

IMUNSKO POGOJENI PNEVMONITIS

Marta Globočnik Kukovica, Mojca Unk

Onkološki inštitut Ljubljana

Imunoterapija je v zadnjih letih postala eden od pomembnih načinov zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Osnovni princip je inhibicija kontrolnih točk na T-limfocitih in s tem spodbujanje protitumorskega imunskega odziva.

Zdravila proti CTLA-4, PD-1 in PD-L1 so protitelesa proti zaviralcem kontrolnih točk, ki z njihovo deinhibicijo zvišajo imunsko aktivnost in na ta način okrepijo imunski odziv proti raku. Uporaba teh zdravil je privedla do pojava posebne vrste imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki se najpogosteje izražajo na koži, prebavilih, žlezah z notranjim izločanjem in pljuči. Na srečo je večina blagih do zmernih, so pa možni tudi hudi, smrtno nevarni zapleti. Pomembna je njihova zgodnja prepoznava ter zdravljenje in multidisciplinaren pristop za preprečitev posledic.

MEHANIZEM IMUNSKO POGOJENIH NEŽELENIH UČINKOV

V fizioloških pogojih ima inhibitorna funkcija CTLA-4 in PD-1 na T-limfocitu vlogo vzdrževanja selektivnosti imunskega sistema, saj mora prepoznati telesu lastne celice. Zaviralci teh kontrolnih točk s svojo vezavo privedejo do nespecifične aktivacije imunskega odgovora. Neželeni učinki imunoterapije so tako posledica te čezmerne neselektivne imunske aktivacije.

Preglednica 1: Stopnje pnevmonitisa

1. stopnja	asimptomatski, le radiološke najdbe	opazovanje, razmislek o prekinitvi terapije
2. stopnja	simptomi, dnevne aktivnosti omejene	metilprednizolon 1–2 mg/kg/dan, prekinitev imunoterapije
3. stopnja	simptomi, omejena samooskrba	metilprednizolon, ukinitvev imunoterapije
4. stopnja	simptomi s smrtno nevarnim stanjem	metilprednizolon 2–4 mg/kg/dan, če po treh do petih dnevih ni izboljšanja, razmisliti o imunosupresivih
5. stopnja	smrt	



Pri pnevmonitisu, ki se pojavlja kot razmeroma pogost zaplet zdravljenja z imunoterapijo, gre za prizadetost pljučnega intersticija v smislu burne vnetne infiltracije. Mehanizmi toksičnosti še niso popolnoma znani, izražajo pa se v spremenljivem nastopu in raznoliki radiološki in klinični sliki. Akutni intersticijski pljučni sindrom je najbolj akutni in smrtno nevaren dogodek. Difuzne pljučne infiltrate je težko ločiti od okužbe in napredovanja bolezni, zato je treba vsak novonastali simptom, kot so kašelj, dispneja ali hipoksija, oceniti s CT preiskavo prsnega koša.

INCIDENCA IMUNSKO POGOJENIH PNEVMONITISOV

Pnevmonitis se pogosteje pojavlja pri zdravljenju z anti-PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab) kot z anti-CTLA4 (ipilimumab) in do trikrat pogosteje pri kombiniranem imunoterapevtskem zdravljenju.

Respiratorno simptomatiko, kot sta kašelj in dispneja, navaja od 20 do 40 odstotkov bolnikov, a le 3,4 odstotka bolnikov utрпи pnevmonitis 3. ali 4. stopnje, 0,2 odstotka teh konča s smrtnim izidom. Pnevmonitis se lahko pojavi kadar koli – takoj na začetku, med zdravljenjem ali celo po zaključku zdravljenja, srednji čas je 55 dni od začetka zdravljenja. V povprečju traja 64 dni. Ukinitev zdravljenja je bila zaradi toksičnih učinkov potrebna pri 1,6 odstotka bolnikov.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z radioterapijo, ni bilo dokazane večje pojavnosti pnevmonitisa. Trend večje pojavnosti pnevmonitisa pri neskvamoznem karcinomu se je pokazal z multivariatno analizo pri bolnikih s slabšim stanjem zmogljivosti in pri azijskih. Za zdaj ni dokazanih razlik v pogostnosti pnevmonitisa med zdravljenjem s anti PD-1 in anti-PD-L1.

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Značilni so suh kašelj, običajno brez povišane telesne temperature, progresivna dispneja, utrujenost in akutna respiratorna insuficienca. Diferencialno diagnostično je treba pomisliti na okužbo zgornjih dihal, pljučnico in napredovanje maligne bolezni. Rentgenogram prsnega koša je nespecifičen. Treba je opraviti CT prsnih organov, kjer so običajno vidni difuzni intersticijski infiltrati, areali mlečnega stekla, mikronoduli in sarkoidno-granulomatozne spremembe. Radiološke spremembe niso patognomonične, vzorci posnemajo kriptogeno organizirajočo pljučnico, intersticijsko pljučnico, hipersenzitivni pnevmonitis.

Pljučna biopsija običajno ni indicirana, razen kadar obstaja resen radiološki in klinični dvom o etiologiji pljučnih infiltratov. Bronhoskopija z BAL-om se uporablja bolj z namenom dokazovanja oportunističnih okužb oz. limfangiokarcinomatose kot pa diagnoze pnevmonitisa, kjer je patohistološka slika z limfociti infiltriranih alveolarnih sten nespecifična.

Preiskave pljučne funkcije rutinsko ne opravljamo, razvijeta pa se restriktivna motnja ventilacije (upad celotne pljučne kapacitete) in znižana difuzija pljuč.

ZDRAVLJENJE

Je simptomatsko, in sicer glede na stopnjo resnosti pnevmonitisa (Preglednica 1). Najprej prekinemo imunoterapijo, nato do izboljšanja zdravimo s kortikosteroidi v visokih odmerkih. Odmerek metilprednizolona nato postopno znižujemo, kar običajno traja od štiri do šest tednov. Pri prehitrem zniževanju odmerka se neželeni učinki lahko ponovno poslabšajo. Če pri 4. stopnji tudi po kortikosteroidnem zdravljenju ni izboljšanja, je treba uvesti imunosupresive (infliksimab, MMF, ciklofosamid) in poskrbeti za profilakso oportunističnih okužb. Če okužbe ne moremo izključiti, uvedemo antibiotik. Smrtnost pnevmonitisa visokega gradusa je 12-odstotna.

Zdravljenje z imunoterapijo pri nižjih stopnjah (G 2) prehodno prekinemo in ga nadaljujemo po izboljšanju, pri težjih oblikah pnevmonitisa (G 3, 4) pa imunoterapevtsko zdravljenje prenehamo.

ZAKLJUČEK

Zgodnja diagnoza pnevmonitisa je pri bolniku z imunoterapevtskim zdravljenjem izredno pomembna zaradi visoke smrtnosti tega zapleta. Postavitev diagnoze je zaradi variabilnosti kliničnih in radioloških znakov težka. Celoten zdravstveni tim je odgovoren, da sta najpogostejša simptoma (kašelj in dispneja) prepoznana kot ključna za diagnozo in izvedbo učinkovitega ter pravočasnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee, Management of toxicities from immunotherapy; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; (suppl-4): iv119–iv142.
2. Alkalay H, Hada A, Baptista Pio R, et al. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein (S. Paulo)*. 2018 jun. 21.; 16(2).
3. 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. Vol. 36, numb. 17, jun. 2018.
4. Spigel DR, Vansteenkiste J, Reck M, et al. Effect of Induction chemotherapy in the PACIFIC study (poster). Presented at: World conference on Lung Cancer; sept. 23–26, 2018, Toronto, Canada.