

РЕДКИ ПРОЯВИ НА ЛЕКАРСТВЕНА ТОКСИЧНОСТ ОТ ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ



**г-р Соня Драганова,
г-р Шенай Бейхан**

Отделение по
медицинска
онкология,
Аджибадем Сити
Клиник УМБАЛ Токуга

Имуноterapiaта с чек-пойнт инхибитори (ИЧПИ) [моноклонални антитела, насочени към цитотоксичен Т-лимфоцит-свързан антиген-4 (CTLA-4) и рецептора на програмираната клетъчна смърт 1 (PD-1) и неговият лиганд 1 (PD-L1)] представлява основен пробив в лечението на раковите заболявания. ИЧПИ са лекарствена група, довела до значително подобрене в прогнозата на пациентите с малигнен меланом, негребноклетъчен карцином на бял гроб, уротелен карцином и редица други онкологични заболявания.

Настоящите имунни контролни точки, към които са разработени и включени в клиничната практика ИЧПИ са: цитотоксичният Т-лимфоцит-свързан антиген 4 (CTLA-4) със съответния инхибитор – ипилимумаб, рецептора на програмирана клетъчна смърт (PD-1) – пемролизумаб и ниволумаб, и лиганда на рецептора на програмираната клетъчна смърт (PD-L1) – атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб^[1,2]. В клинични изпитвания се проучват и други ко-стимулиращи и ко-инхибиторни рецептори като GITR, OX40, 4-1BB, LAG-3 и TIM-3, както и други представители срещу утвърдени имунни контролни точки, все още ненавлезли в клиничната практика – тремелимумаб (анти-

CTLA-4) и дупилизумаб (анти-PD-1).

Все повече пациенти се лекуват с имуноterapia, това повишава и риска от развитие на токсичност, свързана с лечението. Имуносвързаната токсичност се появява сравнително рано, в рамките на седмици до 3 месеца след започване на лечението. Въпреки това първа проява на свързаните с имунната система нежелани лекарствени реакции (исНЛР) е документирана и 1 година след прекратяване на лечението. В много случаи, особено при най-тежките форми на лекарствена токсичност, се препоръчва имуноterapiaта да бъде прекратена и да се приложат имunosупресивни или имуномодулиращи лекарства. Такива могат да са високи дози кортикостероиди, но и антагонисти на тумор некрозис фактор алфа (TNFα), микофенолат или такролимус за овладяване на настъпилите увреждания, като също трябва да се има предвид и да се планира плавното градуирано намаляване на дозите на имunosупресорите при отшумяване на симптоматиката. Според експертите в областта на имуноterapiaта, важното е да се уточни, че досега няма доказателства, че клиничният резултат на пациентите с ИЧПИ се повлиява от употребата на имуно-

супресивни средства за управление на имунната токсичност.

Поради техния уникален механизъм на действие, ИЧПИ водят до нов спектър от нежелани лекарствени събития, особено медуирани от взаимодействието на цитотоксичното активиране на CD4+/CD8+ Т-клетки. В зависимост от имунния таргет, към който е насочена терапията с чек-пойнт инхибитори, честотата на токсичност варира. Може да се засегне всеки орган или тъкан, въпреки че някои от свързаните с имунната система нежелани лекарствени реакции (исНЛР) са много по-чести, отколкото други. Най-срещаните исНЛР засягат кожата, гастроинтестиналния тракт, ендокринните органи, черния гроб и белите гробове. Други са много редки, но могат да бъдат много сериозни, дори смъртоносни, като неврологични разстройства и миокардит. С нарастване на броя на пациентите, при които се провежда имуноterapia, се променя и честотата на определени индуцирани от имуноterapia токсичности. По такъв начин някои странични ефекти на този клас медикаменти започват да се проявяват значително по-често от първоначално очакваното.

Ключови думи:

*имуноterapia,
чек-пойнт
инхибитори,
нежелани
лекарствени
реакции*

Неврологична токсичност

Честотата на неврологичните усложнения, свързани с имунотерапията, съставляват около 2-4% от всички токсичности, причинени от приложението на този вид лечение. Обикновено се проявяват през първите 6-13 седмици от началото на лечението^[3]. Могат да доведат до поява на различни заболявания на централната и периферна нервна система, като полиневропатия, парализа на лицевия нерв, миозит, миастения гравис, демиелинизираща полирадикулоневропатия, синдром на Гилен-Баре, ентерална невропатия, менингит и енцефалит^[4]. Най-чести са леките (степен 1-2) и неспецифични неврологични симптоми (напр. главоболие, замаяност и сензорно увреждане) при 6-12% от пациентите, включени в клинични изпитвания, оценяващи ИЧПИ като монотерапия или в комбинация^[5]. Честотата на усложненията от степен 3-4 варира от 0.4 до 0.2% при лечение с анти-PD-1 антителата ниволумаб и пембролизумаб, между 0.3-0.8% с анти-CTLA4-ипилиумаб и до 0.7% при комбинация на ниволумаб и ипилиумаб^[6,7]. Умерено изразените неврологични усННР често реагират на лечение с кортикостероиди, а тежките форми – на други имуномодулиращи лечения (напр. плазмафереза, интравенозен имуноглобулин)^[8]. Като цяло по-сериозните неврологични irAE от степен 3-5 се срещат при по-малко от 1% от пациентите^[9].

Усложненията, засягащи ЦНС са изключително редки, като до момента са описани най-много случаи на енцефалит и менингит, причинени от имунотерапия^[10]. Към тях могат да се добавят и други усложнения като трансверзален миелит и обратима задна левкоенцефалопатия^[11,12]. Въпреки че преки доказателства за риск от развитие на множествена

склероза (МС) не са категоризирани, клиницистите трябва да бъдат наясно и с факта, че имунотерапията може да доведе до рецидив/влошаване на симптоматиката при пациенти с анамнеза за МС. Тежка новопоявила се демиелинизация на ЦНС е довела до смъртен случай при пациент без предишна анамнеза за МС^[13].

Енцефалит се проявява при около 0.1-0.2% от пациентите, лекувани с ИЧПИ^[14]. Най-често клиничната симптоматика се представя с гърчове, по-рядко като объркване, атаксия, необичайно поведение и промени в съзнанието^[15]. При много малка част от тези пациенти при провеждане на ЯМР на мозъка се вижда хиперинтензитет на T2 без контрастно усилване, също така и дурално удебеляване и менингеално усилване. Останалите пациенти са имали нормален ЯМР на мозъка. Лумбалната пункция е била с необичайна находка при всички докладвани случаи, с отрицателна цитопатология, но често лимфоцитна плейоцитоза. Освен при един пациент, при който се наблюдава пълно или частично възстановяване след лечение с кортикостероиди^[14].

При около 0.1-0.2% от пациентите, лекувани с Ипилиумаб, са докладвани случаи на асептичен менингит. Времето на възникване е около 1 до 7 седмици след началото на имунотерапията и се проявява с оплаквания от температура, придружена често и от силно главоболие. При изследване на гръбначно-мозъчна течност (ГМТ) се потвърждава лимфоцитен менингит (с лека до висока плеоцитоза) и повишени протеини; ГМТ е стерилна и отрицателна за цитопатология при всички пациенти. При всички докладвани случаи се наблюдава отговор към лечение с кортикостероиди, с напълно възстановяване на менингеалните симптоми^[16].

Неврологични усННР, включващи периферната нервна система, са докладвани при пациенти, лекувани с анти-PD-1/PD-L1 агенти, анти-CTLA4 или при комбинираната им употреба^[6]. Повечето от тях се състоят от леки до умерени периферни невропатии, но все повече зачестяват и животозастрашаващи и фатални случаи на синдром на Guillain-Barré, некритизиращи миозити и миастенични синдроми. Тяхното ранно разпознаване е от важно значение за избор на правилен терапевтичен подход^[17].

Развитието de novo на миастения гравис се среща приблизително при 0.1-0.2% от пациентите, лекувани с ИЧПИ^[16]. Екзацербация на симптомите при вече съществуваща анамнеза за миастения гравис е докладвана при пациенти, лекувани с анти-PD1. Повечето от представените пациенти са били с остри двигателни симптоми, включващи очни и булбарни мускули, често придружени със слабост в аксиалния скелет и проксимални крайници, тежка диспнея, проявяващи се обикновено в рамките на 2-6 седмици след започване на лечение с ИЧПИ^[18,19]. Свързаната с ИЧПИ миастения гравис често е била тежка и с по-висока честота на миастенична криза от тази, наблюдавана при пациенти с миастения гравис, несвързани с ИЧПИ^[20].

Некротизиращият миозит е нововъзникваща, но недостатъчно разпозната (усННР), която се съобщава при пациенти лекуващи се с ИЧПИ, предимно с анти-PD-1 инхибитори^[21]. Клиничната картина на индуцираният от ИЧПИ миозит може да наподобява този на миастения гравис. Пациентите често се оплакват от двустранна мускулна слабост на проксималния крайник, мускулна болка, диспнея и понякога треска. Може да се среща и едностранна или двустранна птоза, офталмопареза,

както и булбарна слабост. Кожните лезии обикновено липсват. Нивата на креатин киназата, а понякога и сърдечните тропонини са повишени. Ацетилхолиновите рецептори и паранеопластичните антители обикновено са отрицателни. Мускулната биопсия може да покаже мултифокална некроза с редки Т-клетъчни инфилтрати. Препоръчва се патологично потвърждение, когато диагнозата е несигурна, тъй като това усложнение може да бъде фатално и терапевтичното поведение се различава с този при миастения гравис или миозит. С изключение на един фатален случай на миозит с некроза на диафрагмата, повечето случаи на миозитите, свързани с ИЧПИ, се лекуват успешно с кортикостероиди и имуномодулиращи средства^[22,23]. Остри или хронични периферни невропатии се срещат при по-малко от 3% от лекуваните пациенти с анти-CTLA4 и/или анти-PD-1/PD-L1 агенти. Най-честите усложнения са били леки до умерени и не са изисквали прекратяване на терапията с ChPI, или започване на специфично имуномодулиращо лечение (напр. кортикостероиди)^[24].

Поради факта че неврологичните усложнения са свързани с по-висок риск от неблагоприятен изход в сравнение с другите иНЛР, неврологична консултация се препоръчва при всички пациенти със съмнение за имуноterapia-свързана неврологична токсичност, независимо от степента. С изключение на неврологичната токсичност I степен, при всички останали случаи терапията с чекпойнт инхибитор трябва да бъде преустановена до изясняване характера на нежеланото събитие. Окончателната диагноза за неврологичен иНЛР трябва да бъде поставена след изключване на други етиопатогенетични фактори като инфекция,

първичен тумор или прогресия на онкологичното заболяване в ЦНС; по-задълбочена диагностична обработка – образни изследвания, лумбална пункция, серумни изследвания за инфекции и други причини. Но тези процедури не трябва да забавят своевременното започване на лечение със системни кортикостероиди или друго имуномодулиращо лечение, при съответни показания^[4,9].

Леките и специфични неврологични симптоми (напр. главоболие, гажене, световъртеж, обща слабост) обикновено не изискват лечение, но изискват редовно проследяване от невролог. При умерено изразени токсични прояви следва да се започне кортикостероидно лечение (0.5-1 mg/kg преднизолонов еквивалент) хслед спиране на лечението с ChPIs. Ако възстановяването не настъпи в рамките на 7-10 дни, иНЛР трябва да се разглежда като събитие от степен 3 и да се третира съответно като такова. 3-4 степен на иНЛР изискват незабавна хоспитализация (в много случаи в интензивно отделение) и започване на системна кортикостероидна терапия (1-2 mg/kg дн метилпреднизолон)^[25]. Схеми за интравенозно лечение с високи дози кортикостероиди с кратък курс могат да бъдат за предпочитане (напр. 500 mg/дн. в продължение на 3 дни, последвано от 1 mg/kg/ден преднизолонов еквивалент). В зависимост от естеството на неврологичните иРАЕ, може да се наложи включването на допълнителни лекарствени препарати към терапията (напр. антихолинестеразни инхибитори при миастения гравис, антибиотик и/или противовирусен препарат при енцефалит). При неповлияване на симптоматиката се преминава към терапия с интравенозни имуноглобулини или плазмафереза^[25,26].

Кардиотоксичност

Кардиотоксичността при имуноterapia е под 1% от всички странични ефекти. Сърдечно-съдовите иНЛР могат да протичат както като асимптоматични повишения на тропонин-I, така и като проводни нарушения и дори фулминантни миокардити^[27,28]. Засягането на сърдечно-съдовата система е по-често срещано при пациенти, които се подлагат на комбинирана имуноterapia с ипилимумаб и ниволамаб (0.27%), отколкото при монотерапия с anti-PD1/anti-PDL1 (0.06%). Освен комбинираната имуноterapia, други предразполагащи фактори са: лечение с кардиотоксични противотуморни агенти като антрациклини, друго придружаващо сърдечно заболяване – ИБС, преживян инфаркт, сърдечна недостатъчност, или причинено от приложението на други противотуморни агенти влошаване на вентрикулната функция, съпътстващи аутоимунни заболявания. Най-честите прояви на кардиотоксичност са диспнея, гръдна болка, сърдечно-съдов колапс. Сърдечните иРАЕ включват миокардит, перикардит, ИБС, аритмии и сърдечна недостатъчност с ново начало^[4,29].

Честотата на клинично проявеният миокардит, свързан с приложението на ИЧПИ, е определена като 0.09% (0.27% за комбинирана терапия) през 2016 г. според корпоративните бази данни за безопасност на Bristol-Myers Squibb^[30]. В скорошен многоцентров регистър се съобщава за нарастваща честота от 1.14%^[31]. С фатален процент от 27-46%, свързаният с ИЧПИ миокардит е най-смъртоносна форма на иНЛР^[29].

Малко се знае за предразполагащите фактори, които увеличават риска от свързания с ИЧПИ миокардит при пациенти, подложени на имуноterapia

ния^[32]. Миокардитът е по-вероятен при пациенти, получаващи комбинирана ИЧПИ свързана терапия (ипилимумаб и ниволумаб), отколкото при монотерапия и процентът на смъртност е по-висок при комбинирана терапия^[31,32]. Обикновено е пригружен със съпътстващи иНАР като миозит, миастения гравис и хепатит. Задухът е най-честият първичен симптом. Приблизително 50% от пациентите показват фракция на изтласкване на LV (LVEF) <50%. Допълнителни признаци и симптоми могат да включват ангина пекторис, периферен оток, ЕКГ аномалии (забавяне на проводимостта, камерна аритмия) и повишен (N-терминален) мозъчен натриуретичен пептид (BNP/NT-proBNP). Тежко заболяване на проводящата система (например пълен сърдечен блок) и камерна тахикардия често се наблюдават при пациенти с миокардит, свързан с ИЧПИ^[33]. Американското гружество по клинична онкология (ASCO) препоръчва базово сърдечно изследване и разширено кардиологично изследване, включително ехокардиография, рентгенова снимка на гърдния кош и сърдечни биомаркери при признаци или симптоми^[33,34]. Обикновено се развива в ранната фаза (17-34 дни след започване на имуноterapia) и може да покаже фулминантно протичане със силно влошаване на левокамерната функция, хемодинамична нестабилност и нужда от интензивно лечение. Въпреки лечението с високи дози кортикостероиди, инфликсимаб и антитимоцитен глобулин, резултатът е фатален при значителен брой докладвани случаи^[29,30].

Други прояви на кардиотоксичност могат да бъдат остър миокарден инфаркт, заболявания на перикарда, кардиомиопатии, сърдечна недостатъчност, васкулити, вкл. темпорален артериит и др.^[35]. Причината

за развитие на инфаркт могат да бъдат развитието на атеросклероза, дестабилизиране и дори руптура на вече съществуващи плаки, като страничен ефект от лечението с ИЧПИ^[36]. Развитието на перикардит е също сред често срещаните кардиотоксичности, самостоятелно или в комбинация с миокардит (перимиокардит). Симптомите на заболяванията на перикарда са неспецифични, което затруднява и диагнозата. Задухът е основният симптом при перикардно засягане и болка в областта на сърцето при отсъствие на перикарден излив. Наличието на перикарден излив, вследствие на токсичност от имуноterapia, трябва да се ограничи в диференциално-диагностичен план от този, характерен за раковите заболявания^[4,36]. Прекъсването на ИЧПИ терапията се препоръчва при всички форми на перикардит. Като начална терапия може да се приложи имуносупресивна терапия с 500–1000 mg преднизон дневно, последвана от перорален преднизон с бавно спиране. Колхицинът и нестероидните противовъзпалителни лекарства могат да бъдат полезни като допълнително лечение. В случай на стероидно-рефрактерен перикардит, микофенолат мофетил, инфликсимаб или антитимоцитен глобулин могат да бъдат приложени също, въпреки че все още няма систематични доказателства. Може да се стигне и до перикардиоцентеза в случай на сърдечна тампонада съгласно указанията^[37,38].

Ревматологична/ мускулно-скелетна токсичност

Разпознаване на ревматологични и мускулно-скелетни иНАР в онкологичната практика е предизвикателство поради широк спектър от потенциално представящи симптоми и разпро-

странението на мускулно-скелетни оплаквания в общата популация. Въпреки че недостигът на епидемиологични данни ограничава данните за истинската честота на тези иНАР, те се съобщават все по-често в лечебните заведения. Тъй като забавяната диагноза и лечение могат да доведат до дългосрочна инвалидност, а нарушенията могат да станат хронични и да изискват непрекъсната имуносупресивна/имуномодулираща терапия, важно е да се разбере типичното представяне на симптомите и препоръчаното лечение.

Един от най-често съобщаваните ревматологични иНАР е възпалителен олиго- или полиартрит, който може да доведе до бързо увреждане на ставите и може да персистира след прекратяване на имуноterapia. Артралгия е докладвана при приблизително 15% от пациентите, получаващи ИЧПИ, но честотата на възпалителен артрит, който обикновено е степен 2 или по-малко, все още не е систематично докладвана^[39]. Артритът рядко е единствената иНАР, като повечето пациенти имат засягане на други органи. Средното време за начало на симптоматиката е пет месеца след започване на имуноterapia.

Клинично са описани три фенотипа:

- 1.** Предимно реактивен артрит на големи стави, който понякога се развива заедно с конюнктивит и увеит.
- 2.** Полиартрит, наподобяващ ревматоидно-подобен артрит, засягащ малките стави на ръката (метакарпофалангеални, проксимално в интерфалангеалните стави или китката), рядко свързан с типичен ревматоиден фактор (RF) или антицитрулиниран антитела (ACPA), но потенциално ерозивни.
- 3.** Серонегатив, олиго и полиартрит,

обикновено започващ в средните/големите стави, характеризиращ се със синовит и засягане на сухожилия, със или без ставни ерозии.

Комбинираната анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапия е свързана с по-голям риск от артрит в сравнение с монотерапията, въпреки че честотата не се влияе от лекарството или вида на злокачественото заболяване. Лечението често изисква умерени дози кортикостероиди, понякога във връзка със стероид-щадящи имуномодулатори и модифициращи заболяването антиревматични лекарства, включително инхибитори на тумор некрозис фактор (TNFi), метотрексат, лефлуномид, сулфасалазин и хидроксихлорохин. Наблюдава се персистиране на възпалителен артрит до две години след прекратяване на имунотерапията, с продължаваща необходимост от имуномодулираща терапия. Освен артрита, по-рядко съобщаваните ревматологични иНЛР, разпознати в контекста на имунотерапията, включват кератоконюнктивит Сисса, със силна сухота в очите и устата и паротит; възпалителен миозит, най-често наподобяващ полимиозит, понякога водещ до рабдомиолиза; васкулити, включително гиганто-клетъчен артериит (GCA) и ревматична полимиалгия (PMR); системен лупус еритематозус (SLE) и саркоидоза^[40].

Хематологична токсичност

Въпреки че са редки, хематологични иНЛР са описани след лечение с ИЧПИ и литературата включва доклади за случаи на хемолитична анемия, аплазия на червените кръвни клетки, неутропения, тромбоцитопения, миелодисплазия и хемофилия А^[41-43]. Активните хематологични иНЛР също трябва да се разгранича-

ва от преходните промени в лабораторните стойности, които могат да възникнат по време на започване на имунен отговор.

Лимфцитоза, еозинофилия, неутрофилия и моноцитоза, наблюдавани след лечение могат да се наблюдават и обикновено не са клинично значими, въпреки че някои доклади предполагат, че може да са прогностични^[44]. Персистиращите след лечение цитопении или прогресивните цитопении трябва да бъдат оценени за автоимунни след изследване на периферна кръв, брой на ретикулоцитите и оценка за хемолиза^[45]. Причинно-следствената връзка се усложнява от факта, че злокачественото заболяване и неговите усложнения също могат да доведат до цитопения. Тъй като STCAE дефиницията за тромбоцитопения описва абсолютни нива на тромбоцитите, а не индикация за промени в броя на клетките, тя не е надежден инструмент за оценка на потенциално животозастрашаваща тромбоцитопения, индуцирана от ИЧПИ.

Пълната кръвна картина трябва да се проследява в началото на имунотерапията, на интервали по време на лечението и периодично при пациенти, които вече не получават лечение. Развитието на анемия трябва да подтикне оценката за често срещани причини като стомашно-чревно кървене, свързана със злокачественото новообразуване анемия или прогресия на заболяването, включително изследване за хемолиза. Ако източникът на анемия не може да бъде идентифициран, може да бъде показана биопсия на костен мозък, за да се изключи аплазия на червените кръвни клетки. По същия начин всеки пациент, който развива тромбоцитопения или неутропения, трябва да бъде оценен за потенциални причини,

включително с лекарства, водещи до деструкция на клетките или прогресия на заболяването; в случаите, когато очевидна причина не може да бъде идентифицирана, автоимунна причина трябва да бъдат разгледани и проучени съответно.

Бъбречна токсичност

Като цяло, бъбречните иНЛР се считат за редки, възникващи при 2% при пациенти, получили монотерапия с ИЧПИ до 5%, при тези получили комбинация ipilimumab/nivolumab^[46,47]. Повечето доклади документират изолирани случаи на интерстициален нефрит при лечение с монотерапия с анти-PD-1 и комбинирано лечение с анти-CTLA-4/PD-1^[48,49]. Досега нефритът не е бил свързан с монотерапия с анти-PD-1. Три случая на остра бъбречна недостатъчност също са докладвани по време на проучване на ниволумаб и гублетна химиотерапия с платина при NSCLC^[50]. Има също съобщения за случаи на лупусен нефрит и грануломатозен нефрит след лечение с ипилумаб и единичен случай на нефрит, описан след лечение с авелумаб^[51]. Въпреки това последните данни предполагат, че честотата на бъбречните иНЛР може да бъде недостатъчно докладвана поради често срещано нискостепенно бъбречно увреждане, засягащо 25-29% от пациентите, приемащи определени ИЧПИ. Началото на бъбречно увреждане, наблюдавано при PD-1 инхибитори, обикновено настъпва 3-10 месеца след започване на лечението, докато иНЛР при лечение с анти-CTLA-4 агенти обикновено имат по-ранно начало, след 2-3 месеца. Бъбречната токсичност от ICI обикновено е асимптоматична, въпреки че понякога се съобщават олигурия, хематурия, периферен оток^[54].

Диагнозата на бъбречно увреждане може да бъде усложнена от съпътстващи лекарства, които предхождат или се предписват по време на имунотерапевтичното лечение. Независимо от това, доказателствата за постепенно покачване на серумния креатинин трябва да предизвикат клинично подозрение. Като такъв, серумният креатинин трябва да се проследява при започване на имунотерапевтичното лечение и на интервали през целия курс на лечение. Ако креатининът остане повишен за >2-3 дни, трябва да се проследява ежеседмично (при степен 1) или на всеки 2-3 дни (при степен 2). Важно е да се изключат други причини за бъбречна дисфункция чрез активно проучване за прием на нови лекарства, корекция на дехидратацията и евентуално допълнителни изследвания като ултразвук на пикочния мехур и/или бъбреци, анализ на урината, оценка на серумните електролити или други изследвания, базирани на върху анамнезата на пациента. При съмнения за имуно-свързано бъбречно заболяване трябва да се обмисли бъбречна биопсия, за да се потвърди етиологията. Тъй като бъбречната токсичност обикновено отзвучава, лечението може да се възобнови, ако нежеланите реакции от степен 2-3 отзвучат бързо, но терапията трябва да бъде прекратена при персистиращи или повтарящи се нежелани събития от степен 2-3 или поява на токсичност от степен 4. Трябва да се обмисли консултация с нефролог за всяко персистиращо бъбречно увреждане \geq степен 3 или за повтаряща се бъбречна токсичност.

Офталмологична токсичност

Очни иНАР, предимно увеит (преден по-често, отколкото заден или панувеит), се съобщават при <1% от пациентите, провеждащи лечение с

ИЧПИ^[52]. Има съобщения и за възпадение на орбитата, еписклерит, блефарит, засягане на зрителния нерв, периферен улцерозен кератит и картина на Vogt-Коуанаги Harada с локализирано серозно отлепване на ретината^[53]. Пациентите, които провеждат лечение с ИЧПИ, трябва да бъдат посъветвани да предупреждават лекаря си за нова поява на замълено зрение, плуване, мигащи светлини, промени в цветното зрение, зачервяване на очите, фотофобия или чувствителност към светлина, зрително изкривяване и промени в зрителното поле, скотоми, чувствителни очи или болка при движение на очите, подуване на клепачите или проптоза или двойно виждане. Консултирането на пациенти е от решаващо значение, за да се гарантира, че ранните признаци и симптоми се разпознават навреме. Оплакванията от червени, болезнени, сухи или раздразнени очи или зрителни нарушения при пациент, провеждащи лечение с ИЧПИ, трябва да предупреждат клинициста за необходимостта от незабавен офталмологичен преглед за диагностика, класификация и лечение, което може да бъде трудно за онколога, тъй като различни очни патологии и степените могат да се проявят със сходни симптоми и е необходима подробна офталмологична оценка. Понякога иНАР от степен 2 или 3 на тежест могат да се проявят само с асимптоматични или леки промени в зрението, а времето за достъп до офталмология може да варира. Следователно, клиничното подозрение и незабавното насочване са от съществено значение. Започването на системно или локално лечение с кортикостероиди преди провеждане на очен преглед трябва да се избягва, освен ако системните стероиди не са показани за съпътстваща, неопталмологична

токсичност, тъй като това може да влоши очните състояния, които се дължат на инфекция (напр. херпетичен кератит/увеит) или може да прикрие точната диагноза и степента на тежест, когато пациентът е прегледан от офталмолог. Спешно насочване е категорично за всяка иНАР от степен 3 или 4, но дори пациентите с токсичност от степен 1 или 2 трябва да преминат пълна офталмологична оценка, правилно класифициране, преглед и оценка на лечението от офталмолог в рамките на няколко дни.

Заключение

Тъй като броят на пациентите, лекувани с чекпойнт инхибитори, нараства и обемът на реалните данни се увеличава, етиологията и характеристиката на свързаните с имунотерапията токсичности ще станат по-ясни, а управлението ще стане по-целенасочено и ефективно. Тъй като нежеланите реакции могат да се появят късно, дори след прекратяване на активното лечение, и има потенциал за дългосрочни хронични усложнения, постоянната бдителност и ранното разпознаване и лечение на свързаните с имунитета нежелани реакции е важно. Необходими са проспективни клинични данни, консенсусните препоръки относно диагностиката и управлението на по-редките нежелани събития свързани с лечение с имунни чекпойнт инхибитори, за да помогнат на клиницистите да осигурят навременно и ефективно управление на тази токсичност и лечение, предотвратяващо дългосрочни увреждания. ■

Книгопис:

На разположение в редакцията.