

Осложнения терапии блокаторами иммунных чекпоинтов

Семенова В.В., 6 курс, ПМГМУ им.Сеченова



Контрольные точки регуляции иммунного ответа

- ▣ **CTLA-4** («cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4» – белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) - мембранный рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Активация CTLA-4 приводит к подавлению активности клеток, на поверхности которых он расположен. Точный механизм его подавляющего воздействия на развитие иммунного ответа неизвестен
- ▣ **PD-1** («Programmed cell Death pathway», сигнальный путь программируемой клеточной гибели) – предотвращает развития чрезмерно сильного иммунного ответа. При активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PDL2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «ухода» злокачественных клеток от надзора иммунной системы.

Препараты:

- CTLA-4: ипилимумаб
- PD1: ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб

Общие характеристики

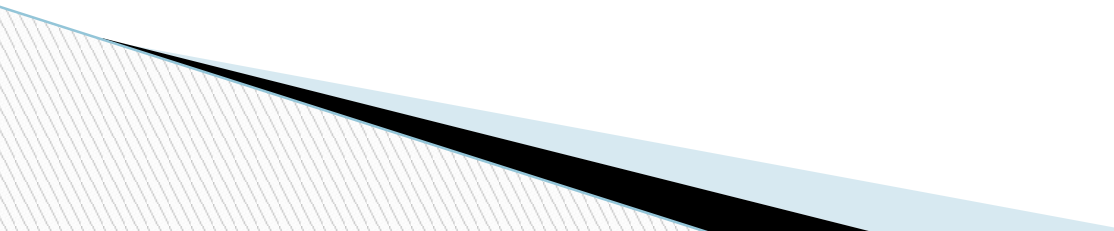
- Хорошая переносимость лечения
- Отсутствие прямого повреждающего действия.
Нежелательные явления являются следствием развития аутоиммунных реакций
- Возможно поражение любых органов и систем, включая развитие пульмонита, гепатита, панкреатита, колита, тиреоидита, гипофизита, поражением кожи, мышц и т.д.
- Ингибиторы CTLA-4 и PD1 имеют схожий профиль токсичности, однако осложнения при применении anti-PD1 возникают реже и носят более легкий характер

Частота развития тяжелых (3 и 4 степени) побочных эффектов, связанных с проводимым лечением

- Ипилимумаб - 22–24%
- Ниволумаб и пембролизумаб – 5–10%
- Ниволумаб + ипилимумаб – 54–55%

- При применении анти-PD-1 препаратов необходимость в прекращении терапии по причине развития токсичности возникает менее чем у 5% больных.

Сфера применения

- Меланома
 - НМРЛ
 - Плоскоклеточный рак головы и шеи
 - Рак мочевого пузыря
 - Почечно-клеточный рак
 - Прочие локализации
- 

*J. Naidoo, D. B. Page, B. T. Li, L. C. Connell, K. Schindler, M. E. Lacouture, M. A. Postow, J. D. Wolchok; **Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies.** Ann Oncol 2015; 26 (12): 2375-2391. doi: 10.1093/annonc/mdv383*

- 21 исследование, в которых различные ant-PD-1/PD-L1 препараты использовались в качестве монотерапии. Количество пациентов – 3997 человек
- 15 исследований, в которых ant-PD-1/PD-L1 препараты использовались в сочетании с препаратами других групп. Количество пациентов - 1597

Общая слабость

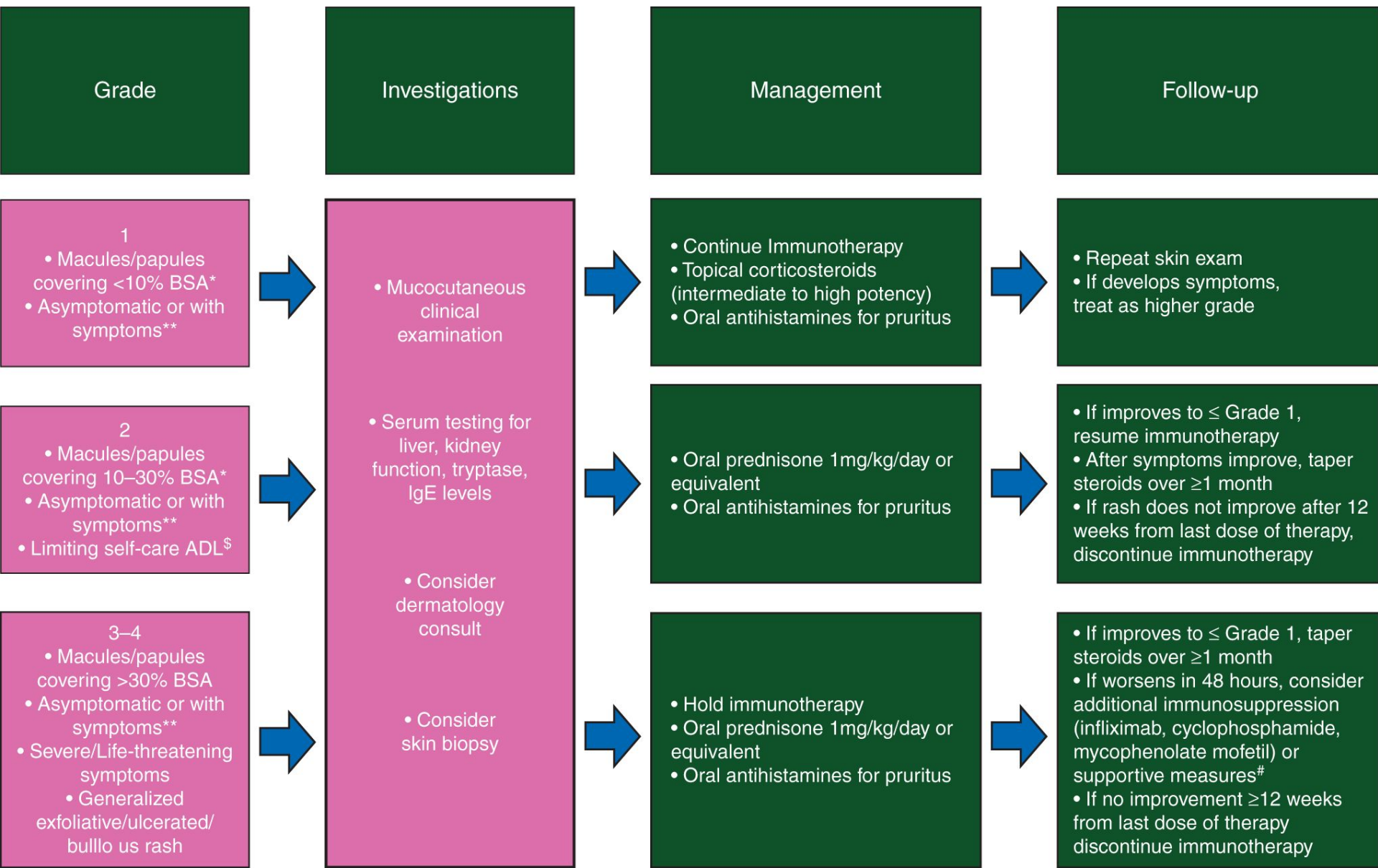
- Общая слабость является наиболее частым побочным эффектом. По данным различных исследований, развивается у 12-37% пациентов, однако высокой степени тяжести она достигает только у 1-2%
- При комбинации ингибиторов чекпоинтов с другими препаратами, частота развития общей слабости достигает 21-71%
- При сочетании с другой иммунотерапией, общая слабость может сочетаться с гриппоподобным синдромом и цитокиновой реакцией
- Механизм развития данного осложнения не ясен и не является дозозависимым
- Общая слабость может быть ранним симптомом гипотиреоза, который так же является одним из возможных побочных эффектов

Гипертермия, озноб, инфузионная реакция

- Причиной развития данных осложнения является цитокиновая реакция и неспецифическая активация иммунного ответа
- Чаще всего данные осложнения развиваются при использовании ипилиумаба. Для PD-1/PD-L1 они не характерны и развиваются менее, чем в 1% случаев
- Лихорадка и озноб поддается лечению антипиретиками (ацетаминофен) и НПВС. Так же данные препараты можно использовать для предотвращения повторных реакций.
- При выраженных инфузионных реакциях можно использовать антигистаминные средства и глюкокортикостероиды

Кожная токсичность

- ❑ Сыпь – наиболее распространенная кожная реакция. Обычно развивается после второго курса лечения.
- ❑ Кожные реакции, такие как сыпь, зуд и витилиго, развиваются у 34% пациентов, принимающих ниволумаб, 39% - пембролизумаб. Витилиго развивалось у 10% пациентов при использовании схемы пембролизумаб+ипилимумаб, у 2% - при монотерапии ипилимумабом
- ❑ В редких случаях развиваются жизнеугрожающие синдромы, такие как буллезный пемфигоид и токсический эпидермальный некролиз.
- ❑ Со стороны слизистых оболочек могут развиваться стоматиты, гингивиты, сухость во рту.
- ❑ Лечение: антигистаминные средства, глюкокортикоиды и т.д.



Диарея, колит

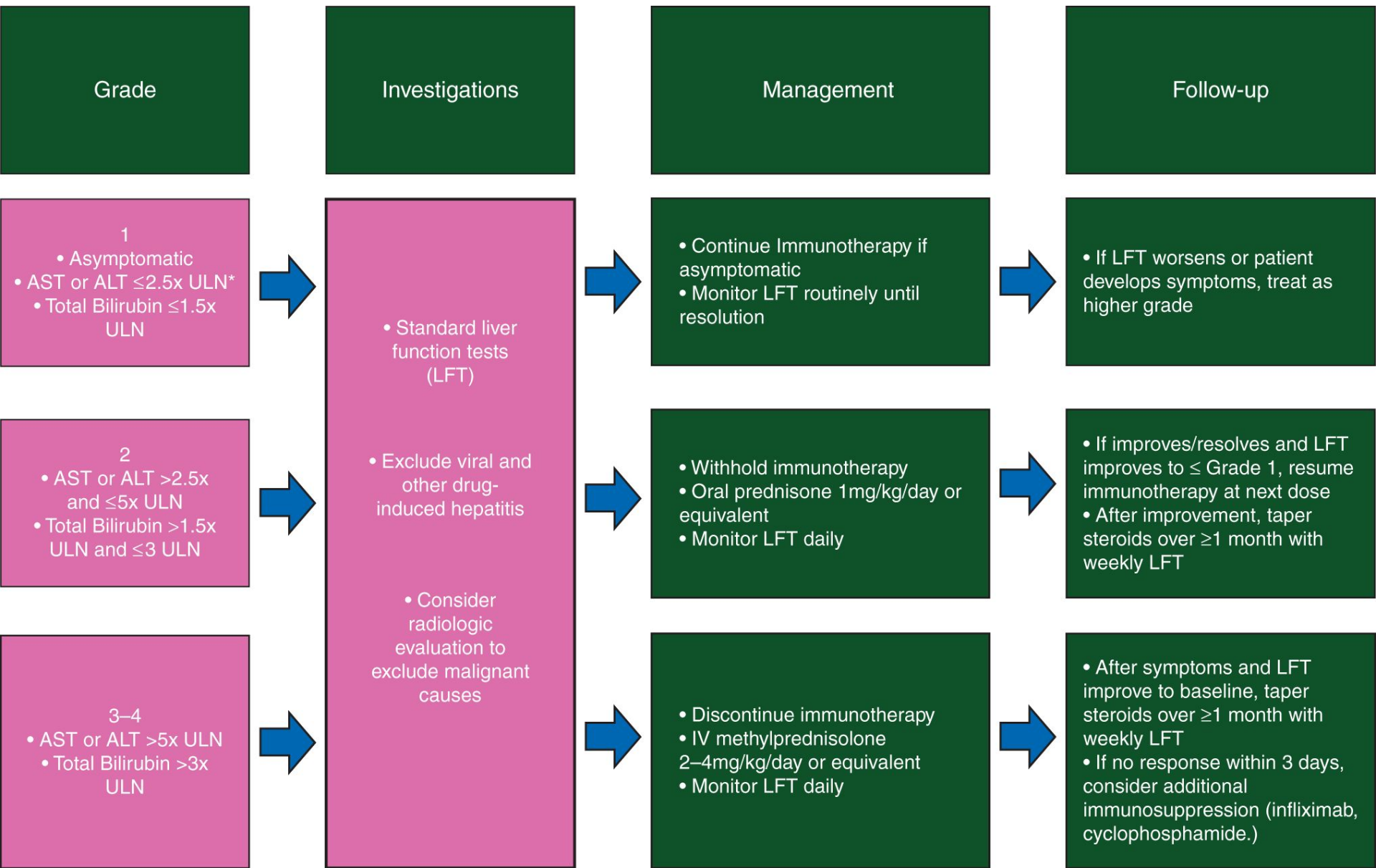
- Диарея и колит возникает через 6-8 недель после начала терапии ингибиторами CTLA-4.
- 3-4 степень тяжести характерна для 5% пациентов при терапии ингибиторами CTLA-4 и 1-3% для ингибиторов PD-1/PD-L1
- При колитах и диарее легкой степени тяжести может быть использована диетотерапия
- Для медикаментозной терапии используются противодиарейные средства и пероральные глюкокортикоиды, в тяжелых случаях – внутривенные ГКС (метилпреднизолон 1-2 мг/кг/сут) и иммунодепрессанты (инфликсимаб 5 мг/кг)
- В случае продолжительности диареи более 3х дней, должны быть проведены дополнительные исследования для исключения инфекционной природы заболевания

Эндокринная система

- Осложнения со стороны эндокринной системы развиваются чаще при применении anti-CTLA-4, чем при применении anti-PD-1/PD-L1
- Для ингибиторов CTLA-4 характерны такие осложнения как: гипопизит, гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит, дисфункция надпочечников
- При терапии anti-PD-1/PD-L1 гипопизит возникает в 1-6% случаев
- Восстановление эндокринной функции репродуктивной системы было установлено у 57% пациентов, функции щитовидной железы – 37-50%.
- В редких случаях могут возникать адреналовые кризы, требующие госпитализации и соответствующего лечения

Гепатотоксичность

- Чаще всего гепатотоксичность проявляется бессимптомным повышением уровня aminotransferаз. При терапии Anti-CTLA-4 это происходит в 10% случаев, при терапии anti-PD-1/PD-L1 в 5% случаев.
- Описаны случаи развития лекарственных гепатитов при использовании ипилимумаба.
- При использовании anti-CTLA-4 гепатиты развиваются через 8-12 недель после начала терапии. Сроки развития гепатита для anti-PD-1/PD-L1 неизвестны.
- Для лечения используются глюкокортикоиды и иммунодепрессанты, имеющие низкую гепатотоксичность.

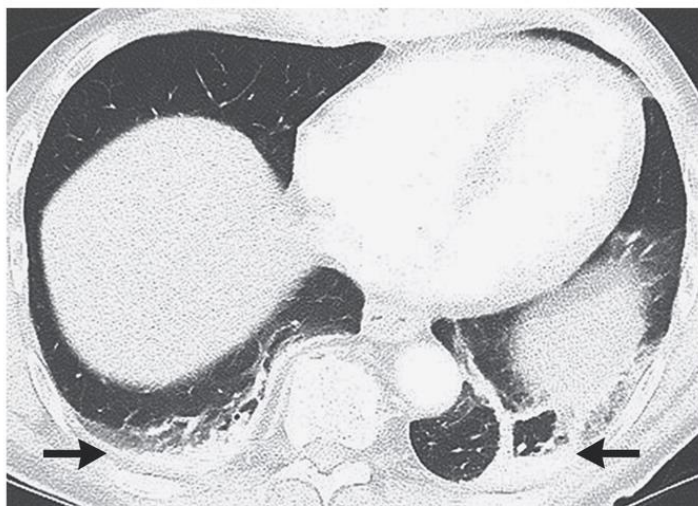


Пневмониты

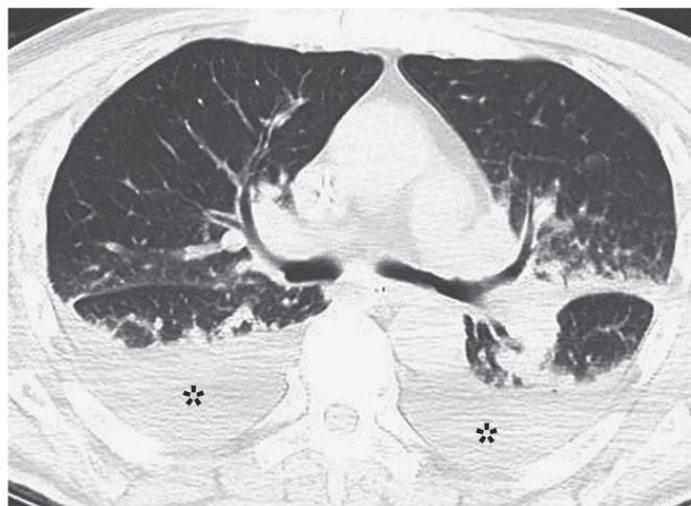
- Пневмониты описаны <10% пациентов, получающих anti-PD-1/PD-L1 как в качестве монотерапии, так и в различных комбинациях.
- Риск развития пневмонитов при применении схемы ниволумаб+ипилимумаб выше, чем при использовании монотерапии.
- Осложнения со стороны легких чаще развиваются при сочетании терапии ингибиторами чекпоинтов с химиотерапией, таргетной терапией и лучевой терапией, для которых так же характерны легочные осложнения.
- Необходимо использовать дополнительные методы исследования (Rg, КТ, бронхоскопия) для того, чтобы исключить инфекционную и метастатическую природу заболевания.
- В легких случаях используется симптоматическая терапия, в средних и тяжелых – глюкокортикоиды и иммунодепрессанты.

КТ грудной клетки трех пациентов, получавших терапию ингибиторами PD-1

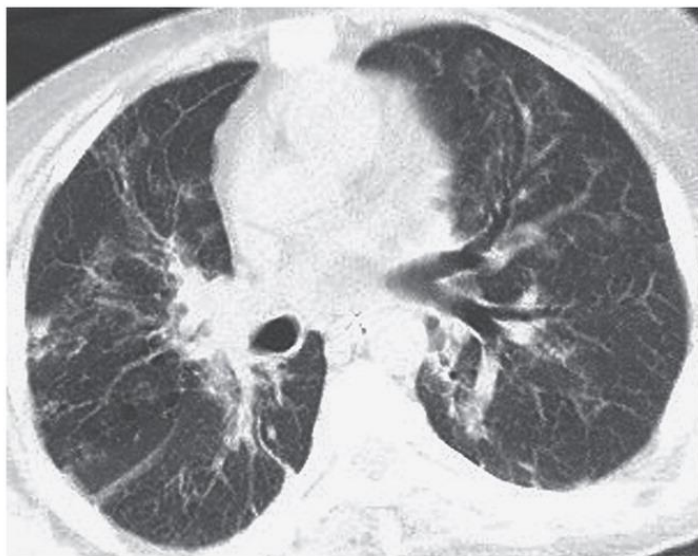
A Patient 1 at 22 Wk



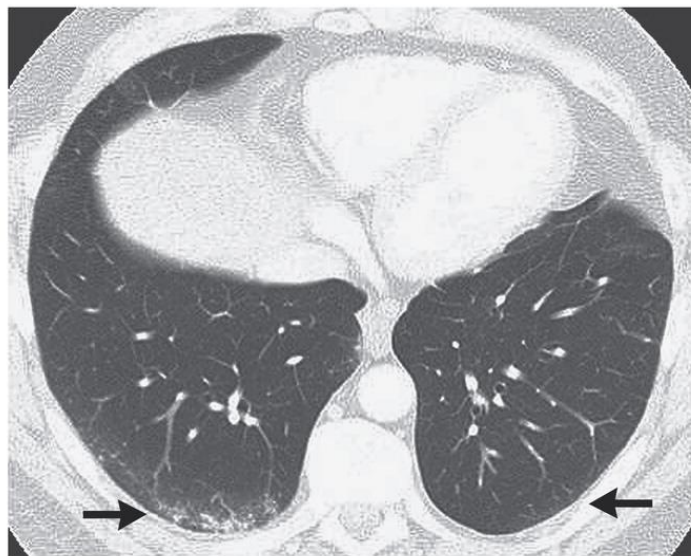
B Patient 1 at 24 Wk



C Patient 2



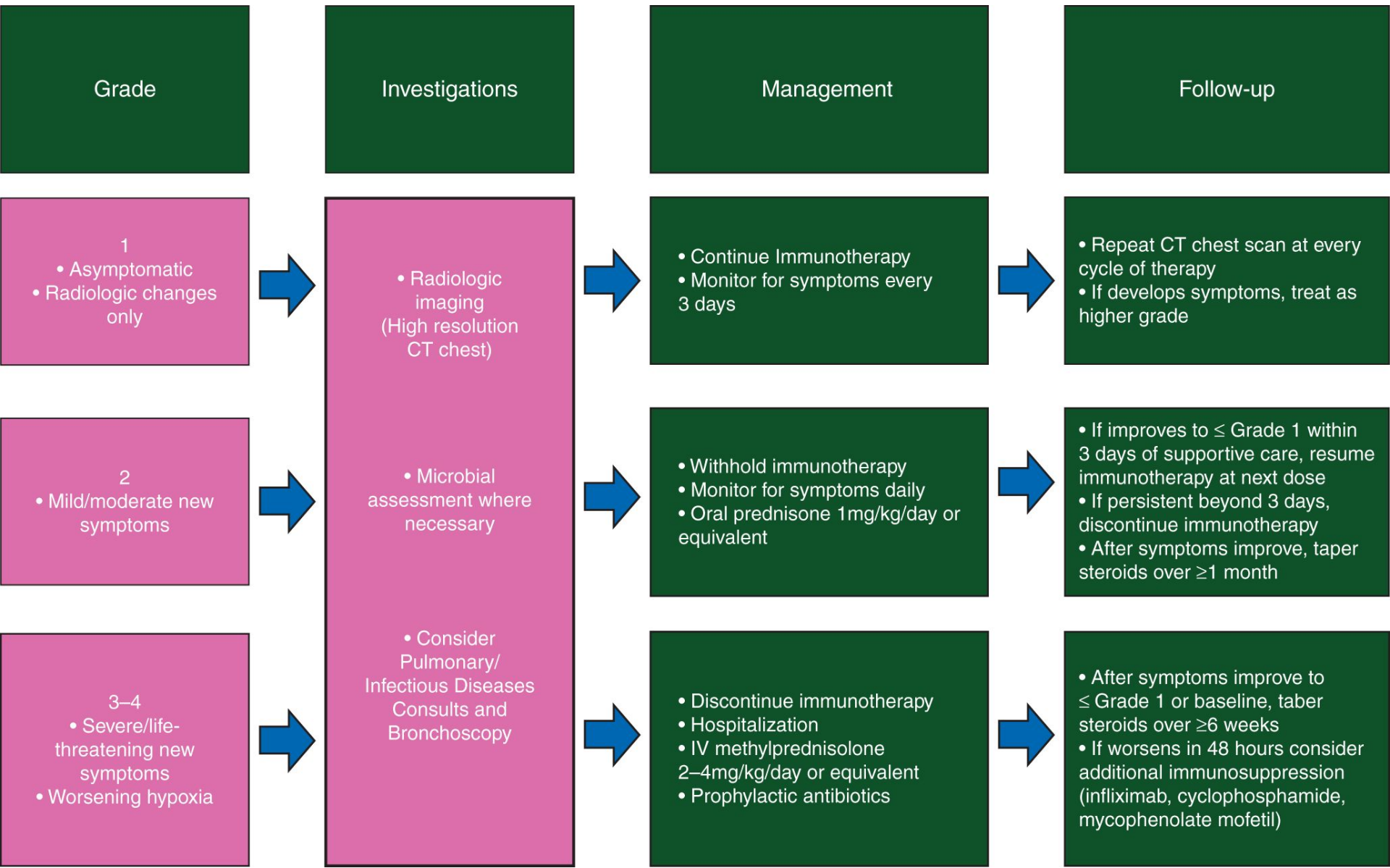
D Patient 3



Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy

N Engl J Med 2015; 373:288-290 [July 16, 2015](#) DOI: 10.1056/NEJMc1505197

- Пациент №1. Мужчина, 70 лет, принимал последовательно ниволумаб и ипилимумаб.
 - Пациент №2. Женщина, 38 лет. Принимала ниволумаб, до этого – ипилимумаб.
 - Пациент №3. Мужчина, 58 лет. Принимал ниволумаб.
- Пневмонит развился через 7.4-24.3 месяца после начала терапии. Рентгенологическая картина соответствует острой интерстициальной пневмонии-острому респираторному дистресс-синдрому для пациентов №1 и №2 и неспецифической интерстициальной пневмонии для пациента №3. Два пациента были помещены в палату интенсивной терапии, где получали антибиотики, глюкокортикоиды и инфликсимаб. Пациенту №1 потребовалась ИВЛ, его состояние улучшилось через 10 недель лечения. Пациент №2 умер через четыре недели после того, как был диагностирован пневмонит. Пациент №3 прекратил прием ниволумаба на 8 недель, в течение которых получал пероральные глюкокортикоиды. Через две недели состояние нормализовалось. Прием ниволумаба был возобновлен. Продолжительность лечения ниволумабом составила 2 года (12 курсов). В течение периода наблюдения (39 месяцев) явления пневмонита не рецидивировали.



Grade

Investigations

Management

Follow-up

1

- Asymptomatic
- Radiologic changes only

- Radiologic imaging (High resolution CT chest)

- Continue Immunotherapy
- Monitor for symptoms every 3 days

- Repeat CT chest scan at every cycle of therapy
- If develops symptoms, treat as higher grade

2

- Mild/moderate new symptoms

- Microbial assessment where necessary

- Withhold immunotherapy
- Monitor for symptoms daily
- Oral prednisone 1mg/kg/day or equivalent

- If improves to \leq Grade 1 within 3 days of supportive care, resume immunotherapy at next dose
- If persistent beyond 3 days, discontinue immunotherapy
- After symptoms improve, taper steroids over \geq 1 month

3-4

- Severe/life-threatening new symptoms
- Worsening hypoxia

- Consider Pulmonary/ Infectious Diseases Consults and Bronchoscopy

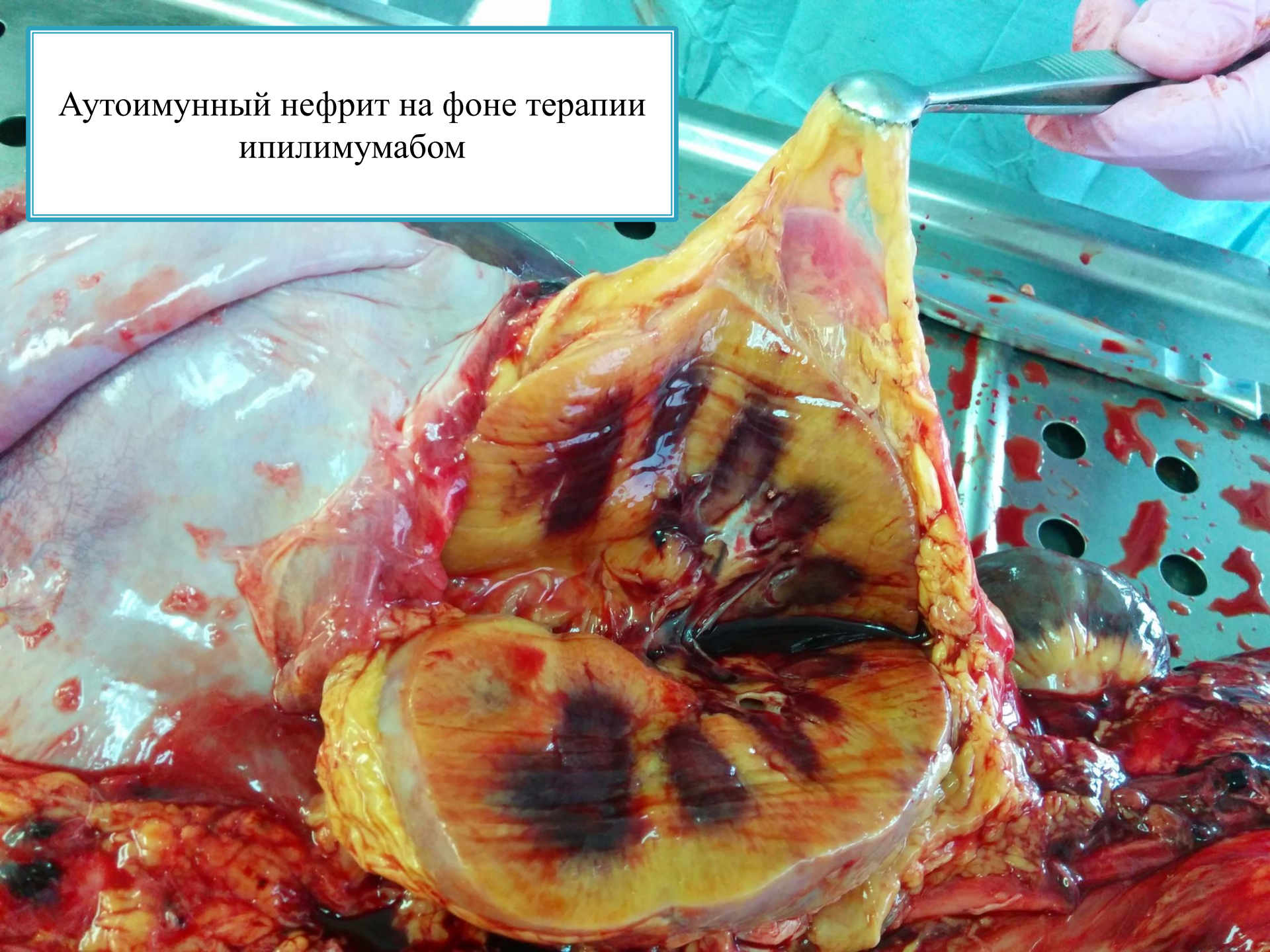
- Discontinue immunotherapy
- Hospitalization
- IV methylprednisolone 2-4mg/kg/day or equivalent
- Prophylactic antibiotics

- After symptoms improve to \leq Grade 1 or baseline, taper steroids over \geq 6 weeks
- If worsens in 48 hours consider additional immunosuppression (infliximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil)

Почечная токсичность

- По данным различных исследований осложнения со стороны почек развиваются в 9.9-29% случаев
- Наиболее частое осложнение - острый интерстициальный нефрит
- Ипилимумаб: почечная токсичность проявляется через 2-3 месяца от начала лечения. PD1: через 3-10 месяцев
- Риск развития почечной токсичности при использовании комбинации ниволумаб+ипилимумаб выше, чем при использовании этих препаратов по отдельности
- Чаще всего почечная токсичность проявляется бессимптомным повышением креатинина
- Лечение: ГКС

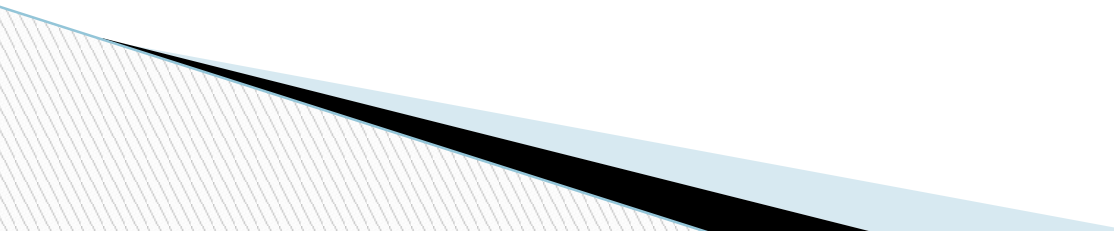
Аутоиммунный нефрит на фоне терапии
ипилимумабом



Неврологические синдромы

- Комбинация Anti-PD-1/PD-L1 и anti-CTLA-4 – миастения гравис
- Ипилимумаб – поперечный миелит, асептический менингит, синдром Гийена-Барре
- Лечение: ГКС, иммуноглобулины или плазмаферез.
- Требуется консультация невролога.

Офтальмологические осложнения

- Увеит: комбинация anti-PD-1 + anti-CTLA-4 mAb, монотерапия ниволумабом, пембролизумабом, ипилимумабом.
 - Лечение: местные ГКС, в тяжелых случаях – пероральные ГКС.
 - Требуется консультация офтальмолога.
- 

Панкреатиты

- Повышение уровня липазы было отмечено при применении всех препаратов.
- Обычно повышение уровня липазы является бессимптомным и поддается контролю без лечения.
- Развитие панкреатита возможно при применении как anti-CTLA-4, так и anti-PD-1

Прочие осложнения

- Имеются сообщения о развитии фульминантной формы сахарного диабета 1 типа при применении ингибиторов PD1. При терапии данными препаратами должен производиться регулярный контроль уровня глюкозы плазмы крови.
- При применении ингибиторов CTLA4 возможно развитие потенциально фатального миокардита. По данным исследований, данное осложнение встречается в 0,27% случаев.

Смерть

- Применение высоких доз ингибиторов CTLA-4 (10 мг/кг) связано с повышением риска связанной с лечением смерти (OR 1,80 95% confidence interval 1.25, 2.59; $P=0.002$)
- При применении ингибиторов PD1 такой связи нет

тут был список литературы

