanej „Razem zwyciężymy raka" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Przyczyn wspomnianej wyżej sytuacji jest oczywiście wiele, ale jedną z nich są zaburzenia odporności. Nasz zdrowy układ immunologiczny rozpoznaje komórki różniące się od komórek prawidłowych – jeśli powstaną komórki nowotworowe, to sprawne mechanizmy odporności doprowadzają do rozpoznania „intruza". W dalszym etapie tzw. komórki prezentujące **antygen** „pokazują" limfocytom T, w jaki sposób rozpoznać nieprawidłową komórkę. Jeśli tak „nauczony" limfocyt T napotka komórkę posiadającą cechy charakterystyczne dla komórki obcej, to niszczy ją, eliminując z organizmu, co chroni nas od rozwinięcia się nowotworu. Wydawałoby się zatem, że organizm ludzki powinien sobie poradzić z powstającymi komórkami nowotworu – dlaczego tak się nie dzieje?

Dobrze funkcjonujący układ immunologiczny posiada również mechanizmy, które hamują jego nadmierną aktywność. Ta regulacja jest konieczna, aby nie powstały zjawiska autoagresji. Znane są liczne choroby wynikające z nadmiernej aktywności odporności – należą do nich między innymi: **toczeń rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna**, zapalenie tarczycy, łuszczyca i inne. Prawidłowo funkcjonujący organizm musi zatem potrafić „wygasić" odpowiedź immunologiczną. Nowotwory wykorzystują ten fakt poprzez umiejętność hamowania działania limfocytów T z wykorzystaniem prawidłowej (tzw. fizjologicznej) regulacji odporności. Dzieje się tak – między innymi – poprzez wydzielanie pewnych substancji (tzw. **cytokin**) oraz poprzez działanie **struktur białkowych**, które są „hamulcem" aktywności limfocytów T. Do tych struktur należą **PD-L1 i PD-L2**.

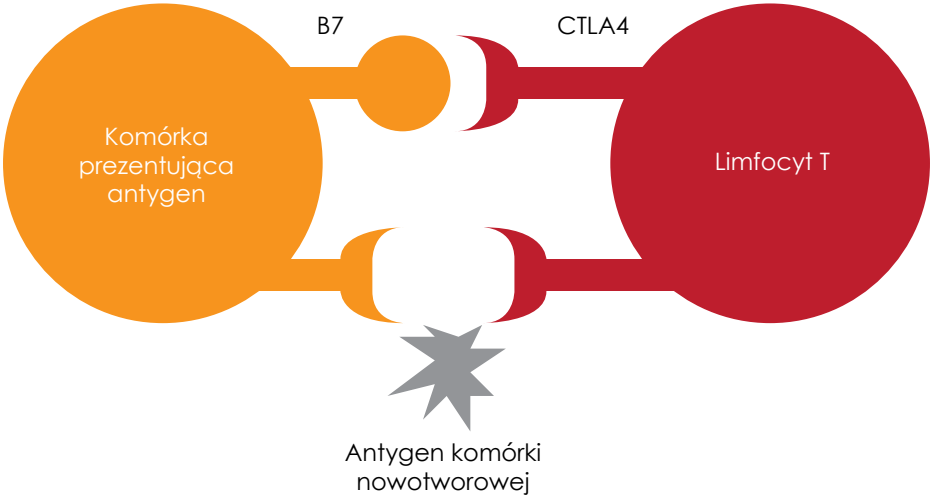
Zadaniem nowoczesnej immunoterapii nowotworów jest zablokowanie tych struktur, które odpowiadają za hamowanie aktywności układu odpornościowego. Odzyskanie sprawności układu immunologicznego powoduje, że proces rozpoznawania nowotworu przestaje być zaburzony, a walka z nowotworem staje się efektywniejsza dzięki zablokowaniu

mechanizmów hamujących niszczenie nowotworu przez limfocyty T. Wtedy chory na nowotwór zaczyna skutecznie walczyć ze swoją chorobą własnymi siłami, odzyskując fazę równowagi.

Uproszczone działanie przeciwnowotworowe układu immunologicznego i mechanizmy działania leków **anty-CTLA4**, **anty-PD1** i **anty-PDL1** zostały przedstawione na Rysunku 1.

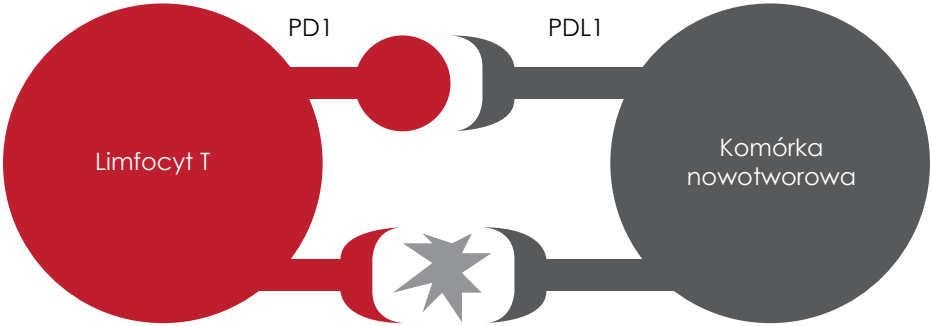
Rysunek 1. Funkcjonowanie układu immunologicznego

A.Faza, w której komórka prezentująca antygen „uczy" limfocyt T rozpoznawać antygen komórki nowotworowej (jest to faza tzw. „przygotowania" odpowiedzi immunologicznej).



Jeżeli w fazie „przygotowania" dojdzie do wzajemnego oddziaływania receptora B7 komórki prezentującej antygen i receptora CTLA4 na limfocycie T, dochodzi do hamowania aktywności limfocytu T. Przeciwciała anty-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab) uniemożliwiają tę hamującą interakcję, przez co stymulacja limfocytów T nie zostaje zablokowana.

B. Faza, w której limfocyt T „rozpoznaje" komórkę nowotworową i ją niszczy – jest to faza „wykonawcza" (efektorowa) odpowiedzi immunologicznej.



Jeżeli w fazie efektorowej dojdzie do wzajemnego oddziaływania receptora PD1 limfocytu T i receptora PDL1 na komórce nowotworowej, to dochodzi do hamowania aktywności limfocytu T. Przeciwciała anty-PD1 (niwolumab, pembrolizumab) i anty-PDL1 (atezolizumab, awelumab i durwalumab) uniemożliwiają wymienione działanie hamujące, przez co aktywność limfocytów T nie zostaje zablokowana.

Postępy w zakresie immunoterapii nowotworów są wynikiem licznych, wieloletnich programów badawczych. Jednak ciągle nauka musi odpowiedzieć na kilka kolejnych pytań, z których najważniejsze są niżej wymienione:

- Dlaczego immunoterapia jest skuteczna tylko u części chorych?
- Dlaczego pacjenci z takim samym nowotworem nie zawsze odnoszą korzyść z immunoterapii?
- Jaka jest aktywność immunoterapii w innych niż dotychczas zbadanych chorobach nowotworowych?
- Jak poprawić skuteczność immunoterapii poprzez skojarzenie z innymi rodzajami leczenia przeciwnowotworowego (w tym – z leczeniem celowanym, chemioterapią, radioterapią)?

Do leków stosowanych w ramach immunoterapii należą przede wszystkim:

- przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko konkretnym cząsteczkom na powierzchni komórki (np. trastuzumab stosowany w raku piersi i raku żołądka skierowany przeciwko receptorowi HER2, rytuksymab wykorzystywany w chłoniakach skierowany przeciwko receptorowi CD20), które są stosowane od wielu lat i były omówione już w innych poradnikach;

- inhibitory punktów kontroli immunologicznej, które odblokowują układ immunologiczny do walki z chorobą nowotworową i stanowią główny temat obecnego poradnika, ponieważ

są dopuszczone do stosowania u chorych na nowotwory;

- szczepionki przeciwnowotworowe, które są substancjami lub komórkami podawanymi do organizmu celem wywołania reakcji odpornościowej skierowanej przeciwko antygenom zawartym w szczepionce (obecnie tę metodę stosuje się w Stanach Zjednoczonych – nie w Europie – u chorych na raka gruczołu krokowego, a trwają zaawansowane prace nad szczepionkami stosowanymi u chorych na czerniaka);

  Szczepionki składają się bądź z komórek nowotworowych, bądź z antygenów zawartych w komórkach nowotworowych lub z komórek dendrytycznych pacjenta (należących do komórek prezentujących antygen) „nauczonych" w laboratorium, aby rozpoznawały określone antygeny nowotworowe jako obce, co ma rozpocząć reakcję przeciwnowotworową układu immunologicznego. Do szczepionek stosowanych w profilaktyce nowotworów należy szczepionka skierowana przeciwko wirusowi ludzkiego brodawczaka (human papilloma virus – HPV), zmniejszająca ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy, a prawdopodobnie także na raka prącia czy głowy i szyi.

- substancje stymulujące nieswoiście układ immunologiczny, którymi najczęściej są **interferony** i **interleukiny** (dawniej stosowane w leczeniu chorych na czerniaka, przewlekłą białaczkę szpikową, białaczkę włochatokomórkową, chłoniaka grudkowego; obecnie interferony stosuje się w onkologii u niewielkiego odsetka chorych z rozpoznaniem raka nerki i z chłoniakami T-komórkowymi skóry).

Możesz zapoznać się także z poradnikami pt. „Rak skóry, czerniak i znamiona skóry", „Rak nerki" lub „Białaczka", które zostały wydane w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępne są do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

2. Czym immunoterapia różni się od chemioterapii?

Immunoterapia nie działa bezpośrednio na komórki nowotworowe, ale aktywuje odporność, natomiast klasyczna chemioterapia działa przez toksyczny (uszkadzający) wpływ na komórki, które podlegają podziałom. Nowotwory dzielą się szybciej niż komórki prawidłowe i dlatego są bardziej wrażliwe na chemioterapię. Z tego jednak wynika toksyczność – w trakcie chemioterapii uszkodzeniu ulegają również prawidłowe komórki szybko dzielące się, a poprzez działanie „trujące" dochodzi do późnego uszkodzenia narządów, dlatego też obserwujemy wypadanie włosów (zahamowanie namnażania komórek w cebulkach włosów), zaburzenia przewodu pokarmowego i oddechowego (zahamowanie odnawiania się śluzówek) lub zaburzenia funkcji szpiku kostnego skutkujące obniżeniem liczby składników krwi, z których najczęściej występuje **leukopenia** z powikłaniami infekcyjnymi

wskutek zmniejszenia liczby krwinek białych (granulocytów, limfocytów); rzadziej występuje **małopłytkowość** z powikłaniami krwotocznymi wskutek spadku liczby płytek krwi oraz niedokrwistość z objawami niedotlenienia wskutek obniżenia liczby krwinek czerwonych. Tego rodzaju powikłań nie obserwujemy po immunoterapii, gdyż nie zaburza ona procesów namnażania się komórek prawidłowych.

Trzeba natomiast mieć świadomość, że w trakcie immunoterapii może dojść do nadmiernej aktywacji układu odpornościowego, czego objawem są powikłania zapalne o typie tzw. „autoagresji", dlatego dojść może do ujawnienia zaburzeń przypominających burzliwy przebieg chorób opisanych w pierwszym rozdziale obecnego poradnika.

Ogromnie ważne jest, aby – przed rozpoczęciem immunoterapii – nie zatajać przed lekarzem onkologiem wcześniejszego rozpoznania przewlekłych chorób zapalnych. Tego rodzaju obciążenie stanowi przeciwwskazanie do immunoterapii. Choroby z autoagresji mogą w trakcie immunoterapii ulec bardzo istotnemu zaostrzeniu (w tym – zagrażającemu życiu) – dlatego, w momencie rozważania wskazań do immunoterapii, należy lekarzowi onkologowi szczegółowo przekazać informacje o rozpoznaniu takich chorób, nawet leczonych w dalekiej przeszłości.

Jeśli obecnie (lub w przeszłości) prowadzone jest leczenie u reumatologa, przyjmowane są albo były kiedyś stosowane kortykosteroidy doustnie bądź dożylnie, prowadzone jest lub było leczenie u endokrynologa z powodu zapalenia tarczycy (np. choroba Hashimoto), zapalenia przysadki czy innych narządów układu wydzielania wewnętrznego (hormonalnego) – proszę koniecznie poinformować o tym swojego lekarza onkologa.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem nr 6 pt. „Chemioterapia i Ty", który został wydany w ramach serii wydawniczej zatytułowanej „Razem zwyciężymy raka" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

3. Skąd wiadomo, że immunoterapia działa?

Po pierwsze, skuteczność immunoterapii dziś zarejestrowanymi lekami została udowodniona podczas badań klinicznych. Eksperymenty medyczne prowadzone w grupach chorych na dany nowotwór przeprowadza się od lat według podobnych zasad. W I fazie badań ocenia się optymalną dawkę leku, którą można prowadzić leczenie, a II faza pozwala ocenić skuteczność leku względem badanego nowotworu i możliwe działania niepożądane. Na końcu przeprowadza się badanie III fazy, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z wybranym i sprawdzonym leczeniem danej choroby (najważniejsza jest ocena wpływu badanego leku na przeżycie).

Skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii zostały potwierdzone w badaniach III fazy u chorych na czerniaka

(w I, II i kolejnych liniach leczenia), niedrobnokomórkowego raka płuca (w II i kolejnych liniach leczenia) i raka jasnokomórkowego nerki (w II linii leczenia). Wartość immunoterapii w innych nowotworach jest przedmiotem toczących się badań, których wyników spodziewamy się w nadchodzących latach.

Możesz zapoznać się także z poradnikami pt. „Rak nerki", „Rak płuca", „Rak skóry, czerniak i znamiona skóry", które zostały wydane w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępne są do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Skuteczność immunoterapii u danego chorego kontroluje się powtarzając cyklicznie badania obrazowe (komputerowa tomografia – KT, magnetyczny rezonans – MR, ultrasonografia – USG oraz znacznie rzadziej pozytonowa tomografia emisyjna – PET). Porównujemy wymiary – maksymalnie pięciu obserwowanych – zmian stwierdzonych w badaniach wyjściowych w kolejnych badaniach oraz sprawdzamy czy nie ma nowych ognisk nowotworu. Leczenie prowadzimy tak długo, dopóki sumaryczny wymiar tych pięciu zmian nie zwiększy się o co najmniej 20% i nie powstaną nowe zmiany nowotworowe – są to (w dużym skrócie) uznane na całym świecie kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe, tzw. kryteria RECIST. Stwierdzenie powikłań leczenia w stopniu zagrażającym życiu najczęściej prowadzi do trwałego przerwania immunoterapii niezależnie od uzyskanych korzyści u większości chorych. W wybranych przypadkach podejmowana jest decyzja o czasowym wstrzymaniu immunoterapii z próbą powrotu do leczenia po wycofaniu się lub znacznym ograniczeniu powikłania.

Ciekawą cechą immunoterapii, która nie występuje zazwyczaj w przypadku klasycznej chemioterapii, jest dłuższe przeżycie (często z utrzymywaniem się zmniejszenia wymiarów zmian chorobowych) obserwowane u chorych nawet po przerwaniu immunoterapii z powodu działań niepożądanych. Uważa się, że wystąpienie powikłań immunologicznych stanowi dowód na skuteczne pobudzenie układu odpornościowego i być może właśnie ci chorzy uzyskują największe korzyści z leczenia.

4. Na co zwrócić uwagę w trakcie immunoterapii?

4.1. Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem immunoterapii należy – przede wszystkim – potwierdzić doświadczenie ośrodka i lekarza prowadzącego.

Warto uzyskać odpowiedzi na najważniejsze pytania:

- czy dany oddział i lekarz już wcześniej stosowali u chorych immunoterapię?
- jak postępować w razie podejrzenia lub stwierdzenia powikłań immunoterapii?

Konieczne jest, aby chory otrzymał zarówno numer telefonu do oddziału (najczęściej jest na karcie informacyjnej), jak i numer dostępny całodobowo (do lekarza dyżurnego lub do punktu pielęgniarskiego) – numery te należy mieć przy sobie, tak by móc je udostępnić innym osobom w razie potrzeby.

Następnie konieczne jest szczegółowe poinformowanie lekarza o przebytych i rozpoznanych chorobach towarzyszących, nawet jeśli pacjent odnosi wrażenie, że nie mają one związku z nowotworem lub prowadzonym leczeniem. Szczególna dokładność w zakresie chorób przebytych dotyczy chorób z autoagresji – np. choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelit, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (w tym - choroba Hashimoto i **choroba Graves'a-Basedowa**), przysadki czy nadnerczy, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, łuszczycowego lub reumatoidalnego zapalenia stawów, tocznia rumieniowatego układowego, **twardziny**, układowego zapalenia naczyń, bielactwa, łuszczycy, sarkoidozy, **miastenii**, stwardnienia rozsianego. Badania kliniczne wykluczały także chorych z infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz wirusem HIV. Ze względu na to, że nie jest znane bezpieczeństwo immunoterapii u osób z zakażeniem HIV, nie powinni być oni poddawani takiemu leczeniu.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Rak wątroby", który został wydany w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

4.2. W trakcie leczenia

W przypadku rozpoczęcia immunoterapii zaleca się szczegółowe informowanie lekarza prowadzącego o występujących objawach, nawet jeśli pozornie nie mają związku z leczeniem. Na szczególną uwagę zasługują powikłania immunologiczne, do których należą: powikłania skórne, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe i endokrynologiczne.

4.2.1. Niepożądane działania ze strony skóry

Toksyczność skórna immunoterapii objawia się najczęściej w 3-6 tygodniu leczenia pod postacią wysypki (grudkowo-krostkowa, grudkowo-plamista, grudkowa, **zespół Sweet'a**, pokrzywka), świądu skóry, bielactwa, choć w rzadkich przypadkach może przybrać formę chorób pęcherzowych lub toksycznej martwicy naskórka, co stanowi potencjalne zagrożenie życia. Postępowanie terapeutyczne i modyfikacje immunoterapii zostały opisane w Tabeli 1. na końcu niniejszego poradnika. W badaniach klinicznych toksyczność skórna stanowi rzadki powód (mniej niż 5%) zakończenia immunoterapii.

4.2.2. Niepożądane działania ze strony układu pokarmowego

Objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego występują często podczas stosowania immunoterapii

z wykorzystaniem leków blokujących immunologiczne punkty kontrolne. Pojawiają się zwykle po około 6-tygodniowym okresie od rozpoczęcia leczenia i mają najczęściej postać zapalenia jelita grubego lub/i biegunki. Chory z biegunką wymaga każdorazowo diagnostyki różnicowej z wykluczeniem przyczyny infekcyjnej (w tym – zakażenia Clostridium difficile). Biegunka może występować samodzielnie lub z towarzyszącym zespołem objawów (bóle brzucha, radiologiczne i endoskopowe zmiany zapalne jelita grubego) w przebiegu zapalenia jelita grubego. Biegunka występuje częściej u chorych otrzymujących lekianty-CTLA4 (do 5% – nasilenie w stopniu 3-4, według skali opisanej w Tabeli 2 - na końcu niniejszego poradnika) niż preparaty o działaniu **anty-PD1**/PDL1.

Postępowanie terapeutyczne i modyfikacje immunoterapii zostały opisane w Tabeli 3, znajdującej się na końcu niniejszego poradnika.

W przypadku podejrzenia perforacji jelita lub sepsy (posocznica) leczenie infliksymabem jest przeciwwskazane. Jedynym sposobem ograniczenia biegunek o nasileniu w stopniach 3-4 jest wczesna interwencja w przypadku pierwszych objawów, dlatego kluczową rolę we właściwym prowadzeniu chorego odgrywa edukacja i precyzyjne badanie podmiotowe przed każdą dawką leczenia. Przypadki ciężkich powikłań jelitowych w pierwszych latach immunoterapii wynikały przede wszystkim z bagatelizowania wczesnych objawów, a także kontynuowania leczenia pomimo przeciwwskazań. Postępowanie w przypadku biegunki i zapalenia jelita grubego przedstawiono w Tabeli 2 (na końcu niniejszego poradnika). Bardzo ważne jest określenie nasilenia biegunki oparte głównie o dobową liczbę wypróżnień, dlatego w przypadku wystąpienia tego objawu niepożądanego warto w rozmowie z lekarzem podać liczbę stolców na dobę. Pomaga także monitorowanie leczenia – zmniejszenie liczby wypróżnień (np. z 10 do 2 na dobę) stanowi znaczną poprawę, pomimo utrzymywania się wolnych stolców. Natomiast pojawienie się krwi w stolcu jest prawie zawsze objawem alarmującym, o którym należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Rak jelita grubego", który został wydany w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

4.2.3. Niepożądane działania ze strony narządów **układu wydzielania wewnętrznego**

Po kilku tygodniach leczenia lub później mogą pojawić się zaburzenia endokrynologiczne (nieprawidłowości związane z zakłóceniem czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego). Należą do nich: niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki, a także niedoczynność nadnerczy. Rozpoznanie kliniczne tych powikłań jest

trudne, bo ich obraz kliniczny jest niespecyficzny – często dominuje zespół ogólnego zmęczenia, ból głowy, osłabienie. Rozpoznanie wymienionych powikłań wymaga diagnostyki laboratoryjnej (przede wszystkim – badań krwi), rzadziej obrazowej (badanie MR ośrodkowego układu nerwowego w przypadku diagnostyki różnicowej zaburzeń przysadki) i wspólnej oceny ewentualnych odchyleń z lekarzem endokrynologiem - doświadczonym w zaburzeniach autoimmunologicznych. Najczęściej powikłania endokrynologiczne wymagają okresowego stosowania kortykosteroidów drogą doustną i podawania doustnego hormonów (najczęściej – tarczycy i nadnerczy), których niedobory stwierdzono. Uzupełnianie niedoborów hormonalnych najczęściej trwa wiele miesięcy lub lat, a nawet może być konieczne do końca życia.

4.2.4. Niepożądane działania ze strony wątroby

Groźnym powikłaniem może być hepatotoksyczność, czyli zaburzenia czynności wątroby. Pomimo dużej dynamiki chorób autoimmunologicznych, hepatotoksyczność na początku nie daje żadnych objawów odczuwalnych przez chorego. Jako pierwsze pojawiają się wzrosty aktywności **enzymów wątrobowych** (tzw. aminotransferaz, które w skrócie nazywane są ASPAT i ALAT), którym mogą nie towarzyszyć żadne inne objawy. Narastanie enzymów wątrobowych ma charakter dynamiczny i wymaga szybkiej diagnostyki różnicowej (wykluczenia innych przyczyn, ponieważ podobny obraz zamian laboratoryjnych towarzyszy wirusowemu zapaleniu wątroby, w którym leczenie jest zupełnie inne). Szybkie wykluczenie przyczyny wirusowej narastania enzymów wątrobowych pozwala ustalić autoimmunologiczną przyczynę tych zaburzeń i wdrożenie leczenia. Oprócz wstrzymania immunoterapii (czasowego lub trwałego) najczęściej jest konieczne zastosowanie kortykosteroidów w wysokich dawkach, a przy braku skuteczności takiego postępowania innych silnych leków hamujących funkcję układu immunologicznego (np. mykofenolan mofetilu). Hepatotoksyczność niemal zawsze wymaga leczenia w warunkach szpitalnych.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Rak wątroby", który został wydany w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Najczęstsze toksyczności leków w wybranych badaniach klinicznych przedstawia Tabela 3, znajdująca się na końcu niniejszego poradnika.

5. Dieta

Immunoterapia nie wymaga żadnej szczególnej diety, jednak w przypadku tendencji do luźnych stolców lub występowania biegunek zaleca się dietę lekkostrawną, a w przypadku hepatotoksyczności – dietę wątrobową.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem nr 7 pt. „Żywienie a choroba nowotworowa",

który został wydany w ramach serii wydawniczej zatytułowanej „Razem zwyciężymy raka" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

6. Kontakt z innymi osobami

Chory poddawany immunoterapii nie stanowi zagrożenia dla otoczenia i nie zaleca się ograniczania kontaktów z dziećmi lub kobietami w ciąży; wyjątek stanowią dni, kiedy chory poddawany jest badaniom diagnostycznym z użyciem izotopów radioaktywnych, w tym scyntygrafii lub badaniu PET.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem nr 8 pt. „Gdy bliski choruje", który został wydany w ramach serii wydawniczej zatytułowanej „Razem zwyciężymy raka" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl

7. Gdzie można prowadzić leczenie z wykorzystaniem immunoterapii?

Obecnie zarejestrowane na świecie leki nie zawsze są dostępne w Polsce, ale prowadzone są działania w celu uzyskania ich refundacji w dobrze udokumentowanych wskazaniach.

Bezpieczne prowadzenie immunoterapii wymaga doświadczenia personelu medycznego ze względu na to, że toksyczność (niepożądane działania) tej metody leczenia jest całkowicie odrębna od chemioterapii. Z tego powodu program lekowy z ipilimumabem oraz niwolumabem w zaawansowanym czerniaku jest dostępny jedynie w najlepszych ośrodkach w Polsce, w większości posiadających wielospecjalistyczne zaplecze konieczne do profesjonalnego leczenia powikłań immunologicznych (między innymi – endokrynolog, dermatolog, bakteriolog, pracownia endoskopowa, oddział intensywnej terapii, zaplecze internistyczne i chirurgiczne dostępne całą dobę na miejscu). W większości ośrodki prowadzące immunoterapię mają doświadczenie zdobyte w trakcie prowadzenia badań klinicznych i programów rozszerzonego dostępu do leków. Ewentualne wystąpienie działań ubocznych immunoterapii powinno zawsze skłonić pacjenta do jak najszybszego kontaktu z ośrodkiem leczącym, a jeśli trafi do innego szpitala – konieczny jest pilny kontakt z ośrodkiem doświadczonym w prowadzeniu immunoterapii. Próby nieprofesjonalnego postępowania w przypadku powikłań immunologicznych mogą stanowić zagrożenie życia chorego.

W przypadku poszukiwania możliwości stosowania immunoterapii we wskazaniach poddawanych leczeniu tylko w badaniach klinicznych, można sprawdzić które ośrodki prowadzą dany eksperyment na stronie https://clinicaltrials.gov , na której ewidencjonuje się wszystkie badania kliniczne na świecie, prowadzone według ustalonych zasad etycznych, dotyczących przede wszystkim bezpieczeństwa leczonych chorych.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Co warto wiedzieć. Badania kliniczne", który został wydany w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Nie istnieje specjalizacja lekarska zajmująca się wyłącznie immunoterapią nowotworów. W Polsce immunoterapię prowadzą onkolodzy kliniczni.

8. Jakie leki są stosowane i w jakich schematach?

Obecnie stosowane leki – w ramach naukowo potwierdzonych i zarejestrowanych wskazań – należą w ogromnej większości do jednej z trzech grup, którymi są:

- przeciwciała anty-CTLA4;
- przeciwciała anty-PD1;
- przeciwciała anty-PDL1.

Przeciwciała są **cząsteczkami białkowymi**, które podawane są dożylnie (rzadziej podskórnie). Białka mają największy potencjał wywołania reakcji o typie nadwrażliwości w trakcie **wlewu** lub krótko po jego zakończeniu. Reakcje związane z podaniem leku mają objawy podobne do gwałtownie przebiegających chorób o podłożu alergicznym. Mogą pojawić się świąd skóry i wysypka (w miejscu wkłucia lub w innej lokalizacji), duszność (wynikająca najczęściej ze skurczu oskrzeli), stan podgorączkowy lub gorączka (wynikające z wytwarzania substancji – cytokin – prozapalnych) oraz obniżenie ciśnienia tętniczego w następstwie nagłego rozszerzenia naczyń krwionośnych (obniżenie ciśnienia może prowadzić do zapaści, omdlenia, a nawet wstrząsu). Objawy te występują rzadko (jeszcze rzadziej stanowią zagrożenie życia), jednak z tego powodu leczenie przeciwciałami monoklonalnymi powinno się odbywać w warunkach szpitalnych, w ośrodku z zabezpieczeniem anestezjologicznym.

8.1. Leki anty-CTLA4

Leki anty-CTLA4 działają poprzez zablokowanie na powierzchni limfocytów T receptora, który odpowiada za hamowanie ich aktywności (Rysunek 1A). Spodziewanym efektem działania leków anty-CTLA4 jest ciągła aktywacja limfocytów T, która nie jest specyficzna dla nowotworu, ale może u części chorych wywołać powikłania o typie autoagresji.

Jedynym – zarejestrowanym – lekiem z tej grupy jest ipilimumab, który jest wskazany w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego czerniaka skóry i błon śluzowych. Lek ten podaje się jedynie 4-krotnie w odstępach 21-dniowych w formie wlewów dożylnych. Dawkę ipilimumabu wylicza się proporcjonalnie do masy ciała, dlatego każdy chory może wymagać innej dawki leku. Skuteczność ipilimumabu została potwierdzona u chorych na czerniaka w badaniach III fazy w pierwszej i kolejnych liniach leczenia choroby rozsianej. Leczenie ipilimumabem prowadzi u części chorych (20-30% leczonych) do wieloletnich przeżyć. Przeżycia te nie są wynikiem całkowitego wyleczenia z czerniaka, ale z trwałego odzyskania sprawności układu immuno-

logicznego. Ipilimumab nie prowadzi zwykle do uzyskania szybkich odpowiedzi przeciwnowotworowych.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Rak skóry, czerniak i znamiona skóry"", który został wydany w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Odpowiedź określaną na podstawie wyników badań radiologicznych stwierdza się najwcześniej po kilkunastu-kilkudziesięciu tygodniach. U części chorych obserwuje się zjawisko **pseudoprogresji** – we wczesnych etapach leczenia dochodzi bowiem do **nacieków** limfocytów T, co w badaniach radiologicznych daje obraz rosnących zmian nowotworowych. Żadna z dostępnych metod obrazowych nie pozwala rozróżnić pseudoprogresji we wczesnym okresie leczenia od prawdziwej progresji nowotworu. Z tego powodu pierwsza ocena radiologiczna efektów leczenia powinna mieć miejsce najwcześniej po 12-16 tygodniach od podania pierwszej dawki. Stąd, ipilimumab jest lekiem, który można stosować jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym (całkowicie samodzielnych, bez objawów nowotworu) z rokowaniem przeżycia co najmniej kilku miesięcy. Stosowanie ipilimumabu u chorych w krańcowym stadium choroby nowotworowej nie może pozwolić na osiągnięcie korzyści, natomiast chorzy narażeni są na działania niepożądane, w tym zagrażające życiu.

W Polsce leczenie ipilimumabem jest finansowane jedynie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), co oznacza, że chory musi spełnić wszystkie precyzyjnie opisane kryteria włączenia leczenia i nie może spełniać żadnych kryteriów wykluczających. Tylko wówczas lekarz onkolog, który ma dostęp do programu (kilkanaście szpitali w całej Polsce), może chorego poddać leczeniu ipilimumabem. Ipilimumab jest też dostępny dla chorych biorących udział w badaniach klinicznych. Badania kliniczne prowadzone są jedynie w kilku ośrodkach w Polsce i w ściśle określonym czasie, a chorzy muszą najpierw wyrazić świadomą i pisemną zgodę na udział. Badania kliniczne toczą się w ściśle określonym czasie, co oznacza, że po zakończeniu tzw. okresu rekrutacji, nie jest już możliwe włączenie kolejnych chorych do eksperymentu.

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Co warto wiedzieć. Badania kliniczne", który został wydany w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

W ostatnich latach badane jest skojarzenie ipilimumabu z niwolumabem (lek anty-PD1 – patrz niżej), które pozwala osiągnąć szybkie i głębokie odpowiedzi na leczenie oraz trawły efekt przeciwnowotworowy w postaci znamiennego wydłużenia życia. Leczenie skojarzone niwolumabem i ipilimumabem jest związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych

w porównaniu do monoterapii każdym z wymienionych leków – niepożądane działania mają charakter do immunozależny i dotyczą większości chorych, z czego u ponad połowy dochodzi do ciężkich działań niepożądanych (stopnie 3. lub 4. według skali opisanej w Tabeli 2 – na końcu niniejszego poradnika).

Ipilimumab jest oceniany również w badaniach klinicznych u chorych na inne nowotwory. Najczęściej schemat dawkowania jest podobny do opisanego wyżej, ale w leczeniu eksperymentalnym jego dawkowanie może być odmienne od zarejestrowanego.
Obecnie, w zaawansowanych fazach badań klinicznych, oceniany jest również tremelimumab (lek z tej samej grupy co ipilimumab), ale nie został jeszcze zarejestrowany w żadnym wskazaniu, natomiast jego skuteczność i bezpieczeństwo w różnych nowotworach zostało już określone w badaniach I i II fazy (badania III fazy są w toku lub czekamy na wyniki badań już ukończonych).

8.2. Leki anty-PD1

Leki anty-PD1 działają głównie poprzez zablokowanie **receptora PD1** na powierzchni limfocytów T. Powoduje to, że **białka PDL1** oraz PDL2 na powierzchni komórki nowotworowej nie mogą się połączyć z PD1 limfocytów T, co hamuje aktywność przeciwnowotworową układu immunologicznego (Rysunek 1B.). Na całym świecie, w tym w Unii Europejskiej, zarejestrowane są dwa leki z grupy przeciwciał anty-PD1: niwolumab i pembrolizumab. Oba leki są finansowane w Polsce w ramach programu lekowego u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Leczenie przeciwciałami anty-PD1 prowadzi się aż do wystąpienia progresji choroby (w badaniach klinicznych dopuszczana jest opcja kontynuowania leczenia pomimo progresji, jeśli chory odnosi korzyści kliniczne w postaci – przykładowo – zmniejszenia objawów choroby). Terapia niwolumabem wymaga podań dożylnych co 14 dni (najczęściej w warunkach ambulatoryjnych, czyli tzw. chemioterapii jednego dnia). Pembrolizumab stosuje się co 21 dni w takich samych warunkach. Obecnie zarejestrowane dawkowanie wymaga przeliczania dawki na masę ciała, ale prowadzone są badania nad stałą – niezależną od masy ciała – dawką leków. Niwolumab i pembrolizumab cechuje bardzo dobra tolerancja leczenia, ze znacznie mniejszą częstością powikłań immunologicznych, z czego powikłania w stopniu ciężkim występują u nielicznych pacjentów poddawanych tym terapiom.

8.2.1. Niwolumab

Pierwszym udokumentowanym badaniami III fazy wskazaniem do leczenia niwolumabem jest czerniak skóry (nieoperacyjny lub z przerzutami odległymi). Udowodniono, że podawanie niwolumabu w pierwszej i kolejnych liniach leczenia choroby zaawansowanej jest znacznie bardziej skuteczne niż standardowa chemioterapia. Kluczowe **badanie CA209-066** udowodniło, że wśród chorych na rozsianego/zaawansowanego czerniaka skóry bez obecności mutacji w **genie BRAF**, po dwóch latach obserwacji żyło ponad

57% leczonych niwolumabem w porównaniu do zaledwie 26% chorych otrzymujących dakarbazynę (jedyne dostępne obecnie leczenie I linii w tej grupie w Polsce). Natomiast badanie porównujące niwolumab do chemioterapii w **II linii leczenia** wykazało znacznie wyższe odsetki odpowiedzi niż chemioterapia. Stwierdzono także w badaniu z losowym doborem chorych, że niwolumab jest skuteczniejszy i bardziej bezpieczny od ipilimumabu w leczeniu czerniaka.

Kolejnym wskazaniem, w którym udokumentowano skuteczność niwolumabu jest miejscowo zaawansowany i nieoperacyjny lub rozsiany niedrobnokomórkowy rak płuca w II linii leczenia po wcześniejszej chemioterapii dwulekowej z użyciem cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z innym lekiem (winorelbina, gemcytabina, etopozyd, pemetreksed). W dwóch badaniach III fazy udowodniono, że zarówno chorzy z rakiem płaskonabłonkowym, jak i niepłaskonabłonkowym odnoszą większą korzyść z leczenia niwolumabem niż docetakselem, który jest obecnie standardowym leczeniem II linii w tym wskazaniu. Niedrobnokomórkowy rak płuca jest zarejestrowanym wskazaniem do leczenia niwolumabem w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej, a zatem i w Polsce. Obecnie takie leczenie nie jest jeszcze w Polsce refundowane. Badania nad skutecznością niwolumabu (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem) w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca obecnie się jeszcze toczą, a wstepne wyniki są zachęcające.

W 2015 roku ogłoszono także wyniki badania III fazy, które udowodniły, że u chorych na jasnokomórkowego raka nerki z progresją choroby w trakcie leczenia I linii sunitynibem, leczenie niwolumabem wiąże się z dłuższym przeżyciem całkowitym niż w przypadku stosowania ewerolimusu, który jest obecnie standardem leczenia II linii. Na tej podstawie zarejestrowano niwolumab w tym wskazaniu w Stanach Zjednoczonych, spodziewana jest także rejestracja europejska. Niwolumab nie jest refundowany w Polsce w leczeniu jasnokomórkowego raka nerki.

Możesz zapoznać się także z poradnikami pt. „Rak nerki", „Rak płuca" które zostały wydane w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępne są do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

Niwolumab jest obecnie badany w wielu innych chorobach nowotworowych (np. rak pęcherza moczowego, drobnokomórkowy rak płuca) i leczenie takie może zostać Państwu zaproponowane w ramach badań klinicznych, czyli eksperymentów medycznych. Każdorazowo przysługuje Państwu prawo do szczegółowej informacji ustnej i pisemnej (najczęściej - Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu, którego jeden egzemplarz otrzymacie Państwo po podpisaniu).

Możesz zapoznać się także z poradnikiem pt. „Rak płuca", który został wydany w ramach

nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępny jest do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

8.2.2. Pembrolizumab

Pierwszym zarejestrowanym wskazaniem do leczenia pembrolizumabem był rozsiany lub miejscowo zaawansowany i nieoperacyjny czerniak, po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem (a także inhibitorem BRAF u chorych z mutacją w genie BRAF). Już badanie I fazy przyniosło na tyle obiecujące dane dotyczące bezpieczeństwa tego leku, że amerykańska Agencja Żywności i Leków zarejestrowała wstępnie pembrolizumab na tej podstawie. Kolejne badania III fazy potwierdziły, że pembrolizumab jest bardziej skuteczny i wydłuża przeżycie chorych względem chemioterapii w II linii lub ipilimumabu w I linii leczenia.

Badania przeprowadzone z użyciem pembrolizumabu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wykazały aktywność i toksyczność leku podobną do obserwowanej w przypadku niwolumabu. Dla pembrolizumabu wykazano natomiast, że można wyodrębnić podgrupę chorych, u których korzyść z pembrolizumabu jest szczególnie istotna – są to chorzy z ekspresją **receptora PDL1** na komórkach nowotworu przekraczającą 50% komórek. Niestety, obecnie nie określono jeszcze potwierdzonego sposobu oznaczania ekspresji PDL1, ani nie zarejestrowano jednoznacznie pembrolizumabu jako leku działającego jedynie w tej podgrupie chorych. Leczenie pembrolizumabem nie jest refundowane w Polsce.

Pembrolizumab jest obecnie badany w wielu innych chorobach nowotworowych (np. rak pęcherza moczowego, raki głowy i szyi) i leczenie takie może zostać Państwu zaproponowane w ramach badań klinicznych, czyli eksperymentów medycznych. Każdorazowo przysługuje Państwu prawo do szczegółowej informacji ustnej i pisemnej (najczęściej jest to Formularz Świadomej Zgody na udział w badaniu, którego jeden egzemplarz otrzymacie Państwo po podpisaniu).

8.3. Leki anty-PDL1

Przeciwciała monoklonalne anty-PDL1 blokują receptor PDL1 na powierzchni komórek nowotworowych, uniemożliwiając jego interakcję z PD1 na powierzchni limfocytów T. Powoduje to, że hamowanie aktywności limfocytów T względem komórek nowotworowych nie może być zahamowane przez PDL1. Wszystkie przeciwciała anty-PDL1 podawane są w formie wlewów dożylnych w stałych odstępach czasowych (najczęściej co trzy tygodnie) aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

8.3.1. Atezolizumab, durwalumab i awelumab

Atezolizumab wykazał aktywność w niedrobnokomórkowym raku płuca, czerniaku oraz w raku pęcherza moczowego i jasnokomórkowym raku nerki. Natomiast duwarlumab i awelumab wykazały aktywność w niedrob-

nokomórkowym raku płuca, co jest obecnie przedmiotem badań III fazy (w tym – w połączeniu z tremelimumabem), badania w przypadku innych nowotworów są także jeszcze w toku.

Możesz zapoznać się także z poradnikami pt. „Rak nerki", „Rak płuca", „Rak skóry, czerniak i znamiona skóry", które zostały wydane w ramach nowej serii wydawniczej zatytułowanej „Co warto wiedzieć" i w ramach Programu Edukacji Onkologicznej. Dostępne są do bezpłatnego pobrania w formacie PDF na stronie Fundacji www.tamizpowrotem.org lub Programu www.programedukacjionkologicznej.pl oraz w mobilnej aplikacji ONKOTEKA

9. Słowniczek

Antygen – Substancja, która ma właściwość wywoływania odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciw sobie.

Badania III fazy – Badania kliniczne, w których porównuje się nowe i istniejące dotychczas metody leczenia (rzadziej – rozpoznawania). Badania III fazy są prowadzone z losowym doborem chorych do stosowania nowej lub istniejącej metody.

Choroba Graves'a-Basedowa – Choroba autoimmunologiczna, w której dochodzi do nadmiernego wytwarzania hormonów tarczycy (nadczynność tarczycy).

Choroba Leśniowskiego-Crohna – Zapalna choroba o nieznanej przyczynie, która występuje w przewodzie pokarmowym (najczęściej końcowy odcinek jelita cienkiego i początkowa część jelita grubego).

CTLA4 – Substancja białkowa, która pojawia się na powierzchni limfocytu T po kontakcie z antygenem i hamuje dalszą odpowiedź immunologiczną.

Cytokiny – Substancje białkowe, które pobudzają komórki uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej (odpornościowej).

Cytostatyki – Leki o działaniu przeciwnowotworowym (hamują podział i powodują obumieranie komórek nowotworu).

Diagnostyka różnicowa – Stosowanie badań w celu określenia przyczyn i charakteru choroby, która powoduje występowanie objawów obserwowanych w różnych stanach nieprawidłowych.

Enzymy – Substancje (najczęściej białkowe), które są obecne w żywych organizmach i kontrolują (najczęściej – przyspieszają) chemiczne procesy.

Enzymy wątrobowe – Enzymy wydzielane przez wątrobę (np. transaminazy lub fosfataza zasadowa), których aktywność świadczy o prawidłowym lub zaburzonym funkcjonowaniu wątroby.

Fazy badań klinicznych – Etapy badań nad nowymi metodami leczenia (rzadziej – rozpoznawania), w których określa się skuteczność i bezpieczeństwo nowych możliwości postępowania w różnych chorobach (między innymi – nowotworowych).

Gen – Podstawowa jednostka dziedziczności, która odpowiada za powstawanie białek.

Gen BRAF – Gen, którego zaburzenie (mutacja) występuje u około połowy chorych na czerniaka. W następstwie mutacji w genie BRAF dochodzi do wytwarzania nieprawidłowego białka BRAF, które powoduje rozwój komórek czerniaka i postęp choroby.

Granulocyty – Rodzaj białych krwinek, które odpowiadają za odporność organizmu (podział – granulocyty obojętnochłonne, kwasochłonne i zasadochłonne).

Grasica – Narząd gruczołowy znajdujący się za mostkiem w klatce piersiowej i uczestniczący w zachowaniu odporności.

Infekcja Helicobacter pylori – Zakażenie bakteryjne, które powoduje zapalenie lub owrzodzenie żołądka.

Interferony – Substancje białkowe wytwarzane przez organizm w celu obrony przed czynnikami chorobowymi (np. zakażenia); może być również pochodzenia zewnętrznego (substancje stosowane w celu leczenia niektórych chorób).

Interleukiny – Substancje z grupy cytokin, które uczestniczą w procesach odpornościowych i krwiotworzeniu.

Komórki dendrytyczne – Komórki pobudzające limfocyty przez prezentowanie antygenów i uczestniczące w procesach odporności organizmu (nazwa pochodzi od posiadania wypustek, czyli dendrytów).

Komórki NK – Komórki odpowiadające za niszczenie obcych (szkodliwych) czynników (np. wirusów lub komórek nowotworowych).

Leukopenia – Zmniejszenie liczby krwinek białych (obniżenie może być samoistne, ale najczęściej jest wynikiem działania czynników zewnętrznych – np. promieniowania lub niektórych leków).

Limfocyty T – Rodzaj białych krwinek, które są wytwarzane w grasicy i pełnią istotną rolę w powstawaniu odpowiedzi immunologicznej (tzw. odporność komórkowa).

Limfocyty B – Rodzaj białych krwinek, które są wytwarzane w szpiku i pełnią istotną rolę w powstawaniu odpowiedzi immunologicznej przez wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciw antygenom (tzw. odporność humoralna).

Linie leczenia – Etapy (kolejne) leczenia rozpoczynane po wyczerpaniu korzyści uzyskanych w następstwie stosowania poprzedniej metody leczenia.

Małopłytkowość – Zmniejszenie liczby płytek krwi, co powoduje skłonność do zasinień i krwawień. Małopłytkowość jest wynikiem zaburzenia równowagi między wytwarzaniem i niszczeniem płytek krwi; może być objawem niektórych chorób (np. białaczki) lub być następstwem działania czynników zewnętrznych (np. promieniowanie lub niektóre leki).

Miastenia – Choroba o charakterze przewlekłym, która cechuje się łatwym męczeniem i osłabieniem mięśni; przyczyną miastenii są zaburzenia mechanizmów odpornościowych (choroba autoimmunologiczna – działanie przeciwciał wytwarzanych przeciw antygenom własnych komórek).

Monocyty – Rodzaj białych krwinek, które uczestniczą w odporności (między innymi – pochłaniają bakterie).

Naciek – Wnikanie lub nagromadzenie nieprawidłowych komórek (np. komórki zapalne lub nowotworowe) w określonych narządach; w przypadku nowotworów naciek stanowi jedną z postaci szerzenia się choroby.

PD1 – Substancja białkowa obecna w błonie komórkowej, która hamuje aktywację mechanizmów odpornościowych.

PDL1 i PDL2 – Substancje białkowe, które wiążą się z receptorem (białkiem) PD1 na powierzchni limfocytu T i mogą być celem leczenia przeciwnowotworowego (immunoterapia) zmierzającego do wzmocnienia mechanizmów układu odpornościowego.

Promieniowanie ultrafioletowe – Rodzaj promieniowania niewidzialnego dla człowieka, które jest wytwarzane przez słońce i może być szkodliwe (np. choroby skóry – w tym, powstawanie nowotworów).

Przeciwciała (immunoglobuliny) – Rodzaj białek wytwarzanych przez limfocyty B; przeciwciała uczestniczą w odpowiedzi immunologicznej (reakcje odpornościowe).

Pseudoprogresja – Rzekome powiększenie wymiarów nowotworu, które nie jest wynikiem rzeczywistego pogorszenia choroby (w czasie immunoterapii może być wynikiem początkowego nasilenia reakcji odpornościowej). Zjawisko pseudoprogresji jest obserwowane – przykładowo – w czasie leczenia chorych na czerniaki lub nowotwory mózgu.

Receptor CD20 – Rodzaj białkowych receptorów na powierzchni komórek, który odpowiada za wiele funkcji komórkowych (np. przekazywanie sygnałów wewnątrz komórek). Leki skierowane przeciw receptorowi CD20 są wykorzystywane w onkologii.

Receptor HER2 – Białkowy receptor na powierzchni komórek, który odpowiada za wiele procesów w organizmie. Może wykazywać zwiększoną aktywność (nadmiar receptorów), co powoduje nowotwory. W onkologii wykorzystywane są leki skierowane przeciw receptorowi HER2 (np. w raku piersi).

Reumatoidalne zapalenie stawów – Przewlekła choroba zapalna o podłożu autoimmunologicznym (wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciw antygenom własnych komórek), która powoduje zmiany w stawach i kościach oraz innych narządach.

Skłonności (predyspozycje) genetyczne – Dziedziczona skłonność do występowania określonych chorób (np. nowotwory) wskutek występowania zaburzeń (mutacje) genetycznych. Obecność wymienionych zaburzeń

nie oznacza, że zachorowanie musi bezwarunkowo nastąpić.

Szpik – Miękka zawartość wnętrza kości. Szpik odpowiada za wytwarzanie komórek krwi.

Śledziona – Narząd, który jest najważniejszą częścią układu chłonnego (limfatycznego). Śledziona jest położona po lewej stronie jamy brzusznej, a wielkość zależy od zawartej w niej objętości krwi.

Toczeń rumieniowaty – Choroba powstająca wskutek obecności zaburzeń mechanizmów odpornościowych, która może powodować nieprawidłowości wielu narządów (choroba systemowa).

Twardzina (sklerodermia) - Choroba powstająca wskutek obecności zaburzeń mechanizmów odpornościowych, która może powodować zaburzenia (stwardnienie) skóry.

Układ wydzielania wewnętrznego (układ hormonalny = układ dokrewny) – Zespół narządów, który składa się z gruczołów i wyspecjalizowanych komórek wytwarzających substancje hormonalne. Układ wydzielania wewnętrznego składa się z: podwzgórza, przysadki, szyszynki, tarczycy, przytarczyc, grasicy, trzustki, nadnerczy, jąder lub jajników.

Węzły chłonne – Struktury znajdujące się na przebiegu naczyń chłonnych (limfatycznych). Węzły chłonne filtrują limfę (chłonkę) i współuczestniczą w wytwarzaniu przeciwciał. Pełnią ważną rolę w mechanizmach odporności.

Wlew – Forma stosowania leków (najczęściej – wlew dożylny, czyli podanie leków drogą dożylną przez różnej długości czas).

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – Nieswoiste zapalenie jelita grubego o nieznanej przyczynie.

Zakażenie Clostridium difficile – Zakażenie bakteryjne, które powoduje groźny stan zapalny i konieczność leczenia antybiotykami.

Zespół Sweet'a – Zespół zmian skórnych przebiegających często ze świądem, gorączką i podwyższeniem liczby białych krwinek (niekiedy zwiastuje białaczkę).

Tabela 1. Toksyczność skórna

Stopień nasilenia	Leczenie i dawkowanie immunoterapii	Dalsze postępowanie
1 Wysypka pokrywająca <10% powierzchni ciała (PC) Bez objawów dodatkowych lub z towarzyszącymi: świądem, pieczeniem, ścieńczeniem skóry.	Kortykosteroidy miejscowo (pośrednie lub silne) Leki antyhistaminowe w przypadku świądu Kontynuować immunoterapię	Szczegółowe badanie skóry przed kolejnymi dawkami. W przypadku nasilenia – postępowanie jak w stopniach 2. lub 3. (niżej)
2 Wysypka pokrywająca 10-30% PC Bez objawów dodatkowych lub z towarzyszącymi: świądem, pieczeniem, ścieńczeniem skóry. Ograniczenie samodzielności	Prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg Leki antyhistaminowe w przypadku świądu Wstrzymać immunoterapię Przy zmniejszeniu nasilenia wysypki do stopnia 1. możliwe kontynuowanie immunoterapii	Kontynuować prednizon do czasu zmniejszenia do stopnia 1., wtedy stopniowe odstawianie kortykosteroidoterapii przez cztery tygodnie. W przypadku utrzymywania się zmian skórnych o nasileniu w stopniu 2. przez 12 tygodni odstawić trwale immunoterapię
3-4 Wysypka pokrywająca >30% PC Bez objawów dodatkowych lub z towarzyszącymi: świądem, pieczeniem, ścieńczeniem skóry. Objawy ciężkie/zagrażające życiu Uogólniona wysypka pęcherzowa, wrzodziejąca lub złuszczająca	Prednizon doustnie w dawce 1 mg/kg Leki antyhistaminowe w przypadku świądu Wstrzymać immunoterapię	W przypadku nasilenia objawów w ciągu 48 godzin wskazane wzmożenie immunosupresji przez zastosowanie infliksymabu, cyklofosfamidu lub mykofenolanu mofetilu. Kontynuować prednizon do czasu zmniejszenia do stopnia 1., wtedy stopniowe odstawianie sterydoterapii przez cztery tygodnie. W przypadku utrzymywania się zmian skórnych w nasileniu > stopnia 1. przez 12 tygodni odstawić trwale immunoterapię

Tabela 2. Postępowanie w przypadku biegunki lub zapalenia jelita grubego

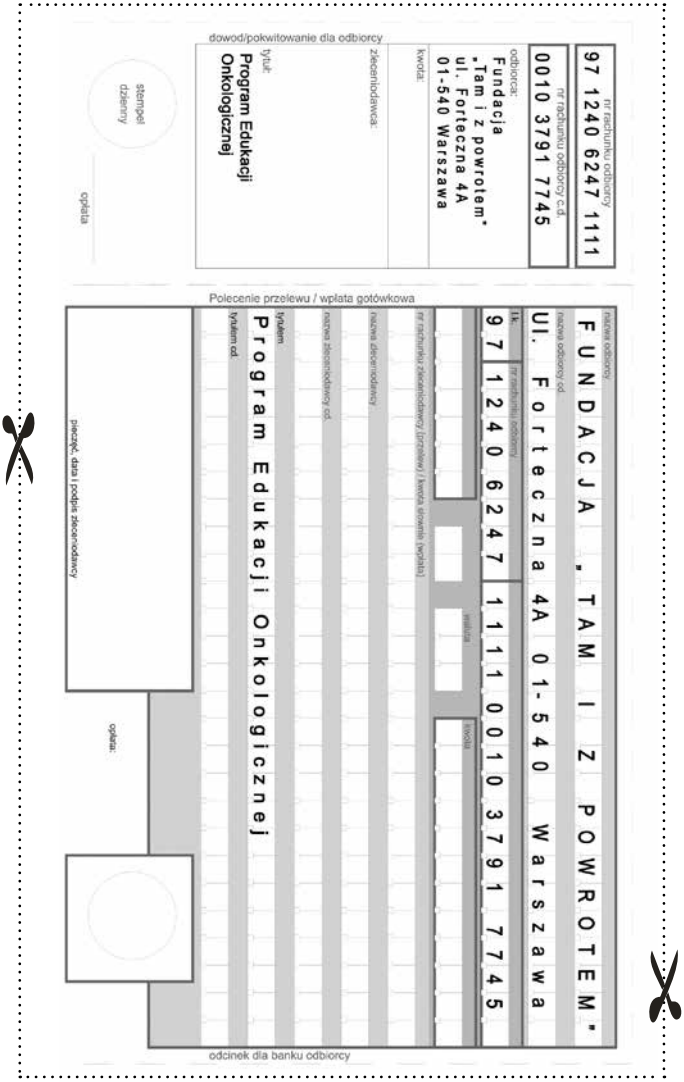
Stopień nasilenia	Leczenie i dawkowanie immunoterapii	Dalsze postępowanie
1 (do 4 stolców na dobę)	Dieta lekkostrawna Leki przeciwbiegunkowe - loperamid - difenoksylat z atropiną Dawka immunoterapii nie wymaga modyfikacji	Bardzo dokładne zbieranie wywiadu przed każdą kolejną dawką immunoterapii, aby nie przeoczyć nasilenia.
2 (4-6 stolców na dobę)	Dieta lekkostrawna Leki przeciwbiegunkowe Nawadnianie doustne Badanie endoskopowe celem potwierdzenia stanu jelita W przypadku utrzymywania się ponad 3-5 dni – leczenie jak w stopniu 3.: kortykosteroidy (prednizon 1mg/kg na dobę) do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Przy zmniejszeniu biegunki do stopnia 1. po 1-3 dniach możliwe kontynuowanie immunoterapii	W przypadku przedłużającej się biegunki w stopniu 2. wstrzymać dawkę do czasu zmniejszenia do stopnia 1., wtedy stopniowe odstawianie kortykosteroidu przez cztery tygodnie.
3-4 (7 stolców i więcej na dobę)	Dieta lekkostrawna Leki przeciwbiegunkowe Nawadnianie doustne i dożylne Badanie endoskopowe celem potwierdzenia stanu jelita Kortykosteroid (prednizon 1mg/kg na dobę) do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Immunoterapię należy trwale odstawić. W przypadku braku poprawy po pięciu dniach rozważyć metylprednizolon 2 mg/kg lub infliksymab (5 mg/kg) Trwałe zakończenie immunoterapii	Kontynuować kortykosteroidy do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 1., wtedy stopniowe odstawianie kortykosteroidu przez cztery tygodnie.

Tabela 3. Toksyczność immunoterapii w przykładowych opublikowanych badaniach

Lek/grupa	**Wskazanie/ faza/ Liczba chorych**	**Dawka**	**Toksyczność stopnie 1-5**	**Toksyczność stopnie 3-4**
Ipilimumab anty-CTLA4	Czerniak nawrót III faza 131 chorych	3 mg/kg co 21 dni – cztery dawki	W sumie 96,9% Biegunka 32,8% Nudności 35,1% Wymioty 23,7% Zespół zmęczenia 42% Świąd skóry 24,4% Wysypka 19,1% Niedoczynność przysadki 2,3%	W sumie 45,8% Biegunka 5,3% Nudności 2,3% Wymioty 2,3% Zespół zmęczenia 6,9% Świąd skóry 0% Wysypka 0,8% Niedoczynność przysadki 0,8%
Atezolizumab anty-PDL1	Guzy lite i nowotwory hematologiczne I faza 277 chorych	0,01-20 mg/kg co 21 dni	W sumie 70% Zespół zmęczenia 24% Utrata apetytu 12% Wysypka 11% Objawy pseudogrypowe 6% Wzrost aktywności transaminaz 4%	W sumie 13% Zespół zmęczenia 2% Wzrost aktywności transaminaz 2% Objawy pseudogrypowe <1%
Niwolumab anty-PD1	Płaskonabłonkowy RP III 131 chorych	3 mg/kg co 14 dni	W sumie 58% Zespół zmęczenia 16% Zmniejszenie apetytu 14% Osłabienie 10% Biegunka 8% Zapalenie płuc 5% Niedoczynność tarczycy 4%	W sumie 7% Zespół zmęczenia <1% Zmniejszenie apetytu <1% Leukopenia <1% Zapalenie płuc <1% Zapalenie jelita grubego <1% Śródmiąższowe zapalenie nerek <1%
Niwolumab anty-PD1	Czerniak nawrót po ipilimumabie III 272 chorych	3 mg/kg co 14 dni	W sumie 67% Zespół zmęczenia 16% Świąd skóry 16% Biegunka 11% Nudności 9%	W sumie 9% Wzrost aktywności lipazy 1% Wzrost aktywności transaminaz -1% Niedokrwistość 1% Zespół zmęczenia 1%

Pembroli-zumab anty-PD1	Czerniak nieleczony III 556 chorych	10 mg/kg co 2-3 tygodnie	W sumie 76% Zespół zmęczenia 20% Świąd skóry 14% Wysypka 14% Niedoczynność tarczycy 9% Nadczynność tar-czycy 5% Zapalenie jelita grubego 3% Zapalenie wątroby 1% Zapalenie płuc 1%	W sumie 12% Zapalenie jelita grubego 2% Biegunka 2% Zapalenie wątroby <2% Zapalenie przysadki <1% Zapalenie płuc <1% Cukrzyca typu 1 <1%
Niwolumab anty-PD1 + Ipilimumab anty-CTLA4	Czerniak nieleczony III 314	Niwolumab: 1 lub 3 mg/kg x cztery dawki z ipilimuma-bem potem w monote-rapii 3 mg/kg co 14 dni + ipilimumab 3mg/kg co 21 dni – czte-ry dawki	W sumie 96% Biegunka 44% Zespół zmęczenia 35% Wysypka 40% Świąd skóry 33% Wzrost aktywności transaminaz 15-18% Niedoczynność tarczycy 15% Zapalenie jelita grubego 12%	W sumie 55% Biegunka 9% Zespół zmęczenia 4% Zapalenie jelita grubego 8% Wzrost aktywności transaminaz 6-8% Wysypka 5% Świąd skóry 2% Niedoczynność tarczycy <1%

Chcesz Nam pomóc i wesprzeć Program Edukacji Onkologicznej?
Wytnij zamieszczony poniżej przekaz pocztowy i dokonaj przelewu na wybraną przez siebie kwotę.
Każde wsparcie jest dla nas bezcenne. Dziękujemy!



Możesz również w łatwy sposób dokonać przelewu poprzez naszą stronę **www.tamizpowrotem.org** korzystając z systemu płatności **Dotpay (przejście do systemu przy wyborze opcji „Przekaż darowiznę" na stronie głównej).**

NOTATKI:

CENTRUM EDUKACJI ZDROWOTNEJ

ul. Nowoursynowska 143K lok. U2, Warszawa
tel. 22 401 2 801, 606 908 388

Centrum Edukacji Zdrowotnej to wyjątkowe na mapie warszawskiego Ursynowa miejsce, oferujące usługi mające na celu szeroko rozumiane propagowanie edukacji zdrowotnej.

W ramach codziennych aktywności, prowadzone są porady specjalistyczne i wsparcie **m.in. psychologiczne, psychiatryczne oraz doradztwo dietetyczne.**

Oferujemy indywidualną psychoterapię w tym interwencję kryzysową, terapię uzależnień, terapię rodzinną czy małżeńską.

Zapraszamy na spotkania grup wsparcia, warsztaty, szkolenia, jak również zajęcia m.in. rozwojowe, plastyczne, muzyczne czy ruchowe.

Realizujemy także świadczenia w ramach dofinansowania z pierwszego, ogólnopolskiego Programu Edukacji Onkologicznej.

www.centrumedukacjizdrowotnej.pl

Jednym z najważniejszych osiągnięć onkologii w ostatnich kilku latach było wprowadzenie do klinicznej praktyki metod leczenia, które wykorzystują możliwości oddziaływania na mechanizmy układu odpornościowego. Wymienione metody są określane nazwą immunoterapii. Immunoterapia nie jest całkowicie nową metodą leczenia – już w latach 80. i 90. ubiegłego wieku rozpoczęto stosowanie różnych metod pobudzania lub modyfikowania mechanizmów układu odpornościowego, ale uzyskiwane wyniki nie były zadowalające. Dopiero postęp w zakresie zrozumienia złożonych mechanizmów immunologicznego nadzoru w organizmie ludzkim, jaki dokonał się w ostatnim czasie, pozwolił opracować nowe leki o działaniu na układ odporności. Wspomniane leki pozwoliły uzyskać bardzo istotną poprawę wyników leczenia chorych na kilka nowotworów (np. czerniak). Ważne jest to, że często znalazły zastosowanie w sytuacjach ograniczonych możliwości dotychczasowego leczenia. Immunoterapia stale rozwija się i każdy rok przynosi nowe zastosowania. Bardzo cenna – z punktu widzenia chorych – jest długotrwałość korzyści, jakie mogą być następstwem immunoterapii (odpowiedzi na leczenie trwają zwykle przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach są dłuższe). Wskaźniki jakości życia chorych, którzy uzyskują odpowiedzi na immunoterapię, są zwykle lepsze niż u osób poddawanych tradycyjnej chemioterapii. Niezwykle istotne jest prawidłowe kwalifikowanie chorych do immunoterapii oraz właściwe nadzorowanie procesu leczenia – immunoterapia cechuje się występowaniem bardzo charakterystycznych działań niepożądanych, które – na szczęście – rozpoznane wcześnie i prawidłowo leczone nie powinny być przyczyną przerwania terapii u większości chorych. Wartość obecnego poradnika wynika z wyjaśnienia istoty immunoterapii oraz – przede wszystkim – przedstawienia możliwych działań ubocznych i sposobów właściwego postępowania. Poradnik przedstawia możliwe zastosowania, ale należy pamiętać o stałym rozwoju immunoterapii i możliwości pojawienia się nowych wskazań – obecny poradnik będzie wymagał stałego aktualizowania z wzbogaceniem informacji.

Zwiększenie szans chorych będzie z pewnością możliwe dzięki odpowiedniemu wykorzystaniu immunoterapii. Jestem przekonany, że przyszłość przeciwnowotworowego leczenia jest związana z kojarzeniem immunoterapii z innymi metodami postępowania.

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii - Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wydane w ramach Programu:
PROGRAM EDUKACJI ONKOLOGICZNEJ

Patron merytoryczny:
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Organizator:
fundacja tam i z powrotem

Wydawca:
PRIMOPRO