

Powikłania endokrynne immunoterapii nowotworów złośliwych

Aleksandra Król, Tomasz Gawlik, Barbara Jarząb

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

Streszczenie

Immunoterapia z użyciem przeciwciał monoklonalnych – inhibitorów punktów kontroli immunologicznej – jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną onkologii klinicznej, szansą dla wielu chorych z zaawansowaną i uogólnioną chorobą nowotworową. Aktywacja układu odpornościowego w zakresie czynności limfocytów T może równocześnie doprowadzić do reakcji autoimmunizacyjnej, niszczenia zdrowych narządów i do poważnych działań niepożądanych, w tym dotyczących układu wydzielania wewnętrznego.

W przedstawianej pracy omówiono możliwe powikłania endokrynne immunoterapii z użyciem obecnie stosowanych inhibitorów punktów kontroli immunologicznej (CTLA-4, PD-1, PD-L1/L2) z uwzględnieniem rodzaju i częstości działań niepożądanych, objawów oraz postępowania w zależności od stopnia toksyczności.

Brak właściwego rozpoznania patologii dotyczącej układu hormonalnego może w niekorzystnych okolicznościach zadecydować o ostatecznym niepowodzeniu leczenia i przesądzić o losie chorego.

Z uwagi na gwałtowny w ostatnich latach postęp w dziedzinie immunoterapii należy spodziewać się rosnącej liczby leczonych chorych. Perspektywa ta wymusza na nas, specjalistach endokrynologach, poznanie tej nowej i ważnej strategii leczenia onkologicznego.

Słowa kluczowe: immunoterapia, inhibitory punktów kontroli immunologicznej, powikłania endokrynne

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2018; 69 (6): 728–733

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Król A., Gawlik T., Jarząb B. Endocrine complications of cancer immunotherapy. Endokrynologia Polska 2018; 69 (6): 722–728, DOI: 10.5603/EP.a2018.0073)

Wstęp

Naukowcy od wielu lat starali się wykorzystać możliwości własnego układu odpornościowego pacjenta do walki z chorobami, w tym nowotworami. Dopiero jednak zastosowanie w leczeniu przeciwciał monoklonalnych, tak zwanych inhibitorów punktów kontroli immunologicznej, przyniosło przełom w immunoterapii [1, 2].

Po raz pierwszy zastosowano nowy rodzaj terapii w leczeniu czerniaka (przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4 pod nazwą ipilimumab zaaprobowane przez U.S. Food and Drug Administration [FDA] w 2011 roku), a w kolejnych latach prowadzono liczne próby z użyciem przeciwciał przeciw nowym molekułom i w leczeniu kolejnych typów nowotworów, zwłaszcza raka nerki, niedrobnokomórkowego

raka płuca, nowotworów głowy i szyi, w hematologii i wielu innych. Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, American Society of Clinical Oncology) uznało immunoterapię za największe osiągnięcie lat 2015, 2016 i 2017 w zakresie walki z chorobami nowotworowymi. Liczba toczących się badań klinicznych oraz międzynarodowych konferencji wskazuje na ogromne zainteresowanie tematem w środowisku lekarskim i wielką nadzieję z nim związaną [3].

Aktywacja układu odpornościowego, będąca sednem leczenia, może prowadzić równocześnie do licznych powikłań narządowych, w tym dotyczących układu wydzielania wewnętrznego. Objawy uboczne zależą zarówno od rodzaju leku, jak i od indywidualnej predyspozycji chorego. Ich wstępne symptomy bywają niecharakterystyczne i mogą być

przypisywane chorobie podstawowej. Znajomość możliwych powikłań endokrynnych immunoterapii jest konieczna dla bezpiecznego jej prowadzenia, a wobec rosnącej liczby leczonych chorych wiedza ta staje się niezbędna dla każdego endokrynologa.

Immunoterapia z użyciem inhibitorów punktów kontroli immunologicznej

W warunkach zdrowia organizm ludzki dysponuje mechanizmami niszczącymi obce komórki, w tym nowotworowe. Komórka nowotworowa potrafi jednak unikać nadzoru immunologicznego, między innymi na drodze blokowania komórek układu odpornościowego, stając się dla układu odpornościowego niewidoczną. Próby wykorzystania własnego układu odpornościowego w celu walki z nowotworami podejmowano od ponad 100 lat, niestety bez spektakularnego rezultatu. Dopiero dokładniejsze poznanie funkcjonowania poszczególnych graczy skomplikowanej reakcji immunologicznej pozwoliło na rozwój metod immunoterapii w jej współczesnej postaci. Musimy zdać sobie sprawę, jak mizerna jeszcze nie tak dawno była nasza wiedza na temat roli poszczególnych rodzajów komórek immunokompetentnych, ich funkcji i wzajemnych powiązań, jak również mechanizmów ucieczki komórek nowotworowych spod nadzoru immunologicznego. Zdobycie tej wiedzy otworzyło drogę do opracowania modelu rozwiązań terapeutycznych opartych o przeciwciała monoklonalne blokujące tak zwane punkty kontroli immunologicznej. Dla właściwego działania układ odpornościowy musi dysponować zarówno sprawnym mechanizmem pobudzenia, jak i równie sprawnym mechanizmem hamowania nieograniczonej ekspansji, która mogłaby okazać się większym zagrożeniem dla organizmu niż sama choroba. Identyfikacja cząsteczek będących swoistymi ogranicznikami nadmiernej reakcji immunologicznej, czyli tak zwanych punktów kontroli immunologicznej, umożliwiła opracowanie leków, które potrafią skutecznie odblokować układ odpornościowy, a tym samym zwiększyć skuteczność działania własnych mechanizmów odpornościowych chorego. To właśnie odkrycie inhibitorów punktów kontroli immunologicznej stanowi przełom we współczesnej immunoterapii [4].

Aktywacja limfocytów T powoduje zwiększenie ekspresji na ich powierzchni białek odpowiedzialnych za hamowanie nadmiernej, a więc szkodliwej dla organizmu, aktywności układu odpornościowego. Białka te nazwano punktami kontroli immunologicznej (*immune checkpoints*). Należy do nich między innymi białko CTLA-4 (*cytotoxic T cell antigen-4*) zidentyfikowane w 1987 roku. Ligandami dla CTLA-4 są – występujące na powierzchni komórek prezentujących antygen – cząsteczki CD80 i CD86. Słaba ekspresja CTLA-4 wiąże się z częstszym występowaniem chorób o podłożu autoimmunizacyjnym [5–7], w tym autoimmunizacyjnych chorób tarczycy [8, 9].

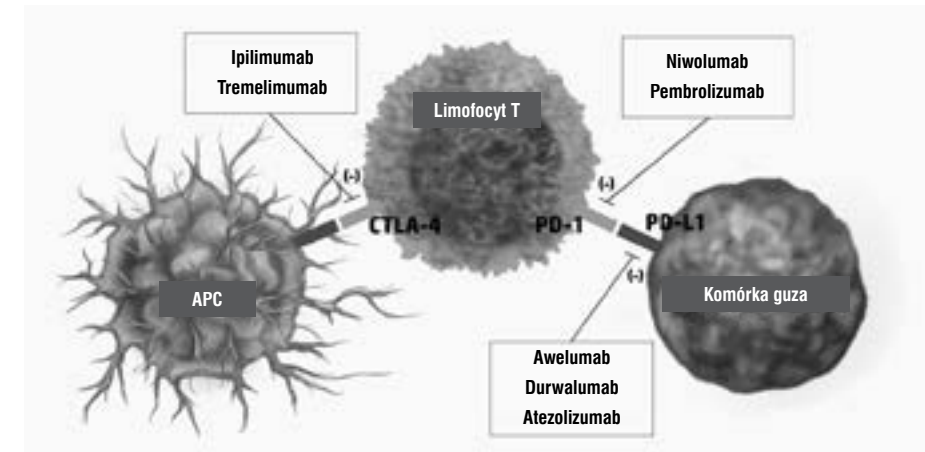
Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CTLA-4 było pierwszym lekiem z grupy inhibitorów punktów kontroli immunologicznej wprowadzonym do leczenia, zastosowano je w leczeniu rozlanego czerniaka po raz pierwszy w ramach badań klinicznych w 2007 roku [10] i pod nazwą ipilimumab zostało przez FDA zaaprobowane w 2011.

Innym białkiem powierzchniowym będącym punktem kontroli immunologicznej jest PD-1 (*programmed death receptor-1*) ulegający ekspresji w limfocytach T, limfocytach B i monocytach/makrofagach. Nadmierna aktywność limfocytów T wobec własnych tkanek jest hamowana poprzez wiązanie PD-1 z jego ligandem (PD-L1 lub PD-L2) obecnym na powierzchni komórek własnych organizmu. Obecność tego ligandu wykryto również na powierzchni komórek nowotworowych, co pozwala nowotworowi na ucieczkę przed nadzorem immunologicznym, a z drugiej strony pozwoliło na leczenie oparte o blokowanie zarówno PD-1 (np. niwolumab, pembrolizumab), jak i PD-L1 (np. atezolizumab, durwalumab). Leki będące inhibitorami obu wyżej wymienionych białek, w tym skojarzone leczenie z CTLA-4, stanowią obecnie podstawowe sposoby leczenia czerniaka, raka nerki czy niedrobnokomórkowego raka płuca (ryc. 1). Skuteczność immunoterapii z użyciem przeciwciał wobec PD-1 i PD-L1 jest związana z ekspresją właściwego białka powierzchniowego na komórce nowotworu. Ważnym czynnikiem predykcyjnym jest również liczba mutacji w komórce guza. Zasadniczo, im większa liczba mutacji, neoantygenów nowotworowych o wysokiej immunogenności, czy też obecność niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*) lub tak zwanego deficytu naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych w cząsteczce DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*), tym częstsza i dłuższa odpowiedź na leczenie [11, 12].

Trwają badania nad inhibitorami innych cząsteczek obecnych na powierzchni limfocytów m.in. TIM-3 i LAG-3, jak również nad agonistami białek kostymulujących, które w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie w immunoterapii nowotworów [13, 14].

Toksyczność narządowa immunoterapii

Uboczne niekorzystne efekty immunoterapii dotyczą potencjalnie wszystkich narządów. Jest to rodzaj toksyczności odmienny od obserwowanej po innych rodzajach leczenia przeciwnowotworowego, wiąże się specyficznie z mechanizmem zastosowanego leczenia opartego na odblokowaniu układu odpornościowego, infiltracją narządów aktywowanymi limfocytami T oraz ze specyficzną reakcją autoimmunizacyjną. Z uwagi na obecność punktów kontroli immunologicznej w całym organizmie, również niepożądane reakcje mogą dotyczyć każdego organu. Najczęstsze są w kolejności powikłania dotyczące skóry, układu pokarmowego (w tym wątroby) i endokrynologicznego, rzadziej układu



Rycina 1. Punkty kontroli immunologicznej będące celami immunoterapii. CTLA-4 – antygen 4 limfocytów T cytotoksycznych, PD-1 – receptor programowanej śmierci 1, PD-L1/L2 – ligand 1/2 receptora programowanej śmierci 1, APC – komórka prezentująca antygen

kostno-stawowego, oddechowego, sercowo-naczyniowego, nerwowego, nerek i dotyczące poszczególnych elementów gałki ocznej. Ich częstość oraz nasilenie toksyczności zależą od wielu czynników, zarówno po stronie leczenia (rodzaj zastosowanego leku, kombinacja leków), jak i pacjenta (ekspresja docelowego białka będącego punktem kontroli immunologicznej, a tym samym siła pobudzenia własnego układu odpornościowego, cechy osobnicze, stan układu odpornościowego przed rozpoczęciem leczenia, obecność chorób autoimmunizacyjnych) [15]. Trwają badania nad możliwością oceny wyjściowej pacjenta pod kątem spodziewanej toksyczności immunoterapii i znalezienia biomarkerów, które pozwolą na identyfikację zagrożonych chorych oraz wczesne wykrycie możliwych działań niepożądanych [16, 17]. Toczą się również badania dotyczące związku między nasileniem działań ubocznych immunoterapii a paleniem tytoniu czy dietą, a ściślej składem flory bakteryjnej jelit (*gut microbiome*) [18, 19].

Jak wspomniano, powikłania immunoterapii mogą dotyczyć każdego narządu, występują z różną częstością w zależności od stosowanego schematu leczenia i pojawiają się w różnym czasie od rozpoczęcia immunoterapii. Toksyczność działań ubocznych (oceniana w ogólnie przyjętej skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), która będzie omówiona niżej) ma decydujący wpływ na postępowanie z pacjentem, w tym kontynuowanie immunoterapii [20–23].

Najczęstsze powikłania immunoterapii – powikłania skórne, pod postacią świądu, osutki, bielactwa, reakcji fotouczulenia, łysienie i inne – występują najwcześniej (od 2.–3. tygodnia od rozpoczęcia leczenia), doświadczają ich ponad 50% leczonych chorych, częściej po inhibitorach CTLA-4. Najczęściej są łagodne, ustępują po zastosowaniu leków antyhistaminowych lub kortykosteroidów i nie wymagają przerwania leczenia przeciwnowotworowego.

Powikłania ze strony układu pokarmowego (biegunka, bóle brzucha, wymioty, endoskopowo stwierdzone zapalenie śluzówki jelita) są częste i o różnym nasileniu, zdecydowanie częstsze w trakcie terapii kombinowanej (anty-CTLA-4 w połączeniu z anty-PD-1), mogą sięgać wówczas 45% leczonych. W przypadku nasilonych objawów lub rozpoznania *colitis* powikłanie to wymaga przerwania immunoterapii, stosowania glikokortykosteroidów dożylnie, czasem dodatkowo leków immunosupresyjnych. Powikłania ze strony układu pokarmowego są zdecydowanie rzadsze przy stosowaniu nowszych inhibitorów anty-PD-L1 (np. dla durwalumabu oceniane na 2%) [24–26].

Powikłania wątrobowe powinny być monitorowane w trakcie każdego cyklu immunoterapii, jako że są częste i w początkowym okresie bezobjawowe, oznaczenie transaminaz jest wystarczające. Powikłania te dotyczą 5–10% pacjentów poddanych monoterapii i około 25–30% w trakcie terapii kombinowanej.

Na kolejnym miejscu pod względem toksyczności immunoterapii znajdują się powikłania endokrynne, którym poświęcony jest osobny rozdział. Częstość ogólna tych powikłań oceniana jest na około 10%, istnieje jednak znaczna różnica w częstości w zależności od stosowanego leku oraz rodzaju zajętego narządu. Ogólną cechą powikłań dotyczących układu wydzielania wewnętrznego jest ich niecharakterystyczny początek, skryty przebieg, aż do ciężkiego stopnia powikłań, często długi okres ustępowania, a nawet stałe upośledzenie czynności zajętego narządu, wymagające substytucji hormonalnej.

Powikłania dotyczące układu kostno-mięśniowego czy reumatologiczne opisano u 2–12% leczonych, najczęściej pod postacią zapalenia naczyń (*vasculitis*), stawów lub mięśni (*inflammatory arthritis*, *inflammatory myositis*) są zwykle łagodne i dobrze odpowiadają na leczenie glikokortykosteroidami.

Mniej częste od powyższych są powikłania płucne (w tym zapalenia śródmiąższowe), powikłania nerkowe, często manifestujące się jedynie nieprawidłowym GFR, neurologiczne (poniżej 1% chorych) pod postacią polineuropatii, zapalenia nerwu wzrokowego, zespołu Guillaina-Barrègo, miastenii czy aseptycznego zapalenia opon mózgowych. Zdecydowanie rzadkie są objawy niepożądane ze strony serca (głównie zaburzenia rytmu o przebiegu klinicznym podobnym do zapalenia mięśnia sercowego czy kardiomiopatii), trzustki i struktur gałki ocznej (*keratitis, uveitis, conjunctivitis, episcleritis*).

Pojawienie się objawów ubocznych immunoterapii, jeśli tylko ich nasilenie nie wymaga przerwania leczenia, może wręcz stanowić o większej skuteczności stosowanego leczenia, o czym przekonują dotychczasowe obserwacje; trwają badania prospektywne nad związkiem wystąpienia objawów ubocznych a efektem leczenia [20–23, 27].

Wpływ immunoterapii na układ hormonalny

Endokrynne objawy uboczne immunoterapii są częste i pojawiają się zwykle w okresie 7–20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Immunoterapia z zastosowaniem monoterapii anty-CTLA-4 lub terapii łączonej z użyciem tego przeciwciała może prowadzić do zaburzeń czynności przysadki w przebiegu jej zapalenia, podczas gdy stosowanie leczenia anty-PD-1 i anty-PD-L1/L2 częściej prowadzi do zaburzeń funkcji tarczycy, przede wszystkim jej niedoczynności. Każdy narząd wydzielania wewnętrznego może być dotknięty działaniem niepożądanym, w tym tak kluczowe dla stanu pacjenta jak kora nadnerczy, zarówno w mechanizmie wtórnej, jak i pierwotnej niewydolności, zagrażającej życiu chorego. Wśród rzadziej występujących powikłań wymienia się zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią cukrzycy typu 1 czy niedoczynności przytarczyc [28].

Ważną cechą powikłań endokrynnych jest ich niecharakterystyczny początek, który może być wiązany z chorobą podstawową. Należy pamiętać, iż w odróżnieniu od sytuacji, z którymi w swojej codziennej praktyce spotyka się endokrynolog, nie mamy do czynienia z pacjentem dotychczas zdrowym, u którego objawy pojawiają się nagle. Pierwsze symptomy dysfunkcji hormonalnej pod postacią zmęczenia, osłabienia, braku apetytu, zmiany masy ciała mogą więc zostać powiązane z chorobą nowotworową trwającą od dłuższego czasu [28, 29]. Objawów zaburzeń hormonalnych należy więc poszukiwać aktywnie, przede wszystkim przeprowadzać dokładny wywiad z chorym podczas każdego kolejnego podania leku i zlecać badania biochemiczne w razie wskazań.

Jak wzmiankowano wyżej, nasilenie działań niepożądanych każdego rodzaju leczenia przeciwnowotworowego oceniane jest w skali 1–5 CTCAE aktualna wersja 5.0 z listopada 2017). Stopień pierwszy oznacza bezobjawowe

odchylenia w badaniach, stopień drugi objawy umiarkowane, trzeci – ciężkie, najczęściej z konieczną hospitalizacją, czwarty – objawy zagrażające życiu chorego, stopniem piątym oznaczono zgon pacjenta wywołany toksycznością leczenia. Endokrynne objawy uboczne najczęściej mieszczą się w skali ciężkości 1–2 i nie wymagają definitywnego przerwania leczenia. Jednak wielu chorych doświadcza cięższych działań niepożądanych, zwłaszcza w sytuacji opóźnionego ich rozpoznania, co skutkuje koniecznością przerwania leczenia przeciwnowotworowego, stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów, a nawet może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia chorego (1–2% chorych) [28].

Powikłania przysadkowe

Dysfunkcja przysadki jako powikłanie immunoterapii opisywana jest przede wszystkim w trakcie stosowania przeciwciała anty-CTLA-4 (ipilimumab) lub terapii kombinowanych z jego udziałem, z częstością 1,5–17% leczonych, częściej u mężczyzn i u osób starszych. Objawy pojawiają się najczęściej po około dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia i mogą wynikać z tak zwanego efektu masy, spowodowanego powiększeniem przysadki (ból głowy, zaburzenia widzenia) lub z niedoborów hormonalnych (osłabienie, zmęczenie, brak apetytu). Objawy miejscowe wymagają różnicowania z przerzutami do mózgowia i zapaleniem opon mózgowych (tzw. aseptyczne zapalenie opon) [30, 31].

U większości pacjentów pojawia się charakterystyczny obraz w badaniu MR pod postacią powiększenia gruczołu, wynikającego z nacieczenia komórkami immunokompetentnymi [32, 33]. Wskaźniki biochemiczne wykazują typową niewydolność przedniego płata przysadki w zakresie wszystkich osi, rzadziej niedobór hormonu wzrostu czy prolaktyny. Nie stwierdzono przypadków niewydolności tylnego płata przysadki. Każda toksyczność powyżej stopnia 2 (w tym przypadku oznacza to każdy przypadek z objawami miejscowymi oraz każdy przypadek z objawową dysfunkcją hormonalną) wymaga przerwania immunoterapii. W przypadku dolegliwości wynikających z efektu masy, a szczególnie zaburzeń widzenia, wymagana jest pilna interwencja pod postacią dożylnego zastosowania glikokortykosteroidów (np. hydrokortyzon 50–100 mg 3–4 razy dziennie lub metyloprednizolon w dawce równoważnej), a w przypadku toksyczności w stopniu umiarkowanym zastosowanie glikokortykoidów doustnie (np. hydrokortyzon 20–30 mg/d. w dawkach podzielonych lub prednizon czy prednizolon w dawkach równoważnych). Substytucję innymi hormonami, których niedobór stwierdzono na podstawie oznaczeń biochemicznych, stosuje się typowo, jak w niedoczynności przysadki. Dla niedoczynności przysadki będącej powikłaniem immunoterapii charakterystyczne jest długotrwałe utrzymywanie się dysfunkcji hormonalnej, mimo zaprzestania stosowania immunoterapii i mimo poprawy w obrazie

MR. Dotyczy to zwłaszcza niewydolności kory nadnerczy, w drugiej kolejności niedoczynności tarczycy i gonad. Oznacza to konieczność przewlekłego leczenia substytucyjnego.

Niedoczynność przysadki jako powikłanie występuje sporadycznie w trakcie leczenia anty-PD-1 czy anty-PD-L1 u mniej niż 1% chorych, w tym na przykład w przypadku durwalumabu < 0,1%. Oznacza to, że o powikłaniach ze strony przysadki należy pamiętać przede wszystkim u chorych leczonych ipilimumabem w monoterapii lub w terapii kombinowanej [28, 30, 31, 34].

Wpływ immunoterapii na funkcję tarczycy

Zaburzenia funkcji tarczycy, głównie pod postacią jej pierwotnej niedoczynności, występują często (> 10% leczonych) po stosowaniu inhibitorów PD-1 i PD-L1/L2 (niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durwalumab). W przypadku anty-CTLA-4, w zależności od dawki leku, obserwowano zaburzenia tarczycowe odpowiednio u 1–5% chorych przy dawce standardowej lub do 10% chorych przy dawce ipilimumabu 10 mg/kg. Terapia łączona (np. ipilimumab + niwolumab) wiąże się ze wzrostem ryzyka powyżej 20% leczonych. Należy pamiętać o występowaniu dodatkowo wtórnej niedoczynności tarczycy w przebiegu zapalenia przysadki, o czym wspomniano powyżej.

Możliwe niepożądane reakcje ze strony tarczycy obejmują niedoczynność trwałą i przejściową, nadczynność w przebiegu zapalenia (*painless thyroiditis*), ujawnienie choroby Gravesa, w tym przełom tarczycowy czy orbitopatię. U większości chorych z powikłaniami tarczycowymi stwierdza się podwyższone stężenia przeciwciał przeciw-tarczycowych (anty-TPO lub anty-Tg). Nie ma jak dotąd przekonujących dowodów na to, czy chorzy z wyjściowo podwyższonymi przeciwciałami są bardziej narażeni na ryzyko zaburzeń funkcji tarczycy lub ich dłuższe utrzymywanie się.

Czas od rozpoczęcia leczenia do pojawienia się objawów ze strony tarczycy jest różnie długi, od kilku dni do ponad roku, z medianą około trzy miesiące, objawy występują częściej u kobiet, większość przypadków nie przekracza drugiego stopnia toksyczności i nie wymaga przerwania immunoterapii.

Decydując o leczeniu powikłań tarczycowych, należy kierować się oznaczeniami hormonów oraz objawami dysfunkcji. W przypadku bezobjawowego niewielkiego wzrostu TSH (< 10 μ U/ml) nie ma konieczności włączenia substytucji ani tym bardziej przerywania immunoterapii, należy monitorować chorego przed każdym kolejnym cyklem leczenia. Nadczynność tarczycy wymaga różnicowania między zapaleniem a chorobą Gravesa, zalecane jest wykonanie oznaczenia przeciwciał, w tym przeciw receptorowi TSH, scyntygrafii tarczycy z oceną jodochwytności oraz włączenie leczenia w zależności od rozpoznania (glikokortykosteroidy, beta-adrenolityki, rzadziej tyreostatyki).

Należy pamiętać o możliwości wtórnych zaburzeń związanych z niedomogą przysadki i w każdym przypadku obniżonego stężenia TSH i niskich stężeń wolnych hormonów zlecić dodatkowo diagnostykę osi nadnerczowej.

Pierwotne zaburzenia czynności tarczycy mają często charakter przejściowy, co wymaga monitorowania chorego nie tylko w trakcie stosowanej immunoterapii, ale i po jej zakończeniu lub zmianie leku [28, 35, 36].

Upośledzenie funkcji nadnerczy jako skutek immunoterapii

Jak wspomniano powyżej niewydolność nadnerczy może być pierwszą manifestacją niewydolności przysadki w przebiegu immunoterapii. Jej częstość jest porównywalna z samym zapaleniem przysadki, jako że występuje w ponad 75% chorych dotkniętych zaburzeniami przysadkowymi. W trakcie immunoterapii może pojawić się również pierwotna niewydolność kory nadnerczy, jest jednak znacznie rzadsza (do 2% leczonych, w większości badań poniżej 1%). Pierwszym zwiastunem rozwijającej się niedoczynności nadnerczy jest często bezobjawowa hiponatremia, należy więc zwracać szczególną uwagę na stężenia elektrolitów u leczonych chorych. U większości pacjentów pojawienie się powikłania ze strony kory nadnerczy oznacza przerwanie immunoterapii, jako że u większości leczonych występuje toksyczność 3. stopnia, wymagająca hospitalizacji. W części przypadków opisywano również powiększenie nadnerczy w badaniach obrazowych spełniające radiologiczne kryteria *adrenalitys*. Leczenie powikłania nie różni się od typowej substytucji w przypadku innych rodzajów pierwotnej niewydolności kory nadnerczy, należy pamiętać o uzupełnieniu mineralokortykosteroidów [28, 36].

Inne rzadsze powikłania endokrynne

Cukrzyca jest rzadkim powikłaniem immunoterapii. Występuje z częstością poniżej 1% leczonych, głównie u chorych stosujących przeciwciała anty-PD-1 (np. niwolumab – 0,9%, pembrolizumab – 0,2%, awelumab – 0,1%), w większości o stopniu toksyczności 3. z glikemią powyżej 250 mg%, wymaga wówczas przerwania immunoterapii i leczenia insuliną, jak w cukrzycy typu 1.

Pojedyncze opisy przypadków dotyczą innych możliwych działań ubocznych immunoterapii, na przykład ostrej hipokalcemii w przebiegu niedoczynności przytarczyc w trakcie terapii łączonej (ipilimumab + niwolumab) [37–39].

Współpraca endokrynologa z onkologiem

Leczenie z użyciem inhibitorów punktów kontroli immunologicznej jest prowadzone przez wyspecjalizowane centra onkologiczne, obecnie w Polsce przez około 20 ośrodków. Chorymi zajmują się specjaliści onkolodzy kliniczni i to na

nich ciąży główna odpowiedzialność za właściwą kwalifikację chorych i ich bezpieczne leczenie, w tym za wczesne i trafne rozpoznanie działań ubocznych. Programy lekowe zawierają wskazania do stosowania przesiewowych badań biochemicznych, w tym z zakresu endokrynologii, obejmujące najczęściej spodziewane powikłania. Jak wspomniano powyżej, część niepożądanych działań ubocznych mieści się w stopniu toksyczności 1.–2. i często nie wymaga przerwania leczenia. Często też prowadzący chorego onkolog sam wdraża właściwe leczenie, tak jest na przykład w przypadku łagodnej pierwotnej niedoczynności tarczycy. W ośrodkach dysponujących możliwością konsultacji specjalistycznych pacjentem może zajmować się wielospecjalistyczny zespół, co z pewnością stanowi ogromne wsparcie dla onkologa klinicznego, zwłaszcza w przypadkach trudniejszych, wymagających pogłębionej wiedzy z zakresu konkretnej specjalności. Pacjent z pełnoobjawową niedoczynnością przysadki czy pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy z pewnością wymaga specjalistycznej pomocy endokrynologa. O przerwaniu immunoterapii decyduje prowadzący onkolog, jednak opinia endokrynologa jest znacząca.

Jak wspomniano, wiele niepożądanych działań ubocznych z zakresu endokrynologii ma charakter trwały, co oznacza, że mimo zakończenia, przerwania czy zmiany leczenia przeciwnowotworowego, chorzy będą podlegali leczeniu substytucyjnemu pod kontrolą specjalisty endokrynologa w miejscu zamieszkania.

Podsumowanie

Należy mieć nadzieję, że postęp w immunoterapii doprowadzi do powstania leków mających mniej istotnych działań ubocznych. Tymczasem jednak stosowanie terapii łączonych oraz coraz szersze włączanie immunoterapii w kolejnych rodzajach nowotworów sprawia, iż liczba leczonych chorych gwałtownie wzrasta. W najbliższym czasie zarówno onkolodzy, jak i endokrynolodzy będą musieli zmierzyć się z wieloma przypadkami powikłań endokrynnych immunoterapii. Ważne jest, żeby specjaliści obu dyscyplin potrafili połączyć wysiłki i wspólnie prowadzić leczenie z korzyścią dla chorych.

Większości endokrynologów temat immunoterapii nowotworów złośliwych może wydawać się dziś odległy, tymczasem immunoterapia wraz ze swoimi korzyściami i zagrożeniami stoi u drzwi, a to wymaga od nas właściwego przygotowania.

Piśmiennictwo

- Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016; 14: 73, doi: 10.1186/s12916-016-0623-5, indexed in Pubmed: 27151159.
- Joshi M, Pal SK, Drabick JJ. Novel approaches in cancer immunotherapy – a light at the end of the tunnel. *Discov Med.* 2016; 21(118): 479–487, doi: 10.18356/d63d67dc-en, indexed in Pubmed: 27448784.
- Heymach J, Krilov L, Alberg A, et al. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2018; 36(10): 1020–1044, doi: 10.1200/JCO.2017.77.0446, indexed in Pubmed: 29380678.
- Li X, Shao C, Shi Y, et al. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Hematol Oncol.* 2018; 11(31): 1–26, doi: 10.1186/s13045-018-0578-4.
- Wang Ke, Zhu Q, Lu Y, et al. CTLA-4 +49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017; 21(4): 222–227, doi: 10.1089/gtmb.2016.0335, indexed in Pubmed: 28384040.
- Chen Z, Fei M, Fu Da, et al. Association between cytotoxic T lymphocyte antigen-4 polymorphism and type 1 diabetes: a meta-analysis. *Gene.* 2013; 516(2): 263–270, doi: 10.1016/j.gene.2012.12.030, indexed in Pubmed: 23261825.
- Houcken J, Degenhart C, Bender K, et al. PTPN22 and CTLA-4 Polymorphisms Are Associated With Polyglandular Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(5): 1977–1984, doi: 10.1210/jc.2017-02577.
- Tokić S, Štefanić M, Karner I, et al. Altered expression of CTLA-4, CD28, VDR, and CD45 mRNA in T cells of patients with Hashimoto's thyroiditis – a pilot study. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(3): 274–282, doi: 10.5603/EP.2017.0020, indexed in Pubmed: 28660994.
- Gu Lq, Zhu W, Zhao Sx, et al. Clinical associations of the genetic variants of CTLA-4, Tg, TSHR, PTPN22, PTPN12 and FCRL3 in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(2): 248–255, doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03617.x, indexed in Pubmed: 19438904.
- Cranmer LD, Hersh E. The role of the CTLA4 blockade in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Invest.* 2007; 25(7): 613–631, doi: 10.1080/07357900701522315, indexed in Pubmed: 18027152.
- Dudnik E, Peled N, Nechushtan H, et al. Israel Lung Cancer Group. BRAF Mutant Lung Cancer: Programmed Death Ligand 1 Expression, Tumor Mutational Burden, Microsatellite Instability Status, and Response to Immune Check-Point Inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2018; 13(8): 1128–1137, doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.024, indexed in Pubmed: 29723688.
- Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, et al. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1758835918763493, doi: 10.1177/1758835918763493, indexed in Pubmed: 29662547.
- Du W, Yang M, Turner A, et al. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): 645, doi: 10.3390/ijms18030645, indexed in Pubmed: 28300768.
- Imai Y, Hasegawa K, Matsushita H, et al. Expression of multiple immune checkpoint molecules on T cells in malignant ascites from epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett.* 2018; 15(5): 6457–6468, doi: 10.3892/ol.2018.8101, indexed in Pubmed: 29616115.
- June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med.* 2017; 23(5): 540–547, doi: 10.1038/nm.4321, indexed in Pubmed: 28475571.
- Valpione S, Pasquali S, Campana LG, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 94, doi: 10.1186/s12967-018-1467-x, indexed in Pubmed: 29642948.
- Anderson R, Rapoport BL. Immune Dysregulation in Cancer Patients Undergoing Immune Checkpoint Inhibitor Treatment and Potential Predictive Strategies for Future Clinical Practice. *Front Oncol.* 2018; 8: 80, doi: 10.3389/fonc.2018.00080, indexed in Pubmed: 29623257.
- Calles A, Liao X, Sholl LM, et al. Expression of PD-1 and Its Ligands, PD-L1 and PD-L2, in Smokers and Never Smokers with KRAS-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(12): 1726–1735, doi: 10.1097/JTO.0000000000000687, indexed in Pubmed: 26473645.
- Humphries A, Daud A. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14(9): 2178–2182, doi: 10.1080/21645515.2018.1442970, indexed in Pubmed: 29494275.
- Rapport BL, van Eeden R, Sibaud V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer.* 2017; 25(10): 3017–3030, doi: 10.1007/s00520-017-3802-9, indexed in Pubmed: 28707167.
- Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, et al. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 1–11, doi: 10.1177/1758835918764628, indexed in Pubmed: 29623110.
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer.* 2016; 54: 139–148, doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016, indexed in Pubmed: 26765102.
- Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2015; 33(28): 3193–3198, doi: 10.1200/JCO.2015.60.8448, indexed in Pubmed: 26282644.
- Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(26): 3119–3125, doi: 10.1200/JCO.2016.67.9761, indexed in Pubmed: 27269937.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: 10.1056/NEJMoa1709937, indexed in Pubmed: 28885881.
- Johnston RL, Lutzky J, Chodhry A, et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 antibody-induced colitis and its management with infliximab. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(11): 2538–2540, doi: 10.1007/s10620-008-0641-z, indexed in Pubmed: 19104936.
- Kim Hln, Kim M, Lee SH, et al. Development of thyroid dysfunction is associated with clinical response to PD-1 blockade treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology.* 2017; 7(1), doi: 10.1080/2162402X.2017.1375642, indexed in Pubmed: 29296533.
- Cukier P, Santini FC, Scaranti M, et al. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(12): T331–T347, doi: 10.1530/ERC-17-0358, indexed in Pubmed: 29025857.
- Stangierski A, Ruchała M, Krauze T, et al. Treatment of severe thyroid function disorders and changes in body composition. *Endokrynol Pol.* 2016; 67(4): 359–366, doi: 10.5603/EP.a2016.0025, indexed in Pubmed: 26884294.
- Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): 4078–4085, doi: 10.1210/jc.2014-2306, indexed in Pubmed: 25078147.
- Albarell F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015; 172(2): 195–204, doi: 10.1530/EJE-14-0845, indexed in Pubmed: 25416723.
- Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, et al. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197(6): W992–W1000, doi: 10.2214/AJR.10.6198, indexed in Pubmed: 22109345.
- Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, et al. Radiographic Profiling of Immune-Related Adverse Events in Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(10): 1185–1192, doi: 10.1158/2326-6066.CCR-15-0102, indexed in Pubmed: 26100356.
- Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2017; 28(Suppl 4): iv119–iv142, doi: 10.1093/annonc/mdx225.
- Corsello S, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine Side Effects Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4): 1361–1375, doi: 10.1210/jc.2012-4075.
- González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D. Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune Checkpoint Inhibitors: Review and Management of Endocrine Adverse Events. *Oncologist.* 2016; 21(7): 804–816, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0509, indexed in Pubmed: 27306911.
- Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 320–330, doi: 10.1056/NEJMoa1412082, indexed in Pubmed: 25399552.
- Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *JAMA.* 2016; 315(15): 1600–1609, doi: 10.1001/jama.2016.4059, indexed in Pubmed: 27092830.
- Win MA, Thein KZ, Qdaisat A, et al. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(7): 1039.e5–1039.e7, doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.048, indexed in Pubmed: 28363614.