



J.B.A.G. Haanen, F. Carbonnel, C. Robert та ін.

Токсичні ускладнення імунотерапії

Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів

Продовження.

Початок у № 2 (63), 2020 р., стор. 30-32.

Шлунково-кишкова токсичність, пов'язана з імунотерапією

Шлунково-кишкова токсичність антитіл проти CTLA4

Захворюваність. Діарея виникала у 27-54% хворих на рак, які отримували анти-CTLA4-препарати [35]. Здебільшого повідомляють, що приблизно третина пацієнтів має діарею, тоді як частота коліту коливається від 8 до 22% [35]. Токсичність щодо шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язана з використанням анти-CTLA4-терапії, – одна з найчастіших і найсерйозніших імНП (3 ступінь або вище) [18]. Зазвичай це перша імНП, що призводить до припинення прийому анти-CTLA4-препаратів [18]. Перфорація товстої кишки спостерігалася у 1-1,5% хворих на меланому, які отримували іпіліумаб [35-37]; вона може досягати 6,6% у пацієнтів з нирковоклітинною карциною [36], а 1,1% пацієнтів помирають від ускладнень, пов'язаних зі спровокованим іпіліумабом ентероколітом [4].

Використання нестероїдних проти-запальних препаратів асоціювалося з підвищеним ризиком виникнення анти-CTLA4-індукованого ентероколіту [38]. Є дуже мало даних про ризик виникнення коліту, пов'язаного з імунотерапією, у пацієнтів із хворобою Крона та виразковим колітом. У 2 із 6 пацієнтів із хворобою Крона або виразковим колітом було діагностовано коліт, викликаний іпіліумабом [39].

Діагностика. НП з боку ШКТ можуть виникнути в будь-який час протягом 1-10 інфузій анти-CTLA4-препаратів [36]. Ентероколіт може розвинутися навіть через кілька місяців після останньої дози іпіліумабу [40]. Період напіввиведення іпіліумабу становить 2 тижні, проте біологічний ефект може зберігатися довгий час після виведення препарату з організму. Найпоширенішим симптомом ентероколіту, спричиненого анти-CTLA4-лікуванням, є діарея [1-4]. Іншими відомими симптомами є біль у животі, гематохезія, зниження маси тіла, лихоманка та блювання [38]. Виразки ротової порожнини, анальні ураження (нориці, абсцеси, тріщини) та позакишкові прояви (артралгії, ендокринні розлади, ураження шкіри, гепатит, нефрит, перикардит і панкреатит) можуть бути пов'язані з ентероколітом, індукованим анти-CTLA4-терапією [38].

Основними відхиленнями, які спостерігаються у пацієнтів із ентероколітом, спричиненим анти-CTLA4-препаратами, є анемія, підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) та низький рівень альбуміну в сироватці крові [38]. АТ проти кишкової флори та антинейтрофільні цитоплазматичні АТ виявляють у сироватці крові меншості пацієнтів із ентероколітом, спричиненим іпіліумабом [41].

Диференційну діагностику ентероколіту, спровокованого анти-CTLA4-препаратами, слід проводити від інфекцій ШКТ та симптомів, пов'язаних із пухлинною. Аналіз калу на бактерійні ентеропатогени та токсин *Clostridium difficile* слід проводити у кожного пацієнта, що отримує анти-CTLA4-препарати, зі значною діареєю. Крім того, метастази в ШКТ не рідкість у пацієнтів з дисемінованою меланою і раком легень. Анти-CTLA4-індукований ентероколіт має бути підтверджений шляхом сигмоїдоскопії або колоноскопії з біопсією. Ендоскопічні симптоми коліту, індукованого анти-CTLA4-препаратами, – еритема, втрата судинного малюнка, ерозії та виразки. Сигмоподібна і пряма кишка уражаються найчастіше, а отже, сигмоїдоскопії, як правило, достатньо для встановлення діагнозу анти-CTLA4-індукованого ентероколіту [38, 42]. Неоднорідні переривчасті ураження спостерігаються при ендоскопії у половини пацієнтів [38]. Гістологічна картина зазвичай відрізняється від такої запальних захворювань кишечника. Здебільшого це гострий коліт (інфільтрація нейтрофілами, еозинофілами), дифузний або вогнищевий. У деяких випадках повідомлялося про хронічне запальне захворювання кишечника з гранульомами, базальним плазмозитозом та порушенням крипт (атрофія, спотворення, розгалуження, брунькування) [38].

Симптоми ураження верхніх відділів ШКТ представлені дисфагією та епігастральним болем, під час ендоскопічного дослідження виявляють виразки стравоходу, гастрит, дуоденіт [35, 38]. Близько половини пацієнтів з ентероколітом, спричиненим анти-CTLA4-препаратами, мають хронічне легке запалення шлунка та дванадцятипалої кишки (викривлення крипт, вогнищеве та гетерогенне укорочення ворсинок, збільшення вмісту еозинофілів та мононуклеарних запальних клітин у власній пластинці слизової оболонки) [38].

Стадіювання й оцінка ризику. Оцінка ступеня тяжкості здійснюється на основі СТСАЕ Національного інституту раку США (версія 4). Тяжка діарея класифікується як 3 або 4 ступеня, це також стосується пацієнтів із діареєю 1 або 2 ступеня з дегідратацією, лихоманкою, тахікардією або гематохезією. Рекомендується сигмоїдоскопія або колоноскопія у пацієнтів із тяжкою або персистуючою діареєю 2 ступеня.

Лікування. У двох рандомізованих дослідженнях не було виявлено користі від перорального прийому будесоніду для запобігання виникнення ентероколіту, спричиненого іпіліумабом [41, 43]. Пацієнтам з діареєю на тлі анти-CTLA4-терапії слід провести обстеження, що включає повний аналіз крові, визначення електролітів сироватки крові, аналіз калу на ентеропатогени та токсин *Clostridium difficile* (рис. 6).

Пацієнтів з нетяжкою діареєю слід лікувати протидіарейними препаратами, інфузіями рідини та електролітів у разі необхідності (IV-V, B) [35]. Анти-CTLA4-лікування можна продовжувати. При стійкій діарейі 2 ступеня або сильній діарейі (3-4 ступеня або 1-2 ступеня з тривожними симптомами, які детально описано вище) слід припинити анти-CTLA4-терапію та призначити системні кортикостероїди (1-2 мг/кг на день в/в; IV-V, B). Пацієнтів, які мають відповідь на внутрішньовенне введення кортикостероїдів протягом 3-5 днів, переводять на пероральний прийом і знижують дозу протягом 8-12 тижнів [35]. Пацієнтів, у яких немає відповіді на введення кортикостероїдів протягом 3-5 днів, слід перевести на інфліксимаб, якщо відсутні протипоказання (IV-V, B; рис. 6). Загалом від однієї до двох третіх пацієнтів або не реагують на високу дозу внутрішньовенних кортикостероїдів, або мають рецидив, що вимагає підвищення

доз кортикостероїдів [38, 42]. Ці пацієнти потребують введення інфліксимабу та зазвичай демонструють хорошу відповідь. Одноразового введення інфліксимабу (5 мг/кг) загалом достатньо [18, 35, 36, 38, 42]. Деяким пацієнтам може знадобитися введення другої дози інфліксимабу через 2 тижні після першого прийому.

Ведолізумаб – МоАТ, спрямоване на інтегрин α4β7. Він гальмує кишковий хомінг Т-лімфоцитів. Ведолізумаб – імунодепресивний агент, специфічний для кишечника, схвалений для використання при виразковому коліті та хворобі Крона. Попередні результати дослідження дозволяють припустити, що ведолізумаб є альтернативою інфліксимабу [44]. Подальші дослідження необхідні для підтвердження ефективності та безпеки ведолізумабу у пацієнтів з ентероколітом, спричиненим іпіліумабом.

Останнім часом повідомлялося про коліт, можливо, через реактивацію

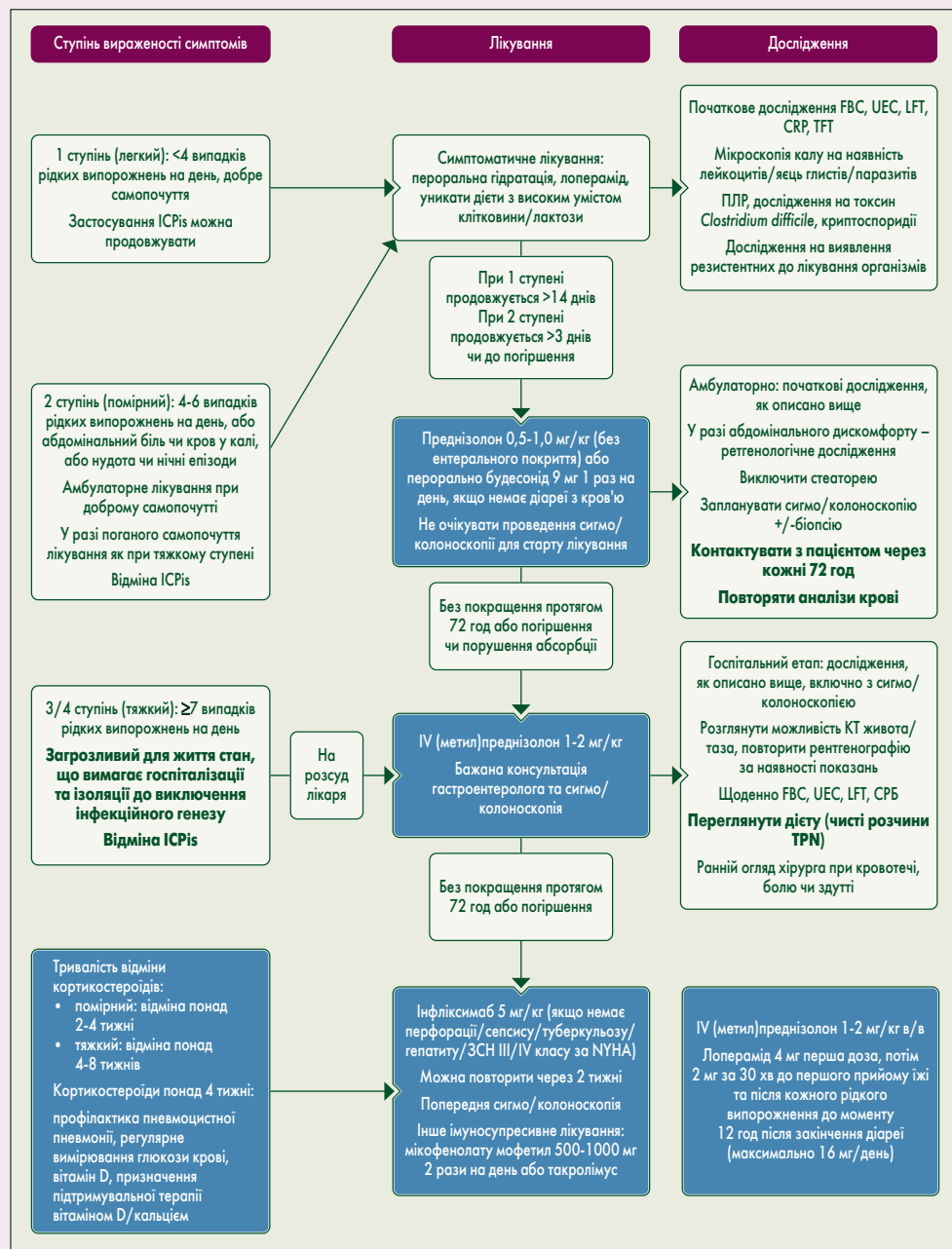


Рис. 6. Пов'язана з ICPs токсичність: лікування діареї та коліту. ЗСН – застоїна серцева недостатність; FBC – повний аналіз крові; LFT – дослідження функції печінки; NYHA – Нью-Йоркська асоціація серця; TPN – тотальне парентеральне харчування; UEC – сечовина, електроліти, креатинін

цитомегаловірусу у пацієнта з медикаментозно рефрактерним колітом, зумовленим анти-CTLA4 [45]. Необхідні подальші дослідження, щоб визначити, чи відіграє у цьому значну роль цитомегаловірус.

У деяких пацієнтів виникає перфорація товстої кишки з внутрішньочеревним абсцесом або без нього, на початку або під час медикаментозного лікування. Ці пацієнти потребують ургентного оперативного втручання в обсязі колектомії. Рекомендована субтотальна колектомія з ілеостомією та сигмоїдостомиєю, оскільки ураження товстої кишки є, як правило, поширеними, а сегментарна резекція товстої кишки зазвичай супроводжується сильним запаленням залишкової кишки у післяопераційний період [38].

Прогнозування виникнення коліту на фоні лікування іпіліумабом. На сьогодні не встановлено жодного рутинного біомаркера, який би дав можливість прогнозувати розвиток пов'язаного з іпіліумабом коліту. Базовий склад кишкової мікробіоти може бути маркером індукованого іпіліумабом коліту. Збільшену присутність бактерій, що належать до видів *Bacteroidetes phylum*, виявлено у пацієнтів, у яких під час та після лікування іпіліумабом коліт не розвинувся [46]. У нещодавно проведеному дослідженні показано чіткий зв'язок кишкової флори, спорідненої з *Firmicutes*, із розвитком коліту (наприклад *Faecalibacterium prausnitzii* та *Gemmiger formicilis*), а також відсутність випадків коліту при переважанні *Bacteroidetes* [47].

Подальше спостереження та довгострокові наслідки. У кількох дослідженнях виявлено зв'язок між ентероколітом, спричиненим іпіліумабом, та регресуванням пухлини або загальною виживаністю [36, 48]. Однак у дослідженні з ескалацією дози тривалий прийом анти-CTLA4-препаратів та відповідно вищий його рівень у сироватці крові, як правило, збільшував на 3/4 частоту аутоімунної токсичності, але, схоже, не підвищував рівень протипухлинної відповіді [49].

Ні кортикостероїди, ні інфліксимаб не впливають на протипухлинну відповідь і загальну виживаність пацієнтів, які отримували іпіліумаб [18, 48].

Деякі пацієнти мають ендоскопічно або гістологічно виявлене запалення товстої кишки (включаючи хронічне запалення) через кілька місяців після початку ентероколіту [38]. У дослідженні 3 з 9 пацієнтів мали гістологічно підтверджені хронічний коліт [38]. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити, чи можуть зміни у цих пацієнтів прогресувати в хронічні запальні захворювання кишечника.

У нещодавно проведеному дослідженні у 4 із 6 пацієнтів, які отримали додаткову інфузію іпіліумабу, відбувся рецидив ентероколіту після його ремісії [38]. Серед них 3 пацієнтам потрібен був новий курс лікування кортикостероїдами, у тому числі 1 пацієнту, який мав тяжкий рефрактерний до кортикостероїдів рецидив коліту та потребував інфузії інфліксимабу. Повторне анти-CTLA4-лікування у пацієнтів, у яких раніше виникав ентероколіт, провокує високий ризик рецидиву, і таку терапію слід обговорювати індивідуально. У недавньому рандомізованому дослідженні, у якому порівнювали ніволумаб з наступним введенням іпіліумабу зі зворотною послідовністю у пацієнтів із запущеною меланою, розвиток тяжкої НП на фоні лікування першим агентом не обов'язково супроводжувався токсичністю другого [50].

Шлунково-кишкова токсичність анти-PD-1-препаратів

Існує дуже мало даних про шлунково-кишкові НП, пов'язані з анти-PD-1 МоАТ. Діарея та коліт частіше асоціюються із анти-CTLA4-препаратами, ніж з ніволумабом або пембролізумабом, причому НП 3-4 ступеня виникають в 1-2% хворих [2, 51]. Повідомлено про серію випадків (19 пацієнтів) з токсичністю щодо ШКТ після введення анти-PD-1-препаратів [52]. Середній час від початку прийому препарату до появи симптомів становив 3 місяці. Найпоширенішим симптомом була діарея, що супроводжувалася нудотою/блюванням і болем у животі. Ендоскопічна картина включала нормальну слизову оболонку або запалення (від легкої еритеми до тяжкого запалення зі звиразкуванням). Морфологічні прояви включали розширення власної пластинки слизової оболонки, притуплення ворсинок, наявність внутрішньоєпітеліальних нейтрофілів і посилення апоптозу крипт/залоз. Внутрішньоєпітеліальні лімфоцити виявляли рідко.

У нещодавно проведеному дослідженні (8 випадків) описано дві закономірності: активний коліт з нейтрофільними мікроабсцесами крипт та атрофією, а також апоптоз епітеліальних клітин крипт (5 хворих) або лімфоцитарний коліт, що характеризується збільшенням кількості внутрішньоєпітеліальних лімфоцитів (3 хворих) [52]. Попередній звіт підтвердив і розширив цей опис. Описано чотири різні палітри уражень ШКТ, індукованих анти-PD-1-препаратами: гострий коліт, аналогічний індукованому анти-CTLA4, мікроскопічний коліт, ураження верхніх відділів ШКТ і псевдообструкція [53]. У цьому дослідженні у 87,5% пацієнтів отримано відповідь на лікування кортикостероїдами.

Шлунково-кишкова токсичність, індукована комбінацією антитіл проти CTLA4 та PD-1

Діарея та коліт, включаючи тяжкі форми, виникають раніше і частіше при комбінованому застосуванні анти-CTLA4 та анти-PD-1-препаратів, ніж іпіліумабу [2, 54, 55] або анти-PD-1-препаратів [2]. Також можливі інші прояви токсичного ураження ШКТ, включаючи панкреатит і запалення тонкої кишки, які можуть бути помітні при КТ. Ці рідкісні токсичні НП потребують відміни ICPis та призначення імуносупресивного лікування.

Пневмоніт, пов'язаний з токсичністю імунотерапії

Пневмоніт, пов'язаний із ICPis, має різноманітні клінічні, рентгенологічні та патоморфологічні прояви, що спостерігаються при анти-PD-1/PD-L1-терапії і рідше при лікуванні моноклональними антитілами до CTLA4. Частіше пневмоніт розвивався на тлі комбінованого лікування анти-PD-1/PD-L1 і анти-CTLA4 моноклональними антитілами. Гострий інтерстиціальний пневмоніт/синдром дифузного ураження альвеол (DADS) є найбільш гострою, небезпечною для життя НП [56]. Описані також організована запальна пневмонія і саркоїдозоподібний легеневий гранулематоз, які можуть спричинити труднощі при диференційній діагностиці з прогресуванням основної хвороби [57-59]. Рідко тяжкість пневмоніту підвищується, незважаючи на імуносупресію, можлива смерть унаслідок інфекції або прогресування основного захворювання.

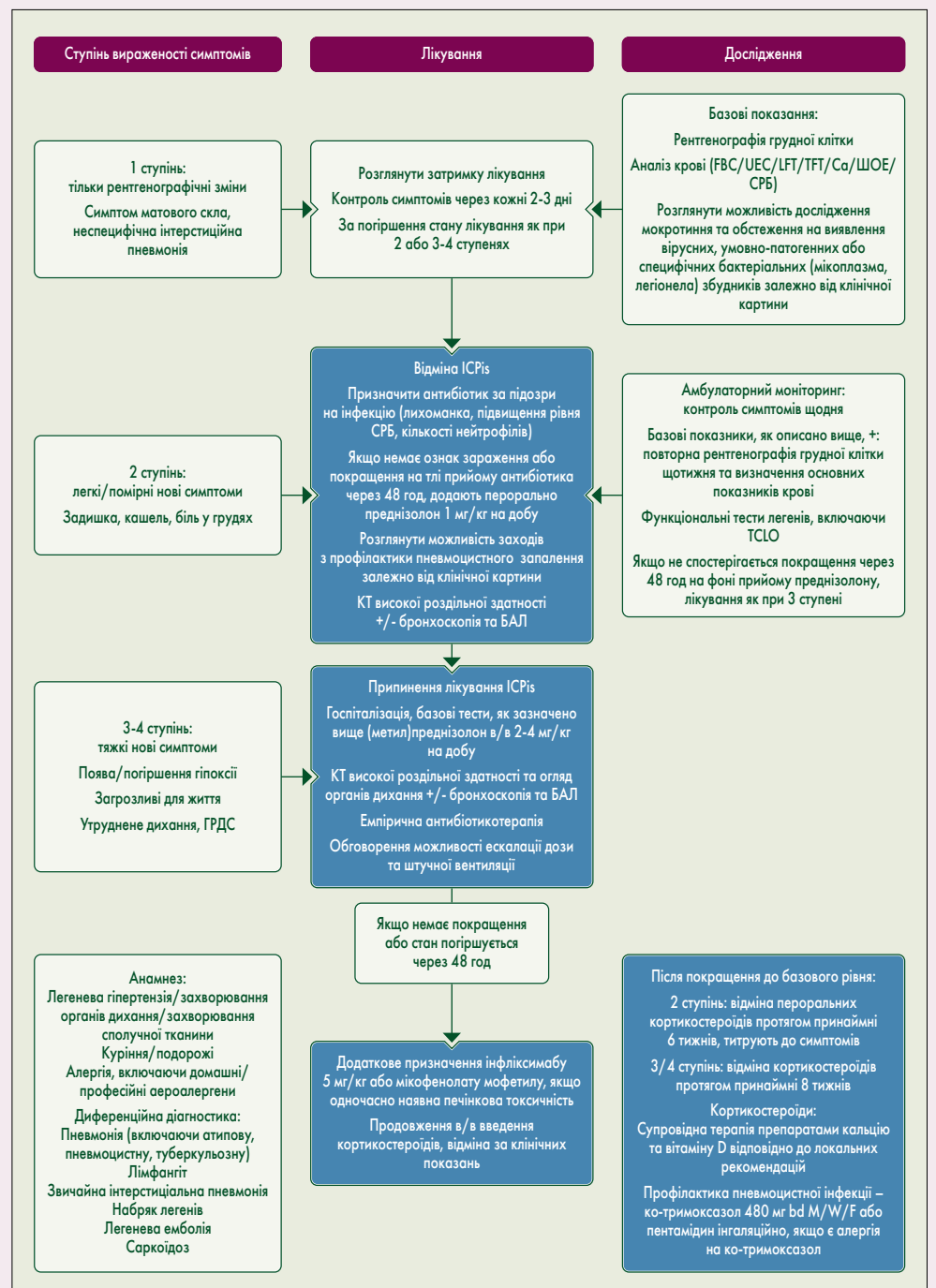


Рис. 7. Пов'язана з ICPis токсичність: лікування пневмоніту.
ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж; bd M/W/F – 2 рази на день у понеділок/середу/п'ятницю; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; FBC – повний аналіз крові; TСLO – коефіцієнт перенесення оксиду вуглецю

Під час лікування анти-PD-1/PD-L1 моноклональними антитілами у частини хворих (20-40%) виникали респіраторні явища, такі як кашель і задихка: кашель 3-4 ступеня – у 2-9%, задихка 3-4 ступеня – у 1-2% пацієнтів [60-62]. Пневмоніт спостерігався у 2-4% пацієнтів, 3 ступеня – в 1-2%, частота летального пневмоніту становила 0,2%; внаслідок пневмоніту припинили лікування 0,2-4% хворих [6, 7, 63-66]. За відсутності прямого порівняння на сьогодні немає переконливих доказів того, що ця частота може істотно відрізнитися при анти-PD-1 та анти-PD-L1-терапії [64].

Оскільки легеневі НП найчастіше пов'язані з прогресуванням хвороби, особливо в контексті раку легенів або легневих метастазів, будь-який новий респіраторний симптом повинен спонукати до спеціальної оцінки, щоб впевнено заперечити токсичне ураження легенів. Всім пацієнтам з легневими симптомами, такими як інфекція верхніх дихальних шляхів, нововиниклий кашель, задихка або гіпоксія, слід призначити КТ.

Захворюваність

Захворюваність на пневмоніт серед пацієнтів з меланою вища, можливо у 1,5-2 рази, в осіб, які отримували анти-PD-1-терапію порівняно з тими, що отримували монотерапію іпіліумабом [12].

Поєднання МоАТ анти-PD-1/PD-L1 та інгібіторів CTLA4 в лікуванні меланоми значно збільшує ризик виникнення

пневмоніту порівняно з монотерапією – у 3 рази більше НП, зокрема НП 3 ступеня [2].

Аналіз результатів великого багатоцентрового ретроспективного дослідження показав, що серед 915 пацієнтів, які отримували монотерапію анти-PD-1/PD-L1, пневмоніт розвивався у 4,6% хворих. Час виникнення цієї НП коливався від 9 днів до 19,2 місяця лікування, середній час – до 2,8 місяця. Як правило, пневмоніт виникав швидше у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (2,7 проти 4,6 місяця). Частота пневмоніту була вищою при комбінованій імунотерапії, ніж при монотерапії (10 проти 3%). Захворюваність була аналогічною у пацієнтів із меланою та недрібноклітинним раком легенів (5 проти 4%) загалом, при монотерапії (3,6 проти 3,3%) та комбінованій терапії (9,6 проти 7%); 72% НП були 1-2 ступеня. У 86% випадків зменшувалася тяжкість НП або вони минали завдяки імуносупресії та відміні лікування. Пневмоніт виникав незалежно від лінії імунотерапії.

Хоча пневмоніт може спостерігатися в будь-який час, він, як правило, розвивається пізніше, ніж інші імНП, зазвичай через кілька місяців після початку лікування. Частота виникнення пневмоніту 3-4 ступеня аналогічна для різних типів пухлин і не залежить від дози препарату; однак зафіксовано більше летальних

Продовження на стор. 38.

J.B.A.G. Haanen, F. Carbone, C. Robert та ін.

Токсичні ускладнення імунотерапії

Клінічні настанови Європейського товариства медичної онкології щодо діагностики, лікування та подальшого спостереження пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 36.

випадків, пов'язаних з лікуванням, внаслідок пневмоніту у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень [13, 68]. Слід зазначити, що виявлення, діагностика та лікування таких симптомів значно покращилися з часом, і пов'язана з цим смертність значно знизилася, що ускладнює зведений аналіз у цьому контексті.

Важливо, що патогномічні рентгенологічні особливості пневмоніту відсутні, можлива наявність симптому матового скла, криптогенно організованого пневмонітоподібного зображення та інтерстиціальної пневмонії [56, 67, 69], а також характеристики пневмоніту з гіперчутливістю.

Загалом біопсія легень не потрібна для подальшого ведення пацієнта. Однак, якщо є сумніви щодо рентгенологічної або клінічної картини з приводу етіології легневих інфільтратів, то біопсія може дати відповідь. Це може сприяти гострій інфекції чи лепідному або лімфангоїдному поширенню недрібноклітинного раку легень. Виявлення DADS може бути корисним з точки зору лікування та прогнозу. Інші типи реакції легень на імунотерапію не є специфічними і відображають цілу низку хронічних запальних (імовірно, пов'язаних з імунітетом) процесів, спричиняючи такі зміни, як неспецифічний інтерстиційний пневмоніт, саркоїдний [70] або

гіперчутливий пневмоніт та організована пневмонія. Усі ці зміни можуть виникати також при токсичних проявах, зумовлених іншими ліками, або не бути пов'язані з лікарськими засобами. Хоча трансbronхіальна біопсія легень може сприяти встановленню діагнозу інфекції, злякисного новоутворення та (можливо) гранулематозного захворювання або організованої пневмонії, біопсія легень з використанням відеоасистованої торакоскопічної хірургії є оптимальним методом. Рішення про проведення біопсії та вибір її методики залежатимуть від локалізації та поширення захворювання за даними візуалізаційних методів дослідження, наявності досвідченої команди хірургів і ризику для пацієнта. При аналізі біоптатів важливо, щоб патоморфолог був повідомлений про перебіг і причини діагностичної процедури.

Альтернативним методом (залежно від радіологічної картини КТ) може бути бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем, що доповнить ідентифікацію інфекцій, включаючи потенційні умовно-патогенні чи атипичні збудники, і рекомендована при будь-якій симптоматичній пневмонії.

Лікування

У разі документально підтвердженого імунодефіцитного пневмоніту або вагомої підозри щодо його наявності слід негайно розпочати імуносупресивне лікування.

Оптимальним методом виключення інфекції є бронхоскопія, особливо при пневмонії ≥ 2 ступеня, щоб можна було безпечно провадити імуносупресивне лікування. Якщо інфекційний статус неможливо достовірно оцінити, у більшості алгоритмів пропонується пероральне або внутрішньовенне введення антибіотиків широкого спектра дії разом з імуносупресивним лікуванням у разі пневмонії ≥ 3 ступеня (рис. 7).

Лікування пневмоніту 1 ступеня полягає в пероральному прийомі кортикостероїдів – преднізолону 1 мг/кг щоденно або еквіваленту (IV-V, B). При пневмонії 2 ступеня клінічну картину слід оцінювати спочатку через кожні 2-3 дні, оптимальним є також радіологічне дослідження. Дозу кортикостероїдів слід знизити

протягом 4-6 тижнів після одужання, а повторне введення ICPs слід відкладати доти, доки добова доза кортикостероїдів (преднізолону) не дорівнюватиме 10 мг на день чи менше перорально.

Пацієнтів з пневмонітом 3-4 ступеня тяжкості слід госпіталізувати, необхідно внутрішньовенно вводити у високих дозах кортикостероїди (метил)преднізолон 2-4 мг/кг на добу або еквівалент), а імунотерапію припинити (IV-V, B). Якщо стан пацієнта не покращується або не спостерігається радіологічного покращення через 2 дні, слід додатково призначити імуносупресивні агенти [56, 71, 72]. Можливими варіантами є інфліксимаб, мікофенолату мофетил або циклофосфамід. Редукцію кортикостероїдів слід проводити дуже повільно й обережно,

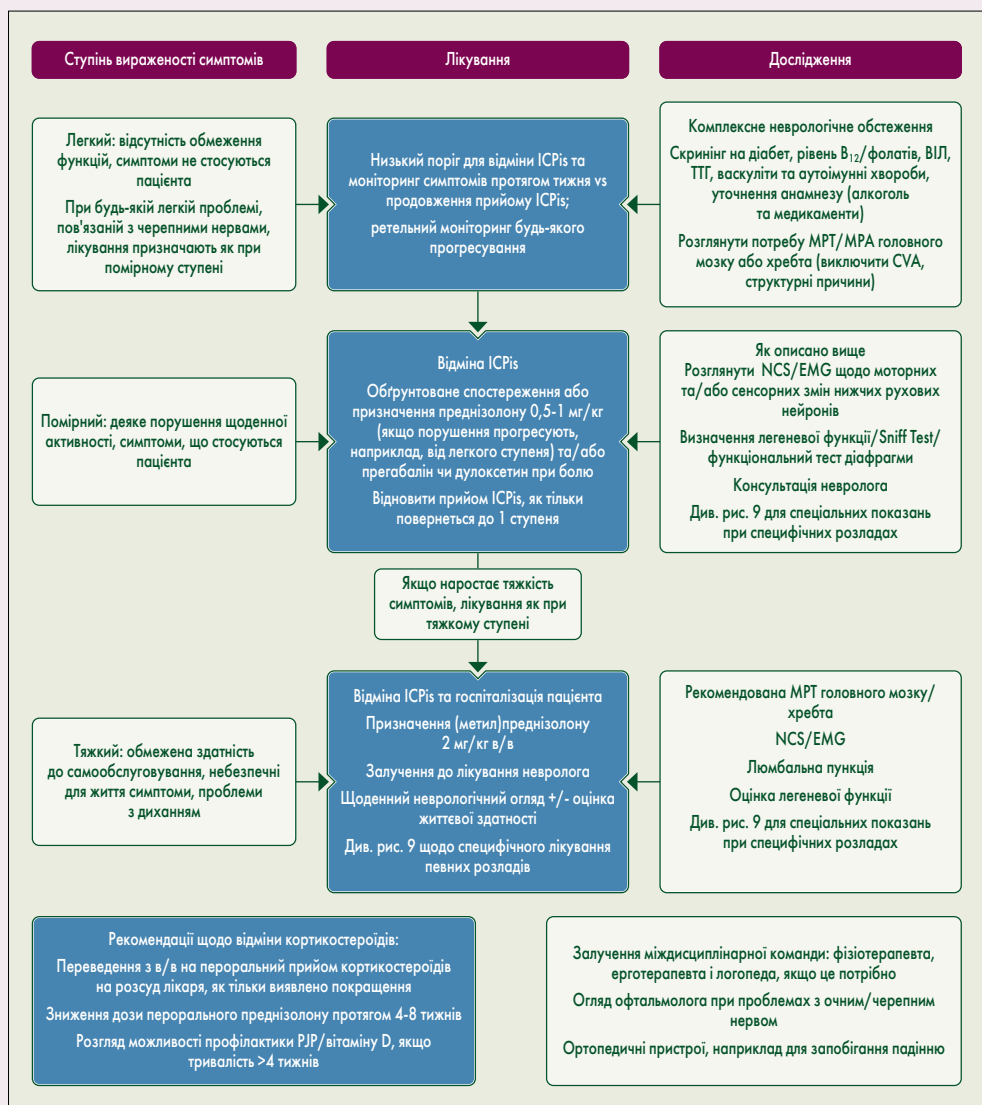


Рис. 8. Пов'язана з ICPs токсичність: лікування при підозрі на периферичну неврологічну токсичність. CVA – порушення мозкового кровообігу; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; МРА магнітно-резонансна ангиографія; NCS/EMG – дослідження нервової провідності/електроміографія; PJP – *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

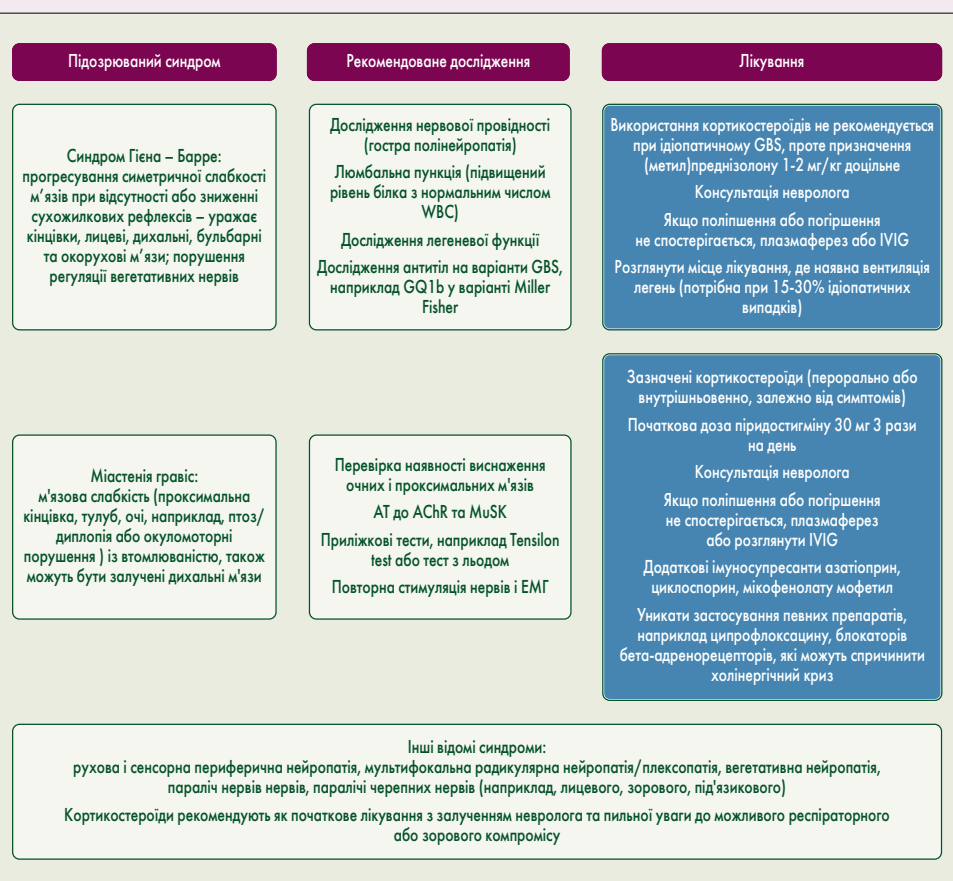


Рис. 9. Пов'язана з ICPs токсичність: лікування при підозрі на периферичну неврологічну токсичність. AChR – рецептор ацетилхоліну; EMG – електроміографія; GBS – синдром Гієна – Барре; IVIG – внутрішньовенний імуноглобулін; MuSK – м'язова специфічна кінза; WBC – лейкоцити

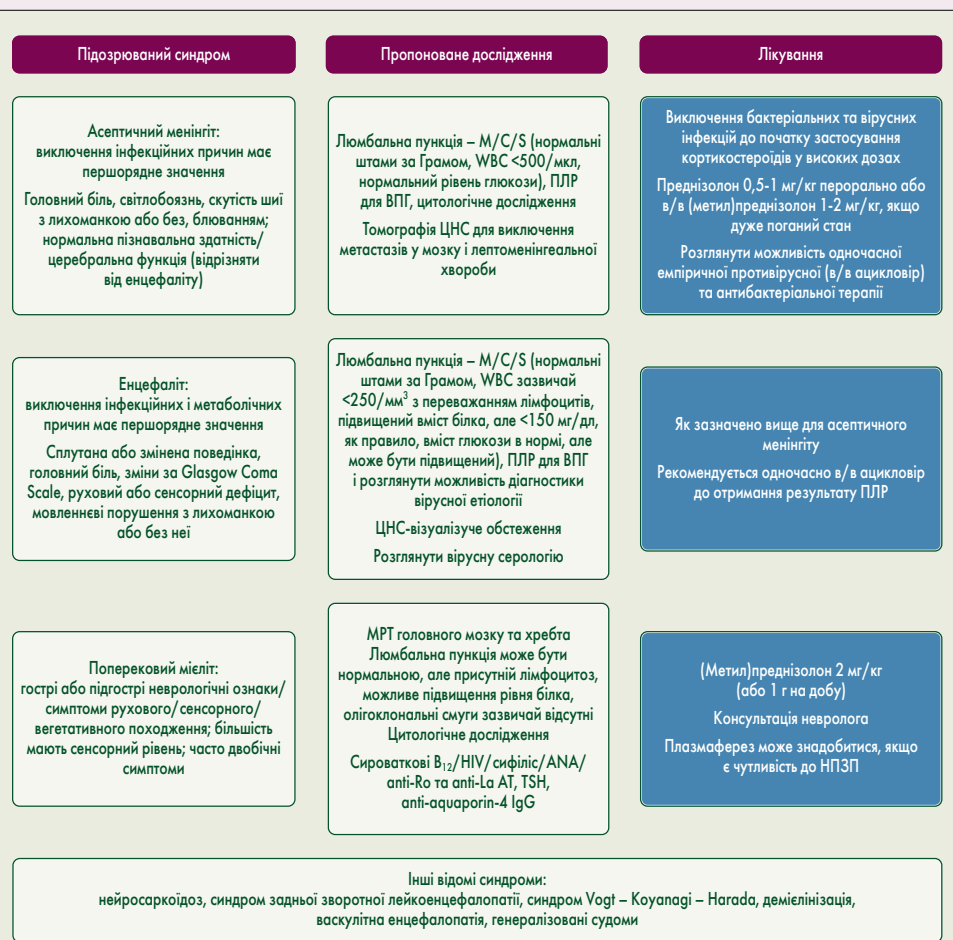


Рис. 10. Пов'язана з ICPs токсичність: лікування при підозрі на центральну неврологічну токсичність. ВПГ – вірус простого герпесу; М/С/С – мікроскопія, культивування та чутливість

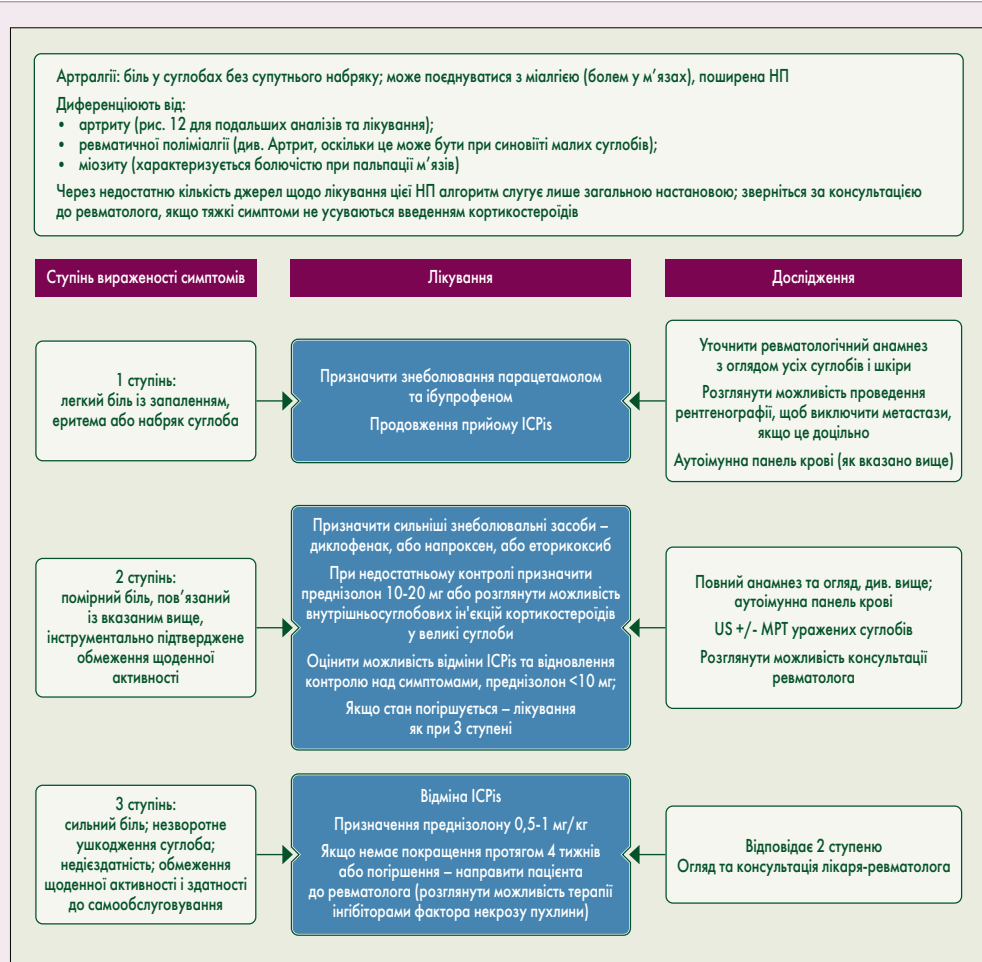


Рис. 11. Пов'язана з ІСРiс токсичність: лікування артралгій

протягом 6 тижнів і більше; є повідомлення про рецидиви пневмоніту під час зниження дози кортикостероїдів [67].

Рідкісні небажані події, пов'язані з токсичністю імунотерапії

Неврологічна токсичність

Повідомляється про частоту виникнення НП, пов'язаних з нервовою системою, що становить 1%. Однак у нещодавньому виконаному аналізі 59 досліджень, у яких брали участь 9208 пацієнтів, виявлено вищу захворюваність: 3,8% – у пацієнтів, які отримували анти-CTLA4-препарати, 6,1% – анти-PD-1 і 12% – анти-CTLA4-у поєднанні з анти-PD-1-препаратами. Час виникнення НП коливався від 6 до 13 тижнів. Описано низку неврологічних НП, включаючи полінейропатію, параліч лицевого нерва, демієлінізацію, міастенію, синдром Гієна – Барре, задню зворотну лейкоенцефалопатію, поперековий мієліт, ентральну нейропатію, енцефаліт та асептичний менінгіт. Важливо виключити прогресування основного захворювання, напади активності, інфекцію та порушення обміну речовин як причини неврологічних порушень. Залежно від клінічного опису та радіологічної картини центральної нервової системи, дослідження нервової провідності та люмбальна пункція можуть допомогти в діагностиці. Рекомендована рання консультація невролога.

При всіх, крім легких (1 ступеня), неврологічних симптомах терапію ІСРiс слід відмінити доти, доки не буде визначено характер НП (V, B). У разі помірних симптомів слід розглянути призначення преднізолону 0,5-1 мг/кг. Високодозову терапію кортикостероїдами – преднізолоном (1-2 мг/кг) перорально або його еквівалентом внутрішньовенно – слід застосовувати у разі значної неврологічної токсичності (V, B). Додатково при лікуванні міастенії та синдрому Гієна – Барре (V, B) може знадобитися призначення плазмаферезу або імунглобуліну (Ig) внутрішньовенно (рис. 8-10).

Серцева токсичність

Частота серцевих НП становить <1%. Повідомляється про широкий спектр

токсичності, включаючи міокардит, перикардит, аритмію, кардіоміопатію та порушення функції шлуночків після лікування іпілімумабом, пембролізумабом та ніволумабом [73-76]. Однак частота серцевої токсичності вища при застосуванні комбінації іпілімумабу та ніволумабу (0,27%) порівняно з ніволумабом (0,06%). Рекомендуються рання консультація кардіолога (V, B). Високі дози кортикостероїдів успішно використовують для лікування серцевих НП. Їх слід швидко застосовувати при підозрі НП, спричинених ІСРiс. Перехід на інші імуносупресивні препарати (такі як інфліксимаб, мікофенолату мофетил та антитимоцитарний глобулін) може знадобитися, якщо кортикостероїди не усувають симптоми (V, B).

Ревматологічна токсичність

Легкі або помірні міалгії та артралгії виникають у 2-12% пацієнтів, частіше на фоні лікування анти-PD-1-препаратами [77]. Описані також васкуліт, поліміозит, міозит і скроневий артеріт [74]. При легких або помірних симптомах рекомендується знеболювання парацетамолом та/або НПЗП (V, B). Окрім цього, помірні симптоми можна купірувати введенням преднізолону у дозі 10-20 мг/добу або його еквіваленту. У разі виражених симптомів необхідна негайна консультація ревматолога та розгляд питання про використання кортикостероїдів у високих дозах та інгібіторів фактора некрозу пухлини (V, B; рис. 11).

Токсичність щодо нирок

Ниркова дисфункція зустрічається рідко при лікуванні іпілімумабом та анти-PD-1-препаратами – у <1% пацієнтів [78]. Захворюваність набагато вища при комбінації іпілімумаб + ніволумаб (сягає 4,9%), при цьому частота токсичності 3-4 ступеня становить 1,7%. Терапія іпілімумабом з наступним продовженням лікування ніволумабом так само пов'язана з високою захворюваністю (5,1%, з яких у 2,2% випадків розвивався нефрит 3 та 4 ступеня) [79]. Вміст натрію, калію, креатиніну та сечовини в сироватці крові слід визначати перед

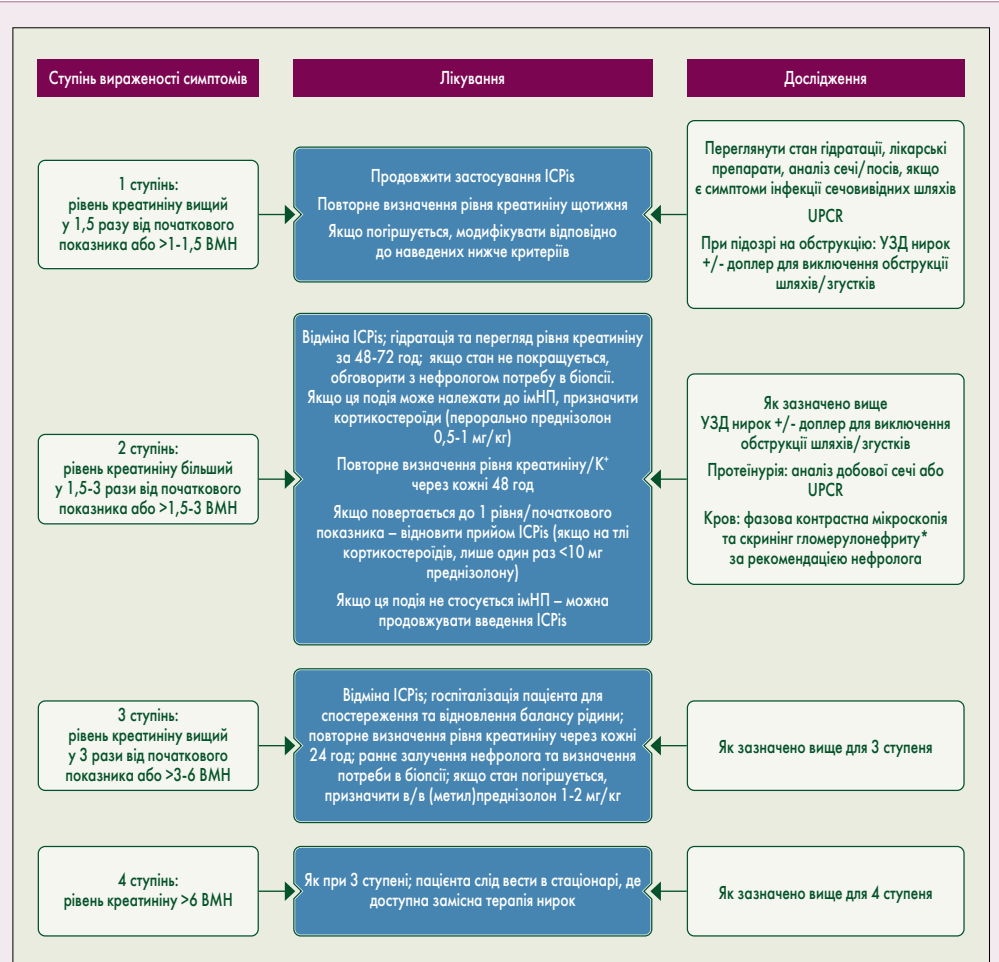


Рис. 12. Пов'язана з ІСРiс токсичність: лікування нефриту. ANA – антиядерне антитіло; ANCA – антинейтрофільне цитоплазматичне антитіло; UPCR – співвідношення білка/креатиніну в сечі

Ураження нирок відбувається приблизно в 1-4% пацієнтів, які отримували ІСРiс, як правило, за схемою гострого тубулоінтерстиційного нефриту з лімфоцитарним інфільтратом [80]. Необхідно звернути увагу на базовий рівень креатиніну пацієнта, а не лише на аномальні результати ВМН. Диференційну діагностику проводять від зневоднення, стану після нещодавнього в/в контрастування, інфекції сечовивідних шляхів, впливу інших лікарських засобів, гіпо- або гіпертензії. Ранній розгляд питання про біопсію нирок є корисним, оскільки може відкинути потребу в кортикостероїдах і визначити, чи пов'язане погіршення функції нирок з прийомом ІСРiс або іншою патологією. При олігурії необхідно негайно госпіталізувати пацієнта для ретельного балансу ріднини та планувати доступ до замісної терапії нирок. Відміну кортикостероїдів починають після досягнення рівнем креатиніну 1 ступеня; при 2 ступені тяжкості – протягом 2-4 тижнів; при 3/4 ступені – протягом 4 тижнів. Якщо кортикостероїди використовують більше 4 тижнів, проводять профілактику пневмонії, зумовленої *Pneumocystis jirovecii*, супровідну терапію препаратами кальцію/вітамін D; захист шлунка та перевірка денного рівня глюкози з метою виявлення гіперглікемії. *Скринінг гломерулонефриту: ANA, комплемент C3, C4, ANCA, AT до базальної мембрани клубочків, гепатит В і С, ВІЛ, імунглобуліни та білковий електрофорез.

кожною інфузією ІСРiс. Для корекції порушення функції нирок передусім необхідно припинити введення нефротоксичних препаратів (включаючи ліки проти ліків), виключити інфекції, обструкцію сечовивідних шляхів та скоригувати гіповолемію. ІСРiс слід відмінити у разі значної ниркової дисфункції та розглянути використання системної терапії кортикостероїдами (0,5-2 мг (метил) преднізолону або його еквіваленти; V, B). У разі вираженої ниркової дисфункції потрібна консультація нефролога. Біопсію нирок можна використати у разі труднощів диференційної діагностики (V, B). Повідомляється про проведення біопсії нирки пацієнтам з гострим ураженням нирок на фоні лікування ІСРiс; найчастішим виявленим діагнозом у цих хворих був гострий тубулоінтерстиціальний нефрит з лімфоцитарною інфільтрацією [80]. Відповідно до патології, описаної в інших органах, гранулематозні зміни спостерігалися приблизно у чверті пацієнтів, а в одного – тромботична мікроангіопатія (рис. 12).

Токсичність щодо органа зору

НП з боку очей, пов'язані з імунітетом, є рідкісними і зустрічаються у <1% пацієнтів, які отримували ІСРiс [82]. Ці НП можна розподілити на запалення ока, такі як периферичний виразковий кератит, увеїт та синдром Vogt – Коунагі – Нагада, запалення орбіти, включаючи тироїдасоційовану орбітопатію та ідіопатичне запалення орбіти (скерит, міозит, неврит, дакріоаденіт), захворювання сітківки та хороїдальні хвороби (хороїдальна неоваскуляризація та ретинопатія, пов'язана з меланомаю). Лікування при цих рідкісних НП залежить від їх тяжкості. Застосовують місцеві кортикостероїди для лікування епісклериту та переднього

увеїту, а також системні кортикостероїди у разі сильного запалення очей та запалення орбіти. Інтравітральна ін'єкція інгібітора фактора росту ендотелію судин показана при хороїдальній неоваскуляризації.

Гематологічна токсичність

Гематологічні НП рідко описуються у пацієнтів, які отримували ІСРiс, хоча, мабуть, трапляються. Наразі описана летальна апластична анемія, аутоімунна гемолітична анемія та імунна тромбоцитопенічна пурпура [83-85]. Оптимальне лікування цих тяжких НП є невідомим. Застосування високих доз кортикостероїдів та інших імуносупресивних препаратів слід здійснювати у тісній співпраці з гематологом.

Відторгнення алотрансплантата

Літературні дані з цього приводу обмежені. Припускають, що іпілімумаб є єдиним засобом, який можна вводити, не викликаючи відторгнення серцевих, ниркових і печінкових алотрансплантатів. Однак задокументовано кілька випадків ризику гострого відторгнення алотрансплантата після терапії анти-PD-1-препаратами [86]. Таким чином, цей дуже значний ризик слід враховувати при обговоренні варіантів системної терапії у пацієнтів, які можуть отримати користь від терапії анти-PD-1-препаратами, але мають трансплантати.

Список літератури знаходиться в редакції.

Haanen J.B.A.G. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (suppl. 4): i119-i142, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx225.

Переклад з англ. Назар Лукавецький