

# Immuno-onkologiset hoidot - hyötyä vai ainoastaan outoja haittavaikutuksia?

**Pia Vihinen, Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, Dosentti  
Vastuualuejohtaja, Läntinen Syöpäkeskus FICAN West/TYKS  
9.11.2022**

# Sidonnaisuudet

- Asiantuntijalausuntoja: Oulun Yliopisto, Helsingin Yliopisto, Itä-Suomen Yliopisto, Liipo
- Advisery Boards: BMS, Amgen, MSD, Merck, Novartis, Pierre-Fabre, IPSEN
- Kokousmatkakuluja: BMS, MSD, Novartis, Pierre-Fabre
- Esityksiä: MSD, BMS, Roche, Cancer-IO konsortio
- Tutkimusrahoitusta: VTR, Eschnerin Säätiö

## Immuuniaktivaation vapauttajat = Immune checkpoint inhibitors

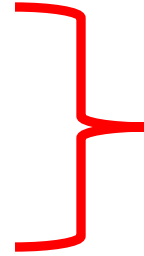
- CTLA-4-vasta-aine: ipilimumabi
- PD-1-vasta-aineet: nivolumabi, pembrolitsumabi, semiplimabi
- PD-L1-vasta-aineet: atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi

# Toiminta mekanismi

- CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) ja PD-1 (programmed cell death protein 1) vähentävät T-solureseptorin välittämää T-solujen jakautumista, sytokiinien tuotantoa ja sytotoksisuutta
- Immuuniaktivaation vapauttajat estävät näiden immuunijärjestelmän jarrujen toimintaa
- Käytetään yksittäisaineina tai yhdistelmähoitoina toisen immuno-onkologisen lääkkeen tai solunsalpaajan kanssa

# Immuno-onkologisten hoitojen käyttöaiheita 2022

1. Melanooma
2. Ei-pienisolainen keuhkosityöpä
3. Munuaissyöpä
4. Uroteelikarsinooma
5. Pään- ja kaulan alueen levyepiteelikarsinooma
6. Hodgkinin tauti
7. Merkelinsolusyöpä
8. Ihon levyepiteelikarsinooma
9. Triplanegatiivinen rintasyöpä
10. Suolistosyöpä



Näissä vaikutus potilaiden hoitotulokseen on vahvin

Useita muita käyttöaiheita tulossa...

**Tehokasta käypä hoitoa useissa levinneissä syövissä tai tietyissä korkean uusiutumiskisriskin potilaiden hoidossa.  
Yhdistelmähoidot lisääntyvät.**

Myös haittoja saavia potilaita on enemmän.



HOSPITAL DISTRICT OF  
SOUTHWEST FINLAND

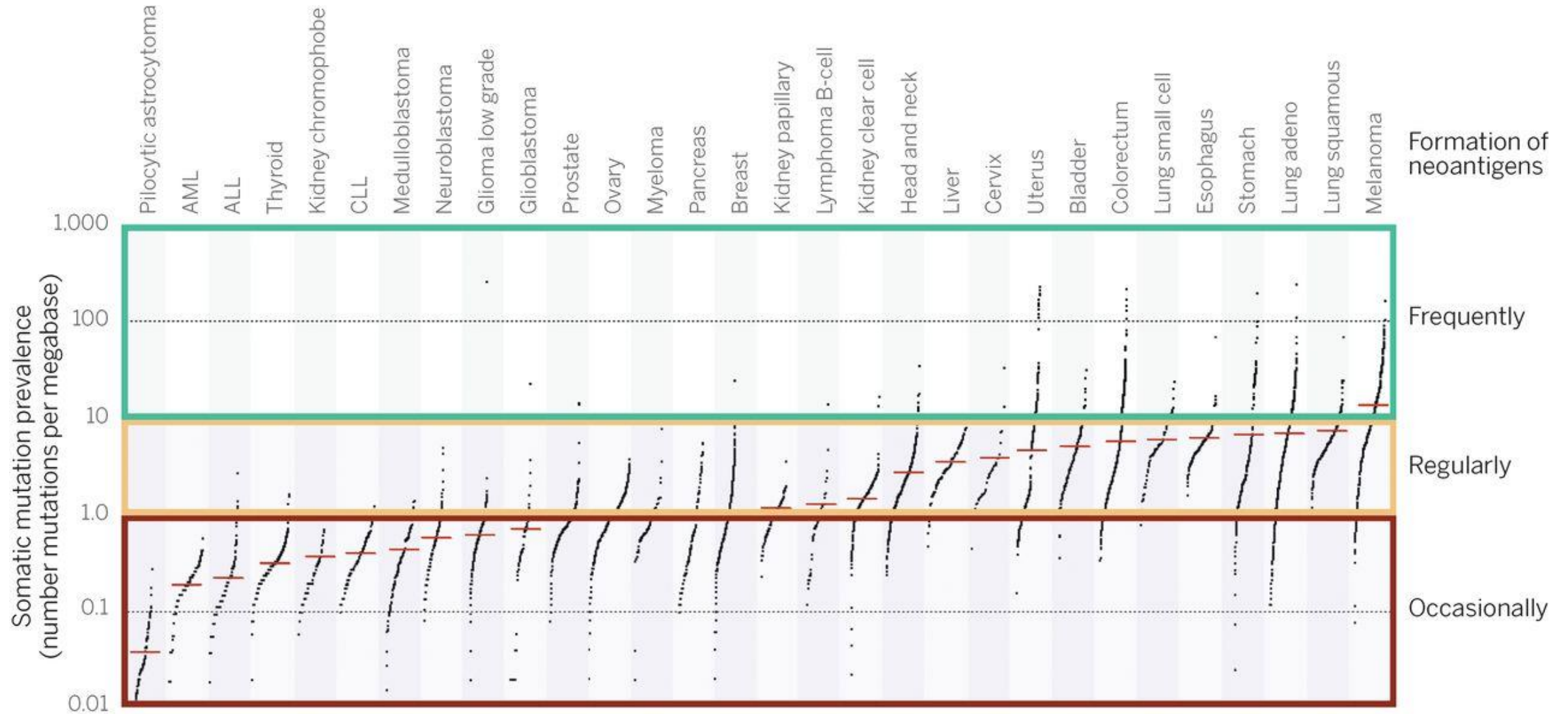


**Satasairaala**  
SATAKUNNAN SAIRAANHOITOPUURI

**TAULUKKO.** Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymät immunologiset merkkiaineet.

Biologinen merkitys	Syöpätyyppi	Testimenetelmä	Haasteita
<b>PD-L1 (ohjelmoituneen solukuoleman ligandi 1)</b>			
Portti- eli tarkistuspointemolekyylit (immune checkpoint molecule) PD-L1 ilmentyy syöpäsoluissa tai immuunivastetta hillitsevissä immuunisoluissa ja estää sytotoksisten T-solujen toimintaa	Ei-pienisoluiset keuhkosyöpä, mahasyöpä, kohdunkaulasyöpä, ruokatorvisyöpä, kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, urologiset syövät sekä pään ja kaulan alueen syövät	Immunohistokemia (IHC)	Neljä hyväksyttyä testimenetelmää, käytössä erilaiset raja-arvot (> 1 % – > 50 %) sekä erilaiset pisteytysjärjestelmät
<b>MSI-high/dMMR</b>			
Mikrosatelliitti-instabiilius (MSI-high) ja puutteellinen DNA-vaurioiden korjaus (dMMR) lisäävät syöpäantigeenien määrää ja kasvaimen immunogeenisuutta	Levinneet kiinteät kasvaimet	IHC, polymeraasi-ketjureaktio (PCR) -pohjainen sekä rinnakkaissekvensointi (NGS)	Yhtenäisten paneelien määrittely (IHC ja PCR), eri syöpätyypit saattavat vaatia eri testimenetelmän
<b>Syövän mutaatiotaakka (tumor mutational burden, TMB)</b>			
Suuri syövän mutaatiotaakka eli suuri mutaatioiden määrä lisää syöpäantigeenien määrää ja kasvaimen immunogeenisuutta	Levinneet kiinteät kasvaimet	Eksomisekvensointi (WES)- ja NGS-sekvensointipaneelit	Standardoidun TMB-laskukaavan ja raportoinnin puute, syöpätyypikohtaisten TMB-raja-arvojen tarve

Peltonen ym. Duodecim 2022: 138: 1387-94



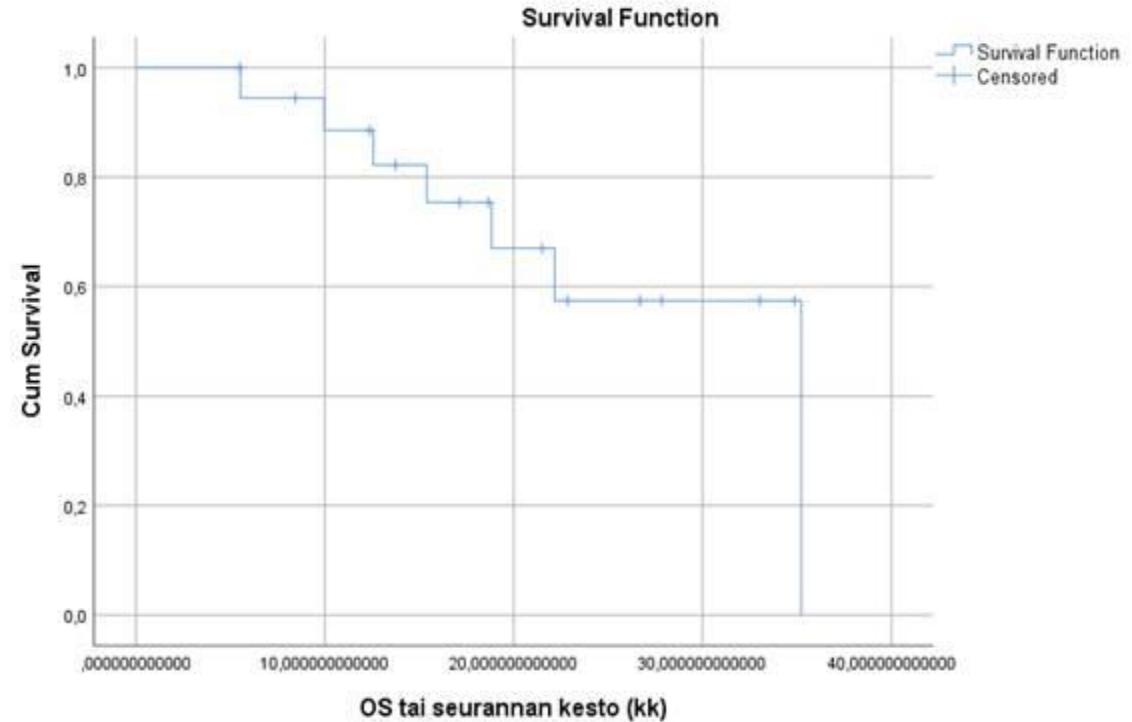
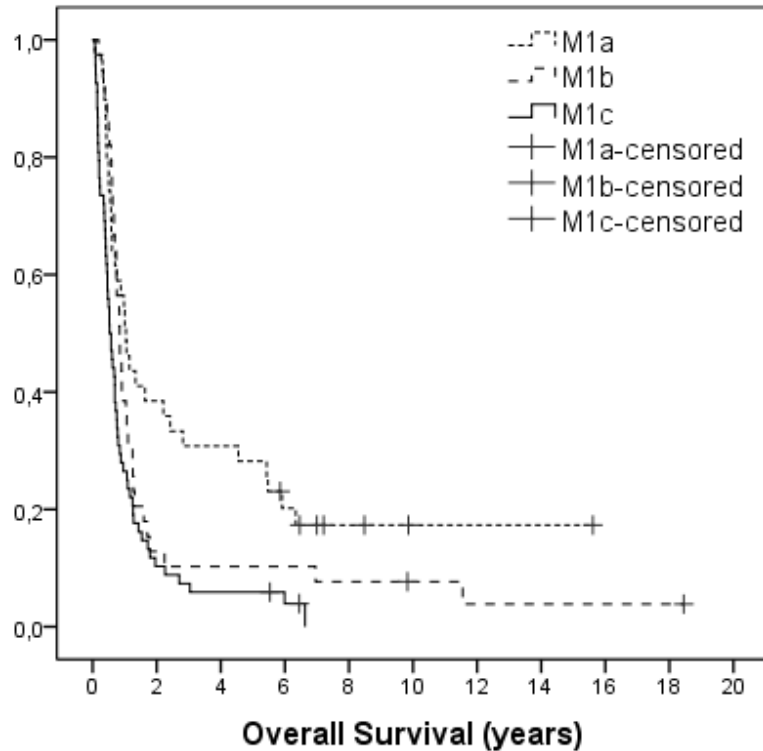
Schumacher, Schreiber. Neoantigens in cancer immunotherapy.

Science 2015.



# Levinneen melanooman hoito TYKS vanha sytostaattihoito vs "uusi" immuno-onkologinen hoito (anti-PD-1) OS 9 kk vs 35 kk (3 vuotta)

**Overall Survival by AJCC M-stage**



# Ongelma

Hoidosta hyötyvän potilaan tai vakavia haittoja saavan potilaan  
”ennustaminen” vaikeaa



HOSPITAL DISTRICT OF  
SOUTHWEST FINLAND



**Satasairaala**  
SATAKUNNAN SAIRAANHOITOPUURI

# Potilasvalinta

- Potilaan tulee täyttää hoitotutkimusten sisäänottokriteerit:
  - Hyväkuntoinen (ECOG suorituskykyluokka = WHO 0-2)
  - Ei immunosuppressiivista hoitoa vaativia autoimmuunisairauksia
  - (hypotyreoosi, diabetes, psoriasis, vitiligo ei haittaa)
  - Kortisoni ”raja” 10 mg/vrk
  - Perussairaudet hyvässä hoitotasapainossa
  - Ei oireisia, eteneviä ja hoitamattomia aivoetäpesäkkeitä
- Potilaan (ja läheisten) tulee ymmärtää hoidon haittavaikutukset ja osata ottaa yhteyttä hoitopaikkaan tarvittaessa.
- Haittojen seulonta

# Hoitosuunnitelma

Hoidon alussa otetaan laajat laboratoriotestit sekä vartalon ja pään varjoainetehosteinen TT (tai aivojen MRI).

Oireet ja löydökset kirjataan.

Lab-testit otetaan ennen jokaista lääkeinfuusiota.

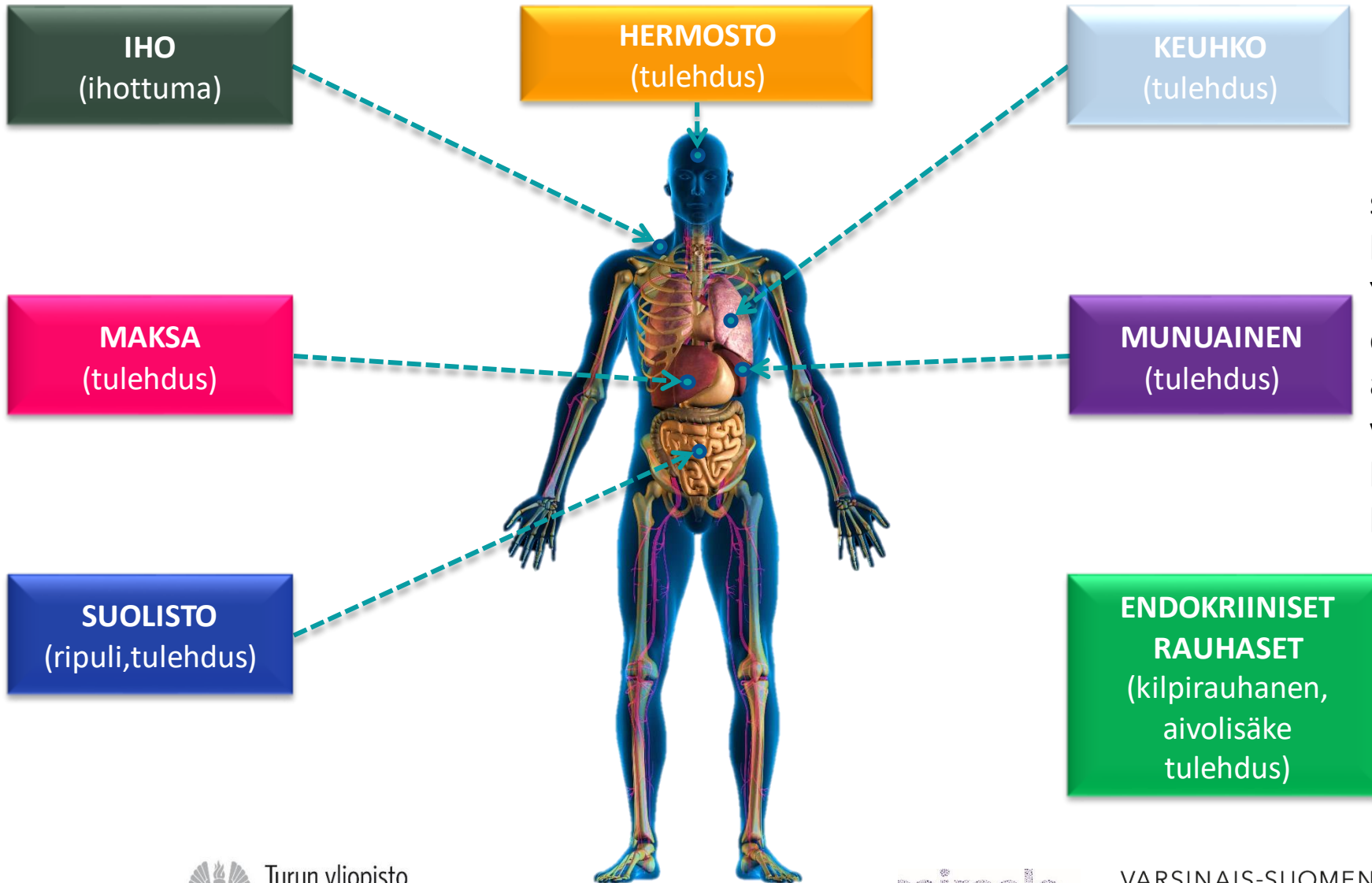
Vastakuvauksena vartalon TT ( $\pm$ aivojen TT/MRI) noin 2-4 kk välein.

Potilas on hyvä liittää mobiiliseurantajärjestelmään tai järjestää soittokontrollit hoidon alkaessa.

Tavoitteena on tunnistaa hoidon aiheuttamat haittavaikutukset varhaisessa vaiheessa. Haittoja hoidetaan kortikosteroideilla ja tarvittaessa esim. mykofenolaatilla (erikoissairaanhoidossa).

# Tutkimukset hoidon alkaessa

- TVK, K, Na, Krea, Alat, Afos, Bil, Amyl, Gluk, LDH, TSH, T4v, EKG
- ACTH, Kortisoli, FSH\*, LH\*, CK\*, troponiini
- Vartalon varjoainetehosteinen TT ( $\pm$ aivojen TT/MRI)
- Tutkimukset hoidon aikana:
- Ennen jokaista lääkeinfuusiota TVK, K, Na, Krea, Alat, Afos, Bil, Amyl, Gluk, TSH
- Vartalon varjoainetehosteinen TT ( $\pm$ aivojen TT/MRI) noin 2-4 kk välein
- Vihinen ym. Duodecim 2019;135:2095-103.



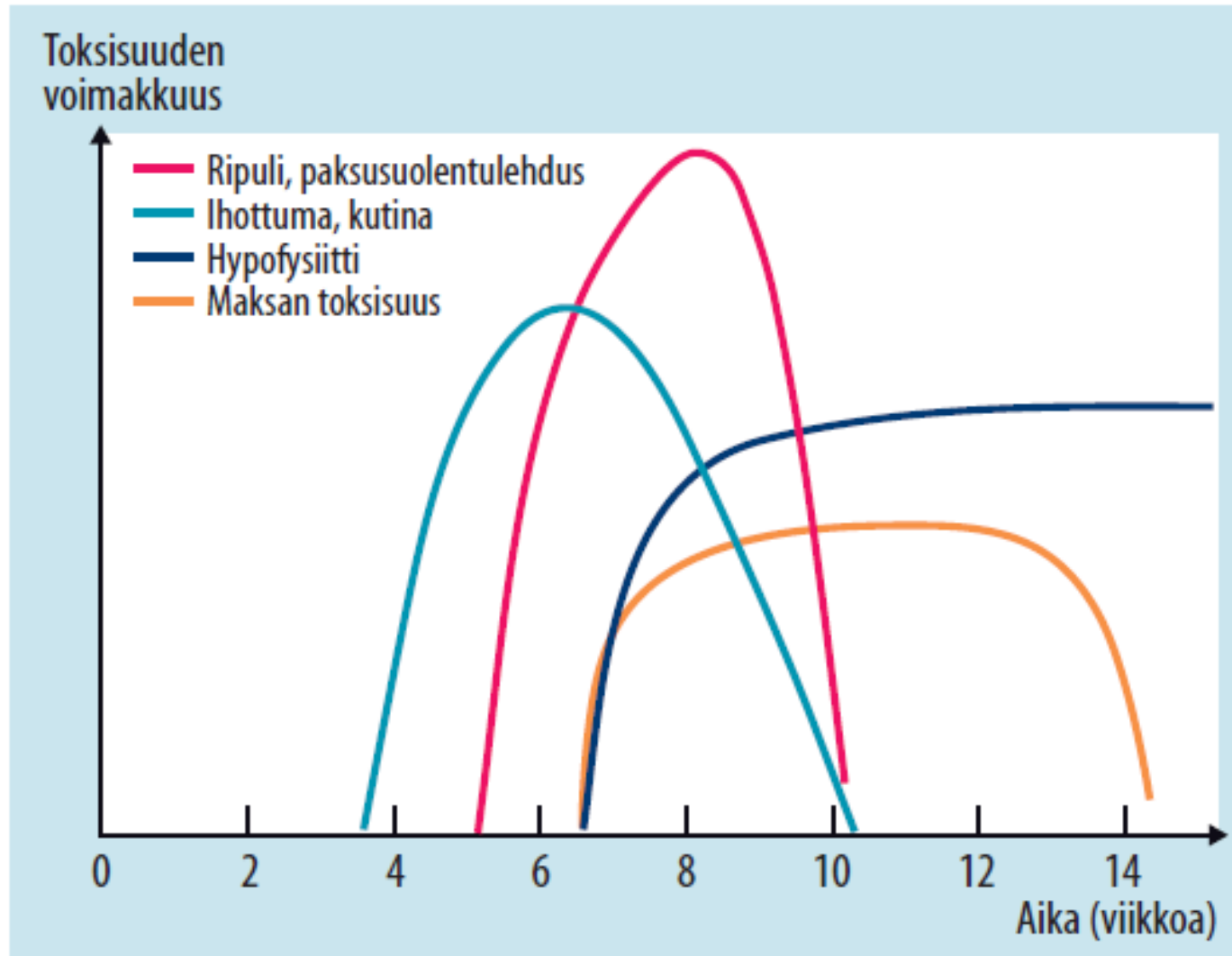
## Potilasinfo

Mikä tahansa elin päästä varpasiin saattaa tulehtua hoidon hättavaikutuksena.

Yleisimmin hättat ilmaantuvat ensimmäisen 3kk kuluessa hoidon aloituksesta, mutta hättavaikutuksia voi ilmaantua myöhemminkin hoidon kuluessa tai hoidon lopettamisen jälkeen.

# Potilasinformaatio

- Yleisesti immunologiset hoidot ovat hyvin siedettyjä.
- Tavallisimmat haitat ovat lieviä: väsymys, ihottumat, kutina, ripuli, kilpirauhasen toimintahäiriöt
- Endokrinologisista häiriöstä kilpirauhasen toimintahäiriöt ovat tavallisia ja useimmiten oireettomia. Harvinaisempia haittoja hypofysiitti, diabetes, hypokortisolismi.
- Kuolemaan johtavia haittavaikutuksia on raportoitu hoitotutkimuksissa (0-5% potilaista) esim. koliitti ja perforaatio, pneumoniitti, rabdomyolyysi ja myokardiitti, myastenia gravis, aplastinen anemia, nekrotisoiva pankreatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Vihinen ym. Duodecim 2019; 135: 2095-103)



Vihinen ym. Duodecim 2019

Weber JS, et al. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012; 30: 2691-2697.



# Hyvä muistaa...

- Pitkittänyt ripuli immuno-onkologista hoitoa saaneella potilaalla > koliitti?
- Myokardiitti ja perikardiitti harvinaisia mutta mahdollisia haittoja (todettuja alle 5%:lla, jää toteamatta ?)
- Mediaaniaika myokardiitin toteamiseen noin kuukausi hoidon alusta. Suuri kuolleisuusriski.
- Jos potilaalla on luusto-lihasten tulehdusta /hermo-lihasliitostulehdusoireita (myosiitti, myastenia gravis) on samanaikainen myokardiitti mahdollinen.
- Laurila ym. Duodecim 2022; 138:929-37

# Kysy ainakin seuraavat oireet:

- Onko tullut uusia oireita tai vaivoja?
- Onko ihon kutinaa tai ihottumia?
- Onko ripulia tai vatsakipua?
- Onko yskää tai hengenhädistystä?
- Onko rintakipua tai rytmihäiriöitä?
- Onko väsymystä?
- Onko päänsärkyä tai pahoinvointia?
- Onko nivel- tai lihassärkyjä?
- Onko kuumetta?

# Hoidossa huomioitavaa

- Seurataan laboratoriotuloksia
- Usein haitat ovat oireettomia
- esim. kilpirauhastulehdus (hyper/hypotyreoosi), diabetes (paastosokerin nousu), maksatulehdus (transaminaasien nousu), munuaistulehdus (krea nousu)

# Hoitotiimi TYKS:ssä

- Onkologit, syöpäsairaanhoidajat ja tutkimushoitajat
- Nimetyt konsultit eri erikoisaloilla
  - Endokrinologi
  - Gastroenterologi
  - Keuhkolääkäri
  - Neurologi
  - Radiologi
  - Kardiologi
- Päivystäville lääkäreille kirjalliset ohjeet
- Säännöllisesti yhteistä koulutusta

# TAKE HOME

- Immuno-onkologiset hoidot ovat tärkein hoitomuoto monissa syövissä ja parantavat ennustetta.
- Potilaita, joilla on hoidon haittavaikutuksia on yhä enemmän.
- Jos IO-hoidon aikana tulee uusia oireita, epäillään immuunivälitteistä tulehdusta, kunnes on toisin osoitettu.
- Potilasta informoidaan, että mikä tahansa elin päästä varpaisiin voi tulehtua hoidon haittavaikutuksena.
- Potilas tietää, mihin ottaa yhteyttä, jos tulee oireita. Haittavaikutusten nopea toteaminen ja kortikosteroidihoidon aloitus voivat estää vakavien komplikaatioiden kehittymisen.
- Hoito ja hoitavan tahon yhteystiedot kirjataan riskitietoihin päivystystilanteita varten.