

POPOLN ODZIV PRI ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA PLJUČNEGA RAKA Z ZAVIRALCI IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Ana Sophie Terglav¹, dr. med., doc. dr. Mojca Unk, dr. med.^{1 2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Razsejan pljučni rak je bolezen s slabo prognozo, vendar je sistemsko zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk pomembno izboljšalo prognozo teh bolnikov. Pri sistemskem zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko pride do raznolikih imunsko pogojenih neželenih učinkov zdravljenja. V prispevku predstavljamo primer bolnice z razsejanim pljučnim rakom s solitarnim zasevkom v možganih, zasevkom v črevesju, retromandibularni bezgavki in v pljučih, pri kateri je po kratkotrajnem zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk pembrolizumabom prišlo do hude kožne toksičnosti, zaradi katere je bilo sistemsko zdravljenje ukinjeno. Kožna toksičnost je po zdravljenju s kortikosteroidi povsem izzvenela. Kontrolne slikovne preiskave so pokazale popolni regres solitarnega možganskega zasevka ter popoln odziv drugih lezij. Sedem let po zaključenem sistemskem zdravljenju bolezen pri gospe ostaja v popolni remisiji, brez znakov ali simptomov pljučnega raka.

Uvod

Pljučni rak je eden izmed rakov z najslabšo prognozo. Petletno preživetje bolnikov s pljučnim rakom v Sloveniji med letoma 2017 in 2021, ne glede na stadij, znaša 21,8 % (moški) do 30,6 % (ženske). Sistemsko zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk je v velikih prospektivnih kliničnih raziskavah dokazano pomembno izboljšalo tako preživetje brez napredovanja bolezni kot celostno preživetje bolnikov z razsejano boleznijo. Zaplet zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk so imunsko pogojeni neželeni učinki. V prispevku predstavljamo primer bolnice z

razsejanim pljučnim rakom, pri kateri je zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk povzročilo imunsko pogojeno kožno toksičnost, hkrati pa vodilo v dolgotrajno remisijo bolezni, ki še vedno vztraja.

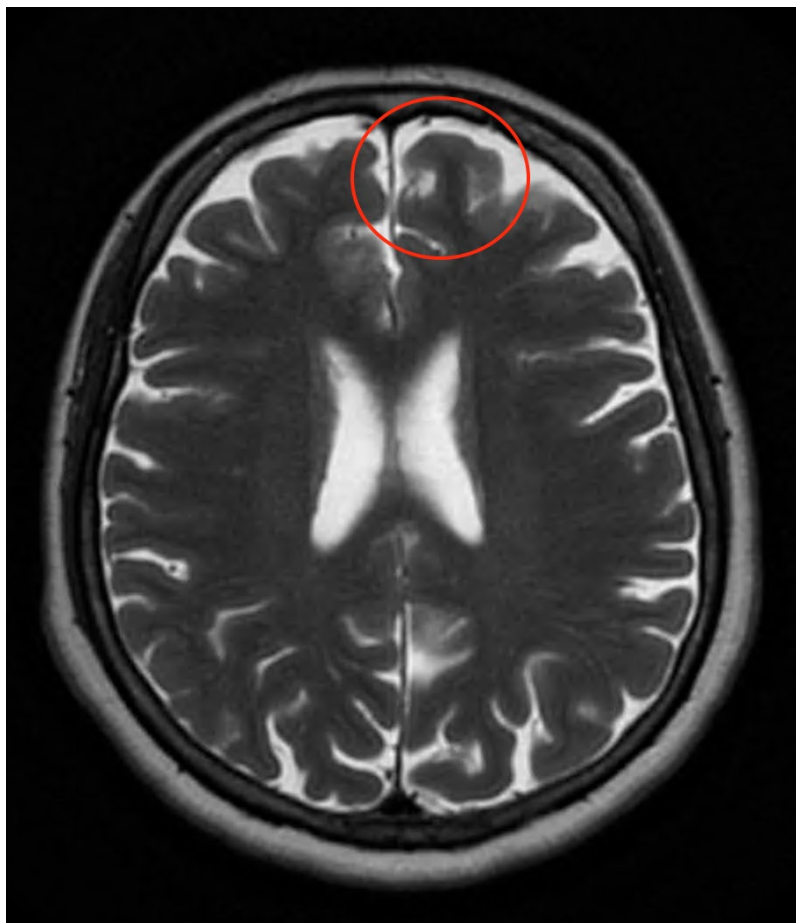
Klinični primer

Tedaj 68-letna gospa z znano osteoporozo in hipertirozo, bivša kadilka, v zelo dobrem splošnem stanju zmogljivosti, je zaradi pozitivnega hematesta blata, ugotovljenega v sklopu presejalnega programa Svit, januarja 2018 opravila kolonoskopijo. Pri kolonoskopiji so odkrili obsežno tumorsko spremembo v transversnem kolonu. Histološko je šlo za slabo diferenciran rak; imunohistokemijska analiza je pokazala izražanje TTF-1 (angl. *thyroid transcription factor 1*, ščitnični transkripcijski faktor 1), PAX8 (angl. *paired box gene 8*), CK7 (ang. *cytokeratin 7*), medtem ko je bil SATB2 (angl. *special AT-rich sequence-binding protein 2*) delno pozitiven.

V sklopu diagnostike in iskanja izvora raka je bila opravljena obsežna slikovna in endoskopska diagnostika. Računalniška tomografija (CT, angl. *computed tomography*) trebušnih organov, opravljena v februarju 2018, tumorskih formacij ni pokazala. V prsnem košu je CT pokazal zadebeljeno steno požiralnika in ob njem dve povečani bezgavki velikosti do 2,5 cm, ki sta vtiskali zgornjo votlo veno, ter emfizem pljuč. Ezofagogastroduodenoskopija posebnosti ni pokazala. Gospa je bila v marcu 2018 napotena na pozitronsko emisijsko tomografijo v kombinaciji s CT (PET-CT), ki je pokazala povišano metabolno aktivnost v bezgavki retromandibularno desno, v mehkotivni formaciji pod levim glavnim bronhom, v bezgavkah ob požiralniku ter v transversnem kolonu. Opravljena je bila bronhoskopija z verifikacijo mediastinalnih bezgavk. Citološki izvid punktirane mediastinalne bezgavke je potrdil zasevek slabo diferenciranega raka, IHK TTF-1 in CK7 pozitivnega, z najverjetnejšim izvorom v pljučih. Primerjava vzorcev iz prebavil in medpljučja je pokazala, da gre za isto spremembo: pljučni rak.

Dokumentacija je bila obravnavana na pulmološkem konziliju, ki je bil mnenja, da gre glede na tip razsoja v prsnem košu in IHK označevalce najverjetneje za razsejani pljučni rak brez vidnega primarnega pljučnega tumorja. V sklopu diagnostične obravnave je opravila še CT glave, ki je pokazal 8 mm velik solitarni možganski zasevek frontalno. Opravljena je bila dodatna IHK in molekularnogenetska analiza odvzetih histoloških vzorcev, ki je pokazala 60-% IHK izraženost PD-L1 (angl. *programmed death-ligand 1*) ter prisotnost mutacije v genu *KRAS* (angl. *Kirsten rat sarcoma virus*).

Pri gospe je bilo v maju 2018 uvedeno sistemsko zdravljenje prvega reda z zaviralci imunskih kontrolnih točk, pembrolizumabom. Zaradi solitarnega možganskega zasevka je bila dokumentacija gospe obravnavana na konziliju za možganske tumorje, ki je indiciral stereotaktično radiokirurgijo zasevka. Gospa je v sklopu priprave na obsevanje opravila simulatorsko magnetno resonanco (MR) glave, ki je že po drugi aplikaciji zaviralcev imunskih kontrolnih točk pokazala zmanjšanje velikosti solitarnega možganskega zasevka na 4 mm. Zato smo obsevanja opustili in se odločili za spremljanje bolnice.



Slika 1: Simulatorski MR glave, ki je pokazal solitaren možganski zasevek (obkrožen z rdečo) v frontalnem režnju.

V juliju 2018 (po štirih aplikacijah zaviralcev imunskih kontrolnih točk) je gospa prebolevala okužbo dihal, zdravljena je bila z amokicilinom/klavulansko kislino. Na kontrolnem pregledu, še ob jemanju antibiotika, je gospa navajala srbeč makulopapulozni izpuščaj kože, ki se je iz desne nadlakti širil po koži celega telesa. Gospa je bila zaradi kožne toksičnosti hospitalizirana, antibiotik je bil ukinjen. Opravljena je bila biopsija kožnih sprememb in uvedena je bila parenteralna terapija z metilprednizolonom v visokih odmerkih ter antihistaminik. Histološki izvid je pokazal, da gre za medikamentozni dermatitis. Ob terapiji s kortikosteroidom je prišlo do dobrega regresa kožnih sprememb, zato smo odmere metilprednizolona postopoma znižali in avgusta 2018 ukinili.

Gospa je avgusta 2018 opravila tudi evalvacijski CT trebušnih in prsnih organov, ki sta pokazala regres bezgavk ob požiralniku, ostale spremembe so bile brez dinamike. Zaradi hudega neželenega učinka ob zdravljenju s zaviralci imunskih kontrolnih točk (kožna toksičnost stopnje 3) se za nadaljevanje zdravljenja s tem zdravilom nismo odločili. Kontrolni MR glave je septembra 2018 pokazal še nadaljnje zmanjšanje solitarnega možganskega zasevka.

Gospa je ostala na aktivnem spremljanju. Z redno opravljenimi kontrolnimi CT in MR preiskavami progressa bolezni nismo dokazali. Ob zadnjem kontrolnem pregledu v marcu 2025 je gospa klinično brez znakov ali simptomov pljučnega raka, v odličnem stanju zmogljivosti, bolezen je v popolni remisiji.

Zaključek

Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk pri bolnikih z razsejanim pljučnim rakom pomembno izboljša prognozo in preživetje teh bolnikov in pri majhnem deležu bolnikov vodi v dolgotrajno zazdravitev. Pomembno je pravočasno prepoznavanje, diagnostika in zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov zdravljenja, zaradi katerih je občasno potrebna prekinitve in tudi opustitev zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Literatura

1. Zadnik V, Zagar T, Lokar K, Tomsic S, Duratovic Konjevic A, Zakotnik B. Trends in population-based cancer survival in Slovenia. *Radiol Oncol* 2021; 55(1): 42-9. doi:10.2478/raon-2021-0003
2. Majem M, Cobo M, Isla D, et al. PD-(L)1 Inhibitors as Monotherapy for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with High PD-L1 Expression: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1365. doi:10.3390/jcm10071365
3. Haanen J, Obeid M, Spain J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 33, Issue 12, 1217-1238