



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Ν. Καβαντζάς Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«Νεοπλασματικών Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευόμενη Θεραπεία)»**

Διευθυντής ΠΜΣ
Στ. Θεοχάρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:
Η ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΚΩΣΤΑΚΗ ΑΡΕΣΤΕΑ

A.M.: 20200659

ΙΔΙΟΤΗΤΑ: ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Σ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Σ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ) ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Κ. ΤΗΝΙΑΚΟΥ

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Δ. ΜΥΩΤΕΡΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	7
<i>A. Αρχές ανοσολογίας</i>	7
<i>B. Καρκινογένεση- Ογκογένεσηκαι ανοσοποιητικό σύστημα</i>	12
<i>Γ. Ανοσοθεραπεία του καρκίνου</i>	14
Βασικές αρχές	
15 <i>Είδη ανοσοθεραπείας του καρκίνου</i>	15
<i>Δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοθεραπείας</i>	22
Δέρμα και βλενογόνοι.....	23
Γαστρεντερικό σύστημα	24
Ενδοκρινείς αδένες.....	25
Αναπνευστικό σύστημα	27
Νευρικό σύστημα και οφθαλμός.....	27
Ρευματολογικής φύσεως ανεπιθύμητες ενέργειες	28
Νεφρικό σύστημα.....	28
Πάγκρεας	29
Αιματολογικές παρενέργειες	29
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Ηπατοτοξικότητα ανοσοθεραπείας	30
<i>A. Μεθοδολογία</i>	30
A1 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας.....	30
A2. Κριτήρια επιλογής μελετών	32
<i>B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</i>	33
B..1 <i>Επιδημιολογία</i>	33
B..2 <i>Παθοφυσιολογία</i>	35
B..3 <i>Κλινική εικόνα</i>	39
B..4 <i>Διάγνωση</i>	41
B..5 <i>Θεραπεία</i>	47
<i>Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</i>	52
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	56

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία ενάντια στον καρκίνο περιλαμβάνει ένα σύνολο θεραπειών που στοχεύουν στην καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων μέσω της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος, βελτιώνοντας τη δυνατότητα του οργανισμού να καταπολεμήσει τη νόσο. Αποτελεί μια βιολογική θεραπεία υπό την έννοια της χρήσης παραγώγων ζώντων οργανισμών με στόχο την αντιμετώπιση της νεοπλασίας. (National Cancer Institute, 2019; American Cancer Society, 2022)

Η ανοσοθεραπεία ενάντια στην κακοήγη νεοπλασία βασίζεται στην παρουσία αντιγόνων στα κύτταρα του νεοπλασματος, δηλαδή συγκεκριμένων μόριων που βρίσκονται στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου και είναι ανιχνεύσιμα από αντισώματα που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, δυνάμενα να συνδεθούν με τα κύτταρα που φέρουν τα εν λόγω αντιγόνα στην επιφάνειά τους. Τα αντιγόνα που σχετίζονται με τον όγκο είναι συχνά κάποιες πρωτεΐνες ή άλλα μακρομόρια, όπως υδατάνθρακες.³ Τα αντισώματα συνδέονται με τα αντιγόνα του όγκου, ταυτοποιώντας τα καρκινικά κύτταρα και αναδεικνύοντάς τα στο ανοσιακό σύστημα που, με τη σειρά του, τα καταστρέφει.

Η ανοσοθεραπεία έχει αποκτήσει σπουδαίο ρόλο στη σύγχρονη ιατρική, με τον James P. Allison και Tasuku Honjo, ανοσολόγους από την Αμερική και την Ιαπωνία αντίστοιχα, να λαμβάνουν το βραβείο Nobel στην κατηγορία της Φυσιολογίας / Ιατρικής για την ανακάλυψή της θεραπείας του καρκίνου μέσω της αναχαίτησης των καρκινικών κυττάρων από το ανοσοποιητικό σύστημα.^{4H} επιτυχία στην κλινική πράξη ποικίλει σημαντικά ανάλογα με το είδος του καρκίνου αλλά και μεταξύ ασθενών με τον ίδιο τύπο καρκίνου, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτού. Για παράδειγμα, κάποιοι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο αντιδρούν θετικά σε αυτή τη φαρμακευτική αντιμετώπιση με βελτίωση της πρόγνωσης, ενώ για άλλους η θεραπεία δεν είναι καθόλου αποτελεσματική.³

Ο όρος ανοσοθεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνει διάφορα είδη θεραπείας όπως αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (Immune Checkpoint Inhibitors-ICIs), κυταρικές θεραπείες, μονοκλωνικά αντισώματα, ογκολυτικοί ιοί, εμβόλια, ανοσορυθμιστικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες. Οι ανοσοθεραπείες που βασίζονται στη χρήση αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος είναι οι πιο διαδεδομένες και χρονολογούνται από το 2011. Αποτελούνται από μονοκλωνικά αντισώματα και χρησιμοποιούνται έναντι ποικίλων

τύπων καρκίνου, όπως το μελάνωμα, το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (NSCLC) καθώς και καρκινώματα του ουροποιητικού και του πεπτικού συστήματος. Τα βασικότερα μονοκλωνικά αντισώματα σε αυτού του είδους την ανοσοθεραπεία είναι αυτά που στοχεύουν στο μόριο επιφανείας CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4) και εκείνα που αφορούν στο σύμπλοκο συνδετικού μορίου και υποδοχέα προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (programmed cell death/programmed cell death ligand 1, PD-1/PD-L1), τα οποία χρησιμοποιούνται με επιτυχία στην κλινική πράξη είτε μόνα τους είτε συνδυαστικά.

Η ανοσοθεραπεία σχετίζεται με μικρότερη συχνότητα και βαρύτητα τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, τα οποία συχνά πάσχουν μετά τη χρήση χημειοθεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση νεοπλασίας, όπως το γαστρεντερικό σύστημα, το μυοσκελετικό σύστημα, το ήπαρ, οι πνεύμονες, αλλά και το δέρμα. Ωστόσο και η ίδια δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων δράσεων.

Η παρούσα εργασία τιτλοφορείται «Η τοξικότητα της ανοσοθεραπείας στο ήπαρ». Πρόκειται για ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, με έμφαση στα πλέον πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, στοχεύοντας στην ανάδειξη των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών των σκευασμάτων ανοσοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Συγκεκριμένα, η παρούσα εργασία εστιάζεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την τοξικότητα που παρατηρείται στο ήπαρ λόγω της χορήγησης ανοσοθεραπείας σε ογκολογικούς ασθενείς. Στο γενικό μέρος της υπάρχουσας εργασίας αναλύονται οι κατηγορίες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, αλλά και ο μηχανισμός δράσης αυτών στον ανθρώπινο οργανισμό και τα νεοπλασματικά κυττάρα, ενώ γίνεται επίσης αναφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στα διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Στο ειδικό μέρος, η παρούσα εργασία παρουσιάζει τα ευρήματα της μελέτης μας όπως προκύπτουν κατοπιν βιβλιογραφικής ανασκόπησης στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων αναφορικά με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο ήπαρ, με σκοπό την εξαγωγή όσο το δυνατόν ασφαλέστερων συμπερασμάτων σχετικά με την τοξικότητα της ανοσοθεραπείας στο ήπαρ, τόσο σε λειτουργικό όσο και σε ιστικό επίπεδο

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η ανοσοθεραπεία κατά της κακοήθους νεοπλασίας αποτελεί ένα από τα πλέον αναπτυσσόμενα πεδία της ιατρικής και της φαρμακευτικής τα τελευταία χρόνια. Η διέγερση και κινητοποίηση του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος με σκοπό την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων έχει εγείρει ιδιαίτερος το επιστημονικό ενδιαφέρον, καθώς δίνει τη δυνατότητα αντιμετώπισης του καρκίνου με χρήση ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών και τη λιγότερο δυνατή τοξικότητα.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου ποικίλουν. Επί του παρόντος, πλήθος κλινικών μελετών διενεργούνται σε όλο τον κόσμο, με σκοπό την εξέλιξη των τεχνικών ανοσοθεραπείας του καρκίνου. Άλλωστε, η σημασία της εξέλιξης του τομέα της ανοσοθεραπείας για τον καρκίνο φαίνεται και στο γεγονός πως το περιοδικό science τη χαρακτήρισε ως τη σημαντικότερη επιστημονική ανακάλυψη του 2013.⁵

A. Αρχές ανοσολογίας

Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει τον οργανισμό από διάφορα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένων των μικροοργανισμών, με σκοπό την επίτευξη της ομοιόστασης και τη διατήρηση της ζωής. Γενικότερα, ως ανοσιακή απόκριση χαρακτηρίζεται η κινητοποίηση του ανοσιακού συστήματος και η αρμονική συνεργασία των στοιχείων του με σκοπό την ανακοπή του «ξένου» προς τον ανθρώπινο οργανισμό εισβολέα. Η απόκριση αυτή του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ουσιώδης στη διατήρηση της υγείας και σε περιπτώσεις όπου η ρύθμισή της δεν είναι η αναμενόμενη, όπως σε υπέρμετρη ενεργοποίηση αυτής (π.χ. σε περιπτώσεις σήψης ή αλλεργίας) ή σε περιπτώσεις αυτοάνοσων νοσημάτων, μπορεί να προκαλέσει ακόμη και βλάβη σε ιστούς του σώματος. Σε αυτά τα πλαίσια, ανοσορύθμιση ονομάζεται η κινητοποίηση ανοσιακών μηχανισμών έναντι παθογόνων παραγόντων, με αποτέλεσμα την πρόληψη των κυτταρικών μεταβολών που οδηγούν σε νεοπλασίες παράλληλα με την παρεμπόδιση της υπερβολικής ανοσιακής απόκρισης, ώστε να προληφθεί η εκδήλωση αυτοάνοσων νοσημάτων^{6,7}.

Διακρίνονται δύο είδη ανοσίας, η μη ειδική ή φυσική (innate) ανοσία και η ειδική ή επίκτητη (adaptive) ανοσία. Πρόκειται κυρίως για περιγραφικό διαχωρισμό, καθώς στην πραγματικότητα η ανοσία είναι ενιαία και απαιτείται ενεργοποίηση,

συνεργασία και συνεχής αλληλεπίδραση και των δύο κατηγοριών ανοσιακής απόκρισης.

Στη φυσική ανοσία, η οποία αποτελεί και την πρώτη ασπίδα του ανθρώπινου οργανισμού, περιλαμβάνονται εξής: (Μπούρα, 2015, 2019):

- οι ανατομικοί φραγμοί, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος και των βλενογόννων, αλλά και οι χημικοί φραγμοί, με την παραγωγή από τους βλενογόννους ορισμένων αντιμικροβιακών πρωτεϊνών οι οποίοι έχουν δράση φυσικών αντιβιοτικών. Οι φραγμοί αυτοί δρουν αποτρέποντας την είσοδο των παθογόνων στον ανθρώπινο οργανισμό.
- το συμπλήρωμα, το οποίο ουσιαστικά είναι ένα σύστημα που αποτελείται από 30 πρωτεΐνες και προκαλεί λύση των διαφόρων μικροοργανισμών, συχνά σε συνεργασία με τα διάφορα αντισώματα που θα αναλυθούν στη συνέχεια.
- συγκεκριμένοι κυτταρικοί πληθυσμοί, συμπεριλαμβανομένων των φαγοκυττάρων, δηλαδή των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων, αλλά και των κυττάρων φυσικών φονέων (NK cells). Αυτοί οι πληθυσμοί κυττάρων προβαίνουν σε μη ειδική αναγνώριση των παθογόνων, μέσω της ύπαρξης υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (Pattern Recognition Receptors, PRR) στην επιφάνειά τους.

Σύμφωνα με το μοντέλο διάκρισης του «λοιμώδους – μη ιδίου» από το «μη λοιμώδες - ίδιο» (Infectious-Non Self Discrimination model–INSD model), η φυσική ανοσία εντοπίζεται στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης. Η αναγνώριση μιας ομάδας οντογενετικά διατηρημένων αντιγονικών δομών (pathogen associated molecular patterns ή PAMPs) σχετιζόμενων με την λοιμογόνο δράση των παθογόνων μικροοργανισμών και την επιβίωσή τους από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα δύναται να ενεργοποιήσει τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Αυτές οι αντιγονικές δομές δεν αποτελούν χαρακτηριστικό του ξενιστή, αλλά μόνον των παθογόνων, οπότε και η αναγνώρισή τους σηματοδοτεί την ύπαρξη ενός «εισβολέα» στον ανθρώπινο οργανισμό. Έτσι, ενεργοποιείται η ανοσιακή απόκριση. Οι PRRs που αναφέρθηκαν νωρίτερα και είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση των PAMPs κωδικοποιούνται από εμβρυικά γονίδια, δεν εμφανίζουν κλωνικότητα και ανήκουν σε διαφορετικές πρωτεϊνικές ομάδες από εκείνες των στοιχείων της ειδικής ανοσίας

(Rich and Fleisher, 2018; Villani, Sarkizova and Hacoheh, 2018; McCombetal., 2019).

Κατ' αυτόν τον τρόπο πραγματοποιείται μια μη-αντιγονοειδική πρώιμη διάκριση της φύσης του αντιγόνου από τη φυσική ανοσία, ενώ στη συνέχεια η ειδική ανοσιακή απόκριση, που χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και ποικιλομορφία, οδηγεί σε ανάπτυξη ανοσιακής μνήμης, δηλαδή ανάπτυξη της ικανότητας του οργανισμού να αναγνωρίσει και να ανταποκριθεί ταχέως έναντι ενός παθογόνου σε επόμενη μελλοντική έκθεσή του στο ίδιο (Rich and Fleisher, 2018; McCombetal., 2019; Abbas, Lichtman and Pillai, 2020).

Η ειδική, επίκτητη ή προσαρμοστική ανοσιακή απάντηση διεκπεραιώνεται μέσω των λεμφοκυττάρων, σε τρεις φάσεις που διαδέχονται η μια την άλλη. Αρχικά, παρατηρείται η φάση της αναγνώρισης, όπου αναγνωρίζεται το αντιγόνο, ενώ στη συνέχεια παρθένα λεμφοκύτταρα, γνωστά και ως naïve, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται με βάση το αντιγόνο που προκάλεσε την ενεργοποίηση της ανοσιακής απόκρισης. Η φάση αυτή ονομάζεται φάση ενεργοποίησης. Τέλος, κατά την εκτελεστική φάση τα δραστικά ή εκτελεστικά λεμφοκύτταρα εξουδετερώνουν το αντιγόνο και στη συνέχεια οδηγούνται σε απόπτωση, δηλαδή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (Warringtonetal., 2011; McCombetal., 2019).

Η ειδική ανοσία απαιτεί το πέρασ ορισμένων ημερών για τη διεκπεραίωση της δραστικότητάς της, ενώ διακρίνεται σε κυτταρική και χυμική ανοσία. Συγκεκριμένα, η χυμική ανοσία πραγματοποιείται με τη δράση αντιγονοειδικών αντισωμάτων τα οποία εκκρίνονται από τα διαφοροποιημένα Β-λεμφοκύτταρα, που ονομάζονται πλασματοκύτταρα. Ειδικότερα, τα Β-κύτταρα, έπειτα από αντιγονική πρόκληση του Β-υποδοχέα, μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία αναλαμβάνουν την κυτταρική ανοσία είναι τα αντιγονοειδικά βοηθητικά CD4⁺ και τα κυτταροτοξικά CD8⁺, τα οποία ανήκουν στα Τ-λεμφοκύτταρα^{7,10,13}.

Συγκεκριμένα, αρχικά διενεργείται πρόσληψη του αντιγόνου που εισβάλλει στον οργανισμό από τα μακροφάγα ή/και τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία ονομάζονται και αντιγονοπαρουσιαστικά. Στη συνέχεια το αντιγόνο επεξεργάζεται και παρουσιάζεται μέσω των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ανοσοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Τα CD4⁺ και CD8⁺ Τ-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο μέσω των ειδικών Τ-κυτταρικών υποδοχέων τους (Τ-

cellreceptor, TCR), διαφοροποιούνται κατάλληλα και πολλαπλασιάζονται, παράγοντας διάφορες κυτταροκίνες και διαμορφώνοντας το μικροπεριβάλλον που είναι απαραίτητο για την καταστροφή του παθογόνου (vandenBerg and Rand, 2003; Μπούρα, 2015, 2019; Kubinioketal., 2022).

Κατ' αυτόν τον τρόπο αναγνωρίζεται ουσιαστικά οποιοδήποτε αντιγόνο ή παθογόνος οργανισμός. Η ειδική ανοσιακή απόκριση χαρακτηρίζεται πέραν της ποικιλομορφίας και από ανοσολογική μνήμη, οπότε και το ανοσιακό σύστημα ανταποκρίνεται ταχύτερα και εντονότερα σε επόμενη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχουν δύο τύποι κυττάρων που δρουν στην ειδική ανοσία (Warringtonetal., 2011; Μπούρα, 2015; Rich and Fleisher, 2018; Abbas, Lichtman and Pillai, 2020):

i. B-λεμφοκύτταρα:

Πρόκειται για κύτταρα που παράγονται και ωριμάζουν στον μυελό των οστών και εξέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος ως ανοσοϊκανά, αλλά ακόμη ανώριμα κύτταρα. Αρχικά, παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους ανοσοσφαιρίνες IgM και IgD. Κατά την κυκλοφορία τους στον οργανισμό αναγνωρίζουν αντιγόνα και μετατρέπονται σε ώριμα B λεμφοκύτταρα. Έτσι, κάθε B-λεμφοκύτταρο φέρει πολυάριθμα αντίγραφα ανοσοσφαιρινών για το ίδιο αντιγόνο στην επιφάνειά του. Η σύνδεση αντιγόνων και ανοσοσφαιρινών επιφανείας προκαλεί ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων, οδηγώντας ουσιαστικά σε μετατροπή τους σε πλασματοκύτταρα, τα οποία αποτελούν και τα κύτταρα που εκκρίνουν τα αντισώματα, δηλαδή τις ανοσοσφαιρίνες, ενισχύοντας περαιτέρω την ανοσολογική απάντηση έναντι του εν λόγω αντιγόνου. Πέραν των πλασματοκυττάρων, η διαδικασία αυτή ωρίμανσης των B-λεμφοκυττάρων οδηγεί και στη δημιουργία B κυττάρων μνήμης, που διευκολύνουν την ανοσία σε μελλοντική επαφή του οργανισμού με το ίδιο αντιγόνο (Warringtonetal., 2011; Rich and Fleisher, 2018; McCombetal., 2019).

ii. T-λεμφοκύτταρα:

Παράγονται από τον μυελό των οστών, αλλά ωριμάζουν στο θύμο αδένος προς ανοσοϊκανά κύτταρα που φέρουν T κυτταρικούς υποδοχείς (TCR) επιφανείας. Στη συνέχεια εισέρχονται στην κυκλοφορία και στα δευτερογενή λεμφικά όργανα ως ώριμα T-λεμφοκύτταρα, όπου με τη συμβολή των μορίων ιστοσυμβατότητας MHC ή HLA, αναγνωρίζουν τα αντιγόνα από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και ενεργοποιούνται μέσω των TCR, οι οποίοι εμφανίζουν ομοιότητες με τα

αντισώματα/ανοσοσφαιρίνες. Συγκεκριμένα, το κάθε T-λεμφοκύτταρο ή ο κάθε κλώνος αυτού, εμφανίζει τον ίδιο TCR σε πολλαπλά αντίγραφα στην επιφάνειά του. Αντίθετα με τις ανοσοσφαιρίνες, ο TCR αναγνωρίζει αντιγονικά πεπτίδια και όχι ακέραια εξωκυττάρια αντιγόνα (vanden Berg and Rand, 2003; Μπούρα, 2015; Villani, Sarkizova and Hacoheh, 2018).

Ανάλογα με τη διαφοροποίηση και τον προσανατολισμό της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων, αυτά δύνανται να επιτελέσουν μια εκ των παρακάτω λειτουργιών (Warrington et al., 2011; Μπούρα, 2015; Villani, Sarkizova and Hacoheh, 2018):

1) να δράσουν επικουρικά στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση διαφόρων κυττάρων του ανοσιακού συστήματος, να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα και να επάγουν φλεγμονώδη αντίδραση, δρώντας ως βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (helper T cells, Th),

2) να καταστρέψουν κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού που έχουν ήδη μολυνθεί από το παθογόνο, δρώντας ως κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (cytotoxic T cells, Tc),

3) να διατηρήσουν την μνήμη του ανοσιακού συστήματος, ως T-κύτταρα μνήμης,

4) να καταστείλουν τη λειτουργία άλλων κυττάρων που εμπλέκονται στην ανοσιακή απόκριση, δρώντας ως ανοσορρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (regulatory T cells, Tregs).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ανοσιακή απάντηση ενεργοποιείται σε διάφορες καταστάσεις όπου έχουμε εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών στο ανθρώπινο σώμα, με σκοπό την εξουδετέρωση αυτών και τη διατήρηση της ομοιόστασης, ή έναντι καρκινικών κυττάρων που απειλούν με τη δημιουργία νεοπλασίας την ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού. Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις όπου η ανοσιακή απόκριση δεν είναι όπως θα έπρεπε ή δεν ρυθμίζεται σύμφωνα με τις ανάγκες του οργανισμού⁹⁻¹¹.

Έτσι, υπάρχουν ανοσολογικά διαμεσολαβούμενα νοσήματα τα οποία προκαλούνται είτε από ανοσοανεπάρκειες (πρωτοπαθείς, όπως η αγαμμοσφαιριναιμία, ή δευτεροπαθείς, όπως το AIDS), είτε από δυσλειτουργία ενός κατά τα άλλα ακέραιου ανοσιακού συστήματος, λόγω προβλήματος στη ρύθμιση και καταστολή της ανοσιακής απόκρισης, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών διάκρισης μεταξύ κυττάρων του οργανισμού και πραγματικών παθογόνων, όπως συμβαίνει με τα

συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) (Warringtonetal., 2011; Μπούρα, 2015, 2019) και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας., Επίσης στις ανεπιθύμητες δράσεις του ανοσοποιητικού θα πρέπει να συμπεριληφθεί η ανάπτυξη φλεγμονώδους αντίδρασης επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας που επηρεάζει κυρίως το δέρμα καθώς και η απόρριψη ενός μοσχεύματος έπειτα από μεταμόσχευση.

B. Καρκινογένεση και ανοσοποιητικό σύστημα

Σήμερα, οι κακοήθειες αποτελούν ένα από τα κυριότερα αίτια νοσηρότητας και θνητότητας, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Τόσο η επίπτωση του καρκίνου όσο και η θνητότητα παρουσιάζουν αύξουσα τάση σε διεθνές επίπεδο, λόγω του ήδη αυξημένου προσδόκιμου επιβίωσης και της γήρανσης του πληθυσμού, αλλά και λόγω σημαντικής αύξησης των περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την καρκινογένεση και απαντώνται συχνότερα στον σύγχρονο τρόπο ζωής. Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνονται η αστικοποίηση, το κάπνισμα, η μη ισορροπημένη διατροφή, ο περιορισμός της κίνησης και η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, αλλά και η έκθεση σε περισσότερα χημικά και ρύπους σε καθημερινή βάση. (Peto, 2001)

Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 19.3 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου υπολογίζονται για το έτος 2020, ενώ τα θύματα ανέρχονται στα 10 εκατομμύρια. Όσον αφορά το όργανο που προσβάλλεται συχνότερα από κακοήθειες, αυτός είναι ο μαστός, με τον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου να έπονται σε συχνότητα, ενώ πιο συχνό αίτιο θανάτου λόγω καρκίνου είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, ιδιαίτερα στους άνδρες. (Sungetal., 2021) Στο μέλλον, ο επιπολασμός του καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί δραματικά, με τους υπολογισμούς να εμφανίζουν 28.4 εκατομμύρια νέων περιστατικών καρκίνου παγκοσμίως μέχρι το 2040. (Peto, 2001)

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αναπτύξει εξελικτικά μια πολύπλοκη σειρά μηχανισμών ανίχνευσης και εξάλειψης των καρκινικών κυττάρων που προκύπτουν στον οργανισμό, με σκοπό την προστασία του από την ανάπτυξη κακοήθους νεοπλασίας. Ωστόσο, λόγω της παράλληλης εξέλιξης των καρκινικών κυττάρων, μέσω της φυσικής επιλογής προάγονται νεοπλασματικά κύτταρα οπλισμένα με τέτοια χαρακτηριστικά ώστε να αποφεύγουν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή.

Ορισμένα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διέλθουν αλώβητα της ανοσιακής απόκρισης του ανθρώπινου οργανισμού είτε μέσω της εξάλειψης ή τροποποίησης των αντιγόνων τους, είτε μέσω της τροποποιημένης έκφρασης κυτταροκινών ή ακόμη και μέσω της ρύθμισης πρωτεϊνών που σχετίζονται με την ανοσοεπιτήρηση.^{13,16-18}

Η καρκινογένεση περιλαμβάνει έξι βασικούς μηχανισμούς σύμφωνα με τους οποίους η φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου εκτρέπεται και το κύτταρο αυτό οδηγείται σε εξαλλαγή.

Σε αυτούς περιλαμβάνονται:

- η επάρκεια και αυτονομία σε αυξητικούς παράγοντες,
- η έλλειψη της αναμενόμενης ευαισθησίας σε παράγοντες που αναστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου,
- η αποφυγή της απόπτωσης με αποτέλεσμα τον συνεχή και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό του κυττάρου,
- η δυνατότητα δημιουργίας νέων αγγείων (νεοαγγειογένεση),
- η ικανότητα διείσδυσης διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών, και
- η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να μεθίστανται σε άλλους ιστούς.

Η έννοια της ανοσιακής απόκρισης έναντι της καρκινογένεσης υπογραμμίζει τη διττή σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος τόσο στην προστασία από την ανάπτυξη νεοπλασίας όσο και την καταπολέμησή του. Κατά τη διαδικασία της καρκινογένεσης η ανοσιακή απάντηση χαρακτηρίζεται από τρεις φάσεις: της εξάλειψης, της ισορροπίας και της διαφυγής. Στην πρώτη φάση της εξάλειψης, το ανοσοποιητικό σύστημα ταυτοποιεί τα καρκινικά κύτταρα και επιτίθεται έναντι των ειδικών καρκινικών αντιγόνων του εν λόγω όγκου. Ωστόσο, υπάρχουν κύτταρα που διαφεύγουν και επιβιώνουν, τα οποία και εισέρχονται στη δεύτερη φάση, τη φάση της ισορροπίας. Κατά τη διάρκεια της φάσης ισορροπίας, το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου εμποδίζει την περαιτέρω ανάπτυξη του νεοπλάσματος, ασκώντας ωστόσο επιλεκτική πίεση στους κλώνους των καρκινικών κυττάρων.¹⁹ Τέλος, επέρχεται η φάση της διαφυγής κατά την οποία τα καρκινικά κύτταρα που αναπτύσσουν αντίσταση στην ανοσιακή απάντηση έναντι του όγκου, διαφεύγουν και πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα.¹⁹

Γ. Βασικές αρχές ανοσοθεραπείας του καρκίνου

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί σήμερα μια από τις πλέον εξελισσόμενες θεραπευτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση της κακοήθους νεοπλασίας. Η εν λόγω θεραπευτική προσέγγιση αξιοποιεί τους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος αναφορικά με την αναγνώριση των καρκινικών κυττάρων, τη στόχευση και την καταστροφή τους.

Η πρώτη ιδέα πως το ανοσοποιητικό σύστημα δρα εναντίον των καρκινικών κυττάρων, εκτός από τη δράση του έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών, ήρθε από τον Paul Ehrlich, ο οποίος και τιμήθηκε με βραβείο Νόμπελ για την ανακάλυψή του πως τα μόρια της επιφάνειας των καρκινικών κυττάρων αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Το 1893 υπήρξαν οι πρώτες καταγραφές από τον William Coley σχετικά με την ιδέα αναγνώρισης και περιορισμού της ανάπτυξης των κακοήθων όγκων από το ανοσοποιητικό σύστημα. Ο ερευνητής χρησιμοποιούσε ζώντα βακτήρια για τη διέγερση του ανοσοποιητικού ώστε να αντιμετωπιστεί ο καρκίνος. Ωστόσο, λόγω της περιορισμένης κλινικής αποτελεσματικότητας, ο ενθουσιασμός και οι μελέτες επί του θέματος ήταν περιορισμένοι. Η αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης ήταν περιορισμένη λόγω της ικανότητας των καρκινικών κυττάρων να περνούν απαρατήρητα από το ανοσοποιητικό σύστημα, οπότε και δεν καταστρέφονται.^{20,21}

Στη συνέχεια, το 1991, ο αυξητικός παράγοντας ιντερλευκίνη 2 (interleukin-2, IL-2) αδειοδοτήθηκε από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκινώματος του νεφρού, ενώ το 1998 δόθηκε άδεια χορήγησης για το μεταστατικό μελάνωμα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε ιδιαίτερα αυξημένο επίπεδο τοξικότητας και σχετικά χαμηλή αποτελεσματικότητα, οπότε και κρίθηκε επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης πιο στοχευμένης ανοσοθεραπείας (Rosenbergetal., 1985; Atkinsetal., 1999). Η μετάβαση στη στοχευμένη ανοσοθεραπεία διεκπεραιώθηκε με την εξέλιξη της τεχνολογίας του υβριδώματος το 1975, όπου έγινε δυνατή η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων.²⁴⁻²⁶

Τα επόμενα χρόνια θεραπείες που βασίζονται σε μονοκλωνικά αντισώματα ξεκίνησαν να λαμβάνουν αδειοδότηση από τον FDA, με το μονοκλωνικό αντίσωμα Rituximab να λαμβάνει την πρώτη του έγκριση το 1997 για την αντιμετώπιση των λεμφωμάτων από Β-κύτταρα. Το Rituximab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 αντιγόνου που βρίσκεται στα Β-λεμφοκύτταρα και ενεργοποιεί τον κυτταρικό θάνατο μέσω ανοσομεσολαβούμενης κυταροτοξικότητας, ενεργοποίησης

του συμπληρώματος και άμεσης πρόκλησης απόπτωσης. (Reffetal., 1994; Plosker and Figgitt, 2003; Vanden Bulk, Verdegaal and de Miranda, 2018) Την ίδια δεκαετία του 1990 δημιουργήθηκαν γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα με σκοπό να συνδυάζουν τόσο τις ιδιότητες δέσμησης αντιγόνου-αντισώματος, όσο και την κυτταρολυτική ιδιότητα και ικανότητα αυτό-ανανέωσης που εμφανίζουν τα T-κύτταρα. (Eshharetal., 1993; Kochenderferetal., 2010; Vanden Bulk, Verdegaal and de Miranda, 2018). Αυτά τα T-κύτταρα φέρουν έναν χμιαϊκό υποδοχέα αντιγόνου (chimeric tigen receptor-CAR) έναν δηλαδή ειδικό υποδοχέα που δημιουργήθηκε στο εργαστήριο έτσι ώστε να συνδέεται με ορισμένες πρωτεΐνες στα καρκινικά κύτταρα. Τα σημαντικότερα αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί με T-κύτταρα CAR τα οποία στοχεύουν έναντι του CD19 και αφορούν κακοήθειες του αιμοποιητικού συστήματος. (Eshharetal., 1993; Brentjensetal., 2011)

Τις τελευταίες όμως δεκαετίες έχει σημειωθεί ικανοποιητική πρόοδος στην παθοφυσιολογία του καρκίνου, που οδήγησε σε καλύτερη κατανόηση των μεθόδων που εφαρμόζουν τα νεοπλασματικά κύτταρα, ώστε να αποφεύγουν την ανοσιακή απάντηση. Έτσι, ανακαλύφθηκαν νέες μέθοδοι καταπολέμησης των καρκινικών κυττάρων μέσω αποκλεισμού της ανοσοδιαφυγής αυτών.

Σήμερα, η ανοσοθεραπεία εμφανίζει εντυπωσιακή εξέλιξη και έχει επιτύχει κλινικά αποτελέσματα που τη θέτουν στη φαρέτρα των διαθέσιμων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τους ογκολόγους σε διάφορα είδη νεοπλασιών. Χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Οι ασθενείς αυτοί μέχρι πρότινος θεωρούνταν μη αντιμετωπίσιμοι και είχαν ιδιαίτερα περιορισμένη επιβίωση,ωστόσο, η ανοσοθεραπεία έχει δώσει μέχρι στιγμής θετικά αποτελέσματα ^{13,17}

Πλεονεκτήματα της ανοσοθεραπείας αποτελούν οι πιο περιορισμένες σε έκταση και βαρύτητα ανεπιθύμητες ενεργειες καθώς και η συνέχιση της δράσης της ακόμη και μετά το πέρας της θεραπείας. Σε αντίθεση, τα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα προκαλούν βλάβες σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού και δρουν όσο διαρκεί η χορήγησή τους. Σήμερα, δοκιμάζονται ακόμη και συνδυασμοί ανοσοθεραπευτικών, ώστε να επιτευχθεί συνέργεια της δράσης των ανοσοτροποποιητικών ουσιών που χορηγούνται προς όφελος του ασθενούς. ¹⁷

Είδη ανοσοθεραπείας του καρκίνου

Ο όρος ανοσοθεραπεία του καρκίνου συμπεριλαμβάνει διάφορα είδη θεραπειάς, τα οποία παρουσιάζονται αναλυτικότερα στη συνέχεια.

Αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (ImmuneCheckpointInhibitors, ICIs)

Αποτελεί τη πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κατηγορία ανοσοθεραπείας έναντι των κακοήθων νεοπλασιών και περιλαμβάνει φαρμακευτικά σκευάσματα που επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα, τα οποία «καμουφλάρονται» και «κρύβονται» από αυτό. Η δράση της θεραπείας εδράζεται στην ανακάλυψη αντισωμάτων που αποκλείουν τα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού. Βασίζεται στις γνώσεις της ανοσολογίας αναφορικά με την ενεργοποίηση των T-κυττάρων μέσω ενός μοντέλου δύο σημάτων. Σε αυτό ο υποδοχέας των T-κυττάρων (TCR) εμπλέκεται με το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) παράγοντας το «σήμα 1». Επιπρόσθετα, το συνδιεγερτικό σήμα του B7-CD28 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προκαλεί το «σήμα 2». Όπως έχει φανεί απαιτούνται και τα δύο σήματα, ώστε να έχουμε την πλήρη απόκριση των T-κυττάρων έναντι του αντιγόνου. Στην πραγματικότητα βέβαια, η διαδικασία της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων είναι ιδιαίτερα περίπλοκη, ειδικά σε περιπτώσεις ρύθμισης κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς εμπλέκεται μια αυστηρά ειδική για το αντιγόνο ανοσοαπόκριση. (Bretscher and Cohn, 1970b; Lafferty and Cunningham, 1975; Jenkins and Schwartz, 1987; Baxter and Hodgkin, 2002; Callahan and Wolchok, 2013; Hamid et al., 2013; Intlekofer and Thompson, 2013; Kyi and Postow, 2016).

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν οκτώ εγκεκριμένα σκευάσματα στην κατηγορία αναστολέων σημείων ελέγχου που έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία του καρκίνου. Η δράση τους πραγματοποιείται μέσω σύνδεσης με μια από τις ακόλουθες πρωτεΐνες: PD-L1(Programmed cell death protein 1 ligand), PD-1(Programmed cell death protein 1), CTLA-4 (cytotoxicT-lymphocyte-associatedprotein 4), και TF(Transferfactors).Με τον τρόπο αυτό μπλοκάρονται τα αντίστοιχα σημεία ελέγχου με αποτέλεσμα τη διέγερση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων.

Συγκεκριμένα, στις ακόλουθες κατηγορίες εντάσσονται οι παρακάτω φαρμακευτικές ουσίες.

- Αναστολείς PD-1:Pembrolizumab (Keytruda), Nivolumab (Opdivo), Cemiplimab (Libtayo)

- Αναστολείς PD-L1: Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), Durvalumab (Imfinzi)
- Αναστολείς CTLA-4: Ipilimumab (Yervoy)
- Αναστολείς TF :tisotumabvedotin-tftv (Tivdak)

Οι αναστολείς σημείων ελέγχου χρησιμοποιούνται κυρίως σε τελικού σταδίου ασθενείς που πάσχουν από συμπαγείς όγκους και συνηθέστερα από μελάνωμα ή νεοπλασίες του πνεύμονα, στις περιπτώσεις όπου η κλασική θεραπεία δεν δίνει τα απαραίτητα αποτελέσματα. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Food and Drug Administration, FDA) έχει εγκρίνει το σκεύασμα Ipilimumab, για χρήση έναντι του μελανώματος, ενώ το Pembrolizumab και Nivolumab, χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία των προχωρημένων σταδίων καρκίνου πνεύμονα, νεφρού και μελανώματος, για το τελευταίο συχνά σε συνδυασμό με το Ipilimumab. Επί της παρούσης ωστόσο γίνονται κλινικές δοκιμές για διάφορα είδη καρκίνων που μπορεί να εφαρμοστεί η ανοσοθεραπεία, όπως σε περιπτώσεις κακοήθειας των ωοθηκών, κεφαλής και τραχήλου, πεπτικού και ουροποιητικού συστήματος. Επίσης, αυτή η κατηγορία ανοσοθεραπείας έχει λάβει έγκριση από το FDA για όλα τα προχωρημένα στάδια καρκίνου με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H/MMR-D) (Hamanishi et al., 2007; Brahmer et al., 2012; Hamid et al., 2013; Seiwert et al., 2014; Garon et al., 2015; Sunshine and Taube, 2015; Compesato, 2016)

Κυτταρικές θεραπείες (Adoptive Cell Therapies)

Σε αυτή την κατηγορία ανοσοθεραπείας αφαιρούνται ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος από τον οργανισμό και είτε ενισχύεται ο αριθμός τους είτε τροποποιούνται σε εργαστήριο, ώστε να μπορούν να αναγνωρίσουν και να καταστρέψουν νεοπλασματικά κύτταρα. Διακρίνονται οι παρακάτω υποκατηγορίες:

- Θεραπεία με λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (Tumor-infiltrating lymphocyte ή TIL).

Τα T-λεμφοκύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία στοχεύουν στην αντιμετώπιση της κακοήθειας αφαιρούνται από τον οργανισμό και πολλαπλασιάζονται σε έναν μεγάλο κλώνο κυττάρων στο εργαστήριο. Στη

συνέχεια μεταφέρονται στο ανθρώπινο σώμα, ώστε να αντιμετωπίσουν την κακοήθεια.³³

- Θεραπεία με τροποποιημένους υποδοχείς T-κυττάρων (Engineered T-celreceptor, TCR)

Σε αυτή τη θεραπεία αφαιρούνται T- κύτταρα από το αίμα του ασθενούς και αναπρογραμματίζονται, ώστε να ανιχνεύουν ευκολότερα τα νεοπλασματικά κύτταρα. Οι θεραπείες αυτές δεν έχουν εγκριθεί μέχρι σήμερα από τον FDA, αλλά δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που πάσχουν από ορισμένα είδη σαρκώματος ή τελικού σταδίου μελάνωμα.³³

- Θεραπεία T-κυττάρων τύπου CAR(chimeric antigen receptor) _

Σε αυτή τη θεραπεία προστίθονται στα T-κύτταρα του οργανισμού ειδικοί υποδοχείς επιφανείας που δημιουργήθηκαν στο εργαστήριο, ώστε να επιτυγχάνεται αναγνώριση, σύνδεση και καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων. Υπάρχουν δύο εγκεκριμένες θεραπείες τέτοιου είδους από τον FDA: Το Tisagenlecleucel (εμπορική ονομασία: Kymriah) το οποίο χορηγείται σε άτομα άνω των 25 ετών που πάσχουν από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) και σε ενήλικες οι οποίοι πάσχουν από συγκεκριμένα είδη λεμφώματος εκ B-κυττάρων, και το Axicabtageneciciloleucel (εμπορική ονομασία: Yescarta) το οποίο χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε ενήλικες που πάσχουν από ορισμένα είδη λεμφώματος εκ B-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου και του μη-Hodgkin λεμφώματος.³³

- Θεραπεία με φυσικά κύτταρα φονείς (NaturalKillers-NK):

Πραγματοποιείται με προσθήκη CAR σε φυσικά κύτταρα φονείς τα οποία επιτυγχάνουν μεγαλύτερη ειδίκευση και στόχευση έναντι των καρκινικών κυττάρων.

Μονοκλωνικά Αντισώματα

Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιείται σήμερα σε πλήθος νοσημάτων. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και της ιατρικής, σήμερα είναι δυνατή η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων έτοιμων προς χρήση στο εργαστήριο. Τα

μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να διαιρεθούν σε υποκατηγορίες, με πιο αξιοσημείωτες τα «γυμνά» μονοκλωνικά αντισώματα που ενισχύουν την ανοσιακή απόκριση έναντι της κακοήθειας ή μπλοκάρουν ορισμένα αντιγόνα που συμβάλουν στην ταχύτερη ανάπτυξη και εξάπλωση του νεοπλάσματος, ενώ ονομάζονται έτσι, μιας και δεν είναι κάπου προσκολλημένα κατά τη χορήγησή τους. Υπάρχουν ωστόσο και τα συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία φέρουν φαρμακευτικές ουσίες (χημειοθεραπευτικά) ή ακόμη και ραδιενεργά σωματίδια τα οποία έχουν συνδεθεί με αυτά. Έτσι, η θεραπεία (χημειοθεραπεία ή με ραδιενεργά σωματίδια) γίνεται πολύ στοχευμένα, καθώς τα αντισώματα προσκολλώνται απευθείας στα καρκινικά κύτταρα, μειώνοντας κατ'αυτόν τον τρόπο τις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας και αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα των θεραπειών.³³

Επιπλέον, υπάρχουν τα δι-ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία ονομάζονται κατ'αυτόν τον τρόπο καθώς προσκολλώνται ταυτοχρόνως σε δύο πρωτεΐνες. Έτσι, κάποια εξ' αυτών προσκολλώνται σε ένα νεοπλασματικό κύτταρο και σε ένα κύτταρο του ανοσοποιητικού, επιτρέποντας έτσι στο ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα. Σε αυτή την κατηγορία ανήκει και το σκεύασμα blinatumomab (εμπορική ονομασία: Blincyto) έναντι της λευχαιμίας, το οποίο προσκολλάται τόσο σε μια πρωτεΐνη που εδράζεται στα καρκινικά κύτταρα του αίματος όσο και σε μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στα T-κύτταρα.

Μέχρι σήμερα έχουν εγκριθεί από τον FDA περισσότερα από δώδεκα μονοκλωνικά αντισώματα, για τη αντιμετώπιση διαφόρων ειδών καρκίνου, ενώ ακόμη περισσότερα βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές για άλλα είδη καρκίνου.³³

Θεραπεία με Ογκολυτικός Ιός

Υπάρχουν ιοί που έχουν χρησιμοποιηθεί ώστε να μολύνουν και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα, αφήνοντας αλώβητα τα κύτταρα των υγιών ιστών. Υπάρχει ένας ογκολυτικός ιός εγκεκριμένος από τον FDA, με το όνομα talimogenelaperpvec (εμπορική ονομασία: T-VEC, Imlygic), ο οποίος και χρησιμοποιείται σε προχωρημένα στάδια μελανώματος.

Εμβόλια κατά του καρκίνου

Πρόκειται για μια εντελώς διαφορετική πτυχή της ανοσοθεραπείας, καθώς τα εμβόλια χρησιμοποιούν το ανοσιακό σύστημα του ανθρώπου με σκοπό συνήθως την

πρόληψη, αλλά και τη θεραπεία του καρκίνου. Αντίστοιχα με τα κλασσικά εμβόλια έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, τα αντικαρκινικά εμβόλια συνήθως παρασκευάζονται κάνοντας χρήση νεκρών καρκινικών κυττάρων ή πρωτεϊνών των καρκινικών κυττάρων ή ακόμη και κυττάρων του ανοσοποιητικού.

Μέχρι σήμερα, υπάρχουν εμβόλια που έχουν εγκριθεί για την πρόληψη των νεοπλασιών, όπως τα Cervarix, Gardasil και Gardasil-9, που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη από διάφορα είδη HPV, δηλαδή ιών των ανθρωπίνων θηλωμάτων, που έχουν συσχετιστεί με πλήθος νεοπλασιών, όπως του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου, κεφαλής και τραχήλου, πέους και πρωκτού. Επιπλέον, το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β (HBV) (εμπορική ονομασία: HEPLISAV-B) χρησιμοποιείται για την προστασία από λοιμώξεις από ηπατίτιδα Β που συχνά οδηγούν σε ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.^{29,33}

Όσον αφορά στη θεραπεία του καρκίνου, τρία είναι τα εμβόλια που έχουν λάβει άδεια από τον FDA. Συγκεκριμένα, το Sipuleucel-T (εμπορική ονομασία: Provenge) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση προχωρημένων περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη, σε περίπτωση που η ορμονοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική. Επιπλέον, υπάρχει το Talimogene Laherparepvec (εμπορική ονομασία: T-VEC) το οποίο αντιμετωπίζει περιπτώσεις μεταστατικού μελανώματος, ενώ το Bacillus Calmette-Guérin, γνωστό ευρέως και ως BCG, φαίνεται πως αντιμετωπίζει με αποτελεσματικότητα τα αρχικά στάδια του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Υπάρχουν ωστόσο διάφορες κλινικές μελέτες που μελετούν εμβόλια και για άλλα καρκίνου.

Ρυθμιστές ανοσοποιητικού συστήματος (Immune System Modulators)

Άλλοι τύποι ανοσοθεραπείας ενισχύουν το ανοσιακό σύστημα και την απόκρισή του συνολικά. Ένα πιο ενεργό ανοσιακό σύστημα μπορεί να αντιμετωπίσει καλύτερα την κακοήθεια.^{29,33}

Τα σκευάσματα αυτά ανήκουν στις εξής υποκατηγορίες:

- **Ιντερλευκίνες:** αποτελούν έναν τύπο κυτοκινών, δηλαδή πρωτεϊνών που ελέγχουν την ανοσιακή απάντηση στον καρκίνο. Η ιντερλευκίνη 2 αυξάνει τον αριθμό των κυττάρων φυσικών φονέων (NK) και των T-λεμφοκυττάρων στον οργανισμό, ενώ η ιντερλευκίνη IL-2 aldesleukin (Proleukin) έχει

αδειοδοτηθεί από τον FDA για την αντιμετώπιση των προχωρημένων σταδίων νεφρικού καρκινώματος και του μεταστατικού μελανώματος.

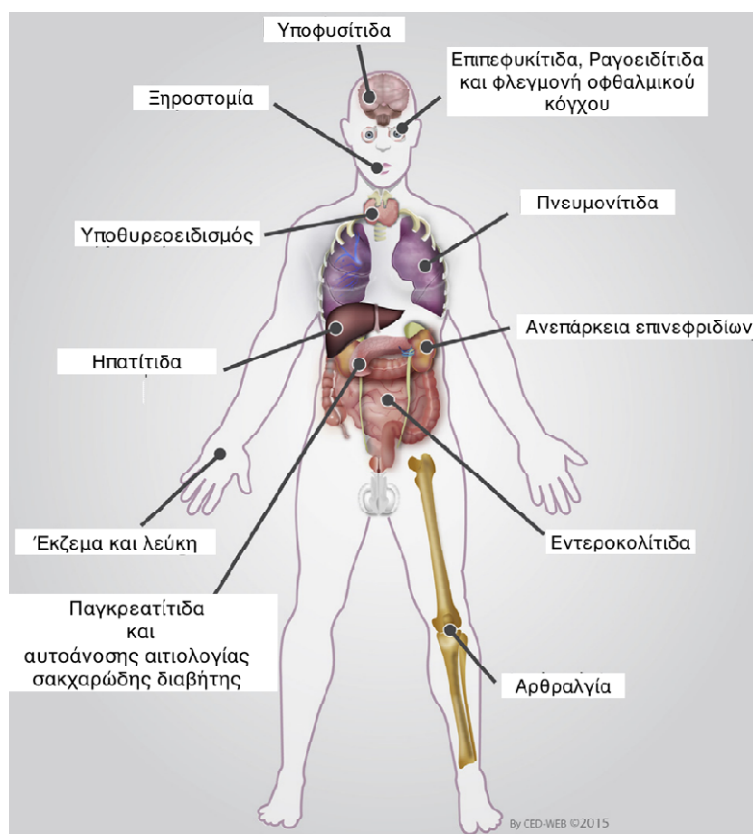
- **Ιντερφερόνες:** αποτελούν ένα τύπο κυτοκινών που προκαλούν αυξημένη δραστηριότητα έναντι του καρκίνου. Η ιντερφερόνη Α (IFN-alfa) χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων ειδών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος, του σαρκώματος, του λεμφώματος και της λευχαιμίας.³³

Ανοσοτροποποιητές (Immunomodulators, IMiDs)

Πρόκειται για ουσίες που δίνουν ώθηση στην ανοσιακή απάντηση έναντι ορισμένων τύπων κακοήθους εξαλλαγής. Περιλαμβάνουν διάφορες ουσίες που έχουν εγκριθεί και κυκλοφορούν, συμπεριλαμβανομένων της Imiquimod (Aldara, Zyclara), της Thalidomide (Thalomid), της Pomalidomide (Pomalyst), της Lenalidomide (Revlimid) και του BCG.³³

Δ. Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοθεραπείας

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ανοσοθεραπεία σχετίζεται με πιο περιορισμένες σε έκταση και βαρύτητα ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τη κλασσική χημειοθεραπεία καθώς δεν προκαλεί τοξικότητα σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού. Ωστόσο, δε θα πρέπει να αγνοούμε πως τα αντιγόνα των νεοπλασμάτων μπορεί να είναι παρεμφερή με αυτά των υγιών ιστών, έτσι ώστε να προκαλούνται ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας. (Robert, Long, et al., 2015; Vétizou et al., 2015) Επιπλέον, λόγω της ανισορροπίας που προκαλείται στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι πιθανό να εμφανιστούν ανεπιθύμητες αυτοάνοσες εκδηλώσεις, οι οποίες αναφέρονται στη βιβλιογραφία συχνά ως ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό (immune-related adverse events, IRAEs). Οι περισσότερες εξ' αυτών μπορούν να περιοριστούν με χρήση στεροειδών, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη πως η σχετιζόμενη με τη χρήση στεροειδών ανοσοκαταστολή μπορεί να επηρεάσει την αντινεοπλασματική αποτελεσματικότητα του σκευάσματος. (Devaudet et al., 2013; Kuehn et al., 2014; Michot et al., 2016; Weber et al., 2017; Postow, Sidlow and Hellmann, 2018; Kennedy and Salama, 2020; Dougan et al., 2021)



Εικόνα 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοθεραπείας του καρκίνου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την ανοσοθεραπεία του καρκίνου είναι συχνές. Το προφίλ ασφαλείας του εκάστοτε σκευάσματος δεν είναι το ίδιο για κάθε είδος καρκίνου, καθώς ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις εμφανίζονται σε σημαντικά αυξημένη συχνότητα σε συγκεκριμένους τύπους νεοπλασμάτων. Παράδειγμα η λεύκη, η οποία παρουσιάζεται συχνότερα ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε περιστατικά μελανώματος. Ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σε περίπου 90% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς CTLA-4, ενώ εμφανίζονται σε μικρότερο ποσοστό, της τάξης του 70% σε ασθενείς που λαμβάνουν αντισώματα PD-1/PD-L1. (Hodi, O'Day, McDermott, Weber, Sosman, Haanen, Gonzalez, Robert, Schadendorf, Hassel, Akerley, van den Eertwegh, et al., 2010; Brahmer et al., 2012; Topalian et al., 2012). Συγκεκριμένα, οι πιο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες (Grade I&II) αφορούν συνήθως το δέρμα και το γαστρεντερικό, ενώ οι σοβαρότερες (Grade III&IV) περιορίζονται κυρίως στο πεπτικό σύστημα. Τις περισσότερες φορές οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται τόσο με τους αποκλειστές CTLA-4 όσο και με τους PD-1, εμφανίζονται εντός του χρονικού διαστήματος τριών και έξι μηνών (Brahmer et al., 2012; Topalian et al., 2012; Weber et al., 2017). Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η εμφάνιση παρενεργειών μέχρι και ένα έτος μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας (Weber et al., 2017). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται πως είναι δόσοεξαρτώμενες για τα anti-CTLA-4, κάτι που δεν παρατηρείται με το PD-1. (Mack et al., 2006; Wolchok et al., 2010; Topalian et al., 2014) Παρακάτω θα αναφερθούν εν συντομία οι συχνότερες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις που σχετίζονται με τη ανοσοθεραπεία του καρκίνου.

Δέρμα και βλενογόνοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας που σχετίζονται με το δέρμα είναι αρκετά συχνές, με πιο χαρακτηριστική τη λεύκη σε θεραπείες όπου γίνεται αποκλεισμός των σημείων ελέγχου με αναστολείς (ICIs), ιδιαίτερα σε ασθενείς με μελάνωμα. (Wolchok et al., 2010; Robert, Schachter, et al., 2015) Σε άλλες περιπτώσεις εμφανίζεται εξάνθημα ή ερυθρότητα δέρματος, ενώ έχουν αναφερθεί και ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης ή συνδρόμου Stevens-Johnson (Ribas et al., 2005; Weber et al., 2013)

Για τη διαχείριση των ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιούνται τοπικά κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με per os αντικνησμάδη σκευάσματα, ενώ σε

κάθε περίπτωση θα πρέπει να έχει αποκλειστεί πιθανή λοίμωξη του δέρματος πριν την έναρξη χορήγησης κορτικοστεροειδών. Σε περιπτώσεις σοβαρότερων ανεπιθύμητων ενεργειών από τη ανοσοθεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνεται βιοψία δέρματος ώστε να γίνει κατάλληλη ιστολογική ταξινόμηση της βλάβης, και στη συνέχεια να σχεδιάζεται η αντιμετώπιση με στεροειδή (Michotetal., 2016; Postow, Sidlow and Hellmann, 2018; Douganetal., 2021).

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους βλενογόνους, αυτές εμφανίζονται σε σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά, με εκτιμώμενη συχνότητα 5% των ασθενών. Συχνότερα εμφανίζονται συμπτώματα ξηροστομίας, ενώ δεν αποκλείεται να εμφανιστούν συμπτώματα παρεμφερή με αυτά του συνδρόμου Sjogren, όπου η χρήση οφθαλμικών σταγόνων και τα διαλύματα με κορτικοστεροειδή για στοματικές πλύσεις αποτελούν τη προτεινόμενη θεραπεία (Ramos-Casalsetal., 2010; Topalianetal., 2014).

Γαστρεντερικό σύστημα

Ιδιαίτερη σημασία αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος κατέχει η διάκριση μεταξύ του συμπτώματος της διάρροιας, δηλαδή της αυξημένης συχνότητας κενώσεων, από την κολίτιδα, η οποία παρουσιάζεται με κοιλιακό άλγος ή συνοδεύεται με ενδοσκοπική ή απεικονιστική επιβεβαίωση φλεγμονής του παχέος εντέρου. Διάρροια παρατηρείται συχνότερα κατά τον αποκλεισμό με CTLA-4 (30%) συγκριτικά με τον αποκλεισμό PD-1/PD-L1 (Robert, Long, etal., 2015; Robert, Schachter, etal., 2015; Postow, Sidlow and Hellmann, 2018). Περίπου ένα στα δέκα άτομα που θα λάβουν ανοσοθεραπεία με anti-CTLA-4 θα εμφανίσει διάρροια που θα χρειαστεί θεραπεία ή/και νοσηλεία (grade 3-4). Η κολίτιδα που προκαλείται ως ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω χορήγησης anti-CTLA-4 εμφανίζει παρόμοια χαρακτηριστικά με τη νόσο του Crohn, τόσο ιστολογικά όσο και ενδοσκοπικά (Becketal., 2006; Johnstonetal., 2008). Η θεραπεία, μετά από την κλινική, απεικονιστική και ιστολογική/εργαστηριακή επιβεβαίωση της κολίτιδας ως ανεπιθύμητης ενέργειας λόγω λήψης ανοσοθεραπευτικού σχήματος βασίζεται σε χορήγηση κορτικοστεροειδών, κυρίως βουδεσονίδης για την ήπια (grade I/II) κολίτιδα ή συστηματικής χορήγησης στεροειδών για σοβαρότερες περιπτώσεις, ακολουθούμενη σε ανθεκτικές περιπτώσεις από χορήγηση μιας ή δύο

δόσεων του αντισώματος infliximab μετά από τρεις ημέρες πλήρους θεραπείας με στεροειδή (Becketal., 2006; Johnstonetal., 2008).

Ενδοκρινείς αδένες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ενδοκρινικό σύστημα αναφέρονται σε περίπου 5-10% των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία τύπου ICIs(Ryderetal., 2014; Topalianetal., 2014).

Όσον αφορά το θυρεοειδή αδένα, ο υποθυρεοειδισμός φαίνεται πως εμφανίζεται συχνότερα σε σύγκριση με τον υπερθυρεοειδισμό ως αποτέλεσμα λήψης ανοσοθεραπείας για τον καρκίνο (Topalianetal., 2014; Robert, Schachter, etal., 2015; Michotetal., 2016). Σε περίπτωση που αναγνωριστεί ασθενής με αυξημένα επίπεδα θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε τιμές άνω των 10 mIU/l, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια πρόσθετων εξετάσεων για τον προσδιορισμό ελεύθερης T4 και T3, ενώ στη συνέχεια εκτιμάτε και η ανάγκη για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης(Keytruda | European Medicines Agency; Drug Approval Package: YERVOY (ipilimumab)). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και ορισμένες, σπανιότερες, περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού, οι οποίες αντιμετωπίζονται συνήθως με χορήγηση εκλεκτικών β-αναστολέων, όπως προπρανολόλης. Ο υπερθυρεοειδισμός δύναται να υποχωρήσει αυτόματα και να αντικατασταθεί από υποθυρεοειδισμό. (Orlovetal., 2015; Kimbaraetal., 2018; Kobayashietal., 2018)

Μια άλλη χαρακτηριστική ανεπιθύμητη ενέργεια που προκύπτει από την ανοσοθεραπεία έναντι του καρκίνου, και κυρίως με τη χορήγηση anti-CTLA-4 είναι η υποφυσίτιδα και δύναται να επηρεάσει μέχρι και 10% των ασθενών (Faje, 2015; Minetal., 2015; Catureglietal., 2016; Okanoetal., 2016). Η υποφυσίτιδα αποτελεί νόσημα που προκαλεί μειωμένη απελευθέρωση ορισμένων ή/και όλων των ορμονών που παράγονται από την υπόφυση, δηλαδή της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), της αυξητικής ορμόνης (GH)και της προλακτίνης. Αποτελεί νόσημα δύσκολο στη διαφοροδιάγνωσή του, καθώς συνήθως εμφανίζεται με μη ειδικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της γενικευμένης αδυναμίας και κόπωσης, κεφαλαλγίας, διαταραχών του εντέρου, όπως δυσκοιλιότητα, σημαντική μείωση του βάρους ή αύξηση αυτού, ναυτία και ανορεξία.

Ωστόσο, επειδή κάθε ορμόνη ρυθμίζει διαφορετικούς άξονες και δύναται να προκαλέσει συμπτώματα που μπορεί να προσανατολίσουν προς μια ανεπάρκεια ορμονών, είναι σημαντικό να λαμβάνεται πολύ προσεκτικά το ατομικό ιστορικό του ασθενούς. Για παράδειγμα, διαταραχή στον άξονα των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να οδηγήσει σε δυσκοιλιότητα, βραδυκαρδία και διαταραχές της προσοχής, ενώ διαταραχή στον άξονα των γοναδοτροπινών (LH και FSH) προκαλεί στις γυναίκες διαταραχή του κύκλου ή αμηνόρροια, ενώ στους άνδρες σχετίζεται με στυτική δυσλειτουργία. Αντίστοιχα, η εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης και διαταραχών στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος (υπογλυκαιμία) και των ηλεκτρολυτών (υπονατρίαemia) σχετίζονται συχνά με ανεπάρκεια ACTH (Faje, 2015; Caturegli et al., 2016; Okano et al., 2016). Η πιο συχνή ορμονική ανεπάρκεια που προκύπτει είναι ο κεντρικής αιτιολογίας υποθυρεοειδισμός. Η υποφυσίτιδα είναι πιθανό να προκύπτει πραγματοποιείται με εργαστηριακές εξετάσεις και επιβεβαιώνεται με λήψη μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου με χρήση γαδολίνιου και συγκεκριμένες λήψεις, οι οποίες αναδεικνύουν διεύρυνση ή ετερογένεια της υπόφυσης. Αντιμετωπίζεται με θεραπεία υποκατάστασης των ορμονών που λείπουν, εφόσον αυτό απαιτείται. (Faje, 2015; Caturegli et al., 2016; Faje et al., 2018)

Διάφορες άλλες σπάνιες ενδοκρινολογικές παθήσεις μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα της χορήγησης ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Έτσι, η ανεπάρκεια των επινεφριδίων και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν σπάνιες, αλλά ιδιαίτερες επικίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας με ICIs (Weber, Kähler and Hauschild, 2012; Puzanov et al., 2017; Wanget al., 2018). Ορμονολογικές εξετάσεις μπορούν να διακρίνουν την ανεπάρκεια των επινεφριδίων από την υποφυσίτιδα. Δε θα πρέπει να ξεχνάμε πως η εμφάνιση οξείας ανεπάρκειας των επινεφριδίων (αδρενεργική κρίση) αποτελεί ένα επείγον ιατρικό περιστατικό που χαρακτηρίζεται από ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπόταση και αφυδάτωση. Σε κάθε τέτοια περίπτωση, δημιουργείται ανάγκη για άμεση νοσηλεία και ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η διαχείριση του διαβήτη που εμφανίζεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια της ανοσοθεραπείας του καρκίνου γίνεται με χορήγηση ινσουλίνης, ενώ τα στεροειδή δεν συστήνονται, καθώς μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη δυσλειτουργία του μεταβολισμού (Weber, Kähler and Hauschild, 2012; Puzanov et al., 2017).

Αναπνευστικό σύστημα

Πνευμονίτιδα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελεί νόσο που εμφανίζεται σε περίπου 1% των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία με ICIs. Σε αυτό το ποσοστό συμπεριλαμβάνονται επίσης η σαρκοείδωση και η οργανωτική φλεγμονώδης πνευμονίτιδα (Eckertetal., 2009; Berthodetal., 2012; Weber, Kähler and Hauschild, 2012; Barjaktarevicetal., 2013). Παρότι αποτελεί σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, είναι από τις σοβαρότερες και συχνότερα απαντώμενες μεταξύ εκείνων που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο (Puzanovetal., 2017; Wangetal., 2018). Η επίπτωση της πνευμονίτιδας είναι ελαφρώς μεγαλύτερη σε περιπτώσεις μονοθεραπείας με PD-1 έναντι της μονοθεραπείας με CTLA-4, αλλά αυξάνεται σημαντικά σε συνδυασμένη ανοσοθεραπεία. (Naidooetal., 2017)

Στα συμπτώματα που εμφανίζονται και πρέπει να θέσουν την υποψία ανεπιθύμητης ενέργειας από το αναπνευστικό σύστημα συμπεριλαμβάνονται η δύσπνοια και ο ξηρός βήχας, ενώ ο θεράπων ιατρός μπορεί να ακροαστεί και λεπτό εισπνευστικό συριγμό. Για τη διάγνωση χρησιμοποιείται αξονική τομογραφία θώρακος και εκτελείται σπιρομέτρηση από κατάλληλα εκπαιδευμένο πνευμονολόγο (Eckertetal., 2009; Berthodetal., 2012; Weber, Kähler and Hauschild, 2012; Barjaktarevicetal., 2013). Επί αδυναμίας διαφοροδιάγνωσης, διενεργείται βρογχοσκόπηση για λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, όπου αναζητείται λοιμώδης παράγοντας (π.χ. *Pneumocystisjirovecii*) ή αναπνευστικοί ιοί (π.χ. ιός της γρίπης ή αναπνευστικόςσυγκυτιακός ιός, γνωστός και ως RSV), ενώ επίσης θα πρέπει να αποκλειστούν άλλοι λοιμογόνοι παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του Μυκοπλάσματος της πνευμονίας (*Mycoplasmapneumoniae*), των χλαμυδίων (*Chlamydia*) και της Λεγιονέλλας (*Legionellapneumophilia*). (Eckertetal., 2009; Berthodetal., 2012; Weber, Kähler and Hauschild, 2012; Barjaktarevicetal., 2013) Σε περίπτωση που διαγνωστεί πνευμονίτιδα λόγω λήψης ανοσοθεραπείας, τότε χορηγούνται συστηματικά στεροειδή ή ακόμη και infliximab (Weber, Kähler and Hauschild, 2012; Puzanovetal., 2017).

Νευρικό σύστημα και οφθαλμός

Ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τον οφθαλμό έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία με αντισώματα έναντι CTLA-4.

Οι συνηθέστερες εξ' αυτών, αφορούν επεισόδια ραγοειδίτιδας ή επιπεφυκίτιδας, καθώς και φλεγμονής του οφθαλμικού κόγχου, τα οποία αντιμετωπίζονται είτε με τοπικά στεροειδή σε περίπτωση ήπιας έως μέτριας βαρύτητας συμπτωματολογία, ή ακόμη και με χορήγηση κορτικοστεροειδών peros, για βαρύτερες περιπτώσεις και περιστατικά που συμμετέχει στη φλεγμονή και ο οφθαλμικός κόγχος (Prietoetal., 2012; Papavasileiouetal., 2015; Michotetal., 2016). Όσον αφορά τα νευρολογικής φύσεως ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία, έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά άσηπτης ή λεμφοκυτταρικής μηνιγγίτιδας, συνδρόμου Guillain Barré, εγκάρσιας μυελίτιδας και άλλων σπάνιων νοσημάτων, κυρίως σε ασθενείς που έλαβαν anti-CTLA-4 αντισώματα (Wilgenhof and Neyns, 2011; Mauretal., 2012; Prietoetal., 2012; Botetal., 2013; Liaoetal., 2014).

Ρευματολογικής φύσεως ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πολυαρθρίτιδα ή η αρθραλγία αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας με ICIs σε ποσοστό περίπου 5% (Michotetal., 2016; Calabrese, Calabrese and Cappelli, 2018; Lee, Kim and Yoon, 2019; Kennedy and Salama, 2020). Έχουν επίσης αναφερθεί ορισμένα περιστατικά πολυμυαλγίας ρευματικής φύσης, αρθρίτιδας γιγάντιων κυττάρων (Giantcellarthritis) και ερυθρηματώδους λύκου σε ασθενείς που έλαβαν anti-CTLA-4 ανοσοθεραπεία (Wolchoketal., 2013; Goldstein, Gedmintas and Todd, 2014; Izzedineetal., 2014; Calabrese, Calabrese and Cappelli, 2018; Lee, Kim and Yoon, 2019). Η διάγνωση συνήθως τίθεται με εύρεση αυτοαντισωμάτων στις εργαστηριακές εξετάσεις, σε συνδυασμό με τη συμπτωματολογία. Από του στόματος χαμηλή δόση στεροειδών αποτελεί επαρκή λύση σε τέτοια νοσήματα, ώστε να περιορίσει την αρθραλγία και τις εκδηλώσεις από τις αρθρώσεις των ασθενών^{77,78}.

Νεφρικό σύστημα

Έχουν περιγραφεί περιστατικά νεφρικής ανεπάρκειας που προέκυψε μετά από χορήγηση ανοσοθεραπείας με CTLA-4, PD1 ή συνδυασμό τους. (Wolchoketal., 2010; Hamidetal., 2013). Η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας είναι χαμηλή και εκτιμάται περίπου στο 1%. Η θεραπεία γίνεται με

χορήγηση κορτικοστεροειδών συστηματικά (Andrews and Holden, 2012; Voskensetal., 2013; Wolchoketal., 2013) .

Πάγκρεας

Οι διαταραχές που σχετίζονται με τη λειτουργικότητα του παγκρέατος οδηγούν συνήθως σε αύξηση των επιπέδων των παγκρεατικών ενζύμων, τόσο στους ασθενείς υπό θεραπεία με αντισώματα CTLA-4 όσο και με PD-1. Ωστόσο, τα περιστατικά αυτά περιορίζονται κυρίως στις διαταραχές των εργαστηριακών τιμών, αντί να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της κλινικής παγκρεατίτιδας (diGiacomoetal., 2009; Banksetal., 2013; Robertetal., 2014) .

Αιματολογικές παρενέργειες

Η κυτταροπενία απαντάται σπάνια σε περιπτώσεις ανοσοθεραπείας με ICIs για τη θεραπεία συμπαγών όγκων, ωστόσο εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με λέμφωμα (Gordonetal., 2008; Akhtarietal., 2009; Armandetal., 2013; duRusquecetal., 2014). Η αιτία της κυτταροπενίας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, ωστόσο σχετικές εξετάσεις που διενεργούνται από τους θεράποντες αιματολόγους περιλαμβάνουν εξέταση πλακιδίου αίματος, δοκιμασία Coomb's, μελέτη αιμόλυσης και βιοψία μυελού των οστών (Gordonetal., 2008; Akhtarietal., 2009; Armandetal., 2013).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Ηπατοτοξικότητα ανοσοθεραπείας

A. Μεθοδολογία

A1 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφίας

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια ανασκόπηση της μέχρι σήμερα διαθέσιμης βιβλιογραφίας αναφορικά με την τοξικότητα της ανοσοθεραπείας στο ήπαρ. Για το σκοπό αυτό διενεργήθηκε στρατηγικά σχεδιασμένη αναζήτηση στις πλέον έγκυρες βάσεις ιατρικής βιβλιογραφίας MEDLINE (PubMed) και Scopus (ScienceDirect). Η στρατηγική της αναζήτησης που διενεργήθηκε στις βάσεις δεδομένων ήταν προκαθορισμένη και πιλοτικά δοκιμασμένη πριν από την έναρξη της παρούσας μελέτης, ενώ είχε καταρτιστεί κατάλληλο ερευνητικό πρωτόκολλο, όπως αυτό παρουσιάζεται στη μεθοδολογία της μελέτης.

Οι όροι και οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των ηλεκτρονικών βάσεων ήταν οι εξής: immunotherapy, PD-L1, PD-1, CTLA-4, immunotherapy, cancerimmunotherapy, liver, adverseevents, adverseeffects, toxicity, toxicevents, safety, hepatotoxicity. Οι όροι αυτοί συνδυάστηκαν μεταξύ τους με κάθε πιθανό τρόπο κάνοντας κατάλληλη χρήση των συνδετικών όρων OR, AND, NOT. Η στρατηγική αναζήτησης παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 1.

Επιπλέον της αναζήτησης που πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις βιβλιογραφικών δεδομένων, έγινε αναζήτηση βιβλιογραφίας και δεδομένων και από διαφορετικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων περιλήψεων που έχουν δημοσιευθεί σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια και είναι συναφή με το θέμα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Πίνακας 1: Στρατηγική αναζήτηση και λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των μελετών που διερευνούν την σχέση μεταξύ ανοσοθεραπείας έναντι του καρκίνου και τοξικότητας/ανεπιθύμητων ενεργειών στο ήπαρ.

	Λέξειςκλειδιά	ΑριθμόςΑναζήτησης
Ανοσοθεραπεία του καρκίνου (Έκθεση)	Immunotherapy OR PD-L1 OR PD-1 OR CTLA-4 OR immune therapy OR cancer immunotherapy OR ipilimumab OR nivolumab OR pembrolizumab OR sotronivab OR	#1
Ανεπιθύμητες ενέργειες – Έκβαση	adverse event OR adverse effect OR toxicity OR toxic events OR safety OR injury OR irAEOR hepatotoxicity	#2
Ήπαρ – Έκβαση	liver OR hepatocytes OR hepatobiliary OR liver tissue OR hepatitis	
Ερευνητικός σχεδιασμός μελέτης	clinical trial OR randomized clinical trial OR cohort OR meta-analysis	#3
	#1 AND #2 AND #3	#4

A2. Κριτήρια επιλογής μελετών

Η επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε βάσει προκαθορισμένων κριτηρίων, τα οποία αναφέρονταν στο πρωτόκολλο της μελέτης και παρατίθενται στη συνέχεια.

Συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν μελέτες δημοσιευμένες στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα, ώστε να γίνεται πλήρως κατανοητό το κείμενό και οι πληροφορίες που προσφέρουν. Μελέτες που ήταν γραμμένες σε άλλες γλώσσες πέραν των προαναφερθέντων αποκλείστηκαν εξ αρχής από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Σχετικά με τη χρονολογία δημοσίευσης των μελετών, επιλέχθηκαν προς είσοδο μόνον εκείνες που δημοσιεύθηκαν μετά το 2010. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν μόνον μελέτες όπου το πλήρες κείμενο ήταν διαθέσιμο μέσω του ιδρυματικού λογαριασμού. Σε κάθε άλλη περίπτωση χαρακτηρίστηκαν ως ακατάλληλες προς επιλογή στην παρούσα ανασκόπηση.

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν στη συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση ήταν είτε κλινικές δοκιμές, είτε μετα-αναλύσεις, είτε αναδρομικές μελέτες, όπου αναφέρονται στοιχεία ηπατοτοξικότητας έπειτα από τη χρήση ανοσοθεραπείας έναντι οποιασδήποτε μορφής καρκίνου.

Όσον αφορά το δείγμα των μελετών που επιλέχθηκαν προς είσοδο στην παρούσα ανασκόπηση, αυτό συμπεριλαμβάνει μόνον ενήλικες οι οποίοι έλαβαν ανοσοθεραπεία έναντι οποιασδήποτε νεοπλασίας, ενώ αποκλείονται μελέτες όπου έγινε αναφορά ηπατοτοξικότητας που μπορεί να προκλήθηκε από άλλα είδη χημειοθεραπείας έναντι του καρκίνου.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν γίνεται επιλογή των μελετών βάσει μεγέθους δείγματος, φύλου, εθνικότητας, χώρου ή χρόνου διεξαγωγής της μελέτης ή άλλων κοινωνικοοικονομικών κριτηρίων.

Η έκθεση που εξετάστηκε από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ήταν η χορήγηση ανοσοθεραπείας έναντι του καρκίνου, ανεξαρτήτου μορφής, κατασκευάστριας εταιρείας ή δοσολογικού σχήματος. Η υπό μελέτη έκβαση ήταν η τοξικότητα που εμφανίζεται στο ήπαρ λόγω της χορήγησης ανοσοθεραπείας και η οποία αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια

B. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B.1. Εισαγωγή

Η ηπατοτοξικότητα λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου αποτελεί μια ανεπιθύμητη ενέργεια που χρήζει ιδιαίτερης μνείας και προσοχής, καθώς συναντάται συχνά. Ως εκ τούτου, εκδήλωση συμπτωματολογίας εκ του ήπατος και των χοληφόρων δεν θα πρέπει να παραμένει αδιερεύνητη σε ασθενείς που έχουν ιστορικό λήψης ανοσοθεραπείας.

Επιπλέον, η ανοσοθεραπεία με ICIs προστέθηκε πρόσφατα στις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), αφού αυτή επέδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα σε πρόσφατες κλινικές μελέτες. Δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ συχνά περιορισμένη ηπατική εφεδρεία, καθώς η πλειονότητα των ΗΚΚ εμφανίζονται σε υπόβαθρο κίρρωσης του ήπατος, η εμφάνιση ηπατοτοξικότητας σε αυτό τον πληθυσμό και η καθυστερημένη αντιμετώπισή της μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ή ακόμη και σε θάνατο (El-Khoueiriyetal., 2017; Liuetal., 2017; Finn, Qin, etal., 2020; Finn, Ryou, etal., 2020).

Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζεται η πλέον σύγχρονη βιβλιογραφία σχετικά με την επιδημιολογία, τηπαθοφυσιολογία, τη κλινική εικόνα, τη διάγνωση και τη διαχείριση της ηπατοτοξικότητας που προκαλείται από την ανοσοθεραπεία.

B.1.1 Επιδημιολογία

Η διάγνωση της ηπατοτοξικότητας λόγω λήψης ανοσοθεραπείας, καθώς και ο υπολογισμός της συχνότητάς της στους ασθενείς, είναι συχνά δυσχερές λόγω της συγχορήγησης της ανοσοθεραπείας με σχήματα χημειοθεραπείας ή/και άλλες στοχευμένες θεραπείες, οι οποίες μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν ηπατοτοξικότητα. Επομένως η διάκριση της αιτίας της ηπατοτοξικότητας είναι συχνά δύσκολη.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο ήπαρ λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας εξαρτάται από τον τύπο, και τη δόση της ανοσοθεραπείας, καθώς και από το εάν χρησιμοποιήθηκε η ανοσοθεραπεία με τη μορφή της μονοθεραπείας ή συνδυαστικά με άλλο σκεύασμα ανοσοθεραπείας . Επίσης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση βάσει κριτηρίων κοινής ορολογίας για τα ανεπιθύμητα συμβάντα

ποικίλει σημαντικά. Η αναφερόμενη επίπτωση όλων των μορφών ηπατοτοξικότητας λόγω ανοσοθεραπείας, ανεξαρτήτως βαθμού βαρύτητας, ποικίλλει ευρέως στη βιβλιογραφία, με τις μελέτες να αναφέρουν ποσοστά μεταξύ 0%-30%, ενώ σοβαρή (βαθμού 3-4) ηπατοτοξικότητα εμφανίζεται σε 0%-20%. Τα ευρήματα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 2 (Remashetal., 2021). Βαριά ηπατική ανεπάρκεια με κατάληξη του ασθενούς έπειτα από χορήγηση anti-CTLA-4 έχει αναφερθεί σε ποσοστά έως και 0.4% των ασθενών που έλαβαν τον εν λόγω παράγοντα ως ανοσοθεραπεία (Wangetal., 2018). Πράγματι, στο σύνολο της βιβλιογραφίας, η ηπατοτοξικότητα λόγω χορήγησης ICI φαίνεται να υπερεκπροσωπείται όσον αφορά τις περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία, αντιπροσωπεύοντας το 16% του συνόλου των θανάτων που αφορούν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας (Sznoletal., 2017).

Έχει παρατηρηθεί πως μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ICIs, οι αναστολείς CTLA-4, και συγκεκριμένα τα ανοσοθεραπευτικά ipilimumab και tremelimumab, που έχουν λάβει έγκριση και χορηγούνται για τη θεραπεία διαφόρων ειδών καρκίνου, έχουν το υψηλότερο ποσοστό ηπατοτοξικότητας. Η συχνότητα εμφάνισης ηπατοτοξικότητας μετά από μονοθεραπεία με κάποιον εκ των αναστολέων CTLA-4 κυμαίνεται μεταξύ 0% έως 30% (συχνότερα μεταξύ 3% έως 15%). Η επίπτωση των σοβαρότερων (βαθμού 3/4) περιπτώσεων ηπατοτοξικότητας εκτιμάται σε 1% έως 20% (συχνότερα 1% έως 10%) (Hodi, O'Day, McDermott, Weber, Sosman, Haanen, Gonzalez, Robert, Schadendorf, Hassel, Akerley, Eertwegh, et al., 2010; Hodi, O'Day, McDermott, Weber, Sosman, Haanen, Gonzalez, Robert, Schadendorf, Hassel, Akerley, vandenEertwegh, et al., 2010; Weberetal., 2017; Chascsa and Rakela, 2018; Remashetal., 2021). Η συχνότητα εμφάνισης ηπατοτοξικότητας φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη, δηλαδή αυξάνεται η πιθανότητα όταν χορηγούνται υψηλότερες δόσεις. Για παράδειγμα, για την ανοσοθεραπεία με ipilimumab, τα συνολικά αναφερόμενα ποσοστά ηπατίτιδας εκτιμώνται σε 3% έως 5% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τυπική δόση του φαρμάκου, δηλαδή 3 mg/kg, έναντι των συνολικών ποσοστών της τάξης του 15% έως 16% εκείνων που έλαβαν υψηλή δόση του σκευάσματος, δηλαδή 10 mg/kg (Asciertoetal., 2017; Weberetal., 2017).

Η ηπατίτιδα λόγω ανοσοθεραπείας αναφέρεται σε αντίστοιχα ποσοστά σε περιπτώσεις χρήσης αναστολέων PD-L1, όπως durvalumab, atezolizumab, και avelumab. Αντίθετα, η μονοθεραπεία με PD-1 αναστολείς, όπως το nivolumab

και pembrolizumab, εμφανίζει σταθερά χαμηλότερη επίπτωση ηπατίτιδας ως ανεπιθύμητη ενέργεια, με συχνότητα 0% έως 3%, ενώ σπάνιες είναι οι περιπτώσεις όπου η ηπατίτιδα είναι βαριά (βαθμού 3 ή 4). Έχει ενδιαφέρον η παρατήρηση πως η δοσολογία των PD-1 και PD-L1 δεν έχει κάποιο ρόλο στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο ήπαρ. Η συνδυαστική θεραπεία με χορήγηση anti-CTLA-4 και anti-PD-1 έχει εξεταστεί τα τελευταία χρόνια και αποδεικνύεται αποτελεσματική για το προχωρημένο μελάνωμα, καθώς εμφανίζει συνεργική αντικαρκινική δράση, αλλά επιπλέον συνοδεύεται και από υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών και συγκεκριμένα ηπατοτοξικότητας, με συνολική εμφάνιση ηπατίτιδας σε ποσοστά αντίστοιχα του 18% έως 22%, ενώ το 8% έως 11% παρουσιάζει σοβαρή ηπατίτιδα στον ίδιο πληθυσμό (Πίνακας 3.2)(Wangetal., 2017; Lanitisetal., 2019).

Τέλος, έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά θνητότητας και απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος για υποτροπιάζον ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή άλλες δευτεροπαθείς εστίες στο ήπαρ, όπως από πρωτοπαθές μελάνωμα,. Η ηπατική βλάβη σε τέτοιες περιπτώσεις εκτιμάται σε 29% έως 37% των ασθενών, παρότι οι μελέτες αφορούν μικρές σειρές ασθενών. Ωστόσο, ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το ποσοστό (έως και 75%) όπου η απόρριψη του μοσχεύματος οδήγησε σε κατάληξη του ασθενούς (Munker and de Toni, 2018; Abdel-Wahabetal., 2019; Kumaretal., 2020). Περισσότερες μελέτες και συλλογή δεδομένων θα πρέπει να πραγματοποιηθούν ώστε να είναι σαφής η ασφάλεια ή μη των ICIs σε αυτή την ιδιαίτερη υποκατηγορία ασθενών.

B.1.2 Παθοφυσιολογία

Η ακριβής παθογένεια της ηπατικής βλάβης που οφείλεται σε χρήση ανοθεραπευτικών φαρμάκων δεν είναι απόλυτα κατανοητή από τους επιστήμονες, αλλά εικάζεται η πολυπαραγοντικότητά της. Η ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατική βλάβη που προκαλείται από χορήγηση αναστολεων σημείων ελέγχου (ICIs) αποτελεί μια από τις πλέον πρόσφατα περιγραφείσες μορφές ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατικής βλάβης. Η βλάβη αυτή διαφέρει από τις άμεσες ή ιδιοσυγκρασιακές ηπατικές βλάβες που προκαλούνται από τη χορήγηση φαρμάκων, τόσο στον υποκείμενο μηχανισμό, όσο και στη διαχείριση και τα συμπτώματα που εμφανίζει^{106,107}. Η επικρατέστερη θεωρία αναφέρει ενεργοποίηση της ανοσολογικής

απόκρισης από τα ανοσοθεραπευτικά σχήματα με ICIs, η οποία δεν προκαλεί μόνον μια ειδική απάντηση των T-λεμφοκυττάρων του ασθενούς έναντι του νεοπλασμάτος του, αλλά μπορεί να οδηγήσει και σε απώλεια της ανοχής του ανοσιακού συστήματος έναντι των κυττάρων του ίδιου του οργανισμού¹⁰⁸. Στην περίπτωση της ηπατίτιδας από χορήγηση ανοσοθεραπείας, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί ανοσιακή απάντηση έναντι των ηπατοκυττάρων, καταλήγοντας στην πρόκληση ηπατίτιδας λόγω μεσολάβησης των T-κυττάρων και της καταστροφής των υγιών ηπατοκυττάρων του ασθενούς¹⁰⁸.

Πρακτικά, οι διάφορες διαδικασίες που εμπλέκονται στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας με αποτέλεσμα την πρόκληση ηπατοτοξικότητας συμπεριλαμβάνουν την αντίδραση των T-κυττάρων έναντι κοινών αντιγόνων τα οποία εκφράζονται όχι μόνον από τα νεοπλασματικά κύτταρα του όγκου, αλλά και από υγιείς ιστούς. Έτσι, δημιουργούνται αυτοαντισώματα τα οποία επιτίθενται σε όργανα του ασθενούς που εκφράζουν τα ίδια αντιγόνα, ενώ παράλληλα προκαλείται υπερδραστηριοποίηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση κυτταροκινών. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν τη θεωρία αυτή, δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως^{103,108}.

Πιο συγκεκριμένα αναφορικά με την πρόκληση τοξικότητας λόγω χορήγησης των ICIs η πιο κοινή θεωρία είναι η άμεση ανοσολογική τοξικότητα. Οι παράγοντες PD-L1 και PD-1 εκφράζονται πέρα από τα νεοπλασματικά κύτταρα και σε κύτταρα των υγιών ιστών του ασθενούς, οπότε είναι δυνατή η άμεση κυτταροτοξικότητα της χορηγούμενης ανοσοθεραπείας, λόγω παραδείγματος χάριν της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Επιπλέον, τα B-κύτταρα φαίνεται να σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη τοξικότητας και εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς πρώιμες μεταβολές αυτών παρατηρούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ICIs και εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας. Οι μεταβολές αυτές δύνανται να οδηγήσουν σε αυτοαντιδραστικά B λεμφοκύτταρα και μέσω ανοσομεσολαβούμενης αντίδρασης μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν ICIs (Dasetal., 2018; de Martin etal., 2018a; Ramos-Casals etal., 2020; Remas etal., 2021). Τέλος, είναι επίσης πιθανή και η εμφάνιση διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των αντιγόνων των καρκινικών κυττάρων και των φυσιολογικών ιστών, προκαλώντας τελικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα σε ορισμένες περιπτώσεις (de Martin etal.,

2018a) Αυτό στηρίζεται σε αποτελέσματα μελετών που δείχνουν πως η παρουσία προϋπάρχοντων παρανεοπλασματικών συνδρόμων είναι πιθανό να επιδεινωθούν στο 50% των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπείες με anti-PD-1 ή anti-PD-L1. Δε θα πρέπει να παραληφθεί η αναφορά στο ρόλο των ρυθμιστικών T (Treg) κυττάρων, όπου η εξάντλησή τους φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ανοσιακά διαμεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, μιας και τα κύτταρα Treg είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ανοχής στην περιφέρεια του οργανισμού. Ωστόσο, ο τρόπος με τον οποίο οι παραπάνω παθογενετικοί μηχανισμοί σχετίζονται με την ηπατοτοξικότητα δεν είναι απόλυτα σαφείς (de Martin et al., 2018a; Manson et al., 2019)

Φυσικά, παραμένει υπό διερεύνηση ο λόγος για τον οποίο ορισμένοι ασθενείς εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα, ενώ σε άλλους το ήπαρ παραμένει ανεπηρέαστο κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το πέρας της θεραπείας. Υπάρχουν θεωρίες που στηρίζουν πως είναι πιθανή η παρουσία ειδικών γενετικών παραγόντων οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ή μη ηπατοτοξικότητας. Βέβαια, θα πρέπει να διευκρινιστεί πως μέχρι σήμερα δεν έχει ταυτοποιηθεί κάποιος προφανής γενετικός επίτοπος που να σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοτοξικότητας. Επιπλέον, παράγοντες όπως το σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανοσοθεραπεία, η μονοθεραπεία ή η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία, η ηλικία και το φύλο του ασθενούς, οι πιθανές συννοσηρότητες, η χορήγηση ακεταμινοφαίνης ή στατινών, αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με το εντερικό μικροβίωμα, τη δίαιτα, ή παράγοντες που σχετίζονται με το εκάστοτε όργανο-στόχο (το ήπαρ εν προκειμένω) επιδρούν στην εμφάνιση ή όχι ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία, πέραν των πιθανών γενετικών παραγόντων που αναφέρθηκαν προηγουμένως (Quezada and Peggs, 2013; Hoofnagle and Björnsson, 2019; Spiers, Coupe and Payne, 2019; Yan et al., 2020). Συγκεκριμένα, σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ηπατοτοξικότητας λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας βρίσκονται οι άνδρες, τα άτομα νεαρής ηλικίας, αλλά και ασθενείς με βεβαρυμμένο ιστορικό, όπως ασθενείς με προϋπάρχοντα αυτοάνοσα νοσήματα. Οι παραπάνω παράγοντες δεν επηρεάζουν μόνον τη συχνότητα εμφάνισης, αλλά και τη βαρύτητα της ηπατοτοξικότητας ή το χρόνο εμφάνισης αυτής (Mak and Uetrecht, 2015; Hoofnagle and Björnsson, 2019; Spiers, Coupe and Payne, 2019; Cho et al., 2021).

Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας υποδηλώνουν μέχρι σήμερα πως η ανίχνευση προϋπαρχόντων αντισωμάτων στον οργανισμό των ασθενών που πρόκειται να

λάβουν θεραπεία με ICIs θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας. Σε μελέτες έχει αναφερθεί πως ασθενείς με προϋπάρχοντα αντισώματα θυρεοσφαιρίνης στον ορό του αίματος είναι πιθανό να εμφανίσουν συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες του θυρεοειδούς αδένος κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας (Kimbara et al., 2018). Αντίστοιχα ευρήματα προέκυψαν και σε ασθενείς με προϋπάρχοντα αυτοαντισώματα ή ρευματοειδή παράγοντα που έλαβαν ανοσοθεραπεία (Toi et al., 2019).

Ορισμένες μεταβολές στα B-λεμφοκύτταρα θεωρείται επίσης ότι μπορούν να λειτουργήσουν ως προγνωστικοί βιοδείκτες της εμφάνισης ηπατοτοξικότητας (de Martin et al., 2018a; Manson et al., 2019). Επιπλέον, η ανίχνευση πρώιμης διαφοροποίησης των T-κυττάρων είναι πιθανό να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα ανοσοτοξικότητας από τη χορήγηση anti-CTLA-4 σε ασθενείς με νεοπλασίες. Αντίστοιχα, και οι μεταβολές του λόγου των ουδετερόφιλων προς τα λεμφοκύτταρα (NLR) στο περιφερικό αίμα είναι πιθανό να αποτελέσουν στο μέλλον ένα ισχυρό εργαλείο πρόγνωσης της τοξικότητας και της αποτελεσματικότητας της ανοσοθεραπείας. Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε πως οι χαμηλές τιμές του λόγου NLR κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών, οπότε και προτάθηκε η χρήση του λόγου ως απλού βιοδείκτη στην κλινική πράξη για την διαχείριση των ασθενών που πρόκειται να λάβουν ανοσοθεραπεία (Oh et al., 2017; de Martin et al., 2018a; A et al., 2019; Park et al., 2020)..

Τέλος, οι ιντερλευκίνες έχουν φανεί να συσχετίζονται με την εμφάνιση τοξικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία. Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας φάνηκε να συσχετίζονται με την εμφάνιση κολίτιδας και διάρροιας μέτριας/σοβαρής βαρύτητας σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία, ενώ η IL6 βρέθηκε επίσης να σχετίζεται με κίνδυνο αυξημένης ανοσοτοξικότητας. Υπάρχουν πολλές ακόμη μελέτες που εξετάζουν διάφορα είδη προφλεγμονωδών κυτταροκινών για να ανακαλύψουν πιθανή συσχέτιση και προγνωστική σχέση με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας. Ωστόσο, καμία από τις παραπάνω συσχετίσεις δεν είναι παθολογική για την ηπατοτοξικότητα (de Martin et al., 2018a). Έτσι, είναι αδύνατο μέχρι στιγμής να προκύψουν αξιόπιστοι βιοδείκτες οι οποίοι να μπορούν να αναδείξουν τους ασθενείς που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη

ηπατοτοξικότητας λόγω ανοσοθεραπείας έναντι του καρκίνου (Wangetal., 2017; König and Läubli, 2021; Remashetal., 2021).

B.1.3Κλινική εικόνα

B.1.3.1. Συμπτωματολογία

Η ηπατίτιδα που προκαλείται από τη χορήγηση ανοσοθεραπείας για νεοπλάσματα είναι συνήθως ασυμπτωματική, οπότε και η διάγνωσή της τίθεται σε τακτικούς εργαστηριακούς ελέγχους της ηπατικής λειτουργίας, στους οποίους και υποβάλλεται ο ασθενής, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ICIsόσο και μετά από αυτή (de Martin etal., 2018a). Σε ασθενείς που εμφανίζουν βαρύτερη μορφή της νόσου είναι πιθανό να παρουσιάσουν συμπτώματα όπως πυρετό, κοιλιακό άλγος στο δεξιό υποχόνδριο ή τη δεξιά πλάγια κοιλία, ίκτερο, ούρα με σκούρη απόχρωση και δημιουργία μολώπων με μεγάλη ευκολία. Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια, με εμφάνιση διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας και εγκεφαλοπάθεια είναι σπάνια και συνήθως έχει συμπτωματολογία στα αρχικά της στάδια(Suzmanetal., 2018). Τα κλινικά σημεία είναι διάφορα και μη ειδικά, ενώ το πιο χαρακτηριστικό φαίνεται πως είναι ο πυρετός όπως έχει αναφερθεί για την ηπατίτιδα από αναστολείς CTLA-4(de Martin etal., 2018a). Επιπλέον, μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα από τοξικότητα της ανοσοθεραπείας σε άλλα όργανα, προκαλώντας κολίτιδα, υποφυσίτιδα, διαταραχές του θυρεοειδούς ή ακόμη και πνευμονίτιδα(de Martin etal., 2018a).

Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της θεραπείας με ICIsμέχρι την εμφάνιση της ηπατοτοξικότητας ποικίλει σημαντικά, αλλά εκτιμάται συνηθέστερα σε 8 έως 12 εβδομάδες.Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί σημαντικά νωρίτερα, ήδη από τη δεύτερη ή τρίτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας με ICIs ή ακόμη και αρκετά αργότερα μετά το τέλος της θεραπείας(Weber, Kähler and Hauschild, 2012b; Alessandrinoetal., 2017; Suzmanetal., 2018; Fashoyin-Ajeetal., 2019). Σε μελέτη που εξέτασε τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας με ipilimumab για μελάνωμα σταδίου III, ο μέσος χρόνος μέχρι την εμφάνιση ηπατοτοξικότητας ήταν 8,9 εβδομάδες, αλλά η διακύμανση ήταν ιδιαίτερα μεγάλη, από 1,9 εβδομάδες έως 145,4 εβδομάδες(Eggermontetal., 2016).Σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε ότι οι θεραπείες με anti-CTLA-4 ως μονοθεραπεία ή συνδυαστικά με anti-PD-1 παρουσιάζουν μέσο χρόνο εμφάνισης της ηπατοτοξικότητας τρεις εβδομάδες (με διακύμανση από 1 έως 7 εβδομάδες). Συγκριτικά, πρόκειται για σημαντικά μικρότερο χρονικό διάστημα σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με anti-PD-1 ή anti-

PD-L1, οι οποίοι εμφάνισαν ηπατοτοξικότητα με μέσο χρόνο τις 14 εβδομάδες και διακύμανση μεταξύ των 2 έως 49 εβδομάδων (de Martin et al., 2018a; Gaucietal., 2018).

B.1.3.2. Εργαστηριακά ευρήματα

Στους περισσότερους ασθενείς, το προφίλ της ηπατικής βλάβης είναι ηπατοκυτταρικό, αλλά έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις χολοστατικής εμφάνισης της ηπατοτοξικότητας λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας για καρκίνο. Στις εργαστηριακές εξετάσεις, η παρουσία αύξησης των τρανσαμινασών είναι συνήθης και θα πρέπει να διερευνάται, καθώς θέτει υποψία ηπατοτοξικότητας. Συνήθως, η ALT εμφανίζει υψηλότερη τιμή από την AST, και πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαφοροδιάγνωση της τρανσαμινασαιμίας (de Martin et al., 2018a). Ωστόσο, σε περιπτώσεις χορήγησης αναστολέων PD-1 / PD-L1, οι διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων είναι πιθανότερο να υποδηλώνουν ένα μικτό ηπατοκυτταρικό και χολοστατικό πρότυπο ή και να παρατηρείται μόνο αύξηση των χολοστατικών τιμών, σε αντίθεση με την συχνότερη ηπατοκυτταρική βλάβη που αφορά αγωγή με αναστολείς CTLA-4 (de Martin et al., 2018a; Imoto et al., 2019; Remash et al., 2021). Σε περιπτώσεις σοβαρής νόσου ή παρατεταμένης βλάβης είναι πιθανό να αυξηθεί και η τιμή της ολικής χολερυθρίνης (Remash et al., 2021). Σπάνια περιστατικά ανοσοδιαμεσολαβούμενης χολαγγειοπάθειας έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση αναστολέων PD-1/PD-L1 (Remash et al., 2021). Σε αυτά τα πλαίσια, ασθενείς με χολαγγειίτιδα λόγω χορήγησης nivolumab εμφανίστηκαν κυρίως με αυξήσεις των χολοστατικών ενζύμων, όπως της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της γ-GT. (Kleiner and Berman, 2012; de Martin et al., 2018a) Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε παράλληλη αύξηση της IgG4. Περίπου 30% έως 50% των ασθενών παρουσίασε χαμηλό τίτλο (1:80) μη ειδικών αντισωμάτων, ενώ τα επίπεδα IgG ήταν στα πλαίσια του φυσιολογικού (Gelsomino et al., 2017; Kawakami et al., 2017; Kashima et al., 2018; Kuraoka et al., 2018; Izumi et al., 2019)

Τέλος, τα περιστατικά οξείας ηπατικής ανεπάρκειας με συνοδό ηπατική εγκεφαλοπάθεια παραμένουν σπάνια, ενώ η επίπτωση της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας εκτιμάται σε 0.4% σύμφωνα με τη φαρμακολογική βάση δεδομένων του παγκόσμιου οργανισμού υγείας Vigilyze-VigiBase (Bhave et al., 2018; Wanget al., 2018; de Martin et al., 2020; Riveiro-Barciela et al., 2020). Αξιοσημείωτο είναι πως σε μελέτες όπου

εξετάστηκε η χρήση ανοσοθεραπείας έναντι ηπατοκαρκινώματος, κανείς εκ των ασθενών δεν παρουσίασε σοβαρή οξεία ηπατική ανεπάρκεια(de Martin et al., 2020).

B.1.4 Διάγνωση

B.1.4.1 Εκτίμηση των ασθενών

Λόγω της έλλειψης ειδικών βιοδεικτών που να αποτελούν παθογνωμονικά ευρήματα της ηπατικής τοξικότητας μετά χορήγησης ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση νεοπλασίας, η διάγνωση τίθεται εξ' αποκλεισμού. Κάθε ασθενής που παρουσιάζει σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας μέτριου ή σοβαρού βαθμού, δηλαδή βαθμού ≥ 3 , θα πρέπει να επισκέπτεται ηπατολόγο προς αξιολόγηση της κατάστασής του και να υποβάλλεται σε πλήρη έλεγχο προς διερεύνηση των διαφόρων αιτιών που μπορούν να προκαλέσουν οξεία ηπατίτιδα ώστε να αποφευχθεί μια λανθασμένη διάγνωση χρόνιας ηπατοπάθειας(de Martin et al., 2020).

Η αιτιώδης συνάφεια μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης ηπατίτιδας ως ανεπιθύμητης ενέργειας αυτού, θα πρέπει να αξιολογείται αντικειμενικώς, με τη χρήση κατάλληλης κλίμακας, όπως η κλίμακα Roussel-UCLAF Causality Assessment Methods (RUCAM), ώστε να εκτιμηθεί το κατά πόσον υφίσταται συσχέτιση μεταξύ ενός φαρμάκου και της ηπατικής τοξικότητας^{138,139}.

Πέρα από την κλινική εξέταση για την αναγνώριση των συμπτωμάτων και των σημείων, η διερεύνηση της ηπατοτοξικότητας θα πρέπει να περιλαμβάνει και απεικονιστικές εξετάσεις. Στόχος της απεικόνισης του ήπατος είναι να αποκλειστεί η παρουσία δευτεροπαθών ηπατικών εστιών (μεταστάσεων), καθώς και άλλων παθολογιών του ήπατος, όπως η αγγειακή θρόμβωση, αποφρακτικά φαινόμενα των χοληφόρων, αλλά και να εκτιμηθούν πιθανά χαρακτηριστικά χρόνιας ηπατικής νόσου(Benichou, Danan and Flahault, 1993; Alessandrino et al., 2017). Παρότι δεν υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών που να έχει περιγραφεί η απεικόνιση της πιθανής ηπατοτοξικότητας σε μελέτες που εξετάζουν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας, έχει περιγραφεί με χρήση υπερήχων εικόνα με μη ειδικές ανωμαλίες του ήπατος, όπως εικόνα ηπατομεγαλίας, στεάτωσης, οιδήματος της χοληδόχου κύστης, αλλά και εικόνα λεμφαδενοπάθειας, σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε anti-PD-1 παράγοντας(Mekki et al., 2018). Αντίστοιχα ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς που έλαβαν anti-CTLA-4 παράγοντα(Kim et al., 2013). Ωστόσο, σε περίπτωση που υπάρχει χολοστατικό προφίλ ηπατοτοξικότητας με αντίστοιχα εργαστηριακά ευρήματα, η απεικόνιση μπορεί να περιγράψει και μακροσκοπική

συμμετοχή των χοληφόρων αγγείων (Kawakami et al., 2017). Με την πρόοδο της τεχνολογίας και την άμεση διαθεσιμότητά της, είναι πιθανό να έχουμε στο μέλλον περισσότερα δεδομένα για τα απεικονιστικά ευρήματα από μαγνητική τομογραφία/MRCP ή δεδομένα ελαστομετρίας για την εκτίμηση της βλάβης του ήπατος και των χοληφόρων (de Martin et al., 2020).

Ο βαθμός της ηπατοτοξικότητας από τη χορήγηση ICIs διαβαθμίζεται σε γενικές γραμμές με βάση τα «Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες» (CTCAE) και κυμαίνεται από την ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων έως τη βαριά ηπατική βλάβη, η οποία και απαιτεί έναρξη θεραπείας με ενδοφλέβια στεροειδή. Σε ασθενείς που ήδη εμφανίζονται με επηρεασμένες φυσιολογικές αρχικές τιμές, όπως άτομα που έχουν νόσο Gilbert, η διάγνωση θα πρέπει να γίνεται με βάση την αύξηση των ηπατικών ενζύμων από τις αρχικές τιμές και όχι από τις γενικά θεωρούμενες φυσιολογικές τιμές (Shojaie et al., 2021).

Ωστόσο, η ταξινόμηση αυτή μπορεί να μην είναι πάντα κατάλληλη για την αξιολόγηση της ηπατικής τοξικότητας, καθώς είναι πιθανό σε ορισμένες περιπτώσεις να υπερεκτιμά τη σοβαρότητα της νόσου, ειδικά αν συγκριθεί με άλλη ταξινόμηση όπως π.χ. με την DILIN (Drug-induced liver injury network) στο ίδιο περιστατικό. Από πλευράς γαστρεντερολόγων και ηπατολόγων, η οξεία ηπατίτιδα θεωρείται σοβαρή σε περίπτωση που το INR είναι $\geq 1,5$ και κεραυνοβόλος σε περίπτωση που η διαταραχή της πήξης συνοδεύεται από ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

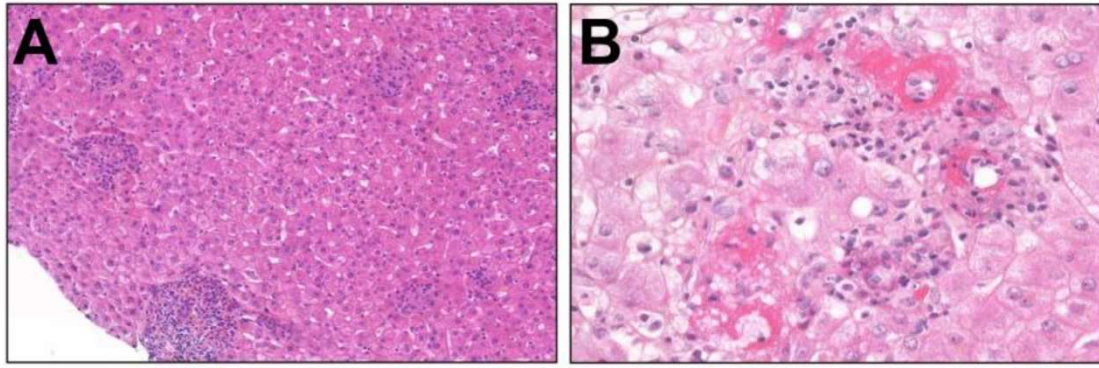
B.1.4.2 Ιστολογικά ευρήματα

Η βιοψία ήπατος αποτελεί μια καθοριστική, αλλά επεμβατική διαγνωστική πράξη η οποία δύναται να επιβεβαιώσει τη διάγνωση της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατίτιδας, ενώ παράλληλα δίνει και εικόνα για τη σοβαρότητα και τα επιμέρους χαρακτηριστικά της ηπατικής βλάβης. Ουσιαστικά η διάγνωση της ηπατοτοξικότητας λόγω ανοσοθεραπείας τίθεται με βεβαιότητα μόνον μετά από βιοψία ήπατος. Επιπλέον, η ιστολογική εξέταση δύναται να βοηθήσει στον αποκλεισμό κάποιας τυχόν υποκείμενης ηπατικής νόσου ανεξάρτητης της ανοσοθεραπείας. Ωστόσο, τα δεδομένα που έχουμε σχετικά με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ηπατικής βλάβης λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας είναι ελάχιστα και αφορούν σχεδόν αποκλειστικά τη θεραπεία με ICIs (Remash et al., 2021).

Το πιο συνηθισμένο πρότυπο που έχει περιγραφεί περιλαμβάνει την οξεία ηπατίτιδα με εστιακές ή συρρέουσες νεκρώσεις, οι οποίες επικρατούν στην κεντρολοβιακή ζώνη. Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα είναι άλλο ένα πρότυπο που έχει περιγραφεί. (Johncillaetal., 2015; de Martin etal., 2018b; Parouinetal., 2018; Remashetal., 2021). Επιμέρους ευρήματα αποτελούν η διήθηση από T-λεμφοκύτταρα σε όλο το λόβιο καθώς και από ιστιοκύτταρα ενώ έχει αναφερθεί και εμφάνιση ενδοθηλίτιδας του τελικού ηπατικού φλεβιδίου (Johncillaetal., 2015).

Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα των ασθενών υπό μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία με anti-CTLA-4 είναι η παρουσία κοκκιωμάτων, τα οποία συχνά εμφανίζονται ως κοκκίωματα με δακτύλιο ινικής (fibrinringgranuloma) (Kleiner and Berman, 2012; de Martin etal., 2018b). (Εικόνα 2). Στις περιπτώσεις συνδυασμού φαρμάκων, ο δεύτερος παράγοντας είναι το nivolumab¹⁴⁵, ενώ έχει αναφερθεί και περιστατικό όπου παρατηρήθηκε το συγκεκριμένο ιστολογικό εύρημα σε ασθενή που έλαβε μονοθεραπεία με nivolumab, χωρίς ωστόσο να είναι σαφές εάν είχε προηγηθεί έκθεση σε ipilimumab (Nadeauetal., 2018).

Σε πρόσφατη μελέτη που εξέτασε τις ιστολογικές μεταβολές σε ασθενείς που έλαβαν anti-PD-1 ή PD-L1 παρατηρήθηκε κυρίως πανλοβιακή ηπατίτιδα, η οποία ωστόσο σπανίως χαρακτηριζόταν από συρρέουσες νεκρώσεις, ή συμμετοχή πλασματοκυττάρων και ηωσινόφιλων στο φλεγμονώδες διήθημα. Λιγότερο συχνές ήταν οι βλάβες τύπου χολαγγειοπάθειας με ευρήματα ανάλογα της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας απεικονιστικά, η κοκκιωματώδης ηπατίτιδα και η γνήσια χολόσταση. Στην ίδια μελέτη η αναλογία των CD8+/CD4+ κυττάρων βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη από εκείνη της αυτοάνοσης ηπατίτιδας ή της ιδιοσυγκρασιακής ηπατικής βλάβης που προκαλείται από φάρμακα (Zen etal., 2020). Άλλα ευρήματα όπως η μεγαλοσταγονώδης στεάτωση και η στεατοηπατίτιδα που μπορεί να συνυπάρχουν δεν είναι ασφαλές να αποδοθούν αποκλειστικά στη χορήγηση ανοσοθεραπείας (Simonellietal., 2016).



Εικόνα 2: Ιστολογική εικόνα ηπατίτιδας λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας anti-CTLA-4. A) Μικροκοκκιοματώδης ηπατίτιδα (χρώση Ηωσίνης – Αιματοξυλίνης, $\times 120$); (B) Ηπατίτιδα με κοκκιώματα με δακτύλιο ινικής (χρώση Ηωσίνης-αιματοξυλίνης, $\times 370$) Πηγή: (de Martin et al., 2020)

Επιπλέον, έχει αναφερθεί η ανάπτυξη οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας σε ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με pembrolizumab για προχωρημένο μελάνωμα. Ο συγκεκριμένος ασθενής παρουσίαζε διάχυτο οίδημα και ασκίτη, ο οποίος απαιτούσε παρακέντηση δύο φορές την εβδομάδα για την ύφεση των ενοχλήσεων. Στην ηπατική βιοψία παρατηρήθηκε αναγέννηση των ηπατοκυττάρων η οποία προσελάμβανε οζώδη διαμόρφωση με συμπιεσμένα και ατροφικά ηπατοκύτταρα μεταξύ των αναγεννητικών όζων χωρίς στοιχεία σοβαρής ηπατικής ίνωσης καθώς και στένωση της πυλαίας φλέβας. Η ανοσοϊστοχημική χρώση για CD34 ανέδειξε ανώμαλη παρουσία τριχοειδών στα περιπυλαία φλεβίδια (LoPiccolo et al., 2018).

Το κατά πόσον η ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατίτιδα οδηγεί στην ανάπτυξη ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος είναι ακόμη άγνωστο. Σε μελέτη των Kleiner et al. διαπιστώθηκε κάποιος βαθμός ηπατικής ίνωσης σε 2 εκ των 5 ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη και τους χορηγήθηκε ανοσοθεραπεία. Συγκεκριμένα πρόκειται για ένα περιστατικό με περινευρική ίνωση, καθώς και με περιπυλαία ίνωση, ενώ το δεύτερο περιστατικό αφορά μετα-νεκρωτική ίνωση, η οποία έχει περιγραφεί και σε άλλες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας¹²⁹. Σε άλλη μελέτη παρουσιάστηκε μόνον μια περίπτωση στους 16 ασθενείς του δείγματος, όπου αναπτύχθηκε περιπυλαία ίνωση έπειτα από ηπατίτιδα 4^{ου} βαθμού (Parouin et al., 2018). Τέλος, δεν έχουν αναφερθεί ιδιαίτερες ιστολογικές διαφορές σε περιστατικά με κίρρωση του ήπατος και ανάπτυξη ηπατοτοξικότητας λόγω ανοσοθεραπείας.

Η σημασία της βιοψίας ήπατος είναι μεγάλη για την κλινική εκτίμηση και το σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ασθενούς συνολικά, καθώς είναι η

εξέταση που μπορεί να καθοδηγήσει την απόφαση για χορήγηση ή μη στεροειδών για την αντιμετώπιση της ηπατοτοξικότητας. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να διενεργείται σε κάθε περίπτωση που παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών ή των χολοστατικών ενζύμων, αλλά να πραγματοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατοτοξικότητα ή όταν η διάγνωση δεν τίθεται με βεβαιότητα. Πέραν της επικουρικής της δράσης στο σχεδιασμό της αντιμετώπισης της ηπατοτοξικότητας, η βιοψία ήπατος μπορεί να προσφέρει πολλές χρήσιμες πληροφορίες στους ασθενείς ώστε να εξελιχθεί ο τομέας των ανοσοθεραπειών και να καταστεί ασφαλής για περισσότερους ασθενείς (Remashetal., 2021). Σημειώνεται ωστόσο ότι ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι τα ιστολογικά ευρήματα είναι πιθανό να μην αντικατοπτρίζουν την κλινική βαρύτητα της ηπατοτοξικότητας (Fontanaetal., 2009; Wendonetal., 2017).

B.1.4.3 Διαφοροδιάγνωση

Η βασική διαφορική διάγνωση της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατίτιδας που προκαλείται από τη χορήγηση ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα (AIH). Οι δύο νοσολογικές οντότητες είναι σαφώς διαφορετικές, αν και υπάρχει πιθανότητα να συγχέει κανείς αυτές τις δύο νόσους. Ωστόσο, οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι νεότεροι, με μέση ηλικία τα 55 έτη, έναντι των 63 ετών που είναι η μέση ηλικία της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατίτιδας, ενώ οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα έχουν συχνότερα ιστορικό άλλων αυτοάνοσων διαταραχών και υψηλότερα ποσοστά κίρρωσης, εμφανίζουν εργαστηριακές διαταραχές, με αυξημένη χολερυθρίνη και γ-GT, και χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων σε σχέση με τα άτομα που εμφανίζουν ηπατίτιδα μετά από χορήγηση ανοσοθεραπείας. Επιπλέον, οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι δυσκολότεροι στη διαχείριση, καθώς απαιτούν συχνότερα δεύτερο ανοσοκατασταλτικό σκεύασμα, και οι εργαστηριακές τιμές των ηπατικών ενζύμων καθυστερούν σημαντικά στο να εξομαλυνθούν σε σύγκριση με τα άτομα με ηπατοτοξικότητα λόγω ανοσοθεραπείας. (Riveiro-Barcielaetal., 2020).

Οι διαφορές μεταξύ της ηπατοτοξικότητας λόγω λήψης ανοσοθεραπευτικού σχήματος και της αυτοάνοσης ηπατίτιδας είναι εμφανείς και σε ιστολογικό επίπεδο. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτες που αφορούσαν ασθενείς που έλαβαν ipilimumab δεν εμφανίζονταν διηθήσεις πλασματοκυττάρων στις βιοψίες ήπατος, εύρημα συχνό στην αυτοάνοση ηπατίτιδα¹²⁹ Επιπλέον, σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης του Zen και των συνεργατών του, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης συρρέουσας νέκρωσης, η οποία ήταν χαμηλή σε ασθενείς με

ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατίτιδα, σε σύγκριση με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με ηπατική βλάβη προκαλούμενη από φάρμακα (DILI) ή αυτοάνοση ηπατίτιδα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε διαφορά στον αριθμό των ηωσινόφιλων, με σημαντικά αυξημένη διήθηση στους ασθενείς με DILI. Επισημαίνεται ακόμα η μετατόπιση της αναλογίας CD4+/CD8+ υπέρ των CD8+ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων σε περίπτωση που η ηπατική βλάβη οφείλεται σε ανοσοθεραπεία, στοιχείο που μπορεί να βοηθήσει στη διάκρισή από την αυτοάνοση ηπατίτιδα. Οι διαφορές μεταξύ της ηπατικής τοξικότητας που προκαλείται από ICIς και της ΑΙΗ απεικονίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Διαφορές μεταξύ ηπατίτιδας από χορήγηση ανοσοθεραπείας και αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

	Ηπατοτοξικότητα λόγω χορήγησης ανοσοθεραπείας	Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Κλινική εικόνα	Ετερογενής	Ετερογενής
Υπερίσχυση φύλου	Καμία	Θήλυ
Κλινικά συμπτώματα	Μη ειδικά / Ασυμπτωματικός	Μη ειδικά
Τρανσαμινάσες	Αύξηση	Αύξηση
ALP, γ-GT	Αύξηση	Αύξηση (μικρότερη)
Χολερυθριναιμία	Σπάνια	Πιθανή
Αντιπυρηνικά αντισώματα	Πιθανώς θετικά (50% των ασθενών)	Θετικά, υψηλός τίτλος, ομοιογενές μοτίβο
Αντισώματα κατά των λείων μυών	Πιθανώς θετικά (όχι αντι-F-ακτίνης)	Θετικά, υψηλός τίτλος, αντι-F-ακτίνης
Αντι-LKM 1 αντισώματα	Αρνητικά	Θετικά (ΑΙΗ type II)
IgG	Φυσιολογικά	Αυξημένα
Πλασματοκύτταρα	Απουσία/σπάνια	Συχνά
Λοβιακή φλεγμονή	Παρούσα	Παρούσα
Πυλαία φλεγμονή	Παρούσα	Παρούσα
Συρρέουσες νεκρώσεις	Σπάνια	Παρούσες
Κοκκίωμα	Συχνό σε ασθενείς με anti-CTLA-4 αγωγή	Απουσία
Χολαγγειίτιδα	Παρούσα	Σπάνια
CD4+/CD20+	Σπάνιο	Παρόν
CD8+	Παρόν	Σπάνιο
Θεραπεία		
Κορτικοστεροειδή	Όχι απαραίτητα	Ναι
Μακροπρόθεσμη θεραπεία	Όχι	Ναι

(de Martinet al., 2020).

Διακοπή κορτικοστεροειδών	Ενδείκνυται Κίνδυνος επανεμφάνισης: Σπάνια	Πιθανά σε κάποιους ασθενείς Κίνδυνος επανεμφάνισης: Αυξημένος
--------------------------------------	--	--

B.1.5Θεραπεία

Η θεραπεία της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατίτιδας απαιτεί χορήγηση κορτικοστεροειδών, ενώ δε λείπουν και οι περιπτώσεις όπου η ηπατίτιδα είναι ανθεκτική στα στεροειδή, οπότε και ακολουθεί αντιμετώπιση αντίστοιχη της αυτοάνοσης ηπατίτιδας με επιπλέον χορήγηση φαρμάκων. (Haanenetal., 2018; Thompson, 2018). Σε περιπτώσεις ανεπιθύμητων ενεργειών μέτριας βαρύτητας, δηλαδή άνω του GradeII, συστήνεται η διακοπή της ανοσοθεραπείας και συνέχισή της μετά την ύφεση αυτής σε ήπια ανεπιθύμητη ενέργεια, GradeI(Haanenetal., 2018; Thompson, 2018). Στις περισσότερες περιπτώσεις η ηπατίτιδα υποχωρεί μετά από τη διακοπή της ανοσοθεραπείας, ωστόσο έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που προκλήθηκαν δευτεροπαθώς ως προς την ανοσοθεραπεία με ipilimumab, pembrolizumabή nivolumab(Suzmanetal., 2018; Kennedy and Salama, 2020).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας Ανοσοθεραπείας του Καρκίνου (SITC) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO), από τον βαθμό 2 της ηπατικής βλάβης και άνω, η ηπατική τοξικότητα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με διακοπή της ανοσοθεραπείας και χορήγηση κορτικοστεροειδών(Puzanovetal., 2017; Haanenetal., 2018). Η δόση των κορτικοστεροειδών μπορεί να αυξηθεί έως 2 mg/kgημέρα σύμφωνα με τον βαθμό της ηπατίτιδας που εμφανίζει ο ασθενής. Η ανοσοθεραπεία διακόπτεται προσωρινά σε περιπτώσεις ηπατίτιδας μέτριας βαρύτητας (βαθμού 2/3), αλλά συστήνεται η πλήρης και οριστική διακοπή της ανοσοθεραπείας σε περιπτώσεις ηπατίτιδας 4^{ου} βαθμού, όπως αναφέρεται και στις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO).(Brahmeretal., 2012) Ωστόσο, υπάρχουν ενστάσεις επί των οδηγιών, καθώς δεν στηρίζεται σε κλινικά στοιχεία, αλλά και τα ευρήματα των ηπατικών εξετάσεων μπορεί να βελτιωθούν ιδιαίτερος γρήγορα όταν διακόπτεται η ανοσοθεραπεία, χωρίς να γίνει προσθήκη κορτικοστεροειδών(de Martin etal., 2018b; Gaucietal., 2018), παρατήρηση σημαντική για τους ασθενείς αυτής της κατηγορίας που είναι εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία με βουδεσονίδη δεν έχει

εκτιμηθεί, καθώς αποτελεί φάρμακο με ηπατικό μεταβολισμό και κάθαρση της τάξης του 90% (Remashetal., 2021).

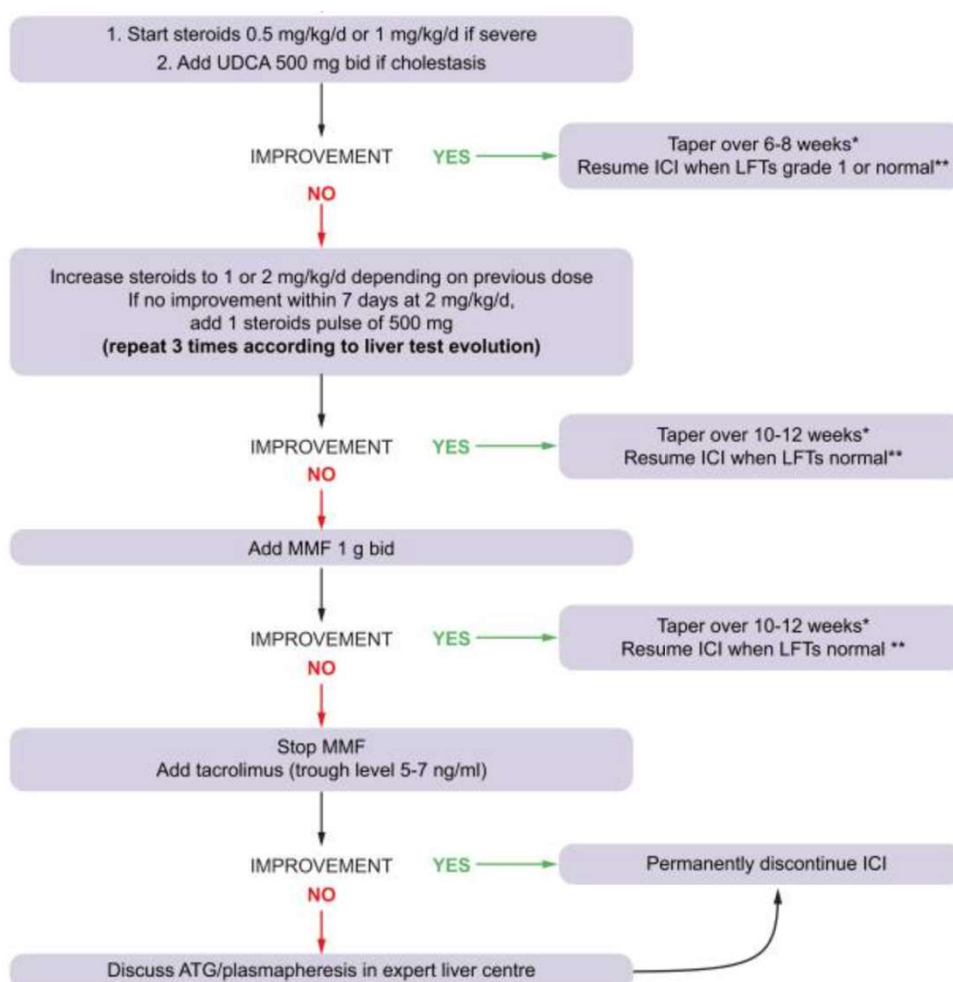
Ο χρόνος που μεσολαβεί μέχρι την υποχώρηση των μη ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω λήψης ανοσοθεραπείας είναι περίπου δύο εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης κορτικοστεροειδών.(Hodi, O'Day, McDermott, Weber, Sosman, Haanen, Gonzalez, Robert, Schadendorf, Hassel, Akerley, Eertwegh, etal., 2010) Αντιθέτως, οι ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχουν σταθερό χρόνο μέχρι την υποχώρησή τους από την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Εκτιμάται λοιπόν πως ο χρόνος κυμαίνεται από 3 έως 104 ημέρες(Tanaka, 1981; Chengetal., 2015; Iwamotoetal., 2017; Spänkuchetal., 2017; Tanakaetal., 2017; Gaucietal., 2018; Huffmanetal., 2018; McGuireetal., 2018; Cheungetal., 2019).Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, πάνω από 60 mg/ημέρα, δεν έχει παρατηρηθεί να προσφέρουν σημαντικά μεγαλύτερα οφέλη στο χρόνο υποχώρησης των συμπτωμάτων της ηπατίτιδας(de Martin etal., 2018a). Η ερευνητική ομάδα του Gaucίέκανε μια απροσδόκητη παρατήρηση, ανέφεραν δηλαδή σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο υποχώρησης των συμπτωμάτων σε ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή έναντι εκείνων που δεν έλαβαν, πιθανώς λόγω της βαρύτητας της ηπατοτοξικότητας, η οποία ήταν αυξημένη στην ομάδα που έλαβε κορτικοστεροειδή(Gaucietal., 2018).

Στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, η διαχείριση των ασθενών είναι διαφορετική, εξαιτίας των ήδη επηρεασμένων ηπατικών λειτουργιών πριν από την έναρξη της ανοσοθεραπείας με ICIs. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν συνίσταται πάντα, ακόμη και στους ασθενείς που εμφανίζουν κίρρωση του ήπατος. Οι εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών αυτών είναι συνήθως παθολογικές πριν την έναρξη της αγωγής με ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα, οπότε και η βαρύτητα της τοξικότητας των ανοσοθεραπευτικών στο ήπαρ βασίζεται στο ρυθμό αύξησης των τρανσαμινασών και στην παρουσία συμπτωματολογίας, αλλά όχι στις απόλυτες εργαστηριακές τιμές(Sangroetal., 2020).

Υπάρχουν βέβαια και ορισμένοι ασθενείς των οποίων η ηπατοτοξικότητα μπορεί να είναι ανθεκτική στη χορήγηση κορτικοστεροειδών, οπότε και οι εργαστηριακές εξετάσεις τους να επιδεινώνονται παρά την χορήγηση κατάλληλης θεραπείας στεροειδών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, είναι δυνατή η συγχορήγηση ενός δευτεροανοσοκατασταλτικού φαρμάκου, με πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο τη μυκοφαινολική ή μοφετίλη (MMF)(Tanakaetal., 2001; Spänkuchetal., 2017; de Martin etal., 2018a; McGuireetal., 2018; Cheungetal., 2019), ενώ σε άλλες περιπτώσεις έχει

χρησιμοποιηθεί η αζαθειοπρίνη(Iwamotoetal., 2017; Huffmanetal., 2018). Άλλες ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί με αποτελεσματικότητα, αλλά δεν είναι κοινά χρησιμοποιούμενες, περιλαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη και το τακρόλιμους(Huffmanetal., 2018), αλλά και της θυμοσφαιρίνης συνδυαστικά με μεθυλπρεδνιζολόνη και MMF.(Chmieletal., 2011; Ahmedetal., 2015; McGuireetal., 2018). Έχει επίσης αναφερθεί θεραπεία με infliximab σε δύο ασθενείς, ωστόσο δεν αποτελεί τη βέλτιστη ανοσοκατασταλτική επιλογή, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, αλλά και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων δεδομένης της παρατεταμένης θεραπείας με κορτικοστεροειδή(Cheungetal., 2019).

Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται ο προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης των ασθενών που εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα, ο οποίος ενσωματώνει τις περισσότερες συστάσεις που έχουν καταρτιστεί μέχρι σήμερα βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων (de Martin et al., 2020)



Γράφημα 1: Αλγόριθμος διαχείρισης ασθενών με ηπατοτοξικότητα που οφείλεται σε ανοσοθεραπεία με ICIs.
*Steroid tapering proposal. **Wait until MMF and steroid discontinuation. Resume anti-PD-1 or anti-PD-L1

alone; permanently discontinue anti-CTLA-4; if UDCA administered resume ICI under UDCA. CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; ICI, immune checkpoint inhibitor; LFTs, liver function tests; MMF, mycophenolate mofetil; PD-1, programmed cell death 1; PD-L1, programmed cell death 1 ligand 1; UDCA, ursodeoxycholic acid. Πηγή: (de Martin et al., 2020).

Η έναρξη των κορτικοστεροειδών βασίζεται σε διάφορες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένης της επιδείνωσης των ηπατικών εργαστηριακών τιμών, την ιστολογική επιβεβαίωση της παρουσίας τοξικότητας λόγω της ανοσοθεραπείας, καθώς και της βαρύτητας των ιστολογικών βλαβών, της πιθανής αύξησης χολερυθρίνης σε τιμές μεγαλύτερες από 2,5 mg/dl και της παρουσίας διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας, με τιμές INR άνω του 1,5 δηλαδή άνω του ορίου που καθορίζει τη βαρύτητα της οξείας ηπατίτιδας. Σε όλους τους παραπάνω ασθενείς ενδείκνυται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Επιπλέον, σε ασθενείς που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά χολόστασης μπορεί να χορηγηθεί ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA), ενώ όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, σε ασθενείς ανθεκτικούς στη χορήγηση των κορτικοστεροειδών, συστήνεται η εισαγωγή MMF. Σε περίπτωση όπου η χολόσταση είναι το κύριο ενόχλημα, ενώ δεν παρουσιάζεται αύξηση των τρανσαμινασών και χωρίς να υπάρχει σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης, η χορήγηση UDCA αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής χωρίς τη συγχορήγηση κορτικοστεροειδών (de Martin et al., 2020).

Στη συνέχεια, σε περίπτωση που δεν υπάρξει ανταπόκριση στο MMF, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί tacrolimus με διατήρηση επιπέδων μεταξύ 5-7 ng/dl. Σε σπάνιες περιπτώσεις όπου παρουσιάζεται ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η πλασμαφαίρεση ή η αντιθυμοσφαιρίνη είναι στις θεραπευτικές επιλογές και θα μπορούσε να επιλεγεί έπειτα από διεπιστημονική συζήτηση εμπειρογνομόνων (de Martin et al., 2020).

Παρατηρήθηκε πως η χρήση των συστηματικών κορτικοστεροειδών ή των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεύτερης γραμμής, όπως αυτά αναφέρθηκαν προηγουμένως, δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική επιβίωση (OS) (Horvat et al., 2015; Fujii et al., 2018). Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μέτριου ή σοβαρού βαθμού μπορεί να σχετίζεται ακόμη και με βελτιωμένο συνολικό ποσοστό επιβίωσης και αυξημένο χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου παρά τη χρήση κορτικοστεροειδών, συγκριτικά με όσους δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της βαρύτητας. Συγκεκριμένα, η εμφάνιση ανοσοδιαμεσολαβούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών συσχετίστηκε με κλινικό όφελος σε ασθενείς που έλαβαν nivolumab ως μονοθεραπεία και έπασχαν από κακοήθεια του πνεύμονα (Ricciuti et al., 2019), του

στομάχου (Masudaetal., 2019), ή μελάνωμα (Suoetal., 2020). Στις παραπάνω περιπτώσεις, τα κορτικοστεροειδή δεν είχαν κάποια επίδραση στην επιβίωση. Βέβαια, υπάρχουν και μελέτες οι οποίες ανέδειξαν αύξηση των ανεπιθύμητων εκβάσεων σε δείγμα ασθενών που έλαβαν στεροειδή, και συγκεκριμένα πρεδνιζολόνης ≥ 10 mg/ημέρα ενώ βρισκόντουσαν σε μονοθεραπεία με nivolumab για την αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα¹⁶⁷. Επειδή τα δεδομένα είναι αντιφατικά, απαιτούνται περισσότερες κλινικές μελέτες για να αποσαφηνιστεί η ασφάλεια της χρήσης των κορτικοστεροειδών σε ασθενείς που έχουν λάβει ανοσοθεραπεία με ICIs.

Μετά το πέρας της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, εξετάζεται το ενδεχόμενο επανέναρξης της ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του νεοπλασματος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ESMO, είναι δυνατή η επανεισαγωγή των ICIs μετά από ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα. Για την ακρίβεια, η επανεισαγωγή των ICIs παραμένει στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού για μέτριας βαρύτητας (3^{ου} βαθμού) ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατίτιδα, αλλά δε συστήνεται σε ηπατίτιδα 4^{ου} βαθμού. Τα ποσοστά υποτροπής της ηπατίτιδας αναφέρονται στη βιβλιογραφία μεταξύ 0% και 60%, ανάλογα με το σκεύασμα που χρησιμοποιήθηκε ως ανοσοθεραπευτικό (Kleiner and Berman, 2012; Pollacketal., 2017; de Martin etal., 2018a, 2020; Gaucietal., 2018; Riveiro-Barcielaetal., 2020). Επιπλέον, παρατηρείται συχνότερα υποτροπή της ηπατοτοξικότητας σε ασθενείς που εμφάνισαν βαρύτερης μορφής ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατίτιδα, με ποσοστό που ανέρχεται στο 40% των ασθενών με ηπατοτοξικότητα βαθμού 3 ή περισσότερο (de Martin etal., 2020).

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, θεωρείται βέλτιστη πρακτική η αντιμετώπιση των ασθενών με ηπατοτοξικότητα λόγω ICIs στα πλαίσια διεπιστημονικών επιτροπών εμπειρογνομόνων από διάφορες ειδικότητες της ιατρικής, όπως ηπατολόγοι, ογκολόγοι, ανοσολόγοι και παθολόγοι. (Michotetal., 2016; de Martin etal., 2020)

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση έκανε χρήση των δεδομένων της βιβλιογραφίας με σκοπό την ανάδειξη της ηπατοτοξικότητας που προκύπτει από χορήγηση ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με νεοπλασία. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια της ανοσοθεραπείας αποτελεί μια σχετικά συχνή εκδήλωση με συχνότητα που κυμαίνεται ανάλογα με το είδος της ανοσοθεραπείας που λαμβάνει ο ασθενής, το ατομικό ιστορικό του, καθώς και άλλους παράγοντες που μπορεί να τον καθιστούν ευάλωτο στην ανοσοθεραπεία.

Μέχρι σήμερα, δεν υφίσταται ασφαλής τρόπος πρόληψης της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατοτοξικότητας, καθώς δεν υπάρχουν ειδικές εξετάσεις ή βιοδείκτες που να αναδεικνύουν με σαφήνεια τον κίνδυνο εμφάνισης αυτής. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπιας βαρύτητας και μπορεί να διαλάθουν της προσοχής, καθώς συχνά είναι ασυμπτωματικές. Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα, αυτά είναι μη ειδικά και απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις ώστε να ανιχνευθεί η αύξηση των τρανσαμινασών, καθώς και η πιθανή αύξηση των χολοστατικών ενζύμων. Η διάγνωση τίθεται με βεβαιότητα μόνον με βιοψία ήπατος, ενώ η διαφοροδιάγνωση είναι δύσκολη, καθώς θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατίτιδας αυτοάνοσης ηπατίτιδας, και ιδιοσυγκρασιακής ηπατίτιδας που προκαλείται από φάρμακα.

Η αντιμετώπιση της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατίτιδας περιλαμβάνει χορήγηση κορτικοστεροειδών, διακοπή της ανοσοθεραπείας και τακτική παρακολούθηση, ενώ σε περιπτώσεις ανθεκτικές στα κορτικοστεροειδή απαιτείται χορήγηση ανοσοκατασταλτικών δεύτερης γραμμής για την ύφεση των συμπτωμάτων. Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο είναι ευτυχώς σπάνια, αλλά θα πρέπει να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί άμεσα, ώστε να μην καταλήξει ο ασθενής.

Συμπερασματικά λοιπόν, η ανοσοθεραπεία έναντι του καρκίνου αποτελεί μια χρήσιμη επιλογή στη φαρέτρα των κλινικών ιατρών για την αντιμετώπιση διαφόρων ειδών καρκίνου, ιδιαιτέρως των προχωρημένων μορφών αυτού. Ωστόσο, η ηπατοτοξικότητα που προκαλούν τα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να είναι σημαντική και να δράσει συνεργικά με την ηπατοτοξικότητα άλλων χορηγούμενων ουσιών ή χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ώστε να χρειαστεί διακοπή της ανοσοθεραπείας και χορήγηση κορτικοστεροειδών. Ιδιαίτερη δυσκολία στη διάγνωση

και την αντιμετώπιση της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατοτοξικότητας συναντάται σε περιπτώσεις χορήγησης ανοσοθεραπευτικών παραγόντων σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, κυρίως λόγω της συχνά συνυπάρχουσας υποκείμενης ηπατοπάθειας. Σε κάθε περίπτωση, περαιτέρω έρευνα αναμένεται να συμβάλλει ουσιαστικά στην ανάδειξη ειδικών χαρακτηριστικών, ώστε να διευκολυνθεί η διάγνωση της ανοσοδιαμεσολαβούμενης ηπατοτοξικότητας. Επιπλέον, συστηματική μελέτη των επιμέρους ιστολογικών χαρακτηριστικών που προκύπτουν από την εξέταση των βιοψιών του ήπατος σε ασθενείς που εμφανίζουν αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια πιστεύεται ότι θα προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση, τη διαφοροδιάγνωση και τη σταδιοποίηση της βαρύτητας της νόσου., της. Τέλος, κλινικές μελέτες στο πεδίο αναμένεται να αποσαφηνίσουν στο μέλλον τις αρχές βέλτιστης αντιμετώπισης αυτών των ασθενών , καθώς και την επίπτωση που μπορεί να έχει η χορήγηση των κορτικοστεροειδών στη συνολική επιβίωση τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί σήμερα μια εξαιρετικά χρήσιμη θεραπευτική επιλογή στα χέρια των ογκολόγων για την αντιμετώπιση νεοπλασμάτων κυρίως προχωρημένων σταδίων. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες είναι οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICIs), οι οποίοι έχουν αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

Η ηπατοτοξικότητα αποτελεί μια από τις ανοσοδιαμεσολαβούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας με ICIs. Αν και αποτελεί μια σχετικά συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, συνήθως είναι ήπιας βαρύτητας. Ωστόσο μπορεί να αποδειχθεί επικίνδυνη, καθώς διαλάθει της προσοχής, όντας ασυμπτωματική ή με μη ειδικά ευρήματα, ενώ σπανίως μπορεί εκδηλωθεί κεραυνοβόλος ηπατίτιδα με καταστροφικές συνέπειες. Οι εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, καθώς και τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας ήπατος συμβάλλουν στη διάγνωση της εν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, χωρίς τα ευρήματα να είναι παθογνωμονικά, ενώ επηρεάζονται και από το ιστορικό του ασθενούς, ειδικά αν πρόκειται για άτομο με υποκείμενη ηπατική παθολογία.

Η διαχείριση των ασθενών με ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατοτοξικότητα είναι δύσκολη, καθώς αφορά μια ποικιλία ασθενών, με άλλοτε άλλα προβλήματα υγείας και συννοσηρότητες. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι η πρώτη θεραπευτική επιλογή, με παράλληλη διακοπή της ανοσοθεραπείας, ενώ σε περίπτωση όπου παρατηρείται ανθεκτικότητα στα κορτικοστεροειδή και επιδείνωση της κατάστασης, κρίνεται αναγκαία και η χορήγηση ανοσοκατασταλτικού δεύτερης γραμμής. Τέλος, η επανεισαγωγή ανοσοθεραπείας σε ασθενή που έχει εκδηλώσει ανοσοδιαμεσολαβούμενη ηπατίτιδα στο παρελθόν είναι δυνατή, αφού ωστόσο γίνει εκτίμηση κινδύνου και οφέλους. Η περίπλοκη αυτή συσχέτιση μεταξύ του αρχικού προβλήματος, των συννοσηροτήτων, καθώς και της διαχείρισης του ασθενούς απαιτεί τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων. Τέλος, λόγω της αυξανόμενης χρήσης των ανοσοθεραπευτικών σχημάτων αναμένεται άνοδος της επίπτωσης των περιστατικών ανοσοδιαμεσολαβούμενης τοξικότητας, οπότε και κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη των επιμέρους χαρακτηριστικών των ασθενών αυτών ώστε να σχεδιαστεί ο βέλτιστος αλγόριθμος διάγνωσης και διαχείρισης του ασθενούς.

ABSTRACT

Immunotherapy is nowadays a useful therapeutic option in clinical practice for the treatment of advanced neoplasms. The most common immunotherapeutic agents are immune checkpoint inhibitors (ICIs), which have proven their safety and efficacy.

Hepatotoxicity is one of the immune-mediated adverse effects associated with the administration of immunotherapy. Although it is a relatively common side effect, it is usually mild. However, it can prove to be dangerous, as it distracts attention, being asymptomatic or with non-specific findings, while rarely fulminant hepatitis can occur with devastating consequences. The laboratory and imaging tests, as well as the results of the histological examination of the liver biopsy contribute to the diagnosis, of this adverse event but are not pathognomonic. They may also be influenced by the patient's history, especially in cases with an underlying liver pathology.

The management of patients with immune-mediated hepatotoxicity is difficult, as it involves cases with various comorbidities. Corticosteroids are the first-line treatment option, with concomitant discontinuation of immunotherapy. However, if corticosteroid resistance is observed, a second-line immunosuppressant is necessary. Finally, the re-introduction of immunotherapy in patients who previously developed immune-mediated hepatitis is possible; however a risk-benefit assessment should precede. The complex pattern of the initial problem, the comorbidities, and the management of the patient requires multidisciplinary collaboration

. Finally, due to the increased use of immunotherapeutic regimens, a raise of the immune-mediated toxicity is expected. Thus, further study of the common characteristics of these patients is necessary to establish the most appropriate algorithm for diagnosis and management.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. National Cancer Institute. Immunotherapy for Cancer . Published September 24, 2019. Accessed June 22, 2022. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
2. American Cancer Society. What Is Immunotherapy? . Published 2022. Accessed June 22, 2022. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy.html>
3. Kodach LL, Peppelenbosch MP. Targeting the Myeloid-Derived Suppressor Cell Compartment for Inducing Responsiveness to Immune Checkpoint Blockade Is Best Limited to Specific Subtypes of Gastric Cancers. *Gastroenterology*. 2021;161(2):727. doi:10.1053/J.GASTRO.2021.03.047
4. NobelPrize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 . Published 2018. Accessed June 22, 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>
5. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013;342(6165):1432-1433. doi:10.1126/SCIENCE.342.6165.1432
6. Μπούρα Π. *Ανοσολογία*. 1st ed. (ΜπούραΠ, ed.). University Studio Press; 2019. Accessed July 9, 2022. <https://www.ebooks.gr/gr/%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CE%B%CE%BF%CE%B3%CE%B9%CE%B1-423174.html>
7. Μπούρα Π. *Κλινική Ανοσολογία*. 3rd ed. (ΜπούραΠ, ed.). University Studio Press; 2015. Accessed July 9, 2022. <https://www.ebooks.gr/gr/%CE%BA%CE%BB%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%B7-%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CE%BB%CE%BF%CE%B3%CE%B9%CE%B1-375064.html>
8. McComb S, Thiriot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the Immune System. *Methods Mol Biol*. 2019;2024:1-24. doi:10.1007/978-1-4939-9597-4_1
9. Rich RR, Fleisher TA. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. *Clinical Immunology*. Published online 2018:1049-1063.
10. Villani AC, Sarkizova S, Hacohen N. Systems Immunology: Learning the Rules of the Immune System. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:813-842. doi:10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-042617-053035
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Chapter 2 - Innate Immunity: The Early Defense Against Infections. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, Sixth Edition*. Published online 2020:23-50.
12. Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011 7:1. 2011;7(1):1-8. doi:10.1186/1710-1492-7-S1-S1
13. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104. doi:10.3322/CAAC.21596
14. Kubiniok P, Marcu A, Bichmann L, et al. Understanding the constitutive presentation of MHC class I immunopeptidomes in primary tissues. *iScience*. 2022;25(2):103768. doi:10.1016/j.isci.2022.103768

15. van den Berg HA, Rand DA. Antigen presentation on MHC molecules as a diversity filter that enhances immune efficacy. *J Theor Biol.* 2003;224(2):249-267. doi:10.1016/S0022-5193(03)00162-0
16. Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonsel self discrimination. *Science.* 1970;169(3950):1042-1049. doi:10.1126/SCIENCE.169.3950.1042
17. Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy.* 2016;8(7):821-837. doi:10.2217/IMT-2016-0002
18. Pennock GK, Chow LQM. The Evolving Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Treatment. *Oncologist.* 2015;20(7):812-822. doi:10.1634/theoncologist.2014-0422
19. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-360. doi:10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.22.012703.104803
20. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. doi:10.20517/2394-4722.2017.41
21. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:2965. doi:10.3389/FIMMU.2019.02965/BIBTEX
22. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2105-2116. doi:10.1200/JCO.1999.17.7.2105
23. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1985;313(23):1485-1492. doi:10.1056/NEJM198512053132327
24. Diamond BA, Yelton DE, Scharff MD. Monoclonal antibodies. A new technique for producing serologic reagents. *N Engl J Med.* 1981;304(22):1344-1349. doi:10.1056/NEJM198105283042208
25. Tanaka S. Monoclonal antibodies : application of B cell hybridomas to biochemical research (author's transl). *Tanpakushitsu Kakusan Koso.* 1981;26(8):965-976.
26. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256(5517):495-497. doi:10.1038/256495A0
27. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs.* 2003;63(8):803-843. doi:10.2165/00003495-200363080-00005
28. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B Cells In Vivo by a Chimeric Mouse Human Monoclonal Antibody to CD20. *Blood.* 1994;83(2):435-445. doi:10.1182/BLOOD.V83.2.435.435
29. van den Bulk J, Verdegaal EME, de Miranda NFCC. Cancer immunotherapy: broadening the scope of targetable tumours. *Open Biol.* 2018;8(6). doi:10.1098/RSOB.180037
30. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and

- T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(2):720-724.
doi:10.1073/PNAS.90.2.720
31. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood*. 2010;116(20):4099-4102. doi:10.1182/BLOOD-2010-04-281931
 32. Brentjens RJ, Rivière I, Park JH, et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood*. 2011;118(18):4817-4828. doi:10.1182/BLOOD-2011-04-348540
 33. Watson S, Smith MW. Types of Immunotherapy for Cancer. WebMD. Published January 11, 2021. Accessed July 4, 2022. <https://www.webmd.com/cancer/immunotherapy-treatment-types>
 34. Dougan M, Luoma AM, Dougan SK, Wucherpfennig KW. Understanding and treating the inflammatory adverse events of cancer immunotherapy. *Cell*. 2021;184(6):1575-1588. doi:10.1016/J.CELL.2021.02.011
 35. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-148. doi:10.1016/J.EJCA.2015.11.016
 36. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-168. doi:10.1056/NEJMRA1703481
 37. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):785-792. doi:10.1200/JCO.2015.66.1389
 38. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science (1979)*. 2014;345(6204):1623-1627. doi:10.1126/SCIENCE.1255904/SUPPL_FILE/KUEHN.SM.PDF
 39. Devaud C, John LB, Westwood JA, Darcy PK, Kershaw MH. Immune modulation of the tumor microenvironment for enhancing cancer immunotherapy. <https://doi.org/10.4161/onci25961>. 2013;2(8). doi:10.4161/ONCI.25961
 40. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-723. doi:10.1056/NEJMoa1003466
 41. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2443-2454. doi:10.1056/NEJMoa1200690
 42. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2455-2465. doi:10.1056/NEJMoa1200694
 43. Maker A v., Yang JC, Sherry RM, et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma. *Journal of Immunotherapy*. 2006;29(4):455-463. doi:10.1097/01.CJI.0000208259.73167.58

44. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):155-164. doi:10.1016/S1470-2045(09)70334-1
45. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32(10):1020-1030. doi:10.1200/JCO.2013.53.0105
46. Robert C, Schachter J, Long G v., et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(26):2521-2532. doi:10.1056/NEJMOA1503093/SUPPL_FILE/NEJMOA1503093_DISCLOSURES.PDF
47. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab. *Cancer.* 2013;119(9):1675-1682. doi:10.1002/CNCR.27969
48. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, et al. Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(35):8968-8977. doi:10.1200/JCO.2005.01.109
49. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of Primary Sjögren Syndrome: A Systematic Review. *JAMA.* 2010;304(4):452-460. doi:10.1001/JAMA.2010.1014
50. Robert C, Long G v., Brady B, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation . *New England Journal of Medicine.* 2015;372(4):320-330. doi:10.1056/NEJMOA1412082/SUPPL_FILE/NEJMOA1412082_DISCLOSURES.PDF
51. Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, Barkin JS. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4 Antibody-Induced Colitis and Its Management with Infliximab. *Digestive Diseases and Sciences 2008 54:11.* 2008;54(11):2538-2540. doi:10.1007/S10620-008-0641-Z
52. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(15):2283-2289. doi:10.1200/JCO.2005.04.5716
53. Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):371-381. doi:10.1530/ERC-13-0499
54. Keytruda | European Medicines Agency. Accessed October 14, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
55. Drug Approval Package: YERVOY (ipilimumab) . Accessed October 14, 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125377Orig1s000TOC.cfm

56. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, et al. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: A prospective study. *J Endocr Soc.* 2018;2(3):241-251. doi:10.1210/JS.2017-00432
57. Kimbara S, Fujiwara Y, Iwama S, et al. Association of antithyroglobulin antibodies with the development of thyroid dysfunction induced by nivolumab. *Cancer Sci.* 2018;109(11):3583-3590. doi:10.1111/cas.13800
58. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of Painless Thyroiditis in Patients Receiving Programmed Death 1 Receptor Immunotherapy for Metastatic Malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1738-1741. doi:10.1210/JC.2014-4560
59. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2015 19:1. 2015;19(1):82-92. doi:10.1007/S11102-015-0671-4
60. Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J.* 2016;63(10):905-912. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0161
61. Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: A retrospective cohort study. *Clinical Cancer Research.* 2015;21(4):749-755. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2353
62. Caturegli P, di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte–Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *American Journal of Pathology.* 2016;186(12):3225-3235. doi:10.1016/j.ajpath.2016.08.020
63. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124(18):3706-3714. doi:10.1002/cncr.31629
64. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(21):2691-2697. doi:10.1200/JCO.2012.41.6750
65. Wang DY, Salem JE, Cohen J v., et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1721-1728. doi:10.1001/JAMAONCOL.2018.3923
66. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1). doi:10.1186/S40425-017-0300-Z
67. Berthod G, Lazor R, Letovanec I, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(17). doi:10.1200/JCO.2011.39.3298
68. Eckert A, Schoeffler A, Dalle S, Phan A, Kiakouama L, Thomas L. Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody Induced Sarcoidosis in a Metastatic Melanoma Patient. *Dermatology.* 2009;218(1):69-70. doi:10.1159/000161122
69. Barjaktarevic IZ, Qadir N, Suri A, Santamauro JT, Stover D. Organizing Pneumonia as a Side Effect of Ipilimumab Treatment of Melanoma. *Chest.* 2013;143(3):858-861. doi:10.1378/CHEST.12-1467

70. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717. doi:10.1200/JCO.2016.68.2005
71. Papavasileiou E, Prasad S, Freitag SK, Sobrin L, Lobo AM. Ipilimumab-induced Ocular and Orbital Inflammation—A Case Series and Review of the Literature. <http://dx.doi.org/103109/0927394820141001858>. 2015;24(2):140-146. doi:10.3109/09273948.2014.1001858
72. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al. CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Long-Term Follow-up of 177 Patients with Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(7):2039. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-1823
73. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol*. 2013;13(4):278-280. doi:10.1136/PRACTNEUROL-2012-000447
74. Maur M, Tomasello C, Frassoldati A, Dieci MV, Barbieri E, Conte PF. Posterior reversible encephalopathy syndrome during ipilimumab therapy for malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(6). doi:10.1200/JCO.2011.38.7886
75. Liao B, Shroff S, Kamiya-Matsuoka C, Tummala S. Atypical neurological complications of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(4):589-593. doi:10.1093/NEUONC/NOU001
76. Wilgenhof S, Neyns B. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a melanoma patient. *Ann Oncol*. 2011;22(4):991-993. doi:10.1093/ANNONC/MDR028
77. Lee KA, Kim HR, Yoon SY. Rheumatic complications in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1197-1209. doi:10.3904/KJIM.2019.060
78. Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(10):569-579. doi:10.1038/S41584-018-0074-9
79. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(2):122-133. doi:10.1056/NEJMOA1302369/SUPPL_FILE/NEJMOA1302369_DISCLOSURES.PDF
80. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Concise communication. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(3):768-769. doi:10.1002/ART.38282
81. Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Investigational New Drugs* 2014 32:4. 2014;32(4):769-773. doi:10.1007/S10637-014-0092-7
82. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369(2):134-144. doi:10.1056/NEJMOA1305133
83. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The Price of Tumor Control: An Analysis of Rare Side Effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network. *PLoS One*. 2013;8(1):e53745. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0053745
84. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immune-related adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for

- metastatic melanoma. *Cancer Manag Res.* 2012;4(1):299-307. doi:10.2147/CMAR.S31873
85. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102-111. doi:10.1136/GUTJNL-2012-302779
 86. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet.* 2014;384(9948):1109-1117. doi:10.1016/S0140-6736(14)60958-2
 87. di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2008 58:8. 2009;58(8):1297-1306. doi:10.1007/S00262-008-0642-Y
 88. du Rusquec P, Saint-Jean M, Brocard A, et al. Ipilimumab-induced autoimmune pancytopenia in a case of metastatic melanoma. *Journal of Immunotherapy.* 2014;37(6):348-350. doi:10.1097/CJI.0000000000000041
 89. Akhtari M, Waller EK, Jaye DL, et al. Neutropenia in a patient treated with ipilimumab (anti-CTLA-4 Antibody). *Journal of Immunotherapy.* 2009;32(3):322-324. doi:10.1097/CJI.0B013E31819AA40B
 90. Gordon IO, Wade T, Chin K, Dickstein J, Gajewski TF. Immune-mediated red cell aplasia after anti-CTLA-4 immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2008 58:8. 2008;58(8):1351-1353. doi:10.1007/S00262-008-0627-X
 91. Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large b-cell lymphoma: Results of an international phase II trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(33):4199-4206. doi:10.1200/JCO.2012.48.3685
 92. Liu K, Zhang X, Xu W, et al. Targeting the vasculature in hepatocellular carcinoma treatment: Starving versus normalizing blood supply. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(6). doi:10.1038/CTG.2017.28
 93. Finn RS, Ryou BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193-202. doi:10.1200/JCO.19.01307
 94. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492-2502. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2
 95. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-1905. doi:10.1056/NEJMOA1915745
 96. Remash D, Prince DS, McKenzie C, Strasser SI, Kao S, Liu K. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol.* 2021;27(32):5376. doi:10.3748/WJG.V27.I32.5376

97. Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al. Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3815-3822. doi:10.1200/JCO.2016.72.1167
98. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711. doi:10.1056/NEJMOA1003466
99. Chascsa DM, Rakela J. Knowns and Unknowns: the Safety and Efficacy of Cancer Immunotherapy in Chronic Liver Disease. *Current Hepatology Reports* 2018 17:3. 2018;17(3):153-155. doi:10.1007/S11901-018-0408-8
100. Ascierto PA, del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):611-622. doi:10.1016/S1470-2045(17)30231-0
101. Lanitis T, Proskorovsky I, Ambavane A, et al. Survival Analysis in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma Treated with Avelumab. *Adv Ther*. 2019;36(9):2327-2341. doi:10.1007/S12325-019-01034-0
102. Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8(OCT). doi:10.3389/FPHAR.2017.00730
103. Munker S, de Toni EN. Use of checkpoint inhibitors in liver transplant recipients. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(7):970-973. doi:10.1177/2050640618774631
104. Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, et al. The Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients: A Case Series and Systematic Review of Literature. *Oncologist*. 2020;25(6):505-514. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2019-0659
105. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1). doi:10.1186/S40425-019-0585-1
106. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(3):264-273. doi:10.1056/NEJMRA1816149/SUPPL_FILE/NEJMRA1816149_DISCLOSURES.PDF
107. Spiers L, Coupe N, Payne M. Toxicities associated with checkpoint inhibitors— an overview. *Rheumatology*. 2019;58(Supplement_7):vii7-vii16. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ418
108. König D, Läubli H. Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Pharmacology*. 2021;106(3-4):123-136. doi:10.1159/000509081
109. de Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181-1190. doi:10.1016/J.JHEP.2018.01.033
110. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1). doi:10.1038/S41572-020-0160-6

111. Das R, Bar N, Ferreira M, et al. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade. *J Clin Invest*. 2018;128(2):715. doi:10.1172/JCI96798
112. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1). doi:10.1186/S40425-019-0821-8
113. Yang H, Yao Z, Zhou X, Zhang W, Zhang X, Zhang F. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors: Insights into immunological dysregulation. *Clinical Immunology*. 2020;213:108377. doi:10.1016/J.CLIM.2020.108377
114. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British Journal of Cancer* 2013 108:8. 2013;108(8):1560-1565. doi:10.1038/bjc.2013.117
115. Mak A, Uetrecht J. The Combination of Anti-CTLA-4 and PD1-/- Mice Unmasks the Potential of Isoniazid and Nevirapine to Cause Liver Injury. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(12):2287-2291. doi:10.1021/ACS.CHEMRESTOX.5B00305/ASSET/IMAGES/LARGE/TX-2015-00305M_0005.JPEG
116. Cho YA, Han JM, Kang SY, et al. Analysis of risk factors for hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors. *Journal of Immunotherapy*. 2021;44(1):16-21. doi:10.1097/CJI.0000000000000347
117. Toi Y, Sugawara S, Sugisaka J, et al. Profiling Preexisting Antibodies in Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):376-383. doi:10.1001/JAMAONCOL.2018.5860
118. Oh DY, Cham J, Zhang L, et al. Immune toxicities elicited by CTLA-4 blockade in cancer patients are associated with early diversification of the T cell repertoire. *Cancer Res*. 2017;77(6):1322. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-2324
119. Park W, Mezquita L, Okabe N, et al. Association of the prognostic model iSEND with PD-1/L1 monotherapy outcome in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(3):340. doi:10.1038/S41416-019-0643-Y
120. A P, L C, A DM, et al. Peripheral Blood Markers Identify Risk of Immune-Related Toxicity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2019;24(8). doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2018-0563
121. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver Int*. 2018;38(6):976-987. doi:10.1111/LIV.13746
122. Fashoyin-Aje L, Donoghue M, Chen H, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing PD-L1. *Oncologist*. 2019;24(1):103-109. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2018-0221/-/DC1
123. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691-2697. doi:10.1200/JCO.2012.41.6750

124. Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, haematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. *Clin Radiol.* 2017;72(7):521-533. doi:10.1016/J.CRAD.2017.04.003
125. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845. doi:10.1056/NEJMOA1611299
126. Gauci ML, Baroudjian B, Zeboulon C, et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J Hepatol.* 2018;69(2):548-550. doi:10.1016/J.JHEP.2018.03.034
127. de Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68(6):1181-1190. doi:10.1016/J.JHEP.2018.01.033
128. Imoto K, Kohjima M, Hioki T, et al. Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/6391712
129. Kleiner DE, Berman D. Pathologic Changes in Ipilimumab-related Hepatitis in Patients with Metastatic Melanoma. *Dig Dis Sci.* 2012;57(8):2233. doi:10.1007/S10620-012-2140-5
130. Gelsomino F, Vitale G, D'Errico A, Bertuzzi C, Andreone P, Ardizzoni A. Nivolumab-induced cholangitic liver disease: a novel form of serious liver injury. *Ann Oncol.* 2017;28(3):671-672. doi:10.1093/ANNONC/MDW649
131. Izumi H, Kodani M, Kurai J, et al. Nivolumab-induced cholangitis in patients with non-small cell lung cancer: Case series and a review of literature. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(5):439-446. doi:10.3892/MCO.2019.1923
132. Kashima J, Okuma Y, Shimizuguchi R, Chiba K. Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a case report. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(1):61-65. doi:10.1007/S00262-017-2062-3
133. Kuraoka N, Hara K, Terai S, Yatabe Y, Horio Y. Peroral cholangioscopy of nivolumab-related (induced) ulcerative cholangitis in a patient with non-small cell lung cancer. *Endoscopy.* 2018;50(9):E259-E261. doi:10.1055/A-0640-2392
134. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2017;35(4):529-536. doi:10.1007/S10637-017-0453-0
135. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Vidal-González J, et al. Immune-related hepatitis related to checkpoint inhibitors: Clinical and prognostic factors. *Liver Int.* 2020;40(8):1906-1916. doi:10.1111/LIV.14489
136. de Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Reports.* 2020;2(6). doi:10.1016/J.JHEPR.2020.100170
137. Bhave P, Buckle A, Sandhu S, Sood S. Mortality due to immunotherapy related hepatitis. *J Hepatol.* 2018;69(4):976-978. doi:10.1016/J.JHEP.2018.06.012
138. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment

- methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331-1336. doi:10.1016/0895-4356(93)90102-7
139. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-1330. doi:10.1016/0895-4356(93)90101-6
 140. Mekki A, Derclé L, Lichtenstein P, et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1. *Eur J Cancer*. 2018;96:91-104. doi:10.1016/J.EJCA.2018.03.006
 141. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*. 2013;31(4):1071-1077. doi:10.1007/S10637-013-9939-6
 142. Shojaie L, Ali M, Iorga A, Dara L. Mechanisms of immune checkpoint inhibitor-mediated liver injury. *Acta Pharm Sin B*. 2021;11(12):3727-3739. doi:10.1016/J.APSB.2021.10.003
 143. Johncilla M, Misdraji J, Pratt DS, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic characterization in a series of 11 cases. *American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(8):1075-1084. doi:10.1097/PAS.0000000000000453
 144. Papouin B, Mussini C, de Martin E, Guettier C. [Hepatic and digestive adverse events of immune checkpoint inhibitors (anti-CTLA-4 and, anti-PD-1/PD-L1): A clinico-pathological review]. *Ann Pathol*. 2018;38(6):338-351. doi:10.1016/J.ANNPAT.2018.07.005
 145. Everett J, Srivastava A, Misdraji J. Fibrin Ring Granulomas in Checkpoint Inhibitor-induced Hepatitis. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(1):134-137. doi:10.1097/PAS.0000000000000759
 146. Nadeau BA, Fecher LA, Owens SR, Razumilava N. Liver Toxicity with Cancer Checkpoint Inhibitor Therapy. *Semin Liver Dis*. 2018;38(4):366-378. doi:10.1055/S-0038-1667358
 147. Simonelli M, Tommaso L di, Baretta M, Santoro A. Pathological characterization of nivolumab-related liver injury in a patient with glioblastoma. *Immunotherapy*. 2016;8(12):1363-1369. doi:10.2217/IMT-2016-0057
 148. LoPiccolo J, Brener MI, Oshima K, Lipson EJ, Hamilton JP. Nodular Regenerative Hyperplasia Associated With Immune Checkpoint Blockade. *Hepatology*. 2018;68(6):2431-2433. doi:10.1002/HEP.30157
 149. Thompson JA. New NCCN Guidelines: Recognition and Management of Immunotherapy-Related Toxicity. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S):594-596. doi:10.6004/JNCCN.2018.0047
 150. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv264. doi:10.1093/ANNONC/MDY162
 151. McGuire HM, Shklovskaya E, Edwards J, et al. Anti-PD-1-induced high-grade hepatitis associated with corticosteroid-resistant T cells: a case report. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2018;67(4):563. doi:10.1007/S00262-017-2107-7

152. Spänkuch I, Gassenmaier M, Tampouri I, et al. Severe hepatitis under combined immunotherapy: Resolution under corticosteroids plus anti-thymocyte immunoglobulins. *Eur J Cancer*. 2017;81:203-205. doi:10.1016/J.EJCA.2017.05.018
153. Iwamoto K, Ishitsuka Y, Tanaka R, Sekine I, Fujimoto M. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):301-303. doi:10.1684/EJD.2017.2973
154. Tanaka R, Fujisawa Y, Sae I, et al. Severe hepatitis arising from ipilimumab administration, following melanoma treatment with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(2):175-178. doi:10.1093/JJCO/HYW167
155. Cheng R, Cooper A, Kench J, et al. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(4):657-666. doi:10.1111/JGH.12888
156. Cheung V, Gupta T, Payne M, et al. Original article: Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):364. doi:10.1136/FLGASTRO-2018-101146
157. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8):760-765. doi:10.1097/COC.0000000000000374
158. Sangro B, Chan SL, Meyer T, Reig M, El-Khoueiry A, Galle PR. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;72(2):320. doi:10.1016/J.JHEP.2019.10.021
159. Tanaka S, Isoda F, Ishihara Y, Kimura M, Yamakawa T. T lymphopaenia in relation to body mass index and TNF-alpha in human obesity: adequate weight reduction can be corrective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(3):347-354.
160. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(9). doi:10.1200/JCO.2010.32.2206
161. Ahmed T, Pandey R, Shah B, Black J. Case Report: Resolution of ipilimumab induced severe hepatotoxicity with triple immunosuppressants therapy. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. doi:10.1136/BCR-2014-208102
162. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3193. doi:10.1200/JCO.2015.60.8448
163. Fujii T, Colen RR, Bilen MA, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: The MD Anderson Cancer Center experience. *Invest New Drugs*. 2018;36(4):638. doi:10.1007/S10637-017-0534-0
164. Ricciuti B, Dahlberg SE, Adeni A, Sholl LM, Nishino M, Awad MM. Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Baseline Corticosteroids for Palliative Versus Nonpalliative Indications. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1927-1934. doi:10.1200/JCO.19.00189

165. Masuda K, Shoji H, Nagashima K, et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab. *BMC Cancer*. 2019;19(1). doi:10.1186/S12885-019-6150-Y
166. Suo A, Chan Y, Beaulieu C, et al. Anti-PD1-Induced Immune-Related Adverse Events and Survival Outcomes in Advanced Melanoma. *Oncologist*. 2020;25(5):438. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2019-0674
167. Scott SC, Pennell NA. Early Use of Systemic Corticosteroids in Patients with Advanced NSCLC Treated with Nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13(11):1771-1775. doi:10.1016/J.JTHO.2018.06.004
168. Pollack PS, Chadwick KD, Smith DM, et al. Nonclinical and clinical pharmacology evidence for cardiovascular safety of saxagliptin. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):113. doi:https://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0595-6