

MUDr. Ivana Krajsová, MBA

Kožní klinika VFN a 1. LFUK

MUDr. Jiří Jahoda

Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK

Asymptomatická plicní toxicita u pacienta léčeného ipilimumabem pro metastazující melanom

Souhrn

Plicní toxicita není příliš častá u pacientů léčených ipilimumabem, většina případů probíhá mírně s příznivým výsledkem, ale může být potenciálně závažná. Nejdůležitější pro účinnou léčbu je znalost klinického, radiologického i patologického obrazu a mezioborová spolupráce.

Klíčová slova

Ipilimumab, nežádoucí účinky, pneumonitida

Úvod

Léčba metastazujícího melanomu doznala v posledních letech významných změn. Pacientům s dříve neléčitelným onemocněním můžeme v současné době nabídnout dokonce několik terapeutických možností. U pacientů s pozitivní BRAF mutací prokázaly vysokou účinnost BRAF inhibitory a jejich kombinace s MEK inhibitory. Mají rychlý nástup léčebného účinku a vysokou četnost léčebných odpovědí. Imunoterapie, kterou je možné využít u BRAF negativních i BRAF pozitivních nádorů, vyvolává nižší četnost léčebných odpovědí, dosahující 40 – 50 %, přetrvávají ale často mnoho let a to i v případech, kdy je nutné terapii pro toxicitu předčasně ukončit. Základním principem současné imunoterapie je zablokování kontrolních bodů imunity, tak zvaných checkpoints CTLA-4 (cytotoxický T lymfocytární antigen4), a PD-1 (programmed death 1). Inhibice těchto receptorů monoklonálními protilátkami umožňuje obnovení aktivity T lymfocytů, snadnější rozpoznání nádorových antigenů imunitním systémem a výraznější protinádorové imunitní reakce. Nežádoucí účinky (NÚ) provázející imunoterapii jsou výsledkem aktivace imunitního

systemu a projevují se převážně vznikem autoimunity často napodobující skutečná autoimunitní onemocnění.(1)

Imunoterapie ipilimumabem, plně humánní IgG1 monoklonální protilátkou proti receptoru CTLA-4 byla jedním z prvních léčebných postupů, která prokázala vysokou účinnost v terapii metastazujícího melanomu. Ipilimumab byl historicky první lék, který dokázal prodloužit celkové přežívání (OS) pacientů s metastazujícím melanomem. Objektivní léčebné odpovědi vyvolává pouze u 10 – 15 % pacientů, mírně prodlužuje proti chemoterapii dobu do progresu (PFS), ale významně snižuje riziko úmrtí léčených pacientů. Pacienti, kteří odpoví na léčbu ipilimumabem kompletní remisí (CR), částečnou remisí (PR) i pouhou stabilizací onemocnění (SD) mají vysokou šanci na dlouhodobé i mnohaleté přežití. Následné sledování nemocných z prvotních studií s ipilimumabem ukazuje, že pacienti přežívající 3 roky po zahájení léčby, jichž je asi 25%, přežívají i další následující roky. V současné době dosáhli již nejdéle sledovaní pacienti přežití i více než 10 let. Na základě výsledků klinických studií byl ipilimumab schválen FDA (Food and Drug Administration) v USA v roce 2011 a následně získal schválení též v Evropě a

v roce 2013 i úhradu zdravotních pojišťoven v České Republice. Ipilimumab je podáván v dávce 3mg/kg a celá terapie spočívá ve 4 infúzích aplikovaných v třítýdenních intervalech, takže léčba zahrnuje 9 týdnů. Vzhledem k typicky pomalu nastupujícímu účinku ipilimumabu se doporučuje první hodnocení provádět v rozmezí 12. – 16. týdne od zahájení léčby.(2) Terapie ipilimumabem bývá provázena nežádoucími účinky charakteristickými pro imunoterapii. Označují se jako immune related adverse events (irAEs), protože v naprosté většině případů je za jejich vznik odpovědná zvýšená aktivita imunitního systému. Mohou postihovat kterýkoliv orgán, ale nejčastěji bývá popisována kožní, gastrointestinální, endokrinní a hepatální toxicita. Méně často dochází ke vzniku NÚ v dalších orgánech jako jsou plíce, ledviny, hematopoetický systém, oči, pankreas či nervový systém. Mohou vznikat kdykoliv od zahájení léčby i ještě řadu týdnů po jejím ukončení. Doba vzniku NÚ je také závislá na postiženém orgánu, nejdříve se objevuje kožní a gastrointestinální toxicita, později dochází k endokrinní, hepatální či plicní a většinou nejpozději k renální nebo neurologické toxicitě. Alergické či anafylaktické reakce v průběhu infúze jsou velmi vzácné, dobře zvládnutelné a

nevyžadují ukončení léčby.(3) Plicní toxicita provázející imunoterapii ipilimumabem může být zcela asymptomatická a pouze náhodně zjištěná při zobrazovacích vyšetřeních prováděných pro hodnocení účinnosti léčby. U většiny nemocných se ale projevuje klinickými příznaky v podobě kašle nebo námahové či klidové dušnosti. Uvádí se, že jakékoliv respirační potíže vzniklé v průběhu imunoterapie mají být primárně považovány za NÚ léčby. Jen tak je možné včasné zahájení jejich léčby a účinné potlačení plicní toxicity.

Popis případu

Mladý pacient byl odeslán na naše pracoviště v září 2015 po odstranění melanomu na pravém ušním boltci. Primárně byl na nádor upozorněn holičem, sám ho na uchu neviděl. Ložisko nikdy nesvědilo, ani nekrvácelo. Na plastické chirurgii byla provedena nejprve neširoká excize k ověření diagnózy. Histologicky byl nádor hodnocen jako nodulární melanom bez ulcerace, tloušťky 2,5 mm. Následně provedená reexcize jizvy již byla bez nádorových struktur. Ablaci ušního boltce pacient odmítl. Vstupní stagingová vyšetření neprokázala generalizaci onemocnění a u pacienta jsme naplánovali vyšetření v 3

měsíčních intervalech. Při další kontrole v lednu 2016, tedy necelé 4 měsíce po operaci primárního nádoru se v jizvě a jejím okolí na ušním boltci objevily černě a šedě pigmentované ploché noduly, místy splývající a přecházející i na přilehlé partie kůže na kalvě i po boltci směrem do zevního zvukovodu.

Obr. č. 1: Metastázy na ušním boltci



Provedli jsme excizi jednoho drobného uzlíku, abychom získali nádorovou tkáň pro vyšetření BRAF mutace. Histologicky byla potvrzena metastáza melanomu obsahující tak velké množství pigmentu, že to zčásti znemožňovalo některá imunohistochemická vyšetření. *Mutační*

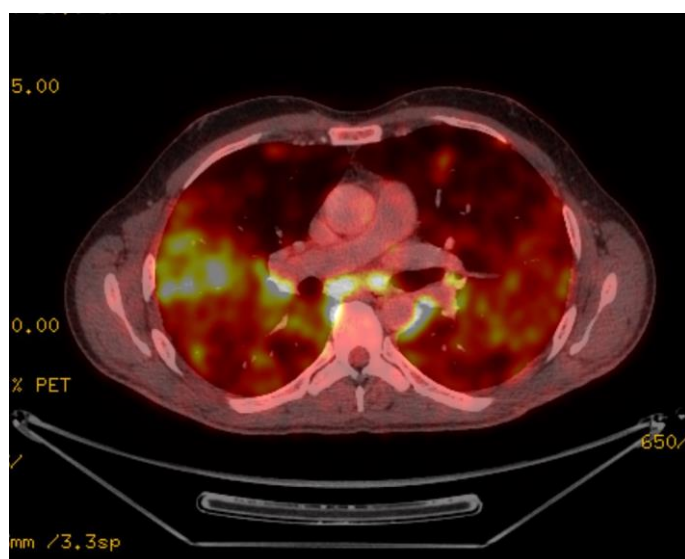
analýza genu BRAF (V600) byla provedena akreditovanou metodou Real-Time PCR (Cobas 4800) pomocí diagnostického kitu Cobas® BRAF V600 Mutation Test (Roche; CE IVD) dle SOP-PAT-14. Kit umožňuje detekci nejčastější BRAF mutace V600E (c.1799 T>A). Závěr: V nádoru nebyla prokázána mutace (V600E) genu BRAF. Mgr. Nikola Hájková

Vzhledem k progresi lokálního nálezu bylo provedeno restagingové vyšetření, které prokázalo pouze progresi nálezu na a v okolí pravého ušního boltce. Pacienta jsme opět konzultovali na plastické chirurgii. Nález byl hodnocen již jako inoperabilní, kdy ani mutilující zákrok s ablací celého boltce by nezaručil kompletní odstranění všech satelitních metastáz, ani dostatečnou radikalitu zákroku. V průběhu vyšetřování a konzultací o dalším léčebném postupu nález na ušním boltci a jeho okolí pomalu, ale trvale progredoval. Pacient byl proto indikován na terapii ipilimumabem v dávce 3mg/kg, 4x v třítydenních intervalech. Léčba byla zahájena v květnu 2016 a ukončena v červenci 2016, pacient absolvoval všechny 4 dávky bez komplikací. Neobjevily se žádné NÚ, pouze uváděl občasné diskrétní svědění kůže.

V srpnu bylo provedeno první zhodnocení účinnosti léčby pomocí PET/CT vyšetření se závěrem: *Srovnáváme s vyš. ze dne 17.4.2016. Na pravém boltci je zhruba stacionární hyperaktivita, CT v této lokalitě nehodnotitelné. Nově v obou plicních křídlech výrazné mikronodulární zhrubění intersticiálních struktur, až s obrazem "tree-in-bud", s výrazně zvýšenou akumulací FDG, která je akcentovaná dorzobazálně při*

pleuře. Hypermetabolické LU v mediastinu, parasternálně a v obou plicních hledech, max. subkarinárně 27x16mm. Ostatní nález se nemění (v.s. drobná 3 mm cysta v pravém jaterním laloku, alární forma proc. costalis L5) Závěr : Při srovnání s vyš. z 04/16 stacionární nález na pravém boltci. Nově intersticiální proces plicní s lymfadenopatií, nejspíše pneumonitida při léčbě ipilimumabem. MUDr. Jiří Jahoda, MUDr. David Zogala

Obr. č. 2: Zmnožení intersticia mikronodulacemi charakteru tree in bud s výrazně zvýšenou akumulací FDG - charakteru pneumonitidy



Pacient neměl žádnou symptomatologii, nekašlal, nebyl dušný ani při námaze, jezdil na kole, sportoval. Přesto jsme raději aplikovali Diprofos (betametason) 2ml, i.m.,

abychom zabránili případné progresi nálezu a zhoršení stavu pacienta a poté ho odeslali na plicní vyšetření. Provedená spirometrie prokázala normální ventilační parametry, bez

obstrukce a restrikce ve velkých DC a naznačenou obstrukci na periferii. Difúzní kapacita plic byla v normě. Pro ověření etiologie plicních ložisek byla indikována bronchoskopie s biopsií. *V té histologicky prokázány stěny bronchu a přilehlý plicní parenchym s četnými epiteloidními granulomy i s mnohjadernými buňkami bez centrálních nekróz. Barvení k průkazu mykobakterií negativní, mykobakterie nenalezeny. Závěr: nekaisefikující granulomatózní plicní proces, v dif.dg. na prvním místě zvažovaná sarkoidóza, jinou příčinu ale nelze z bioptického vyšetření zcela vyloučit. Acidoresistentní tyčky nenalezeny. MUDr. Bauerová Lenka*

Biopsie vyloučila progresi onemocnění, pacient byl celkově ve výborném stavu, a tak bylo plicní vyšetření uzavíráno jako pravděpodobné polékové postižení plic s klinicky normálním nálezem, saturace O₂ nativně 96%. Pacientovi byly předepsány inhalační kortikoidy k použití při případných potížích. Systémová léčba kortikoidy nebyla vzhledem k nepřítomnosti klinických příznaků zahájena a pacient uváděl, že nepotřeboval ani inhalační kortikoidy. Kontrolní PET/CT v listopadu 2016 prokázalo výraznou regresi plicního postižení.

Obr. č. 3: Regrese postižení intersticia s reziduálními mikronodulacemi, již bez zvýšené akumulace FDG



V únoru 2017 již nebyly na CT plicní změny patrné a jejich kompletní regrese přetrvává i nadále podle PET/CT z května 2017.

Obr. č. 4: Kompletní regrese změn intersticia při pneumonitidě



Diskuze

Plicní toxicita patří při terapii ipilimumabem mezi méně časté nežádoucí účinky, přesto je na ní potřeba myslet. Asymptomatický průběh je vzácný, spíše se projevuje dýchacími potížemi nebo kašlem. I při velmi mírných respiračních obtížích je tak nezbytné zvážit plicní toxicitu a indikovat radiologické vyšetření, rentgen či CT plic i vyšetření plicních funkcí. Je také nutné zvážit provedení bronchoskopie s cílem vyloučit infekční etiologii nebo progresi onemocnění. Klinické příznaky a radiologický nález určují závažnost toxicity.(4) U našeho pacienta byla ložiska v plicích primárně popsána jako mikronodulární zhrubění intersticiálních struktur až s obrazem „tree in bud“ a hypermetabolické uzliny v mediastinu a obou plicních hilech. Diferenciální diagnostika obrazu „tree in bud“ zahrnuje mimo jiné plicní tuberkulozu, aspirační bronchopneumonii, cytomegalovirovou pneumonii, cystickou plicní fibrózu, nádorovou embolizaci nebo sarkoidozu. Vzhledem k tomu, že pacient byl v celkově výborném stavu bez respirační symptomatologie i bez teplot, přiklonili jsme se primárně klinicky k možnosti sarkoidozy vyvolané imunoterapií ipilimumabem. Tato diagnóza byla

dalším plicním vyšetřením a biopsií také potvrzena. Kromě sarkoidózy může ale imunoterapie ipilimumabem i anti PD-1 protilátkami nivolumabem či pembrolizumabem vyvolat velmi pestrý obraz plicní toxicity souhrnně označované jako pneumonitida. Pneumonitida při imunoterapii je definována jako ložiskový nebo difúzní zánět plicního parenchymu, jehož etiologie a mechanismus vzniku není přesně znám. Je častější u nemocných léčených kombinací ipilimumabu a nivolumabu než u nemocných léčených monoterapii. Nejčastějšími průvodními příznaky bývá dušnost a kašel, méně častými horečka nebo bolest na hrudi. Radiologický obraz je velmi pestrý a může imitovat metastázy základního onemocnění, bronchopneumonii i řadu dalších nemocí.(5) Pneumonitidy nejsou příliš častými NÚ imunoterapie, vzácně ale mohou mít i závažný život ohrožující průběh. Byla proto vypracována doporučení jak k nemocným s plicní toxicitou přistupovat, jaké volit terapeutické postupy a jak nemocné sledovat. Podrobně je řešení plicní toxicity uvedeno v tabulce č.1

Tab.č.1 Doporučené postupy při vzniku plicní toxicity

Stupeň závažnosti	Doporučená vyšetření	Doporučená léčba	Další postup a sledování
-------------------	----------------------	------------------	--------------------------

1 Klinicky bez příznaků Pouze radiologický nález	Radiologické vyšetření Nejlépe CT	Pokračování terapie Klinický monitoring á 3 dny	Opakování CT při každém léčebném cyklu Při vzniku symptomů léčit jako vyšší stupeň závažnosti
2 Nové ale mírné příznaky	Radiologické vyšetření Vyloučení infekční etiologie Vyloučení progrese	Přerušení terapie Klinický monitoring každý den Kortikoidy perorálně 1mg/kg	Zlepšení na stupeň 1 do 3 dnů – návrat k terapii Při přetrvávání nad 3 dny ukončení terapie Po zlepšení příznaků pomalé vysazování kortikoidů minimálně 4 týdny
3 – 4 Těžké život ohrožující příznaky	Radiologické vyšetření Vyloučení infekční etiologie Vyloučení progrese	Ukončení terapie Hospitalizace Kortikoidy i.v. 2-4mg/kg Antibiotika profylakticky	Po zlepšení příznaků na stupeň 1 nebo 0 vysazovat kortikoidy pomalu minimálně 6 týdnů

	Provedení bronchoskopii		Při dalším zhoršení zvážit podání infiximabu, cyclofosfamidu nebo mycophenolate mofetilu
--	----------------------------	--	---

Závěr

U našeho pacienta dosáhla plicní toxicita pouze prvního stupně závažnosti a nebyla tak nutná systémová léčba. Prováděli jsme ale častější kontroly klinického stavu a radiologického nálezu, abychom v případě progresu mohli terapii okamžitě zahájit. Pro bezproblémové zvládnutí NÚ je také velmi důležitá mezioborová spolupráce, která jediná umožňuje správné zhodnocení celkového stavu pacienta i volbu odpovídající terapie. Základem léčby všech nežádoucích účinků imunoterapie, nejen plicní toxicity je včasné rozpoznání příznaků a včasné zahájení terapie, která téměř vždy spočívá v podávání kortikoidů. Kompletní ústup příznaků zaručí jen použití dostatečně vysoké dávky kortikoidů a jejich pomalé vysazování po vymizení nebo zmírnění příznaků. Rychlé

potlačení toxicity imunoterapie, zejména plicní a gastrointestinální, usnadní, pokud jsou všechny respirační a zažívací potíže vzniklé v průběhu léčby považovány primárně za projevy NÚ. Při dodržování již vypracovaných léčebných doporučení jsou v naprosté většině případů NÚ imunoterapie dobře zvládnutelné, bez trvalých následků a bez nutnosti předčasného a zbytečného ukončení léčby.

Literatura:

- 1, Bertrand,A., Kostine,M., Barnetche,T., et al.: Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med, 2015,13,211.doi:10.1186/s12916-015-0455-8
- 2, O'Day,S.J., Maio,M., Chiarion.Sileni,V., et al.: Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. Ann Oncol, 2010,21,1712-1717
- 3, Friedman, C.F., Proverbs-Singh, T.A., Postow, M.A.: Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. JAMA Oncol. 2016 Jun 30. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051. [Epub ahead of print]

4, Tirumani,S.H., Ramaiya,N.H., Keraliya,A., et al.: Radiographic profilnrg of immune-related adverse events in advanced melqanoma patients treated with ipilimumab. Cancer Immunol Res,2015,(10),1185-92

5, Read,R.A., Kannan,R., Madeen,K., Pavlick,A.: Iplimumab-induced organizing pneumonia on 18F-FDG PET/CT in patient with malignant melanoma. Clin Nucl Med,2017 (7):e345-e346:10.1079/RLU.00000000000001673