

Imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitorių sukeltos neurologinės komplikacijos: literatūros apžvalga

D. Valančius
I. Zagorskienė
A. Klimašauskienė

Vilniaus universitetas,
Neurologijos centras

Santrauka. Imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitoriai įrodė savo veiksmingumą ir sukėlė proveržį įvairių vėžio formų gydyme. Tikėtina, kad jie bus taikomi vis dažniau ir dažniau. Visgi kiekvienas efektyvus gydymas turi šalutinių reiškinių ar komplikacijų ir imunoterapija nėra išimtis. Šiame straipsnyje autoriai apžvelgia imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitorių istoriją, pagrindinius veikimo principus, imunoterapijos indikacijas ir jos komplikacijas, daugiausia dėmesio skirdami neurologinėms komplikacijoms. Šios, nors pasitaiko retai, yra potencialiai pavojingos gyvybei, todėl išsamus paciento ištyrimas ir kuo ankstesnis gydymas gliukokortikoidais ar kitais imunosupresiniais vaistais yra būtinas.

Raktažodžiai: imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitoriai, su imunoterapija susiję nepageidaujami įvykiai, imunoterapija.

IŽANGA

Kiekvienais metais Nobelio komitetas, įsikūręs Stokholme veikiančiame Karolinskos institute, skelbia Nobelio premijos laureatus už pasiekimus medicinos ir fiziologijos srityse. 2018 m. ši garbė atiteko Jungtinių Amerikos Valstijų mokslininkui James Patrick Allison ir Japonijos Tokijo universiteto profesoriumi Tasuku Honjo „už vėžio terapiją, slopinant neigiamą imuninę reguliavimą“. Nobelio laureatų sukurta imunoterapija įrodė savo veiksmingumą ir tapo penktuoju vėžio gydymo standartu, kartu su chirurgija, radioterapija, chemoterapija ir taikinių terapija [1]. Imunoterapija sukėlė proveržį įvairių vėžio formų gydyme ir, tikėtina, bus taikoma vis dažniau ir dažniau, neretai kombinuojant su chemoterapija bei radioterapija optimaliam gydymo efektui pasiekti [2]. Visgi kiekvienas efektyvus gydymas turi šalutinių reiškinių ar komplikacijų ir imunoterapija, deja, nėra išimtis. Šiame straipsnyje norėtume trumpai apžvelgti vieno iš imunoterapijos tipų – imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitorių (angl. *Immune-checkpoint*

inhibitors) istoriją, pagrindinius veikimo principus, imunoterapijos indikacijas ir jos komplikacijas, daugiausia dėmesio skirdami neurologinėms komplikacijoms.

ISTORIJA IR VEIKIMO PRINCIPAS

Imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitorių (ISKPI) veikimo principas reikšmingai skiriasi nuo kitų vėžio terapijoje taikomų metodų. Šio tipo imunoterapija nėra nutaikyta į vėžio ląsteles, nenaudojamos vakcinos ar citokinai, indukuojantys imuninį atsaką [2, 3]. Šio tipo vėžio terapija indukuoja T ląsteles, neleisdama vėžio ląstelėms jas nuslopinti, taip išlaisvina paties organizmo visavertį imuninį atsaką.

T ląstelės užima vieną iš pagrindinių vaidmenų organizmo kovoje su naviku: jos atpažįsta vėžio ląsteles ir reaguoja į naviko ekspresuojamus antigenus, užtikrindamos prieš naviko ląsteles nukreiptą imuninį atsaką [4]. XX a. 8-ajame dešimtmetyje, tiriant graužikus, atrasta, kad T ląstelių aktyvacijai (kartu ir adekvačiam T ląstelių atsakui į naviką) yra reikalingos kostimuliuojančios molekulės, todėl pradėta svarstyti, kad, gamindamos agonistinius ligandus, vėžio ląstelės sugeba inhibuoti imuninį atsaką, t. y. nuslopinti T ląsteles [5]. Numalšinus T ląstelių aktyvaciją ir dauginimąsi, organizmas negali sunaikinti vėžio ląstelių,

Adresas:

Domantas Valančius
Vilniaus universitetas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika
Santariškių g. 2, LT-08410 Vilnius
El. paštas domantas.valancius@mf.vu.lt

© Neurologijos seminarai, 2021. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

navikų ląstelės sugeba inkorporuoti leukocitus ir tęsti dalijimąsi [1, 5]. ISKPI veikia užblokuodami šias imuninę sistemą slopinančias molekules, taip išlaisvindami visavertį priešvėžinį imuninį atsaką [2]. Pašalinus vėžio molekulinis „stabdžius“, imuninė sistema daro, ką ir turėtų daryti, t. y. atakuoja vėžio ląsteles [1]. Pirmoji sukurta molekulė, MDX010, vėliau Jungtinių Amerikos Valstijų federalinės vaistų agentūros (angl. *FDA*) pavadinta ipilimumabu, yra nutaikyta prieš T ląstelių CTLA-4 (su citotoksiniu T limfocitu susijęs antigenas) molekulę. Ipilimumabas prisijungia prie T ląstelių ekspresuojamos minėtos molekulės ir taip sustabdo vėžio ląstelės ligando B7 molekulės prisijungimą. Sustabdžius vėžio ląstelių sukeliama T ląstelių inaktyvumą, T ląstelės proliferuoja ir aktyvuojasi imuninis atsakas į vėžio ląsteles [6]. 1999 m. atrasta dar viena imuninės sistemos „kontrolės punkto“ molekulė – PD-1 (užprogramuotos ląstelės mirties receptorius-1). Ši veikia panašiu principu: tumoro ląstelėms ekspresuojant PD-1 ligandą, sudaromas kompleksas su T ląstelės PD-1 receptoriu, inhibuojama T ląstelių aktyvacija ir dalijimasis [7]. Sukurtos antivėžinės molekulės, inhibuojančios ir PD-1 – anti-PD-1 molekules (pirmosios – nivolumabas, pembrolizumabas) ir jų ligandą, PD-L1 – anti-PD-L1 molekules (pirmoji – atezolizumabas) [7, 8]. Visgi tai yra tik šio imunoterapijos tipo eros pradžia – šiuo metu atrandama vis daugiau imuninės sistemos „kontrolės punktų“ molekulių (PD-L2, TIM-3, LAG-3, TIGIT ir t. t.), aktyviai kuriami nauji vaistai, kurie šias molekules inhibuoja. Jų sukuriama tiek daug, kad net juokaujama, jog trūksta pacientų jiems išbandyti [2, 8].

Imunoterapija ISKPI išsiskiria iš kitų vėžio gydymo metodų ir tuo, kad ji neretai yra veiksminga net labiausiai išplitusioms vėžio formoms gydyti. Pirmoji patvirtinta gydymo indikacija šio tipo imunoterapijos vaistu – metastazinė melanoma, kuri yra vienas labiausiai atsparių chemoterapijai ir kitiems standartiniams gydymo būdams navikų. Vartojant ipilimumabą, pacientų, sergančių metastazine melanoma, išgyvenamumo mediana pailgėjo iki 11 mėnesių [3]. Svarbu prisiminti, kad iki šio tipo imunoterapijos pradžios, pacientų, sirgusių ketvirtos stadijos melanoma, kuriems buvo skirtas optimalus gydymas, išgyvenamumo mediana tesiekė 6 mėnesius [3, 9]. Pastebėta, kad mirštamumo kreivė, gydant metastazinę melanomą ISKPI, po dvejų su puse metų išsilygina. Tai reiškia, kad žmonėms, kuriems gydymas yra efektyvus ir jie išgyvena pirmuosius kelerius imunoterapijos metus, recidyvo tikimybė praktiškai susilygina su bendros populiacijos vėžio susirgimo tikimybė [2, 8]. Ligos recidyvai, praėjus penkeriems ar daugiau metų po imunoterapijos ISKPI, pasitaiko labai retai [1, 2, 8].

Susidomėjimas tokiais imunoterapiniais vaistais, kaip „vaistai nuo vėžio“, auga, atliekama labai daug tyrimų, todėl registruotų indikacijų daugėja geometrine progresija [1, 2, 8]. Praėjus vos dešimčiai metų nuo pirmojo vaisto patvirtinimo, galime džiaugtis tiek atsiradusiais naujais šios imunoterapijos tipo vaistais, tiek tuo, kad jie patvirtinami ir suteikia naują viltį išgyventi, gal net pasveikti pacientams, sergantiems išplitusiomis, sunkiai

kontroliuojamomis vėžio formomis, o kartais ir esant stadijai, kuri anksčiau klasifikuota kaip išiečių stadija. ISKPI indikuotina esant renoceliulinei karcinomai, Merkelio ląstelių karcinomai, hepatoceliulinei karcinomai, gimdos kaklelio vėžiui, smulkių ir nesmulkių ląstelių plaučių vėžiui, krūties vėžiui, klasikinei Hodžkino limfomai, skrandžio ir urotelio ląstelių vėžiui bei daugeliui kitų navikų [2, 8].

KOMPLIKACIJOS IR JŲ PRIEŽASTYS

ISKPI sukeltos komplikacijos tarptautinėje literatūroje yra vadinamos su imunoterapija susijusiais nepageidaujamaisiais įvykiais (angl. *immune related adverse event*, irAE) [10]. Gydymas ISKPI paremtas nauju ir kitokiu veikimo mechanizmu, todėl nenuostabu, kad šio gydymo komplikacijos taip pat nėra panašios į kitų vėžio gydymo metodų komplikacijas [3, 8, 10, 11]. Jos neprimena nei biologinės terapijos, nei chemoterapijos, nei taikinių terapijos sukeltų komplikacijų, kadangi yra kitas veikimo objektas, t. y. imuninė T ląstelė. Imunoterapija pašalina imuninės sistemos „stabdžius“, todėl dažniausios komplikacijos yra įvairūs autoimuniniai susirgimai. Dėl su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių nukentėti gali bet kuri organų sistema. Su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių pasireiškimo mediana yra 3 mėnesiai po pirmos dozės [10]. Tačiau tai jokių būdu nėra taisyklė, kadangi imunoterapijos komplikacijos gali pasireikšti net ir pabaigus gydymą [10, 12]. Su imunoterapija susijusiems nepageidautiniams įvykiams, kitaip nei chemoterapijai, negalioja priklausomybės nuo dozės principas, kai komplikacijos pasireiškia ar intensyvėja priklausomai nuo to, kiek medžiagos akumulavosi organizme (pvz., cisplatinos sukelta neuropatija) [10].

Ar su imunoterapija susiję nepageidaujami įvykiai pasitaiko dažnai?

Pagal 2017 m. Europos medicininės onkologijos draugijos (angl. *European society for medical oncology*, ESMO) išleistas su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių klinikinės praktikos gaires, visų pažeistų organų komplikacijos skirstomos į keturis laipsnius. III ir IV laipsnių komplikacijos yra apibrėžiamos kaip potencialiai pavojingos paciento gyvenimo kokybei ar netgi gyvybei [10, 12, 13].

I ir II laipsnių komplikacijos pasitaiko labai dažnai, skirtingų tyrimų duomenimis, nuo 60 iki 85 %, vartojant anti-CTLA-4 ISKPI (pvz., ipilimumabas); nuo 74 iki 85 %, vartojant anti-PD-1 (nivolumabas ir pembrolizumabas) ir anti-PD-L1 (atezolizumabas). Pavojingos, t. y. III ir IV laipsnių, komplikacijos pasitaiko rečiau, 10–27 % atvejų vartojant anti-CTLA-4 ISKPI, 12–20 % vartojant anti-PD-1 ir anti-PD-L1 [3, 14]. Nors, kombinuojant skirtingus inhibitorius, gaunamas dar geresnis gydymo efektyvumas, kartu didėja ir komplikacijų pasireiškimo dažnis – vartojant daugiau nei vieną ISKPI, net 95 % atvejų pastebima

viena ar kita komplikacija, o pavojingosios, III ir IV laipsnių, komplikacijos tampa itin dažnos. Net 55 % pacientų, kuriems skiriama kombinuota anti-CTLA-4 + anti-PD-1/anti-PD-L1 terapija, pasireiškia sunkios komplikacijos, dėl kurių reikia nutraukti imunoterapiją [3, 14, 15]. Be to, šie skaičiai nėra galutiniai. Pirmuosiuose klinikiniuose tyrimuose komplikacijų dažnis nebuvo toks didelis, kaip patvirtinus šių, ypač efektyvių, vaistų naudojimą įprastoje klinikinėje praktikoje. Stebimų komplikacijų didėja dėl to, kad tyrimuose buvo laikomasi ypač griežtų pacientų įtraukimo kriterijų, o patvirtinus, kad vaistas yra saugus ir efektyvus, gydant vis įvairesnius pacientus, apie su imunoterapija susijusius nepageidaujamus įvykius pranešama reikšmingai dažniau [10, 11, 16].

Kokias komplikacijas gali sukelti gydymas imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitoriais?

Iš esmės šio tipo imunoterapija gali sukelti beveik bet kokią autoimuninio atsako sukeltą komplikaciją, o kai kuriais atvejais – tiesiog paankstinti autoimuninės ligos pasireiškimą [3, 14]. Kadangi šis gydymo metodas yra labai naujas, tikėtina, kad tikrai nežinome visų galimų jo komplikacijų. Tačiau ir dešimties metų užteko pastebėti labai daug ir įvairių komplikacijų. Tai – uveitas, skleritas, retinitas, hipofizitas, pneumonitas, pleuritas, hepatitas, adrenalitas, nefritas, miozitas, vaskulitas, artritas, hipotireozė, miokarditas, I tipo cukrinis diabetas, pankreatitas, gastritas, kolitas, vitiligo, alopecija, trombocitopenija, hemolizinė anemija, neutropenija, sarkoidozė, amiloidozė. Visi šie ir dar daug kitų susirgimų gali būti sukelti gydymo ISKPI [10, 14, 17, 18]. Dažniausios pažeidžiamos organų sistemos – virškinimo trakto, endokrininė sistema, kepenys ir plaučiai [10, 13].

Kaip gydomi su imunoterapija susiję nepageidaujami įvykiai?

Aukštos kokybės tyrimų, pagrindžiančių su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių gydymą, nėra, tačiau atsiranda vis daugiau žemesnio lygio įrodymų apie įvairių gydymo taktikų efektyvumą [17]. Dauguma su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių gydomi gliukokortikoidais, o nesant atsako skiriamas antro pasirinkimo gydymas gydymosiomis aferezėmis, intraveniniu imunoglobulinu (IVIG), rituksimabu, anti-TNF inhibitoriais ir kitais imunosupresiniais vaistais [10]. Priklausomai nuo nepageidaujamo įvykio sunkumo, pavojingumo, imunoterapija tęsiama arba nutraukiama. Esant pirmo laipsnio komplikacijoms, gydymo nereikia, o imunoterapiją galima tęsti pagal protokolą. Diagnozavus antro laipsnio nepageidaujamus įvykius, taip pat nereikia stabdyti imunoterapijos, tačiau daugeliu atvejų skiriamas koks nors imunosupresinis gydymas, dažniausiai mažos dozės geriamųjų gliukokortikoidų. III ir IV laipsnių komplikacijos yra apibrėžiamos kaip potencialiai pavojingos paciento gyvenimo kokybei ar netgi gyvybei, todėl imunoterapija dažniausiai yra nutraukiama nedelsiant ir pradeda intensy-

vi imunosupresija simptomams ir pažeidimui malšinti [10, 12, 19].

Toliau šiame straipsnyje sutelksime dėmesį į retesnes, bet neretai gana pavojingas neurologines komplikacijas.

NEUROLOGINĖS IMUNOTERAPIJOS KOMPLIKACIJOS

Neurologinės ISKPI komplikacijos, lyginant su kitų sistemų komplikacijomis, yra retos, sudaro tik 7,7–11,9 % visų su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių. Jų dažnis – 3,8 % pacientų, gaunančių anti-CTLA4 vaistus, 6,1 % pacientų, gaunančių anti-PD-1 vaistus, ir 12 % pacientų, gaunančių kombinuotą anti-CTLA-4 ir anti-PD-1 terapiją [20]. Taigi neurologinės komplikacijos yra dažnesnės vartojantiems anti-PD-1 terapiją, nors bendras visų komplikacijų dažnis yra gerokai didesnis vartojant anti-CTLA-4 ISKPI, lyginant su anti-PD-1 ir anti-PD-L1 imunoterapija [20]. Neurologinės komplikacijos yra retos, imunoterapija – labai naujas gydymo metodas, o didžioji dalis informacijos, kurią turime apie konkrečią neurologinę komplikaciją, – iš atvejų aprašymų ir pirminių III fazės tyrimų. Be to, įvairių duomenų bazių metodologija neretai skiriasi, todėl šiuo metu mažai žinoma apie įvairių neurologinių komplikacijų eigą, prognozę ar efektyviausius gydymo pasirinkimus [21, 22].

Pastebėta, kad pacientai, kuriems išsivystė neurologinės komplikacijos, dažniausiai buvo 60–70 metų amžiaus vyrai [20]. Didžioji dalis neurologinių komplikacijų pasireiškė per pirmuosius tris mėnesius nuo pirmosios vaisto dozės [3, 10, 14, 15]. Kalbant apie šių komplikacijų gydymą, kol kas vadovaujama šiais pačiais principais, nepriklausomai nuo to, kuris organas yra pažeistas (išskyrus endokrininės sistemos pažeidimus, kurių atveju dažniausiai per vėlu taikyti gelbstintį gydymą gliukokortikoidais, kadangi simptomams pasireiškus liauka jau būna sunaikinta autoimuninio proceso). Dažniausiai pagrindinis gydymo pasirinkimas – imunosupresija gliukokortikoidais [10, 19].

Periferinės nervų sistemos komplikacijos

Periferinės nervų sistemos (PNS) komplikacijos yra gerokai dažnesnės nei centrinės nervų sistemos (CNS) komplikacijos [21, 23]. Dažniausios PNS komplikacijos yra įvairios neuropatijos (įskaitant Guillain-Barre sindromą) ir miastenija [21, 23, 24]. Su imunoterapija susijusios PNS komplikacijos pasižymi keliais išskirtiniais bruožais. Pirmia, keletas skirtingų neuroraumeninių susirgimų gali būti stebimi vienu metu tam pačiam pacientui [25–27]. Pavyzdžiui, pacientams, kuriems pasireiškia miastenija, neretai kartu diagnozuojamas ir miozitas. Aprašyta atvejų, kai pacientui, vartojančiam ISKPI, vienu metu diagnozuojama miastenija, miozitas, miokarditas ir periferinė neuropatija, kas yra neįtikėtina retas derinys bendroje populiacijoje [21, 28, 29]. Antra, panašu, kad šių klasikinių sindromų klinika gali būti iš dalies kitokia, jei jie pasireiškia kaip

imunoterapijos komplikacija. Pavyzdžiui, akių raumenų silpnumas yra dažnas su imunoterapija susijusio miozito simptomas, tačiau įprastoje populiacijoje jis yra būdingas tik miastenijai, o uždegiminių miopatijų atveju pasireiškia itin retai [30]. Su imunoterapija susijusiai miastenijai bū-

dinga padidėjusi kreatinkinazės (KK) koncentracija kraujyje (47 % atvejų KK > 1000 IU/l), nors įprastai KK padidėjimas miastenijai nebūdingas, dažniau pasitaiko miozito atveju [26, 29]. 1 lentelėje nurodyta įvairaus sunkumo neuropatijų ištyrimo ir gydymo taktika. 2 lentelėje nurodyta iš-

1 lentelė. **Su imunoterapija susijusios periferinės neuropatijos ištyrimo ir gydymo taktika.** Lentelė adaptuota pagal Haanen ir kt. parengtas ESMO gaires su leidėjo leidimu [10]

Simptomų laipsnis	Rekomenduojami tyrimai	Gydymo taktika
Lengvas (I laipsnis): nėra sutrikdyta funkcija, simptomai nekelia susirūpinimo (bet kokia galvinių nervų problema turėtų būti vertinama kaip „vidutinio“ laipsnio)	Išsamus neurologinis ištyrimas. Tyrimai dėl CD, vitaminų B12/B9 trūkumo, atlikti TTH, svarstyti dėl tyrimų atlikimo vaskulitui ar kitoms autoimuninėms patologijoms atmesti, peržvelgti alkoholio vartojimo istoriją ir kitus vartojamus vaistus.	Anksti spręsti dėl imunoterapijos sustabdymo ir stebėti simptomus vieną savaitę arba tęsiama imunoterapija stebint dėl simptomų progresijos.
Vidutinis (II laipsnis): trukdo gyventi aktyvų gyvenimą, simptomai pacientui kelia susirūpinimą	Atlikti tuos pačius tyrimus kaip lengvos neuropatijos atveju. Svarstyti dėl EMG, ENG. Svarstyti dėl kvėpavimo funkcijos tyrimų atlikimo.	Sustabdoma imunoterapija. Galima pradėti nuo stebėjimo arba pradėti prednizolono terapiją 0,5–1 mg/kg p/os ir (ar) pregabalina ar duloksetiną skausmui malšinti. Pratęsti imunoterapiją, kai simptomai grįžta iki I laipsnio.
Sunkus (III laipsnis): riboja savęs apsitarnavimą, gyvybei pavojingas (pvz., kvėpavimo problemos)	Rekomenduojama atlikti galvos MRT, JP, ENG, EMG.	Sustabdoma imunoterapija ir pacientas stacionarizuojamas. Pradėti (metil)prednizolono terapiją 2 mg/kg i/v.

Santrumpos: i/v – intraveniškai, mg/kg – miligramai kilogramui, EMG – elektromiografija, ENG – elektroneurografija, TTH – skydliaukės stimuliuojantis hormonas, CD – cukrinis diabetas, JP – juosmens punkcija, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, p/os – peroralinė (geriamoji) vaisto forma.

2 lentelė. **Su imunoterapija susijusių periferinės nervų sistemos komplikacijų ištyrimo ir gydymo taktika.** Lentelė adaptuota pagal Haanen ir kt. parengtas ESMO gaires su leidėjo leidimu [10]

Įtariamas sindromas	Rekomenduojami tyrimai	Gydymas
GBS: progresuojantis simetrinis raumenų silpnumas su susilpnėjusiais ar išnykusiais sausgyslių refleksais	Nervų laidumo tyrimai (ūmi polineuropatija). JP (smegenų skystyje padidėjusi baltymo koncentracija, citozė atitinka normą). KFT (gyvybinė talpa, maksimalūs įkvėpimo / iškvėpimo slėgiai). Antikūnų tyrimai dėl GBS variantų (pvz., GQ1b Miller-Fischer variantui).	GKK idiopatinės GBS atveju yra nerekomenduojami, tačiau imunoterapijos sukulto GBS atveju verta išbandyti: (metil)prednizolonas 1–2 mg/kg i/v. Jei nėra pagerėjimo ar stebima simptomų progresija, indikuotinos gydymosi aferezės ar IVIG. Indikuotina pacientą stacionarizuoti ten, kur prieinama DPV.
Miastenija: fluktuojantis raumenų silpnumas (būdingesnė proksimalinių raumenų, akį judinančių raumenų simptomai, pvz., ptozė, diplopija, arba bulbariniai simptomai) su silpnumo ryškėjimu dieną ar pavargus (po fizinio krūvio)	Provokaciniai mėginiai akių ar proksimalinių raumenų silpnumui sustiprinti, sukelti. Antikūnai prieš AchR ir anti-MuSK antikūnai. Neostigmino ar ledo testas. Ritminė nervų stimuliacija ir vienos skaidulos EMG.	Indikuotini GKK (i/v pulsterapija ar p/os, priklausomai nuo simptomų sunkumo ir progresavimo greičio). Piridostigminas (pradinė dozė 30 mg tris kartus per dieną). Jei nėra pagerėjimo ar stebima simptomų progresija, svarstyti dėl IVIG ir gydymųjų aferezėjų skyrimo. Svarstyti dėl kitų imunosupresantų skyrimo: azatioprino, ciklosporino, mikofenolato mofetilio. Vengti vaistų, kurie gali sukelti cholinerginę krizę.

Santrumpos: GBS – Guillain-Barre sindromas, i/v – intraveniškai, mg – miligramai, mg/kg – miligramai kilogramui, EMG – elektromiografija, JP – juosmens punkcija, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas, p/os – peroralinė (geriamoji) vaisto forma, IVIG – intraveninis imunoglobulinas, AchR – acetilcholino receptoriai, anti-MuSK antikūnai – antikūnai prieš raumenų specifinę tirozino kinazę, KFT – kvėpavimo funkcijos tyrimai, GKK – gliukokortikoidai.

tyrimo ir gydymo taktika, įtariant konkretų sindromą, kaip imunoterapijos komplikaciją.

Remiantis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalize, 5 % pacientų, gydomų ar gydytų ISKPI, pasireiškia **su imunoterapija susijusi neuropatija**. Tai yra viena dažniausių komplikacijų. Visgi sunkios (III ir IV laipsnių) neuropatijos yra gerokai retesnės, ypač palyginus su sukeltomis chemoterapijos, ir siekia apie 0,4 % [31]. Taip pat, lyginant su chemoterapijos sukeltomis periferinėmis neuropatijomis, gerokai didesnę dalis su imunoterapija susijusių periferinių neuropatijų yra ūmios ar poūmės eigos ir nesusijusios su skaidulos ilgiu [32]. Su imunoterapija susijusi neuropatija gali pasireikšti labai įvairiai: kaip motorinė ir sensorinė neuropatija, daugiažidininė radikuloneuropatija / pleksopatija, autonominė neuropatija, diafragminio nervo paralyžius, galvinių nervų paralyžius ir daug kitų [10]. Be to, net 58 % atvejų, kai diagnozuojama neuropatija, kartu pasireiškia komplikacijos ir kitose organų sistemose [32].

Viena pavojingiausių komplikacijų yra **su imunoterapija susijęs Guillain-Barre sindromas (GBS)**. GBS pasireiškia progresuojančiu, dažniausiai simetrišku raumenų silpnumu su susilpnėjusiais ar išnykusiais sausgyslių refleksais. Remiantis atlikta atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalize, su imunoterapija susijęs GBS pasitaiko 0,3 % ISKPI gydomų ar gydytų pacientų [31]. Tai sudaro 22 % visų neuropatijos atvejų [23]. Ši komplikacija būna retesnė, vartojant anti-PD-1/PD-L1 monoterapiją, lyginant su anti-CTLA-4 monoterapija, ir diagnozuojama dažniau, kai vartojama minėtų vaistų kombinacija [23]. Dažniausias simptomų pasireiškimo laikas po pirmos imunoterapijos dozės yra 65,5 dienos [23]. Daugumai pacientų, kuriems nustatoma ši komplikacija (90,2 %), GBS yra vienintelis su imunoterapija susijęs nepageidaujamas įvykis [23]. Vienintelis, tačiau neretai labai pavojingas – mirštamumas siekia net 10,7 % [21, 23]. Nors imunosupresija gliukokortikoidais, esant įprastam (su imunoterapija nesusijusiam) GBS, nėra rekomenduojama, panašu, kad, esant šiam sindromui, kaip imunoterapijos komplikacijai, verta išbandyti gydymą gliukokortikoidais, nes jie gali būti bent iš dalies veiksmingi (žr. 2 lentelę) [10, 12]. Tuo tarpu standartinis GBS gydymas intraveniniu imunoglobulinu su imunoterapija susijusio GBS atveju gali būti mažiau veiksmingas [33].

Pacientams, kuriems diagnozuojama **su imunoterapija susijusi miastenija**, būdingas fliuktuojantis raumenų silpnumas, labiausiai pasireiškiantis proksimalinėse raumenų grupėse [34]. Šios komplikacijos dažnis, skiriant gydymą ISKPI, yra 0,12–0,24 %, ji dažniau pasitaiko vartojant anti-PD-1/PD-L1 ar kombinuojant anti-PD-1/PD-L1 ir anti-CTLA-4 ISKPI [23, 27, 29, 31]. Net 60 % su imunoterapija susijusių miastenijos atvejų raumenų silpnumas buvo vidutinis ar sunkus, daliai pacientų diagnozuota miasteninė krizė (t. y. III–V klasės miastenijos sunkumas pagal Amerikos miastenijos fondo (angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*) klasifikaciją). 80 % atvejų pacientams, iki tol nesisakdusiems patologiniu raumenų silpnumu, naujai diagnozuojama miastenija, o 20 % apra-

šytų atvejų pacientai prieš tai sirgo miastenija ir jos simptomai pasunkėjo vartojant imunoterapiją [27]. Simptomų pasireiškimo mediana yra 4 savaitės nuo pirmos imunoterapijos dozės, o laiko nuo simptomų pradžios iki kvėpavimo nepakankamumo pasireiškimo mediana – vos 7 dienos [35]. 66 % su imunoterapija susijusių miastenijos atvejų pacientų kraujyje nustatomi anti-AChR antikūnai (antikūnai prieš acetilcholino receptorių) [29]. Geresnis gydymo rezultatas, gydant su imunoterapija susijusią miasteniją, buvo pasiektas kombinuojant gydymą gliukokortikoidais ir intraveniniu imunoglobulinu ar gydomosiomis aferezėmis [27, 29]. Mirštamumas, nustačius šią komplikaciją, siekia net 10,2–47 %, todėl reikalingas skubus bei išsamus ištyrimas ir gydymo inicijavimas [21, 23, 27, 29, 36]. Dažniau mirtimi pasibaigdavo atvejai, kai kartu su miastenija pasireiškė miozitas ir (ar) miokarditas [29]. Beje, iki šiol aprašyti šeši atvejai, kai, numalšinus simptomus pakartotinai inicijuota imunoterapija, visi atvejai buvo sėkmingi – simptomai nebesikartojė [35].

Centrinės nervų sistemos komplikacijos

Remiantis atlikta atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalize, 0,46 % pacientų, kuriems skirta imunoterapija ISKPI, nustatomi nepageidaujami įvykiai, susiję su CNS [16, 31]. Dažnis atrodo labai nedidelis, tačiau panašu, kad klinikinėje praktikoje CNS komplikacijos pasitaiko dažniau [37]. Visos CNS komplikacijos, kurios klasifikuojamos kaip III ar IV laipsnio, yra potencialiai mirtinos [16, 31]. Dažniausios CNS imunoterapijos komplikacijos – encefalitas, aseptinis meningitas ir mielitas [13]. Kadangi nepageidaujami CNS įvykiai pasižymi labai dideliu mirštamumu (encefalitas – 6,3–12,8 %, meningitas – 7,4–8,3 %), reikia kuo greičiau atpažinti šias komplikacijas ir atmesti kitas galimas patologijas, pasitelkiant smegenų skysčio (įskaitant galimų infekcinių ligų sukėlėjų nustatymą) ir neurovizualinius tyrimus. Su imunoterapija susijusios centrinės nervų sistemos komplikacijų ištyrimo ir gydymo taktika pateikta 3 lentelėje [21, 23].

Pacientams, kurie yra gydomi ISKPI, išsivysčius ūmiam ar poūmiam sąmonės ir (ar) atminties, kalbos sutrikimui, psichiatriniais simptomams, haliucinacijoms, traukuliams, karščiavimui, galvos skausmui ir (ar) apžiūros metu stebint židininę neurologinę simptomatiką, turėtume įtarti **su imunoterapija susijusį encefalitą**. Kadangi šis encefalitas neturi jokių specifinių bruožų, prieš skiriant imunosupresinį gydymą gliukokortikoidų pulsterapija, svarbu atmesti infekcinės kilmės encefalitą, metastazes CNS ir metabolinę encefalopatiją. Su imunoterapija susijęs encefalitas yra ypač reta komplikacija, pasitaikanti 0,16 % imunoterapija gydytų pacientų, kuri sudaro 0,44 % visų su imunoterapija susijusių nepageidaujamų įvykių [15]. Net 82 % atvejų, kai pacientams išsivystė šis encefalitas, tai buvo vienintelė imunoterapijos komplikacija [13]. Imunoterapijos sukeltas encefalitas dažniau pasitaiko vartojant anti-PD-1/anti-PD-L1 ISKPI bei vartojant kombinuotą terapiją [23]. Galvos magnetinio rezonanso tomografija (MRT) dažniausiai būna be pakitimų, nors kartais

3 lentelė. **Su imunoterapija susijusių centrinės nervų sistemos komplikacijų ištyrimo ir gydymo taktika.** Lentelė adaptuota pagal Haanen ir kt. parengtas ESMO gaires su leidėjo leidimu [10].

Įtariamas sindromas	Rekomenduojami tyrimai	Gydymas
Aseptinis meningitas: būtina atmesti infekcines priežastis. Galvos skausmas, fotofobija, kaklo rigidiškumas su ar be karščiavimo, vėmimas, nesutrikusios pažintinės funkcijos (diferencijuojant su encefalitu)	JP – smegenų skysčio pasėlyje ir mikroskopijoje Gramo dažymo būdu nestebima bakterijų, leukocitų – <500/ L, gliukozė atitinka normą, atlikti PGR testą dėl <i>H. Simplex</i> , citologija. Galvos smegenų vaizdiniai tyrimai smegenų metastazių ir leptomeninginių ligų ekskludavimui.	Ekskliuduoti bakterines ir virusines infekcijas prieš skiriant didelių dozių gliukokortikoidų terapiją. P/os prednizolonas 0,5–1 mg/kg arba intraveninė (metil)prednizolono terapija 1–2 mg/kg. Jei simptomai yra sunkūs, svarstyti dėl intraveninės pulsterapijos (metil)prednizolonu 1 g per dieną (3–5 dienas), po to pereiti prie p/os GKK terapijos. Svarstyti dėl profilaktinio antivirusinių (i/v acikloviras) ir empirinių antibiotikų skyrimo.
Encefalitas: būtina atmesti infekcines ir metaboles priežastis. Sutrikęs ar pakitęs elgesys, galvos skausmai, sąmonės sutrikimas, židininė neurologinė simptomatika, kalbos sutrikimai, karščiavimas	JP – smegenų skysčio pasėlyje ir mikroskopijoje Gramo dažymo būdu nestebima bakterijų, leukocitų – < 250/mm ³ , vyraujant limfocitams, baltymo koncentracija – padidėjusi, bet mažesnė nei 1,5 g/l, dažniausiai normali gliukozės koncentracija (gali būti ir sumažėjusi), PGR tyrimas dėl HSV, citologija. Galvos smegenų MRT. Svarstyti dėl virusų serologijos.	Gydymas toks pats, kaip aseptinio meningito. Svarstyti dėl i/v acikloviro skyrimo iki HSV paneigimo.
Skersinis mielitas: ūmus ar poūmiai neurologiniai simptomai, dažniausiai simetriški, laidinio tipo jutimo sutrikimas	Nugaros ir galvos smegenų MRT tyrimai. JP – smegenų skystis gali būti normalus, gali būti limfocitozė, padidėjusi baltymo koncentracija, oligokloninių juostų dažniausiai nėra, citologija. Atlikti serumo vit. B12 tyrimą, ŽIV tyrimą, tyrimus dėl sifilio, ANA, anti-Ro ir anti-La Ak, TSH, anti-AQP-4 IgG.	(metil)prednizolonas 2 mg/kg (arba svarstyti dėl 1 g per dieną). Gydymosi aferezės gali būti reikalingos, jei nėra atsako į gliukokortikoidus.
Kiti aprašyti sindromai: neurosarkoidozė, užpakalinis grįžtamasis leukoencefalopatijos sindromas (PRES), Vogt-Harada-Koyanagi sindromas, išsėtinė sklerozė, vaskulitinė encefalopatija, generalizuoti traukuliai [19].		

Santrumpos: JP – juosmens punkcija, PGR – polimerazės grandininė reakcija, HSV – Herpes Simplex virusas, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, P/os – peroralinis (geriamas), mg/kg – miligramai kilogramui, g – gramas, GKK – gliukokortikoidai, i/v – intraveniškai, g/l – gramai litre, ŽIV – žmogaus imunodeficitą virusas, ANA – antibranduoliniai antikūnai, Ak – antikūnai, TSH – skydliaukės stimuliuojantis hormonas, Anti-AQP-4 IgG – anti-akvaporino-4 imunoglobulinai G.

galima matyti hiperintensyvumo zonas T2 sekoje [35]. Kaip iširti ir gydyti imunoterapija encefalitą, nurodyta 3 lentelėje.

Su imunoterapija susijusiam aseptiniam meningitui būdingas ūmus ar poūmis galvos skausmas, lydimas kaklo rigidiškumo, karščiavimo, fotofobijos ir (ar) sutrikusios sąmonės būklės. Ši patologija turėtų būti diferencijuojama su smegenų dangalų karcinomatose bei infekciniu meningitu. Remiantis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalize, su imunoterapija susijęs meningitas pasitaiko 0,13 % pacientų, gydytų ar gydomų imunoterapija [38]. 63,9 % atvejų meningitas buvo vienintelis su imunoterapija susijęs nepageidaujamas įvykis. Ši komplikacija dažniau pasitaiko žmonėms, gaunantiems anti-CTLA-4 monoterapiją ar kombinuotą ISKPI terapiją [23]. Simptomų pasireiškimo laiko mediana – 68 dienos nuo pirmos imunoterapijos dozės [18, 21, 23, 35]. Su imunoterapija susijęs encefalitas gali pasireikšti kartu su meningitu, tuomet diagnozuojamas meningoencefalitas [23, 39]. Lyginant su imunoterapijos sukeltu encefalitu, su imunoterapija susijusio aseptinio meningito atveju laikas nuo simptomų pasi-

reiškimo iki mirties dažniausiai yra trumpesnis (laiko nuo simptomų pradžios iki mirties mediana – 61 diena, sergant encefalitu, ir 42 dienos, sergant meningitu) [13, 23]. Vienam pacientui po gydymo gliukokortikoidais bandyta vėl inicijuoti imunoterapiją, tačiau meningitas pasikartojė ir imunoterapija buvo sustabdyta visam laikui [13].

Kai pacientams, gydomiems ISKPI, išsivysto ūmus ar poūmis viršutinių ir apatinių galūnių silpnumas, parestezijos, laidinio tipo jutimo sutrikimas, šlapinimosi bei tuštinosi problemos, reikia įtarti **su imunoterapija susijusį mielitą**. Šią patologiją būtina diferencijuoti su infekcinės kilmės mielitu, stuburo stenoze su mielopatija bei metastazėmis nugaros smegenyse. Šiuo metu literatūroje aprašyta vienuolika mielito atvejų, dviejų iš šių atvejų metu nustatyti teigiami antiakvaporino-4 antikūnai, todėl buvo diagnozuoti optinio neuromielito spektro sutrikimai [13]. Kitų dviejų atvejų metu pakitimai nugaros smegenyse pasireiškė toje pačioje lokalizacijoje, kurioje taikyta radioterapija, todėl buvo diagnozuoti radiaciniai mielitai [13]. Dviem pacientams po gydymo gliukokortikoidais vėl pradėtas gydymas ISKPI, jiems mielitas nepasikartojė [23, 32]. Septy-

nių pacientų būklė po gydymo reikšmingai pagerėjo, dviem pacientams atsako į gliukokortikoidus nebuvo, miegimo simptomai progresavo [13].

IŠVADOS

Imuninės sistemos „kontrolės punktų“ inhibitoriai yra svarbus ir reikšmingas pokytis vėžio terapijoje, kadangi žymiai prailgina gyvenimo trukmę onkologiniais susirgimais sergantiems pacientams, net ir tiems, kurių gydymas ir prognozė iki šiol laikyti beviltiškais. Tačiau komplikacijos (ar su imunoterapija susiję nepageidaujami įvykiai) yra dažnos ir labai įvairios, nepanašios į jokio kito vėžio gydymo metodo sukeltas komplikacijas. Jų metu gali būti pažeista bet kuri organų sistema ir tikriausiai sukelta bet kokia autoimuninės kilmės liga. Neurologinės komplikacijos yra retos, tačiau neretai – sunkios, reikšmingai paveikiančios žmogaus gyvenimo kokybę ar net sukeliančios mirtį. Beveik visų imunoterapijos komplikacijų pagrindinis gydymo metodas – imunosupresija gliukokortikoidais ir, jei komplikacija gana sunki (tai yra III ar IV laipsnio reakcija), imunoterapijos sustabdymas laikinai ar visam laikui. Komplikacijų gydymo optimizavimui šiuo metu trūksta daugiau ir geresnės kokybės tyrimų.

Literatūra

1. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo. Available from: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/10/press-medicine2018.pdf>
2. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nat Commun* 2020; 11(1): 3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
4. Zhang Z, Liu S, Zhang B, et al. T cell dysfunction and exhaustion in cancer. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 17. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00017>
5. Callahan GN, Allison JP. H-2 antigens on a murine lymphoma are associated with additional proteins. *Nature* 1978; 271(5641): 165–7. <https://doi.org/10.1038/271165a0>
6. Walker LSK, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(12): 852–63. <https://doi.org/10.1038/nri3108>
7. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol* 2016; 7: 550. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00550>
8. Allison JP. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nobel lecture. Available from: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/10/allison-lecture.pdf>
9. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology* 2009; 23(6): 488–96.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl_4): iv119–42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
11. Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA* 2018; 320(16): 1702–3. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13995>
12. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2017; 2(4): e000247. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000247>
13. Fan S, Ren H, Zhao L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Asia Pac J Clin Oncol* 2020; 16(6): 291–98. <https://doi.org/10.1111/ajco.13375>
14. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785–92. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1389>
15. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
16. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4(12): 1721–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923>
17. Darnell EP, Mooradian MJ, Baruch EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): diagnosis, management, and clinical pearls. *Curr Oncol Rep* 2020; 22(4): 39. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0897-9>
18. Kähler KC, Hassel JC, Heinzerling L, et al. Side effect management during immune checkpoint blockade using CTLA-4 and PD-1 antibodies for metastatic melanoma – an update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18(6): 582–609. <https://doi.org/10.1111/ddg.14128>
19. Spain L, Tippu Z, Larkin JM, et al. How we treat neurological toxicity from immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open* 2019; 4(Suppl 4): E000540. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000540>
20. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *Eur J Cancer* 2017; 73: P1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.001>
21. Sato K, Mano T, Iwata A, et al. Neurological and related adverse events in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Neurooncol* 2019; 145(1): 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03273-1>
22. Dubey D, David WS, Reynolds KL, et al. Severe neurological toxicity of immune checkpoint inhibitors: growing spectrum. *Ann Neurol* 2020; 87(5): 659–69. <https://doi.org/10.1002/ana.25708>
23. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 134. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0617-x>
24. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2019; 24(S2): S74–85. <https://doi.org/10.1111/jns.12339>
25. Astaras C, de Micheli R, Moura B, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors:

- diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(1): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0810-1>
26. Makarious D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: an emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 2017; 82: 128–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.041>
27. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 319. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0774-y>
28. Rota E, Varese P, Agosti S, et al. Concomitant myasthenia gravis, myositis, myocarditis and polyneuropathy, induced by immune-checkpoint inhibitors: a life-threatening continuum of neuromuscular and cardiac toxicity. *eNeurologicalSci* 2019; 14: 4–5. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.11.023>
29. Huang Y, Chen Y, Lin W, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 634. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00634>
30. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology* 2018; 91(10): e985–94. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006124>
31. Xu M, Nie Y, Yang Y, et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neurologist* 2019; 24(3): 75–83. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000230>
32. Dubey D, David WS, Amato AA, et al. Varied phenotypes and management of immune checkpoint inhibitor-associated neuropathies. *Neurology* 2019; 93(11): e1093–103. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008091>
33. Schneiderbauer R, Schneiderbauer M, Wick W, et al. Pd-1 antibody-induced Guillain-Barré syndrome in a patient with metastatic melanoma. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(3): 395–6. <https://doi.org/10.2340/00015555-2548>
34. Brahmer JR, Schneider BJ, Gardner JM. Treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(17): 1714–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
35. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(6): 659–68. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000503>
36. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017; 5(1): 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>
37. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, et al. Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers* 2020; 12(3): 738. <https://doi.org/10.3390/cancers12030738>
38. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *Oncologist* 2017; 22(6): 709–18. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0487>
39. Fellner A, Makranz C, Lotem M, et al. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol* 2018; 137(3): 601–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2752-5>

D. Valančius, I. Zagorskienė, A. Klimašauskienė

A REVIEW OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS

Summary

Immune checkpoint inhibitors have already proved their effectiveness in the treatment of various forms of cancer, and every day their use is becoming more and more prevalent. Unfortunately, any effective treatment has side effects, and immunotherapy is no exception. In this article, the authors review the history of immune checkpoint inhibitors, their mechanism of action, indications, and complications of their use, with particular focus on neurologic complications. These, although relatively rare, are potentially life-threatening, so a thorough investigation and prompt treatment with glucocorticoids or other immunosuppressive medications is of an utmost importance.

Keywords: immune-checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, immunotherapy.

Gauta:
2021 11 29

Primta spaudai:
2021 12 22