

## **IMUNOTERAPIA IN CANCER**

Sistemul imunitar uman are capacitatea de a găsi și distruge celulele canceroase. Dar celulele canceroase se pot ascunde uneori de sistemul imunitar și pot evita să fie distruse. De asemenea, celulele canceroase pot opri sistemul imunitar să funcționeze corect. Imunoterapia ajută la întărirea sau restabilirea capacității sistemului imunitar de a lupta împotriva cancerului. Imunoterapia este uneori numită terapie biologică.

### **Sistemul imunitar și modul în care funcționează imunoterapia**

Sistemul imunitar apără și protejează corpul de infecții și boli. Este alcătuit din organe, celule speciale și substanțe care lucrează împreună pentru a găsi și a lupta împotriva germenilor precum viruși sau bacterii sau celule anormale sau nesănătoase care provoacă boli precum cancerul. Germenii și celulele canceroase au molecule pe suprafața lor (numite antigene ) care declanșează sistemul imunitar să le găsească și să le distrugă. Dar unele celule canceroase se pot ascunde de sistemul imunitar, deoarece seamănă mult cu celulele normale. În unele cazuri, sistemul imunitar poate găsi celule canceroase, dar nu este suficient de puternic pentru a le distruge pe toate. Și unele celule canceroase pot chiar schimba modul în care sistemul imunitar răspunde, astfel încât să nu funcționeze corect.

Imunoterapia întărește sistemul imunitar sau ajută sistemul imunitar să găsească cancerul și să-l atace. Imunoterapia este utilizată pentru:

- oprirea sau încetinirea creșterii cancerului
- împiedică răspândirea cancerului în alte sedii ale corpului
- ajuta sistemul imunitar să funcționeze mai bine pentru a distruge celulele canceroase
- furnizează toxine, cum ar fi radiațiile sau chimioterapia, direct celulelor canceroase

### **Tipuri de imunoterapie**

Pentru a trata cancerul sunt utilizate diferite tipuri de imunoterapie.

Există mai multe tipuri principale de imunoterapie utilizate pentru a trata cancerul și multe sunt în curs de studiu. Pentru mai multe informații despre imunoterapia ca tratament pentru un anumit cancer, vă rugăm să alegeți un tip de cancer.

**Inhibitori ai punctelor de control:** Aceste medicamente iau practic „frânele” sistemului imunitar, ceea ce îl ajută să recunoască și să atace celulele canceroase.

**Anticorpi monoclonali (mAbs sau MoAbs):** Acestea sunt versiuni artificiale ale proteinelor sistemului imunitar. mAb-urile pot fi foarte utile în tratarea cancerului, deoarece pot fi proiectate pentru a ataca o parte foarte specifică a unei celule canceroase.

**Terapia cu celule T cu receptorul antigen himeric (CAR):** această terapie preia unele celule T din sângele unui pacient, le amestecă cu un virus special care face ca celulele T să învețe cum să se atașeze de celulele tumorale și apoi le redă înapoi pacientului, astfel încât să poată găsi, să se atașeze și să distrugă cancerul.

**Vaccinuri împotriva cancerului:** Vaccinurile sunt substanțe introduse în organism pentru a începe un răspuns imun împotriva anumitor boli. De obicei, considerăm că acestea sunt date oamenilor sănătoși pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor. Dar unele vaccinuri pot ajuta la prevenirea sau tratarea cancerului.

**Virusi oncolitici:** Acest tratament folosește virusi care au fost modificați într-un laborator pentru a infecta și ucide anumite celule tumorale.

**Citokine:** Acest tratament folosește citokine (proteine mici care transportă mesaje între celule) pentru a stimula celulele imunitare să atace cancerul.

**Imunomodulatoare:** acest grup de medicamente întărește în general părți ale sistemului imunitar pentru a trata anumite tipuri de cancer.

## **INHIBITORI AI PUNCTELOR DE CONTROL IMUN**

O parte importantă a sistemului imunitar este capacitatea sa de a face distincția între celulele normale din organism și cele pe care le vede „străine” (cum ar fi germenii și celulele canceroase). Acest lucru permite sistemului imunitar să atace celulele străine, lăsând celulele normale neafectate.

O parte din modul în care sistemul imunitar face acest lucru este prin utilizarea proteinelor „puncte de control” pe celulele imune. Punctele de control acționează ca niște *comutatoare* care trebuie pornite (sau oprite) pentru a începe un răspuns imun. Celulele canceroase găsesc uneori modalități de a folosi aceste puncte de control pentru a evita să fie atacate de sistemul imunitar.

În mod normal, sistemul imunitar blochează celulele T (limfocitul T, o celulă a sistemului imunitar) să atace celulele normale din organism prin utilizarea proteinelor numite puncte de control. Punctele de control fac parte dintr-o cale pe care sistemul imunitar o folosește pentru a încetini sau a pune frâna unui răspuns al sistemului imunitar. Unele celule canceroase pot trimite semnale care afectează celulele T, activând o cale de control și împiedicându-le să atace celulele canceroase.

*Inhibitorii punctelor de control imunitare sunt anticorpi monoclonali care acționează prin blocarea proteinelor punctului de control, astfel încât celulele sistemului imunitar să poată ataca și ucide celulele canceroase. Ele sunt utilizate pentru a trata cancerul de piele melanom, cancerul pulmonar non-microcelular, cancerul de rinichi și limfomul Hodgkin.*

Există 2 căi de control imun care pot fi blocate pentru a permite sistemului imunitar să lupte împotriva cancerului.

*PD-1 este un punct de control imunitar care oprește celulele T să atace alte celule din organism. Face acest lucru prin atașarea la PD-L1, o proteină găsită pe unele celule normale și canceroase. Unele celule canceroase au o mulțime de PD-L1, care le ajută să le protejeze împotriva atacului celulelor T. Anticorpii monoclonali precum atezolizumab (Tecentriq), pembrolizumab (Keytruda) și nivolumab (Opdivo) vizează PD-1 sau PD-L1 pentru a ajuta la stimularea răspunsului sistemului imunitar de a ataca celulele canceroase și de a le distruge.*

*CTLA-4 este un alt punct de control imun asupra celulelor T pe care anticorpii monoclonali ipilimumab (Yervoy) îl poate viza. Acest lucru ajută la stimularea răspunsului sistemului imunitar împotriva celulelor canceroase.*

Medicamentele cunoscute sub numele de anticorpi monoclonali pot fi proiectate pentru a viza aceste proteine din punctul de control. Aceste medicamente sunt numite *inhibitori ai punctelor de control imunitare*.

Inhibitorii punctelor de control nuucid celulele canceroase direct. Ele funcționează ajutând sistemul imunitar să găsească și să atace mai bine celulele canceroase, oriunde se află în organism.

Medicamentele care vizează diferite proteine puncte de control sunt acum utilizate pentru a trata unele tipuri de cancer. Toate aceste medicamente sunt administrate sub formă de perfuzie într-o venă (IV).

### **Inhibitori PD-1 și PD-L1**

*PD-1 este o proteină punct de control pe celulele imune numite celule T. În mod normal, acționează ca un comutator de „închidere” care ajută la împiedicarea celulelor T să atace alte celule din organism. Face acest lucru atunci când se atașează de PD-L1, o proteină din unele celule normale (și canceroase). Când PD-1 se leagă de PD-L1, practic inactivează celula T. Unele celule canceroase au cantități mari de PD-L1, ceea ce le ajută să se ascundă de un atac imunitar.*

*Anticorpilor monoclonali care vizează fie PD-1, fie PD-L1 pot bloca această legare și pot stimula răspunsul imun împotriva celulelor canceroase.*

PD-L1 este exprimat frecvent de celulele tumorale și de celule mieloide (de exemplu, macrofage) care infiltrează tumora. Când PD-1 interacționează cu PD-L1, în special în micromediul tumoral, suprimă semnalizarea TCR și CD28 prin recrutarea de fosfataze. Farmacologic blocarea cu un blocant PD-1 sau PD-L1 restabilește semnalizarea TCR într-un mod dependent de CD28 și în primul rând afectează celulele T CD8+. Câteva diferențe ușoare în mecanismul de acțiune pentru inhibitorii PD-1 față de inhibitorii PD-L1 există; blocarea PD-1 întrerupe interacțiunile sale cu PD-L1, precum și ligandul său alternativ PD-L2. Blocanții PD-L1 în schimb, întrerup interacțiunile PD-L1/PD-1 și PD-L1/B7. În ciuda acestor distincții, nu este clar dacă există diferențe majore în activitatea clinică sau toxicități între agenți vizați anti-PD-1- și anti-PD-L1.

Medicamentele anti-PD-1/PD-L1 au demonstrat răspunsuri durabile, legate de sistemul imunitar în numeroase tipuri de cancer și sunt acum aprobate în melanom, NSCLC, carcinom urotelial

carcinom cu celule scuamoase de cap și gât (HNSCC), carcinom cu celule renale (RCC), carcinom hepatocelular, cancer gastroesofagian, limfom Hodgkin, carcinom cu celule Merkel, limfom cu celule B mediastinal primar și diferite afecțiuni maligne care demonstrează instabilitate microsatelită (MSI);

În plus față de agenții anti-PD-1 aprobați (nivolumab și pembrolizumab) și anti-PD-L1

agenți (atezolizumab, durvalumab, avelumab), câțiva anticorpi suplimentari PD-1/PD-L1 sunt în

dezvoltare clinică.

### **Inhibitori PD-1**

Exemple de medicamente care vizează PD-1 includ:

[\*Pembrolizumab\(Keytruda\)\*](#)

[\*Nivolumab\(Opdivo\)\*](#)

[Cemiplimab\(Libtaiyo\)](#)

### **Inhibitori PD-L1**

Exemple de medicamente care vizează PD-L1 includ:

[Atezolizumab\(tecentric\)](#)

[Avelumab\(Bavencio\)](#)

[Durvalumab \(Imfinzi\)](#)

Atât inhibitorii PD-1, cât și PD-L1 s-au dovedit a fi de ajutor în tratarea multor tipuri diferite de cancer.

### **inhibitori CTLA-4**

CTLA-4 este o altă proteină punct de control pe unele celule T care acționează ca un comutator de „închidere” pentru a ajuta la menținerea sub control a sistemului imunitar.

[Ipilimumab \(Yervoy\)](#) /și [Tremelimumab\(Imjuno\)](#) sunt anticorpi monoclonali care se atașează la CTLA-4 și îl opresc să funcționeze. Acest lucru poate ajuta la stimularea răspunsului imunitar al organismului împotriva celulelor canceroase.

Aceste medicamente sunt utilizate de obicei împreună cu un inhibitor PD-1 sau PD-L1. Aceste combinații pot fi folosite pentru a trata mai multe tipuri de cancer.

### **inhibitori LAG-3**

**LAG-3** este o proteină punct de control pe unele tipuri de celule imunitare care acționează în mod normal ca un comutator de „închidere” pentru a ajuta la menținerea sistemului imunitar sub control.

*Relatlimab* este un anticorp monoclonal care se atașează la LAG-3 și îl oprește să funcționeze. Acest lucru poate ajuta la stimularea răspunsului imunitar al organismului împotriva celulelor canceroase.

Acest medicament este administrat împreună cu inhibitorul PD-1 nivolumab (într-o combinație cunoscută sub numele de Opdualag). Poate fi folosit pentru a trata *melanomul pielii* și este studiat pentru utilizarea în alte câteva tipuri de cancer.

### **PREDICTORI AI RĂSPUNSULUI LA TERAPIA BAZATĂ ÎMUNĂ**

Întrucât blocarea punctelor de control imun și alte abordări de terapie pe baza imuna conduc la progrese ample ale tratamentului în rândul pacienților cu cancer avansat, o

considerație importantă este modul în care se selectează cel mai bine pacienții ale căror tumori vor răspunde la aceste terapii.

**Ligandul 1 al morții celulare programate** — Ligandul 1 al morții celulare programate (PD-L1) este un biomarker care a fost studiat pe larg în studiile clinice care evaluează inhibitorii punctelor de control imune. Nu există o valoare absolută pentru PD-L1 care să poată fi atribuită unui pacient individual. Pragurile care separă expresia PD-L1 „pozitivă” și „negativă” pot varia foarte mult în funcție de anticorpul utilizat, de țesuturile examinate pentru exprimarea PD-L1 și de tipul tumorii. Mai mult, PD-L1 este adesea exprimat eterogen; este, de asemenea, un marker dinamic care se poate modifica în raport cu citokinele locale și cu alți factori. În ciuda acestor limitări majore, majoritatea studiilor clinice au arătat o asociere între tumorile „pozitive” PD-L1 și răspunsul clinic la blocarea căii PD-1.

**Teste de diagnosticare** – Testele de diagnosticare pentru PD-L1 includ:

**Teste de imunohistochimie PD-L1** – expresia PD-L1 poate fi detectată folosind teste de imunohistochimie (IHC) pentru diferite clone de anticorpi la proteina PD-L1. PD-L1 IHC 22C3 și PD-L1 IHC 28-8 sunt aprobate de US Food and Drug Administration (FDA) ca diagnostic însoțitor pentru imunoterapiile țintite cu moartea celulară programată 1 (PD-1)/PD-L1. Alte teste PD-L1 IHC disponibile comercial includ SP142 și SP263.

- **Scorul pozitiv combinat** – Scorul pozitiv combinat (CPS) este definit ca numărul total de celule tumorale și celule inflamatorii (adică, limfocite și macrofage) care sunt pozitive pentru PD-L1 pe IHC împărțit la numărul total de celule tumorale viabile, apoi înmulțit cu 100.
- **Scorul proporției tumorale** – Scorul proporției tumorale (TPS) este definit ca numărul total de celule tumorale care sunt pozitive pentru PD-L1 pe IHC împărțit la numărul total de celule tumorale viabile, apoi înmulțit cu 100.

**Povara mutațională a tumorii** – Sarcina mutațională a tumorii (TMB) este un alt biomarker predictiv. Tumorile cu niveluri ridicate de TMB (de exemplu, melanom cutanat expus la soare, NSCLC, cancer de vezică urinară și carcinoame colorectale instabile cu microsateliți) pot beneficia de imunoterapie, cum ar fi pembrolizumab, printre alți agenți.

**Utilizarea biomarkerului PD-L1 în funcție de tipul tumorii** — Ligandul 1 al morții celulare programate (PD-L1) este utilizat ca biomarker predictiv pentru a determina necesitatea imunoterapiei în diferite afecțiuni maligne. Cu toate acestea, fiecare tip de tumoră poate varia pentru tipul specific de analiză, cuantificarea expresiei celulare și pragul de utilizare, care sunt discutate separat.

**TIPURI DE CANCER IN CARE SE UTILIZEAZA INHIBITORI AI PUNCTULUI DE CONTROL**

- **Cancerul pulmonar fără celule mici**(*Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab, Atezolizumab, Ipilimumab*)
- **Cancer de sân**(*Atezolizumab*)
- **Cancerul capului și gâtului**(*Pembrolizumab, Nivolumab*)
- **Cancer gastric**(*Pembrolizumab, Nivolumab*)
- **Cancerul esofagian**(*Pembrolizumab, Nivolumab*)
- **Cancer de col uterin, sarcom uterin**(*Pembrolizumab*)
- **Cancerul vezicii urinare**(*Pembrolizumab, Nivolumab*)
- **Melanomul și carcinomul cu celule renale** – Pentru melanomul și carcinomul cu celule renale (RCC), valoarea absolută a expresiei PD-L1 utilizată pentru selectarea pacienților pentru tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control imunitare nu este stabilită, deoarece se observă, de asemenea, răspunsuri semnificative la tratament la inhibitorii punctelor de control imunitare în aceste tumori care sunt negative pentru expresia PD-L1.(*Ipilimumab, Nivolumab*)

### **Efectele secundare ale inhibitorilor punctelor de control**

Unele dintre cele mai frecvente efecte secundare ale inhibitorilor punctelor de control includ: *Diaree, Oboseală, Tuse, Greață, Erupecii cutanate, inapetenta, Constipație, Dureri musculare și articulare*

*Reacții la perfuzie:* Unele persoane pot avea o reacție la perfuzie în timp ce primesc aceste medicamente. Aceasta este ca o reacție alergică și poate include febră, frisoane, înroșirea feței, erupții cutanate, mâncărimi ale pielii, senzație de amețelă, respirație șuierătoare și dificultăți de respirație.

*Reacții autoimune:* prin țintirea unei proteine punct de control, aceste medicamente elimină una dintre protecțiile sistemului imunitar al organismului. Uneori, sistemul imunitar răspunde atacând alte părți ale corpului, ceea ce poate cauza probleme grave sau chiar amenințătoare de viață în plămâni, intestine, ficat, glandele care produc hormoni, rinichi sau alte organe:

*Pneumonita, Colita, Nefrita, Hepatita, Endocrinopatii, Reacții cutanate*

Alte reacții adverse mediate imun: miocardita, encefalita, sindrom Guillain Barre

Dacă apar reacții adverse grave, este posibil să fie necesară întreruperea tratamentului și se administreze doze mari de corticosteroizi 1-4mg/kgc pentru suprima sistemul imunitar.

## **TERAPIA CU CELULE T CAR**

Sistemul imunitar funcționează ținând evidența tuturor substanțelor care se găsesc în mod normal în corp. Orice substanță nouă pe care sistemul imunitar nu o recunoaște dă o alarmă, determinând sistemul imunitar să o atace.

Terapia cu celule T cu receptorul antigen (c)himeric (CAR) este o modalitate de a obține celulele imune numite celule T (limfocite T un tip de globule albe din sânge) pentru a lupta împotriva cancerului, modificate în laborator, astfel încât să poată găsi și distruge celulele canceroase. Terapia cu celule T CAR este, de asemenea, discutată uneori ca un tip de terapie genetică bazată pe celule, deoarece implică modificarea genelor din interiorul celulelor T pentru a le ajuta să atace cancerul.

Acest tip de tratament poate fi de mare ajutor în tratarea unor tipuri de cancer, chiar și atunci când alte tratamente nu mai funcționează.

Sistemul imunitar recunoaște substanțele străine din organism prin găsirea proteinelor numite antigene pe suprafața acestor celule. Celulele imune numite celule T au propriile proteine numite receptori care se atașează de antigene străine și ajută la declanșarea altor părți ale sistemului imunitar să distrugă substanța străină.

În terapiile cu celule T CAR, celulele T sunt prelevate din sângele pacientului și sunt modificate în laborator prin adăugarea unei gene pentru un receptor (numit receptor de antigen himeric sau CAR), care ajută celulele T să se atașeze la un anumit antigen al celulei canceroase. Celulele CAR T sunt apoi administrate înapoi pacientului.

Deoarece tipurile de cancer diferite au antigeni diferiți, fiecare CAR este făcut pentru un antigen specific al cancerului. De exemplu, în anumite tipuri de leucemie sau limfom, celulele canceroase au un antigen numit CD19. Terapiile cu celule T CAR pentru tratarea acestor tipuri de cancer sunt făcute pentru a se atașa de antigenul CD19 și nu vor funcționa pentru un cancer care nu are antigenul CD19.

Procesul pentru terapia cu celule T CAR poate dura câteva săptămâni.

### *Colectarea celulelor T*

În primul rând, celulele albe din sânge (care includ celulele T) sunt colectate din sângele pacientului folosind o procedură numită leucaferază. În timpul acestei proceduri, pacienții stau de obicei întinși în pat sau stau pe un scaun înclinabil. Sunt necesare două linii IV, deoarece sângele este colectat printr-o linie, celulele albe din sânge sunt separate și apoi sângele este introdus înapoi în corp prin cealaltă linie.

Pacientul va trebui să stea așezat sau întins timp de 2 până la 3 ore în timpul procedurii. Uneori, nivelul de calciu din sânge poate scădea în timpul leucaferezei, ceea ce poate provoca amorțeală și furnicături sau spasme musculare. Aceasta poate fi tratată prin înlocuirea calciului, care poate fi administrat pe cale orală sau prin IV.

### Realizarea celulelor CAR T

După ce celulele albe sunt îndepărtate, celulele T sunt separate, trimise la laborator și modificate prin adăugarea genei pentru receptorul specific de antigen himeric (CAR). Acest lucru le face celule CAR T. Aceste celule sunt apoi crescute și multiplicare în laborator. Poate dura câteva săptămâni pentru a produce numărul mare de celule CAR T necesare pentru această terapie.

### Primirea perfuziei cu celule T CAR

Odată ce au fost produse suficiente celule CAR T, acestea vor fi administrate înapoi pacientului. Cu câteva zile înainte de perfuzia cu celule T CAR, pacientului i se poate administra chimioterapie pentru a ajuta la scăderea numărului de alte celule imunitare. Acest lucru oferă celulelor CAR T o șansă mai bună de a se activa pentru a lupta împotriva cancerului. Această chimioterapie nu este de obicei foarte puternică, deoarece celulele CAR T funcționează cel mai bine atunci când există încă unele celule canceroase de atacat. Odată ce celulele CAR T încep să se lege de celulele canceroase, ele încep să crească în număr și pot ajuta la distrugerea și mai multor celule canceroase.

### Terapii cu celule T CAR aprobate

Terapiile cu celule T CAR sunt aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru a trata anumite tipuri de *limfoame și leucemii, precum și mielomul multiplu*. Terapia cu celule T CAR este utilizată de obicei după ce au fost încercate alte tipuri de tratament.

Exemple de terapii cu celule T CAR aprobate în prezent includ:

[Tisagenlecleucel\(kymriah-2\)](#) cunoscut și sub numele de tisa-cel (Kymriah)

[Yescarta\(axicabtagen-ciloleucel\)](#) cunoscut și sub numele de axi-cel (Yescarta)

*Brexucabtagene autoleucel*, cunoscut și sub numele de brexu-cel (Tecartus)

[Breyanzi\(lisocabtagen-maraleucel\)](#) cunoscut și sub numele de liso-cel (Breyanzi)

*Idecabtagene vicleucel*, cunoscut și sub numele de ide-cel (Abecma)

*Ciltacabtegene autoleucel*, cunoscut și sub numele de cilta-cel (Carvykti)

## **Reacții adverse posibile ale terapiei cu celule T CAR**

Terapia cu celule T CAR poate fi foarte eficientă împotriva unor tipuri de cancer greu de tratat, dar poate provoca uneori și reacții adverse grave sau chiar care pun viața în pericol. Din acest motiv, trebuie administrat într-un centru medical care este special instruit în utilizarea sa, iar pacienții trebuie supravegheați îndeaproape timp de câteva săptămâni după obținerea celulelor CAR T.

### **Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC)**

Sindromul de eliberare a citokinelor (SEC) este un sindrom de răspuns inflamator sistemic acut caracterizat prin febră, cu sau fără disfuncție multiplă de organe, care este asociat cu terapia cu celule T cu receptorul antigen himeric (CAR)-T, alte forme de imunoterapie sau transplant de celule hematopoietice haploidentice. (HCT).

SEC este un răspuns suprafiziologic la terapia imună care activează celulele T și/sau alte celule efectoare imune. SEC este asociat cu niveluri crescute de citokine inflamatorii și activarea limfocitelor T, macrofagelor și celulelor endoteliale.

Manifestările clinice includ febră, care poate fi însoțită de oboseală, cefalee, erupții cutanate, diaree, artralgie și mialgie. SEC mai ușor poate progresa cu hipotensiune arterială, hipoxie și răspuns inflamator sistemic necontrolat cu colaps circulator, scurgeri vasculare, edem periferic și/sau pulmonar, insuficiență renală, disfuncție cardiacă și insuficiență multiorganica.

Diagnosticul SEC este un diagnostic clinic care se bazează pe prezența unei febre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ) cu sau fără hipotensiune arterială, hipoxie și/sau alte disfuncții terminale ale organelor care se dezvoltă la câteva ore până la zile după tratamentul cu imunoterapie.

Un anumit grad de SEC este observat la aproape toți pacienții tratați și poate pune viața în pericol pentru unii, dar de obicei răspunde la tratament cu îngrijire agresivă de susținere care include *tocilizumab* și *corticosteroizi*, așa cum este descris separat.

Pentru SEC ușoară de orice cauză, tratamentul simptomatic cu antihistaminice, antipiretice și lichide este de obicei suficient.

Pentru SRC sever cauzat de terapia cu celule CAR-T, se recomanda tratamentul inițial cu *tocilizumab* plus un glucocorticoid. Dozele mai mari sau terapia prelungită cu glucocorticoizi pot epuiza sau eradica celulele CAR-T.

### **Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS).**

Sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (ICANS) este un sindrom neuropsihiatric care apare la până la 70% dintre pacienți după administrarea anumitor tipuri

de imunoterapie, în special terapia celulară cu receptorul antigen himeric T (CAR-T) și anumiți anticorpi monoclonali care angajează celulele T.

Fiziopatologia ICANS nu este bine înțeleasă. Se crede că inflamația sistemică și nivelurile ridicate de citokine circulante duc la activarea celulelor endoteliale, la întreruperea barierei hematoencefalice (BBB) și la o cascadă inflamatorie a sistemului nervos central (SNC).

ICANS apare de obicei în contextul sindromului de eliberare de citokine (SEC), începând cu 3 până la 10 zile după administrarea celulelor CAR-T și în 2 până la 4 zile de la debutul SRC.

Cele mai frecvente simptome sunt modificări ale nivelului de conștiență, confuzie, modificări de comportament și anomalii de vorbire și limbaj. Pacienții prezintă un risc crescut de convulsii, edem cerebral difuz și presiune intracraniană crescută (ICP).

ICANS trebuie suspectat la orice pacient care dezvoltă noi simptome neurologice în cadrul terapiei recente cu celule efectoare imune (IEC). Este un diagnostic de excludere după ce au fost excluse alte cauze potențiale ale modificărilor statusului mental sau ale funcției neurologice alterate.

Neuroimagistica și EEG sunt necesare la majoritatea pacienților pentru a evalua etiologii alternative și pentru a diagnostica convulsiile. Examinarea lichidului cefalorahidian (LCR) este indicată atunci când există suspiciunea de infecție a SNC.

Tratamentul este de susținere și constă în principal din glucocorticoizi și medicamente anticonvulsivante.

Monitorizare – Îngrijirea în unitatea de terapie intensivă (UTI) este în general recomandată la pacienții cu modificări progresive ale statusului mental și cu o capacitate de răspuns afectată, potențial legată de agravarea edemului cerebral și/sau a statusului epileptic

Glucocorticoizi – Pe baza potențialului de scădere rapidă, se tratează toți pacienții cu ICANS moderat până la sever (grad  $\geq 2$ ) cu glucocorticoizi. Mulți dintre acești pacienți vor primi deja o astfel de terapie din cauza SEC concomitent; pentru cei care nu sunt sau care au fost reduse tratat la doze mai mici, ar trebui începută terapia cu doze mari.

Profilaxia convulsiilor – Pacienții sunt expuși riscului de convulsii, dar diagnosticul clinic este complicat și adesea dificil datorita asocierii de encefalopatie. Prin urmare, se recomanda ca majoritatea pacienților să inițieze un medicament anticonvulsivant, cum ar fi *levetiracetamul*, în momentul apariției primelor simptome neurologice.

Alte reacții adverse grave: Alte posibile reacții adverse grave ale terapiei cu celule T CAR pot include:

Reacții alergice în timpul perfuziei

Niveluri anormale de minerale în sânge, cum ar fi *niveluri scăzute de potasiu, sodiu sau fosfor*

Un sistem imunitar slăbit, cu un risc crescut de infecții grave

Anemie, leucopenie, trombocitopenie (număr scăzut de celule sanguine, care poate crește riscul de infecții, oboseală și vânătăi sau sângerări).

## **ANTICORPI MONOCLONALI**

O modalitate prin care sistemul imunitar atacă substanțele străine este producerea unui număr mare de anticorpi. Un anticorp este o proteină care se lipește de o proteină specifică numită antigen. Anticorpii circulă în tot corpul până când găsesc și se atașează de antigen. Odată atașați, ele pot forța alte părți ale sistemului imunitar să distrugă celulele care conțin antigenul.

Cercetătorii pot proiecta anticorpi care vizează în mod specific un anumit antigen, cum ar fi cel găsit pe celulele canceroase. Ei pot face apoi multe copii ale aceluiași anticorp în laborator. Aceștia sunt cunoscuți ca anticorpi monoclonali (mAbs sau Moabs).

Anticorpii monoclonali sunt utilizați pentru a trata multe boli, inclusiv unele tipuri de cancer. Pentru a produce un anticorp monoclonal, trebuie mai întâi să se identifice antigenul potrivit pentru a ataca. Găsirea antigenelor potrivite pentru celulele canceroase nu este întotdeauna ușoară, iar până acum mAbs s-au dovedit a fi mai utile împotriva unor tipuri de cancer decât a altora.

Unii anticorpi monoclonali utilizați pentru tratarea cancerului sunt denumiți *terapie țintită* deoarece au o țintă specifică pe o celulă canceroasă pe care își propun să o găsească, să se atașeze și să o atace. Dar alți anticorpi monoclonali acționează ca imunoterapie, deoarece fac sistemul imunitar să răspundă mai bine pentru a permite organismului să găsească și să atace celulele canceroase mai eficient.

### **Fabricarea anticorpilor monoclonali (mAb)**

Anticorpii monoclonali sunt proteine create de om care acționează ca anticorpii umani în sistemul imunitar. Există 4 moduri diferite în care pot fi făcute și sunt denumite în funcție de ceea ce sunt făcute.

**Murine:** Acestea sunt făcute din proteine de șoarece și numele tratamentelor se termină în *-omab*.

**Himerice:** Aceste proteine sunt o combinație între șoarece și om, iar numele tratamentelor se termină în *-ximab*.

**Umanizate:** acestea sunt făcute din părți mici de proteine de șoarece atașate de proteine umane, iar numele tratamentelor se termină în *-zumab*

**Uman:** Acestea sunt proteine în întregime umane și numele tratamentelor se termină în *-umab*.

## TIPURI DE mAb UTILIZATE PENTRU TRATAREA CANCERULUI

### Anticorpi monoclonali(mAb) nuli(goi)

Anticorpi monoclonali goi sunt anticorpi care nu au niciun medicament sau material radioactiv atașat la ei. Ei lucrează singuri. Acestea sunt cele mai frecvente tipuri de mAb utilizate pentru tratarea cancerului. Majoritatea mAb-urilor goale se atașează la antigenele celulelor canceroase, dar unele funcționează prin legarea de antigene de pe alte celule necanceroase sau chiar de proteinele care plutesc liber.

MAb-urile goale pot funcționa în moduri diferite.

*Unii anticorpi monoclonali* stimulează răspunsul imun al unei persoane împotriva celulelor canceroase prin atașarea lor și acționând ca un *marker* pentru ca sistemul imunitar al organismului să le distrugă.

Un exemplu este *alemtuzumab* (Campath), care este utilizat pentru a trata unii pacienți cu leucemie limfocitară cronică (LLC). Alemtuzumab se leagă de antigenul CD52, care se găsește pe celulele numite limfocite (care includ celulele leucemice). Odată atașat, anticorpul atrage celulele imune pentru a distruge aceste celule.

*Unii anticorpi monoclonali* stimulează răspunsul imun prin țintirea punctelor de control ale sistemului imunitar.

Alți anticorpi monoclonali funcționează în principal prin atașarea și blocarea antigenelor de pe celulele canceroase (sau alte celule din apropiere) care ajută celulele canceroase să crească sau să se răspândească. De exemplu, trastuzumab (*Herceptin*) este un anticorp împotriva proteinei HER2. Celulele canceroase de sân și stomac au uneori cantități mari de această proteină pe suprafața lor. Când HER2 este activat, ajută aceste celule să crească. Trastuzumab se leagă de aceste proteine și le oprește să devină active.

### ***Anticorpi neconjugați* aprobați de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru tratamentul pacienților cu cancer**

Nume comercial	Generic/nume	Antigen tinta	Izotip	Indicatie (afectiunea neoplazica)	Anul aprobarii
----------------	--------------	---------------	--------	-----------------------------------	----------------

<a href="#">Rituximab(Mabtera)</a>	CD20	IgG1	LMNH	1997
<a href="#">Trastuzumab(Herceptin)</a>	Her2	IgG1	SAN	1998
<a href="#">Bevacizumab(Avastin)</a>	VEGF	IgG1	Renal, Plaman, Colo-rectal, gliobastom multiform,	2004
<a href="#">Cetuximab(Erbitux)</a>	EGFR	IgG1	Colo-rectal, Carcinom scuamos sfera ORL	2004
<a href="#">Panitumumab(Vectibix)</a>	EGFR	IgG2	Colo-rectal	2006
<a href="#">Pertuzumab(Perjeta)</a>	HER	IgG1	San	
<a href="#">Denosumab(Xgeva, Prolia)</a>	RANKL	IgG2	Tumora osului cu celule gigante	2013
<a href="#">Obinutuzumab(Gazyva)</a>	CD20	IgG1	Leucemie limfatica cronica, Limfom folicular	2013
<a href="#">Blinatumumab(Blincitol)</a>	CD3/CD19	BiTE	Leucemie acuta	2014
<a href="#">Ramucirumab(Cyramza)</a>	VEGFR2	IgG1	Gastric, Colo- rectal, Plaman, Hepatic	2014
<a href="#">Daratumumab(Darzalex)</a>	CD38	IgG1	Mielom Multiplu	2015

### **Anticorpi monoclonali conjugați(AcM)**

AcM conjugați sunt combinați cu un medicament pentru chimioterapie sau cu o particulă radioactivă. Acești mAbs sunt utilizați ca dispozitiv de ghidare pentru a duce una dintre aceste substanțe direct la celulele canceroase. mAb circulă în întregul corp până când poate găsi și agăța antigenul țintă. Apoi furnizează substanța toxică acolo unde este cel mai necesar. Acest lucru reduce deteriorarea celulelor normale din alte părți ale corpului. AcM conjugați sunt, de asemenea, uneori denumiți anticorpi marcați sau încărcăți.

*Anticorpi radiomarcați:* anticorpii radiomarcați au particule radioactive mici atașate de ei.

[Ibritumomab tiuxetan\(zevalin\)](#) este un exemplu de anticorp monoclonal radiomarcant. Acesta este un anticorp împotriva antigenului CD20, care se găsește pe limfocite numite celule B. Anticorpul furnizează radioactivitate direct celulelor canceroase. Este alcătuit atât dintr-un medicament anticorp monoclonal(rituximab) cât și dintr-o substanță radioactivă (ytriu-90). Tratatamentul cu acest tip de anticorpi este uneori cunoscut sub numele de radioimunoterapie (RIT). Medicamentul și radiațiile sunt livrate direct către celulele țintă, deoarece mAb caută ținta, apoi radiația afectează ținta și celulele din apropiere într-o anumită măsură. Este utilizat pentru a trata unele tipuri de *limfom non-Hodgkin*.

Conjugați anticorp-medicament (anticorpi marcați cu chemola): Acești anticorp monoclonal(mAb) au medicamente puternice pentru chimioterapie (sau altele) atașate la ei. Exemplele includ:

[Brentuximab vedotin\(Adcetris\)](#), un anticorp care vizează antigenul CD30 (găsit pe limfocite), atașat la un medicament chimio numit MMAE. Este folosit la pacienți cu limfom Hodgkin.

[Ado-trastuzumab emtansină \(Kadcyla\)TDM-1](#), un anticorp care vizează proteina HER2, atașat la un medicament chimio numit DM1. Se folosește pentru a trata pacientele cu cancer de sân metastatic HER2-pozitiv.

***Anticorpi conjugați* aprobați de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru tratamentul pacienților cu cancer**

Nume comercial	Generic/nume	Antigen tinta	Izotip	Indicatie (afectiunea neoplazica)	Anul aprobarii
<a href="#">Brentuximab vedotin(adcetris)</a>		CD30	IgG1	Limfom sistemic anaplazic celule mari, Boala Hodgkin	cu 2011

<a href="#">Trastuzumab emtansine(kadcyla)</a>	HER2	IgG1	San	2013
<a href="#">Polatuzumab vedontin(polivy)</a>	CD79b	IgG1	LMNH difuz	2019
<a href="#">Trastuzumab Deruxtecan(enherthu)</a>	HER2	IgG1	San	2019
<a href="#">Sacituzumab govitecan(trodelyv)</a>	TROP-2	IgG1	San, urotelial	2020
<a href="#">Enfortumab vedontin</a>	nectina-4	IgG1	urotelial	2023

### **Anticorpi monoclonali bispecifici**

Aceste medicamente sunt alcătuite din părți din 2 anticorpi monoclonali(mAb) diferiti, ceea ce înseamnă că se pot atașa la 2 proteine diferite în același timp. Un exemplu este *blinatumomab (Blincyto)*, care este utilizat pentru a trata unele tipuri de leucemie. O parte din blinatumomab se leagă de proteina CD19, care se găsește pe unele celule de leucemie și limfom. O altă parte se leagă de CD3, o proteină găsită pe celulele imune numite celule T. Prin legarea la ambele proteine, acest medicament aduce împreună celulele canceroase și celulele imune, ceea ce se crede că determină sistemul imunitar să atace celulele canceroase.

### **Efecte secundare ale anticorpilor monoclonali**

Anticorpii monoclonali sunt administrați intravenos (injecțaiți într-o venă). Anticorpii înșiși sunt proteine, așa că administrarea acestora poate provoca uneori reacții alergice. Acest lucru este mai frecvent în timp ce medicamentul este administrat pentru prima dată.

*Reacțiile adverse posibile pot include:*

*Febră, Frisoane, Slăbiciune, Durere de cap, Greață, Vărsături, Diaree, Tensiune arterială scăzută, Erupții cutanate*

În comparație cu medicamentele pentru chimioterapie, anticorpii monoclonali noi tind să aibă mai puține efecte secundare grave. Dar ele pot cauza probleme la unii pacienți. Unii anticorpi monoclonali pot avea efecte secundare care sunt legate de antigenii pe care îi vizează. De exemplu:

*Bevacizumab (Avastin)* este un mAb care vizează o proteină numită VEGF(factorul de creștere vasculo endotelial) care afectează creșterea vaselor de sânge tumorale. Poate

provoca reacții adverse, cum ar fi hipertensiune arterială, sângerare, vindecare slabă a rănilor, cheaguri de sânge și leziuni renale.

*Cetuximab* (Erbix) este un anticorp care vizează o proteină celulară numită EGFR(receptorul factorului de creștere epidermal), care se găsește pe celulele normale ale pielii (precum și pe unele tipuri de celule canceroase). Acest medicament poate provoca erupții grave la unele persoane.

## **VACCINURI ÎMPOTRIVA CANCERULUI ȘI EFECTELE LOR SECUNDARE**

Vaccinurile administrate persoanelor sănătoase pentru a ajuta la prevenirea infecțiilor, cum ar fi rujeola și varicela folosesc germeni slăbiți sau uciși, cum ar fi viruși sau bacterii, pentru a declanșa un răspuns imun în organism.

Majoritatea vaccinurilor folosite pentru a trata cancerul funcționează în același mod, dar fac ca sistemul imunitar al persoanei să atace celulele canceroase. Scopul este de a ajuta la tratarea cancerului sau de a împiedica revenirea acestuia după alte tratamente. Dar există și unele vaccinuri care pot ajuta efectiv la prevenirea anumitor tipuri de cancer.

### **Vaccinuri pentru a ajuta la prevenirea cancerului**

Unele tipuri de cancer sunt cauzate de viruși. Vaccinurile care ajută la protejarea împotriva infecțiilor cu acești viruși ar putea ajuta, de asemenea, la prevenirea unora dintre aceste tipuri de cancer.

Unele tulpini de papilomavirus uman (HPV) au fost legate de cancerul de col uterin, anal, sfera ORL, vaginal, vulvar și penis. De fapt, majoritatea cancerelor de col uterin sunt cauzate de infecția cu HPV. Vaccinarea copiilor și a anumitor adulți tineri împotriva HPV ajută la protejarea împotriva cancerului de col uterin și a celorlalte 5 tipuri de cancer pe care le poate provoca HPV.

Persoanele care au infecții cronice (pe termen lung) cu virusul hepatitei B (VHB) prezintă un risc mai mare de cancer hepatic. Obținerea vaccinului pentru a ajuta la prevenirea infecției cu VHB poate reduce riscul unor persoane de a face cancer la ficat.

Acestea sunt vaccinuri preventive tradiționale care vizează virusurile care pot provoca anumite tipuri de cancer. Ele pot ajuta la protejarea împotriva unor tipuri de cancer, dar nu vizează direct celulele canceroase, deoarece celulele canceroase nu au fost încă formate sau găsite.

Aceste tipuri de vaccinuri sunt utile numai pentru cancerele cunoscute a fi cauzate de infecții. Dar majoritatea cancerelor, inclusiv cancerul colorectal, pulmonar, de prostată și de sân, nu se crede că sunt cauzate de infecții.

## **Vaccinuri pentru tratarea cancerului**

Vaccinurile pentru tratamentul cancerului sunt diferite de vaccinurile care acționează împotriva virusilor. Aceste vaccinuri încearcă să determine sistemul imunitar să declanșeze un atac împotriva celulelor canceroase din organism. În loc să prevină bolile, ele sunt menite să determine sistemul imunitar să atace o boală care există deja.

Unele vaccinuri pentru tratamentul cancerului sunt alcătuite din celule canceroase, părți de celule sau antigeni puri (anumite proteine de pe celulele canceroase). Uneori, celulele imune ale unui pacient sunt îndepărtate și expuse la aceste substanțe în laborator pentru a crea vaccinul. Odată ce vaccinul este gata, este injectat în organism pentru a crește răspunsul imun împotriva celulelor canceroase.

Vaccinurile sunt adesea combinate cu alte substanțe sau celule numite adjuvanți care ajută la stimularea și mai mult a răspunsului imun.

Vaccinurile împotriva cancerului determină sistemul imunitar să atace celulele cu unul sau mai mulți antigeni specifici. Deoarece sistemul imunitar are celule speciale pentru memorie, se speră ca vaccinul să continue să funcționeze mult timp după administrare.

[Sipuleucel-t\(Provenge\)](#) Acest medicament este utilizat pentru a trata cancerul de prostată avansat, care nu mai este ajutat de terapia hormonală. Efectele secundare sunt de obicei ușoare și pot include febră, frisoane, oboseală, dureri de spate și articulații, greață și dureri de cap. Pot apare simptome mai severe, inclusiv probleme de respirație și hipertensiune arterială.

[Talimogene laherparepvec \(T-VEC\)](#): Acest vaccin este aprobat pentru tratarea cancerului de piele cu melanom avansat. Este făcut dintr-un virus herpes care a fost modificat în laborator pentru a produce o substanță pe care o produce în mod normal organismul, numită citokină. Această citokină întărește sistemul imunitar și poate provoca simptome asemănătoare gripei pentru o perioadă scurtă de timp.

## **IMUNOTERAPIA NESPECIFICA**

Imunoterapia nespecifică folosește citokine, factori de creștere și alte substanțe pentru a da sistemului imunitar un impuls pentru a lupta împotriva cancerului. Citokinele sunt substanțe chimice din organism care declanșează sistemul imunitar să lupte împotriva bolilor sau germenilor care intră în organism. Citokinele pot fi produse și în laborator și folosite pentru a trata cancerul.

[Interferon alfa](#) este un tip de citokină produsă de organism. Interferonul care este produs într-un laborator pentru a trata cancerul se numește interferon alfa (Intron A, Wellferon). Interferonul poate ajuta la declanșarea unui răspuns imunitar mai puternic împotriva

celulelor canceroase și poate, de asemenea, să încetinească creșterea cancerului sau să provoace moartea celulelor canceroase. Interferonul alfa este utilizat pentru a trata melanomul și unele tipuri de cancer de sânge, cum ar fi limfomul non-Hodgkin și leucemia mielogenă cronică (LMC).

*Interleukina(proleukin-aldesleukin)* este o altă citokină produsă de organism. *Interleukin-2* (Proleukin) poate fi produs într-un laborator. Ajută organismul să producă mai multe tipuri de celule imunitare care stimulează răspunsul sistemului imunitar. De asemenea, ajută organismul să producă mai mulți anticorpi împotriva celulelor canceroase. Acest lucru ajută sistemul imunitar să găsească celulele canceroase și să le distrugă. Interleukina-2 este uneori utilizată pentru a trata cancerul renal și melanomul.

### **Medicamente imunomodulante**

Medicamentele imunomodulatoare întăresc sistemul imunitar, dar nu este încă înțeles cum fac acest lucru. Medicamentele imunomodulatoare includ *Talidomida(Thalomid)*, *Lenalidomida(Revlimid)* (Revlimid) și *Pomalidomida(Imnovid)*. Sunt utilizate pentru a trata mielomul multiplu și alte tipuri de cancer.

Autor Dr Plesan Constantin, Dr Plesan Dragos Mihai/Data revizuirii 19 11 2023