



IMUNOTERAPIJA IN NEŽELENI UČINKI NA KOŽI

Nina Turnšek Hitij, Marija Ivanović

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD

Imunoterapija z zaviralci nadzornih točk (ZNT) je prinesla precejšen napredek pri obravnavi rakavih bolezni. ZNT delujejo na način, da bodisi okrepijo, zavrejo ali pa spodbudijo delovanje človekovega lastnega imunskega sistema. Posledica takšnega mehanizma delovanja so tudi tako imenovani imunsko pogojeni neželeni učinki (NU), ki so lahko edinstveni in se v precejšnji meri razlikujejo od NU ob kemoterapiji, tarčni terapiji ali obsevanju. NU na koži so med najpogostejšimi imunsko pogojenimi NU katere koli stopnje (ocenjevano po CTCAE v4.0). Pojavijo se pri približno 45 odstotkih bolnikov, zdravljenih z zaviralci CTLA-4. Njihov delež je pri tistih, ki so zdravljeni z zaviralci PD-1 in PD-L1, nekoliko nižji, približno 35 odstotkov. Izraženost imunsko pogojenih NU na koži je najpogosteje blage do zmerne stopnje. Zajemajo zelo različen spekter kožnih sprememb, kot so srbečica, izpuščaj, eritem, psoriaza in vitiligo. Najpogosteje se pojavljajo kožne spremembe v obliki neznčilnega makulopapuloznega izpuščaja s srbečico. Običajno so spremembe blage, obvladljive s simptomatskim zdravljenjem z antihistaminiki, vlažilnimi kremami in topikalnimi kortikosteroidi. Zdravljenja z ZNT v teh primerih ni treba trajno prekinjati. Primeri resnih imunsko pogojenih NU na koži (bulozni pemfigoid, Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) so na srečo zelo redki, kadar pa se pojavijo, zahtevajo intenzivno bolnišnično obravnavo, intravensko zdravljenje s kortikosteroidi v visokih odmerkih ter trajno prekinitvev zdravljenja z ZNT.

KLINIČNI PRIMER BOLNICE Z RAZSEJANIM SLABO DIFERENCIRANIM KARCINOMOM Z ORIGOM NAJVERJETNEJE V PLJUČIH, ZDRAVLJENE Z ZAVIRALCEM PD-1

Pri 68-letni bolnici v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti in brez pomembnih pridruženih bolezni je bila aprila letos v sklopu presejalnega programa SVIT ugotovljena eksulcerirana tumorska formacija, histopatološki izvid biopsije je pokazal slabo diferenciran karcinom, origa pa z opravljenimi imunohistokemičnimi barvanji ni bilo mogoče opredeliti. Zamejitvene radiološke preiskave so pokazale še povečane bezgavke v mediastinumu in retromandibularno ter solitarni zasevek v ČŽS. Bronhskopska biopsija mediastinalne bezgavke je pokazala slabo diferenciran karcinom – TTF-1+, CK7+, CK20-, EGFR-, ALK-, ROS1-, BRAF-, KRAS+, PD-L1 60 odstotkov. Multidisciplinarni konzilij je sklenil, da gre za primarno razsejan slabo diferenciran karcinom z origom najverjetneje v pljučih, in priporočal

zdravljenje z imunoterapijo s pembrolizumabom ter stereotaktično obsevanje zasevka v CŽS. Po treh aplikacijah pembrolizumaba se je pri bolnici pojavilo vnetje sečil s povišano telesno temperaturo, mrzlico, pekočimi in smrdečimi mikcijami, zato je bil uveden empirični antibiotik Amoksiklav. Neposredno po zaključenem uspešnem antibiotičnem zdravljenju je bolnica zbolela za makulopapuloznimi izpuščaji na desni nadlakti, ki so se progredientno razširili na vse telo v obliki urtik, ki jih je spremljal hud pruritus. Ob tem se je pojavilo visoko vročinsko stanje z mrzlico. Pri izbranem zdravniku je prejela prvo parenteralno aplikacijo visokega odmerka metilprednizolona in antihistaminika, po tem so kožne spremembe še dodatno napredovale.

Ob sprejemu v bolnišnico je bila gospa kardiorespiratorno stabilna, subfebrilna, z zmernim periorbitalnim edemom obojestransko, po koži praktično celega telesa so bile prisotne generalizirane urtikam podobne in ponekod konfluentne kožne spremembe. V dodatni anamnezi je bila ugotovljena sočasna uporaba alternativnih pripravkov (pegasti badelj, korenine regrata, konopljinno seme). Opravljena je bila kirurška biopsija kože, nato smo nadaljevali zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (2 mg/kg telesne teže) in antihistaminikom. Po treh dneh smo ob počasnem regresu kožnih sprememb in izzvenu pruritusa začeli postopno nižati odmerke kortikosteroidov. Bolnico smo odpustili v domačo oskrbo. Histopatološke spremembe bioptičnega vzorca kože so sovpadale s klinično sliko dermatitisa, povzročena z zdravili.

Kožne spremembe so ob enomesečnem zdravljenju s kortikosteroidi v padajočih odmerkih počasi izzvenele. Glede na kožno toksičnost hude stopnje je bilo zdravljenje s pembrolizumabom trajno ukinjeno. Evalvacijska tomografija prsnega koša in trebuha, opravljena štiri tedne po zadnji aplikaciji pembrolizumaba, je pokazala popolno remisijo bolezni, kontrolna magnetna resonanca glave pa pomembno zmanjšanje solitarne lezije v možganih, zaradi česar se za stereotaktično obsevanje CŽS nismo odločili. Bolnica bo nadaljevala skrbno spremljanje stanja.

ZAKLJUČEK

Resni imunsko pogojeni NU na koži so sicer redki in imajo številne oblike. Kadar se pojavijo, so lahko tudi smrtno nevarni in zahtevajo intenzivno bolnišnično zdravljenje. Da bi zmanjšali pojavnost resnih in morebitnih smrtno nevarnih NU, sta zgodnja prepoznavna in pravilno ukrepanje ključna. To lahko najprej dosežemo z edukacijo bolnikov, medicinskih sester in izbranih oziroma urgentnih zdravnikov. Pomembno se je zavedati, da je uporaba alternativnih pripravkov v kombinaciji z zelo diferentnimi onkološkimi zdravili tvegana in lahko vodi v hude zaplete zdravljenja.



LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018 Jun 10; 36(17): 1714–1768.
2. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (supplement 4): i119–i142, 2017.
3. Rapoport BL, van Eeden R, Sibaud V, et al. Supportive care for patients undergoing immunotherapy. *Support Care Cancer* (2017) 25: 3017–3030.