

DAŽNIAUSI PLAUČIŲ VĖŽIO IMUNOTERAPIJOS SUKELIAMI NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI

Elena Bernotienė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Plaučių vėžio gydymo veiksmingumas pagerėjo ir ligonių išgyvenamumas prailgėjo per pastarąjį dešimtmetį klinikinėje praktikoje pradėjus vartoti imunoterapinius vaistus. Šie vaistai, blokuodami citotoksinį T limfocitų antigeną 4 (CTLA-4) (ipilimumabas) arba ląstelės programuotos žūties proteiną 1 (PD-1) / PD-1 1 ligandą (PD-L1) (nivolumabas, atezolizumabas, pembrolizumabas, durvalumabas), atkuria T ląstelių aktyvumą prieš naviką. Aktyvindami priešnavikinį imuninį atsaką, jie pakeičia ir kitus imuninės sistemos reguliacinius mechanizmus, kurie sukelia imuninio uždegimo reakcijas – su imunoterapija susijusius nepageidaujamus poveikius. Dėl savo specifinio veikimo šios grupės vaistų nepageidaujami poveikiai skiriasi tiek nuo citotoksinės terapijos vaistų, tiek nuo biologinės terapijos. Nepageidaujami imunoterapiniai poveikiai gali pasireikšti bet kuriame organe, todėl iš anksto numatyti galimą nepageidaujamą poveikį yra sudėtinga. Vis plačiau vartojant imunoterapinius vaistus, svarbu informuoti ir mokyti medicinos bendruomenę atpažinti ir laiku pradėti gydyti imunoterapijos sukeltus nepageidaujamus poveikius. Šie nepageidaujami poveikiai dažniausiai gydomi nesunkiai, tačiau retai pasitaiko labai sunkių arba net mirtinų (iki 2 proc.) atvejų, kai reikalingi neatidėliotini medikų veiksmai ir glaudus įvairių specialybių gydytojų bendradarbiavimas valdant šias situacijas.

Dėl skirtingos farmakodinamikos su imunoterapija susiję nepageidaujami poveikiai prasideda vėliau ir trunka ilgiau nei chemoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai. Dažniausi imunoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai yra odai (bėrimai, niežulys,

vitiligas, psoriazė, toksinė epidermio nekrolizė); virškinimo organų traktui (kolitas, gastritas, hepatitas, pankreatitas); endokrininei sistemai (skydliaukės veiklos sutrikimai, hipofizitas, antinksčių nepakankamumas, I tipo cukrinis diabetas); plaučiams (pneumonitas, skysčio kaupimasis pleuros ertmėse, sarkoidozė); sąnariams arba ir raumenims (artritas, miopatijos). Šie nepageidaujami poveikiai ir gydymas bus išsamiau aptarti tolesniuose skyriuose. Rečiau pasitaiko nepageidaujami poveikiai širdies ir kraujagyslių sistemai, inkstams, kraujodarai, nervų sistemai, akims. Siekiant laiku ir tinkamai atskirti imunoterapijos sukeltus nepageidaujamus poveikius nuo kitų (jau buvusių arba esamų) ligų, prieš pradedant gydymą imunoterapija, reikia atlikti nuodugnius laboratorinius tyrimus. Vėliau kai kurie tyrimai kartojami prieš kiekvieną gydymo kursą, kiti – pagal klinikinius simptomus.

Prieš pradedant gydymą, ligoniai ir jų šeimos nariai taip pat turi būti supažindinami su galimais imunoterapijos nepageidaujamais poveikiais ir jų simptomais, informuojami apie grėsmingus simptomus, kai nedelsiant reikia kreiptis į gydančią arba šeimos gydytoją, arba į gydymo įstaigą.

Imuninis kolitas. Skiriant imunoterapiją, pacientus reikia stebėti dėl galimo viduriavimo arba kitų kolito simptomų. Viduriavimas yra vienas dažniausių nepageidaujamų imunoterapijos poveikių. Simptomai dažniausiai pasireiškia po dviejų trijų infuzijų, tačiau gali atsirasti ir skyrus pirmą vaisto dozę. Viduriavimas kartu su stipriu pilvo skausmu, gleivėmis ir (ar) krauju išmatose yra simptomai, rodantys sunkią ar net gyvybei pavojingą būklę.

Nustačius imuninį kolitą, gydymą reikia koreguoti pagal nepageidaujamo poveikio sunkumo laipsnį. Imuninio kolito sunkumo laipsniai pagal NCI-CTCAE v.4 (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event Version 4.0*; liet. Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos

kriterijai, versija 4.0) ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje. Visi ligoniai, kuriems nustatomas ≥ 2 laipsnio kolitas, turi būti siunčiami konsultuoti gastroenterologui.

Imuninio kolito profilaktikai kortikosteroidai neskiriami.

1 lentelė. Imuninio kolito sunkumo laipsniai pagal NCI-CTCAE v.4 ir gydymo rekomendacijos

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-o laipsnio imuninis kolitas	Besimptomis, 1-o laipsnio viduriavimas ≤ 4 k./d.	Tęsiama imunoterapija Ligonis stebimas 24–48 val. dėl simptomų progresavimo. Jei simptomai išlieka, rekomenduojama atlikti įprastinius kraujo ir išmatų tyrimus Rekomenduojama dieta (ūminiu laikotarpiu), viduriavimą stabdantys vaistai gali būti skiriami, bet nėra stipriai rekomenduojami
2-o laipsnio imuninis kolitas	Pilvo skausmas, gleivės arba kraujas išmatose, 2-o laipsnio viduriavimas 4–6 k./d.	Sustabdoma imunoterapija. Ambulatoriškai atliekami kraujo ir išmatų tyrimai, CRB, ENG, rentgeniniai ar endoskopiniai tyrimai – pasirinktinai pagal klinikinę situaciją. Esant tik viduriavimui, stebima 2–3 dienas. Jei viduriavimas išlieka, skiriama prednizolono 1 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Viduriavimą stabdantieji vaistai nerekomenduojami. Jei yra viduriavimas ir kolito simptomai, skiriama prednizolono 1 mg/kg/d. (arba ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Jei per 48 val. pagerėjimo nėra, prednizolono dozė padidinama iki 2 mg/kg/d. (arba ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Jei simptomai atslūgsta, gydymas prednizolonu tęsiamas 4–6 sav. palaipsniui mažinant dozę. Imunoterapija atnaujinama, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤ 1 laipsnio, o prednizolono dozė ≤ 10 mg/d. Imunoterapinių vaistų dozės mažinti nerekomenduojama. Jei, atnaujinus imunoterapiją, pasikartoja ≤ 2 laipsnio kolitas – imunoterapija laikinai sustabdoma. Jei atnaujinus imunoterapiją pasikartoja ≥ 3 -io laipsnio kolitas – imunoterapija visam laikui nutraukiama

3-io laipsnio imuninis kolitas	Stiprus pilvo skausmas, peritonito požymiai, 3-io laipsnio viduriavimas ≥ 7 k./d.	Sustabdoma imunoterapija. Svarstoma dėl hospitalizacijos. Skiriamas gydymas prednizolonu kaip ir esant 2-o laipsnio kolitui. Imunoterapija atnaujinama, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤ 1 laipsnio, o prednizolono dozė ≤ 10 mg/d.
4-o laipsnio imuninis kolitas	Gyvybei pavojingi simptomai, kai reikalinga neatidėliotina medicinos pagalba	Visam laikui nutraukiama imunoterapija. Ligonis hospitalizuojamas. Atliekami bendrieji ir bakteriologiniai kraujo ir išmatų tyrimai, CRB, ENG, endoskopiniai tyrimai. Nedelsiant skiriamas gydymas prednizolonu į veną 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė dozė metilprednizolono). Jei simptomai atslūgsta, gydymas tęsiamas kaip ir 2-o laipsnio kolito. Jei nėra pagerėjimo, skiriamas gydymas prednizolonu į veną 2 mg/kg/d. (arba ekvivalentinė dozė metilprednizolono) tris dienas. Nesant pagerėjimo, svarstoma dėl gydymo kitais vaistais nuo uždegimo, pvz., infliksimabu. Infliksimabas skiriamas 5 mg/kg. Jei reikia, šio vaisto dozė gali būti pakartotinai skiriama po dvejų savaičių

Santrumpos: CRB – C-reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis.

Imuninis hepatitas. Imuninis hepatitas pasitaiko maždaug 5 proc. ligonių, kuriems yra skiriama imunoterapija. Dažniausiai tai besimptomis nepageidaujamas imunoterapijos poveikis. Alanino ir aspartato aminoransferazių aktyvumo padidėjimas kartu su bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimu arba be jo yra hepatito diagnostikos kriterijai. Kepenų funkcijos rodiklių tyrimai, atliekami prieš pradėdant imunoterapiją ir prieš kiekvieną gydymo kursą, padeda kuo anksčiau nustatyti su imunoterapija susijusį kepenų pažeidimą. Imuninis hepatitas dažniausiai ir diagnozuojamas įprastinio tyrimo metu nustatčius kepenų fermentų padaugėjimą. Kepenų funkcijos rodiklių pokyčiai

įprastai atsiranda praėjus 6–14 savaičių nuo gydymo pradžios. Labai retais atvejais ligoniai dėl imuninio hepatito karščiuoja. Diagnozuojant imuninį hepatitą, reikėtų paneigti ir kitas galimas kepenų pažeidimo priežastis (virusinę infekciją, alkoholį, kitų vaistų, galinčių sukelti kepenų pažeidimą, vartojimą arba vėžio progresavimą). Kepenų biopsiją diagnozei patvirtinti tikslinga atlikti tik esant sunkiam bei komplikotam hepatito atvejui.

Imuninio hepatito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Imuninio hepatito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-o laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT >VNR – 3xVNR; Bendrasis bilirubinas >VNR – 1,5xVNR	Tęsiama imunoterapija. Kepenų funkcijos rodiklių kontrolė kas savaitę. Jei kepenų funkcijos tyrimai stabilūs, tyrimus galima atlikti rečiau
2-o laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT 3xVNR – ≤5xVNR; Bendrasis bilirubinas >1,5VNR – ≤3xVNR	Imunoterapija laikinai sustabdoma. Tiriama dėl virusinio arba autoimuninio hepatito, tulžies latakų obstrukcijos ar naujų metastazių kepenyse. Skiriama prednizolono 0,5–1 mg/kg/d. (arba ekvivalentinė metilprednizolono dozė). Gydymas tęsiamas keturias savaites, palaipsniui mažinant dozę. Kepenų funkcijos rodiklių kontrolė Du kartus per savaitę. Gydymas imunoterapija atnaujinamas, kai nepageidaujamas poveikis sumažėja iki ≤1-o laipsnio, o prednizolono dozė <10 mg/d.
3-io laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT >5xVNR – ≤20xVNR; Bendrasis bilirubinas >3xVNR – ≤10xVNR	Gydymas imunoterapija visam laikui nutraukiamas. Skiriama prednizolono 1–2 mg/kg/d. (ar ekvivalentinė metilprednizolono dozė). Kepenų funkcijos rodiklių kontrolė kas 1–2 dienas. Jei nėra kepenų funkcijos rodiklių pagerėjimo po trijų dienų, rekomenduojama skirti mikofenolato. Svarstoma dėl kepenų biopsijos. Jei kepenų funkcijos rodikliai gerėja, gydymas tęsiamas keturias savaites, palaipsniui mažinant dozę
4-o laipsnio imuninis hepatitas	AST, ALT >20xVNR; Bendrasis bilirubinas >10xVNR	

Santrumpos: AST – aspartato aminotferazė, ALT – alanino aminotferazė, VNR– viršutinė normos riba.

Imunoterapijos sukeltas makulopapulinis bėrimas. Makulopapulinis bėrimas ir niežulys yra dažnas nepageidaujamas imunoterapijos poveikis. Pasitaiko maždaug 30–40 proc. ligonių, kuriems skiriamas šis gydymas. Odos pokių atsiranda per keletą dienų arba savaitę nuo gydymo pradžios, bet gali atsirasti ir daug vėliau – po keleto gydymo mėnesių. Odos pažeidimas dažniausiai būna mažo laipsnio ir lengvai gydomas, tačiau pavieniais atvejais pasitaiko ir gyvybei pavojingų pažeidimų, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė.

Įtarus Stivenso ir Džonsono sindromą arba toksinę epidermio nekrolizę, imunoterapiją reikia sustabdyti ir ligonį skubiai siųsti pas dermatologą konsultuoti, gydyti bei patvirtinti diagnozę. Patvirtinus Stivenso ir Džonsono sindromą arba toksinę epidermio nekrolizę, imunoterapiją reikia nutraukti visam laikui.

Imuninis pneumonitas. Imuninis pneumonitas yra vienas dažniausių ir sunkiausių plaučių vėžio imunoterapinio gydymo nepageidaujamų poveikių. Pneumonitas nustatomas <5 proc., sunkus pneumonitas (≥ 3 laipsnio) – 1–2 proc. imunoterapija gydomų ligonių. Radiologiniai pneumonito požymiai gali būti panašūs į kriptogeninės organizuojančios pneumonijos, nespecifinio intersticinio pneumonito, hipersensitivityvio pneumonito arba įprastinio intersticinio pneumonito požymius. Radiologiškai nustatomi nauji plaučių infiltratai, matinio stiklo vaizdo plotai. Pokyčių gali būti abiejuose plaučiuose arba asimetriniai, geriau matomi kompiuterinėse tomogramose nei rentgenogramose. Klinikiniai ir radiologiniai požymiai

gali būti labai panašūs į plaučių uždegimo, limfangoito, vėžio progresavimo arba alveolinės hemoragijos. Pneumonitas gali būti besimptomis, kai nustatomi tik radiologiniai pokyčiai, arba gali prasidėti būdingų simptomų blogėjimu (dusuliu, kosuliu, krūtinės skausmu, sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija, nuovargiu), atsiradusiu arba padidėjusiu deguonies poreikiu. Imuninis pneumonitas dažniausiai pasireiškia po 2 mėn. gydymo, tačiau gali atsirasti ir po kelių savaičių ir net po kelerių metų gydymo. Pneumonito simptomų atsiradimo ir progresavimo greitis bei sunkumas kiekvienu atveju yra skirtingi, labai svarbu juos laiku pastebėti ir pradėti tinkamą gydymą.

Ligoniams, sergantiems plaučių vėžiu ir (ar) kitomis plaučių ligomis (LOPL, plaučių fibroze), atskirti imuninio pneumonito simptomus nuo pagrindinės plaučių ligos yra sudėtinga. Dėl pavėluoto ištyrimo ir gydymo ligonio būklė gali stipriai pablogėti, netgi sukelti mirtį.

Imuninio pneumonito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje.

1–2-o laipsnio imuninis pneumonitas gali būti gydomas ambulatoriškai, ligoniai, kuriems nustatomas 3–4-o laipsnio pneumonitas, turi būti hospitalizuojami. Jei plaučių vėžį gydo ne pulmonologas, nustačius arba įtariant imuninį pneumonitą, būtina ligonį siųsti pas pulmonologą konsultuoti ir gydyti. Diagnozei patikslinti gali prireikti papildomai atlikti fibrobronchoskopiją, plaučių funkcijų ištyrimą, 6 minučių ėjimo testą. Kai kuriais atvejais gali būti reikalinga ir plaučių biopsija.

3 lentelė. Imuninio pneumonito sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos

Nepageidaujamo imuninio poveikio sunkumo laipsnis	Simptomai	Rekomenduojamas gydymas
1-o laipsnio imuninis pneumonitas	Besimptomis, nustatomi tik radiologiniai pokyčiai	<p>Svarstoma dėl imunoterapijos sustabdymo.</p> <p>Prieš kiekvieną gydymo kursą kartojami radiologiniai tyrimai.</p> <p>Jei buvę radiologiniai pokyčiai išnyko, tęsiama imunoterapija ir aktyvi ligonio simptomų stebėseną (deguonies saturacijos patikra individualiu pulsoksimetru kas 2–3 d., gydytojo vizitai kas savaitę).</p> <p>Jei radiologiniai simptomai progresuoja, gydoma kaip 2-o laipsnio imuninis pneumonitas.</p> <p>Jei radiologiniai pokyčiai nekinta, tęsiama imunoterapija ir aktyvi ligonio simptomų stebėseną (deguonies saturacijos patikra individualiu pulsoksimetru kas 2–3 dienas, gydytojo vizitai kas savaitę).</p> <p>Jei atsiranda simptomų, gydoma kaip 2-o laipsnio imuninis pneumonitas</p>
2-o laipsnio imuninis pneumonitas	Simptomai, ribojantys instrumentinę veiklą dieną	<p>Imunoterapija laikinai sustabdoma. Svarstoma dėl hospitalizacijos.</p> <p>Siunčiama pas pulmonologą konsultuoti, atlikti fibrobronchoskopiją ir bronchoalveolinį lavažą. Svarstoma dėl plaučių biopsijos indikacijų (netipiniais atvejais).</p> <p>2–3 dienas skiriamas gydymas metilprednizolonu į veną 1mg/kg/d. (arba ekvivalentinė geriamojo metilprednizolono dozė).</p> <p>Jei simptomai sumažėja iki <2-o laipsnio, kortikosteroidų dozė palaipsniui mažinama per 4–6 savaites.</p> <p>Jei simptomai nesumažėja ar stiprėja, gydoma kaip 3–4-o laipsnio imuninis pneumonitas.</p> <p>Imunoterapiją galima atnaujinti, jei išnyko simptomai ir radiologiniai pokyčiai</p>
3-io laipsnio imuninis pneumonitas	Stiprūs simptomai, ribojantys savęs apsitarnavimą reikalinga deguonies terapija	<p>Gydymas imunoterapija visam laikui nutraukiamas. Ligonis hospitalizuojamas, svarstoma dėl indikacijų gydyti intensyviosios terapijos skyriuje.</p> <p>Skiriama pulmonologo konsultacija fibrobronchoskopijai ir bronchoalveoliniam lavažui atlikti. Svarstoma dėl plaučių biopsijos indikacijų (netipiniais atvejais).</p> <p>2–3 dienas skiriamas gydymas metilprednizolonu į veną 2 mg/kg/d. (arba ekvivalentinė geriamojo metilprednizolono dozė).</p>
4-o laipsnio imuninis pneumonitas	Gyvybei pavojingi simptomai, reikalinga skubi medicinos pagalba (pvz., intubacija)	<p>Jei nėra klinikinio pagerėjimo, gydymas papildomas infliksimabu arba ciklofosfamidu.</p> <p>Jei ligonio būklė pagerėja, kortikosteroido dozė sumažinama iki 1 mg/kg/d. ir toliau palaipsniui mažinama per 2 mėn.</p> <p>Tik visiškai išnykus klinikiniams ir radiologiniams 3-io laipsnio pneumonito simptomams, su ligoju galima aptarti gydymo atnaujinimo galimybę įvertinus naudos ir žalos santykį. Kiekvienas atvejis turi būti vertinamas atskirai.</p> <p>Esant 4-o laipsnio pneumonitui, imunoterapija visam laikui nutraukiama.</p>

Su imunoterapinio vaisto infuzija susiję nepageidaujami poveikiai.

Atliekant imunoterapinio vaisto infuziją ligonis gali justi karštį, sąstingį, niežulį, diskomfortą krūtinėje, dusulį, gali atsirasti hipotenzija, bėrimas, angioedema, švilpimas krūtinėje, dažnas širdies plakimas, netgi anafilaksija. Su vaisto infuzija susiję nepageidaujami poveikiai pasitaiko mažiau nei 10 proc. ligonių, kuriems skiriama imunoterapija. Norint sumažinti su infuzija susijusių nepageidaujamų poveikių, pirma vaisto infuzija dažniausiai skiriama per 60 min., o jei vaistas toleruojamas gerai, vėlesnės infuzijos skiriamos per trumpesnę laiką.

Imuninis hipofizitas. Hipofizitas ir skydliaukės veiklos sutrikimai (hipotireozė arba hipertireozė) yra dažniausios endokrinopatijos, atsirandančios dėl imunoterapinio gydymo nepageidaujamo poveikio. Ūminio hipofizito klinikinė išraiška yra hipopituitarizmas, kuriam būdingi centrinės hipotireozės, centrinio antinksčių nepakankamumo arba hipogonadotropinio hipogonadizmo sindromai.

Simptomai dažniausiai nespecifiniai: galvos skausmas, nuovargis, pykinimas, blogas apetitas. Diagnozės nustatymas gali užtrukti, nes įprastai hormonų koncentracijos kraujyje tyrimai nėra atliekami (išskyrus skydliaukės hormonų tyrimus). Hipofizitas dažniausiai išsivysto praėjus 8–9 savaitėms nuo imunoterapijos pradžios. Įtarti hipofizitą galima tada, kai, atliekant įprastinį skydliaukės hormonų tyrimą, tiek TTH, tiek LT4 yra sumažėję ir rodo centrinį pokyčių pobūdį. Apie 90 proc. hipofizito atvejų nustatomas tik hipofizės priekinės dalies pažeidimas, pasireiškiantis tik centrine hipotireoze. Centrinė hipotireozė ir centrinis antinksčių hormonų nepakankumas nustatomas apie 75 proc. atvejų, panhipopituitarizmas (skydliaukės ir antinksčių hipofunkcija bei hipogonadizmas) – apie 50 proc. atvejų.

Įvertinus klinikinius simptomus arba įprastinį skydliaukės hormonų tyrimą ir įtarus hipofizitą, reikia atlikti papildomus tyrimus diagno-

zei patikslinti. Rekomenduojama atlikti rytinį (apie 8 val. ryto) skydliaukės hormonų (TTH, LT4), antinksčių hormonų (AKTH, kortizolio) ir lytinių hormonų (vyrams – testosterono, moterims – estradiolio), folikulus stimuliuojančio hormono ir liuteinizuojamojo hormono tyrimus, galvos smegenų MRT tyrimą. Galvos smegenų MRT tyrimu hipofizito atveju nustatoma padidėjusi posmegeninė liauka. Šiuos tyrimus reikia atlikti prieš pradėdant gydyti hormonais. Diagnozė patvirtinama, jei yra ≥ 1 laipsnio hipofizės hormonų koncentracijos sumažėjimas ir pokyčiai MRT tyrime arba yra ≥ 2 laipsnio hipofizės hormonų koncentracijos sumažėjimas ir būdingi klinikiniai požymiai (galvos skausmas ir kt.).

Hipofizito atveju skiriama trūkstančių hormonų pakaitinė terapija (fiziologinės steroidų dozės ir skydliaukės hormonai). Kai nustatoma ir hipotireozė, ir antinksčių nepakankamumas, gydymą reikia pradėti nuo steroidų ir tik vėliau skirti skydliaukės hormonų, kad būtų išvengta antinksčių krizės. Gydymas pakaitine hormonų terapija daugumai ligonių yra skiriamas visą gyvenimą.

Ligonį būtina siųsti endokrinologui konsultuoti visada, kai įtariamas arba patvirtintas hipofizitas.

Imunoterapijos sukelta hipotireozė. Ligoniams, kuriems skiriama imunoterapija, hipotireozė įtariama, jei atsiranda nepaaiškinamas nuovargis, svorio prieaugis, plaukų slinkimas, šalčio netoleravimas, vidurių užkietėjimas arba kiti hipotireozei būdingi simptomai. Laboratoriniai tyrimai, patvirtinantys hipotireozę, yra TTH padidėjimas ir LT4 (laisvojo tiroksino) koncentracijos kraujyje sumažėjimas. Patvirtinus hipotireozę, skiriama pakaitinė skydliaukės hormonų terapija. Įtarus arba nustačius hipotireozę, ligonis siunčiamas pas endokrinologą diagnozei patikslinti ir gydyti.

Imunoterapijos sukelta hipertireozė. Hipertireozė diagnozuojama nustačius kraujyje padidėjusią LT4 (laisvojo tiroksino) arba T3 (trijodtironino) koncentraciją ir sumažėjusią arba normalią TTH koncentraciją.

Hipertireozė – būdingi tiroidito arba Greivzo (*Graves*) ligos simptomai. Skiriant gydymą imunoterapija dažniausiai pasitaiko hipertireozė dėl tiroidito. Hipertireozės simptomai yra svorio kritimas, širdies plakimo jausmas, karščio netoleravimas, tremoras, nerimas, viduriavimas ir kiti padidėjusio metabolinio aktyvumo simptomai. Šie simptomai gali būti silpnai juntami, kai ligoniai vartoja beta adrenoblokatorius. Dažniausiai tiroiditas yra besimptomis, o įprastiniame kraujo tyrime nustatoma padidėjusi T4 ar T3 koncentracija ir sumažėjusi arba normali TTH koncentracija. Tiroidito hipertireozės fazė išsivysto dažniausiai po 1 mėn. nuo gydymo pradžios. Hipotireozės fazė išsivysto praėjus maždaug 1 mėn. po hipertireozės fazės

ar po 2 mėn. nuo gydymo imunoterapija pradžios. Imunoterapijos sukelta hipertireozė gydoma konservatyviai, gydymą skiria endokrinologas.

Imunoterapijos sukeltas I tipo cukrinis diabetas. Jei, skiriant imunoterapiją, atsiranda poliurija, polidipsija, pykinimas ir (ar) vėmimas, įtariamas I tipo cukrinis diabetas. Įprastiniu kraujo tyrimu nustatoma padidėjusi gliukozės koncentracija. Endokrinologas patvirtina diagnozę ir skiria gydymą pagal standartines I tipo cukrinio diabeto gydymo rekomendacijas. Imunoterapijos sukulto I tipo cukrinio diabeto sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos pateikiamos 4 lentelėje.

4 lentelė. Imunoterapijos sukulto I tipo cukrinio diabeto sunkumo laipsniai ir gydymo rekomendacijos

I tipo cukrinio diabeto sunkumo laipsnis	Simptomai	Gydymo rekomendacijos
1	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >VNR–8,9 mmol/l	Gydymas imunoterapija sustabdomas, kai nustatomas bet kurio laipsnio I tipo CD su diabetine ketoacidoze; ligonis hospitalizuojamas, endokrinologas skiria gydymą pagal standartines rekomendacijas.
2	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >8,9–13,9 mmol/l	Kai nustatomas I tipo CD be diabetinės ketoacidozės, gydymas imunoterapija sustabdomas, jei yra ≥3-io laipsnio hiperglikemija. Skiriamas standartinis gydymas insulinu.
3	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >13,9–27,8 mmol/l	Imunoterapinis gydymas atnaujinamas, kai glikemija sumažėja iki 1-o laipsnio. Gydymas insulinu tęsiamas.
4	Gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius >27,8 mmol/l. Gyvybei pavojinga būklė	Ligonis mokomas dietinės mitybos, gliukozės koncentracijos kraujyje kontrolės, rekomenduojami gyvensenos pokyčiai

Santrumpos: CD – cukrinis diabetas.

Retesni imunoterapijos sukelti nepageidaujami poveikiai.

Skysčio kaupimasis pleuros ertmėje dėl imunoterapijos pasitaiko gerokai rečiau nei pneumonitas. Sergant plaučių vėžiu, šį nepageidaujamą poveikį reikia atskirti nuo skysčio kaupimosi pleuroje dėl plaučių vėžio progresavimo, širdinės dekompensacijos ir kitų priežasčių. Tuo tikslu atliekama diagnostinė pleuros punkcija ir pleuros skysčio tyrimai.

Plaučių sarkoidozė arba sarkoidinė reakcija. Diagnozuojama pagal standartinius sarkoidozės diagnostikos algoritmus, diferencijuojant nuo plaučių vėžio progresavimo, infekcinių komplikacijų. Gydytas imunoterapija sustabdomas, kai atsiranda kvėpavimo nepakankamumo požymių, sarkoidozė pažeidžia akis, miokardą, nervinį audinį arba inkstus, nustatoma su sarkoidoze susijusi hiperkalcemija. Skiriamas gydymas prednizolonu 1 mg/kg/d. (arba ekvivalentinėmis metilprednizolono dozėmis), būklei pagerėjus, steroidų dozė palaipsniui mažinama per 2–4 mėn.

Imunoterapijos sukeliamą artritą arba miozitą dažniausiai būna sunku diferencijuoti dėl didelio šių sutrikimų dažnio bendrojoje populiacijoje. Dėl imunoterapijos nepageidaujamo poveikio pasitaiko vieno arba kelių sąnarių imuninis uždegimas, kuris gali sukelti greitą sąnario kremzlės destrukciją, neretai imunoterapijos sukelti pokyčiai ir simptomai išlieka ir nutraukus imunoterapiją. Gydimui dažniausiai vartojamos vidutinės kortikosteroidų dozės, kartais papildomai tenka skirti ir kitų imunosupresantų (metotreksatą, sulfasalaziną, hidroksichlorokiną, TNF inhibitorius). Ligoniai turi būti siunčiami konsultuoti reumatologui, ypač tada, kai simptomai išlieka ilgiau kaip šešias savaites arba reikia >20 mg/d. prednizolono dozės, kurios nepavyksta sumažinti iki <10 mg/d. per keturias savaites.

Imuninis miokarditas arba perikarditas dėl imunoterapijos pasitaiko labai retai. Simptomai gali būti nespecifiniai, pavyz-

džiui, nuovargis ir bendras silpnumas, ar būdingi širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo požymiai (krūtinės skausmas, dusulys, kojų tinimas, padažnėjusio arba nereguliaraus širdies plakimo pojūtis). Galima įtarti imunoterapijos sukeltą nepageidaujamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, jei simptomai atsiranda arba greitai progresuoja praėjus keliems mėnesiams nuo imunoterapijos pradžios. Neretai kartu atsiranda ir kitų nepageidaujamų imunoterapijos poveikių.

Galimą imunoterapijos nepageidaujamų poveikių riziką širdies ir kraujagyslių sistemai reikia įvertinti prieš pradėdant imunoterapiją, ypač jeigu jau anksčiau yra diagnozuotos kitos širdies ir kraujagyslių ligos. Prieš pradėdant gydymą, turi būti skiriama kardiologo konsultacija, atliekama „bazinė“ elektrokardiograma, širdies ultragarsinis tyrimas, kurie vėliau gali būti kartojami atsiradus simptomų. Su imunoterapija susijęs miokarditas gali būti mirties priežastis, todėl, įtarus šį nepageidaujamą poveikį, reikia kuo skubiau siųsti į ligoninę iširti ir gydyti.

Su imunoterapija susijęs inkstų pažeidimas diagnozuojamas retai. Kartais nustatomas intersticinis nefritas arba ūminis inkstų nepakankamumas. Inkstų pažeidimas pasitaiko dažniau, jei imunoterapija skiriama kartu su citotoksine chemoterapija.

Su imunoterapija susijęs nervų sistemos pažeidimas. Pavieniais atvejais gali būti imunoterapijos sukeltas autoimuninis encefalitas, miastenijos sindromas, Gileno ir Baré (*Guillain–Barré*) sindromas, periferinė sensomotorinė neuropatija, aseptinis meningitas arba skersinis mielitas. Įtarus šiuos pokyčius, skiriama neurologo konsultacija, jei nepageidaujamo poveikio sunkumas yra ≥2-o laipsnio.

Su imunoterapija susijęs akių pažeidimas taip pat labai retas. Dažniausias nepageidaujamas poveikis – priekinis uveitas (užpakalinis uveitas arba panuveitas pasitaiko rečiau). Nustatyti pavieniai akiduobės uždegimo, episklerito, blefarito, regos nervo

edemos arba periferinio opinio keratito atvejai. Atsiradus sutrikimų dėl regos, ligonis siunčiamas konsultuoti oftalmologui. Skubi oftalmologo konsultacija reikalinga, jei akys parausta, patinsta vokai, atsiranda skausmas judinant akis ir vokus, dvejinimasis, akių judesiai tampa riboti.

Vis plačiau skiriant imunoterapiją arba imunoterapiją kartu su chemoterapia, atsiranda daugiau klinikinės patirties nustatant ir gydant su imunoterapija susijusius nepageidaujamus poveikius. Tikimės, kad, laikui bėgant, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos taps konkretesnės ir aiškesnės.

Plačiau apie plaučių vėžio chemoterapijos, biologinės terapijos ir imunoterapijos sukeliamus nepageidaujamus poveikius skaitykite LPD leidinyje "Plaučių vėžio sisteminio gydymo nepageidaujamų poveikių valdymas" 2020.

Literatūra

1. Brahmer JR, Govindan R, Anders RA et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer* 2018; 6: 75–89.
2. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 410–420.
3. 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: 95–122.
4. Park JJ, Arafath S, Kumar ST et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *JAAPA*. 2021; 34(6): 32–39.