

Nežiaduce účinky imunoterapie a ich manažment

MUDr. Jaroslava Lešková

¹Klinika onkológie, FNŠP J. A. Reimana, Prešov

²Katedra laboratórných vyšetrovacích metód v zdravotníctve, FZaSP TU, Trnava

Imunoterapia je rýchlo sa rozvíjajúca možnosť liečby nádorových ochorení a predstavuje v rámci terapie nádorov špecifickú modalitu. Dnes najčastejšie používaná imunoterapia je založená na protilátkach proti kontrolným bodom imunitnej reakcie (CTLA-4, PD-1, PD-L1). Tieto monoklonálne protilátky (tzv. checkpoint inhibítory) dokážu významne predĺžiť celkové prežívanie a dosiahnuť dlhodobú kontrolu ochorenia u onkologických pacientov. Imunoterapia je spojená s novými profilmi toxicity, ktoré sa nazývajú imunitne nežiaduce udalosti (ir-AEs, immune – related adverse events), ktoré sú spôsobené nešpecifickou aktiváciou imunitného systému a môžu postihnúť takmer akýkoľvek orgán. Najčastejšie ir-AEs sú kožné, črevné, endokrinné, pľúcne a muskuloskeletálne, zatiaľ čo kardiovaskulárne, hematologické, renálne, neurologické a oftalmologické ir-AEs sú dobre rozpoznané, ale vyskytujú sa menej často. Efektívny manažment ir-AEs závisí od včasného rozpoznávania príznakov a vyžaduje si okamžitý liečebný zásah s potlačením imunity a/alebo použitia imunomodulačných stratégií na postihnutý orgán. Liečba závisí od stupňa závažnosti toxicity. V tejto súvislosti je potrebná na začiatku liečby edukácia pacienta, lekárov špecialistov, zdravotných sestier o potenciálnom riziku rozvoja ir-AEs.

Kľúčové slová: imunoterapia, inhibítory imunitného kontrolného bodu, nežiaduce udalosti súvisiace s imunoterapiou

Adverse effects of immunotherapy and their management

Immunotherapy is a rapidly evolving and specific cancer treatment. It is based on antibodies against checkpoints of the immune response (CTLA-4, PD-1, PD-L1). These monoclonal antibodies (so-called checkpoint inhibitors) are able to significantly prolong overall survival and long-term disease control in cancer patients. The immunotherapy is associated with new toxicity profiles, so called ir-AEs, that are caused by nonspecific activation of the immune system. Ir-AEs can affect almost any organ. The most common ir-AEs are cutaneous, intestinal, endocrine, pulmonary and musculoskeletal ir-AEs while cardiovascular, haematological, renal, neurological and ophthalmic ir-AEs are less frequent. Effective ir-AEs management depends on timely recognition of ir-AEs and it requires immediate intervention with immune suppression and/or immunomodulation. The ir-AEs management depends on severity of ir-AE, and education of the patients, physicians and nurses about the potential risk of developing ir-AEs is important.

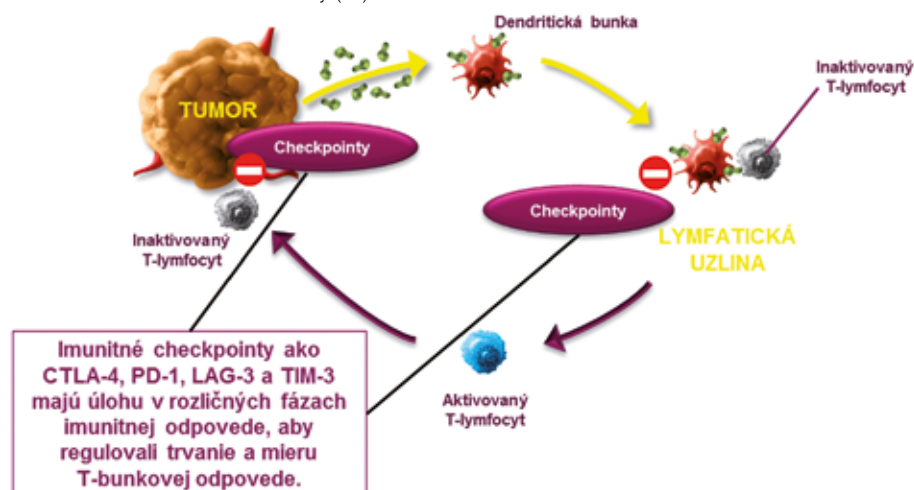
Key words: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-related adverse events

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(2):102-107

Úvod

Imunoterapia je rýchlo sa rozvíjajúca možnosť liečby nádorových ochorení a v posledných rokoch sa čoraz častejšie stáva súčasťou onkologickej praxe a predstavuje v rámci terapie nádorov špecifickú modalitu. Od protinádorovej farmakoterapie sa odlišuje spôsobom účinku na nádorovú bunku. Cytostatiká a cieľná liečba nádorov zasahujú priamo do metabolizmu nádorových buniek a ovplyvňujú ich proliferáciu buď priamym poškodením replikácie či transkripcie nukleových kyselín, poruchou bunkového delenia, alebo blokovaním prenosu signálnou dráhou. Imunoterapia stimuluje imunitný systém pacienta k deštrukcii nádoru a na nádorové bunky pôsobí sprostredkovane, ovplyvnením ďalších buniek imunitného systému. Imunitný systém je za bežných okolností udržiavaný v jemnej rovnováhe medzi inhibičnými a stimulačnými faktormi

Obrázok 1. Imunitné kontrolné body (16)



tak, aby bola možná okamžitá reakcia proti cudzím antigénom, ale súčasne aby boli chránené vlastné antigény. Za inhibíciu imunitného systému sú mimo iných zodpovedné regulačné T lymfocyty (T reg), imunosupresívne cytokíny a in-

hibičné kontrolné body imunity (checkpoints), medzi ktoré patrí cytotoxický T-lymfocytový antigén 4 (CTLA-4), proteín programovanej bunkovej smrti-1 - PD-1 (programmed cell death protein 1) a PD-ligand 1 (PD-L 1) (obrázok 1 a 2).

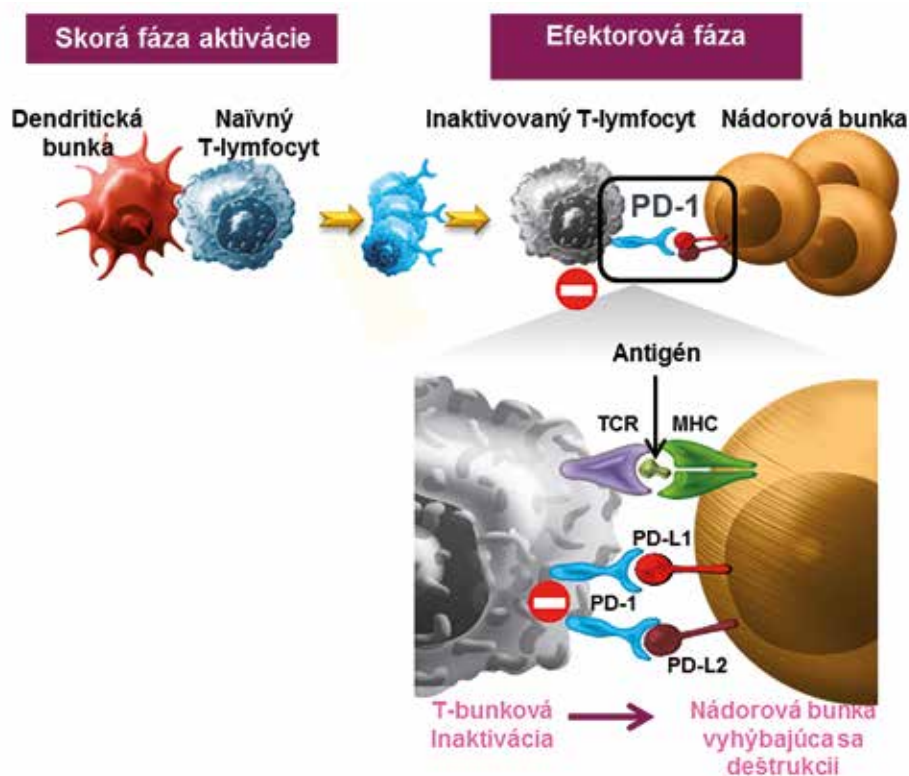
Medzi inhibítory imunitného kontrolného bodu (immune checkpoint inhibitors, ICI) patria: monoklonálne protilátky anti CTLA-4 ipilimumab/tremelimumab, anti PD-1 pembrolizumab, nivolumab a anti PD-L1 atezolizumab, avelumab, durvalumab. Spomínané inhibítory imunitného kontrolného bodu blokujú inhibičnú signalizáciu a obnovujú efektorové funkcie T-buniek. Tieto lieky sú indikované pri liečbe niekoľkých typov nádorov vrátane melanómu kože, nemalobunkového karcinómu pľúc, nádorov obličiek, karcinómu močového mechúra, nádorov hlavy a krku a Hodgkinovho lymfómu, pri metastatických nádoroch s pozit. MSI-H alebo MMR génu. V rámci klinických štúdií sa skúma ich použitie aj pri iných druhoch nádorových ochorení.

Nežiaduce udalosti súvisiace s imunitou

Nežiaduce udalosti súvisiace s imunoterapiou sú diskrétné toxicity spôsobené nešpecifickou aktiváciou imunitného systému a môžu ovplyvniť takmer akýkoľvek orgánový systém. Najčastejšie sú dermatologické, gastrointestinálne, endokrinné, pneumologické a muskuloskeletálne ir-AEs, ktoré sú detailnejšie opísané v súčasnom článku, zatiaľ čo kardiovaskulárne, hematologické, renálne, neurologické a oftalmologické ir-AEs sú dobre rozpoznávané, ale vyskytujú sa menej často.

V niektorých klinických štúdiách je hlásený výskyt až 90 % pre akýkoľvek stupeň ir-AE v dôsledku liečby ICI v monoterapii, ale metaanalýza naznačuje celkový výskyt < 75 % pri monoterapii anti-CTLA-4 (ipilimumab) a ≤ 30 % s anti-PD-1/PD-L1. Ir-AEs ≥ 3 stupeň závažnosti sa vyskytuje až u 43 % pacientov liečených ipilimumabom a ≤ 20 % s použitím liekov PD-1/PD-L1. Výskyt ir-AEs pri liečbe ipilimumabom a pembrolizumabom je závislý od dávky, vyššia toxicita sa spája s vyššou dávkou; toxicita takisto kolíše medzi adjuvantným podaním a pri metastatickom ochorení (1). Ir-AEs súvisiace s imunoterapiou majú zvyčajne oneskorený nástup a predĺžené trvanie v porovnaní s nežiaducimi účinkami chemoterapie, v dôsledku farmakodynamických rozdielov. Väčšina ir-AEs je miernej až stredne ťažkej závažnosti,

Obrázok 2. Obchádzanie PD-1 kontrolnej dráhy (16)



ale v literatúre sú hlásené vážne a život ohrozujúce ir-AEs súvisiace s liečbou (napr. závažná kolitída, pneumonitída, encefalitída, toxická epidermálna nekrolýza, myokarditída a autoimunitný diabetes mellitus prvého typu s ketoacidózou) a úmrtia boli hlásené u 2 % pacientov v klinických štúdiách, ktoré sa menia podľa ICI (2, 3).

Efektívny manažment ir-AEs závisí od včasného rozpoznávania a vyžaduje si okamžitý zásah s potlačením imunity a/alebo použitia imunomodulačných stratégií na postihnutý orgán a závisí od stupňa závažnosti toxicity. Je potrebné na začiatku liečby edukovať pacienta, lekárov špecialistov, zdravotné sestry o potenciálnom riziku rozvoja ir-AEs. Pred začatím liečby je potrebné dôkladné vyšetrenie zdravotného stavu pacienta a získanie anamnézy (autoimunitné ochorenia, infekčné ochorenia, lieková anamnéza), aby sme mohli identifikovať možné rizikové faktory (tabuľka 1). S adekvátnou liečbou je potrebné začať už vo včasných štádiách nežiaducich udalostí ir-AEs, pri vážnych stavoch je potrebná hospitalizácia pri (≥ stupni 4) alebo pri stupni 3 ir-AEs, ktoré nereagujú na liečbu alebo s cieľom zabrániť komplikáciám z potenciálne život ohrozujúcich

udalostí. Základom liečby sú kortikoidy (tabuľka 2), pre kortikoidné refraktérne udalosti môžeme použiť iné imunomodulačné prípravky ako infliximab, inhibítory tumor-nekrotizujúceho faktora (TNF) mykofenolát mofetil, anti-thymocytárny globulín (ATG), inhibítory kalcineurínu, metotrexát alebo intravenózne imunoglobulín (IVIG) a plazmaferéza (4). Pred samotným začatím liečby kortikosteroidmi alebo aj inými imunosupresívami je nutné najprv vylúčiť prípadný infekčný pôvod, čo by mohlo v prípade infekčnej etiológie mať závažné až fatálne následky (5). Stretávame sa s názormi, že kortikosteroidy môžu mať vplyv na účinnosť imunoterapie, ale niektoré retrospektívne analýzy tieto obavy vylúčili a použitie kortikosteroidov na liečbu ir-AEs nie je spojené s horšími výsledkami terapie. Hodnotenie ir-AEs vychádza z klasifikácie CTCAE (Common terminology criteria for adverse events). Odporúčania na liečbu ir-AEs vychádzajú zo všeobecného klinického konsenzu a podľa aktuálneho odporúčania ESMO a ASCO.

Dermatologické ir-AEs

Dermatologická toxicita sa najčastejšie prejavuje ako makulopapulózna vyrážka na trupe, končatinách ale-

Tabuľka 1. Vstupné vyšetrenia pred začatím imunoterapie (15)**Princípy pravidelného monitorovania**

Základné vyšetrenia ^a	Frekvencia ^b	Vyhodnotenie abnormálnych náleзов/symptómov
Klinické vyšetrenie: Fyzikálne vyšetrenie Komplexná anamnéza pacienta o akejkoľvek autoimunitnej chorobe, endokrinopatiách a infekčných ochoreniach Neurologické vyšetrenie Vyprázdňovanie stolice/frekvencia/konzistencia	klinické vyšetrenie pri každej návšteve s hodnotením symptómov AE	následné testovanie na základe zistení, symptómov
Zobrazovacie metódy: CT vyšetrenie MRI mozgu	periodické zobrazovanie, ako je uvedené	následné testovanie, ako je uvedené alebo na základe zobrazovacích výsledkov
Laboratórne vyšetrenia: • KO s diferenciálom • Komplexný biochemický panel • Skríning na infekčné ochorenia	opakujte každé 2 – 3 týždne počas imunoterapie, potom v priebehu 6 – 12 týždňov alebo podľa indikácie	HbA1c pre zvýšenú hladinu glukózy
Dermatologické vyšetrenie Vyšetrenie kože a slizníc v prípade anamnézy imunitne podmienenej kožnej reakcie	vykonajte/opakujte podľa symptómov	monitorujte rozsah postihnutia BSA/ body surface area/, typ lézie, fotografická dokumentácia. Kožná biopsia, ak je indikovaná.
Vyšetrenie štítnej žľazy hormón stimulujúci štítnu žľazu (TSH), voľný tyroxín (T4)	každých 4 – 6 týždňov počas imunoterapie, potom sledovanie každých 12 týždňov, ako je uvedené	celkové T3 j, ak je podozrenie na abnormálnu funkciu štítnej žľazy, TPO protilátky, ak je TSH vysoké, TRAbs, ak je TSH nízke
Vyšetrenie nadobličiek/hypofýzy nadobličky: adrenokortikotropný hormón (ACTH) a kortizol hypofýza: TSH, fT4 a celkový T3	opakujte každé 2 – 3 týždne počas imunoterapie, potom v priebehu 6 – 12 týždňov	luteinizačný hormón (LH), follikulostimulačný hormón (FSH), testosterón
Pľúcne vyšetrenie • Saturácia O ₂ • Funkčné vyšetrenie pľúc	zopakujte testy saturácie kyslíkom na základe príznakov	CT hrudníka na vyhodnotenie pneumonitídy, biopsia v prípade potreby na vylúčenie iných príčin
Kardiovaskulárne vyšetrenie • EKG a celková CK • Kardiálne biomarkery (troponin I alebo T), ak sú rizikové faktory	zvážte pravidelné testy pre pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami alebo so symptómami	mozgový natriuretický peptid (BNP) alebo N-koncový natriuretický peptid pro-B typu B (NT pro-BNP)
Vyšetrenie pankreasu • amyláza/lipáza	žiadny rutinný monitoring nie je potrebný, ak je asymptomatický	amyláza, lipáza, zobrazovacie vyšetrenie dutiny brušnej pri podozrení na pankreatitídu
Vyšetrenie svalov a kĺbov spoločné vyšetrenie / funkčné vyšetrenie podľa potreby u pacientov s už existujúcim ochorením	žiadny rutinný monitoring nie je potrebný, ak je asymptomatický	N/A

^a pred začatím liečby poučiť pacienta o klinických príznakoch imunitne podmienených nežiaducich účinkov.

^b pacienti s režimami kombinovanej imunoterapie si môžu vyžadovať užšie monitorovanie. Pokyny na monitorovanie nájdete v informáciách o predpisovaní jednotlivých imunoterapeutických látok.

bo pruritus. Menej často sa prejavuje ako lichenoidná dermatitída, vitiligo, bulózne pemfigoid alebo Stevensov-Johnsonov syndróm (6). Vitiligo sa často vyskytuje u populácie pacientov s melanómom a objavuje sa pomalšie než iné imunitne sprostredkované vyrážky, navyše sa zistilo, že u pacientov s metastatickým melanómom predikuje odpoveď na liečbu. Dermatologická toxicita (všetkých stupňov) sa uvádza v 30 – 40 % u pacientov užívajúcich inhibitory PD-1/PD-L1 a približne u 50 % pacientov liečených

ipilimumabom. Začiatok kožných ir-AEs je počas prvých niekoľkých týždňov od začiatku imunoterapie, hoci nástup môže byť oneskorený, po niekoľkých mesiacoch liečby. Väčšina dermatologických ir-AEs je nezávažných a zvládnuteľných, hoci zriedkavo boli hlásené aj exfoliačné, potenciálne život ohrozujúce dermatologické stavy ako Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN). Ťažké ir-AEs sa vyskytujú viac u pacientov s kombinovanou terapiou ICI. U pacientov so stupňom toxicity 1 – 2 je

indikovaná lokálna liečba – emolienca, topické kortikosteroidy a antihistaminiká pri prurite. Pri stupni 3 až 4 kožnej toxicity sú indikované steroidy, prednizón 1 až 2 mg/kg denne alebo metylprednizolón 2 mg/kg intravenózne dvakrát denne. Pacienti by mali byť konzultovaní s dermatológom.

Gastrointestinálne ir-AEs

Gastrointestinálne ir-AEs sa prejavujú ako hnačka (vzostup frekvencie počtu stolíc) alebo kolitída, ktorú spre-vádza bolesť brucha, krv v stolici, gastrointestinálne krvácanie až gastrointestinálna perforácia. Gastrointestinálne nežiaduce udalosti sa začínajú pri mediáne troch infúzií, ale môžu sa vyskytnúť ihneď po prvej infúzii. Výskyt je vyšší u pacientov užívajúcich kombináciu anti-CTLA-4/anti-PD-1 terapie (44 %) ako u tých, ktorí dostávali anti-CTLA-4 (23 – 33 %) alebo anti-PD-1 (≤ 19 %) v monoterapii. Kombinovaná liečba je spojená aj so zvýšeným rizikom symptómov stupňov 3/4 v porovnaní s monoterapiou a taktiež vyššia toxicita je u pacientov liečených s ipilimumabom ako anti-PD-1 alebo anti-s PD-L1 (7). Hnačka a/alebo kolitída sa môžu opakovať aj mesiace po ukončení imunoterapie a môžu imitovať chronické zápalové ochorenia čriev (IBD – inflammatory bowel disease) (8). Pri stanovení akútnej hnačky by sme mali najprv vylúčiť infekčnú etiológiu (kultivačné vyšetrenie stolice, vyšetrenie stolice na prítomnosť *Clostridium difficile*, vyšetrenie stolice na parazity). Zápalové markery (fekálne leukocyty/laktoferín, fekálny kalprotektín) a okultný krvný test na krvácanie (FOBT – fecal occult blood test) pomôžu určiť, či je prítomný zápalový proces. Kolonoskopia je najpresnejší spôsob hodnotenia rozsahu a závažnosti kolitídy a vo vhodných prípadoch sa odporúča, pretože nedávne údaje naznačujú, že prítomnosť ulcerácie pri endoskopii predpovedá ochorenie, ktoré je refraktérne na liečbu kortikosteroidom (9).

Patologické zmeny môžu byť viditeľné aj mimo hrubého čreva v dvanástniku, žalúdku a/alebo tenkom čreve. Pri podozrení na perforáciu je indikované aj CT vyšetrenie. Pacienti s miernymi hnačkami (stupeň 1) môžu pokračovať v liečbe

ICI a indikovaná je symptomatická terapia loperamid až 16 mg denne, náhrada tekutín a dôkladné monitorovanie.

Z dôvodu hnačky 2. alebo 3. stupňa (vzostup počtu stolíc ≥ 4 denne v porovnaní so stavom na začiatku liečby) alebo kolitídy (symptomatickej) sa má podávanie ICI prerušiť. Pri hnačke alebo kolitíde 2. stupňa, ak príznaky pretrvávajú > 5 dní alebo sa opakujú, sa má začať liečba prednizónom alebo ekvivalentnou liečbou v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Pri hnačke alebo kolitíde 3. stupňa je indikovaná liečba intravenóznymi kortikosteroidmi (v dávke 1 až 2 mg/kg/deň metylprednizolónu alebo ekvivalentného lieku). Po zlepšení stavu prechod na perorálne podávanie prednizónom alebo ekvivalentným liekom. Ak sa príznaky upravujú na ≤ 1 . stupeň, dávka kortikosteroidov sa má postupne znižovať počas obdobia ≥ 1 mesiaca. Pri hnačke alebo kolitíde 4. stupňa (život ohrozujúca; indikovaná urgentná intervencia) sa liečba ICI musí natrvalo ukončiť. U pacientov refraktérnych na kortikosteroidy je indikovaný infliximab v dávke 5 mg/kg každých 14 dní.

Hepatálna ir-AEs

Hepatálna ir-AEs je menej často pozorovaná, ale napriek tomu dobre známa u pacientov liečených ICI väčšinou prebieha ako asymptomatická hepatitída charakterizovaná zvýšeným (ALT) alebo (AST) s/alebo bez zvýšeného bilirubínu. Hepatálna toxicita sa začína prejavovať približne 6 – 14 týždňov po začatí liečby ICI. U menšiny pacientov sa vyskytuje horúčka. Výskyt akéhokoľvek zvýšenia hepatálnych testov je pri liečbe ipilimumabom v dávke 3 mg/kg $< 4\%$ a až 15 % pri dávkovaní 10 mg/kg. Incidencia hepatitíd u pacientov liečených anti-PD-1 je približne 5 %, ale u pacientov liečených kombináciou ipilimumab a nivolumab sa zvyšuje na 30 %. Pri podozrení na imunitne sprostredkovanú toxicitu je potrebné vylúčiť iné príčiny vrátane vírusovej hepatitídy, alcoholickej hepatitídy, poliekovej hepatitídy z dôvodu užívania hepatotoxických liekov (4). Podávanie ICI sa má prerušiť, ak vzostup transamináz alebo celkového bilirubínu 2. stupňa pretrváva dlhšie ako 5 až 7 dní, a následne začať liečbu prednizónom

Tabuľka 2. Všeobecné usmernenia na použitie kortikosteroidov pri imunitných nežiaducich udalostiach (1)

Stupeň imunitnej podmienenej nežiaducej reakcie (CTCAE)	Indikácia kortikosteroidov	Doplňujúce údaje
1	• kortikosteroidy nie sú zvyčajne indikované	• pokračujte v imunoterapii
2	• ak sú indikované, začnite s dávkou prednizónu 0,5 – 1 mg/kg/deň per os, ak pacient môže užívať perorálne lieky • ak si vyžaduje IV podanie, začnite s dávkou metylprednizolónu 0,5 – 1 mg/kg/deň IV • ak nie je zlepšenie počas 2 – 3 dní, zvýšte dávku kortikosteroidu na 2 mg/kg/deň • len čo sa nežiaduce reakcie upravujú na stupeň 0 – 1, začnite vysadzovať steroidy v priebehu 4 – 6 týždňov	• oddiaľte podanie imunoterapie počas užívania kortikosteroidov • pokračujte v imunoterapii, len čo sa nežiaduce reakcie upravujú na 0. – 1. stupeň a vysadia sa kortikoidy, pridajte inhibítor protónovej pumpy na profylaxiu steroidnej gastrointestinálnej toxicity
3	• začnite s prednizónom 1 – 2 mg/kg/deň (alebo ekvivalentnou dávkou metylprednizolónu) • ak nie je zlepšenie počas 2 – 3 dní, pridajte ďalšie/alternatívne imunosupresívum • len čo sa nežiaduce udalosti upravujú na \leq stupeň 1, začnite vysadzovanie steroidov počas 4 – 6 týždňov • poskytnite podpornú liečbu podľa potreby	• oddiaľte imunoterapiu, ak sa symptómy nezlepšia počas 4 – 6 týždňov, prerušte imunoterapiu • zvážte intravenózne kortikoidy • pridajte inhibítor protónovej pumpy na profylaxiu steroidnej gastrointestinálnej toxicity • pridajte profylaxiu PCP (pneumocystovej pneumónie), ak sa očakáva imunosupresia viac ako 3 týždne (> 30 mg prednizónu alebo ekvivalentu/deň)
4	• začnite s liečbou prednizónom 1 – 2 mg/kg/deň (alebo ekvivalentnou dávkou metylprednizolónu) • ak nie je zlepšenie počas 2 – 3 dní, pridajte ďalšie/alternatívne imunosupresívum, napr. infliximab • poskytnite podpornú liečbu podľa potreby	• prerušte imunoterapiu • pokračujte s intravenóznymi kortikoidmi • pridajte inhibítor protónovej pumpy na profylaxiu steroidnej gastrointestinálnej toxicity • pridajte profylaxiu PCP (pneumocystovej pneumónie), ak sa očakáva imunosupresia viac ako 3 týždne (> 30 mg prednizónu alebo ekvivalentu/deň)

Poznámka: Pri steroidných refraktérnych prípadoch a/alebo, ak je žiaduce šetriť kortikosteroidy, manažment by mal byť koordinovaný so špecialistami

alebo ekvivalentom v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Pri vzostupe transamináz alebo celkového bilirubínu na 3. alebo 4. stupeň sa liečba ICI má natrvalo ukončiť. Mykofenolát mofetil 500 – 1 000 mg per os 2-krát denne je indikovaný pri hepatitídach refraktérnych na kortikosteroidy po troch dňoch liečby. Liečba ICI môže byť znovu reinstalovaná, ak sa do 12 týždňov stav upraví na ≤ 1 . stupeň a denná dávka kortikosteroidov sa zníži na ≤ 10 mg prednizónu alebo ekvivalentného lieku.

Endokrinné ir-AEs

Endokrinné ir-AEs sa najčastejšie vyskytujú ako akútna hypofyzitída, čo vedie k hypopituitarizmu (centrálna hypotyreóza, centrálna nedostatočnosť nadobličiek, hypogonadotropný hypogonadizmus), a ochorenia štítnej žľazy alebo abnormality funkcie štítnej žľazy

(primárna hypotyreóza a tyreoiditída). Hypofyzitída je najčastejšie pozorovaná s anti CTLA-4 protilátkou (ipilimumab s výskytom $\leq 10\%$ pri dávke 3 mg/kg a až 17 % pri 10 mg/kg) a pri kombinácii ipilimumabu a nivolumabu (incidencia $\leq 13\%$) (10). Medián od začiatku liečby ipilimumabom k diagnóze hypofyzitídy je 8 – 9 týždňov alebo po tretej dávke ipilimumabu. Príznaky zvyčajne zahŕňajú bolesti hlavy (85 %) a únavu (66 %); vizuálne zmeny sú nezvyčajné. Pacienti majú rôzne prejavy hormonálnej nedostatočnosti prednej hypofýzy. Najčastejšie sa vyskytuje centrálna hypotyreóza ($> 90\%$), po ktorej nasleduje centrálna nedostatočnosť nadobličiek (11). V diagnostike nám pomáha vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI), ktoré zobrazí abnormality v oblasti hypofýzy a taktiež biochemické vyšetrenie hormónov. Pri potvrdennej hypofyzitíde je indikovaná

substitučná hormonálna liečba (fyziologické dávky steroidov a hormónov štítnej žľazy). Za prítomnosti obidvoch, adrenálna nedostatočnosť a hypotyreóza, steroidy by sa mali vždy začať podávať pred hormónom štítnej žľazy. Adrenálna nedostatočnosť a hypotyreóza predstavujú dlhodobé následky hypofyzitídy a vo väčšine prípadov je potrebná celoživotná hormonálna substitúcia.

Dysfunkcia štítnej žľazy

Dysfunkcia štítnej žľazy (hypotyreóza, hypertyreóza, a tyroiditída) bola hlásená u 6 až 20 % pacientov veľkých klinických štúdií. Hypotyreóza sa prejavuje nevysvetliteľnou únavou, nárastom hmotnosti, vypadávaním vlasov, intoleranciou chladu, zápchou a depresiou. Laboratórne testy s vysokým TSH a nízkym T4 poukazujú na biochemickú hypotyreózu. Pacienti s potvrdenou hypotyreoidizmom majú začať so substituálnou liečbou hormónom štítnej žľazy, s opakovanými odbermi na TSH a hladinami f T4 každých 6 – 8 týždňov. Ak sú hodnoty TSH v normálnom rozsahu, klinické a biochemické prehodnotenie by sa malo vykonať každých 12 mesiacov. Najčastejšou príčinou tyreotoxikózy je tyreoiditída, je častejšia pri liečbe s anti-PD1/PD-L1 ako s anti-CTLA-4. Môže sa prejavovať úbytkom hmotnosti, palpítáciami, intoleranciou tepla, trasom, úzkosťou, hnačkou a ďalšími príznakmi hypermetabolickej aktivity, aj keď tieto príznaky môžu byť maskované (napr. ak pacient užíva betablokátory). Najčastejšie pacienti sú asymptomatickí (bezbolestná tyroiditída) a rutinné laboratórne monitorovanie ukazuje vysoké hladiny fT4 alebo fT3 s nízkym/normálnym TSH. V priemere dochádza k tyreotoxikkej fáze jeden mesiac po začatí užívania lieku. Je potrebné vylúčiť aj iné príčiny tyreotoxikózy, ako je Gravesova choroba. Väčšinou stačí konzervatívny prístup počas tyreotoxikkej fázy tyreoiditídy. Neselektívne betablokátory, najlepšíe s blokovaním receptora alfa sú vhodné u symptomatických pacientov. Potrebné je kontrolovať hladiny hormónov štítnej žľazy každé 2 – 3 týždne a substituálnu liečbu hormónom štítnej žľazy indikovať v čase diagnostiky hypotyreózy (12).

Diabetes mellitus 1. typu

Vývoj polyúrie, polydypsie, úbytok hmotnosti, nevoľnosť a/alebo vracanie by mali viesť k okamžitému vyšetreniu a podozreniu na diabetes mellitus 1. typu (T1DM). Diagnóza a manažment T1DM je založená na uznávaných usmerneniach. Testy na protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutámovej, inzulínu, ostrovčeku A, transportéru zinku 8 Zn-T8, C-peptid a inzulín môžu rozlíšiť medzi diabetes typu 1 a typu 2. Endokrinologická konzultácia sa odporúča vo všetkých prípadoch podozrivej alebo potvrdenej hypofyzitídy, primárnej hypotyreózy, hypertyroidizmu, tyroiditídy, DM 1. typu a všetkých zriedkavých endokrinopatií (1).

Pneumonitída ir-AEs

Najčastejšia pľúcna toxicita pozorovaná u pacientov liečených ICI je pneumonitída. Vyššia incidencia pneumonitídy akéhokoľvek stupňa (3,6 % oproti 1,3 %) a závažnej pneumonitídy (1,1 % oproti 0,4 %) je pozorovaná pri liečbe s inhibítormi PD-1 oproti inhibítorm PD-L1. Kombinácie anti-CTLA-4 s anti-PD-1/PD-L1 imunoterapiou a kombinácie ICI s cytostatikami predstavujú vyššie riziko pneumonitídy v porovnaní s monoterapiou ICI. Taktiež bol vyšší výskyt pneumonitídy pozorovaný u pacientov liečených ICI s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC – non small cell lung cancer) v porovnaní u pacientov s malígnym melanómom. Výskyt pneumonitídy sa objavuje skôr v prípadoch NSCLC (medián: 2,1 (0,2 – 27,4) mesiaca) v porovnaní s melanómom (medián: 5,2 (0,2 – 18,1) mesiaca) (13). Ir-AEs sa môžu vyskytnúť až u 50 % pacientov v kombinácii aj s iným orgánovým postihnutím napr. hepatitídy, kolitídy, duodenitídy, ezofagitídy, tyroiditídy, hypofyzitídy, artritídy, myozitídy, vitiliga, nefritídy a anémie sa môžu vyskytnúť až u 50 % pacientov. Tieto Ir-AEs sa môžu vyskytnúť súčasne, predchádzať alebo sledovať vývoj pneumónie. U pacientov s už existujúcimi pľúcnymi ochoreniami, ako je chronická obštrukčná choroba pľúc (COPD – chronic obstructive pulmonary disease) alebo pľúcna fibróza, diagnóza pneumonitídy je obzvlášť náročná a neschopnosť rozpoznať a liečiť pneumonitídu včas by mohlo mať veľmi zlý dosah na zdravotný stav pacienta.

Klinické a rádiografické nálezy pneumonitídy súvisiacej s ICI môže úzko napodobňovať pneumóniu, lymfangonitické šírenie ochorenia, progresiu nádoru a difúzne alveolárne krvácanie (14). Röntgenový nález (RTG) pneumonitídy môže byť klinicky asymptomatický alebo spojený s dyspnoe, kašľom, sipotom a bolesťou na hrudníku. Diagnostiku pneumonitídy naznačuje prítomnosť nových alebo progresívnych pľúcnych infiltrátov, ktoré sú typicky bilaterálne, ale môžu byť asymetrické. Na identifikáciu pneumonitídy je oproti RTG snímkam spoľahlivejšie HRCT zobrazenie. Pri podozrení na pneumonitídu pacient by mal byť konzultovaný s pneumológom. Bronchoskopia s funkciou BAL môže pomôcť vylúčiť zápalový proces. Pľúcne biopsie zvyčajne nie sú indikované, ale môžu byť užitočné pri vytváraní podozrivých lézií a pri nevysvetliteľnom zväčšení lymfatických uzlín. Pacienti s pneumonitídou 1. a 2. stupňa môžu byť liečení ambulantne, zatiaľ čo pacienti s pneumonitídou stupňa 3 alebo vyššou zvyčajne vyžadujú hospitalizáciu. Vynechanie ICI je základom liečby pneumonitídy všetkých stupňov. U pacientov s pneumonitídou 1. stupňa je potrebný klinický a rádiologický monitoring. U symptomatických pacientov je nutný klinický a RTG monitoring každé 2 – 3 dni, CT vyšetrenie by sa malo vykonať pred ďalším podaním ICI, ak došlo k regresii infiltrátov. Terapia ICI sa môže opatrne obnoviť s dôsledným sledovaním. Pacienti so stupňom pneumonitídy ≤ 2 alebo vyšším si vyžadujú liečbu perorálnymi alebo intravenóznymi kortikosteroidmi v dávke 1 až 2 mg/kg/deň. Pri zlepšení stavu sa dávka kortikoidu postupne znižuje počas 4 – 6 týždňov. Ak nedôjde k zlepšeniu stavu, je nutné pridať iné imunosupresíva ako infliximab a/alebo cyklofosamid. Pri pneumonitíde 3. alebo 4. stupňa sa musí liečba ICI natrvalo skončiť.

Záver

Nežiaduce udalosti súvisiace s imunitou sú toxicity spôsobené nešpecifickou aktiváciou imunitného systému a môžu ovplyvniť takmer akýkoľvek orgánový systém (dermatologický, gastrointestinálny, endokrinný, pneumologický, muskuloskeletálny, kardiovaskulárny,

hematologický, renálny, neurologický a oftalmologický). Väčšina ir-AEs je miernej až stredne ťažkej závažnosti, ale podľa výsledkov aktuálnych klinických štúdií sú hlásené vážne a život ohrozujúce ir-AEs súvisiace s liečbou (napr. závažná kolitída, pneumonitída, encefalitída, toxická epidermálna nekrolýza, myokarditída a autoimunitný diabetes mellitus prvého typu s ketoacidózou). S adekvátnou liečbou sa odporúča začať vo včasných štádiách nežiaducich udalostí ir-AEs, čo sa týka vážnych stavov, je potrebná hospitalizácia pri ≥ 4 . stupni alebo pri stupni 3 ir-AEs, ktoré nereagujú na liečbu alebo s cieľom zabrániť komplikáciám z potenciálne život ohrozujúcich udalostí. Základom liečby sú kortikoidy, pre kortikoidné refraktérne udalosti môžeme použiť iné imunomodulačné prípravky ako infiximab, inhibítory tumor-nekrotizujúceho faktora, mykofenolát mofetil, anti-tymocytárny globulín (ATG), inhibítory kalcineurínu, metotrexát alebo intravenózne imunoglobulín (IVIg) a plazmaferézu. V literatúre sa stretávame s názormi, že kortikosteroidy môžu mať nepriaznivý vplyv na účinnosť imunoterapie, ale niektoré retrospektívne analýzy tieto obavy vy-

lučujú. Imunoterapia prináša nový smer v liečbe nádorových ochorení a v súčasnosti je inkorporovaná do onkologickej praxe a pre pacientov prináša šancu na zlepšenie celkového prežívania a dosiahnutie dlhodobej klinickej odpovede.

Literatúra

1. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. 2017.
2. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-2454.
3. Kwon ED, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):700-712.
4. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev.* 2016;44:51-60.
5. Lakomy R, Poprach A. Side effects of modern immunotherapy and how to solve them in the clinics. *Clin Onkol.* 2015;28(Suppl 4):4S103-4S114.
6. Larkin J, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
7. Kumar V, et al. Current diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
8. Cramer P, Bresalier RS. Gastrointestinal and hepatic complications of immune checkpoint inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(1):3.
9. Jain A, et al. Colonic ulcerations may predict steroid-refractory course in patients with ipilimumab-mediated enterocolitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):2023-2028.

10. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: up date on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):560-575.

11. Dadu R, Zobniw C, Diab A. Managing adverse events with immune checkpoint agents. *Cancer J.* 2016;22(2):121-129.

12. Byun DJ, et al. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):195-207.

13. Naidoo J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed Death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-717.

14. Delaunay M, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J.* 2017;50(2).pii: 1700050.

15. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018. Feb 14;JCO2017776385. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385. (Epub ahead of print) PMID: 29442540.

16. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-264.

MUDr. Jaroslava Lešková

Klinika onkológie

FNsP J. A. Reimana Prešov

J. Hollého 14, 080 01 Prešov

leskovaj@azet.sk