

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przypadek nr 2

Przebieg leczenia

Chory 60-letni został skierowany do Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej (KNPiKP) Centrum Onkologii — Instytutu (CO-I) w Warszawie z rozpoznaniem uogólnionego raka gruczołowego płuca. W badaniach obrazowych wykazano obecność licznych przerzutów w obu płucach oraz węzłach chłonnych śródpiersia i nadobojczykowych. Wykonano badania molekularne, nie stwierdzając obecności mutacji w genie *EGFR* ani fuzji genów *ALK* i *ROS1*, natomiast ekspresja ligandów receptorów programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death receptor 1*) dotyczyła 90% komórek nowotworowych. Podczas diagnostyki stwierdzono niewydolność serca w stopniu 1/2 według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (o wartości 40%). Wyniki badań obrazowych ujawniły obecność płynu w jamie opłucnej, ale nie było wskazań do wykonania pleurodezy. Chorego — po sprawdzeniu kryteriów włączenia (m.in. prawidłowe wartości wskaźników czynności tarczycy) — zakwalifikowano do leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego.

Po upływie 2 tygodni od zastosowania drugiej dawki pembrolizumabu chory był hospitalizowany na oddziale kardiologii z powodu wystąpienia nasilonej duszności i tachykardii. Zweryfikowano wstępne rozpoznanie zapalenia mięśnia sercowego i ostatecznie stwierdzono tyreotoksykozę z zaostrzeniem niewydolności serca w przebiegu nadczynności tarczycy. Zastosowano leczenie beta-adrenolityczne i uzyskano poprawę stanu ogólnego chorego, ustąpienie objawów, zmniejszenie częstości rytmu serca do wartości prawidłowej oraz normalizację wskaźników czynności tarczycy. Po 2-tygodniowej przerwie i ustąpieniu objawów nadczynności tarczycy ponownie wdrożono leczenie pembrolizumabem. Leczenie to było dobrze tolerowane i w pierwszej ocenie za pomocą badania tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzono częściową odpowiedź według klasyfikacji RECIST 1.1 zmian płucnych i węzłowych. Leczenie pembrolizumabem jest kontynuowane i nie obserwowano zaburzeń czynności tarczycy.

Komentarz

Postępowaniem zalecanym u chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium zaawansowanym (uogólnienie nowotworu) z ekspresją PD-L1 w 50-procentowym lub większym odsetku komórek jest immunoterapia pembrolizumabem, co uzasadniają wyniki badania III fazy KEYNOTE-024 [1]. W cytowanym badaniu wykazano obniżenie ryzyka zgonu po zastosowaniu pembrolizumabu o 40% w porównaniu z chemioterapią według dwulekowego schematu z zastosowaniem pochodnej platyny, a mediana czasu przeżycia całkowitego była ponad 2-krotnie lepsza (odpowiednio: 30 i 14 miesięcy). Leczenie pembrolizumabem — w porównaniu z chemioterapią — było ogólnie lepiej tolerowane i rzadziej przerywane z powodu wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Korzyści odnosili chorzy niezależnie od typu histologicznego raka.

Stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, na przykład leków anti-PD-1 (np. pembrolizumab) lub anti-PD-L1, może się wiązać z występowaniem wielu niepożądanych działań immunozależnych, którymi mogą być między innymi zaburzenia czynności tarczycy i powikłania sercowo-naczyniowe. Blokowanie punktów kontrolnych aktywuje limfocyty T i powoduje wzmocnienie odpowiedzi immunologicznej, co może skutkować uszkodzeniem różnych tkanek i narządów.

Nieprawidłowości czynności tarczycy — występujące w związku ze stosowaniem inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej — mogą obejmować nadczynność z objawami klinicznymi lub bez takich objawów (w tym tzw. nadczynność subkliniczną) oraz tyreotoksykozę. Rozpoznanie tyreotoksykozy ustala się w przypadku stwierdzenia niskiego stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). Niskie stężenie TSH jest następstwem zapalenia tarczycy, które może być związane z wzmocnieniem reakcji immunologicznej podczas immunoterapii przeciwnowotworowej. Stężenie wolnej tyroksyny (fT4, *free thyroxine*) może być prawidłowe (postać subkliniczna) lub podwyższone (postać kliniczna). Postępowanie obejmuje stosowanie leków

beta-adrenolitycznych (np. propranololu) w przypadku występowania objawów sercowo-naczyniowych oraz kontrolowanie wartości wskaźników czynności tarczycy w odstępach 4-tygodniowych. Kontynuowanie immunoterapii jest możliwe po ustąpieniu objawów nadczynności tarczycy [2].

W przedstawionym przypadku chorego w ramach diagnostyki wykluczono immunozależne powikłanie sercowo-naczyniowe. Podczas stosowania inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej powikłania sercowo-naczyniowe występują rzadko (≥ 5 -proc. odsetek chorych poddawanych immunoterapii; częściej u chorych otrzymujących leki anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w skojarzeniu z anty-CTLA-4), ale stanowią potencjalnie poważne zagrożenie i chorzy z podejrzeniem wymienionych powikłań powinni być poddawani

starannej diagnostyce i leczeniu w ośrodkach kardiologicznych [2, 3].

Piśmiennictwo

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: [27718847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27718847/).
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. National Comprehensive Cancer Network. 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; 36(17): 1714–1768, doi: [10.1200/JCO.2017.77.6385](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385), indexed in Pubmed: [29442540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442540/).
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(12): 1721–1728, doi: [10.1001/jama-oncol.2018.3923](https://doi.org/10.1001/jama-oncol.2018.3923), indexed in Pubmed: [30242316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242316/).