
Sistemsko zdravljenje napredovalega melanoma - imunoterapija: prikaz primera

Systemic treatment of advanced melanoma - immunotherapy: a case report

Ana Erman^{1,2}, Janja Ocvirk^{1,2,3}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, Izola

Povzetek

Imunoterapija predstavlja skupaj s tarčnimi zdravili steber prve linije zdravljenja napredovalega melanoma. Stranski sopojavi ob imunoterapiji so pogosti. Pojav imunske povzročene pnevmonitisa velikokrat zahteva dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi in prehodno ali trajno prekinitve zdravljenja z imunoterapijo.

Predstavljamo klinični primer zdravljenja napredovalega melanoma z imunoterapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ob katerem je prišlo do imunske povzročene pnevmonitisa in možnosti reindukcije imunoterapije.

Ključne besede: melanom, sistemske zdravljenje, imunoterapija, pnevmonitis

Abstract

Immunotherapy represents the pillar of the first line of treatment for advanced melanoma, along with targeted drugs. Side effects of immunotherapy are common. The occurrence of immune-induced pneumonitis often requires long-term treatment with corticosteroids and temporary or permanent discontinuation of immunotherapy.

We present a clinical case of treatment of advanced melanoma with checkpoint inhibitors, which resulted in immune-induced pneumonitis and the possibility of re-induction of immunotherapy.

Key words: melanoma, systemic treatment, immunotherapy, pneumonitis

1. Uvod

Imunoterapija predstavlja skupaj s tarčnimi zdravili steber prve linije zdravljenja napredovalega melanoma. Stranski sopojavi ob imunoterapiji so pogosti. Pojav imunske povzročene pnevmonitisa velikokrat zahteva dolgotrajno zdravljenje s kortikosteroidi in prehodno ali trajno prekinitve zdravljenja z imunoterapijo. V nadaljevanju predstavljamo klinični primer imunske povzročene pnevmonitisa in možnost reindukcije imunoterapije tudi po pojavu imunske povzročene zapletov višjega gradusa.

2. Prikaz primera

Pri bolniku letnik 1950, brez pridruženih bolezni, smo v januarju 2014 napravili ekscizijo pigmentne spremembe na levi lopatici, histološki izvid je potrdil maligni melanom, Breslow 2.5 mm z ulceracijo 7.1 mm, 5 mitoz na mm², izrezan v zdravo. Sledila je reekscizija ležišča primarnega tumorja in biopsija sentinel bezgavke, histološko brez rezidualnega melanoma, sentinel bezgavka je bila negativna. Bolnik je bil nato redno sleden v kirurški ambulanti. V juniju 2015 je bil ob porastu tumorskega markerja S-100 napravljen kontrolni ultrazvok leve aksile, citološka punkcija povečane bezgavke je potrdila metastazo melanoma. Zamejitveni PET-CT je pokazal metastaze v levi aksili, drugod ni bilo znakov razsoja bolezni. Napravljena je bila aksilarna limfadenektomija levo, histološki izvid je potrdil zasevke melanoma v 4/19 odstranjenih bezgavk, največja bezgavka je bila velikosti 6x4.5x4 cm, prisotno je bilo perinodalno preraščanje. Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je sledilo pooperativno obsevanje leve aksile in leve supraklavikularne kotanje s skupno dozo 56 Gy ter ponovno redno sledenje. Po prostem intervalu treh let brez bolezni je v maju 2018 prišlo do ponovnega porasta S-100, na PET-CT je bil viden sistemski razsoj bolezni z metastazami subkarinalno in v desnem pljučnem hilusu.

Junija 2018 je bil prvič pregledan v ambulanti internista onkologa, v dobri fizični kondiciji s PS po WHO 0. Z molekularnim testiranjem smo potrdili BRAF nemutiran status, uvedli smo prvo linijo sistemskega zdravljenja z imunoterapijo – pembrolizumabom v standardnem odmerku. Po drugi aplikaciji je prišlo do poslabšanja ščitnične funkcije s pojavom avtoimunno povzročene tiroiditisa, uvedeno je bilo nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni. Po prvi kontrolni PET-CT evaluaciji je šlo za dober odgovor na zdravljenje z regresom zasevkov subkarinalno in v desnem pljučnem hilusu. V decembru 2018, po osmih aplikacijah pembrolizumaba, je prišlo do poslabšanja stanja s febrilnostjo in težko sapo. Zaradi suma na pnevmonitis je bil hospitaliziran na OI. S CT pljučnih arterij smo izključili pljučno embolijo, vidne pa so bile obsežne zgostitve v pljučih z videzom intersticijskih infiltratov, ki so prehajali v pljučno fibrozo. Pričeli smo s parenteralnim metilprednizolonom v odmerku 2 mg/kgTT ter empiričnim antibiotičnim zdravljenjem, vendar je bil zaradi poglobljuječe respiratorne insuficience premeščen na oddelek intenzivne terapije, kjer je bil sediran in mehansko ventiliran, prehodno je potreboval vazoaktivno podporo z noradrenalinom in dopaminom. Odmerek kortikosteroida je bil dvignjen na 4 mg/kgTT. Sledilo je postopno izboljšanje stanja, zaradi česar smo kortikosteroid postopoma nižali, po osmih dneh je bil ekstubiran. Zaradi vztrajajoče respiratorne insuficience je prehodno potreboval zdravljenje s kisikom na domu.

Zaradi pnevmonitisa gradusa 4 je bilo sistemsko zdravljenje z imunoterapijo prekinjeno, bolnika smo redno sledili. V maju leta 2019 smo slikovno potrdili skoraj popoln regres sprememb v pljučih. V aprilu 2020 je prišlo do izoliranega progressa bezgavke v desnem pljučnem hilusu. Predel je bil obsevan s TD 30 Gy, s čimer smo dosegli stagnacijo bolezni do januarja 2021, ko je prišlo do progressa paratrahealnih bezgavk in bezgavke v desnem hilusu, tokrat po sklepu konzilija ponovno obsevanje ni bilo možno. Pričeli smo z drugo linijo sistemskega zdravljenja z dakarbazinom, po treh mesecih je prišlo do progressa bolezni in uvedbe tretje linije po shemi paklitaksel – karboplatin. V januarju 2022, ob ponovnem progressu bolezni, je bila indicirana ponovna menjava sistemske terapije. Ob izčrpanih možnostih zdravljenja in dobremu splošnemu stanju bolnika smo se odločili za ponoven poskus imunoterapije, reinducirali smo pembrolizumab v standardnem odmerku. Po šestih ciklih zdravljenja je kontrolni CT potrdil dober odgovor z delnim regresom bolezni, poleg tega ni prišlo do pojava stranskih učinkov ob zdravljenju, zato smo z imunoterapijo nadaljevali do oktobra 2022, ko je prišlo do razsoja bolezni v mediastinumu, vranici in nadledvičnicah. V peti liniji zdravljenja smo uvedli kombinirano imunoterapijo z ipilimumabom in nivolumabom, po štirih ciklih kombinirane terapije in dveh ciklih monoterapije z nivolumabom je prišlo do pojava artritisa in mialgij gradusa 2 ter do pojava kožnega makulopapuloznega izpuščaja gradusa 1, v kratkem bo opravljena kontrola CT evaluacija, s katero bomo ocenili odgovor na zdravljenje.

3. Zaključek

Pnevmonitis je redek zaplet zdravljenja z imunoterapijo, v primeru pojava višjih gradusov 3-4 je indicirana prehodna ali trajna prekinitve zdravljenja z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Pri reindukciji zdravljenja z imunoterapijo je pomembno individualno odločanje glede na bolnikovo stanje zmogljivosti, pridružene bolezni in pričakovano korist sistemskega zdravljenja.

Viri

- Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res*. 2020;2020:9235638. Published 2020 Jun 28.
- Morgado M, Plácido A, Morgado S, Roque F. Management of the Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):575. Published 2020 Oct 1.
- Ma Q, Yang L, Gu F. Immunotherapy-related pneumonitis and bacterial pneumonia after the successful treatment of metastatic malignant melanoma with pembrolizumab: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1).