

# **Gastrointestinální toxicita imunoterapie**

**MUDr. Jan Špaček Ph.D.**

**Onkologická klinika 1. LF UK a VFN**



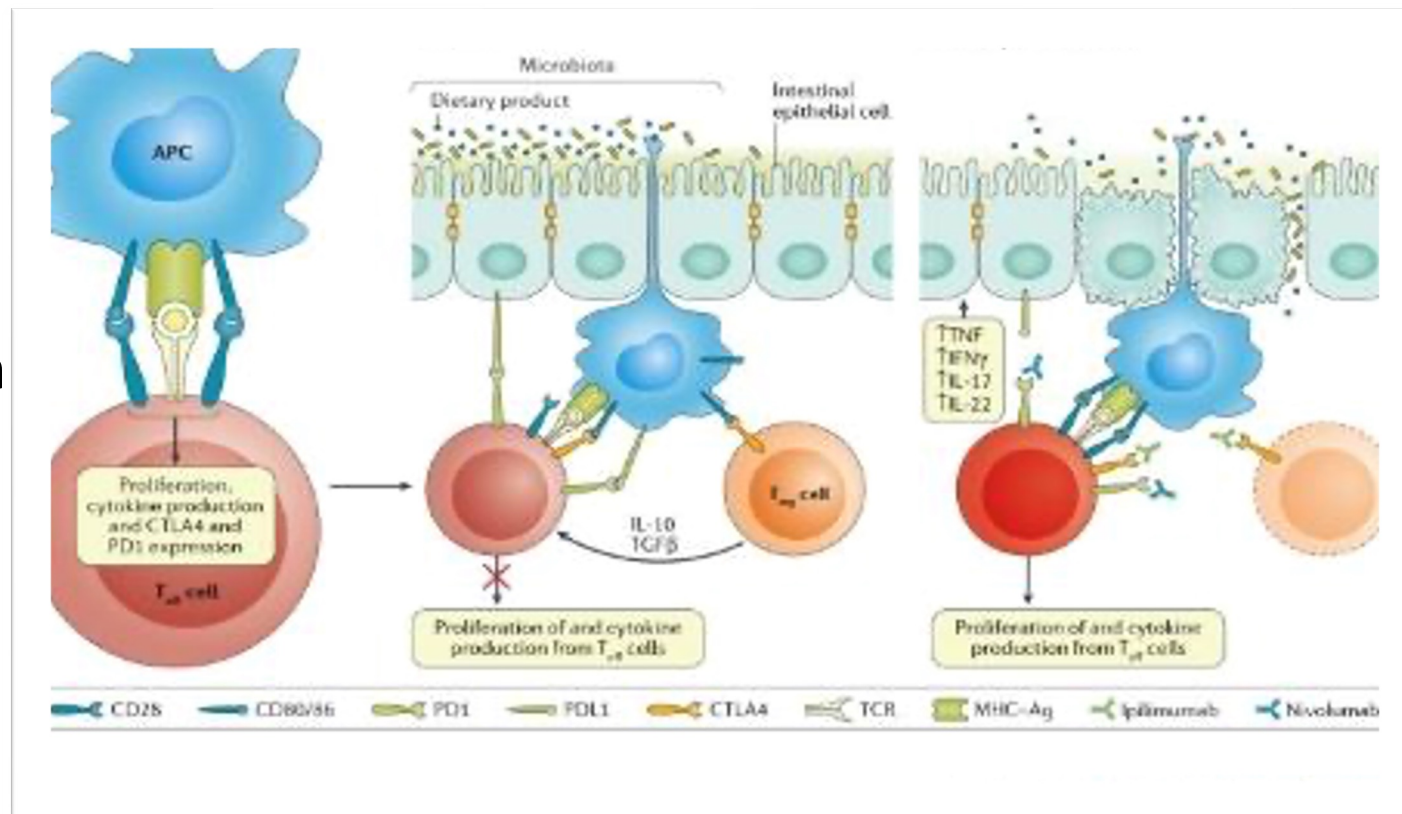
# **Gastrointestinální toxicita imunoterapie**

# Gastrointestinální toxicita imunoterapie

- imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) ovlivňující gastrointestinální systém (GIT) jsou **poměrně frekventované**
- mezi nejčastěji irAEs patří zejména **průjemy** doprovázející autoimunitní zánět střevní sliznice
- incidence **autoimunitní enterokolitidy (1 - 40 %)** závisí na druhu ICI (checkpoint inhibitoru) a zda jde o monoterapii anti PD-1/L1 či kombinovanou imunoterapii anti PD-1/L1 + anti CTLA-4
- **(30.2%–35.4% při CTLA-4 inhibitech a 12.1%–13.7% při terapii PD-1/PD-L1 inhibitory)**
- GI toxicita je jednou z nejčastějších a patří k nejzávažnějším irAEs ( $G \geq 3$ ) spojeným s anti CTLA-4 terapií

# Patofyziologie

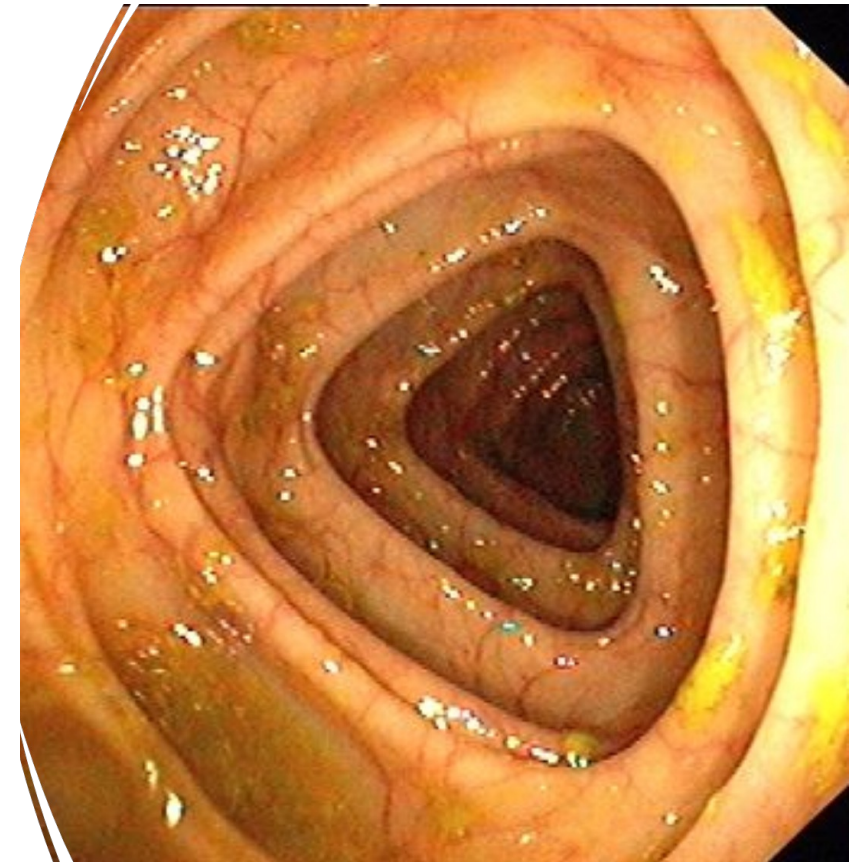
- Endoskopický a histologický obraz autoimunitních střevních zánětů a idiopatických střevních zánětů je do jisté míry totožný.



- **Rozdíl je zejména v bohatších infiltracích polymorfonukleárních granulocytů ve sliznici střeva u pacientů na imunoterapii**, oproti většímu zastoupení lymfocytů ve střevě pacientů s chronickým idiopatickým střevním zánětem

# Epidemiologie

- přibližně u 1/3 pacientů na imunoterapii se objeví irAE gastrointestinálního traktu:
  - aftózní vředy
  - ezofagitida
  - gastritida
  - enterokolitida (obvykle se projevuje jako průjem)
- incidence průjmu 3. až 4. stupně je vyšší při terapii anti CTLA-4 protilátkou (jako je ipilimumab), ve srovnání s léčbou anti PD-1/PD-L1 protilátkou (nivolumab nebo pembrolizumab)
- gastrointestinální toxicita související s checkpoint inhibitory, závisí v případě anti CTLA-4 protilátek na dávce, zatímco v případě anti PD-1/PD-L1 protilátek tomu tak není



# Rizikové faktory

- **STŘEVNÍ MIKROBIOM**

- u nemocných léčených ipilimumabem pro diseminovaný maligní melanom byla ve skupině nemocných s mikrobiomem s vyšším obsahem *Bacteroidetes* phylum (*Bacteroidaceas*, *Rikenallaceae* a *Barnesiellaceae*) doložena nižší pravděpodobnost rozvoje autoimunitní kolitidy v porovnání se „slabším“ mikrobiomem

- **AUTOIMUNITNÍ CHOROBY**

- pacienti s anamnézou autoimunitních onemocnění jsou po dobu terapie ICI ohroženi zhoršením svého autoimunitního onemocnění
- riziko irAE se také zvyšuje při kombinované terapii

- **Další rizikové faktory**

- byla prokázána souvislost mezi použitím nesteroidních antirevmatik a zvýšeným rizikem rozvoje enterokolitidy vyvolané ipilimumabem
- u pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou je k dispozici jen málo údajů o riziku vzniku autoimunitní enterokolitidy indukované protinádorovou imunoterapií



# Klinický obraz

- nejčastějším klinickým korelátem GIT toxicity imunoterapie je **průjem**, jehož patologickoanatomickým podkladem je **autoimunitní enterokolitida** (*dalšími symptomy mohou být: bolest břicha, krvácení z konečníku, přítomnost hlenu ve stolici*)
- přítomnost enterokolitidy zvyšuje riziko dalších komplikací, včetně vzniku **ileu, střevní distenze, toxického megakolon, perforace střeva** až klinické smrti pacienta
- **Grade 1**: mírný průběh, **1-3 stolic** denně nad standardní počet stolic daného pacienta
- **Grade 2**: **4 až 6 stolic** denně nad standardní počet, dále je charakterizována **bolestmi břicha** nebo **krví** nebo **hlenem ve stolici**
- **Grade 3**: těžký průjem, **≥ 7 stolic** denně nad standardní počet; enterokolitida 3. stupně je navíc definována přítomností peritoneálních příznaků: **horečka, ileus** a hrozící **perforace střeva**
- **Grade 4**: liší se od enterokolitidy 3. stupně ve smyslu **zvýšené závažnosti klinických příznaků** a život ohrožující povaze těchto symptomů.

# Diagnostika

- při prvním průjmu nebo bolestech břicha by měly být u pacientů léčených terapií checkpoint inhibitory nejprve **vyloučeny infekční příčiny průjmu**
- je nutné standardní **mikrobiologické vyšetření** stolice včetně vyšetření parazitologického a testování Clostridium difficile
- možná je koexistence infekční kolitidy a enterokolitidy indukované imunoterapií
  - jak ukazují dvě kazuistiky koinfekce CMV a Salmonelly u pacientů podstupujících imunoterapii
- infekční etiologie průjmů je v rámci diferenciální diagnostiky pravděpodobnější příčinou obtíží, přesto je třeba vyloučit i gastrointestinální metastázy jako potenciální důvod trávicích obtíží
- pacienti s klinickými příznaky peritonitidy (*peritoneální dráždění, horečka, distenze střeva* či *rigidita břišní stěny*), by měli podstoupit **CT vyšetření břicha** pro vyloučení **perforace tlustého střeva**
  - vzácná, ale dobře zdokumentovaná nežádoucí příhoda, která může být fatální



# Diagnostika

- **kolonoskopie** s vyšetřením terminálního ilea a biopsií tlustého střeva je u pacientů s přetrvávajícím průjmem 2. nebo vyššího stupně zlatým standardním diagnostickým testem
- pacienti s příznaky horního gastrointestinálního traktu, jako je nevolnost nebo zvracení, by měli podstoupit **gastrofibroskopii** s biopsií
- **normální vzhled sliznice při endoskopickém vyšetření nevylučuje přítomnost autoimunitního zánětu**, a proto musí být vždy provedena slizniční biopsie
- někteří pacienti s imunitně zprostředkovaným průjmem nebo enterokolitidou mohou vykazovat slizniční ulcerace, eroze, erytém nebo ztrátu cévní kresby, možný je také fyziologický nález na mukóze
- enterokolitida vyvolaná ipilimumabem velmi často způsobuje léze v oblasti konečníku a sigmoidea, proto pro diagnostiku obvykle postačuje flexibilní sigmoidoskopie či rektoskopie

# Léčba gastrointestinálních nežádoucích účinků imunoterapie

- Pro optimální léčbu imunitně vyvolané enterokolitidy je nezbytné:
  - včasné rozpoznání
  - rychlé podání imunosupresiv
- **Průjem, enterokolitida 1. stupně** *(1-3 stolice/den nad běžný rámec)*
  - › pacienti se cítí relativně dobře
  - › **je možné pokračovat v imunoterapii ICI**
  - › vyšetření (kultivace) stolice včetně parazitologického vyšetření a testování na Clostridium difficile
  - › základní KO + biochemie
  - › symptomatická terapie - loperamid tbl., max 16 mg/den
    - substituce elektrolytů
- **Průjem, enterokolitida 2. stupně** *(4-6 nad běžný rámec, symptomy – bolet břicha, krev/hlen ve stolici, nevolnost)*
  - › **přerušeni imunoterapie**
  - › nutno vyloučit infekční příčinu (kultivace stolice, parazitické vyšetření, toxin Clostr. difficile)
  - › RTG břicha, UZ jater (vyloučení steatorey)
  - › kolonoskopie, KO, biochemie
  - › pokud potíže přetrvávají => p.o. kortikoidy: **prednison tbl. 0,5-1 mg/kg/den + loperamid tbl. (max 16 mg/d)**
  - › kontaktovat pacienta každé 3 dny a monitorovat vývoj

# Léčba gastrointestinálních nežádoucích účinků imunoterapie

- **GIT toxicita 3.-4.stupně**

( $\geq 7$  stolic/den nad běžný rámec, peritoneální příznaky, ileus, horečka, krev ve stolici, perforace střeva, život ohrožující stavy)

- › obvykle hospitalizace/izolace do vyloučení infekční etiologie
- › vyšetření (kultivace) stolice včetně parazitologického vyšetření a testování na Clostridium difficile
- › rehydratační infuzní terapie, parenterální nutrice, nic p.o.
- › základní KO + biochemie každý den
- › trvalé přerušení imunoterapie ICI u G4
- › akutní kolonoskopie při krvácení
- › CT břicha a malé pánve při podezření na perforaci (známky npb)
- › **terapeuticky: methylprednisolon i.v. 1-2 mg/kg/den + loperamid tbl. 16 mg/den**
- › **při trvání enterorhagie a zhoršení bolestí je indikována chirurgická revize**
- › 1-2/3 pacientů nereagují na vysoké dávky i.v. kortikosteroidů nebo mají relaps kolitidy; u těchto pacientů je na místě zvýšení dávek kortikoterapie
- › pokud nedojde ke zmírnění symptomů po 3-5 dnech aplikace vysokých dávek kortikosteroidů, zahájí se imunosupresivní léčba anti-TNF $\alpha$  inhibitorem **infiximabem v dávce 5 mg /kg každé 2 týdny** do vymizení symptomů
  - další možná imunosupresiva: Tacrolimus, Mykofenolát mofetil
- › rezistence na kortikoidy...
  - dle studií je přítomnost ulcerací tlustého střeva při endoskopickém vyšetření prediktorem rezistence na kortikoidy a předurčuje tak pacienty s potenciálním benefitem z terapie infiximabem

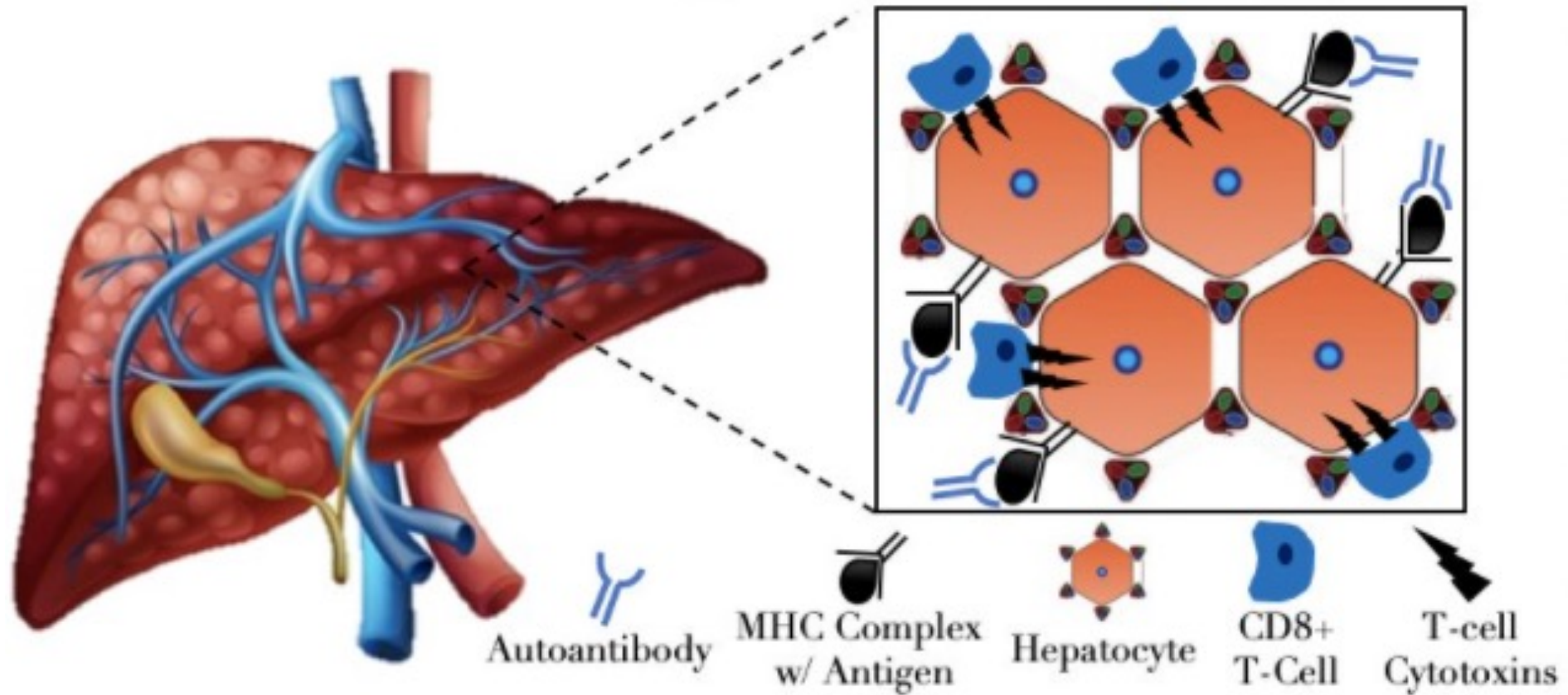
# Obecná doporučení odborných společností

- dle klinických doporučení se imunoterapie ukončuje při enterokolitidě 4. stupně
- při kolitidě stupně 3 se doporučení liší:
  - **SITC**: doporučení pokračovat v imunoterapii pokud je dávka kortikoidů  $\leq 10$  mg/kg/den a pacient je bez příznaků
  - **ASCO**: zvážit trvalé přerušení terapie anti CTLA-4, pokračovat v terapii anti PD-1/PD-L1 pokud se autoimunitní příznaky drží na úrovni stupně 1
  - **ESMO**: neudává jasná doporučení pro pokračování terapie v případě průjmu a enterokolitidy st. 3
- všechny odborné společnosti doporučují pokračovat v imunoterapii u průjmu či enterokolitidy stupně 2, jakmile je zaznamenáno zlepšení klinického stavu pacienta
- v případě perforace tlustého střeva je indikována **urgentní subtotální kolektomie**
- někdy doporučena **totální kolektomie**
  - léze tlustého střeva bývají rozsáhlé
  - po segmentální resekci zánět recidivuje do zbývajících částí tlustého střeva

# Závěr

- moderní imunoterapie přináší naději pro pacienty napříč spektrem nádorových onemocnění
- stejně jako hledáme biomarkery predikce efektu imunoterapie, měli bychom se také zaměřit na výzkum v oblasti predikce toxicity imunoterapie
- tento typ toxicity je zcela specifický a souvisí s vlastním mechanismem účinku moderní imunoterapie
- může mít projevy v různé intenzitě od lehkých až po život ohrožující stavy
- brzké rozpoznání těchto autoimunitních stavů indukovaných imunoterapií a zahájení adekvátní kortikoterapie je zásadní pro její úspěšnost
- **proto by obecné povědomí o možných úskalích terapie checkpoint inhibitory mělo být co nejširší**

# Hepatální toxicita imunoterapie





# Hepatální toxicita imunoterapie

## Incidence autoimunitní hepatitidy

- 5-10 % (z toho 1-2 % stupně 3) při **monoterapii** nivolumabem, pembrolizumabem nebo ipilimumabem ve schváleném dávkování
- 25-30 % (z toho 15 % stupně 3) při **kombinační terapii** nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg

## Diagnostika

- u všech pacientů podstupujících léčbu ICI by měly být před každým cyklem léčby vyšetřeny známky a příznaky hepatitidy pomocí **sérových transamináz a bilirubinu + infekční sérologie**
- zahájení léčby, pokud je to nutné, by však nemělo být odloženo čekáním na sérologické výsledky, pokud neexistuje jiná zjevná příčina
- při diferenciální diagnostice závažnějších hepatitických reakcí lze uvažovat o **biopsii jater**
  - v případech rezistence na steroidy a mykofenolát, kdy se doporučuje konzultace hepatologa a zvážení jaterní biopsie
- nejčastěji se uvádí lobulární hepatitida nerozeznatelná od jiných autoimunitních hepatitid

# Grading

- **Grade 1** (ALT a AST < 3x fyziologická norma )
  - pokračovat v imunoterapii
- **Grade 2** (ALT a AST 3-5x fyziologická norma)
  - přerušení imunoterapie
  - při dalším nárůstu hodnot nasadit **prednison 1 mg/kg/den**
  - zvážit souběžnou hepatotoxickou medikaci (některá ATB, statiny), abúzus alkoholu
  - vyšetřit autoimunitní panel + hepatitidy
  - UZ/CT jater k vyloučení meta
- **Grade 3** (ALT a AST 5-20x fyziologická norma)
  - přerušení imunoterapie
  - při normobilirubinémii **prednison 1mg/kg**
  - při hyperbilirubinémii **prednisolon i.v. 2 mg/kg**
  - zvážit souběžnou hepatotoxickou medikaci (některá ATB, statiny), abúzus alkoholu
  - vyšetřit autoimunitní panel + hepatitidy
  - UZ/CT jater k vyloučení meta

# Grading

- **Grade 4** (ALT a AST  $\geq 20$ x fyziologická norma )
  - trvalé přerušení imunoterapie
  - methyprednisolon i.v. 2 mg/kg
  - akutní UZ/CT jater
  - konzultace s hepatologem
  - indikace jaterní biopsie
  - zvážit souběžnou hepatotoxickou medikaci (některá ATB, statiny), abúzus alkoholu
  - vyšetřit autoimunitní panel + hepatitidy

# Terapie

- u zvýšení transamináz **4. stupně** nebo celkového bilirubinu by měla být léčba ICI trvale **ukončena** a léčba kortikosteroidy zahájena dávkou **2 mg/kg/den** (methyl-) prednisolonu nebo ekvivalentu
- pokud do 2–3 dnů nedorazí k žádné reakci na kortikosteroidy, je třeba přidat **mykofenolát-mofetil** v dávce 1 000 mg dvakrát denně
- imunosupresivní léčba třetí linie není dobře definována, ale bylo popsáno úspěšné použití anti-thymocytového globulinu (ATG) v případě ipilimumabem indukované hepatitidy refrakterní na steroidy a mykofenolát
- další možností imunosupresivní léčby třetí linie je takrolimus
- infliximab se k léčbě imunitní hepatitidy nedoporučuje

# Závěr

- autoimunitní hepatitida obvykle vymizí do 4–6 týdnů na vhodné terapii
- pokud se nevyřeší, je třeba znovu zvážit další příčiny
- je nutné podle potřeby opakovat vstupní diagnostické algoritmy, zejména s ohledem na současné podávání jiných hepatotoxických léků (včetně bylinných léků a různých doplňků) a reaktivaci cytomegaloviru (CMV)

# Kazuistika (M.S., žena, 16.1.1945)

- SCC karcinom horního mediastina 6/13, s expanzí do l. pleurální dutiny k infiltraci pleury a perikardu
- st.p. 5. liniích paliativní systémové chemoterapie s PD
- následně byla pacientce od listopadu 2015 indikována systémová terapie **nivolumabem** v rámci specifického léčebného programu
- Po čtvrté aplikaci se objevil poprvé průjem
- **1. epizoda** - průjem G3 (více než 7 stolic denně)
- Pacientka hospitalizována 26.1. - 5.2.16
- dg. jako autoimunní enteritis, indikován Prednison tbl. v dávce 60 mg denně, Imodium 1 x tbl á 2 hodiny, Hylak Forte 3x20 kapek
- **Odklad imunoterapie**



# Kazuistika (M.S., žena, 16.1.1945)

- ústup na G0 - úplné vymizení, po Prednisonu 10 mg / den
- Pokračovala Nivolumab **5. cyklus 11.2.**
- **6 cyklus dne 25.2.** odložen pro zánět průdušek
- **CT hrudníku a břicha 10.2.16:** regrese patol. ložiska v hrudníku.
- Následně hospitalizace, kdy přijata pro febrilie a trombocytopenii na LO při rozsáhlé pravostranné pneumonii. PS3-4
- Dušnost kombinované etiologie při pravostr. pneumonii, kondenzované levé plíci a těžké plicní hypertenzi a nádorovém postižení
- Pneumokoková pravostranná pneumonie, na terapii Antibiotiky

# Kazuistika (M.S., žena, 16.1.1945)

- 10.3.16 byl 6. cyklus podán.
- Následovala **2.epizoda** průjmu: 5-7 stolic/den, průjem trval i přes užívání Prednisonu eskalovaného na 20 mg tbl 1-1-0 a Imodium - cca 4 tbl denně
- závažnost: 5-7 stolic denně, po dobu 12 dní
- Následovala hospitalizace: hydratace, navýšení kortikoidů na 1-2mg/kg/den ekvivalent metylprednisolonu - i.v., vyšetření stolice na oportunní infekce + profylaktická atb dle atb střediska - přednostně i.v.
- Po selhání této terapie (více než 5 dní pokračování průjmu) byl indikován **infiximab (Remicade)**, který vyžadoval schválení revizního lékaře
- stp. 3 aplikacích s pozitivním klinickým efektem
- dle CT 26.9.2016 - SD plicního ložiska
- Pacientka nadále v péči paliat. odd. Nem. Pod Petřínem + domácí péče, **doporučeno snižovat Prednison s cílem postupného vysazení**
- 11/16 - PS 2, pouze mírně dušná, jinak KP komp, orientovaná, spolupracující, soběstačná s malou dopomocí rodiny
- Pacientka přijata dne 19.12.16 ze SPIN pro incipientní sepsi. Po domluvě přeložena na interní odd. NMSKB 20.12.2016
- Kde 1/17 exitus letalis pro katerovou sepsi

# Použitá literatura

- 1. Gupta A, De Felice KM, Loftus EV, Jr, Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42:406–417.
- 2. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, Soularue E, Le Roux K, Monot C, Boselli L, Routier E, Cassard L, Collins M, Vaysse T, Marthey L, Eggermont A, Asvatourian V, Lanoy E, Mateus C, Robert C, Carbonnel F. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017; 28:1368–1379
- 3. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, McQuade JL, Shoushtari AN, Tsai KK, Eroglu Z, Klein O, Hassel JC, Sosman JA, Guminski A, Sullivan RJ, Ribas A, Carlino MS, Davies MA, Sandhu SK, Long GV. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017; 28:368–376.
- 4. Rawa T, Reguła J. Management of gastrointestinal toxicity from nivolumab therapy. *Oncol Clin Pract.* 2017; 5:225–9.
- 5. Geukes Foppen MH, Rozeman EA, van Wilpe S, Postma C, Snaebjornsson P, van Thienen JV, van Leerdam ME, van den Heuvel M, Blank CU, van Dieren J, Haanen JBAG. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management. *ESMO Open.* 2018;3: e000278.