



NEŽELENI UČINKI IMUNOTERAPIJE RAKA NA ŠČITNICO

Katica Bajuk Studen, Katja Zaletel, Simona Gaberšček

Univerzitetni klinični center Ljubljana

UVOD

V zadnjih letih se uspešno uveljavlja zdravljenje različnih oblik raka z zdravili, ki delujejo kot zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema (ang. immune checkpoint inhibitors). Posledično narašča tudi število zabeleženih neželenih učinkov na endokrine žleze, predvsem na ščitnico, redkeje pa poročajo o hipofizitisu, primarni odpovedi nadledvičnih žlez, in pojavu od insulina odvisne sladkorne bolezni. Ker se ta zdravila v klinični praksi šele uveljavljajo, nimamo natančnih, s prospektivnimi raziskavami pridobljenih podatkov o patogenezi, časovnem poteku in klinični sliki prizadetosti ščitnice, zato lahko jasne smernice glede obravnave teh bolnikov pričakujemo šele v prihodnosti.

DOSEDANJE RAZISKAVE

Raziskave, ki so doslej proučevale motnje delovanja ščitnice pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, so bile večinoma retrospektivne. Pred uvedbo imunoterapije je bila od tirološke diagnostike večinoma na voljo le izhodiščna raven tirotropina (TSH) in prostega ali celokupnega tiroksina (T₄), v nekaterih primerih še raven prostega ali celokupnega trijodtironina (T₃), redko pa raven ščitničnih protiteles in podatek o kopičenju radiofarmaka v ščitnici na pozitronski emisijski tomografiji (PET) z računalniško tomografijo (ang. computed tomography, CT). Tudi po uvedbi imunoterapije so o etiologiji motnje v delovanju ščitnice sklepali zlasti na osnovi predhodno izmerjenih ščitničnih protiteles in na osnovi spremembe difuznega kopičenja radiofarmaka v področju ščitnice na PET/CT. To pa je nespecifično in se lahko pojavlja pri različnih boleznih ščitnice. Dosedanje raziskave večinoma niso opredeljevale bolezni ščitnice, ampak so beležile pojav obeh sindromov – hipertiroze in hipotiroze, bolezenski vzroki za to pa so številni. Pri proučevanju motenj v delovanju ščitnice zaradi imunoterapije moramo upoštevati, da so ščitnične bolezni v splošni populaciji pogoste, kar zlasti velja za avtoimunsko bolezen Hashimotov tiroditis, ki ga ima več kot 15 odstotkov žensk, starejših od 40 let. Poleg tega moramo upoštevati tudi preskrbo z jodom v določeni populaciji, saj pomembno vpliva na epidemiologijo bolezni ščitnice ter na sposobnost ščitnice, da se spoprime s čezmernim vnosom joda. Večina bolnikov je pred uvedbo imunoterapije enkrat ali večkrat izpostavljena čezmernemu vnosu joda, saj je CT prsnega koša z uporabo jednega kontrastnega sredstva eden od temeljev diagnostične obravnave sumljivih sprememb v pljučih. Kombinacija čezmernega vnosa joda, učinka imunoterapije na bolnikovo ščitnico

ter stanja ščitnice pred imunoterapijo lahko povzroči različna bolezenska stanja in dileme v interpretaciji izvidov različnih diagnostičnih postopkov.

V metaanalizi 38 randomiziranih kliničnih raziskav, ki so poročale o neželenih učinkih imunoterapije na endokrine žleze pri bolnikih z napredovalimi solidnimi malignimi tumorji (maligni melanom, nedrobnocelični rak pljuč, karcinom ledvic), ki so bili zdravljeni z monoterapijo z zaviralcem PD-1 (ang. programmed cell death protein 1), zaviralcem CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), zaviralcem PD-L1 (ang. programmed death-ligand 1) ali s kombinacijo zaviralca PD-L1 in CTLA-4, je bila pojavnost hipotiroze 6,6-odstotna (pogosteje pri tistih, ki so prejeli zaviralce PD-1 ali kombinacijo zdravil) in hipertiroze 2,9-odstotna (pri uporabi zaviralcev PD-1 pogosteje pri tistih, ki so prejeli pembrolizumab kot nivolumab, najpogosteje pa pri tistih, ki so prejeli kombinacijo zdravil). V splošni populaciji je na področju z ustreznim vnosom joda prevalenca hipotiroze sicer 4,6-odstotna, hipertiroze pa 1,3-odstotna.

V nedavno objavljeni večji retrospektivni raziskavi, v katero so vključili 657 bolnikov, zdravljenih z imunoterapijo (uporabljena zdravila: ipilimumab + nivolumab pri 40 odstotkih, nivolumab pri 33 odstotkih, pembrolizumab pri 21 odstotkih, druga pri 7 odstotkih) zaradi različnih vrst raka, so o hipertirozi poročali pri 6,5 odstotka bolnikov. Povprečni čas (mediana) do razvoja hipertiroze je bil 5,3 tedna, povprečno trajanje hipertiroze je bilo 6 tednov, 67 odstotkov bolnikov pa je bilo asimptomatskih. Pri 84 odstotkih bolnikov se je razvila hipotiroza, zaradi katere so po 57 tednih spremljanja še vedno potrebovali zdravljenje z levotiroksinom. V to raziskavo sicer niso vključili bolnikov z znano boleznijo ščitnice pred uvedbo imunoterapije. Prav tako niso poročali o načinu zdravljenja hipertiroze, ki se je pojavila zaradi imunoterapije.

Ustrezno zdravljenje bolezni ščitnice, nastale zaradi učinkov imunoterapije, bomo lahko načrtovali takrat, ko bo natančneje razjasnjen etiopatogenetski mehanizem, ki povzroči motnjo v delovanju ščitnice. Na osnovi doslej pridobljenih podatkov se zdi, da bi bila lahko tako sindroma hiper- kot hipotiroze, ki se razvijeta ob imunoterapiji, različni manifestaciji istega patološkega dogajanja – destruktivnega tiroiditisa, posredovanega s citotoksičnimi limfociti T. V nobeni od večjih raziskav niso ugotavljali poteka in zapletov, značilnih za bazedovko. Zato pri hipertirozi, ki se pojavi med zdravljenjem z imunoterapijo, namesto tirostatskega zdravljenja vedno pogosteje priporočajo le spremljanje ali pa zdravljenje hujših oblik z glukokortikoidi. Ob pojavu hipotiroze ali ob poslabšanju že zdravljene hipotiroze svetujejo zdravljenje z levotiroksinom oziroma dvig odmerka levotiroksina. Glede na nerazjasnjeno etiopatogenezo za zdaj ne vemo, ali v tem primeru pride do trajne okvare žleze ali pa se stanje po določenem času spontano popravi, tako kot to opazamo v primeru subakutnega in poporodnega tiroiditisa.



ZAKLJUČEK

Neugodni učinki imunoterapije na ščitnico so razmeroma pogosti, vendar jih lahko z rednim spremljanjem laboratorijskih parametrov hitro zaznamo. Ob ustreznem tirološkem vodenju bolnika z motnjo v delovanju ščitnice imunoterapije ni treba prekinjati. Ker so ščitnične bolezni v splošni populaciji pogoste, je smiseln pregled ščitnice pri tirologu pred uvedbo imunoterapije.

LITERATURA

1. Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F, et al. Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*; 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30308083>.
2. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens. *JAMA Oncol* 2018; 4 (2): 173.
3. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12 (4): 252–64.
4. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13 (4): 195–207.
5. de Filette J, Jansen Y, Schreuer M, et al. Incidence of Thyroid-Related Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (11): 4431–9.
6. Delivanis DA, Gustafson MP, Bornschlegl S, et al. Pembrolizumab-Induced Thyroiditis: Comprehensive Clinical Review and Insights Into Underlying Involved Mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102 (8): 2770–80.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 489–99.
8. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* 2011; 52 (5): 615–21.
9. Iyer PC, Cabanillas ME, Waguespack SG, et al. Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid* 2018; 28 (10): 1243–51.