

**Maria Binkiewicz-Orluk¹, Marcin Konopka¹, Edyta Kostarska-Srokosz¹, Marek Kuch²,
Wojciech Braksator¹**¹Zakład Kardiologii Sportowej i Nieinwazyjnej Diagnostyki Kardiologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego²Klinika Kardiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie

Ultrasonografia płuc u chorej z rozsiałym czerniakiem leczonej niwolumabem

Lung ultrasonography in a patient with disseminated melanoma treated with nivolumab

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Binkiewicz-Orluk M, Konopka M, Kostarska-Srokosz E, Kuch M, Braksator W. Lung ultrasonography in a patient with disseminated melanoma treated with nivolumab. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0039.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Maria Binkiewicz-Orluk
Zakład Kardiologii Sportowej
i Nieinwazyjnej Diagnostyki Kardiologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa
Tel.: 663 357 333
e-mail: maria.binkiewicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Liczba powikłań po leczeniu onkologicznym rośnie wraz z liczbą chorych poddawanych tego rodzaju terapii. Diagnostyka takich powikłań bywa skomplikowana i wymaga użycia obrazowania wielomodalnego w celu wykluczenia innych przyczyn. Działania niepożądane związane z immunoterapią, dotyczące stosowania niwolumabu, takie jak zapalenie mięśnia sercowego oraz śródmiąższowe zapalenie płuc, są rzadkie, ale potencjalnie zagrażające życiu. W pracy przedstawiono przypadek chorej, u której oba te powikłania wystąpiły w krótkim odstępie czasu.

Słowa kluczowe: ultrasonografia płuc, czerniak, niwolumab, działania niepożądane, śródmiąższowe zapalenie płuc, toksyczność płucna

ABSTRACT

A number of complications after oncological therapy increase with the number of patients who receive the treatment. The diagnostic process might be complicated and requires the use of multimodality imaging to rule out other causes. The immune-related adverse events (irAE) due to nivolumab — as myocarditis and pneumonitis are uncommon but potentially life-threatening. We present a case of a patient who developed both of them in a short-time interval.

Key words: lung ultrasonography, melanoma, nivolumab, side effects, pneumonitis, pulmonary toxicity

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 2: 126–129

Wprowadzenie

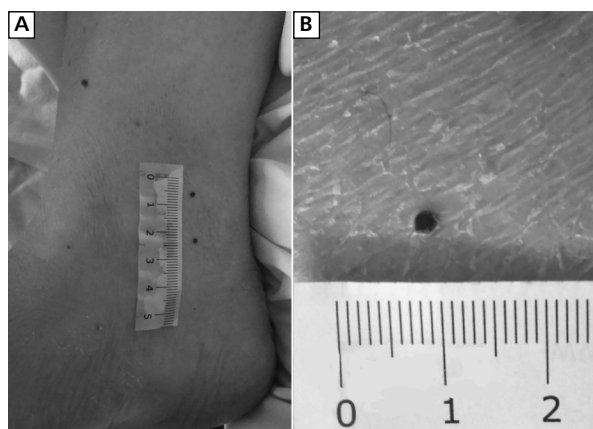
Niwolumab to przeciwciało monoklonalne klasy IgG4, które blokuje receptor programowanej śmierci (PD-1, *programmed death receptor 1*) i należy do inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (ICP, *immune checkpoints*). Jest to wartościowy lek, wykorzystywany w leczeniu różnych nowotworów. W przypadku czerniaka jest stosowany w ramach monoterapii lub złożonych schematów leczenia; wydłuża całkowity czas przeżycia oraz poprawia jakość życia [1]. Działania niepożądane związane z immunoterapią (irAEs, *immuno-related adverse events*) stanowią grupę efektów

ubocznych stosowania inhibitorów ICP i w większości obejmują łagodne dolegliwości, takie jak biegunka czy wysypka. Istnieje jednak grupa ciężkich powikłań, które niekiedy wymagają leczenia na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 56 lat, z rozsiałym czerniakiem skóry z przerzutami do węzłów chłonnych, bez mutacji genu *BRAF*, została przyjęta na oddział intensywnej opieki kardiologicznej z powodu silnej, postępującej duszności.

Dwa miesiące wcześniej u chorej wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego związane ze stosowaniem niwolumabu. Z tego powodu była hospitalizowana w innym ośrodku kardiologicznym, gdzie zastosowano systemową steroidoterapię (dożylnie wlewy metyloprednizolonu), uzyskując dobrą odpowiedź na leczenie.



Rycina 1A, B. Charakterystyczne dla czerniaka zmiany skórne obecne na kończynie dolnej pacjentki



Rycina 2. Radiogram klatki piersiowej: powiększona sylwetka serca; rozlane zagęszczenia miąższowe obu płuc

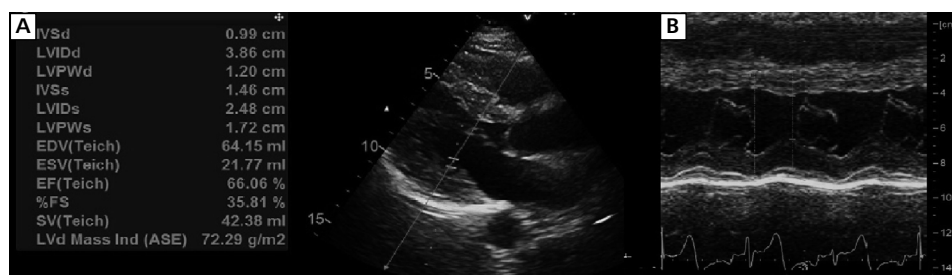
Po poprawie stanu klinicznego, stwierdzeniu braku nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym (w 12-odprowadzeniowym EKG i podczas monitorowania) oraz badaniu echokardiograficznym zgodnie z wytycznymi [2] zdecydowano, by kontynuować leczenie inhibitorem ICP.

Przy przyjęciu na oddział intensywnej opieki medycznej chora była w stanie ciężkim, pobudzona, z ciężką dusznością, *tachypnoe*, z cechami rozwijającej się niewydolności oddechowej [w badaniu gazometrycznym ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) 44,6 mm Hg, saturacja SpO₂ 54%]. Osluchowo stwierdzono masywne trzeszczenia nad polami obu płuc. Ponadto w badaniu przedmiotowym potwierdzono obecność na kończynie dolnej zmian skórnych charakterystycznych dla rozsianego czerniaka skóry (ryc. 1A, B).

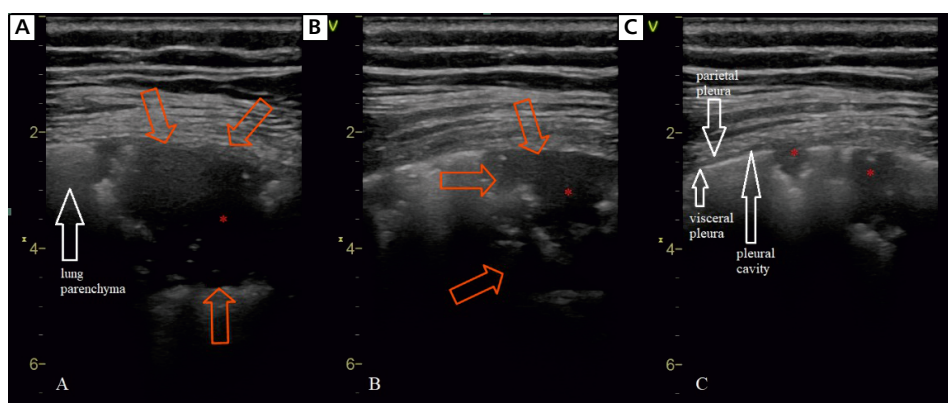
W badaniach laboratoryjnych odnotowano znaczny wzrost wykładników stanu zapalnego [białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) 263,2 mg/l, prokalcytonina 0,32 ng/ml, leukocyty 10,8*10³/μl], podwyższoną wartość stężenia D-dimeru (1915 ng/ml) oraz wysokie stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro brain natriuretic peptide*) (1680 pg/ml); stężenia troponin nie były podwyższone. Uzyskano negatywne posiewy krwi i moczu — wyniki potwierdzono podczas dalszej hospitalizacji.

We wstępnej ocenie rozważano przede wszystkim kardiologiczne przyczyny obserwowanej duszności.

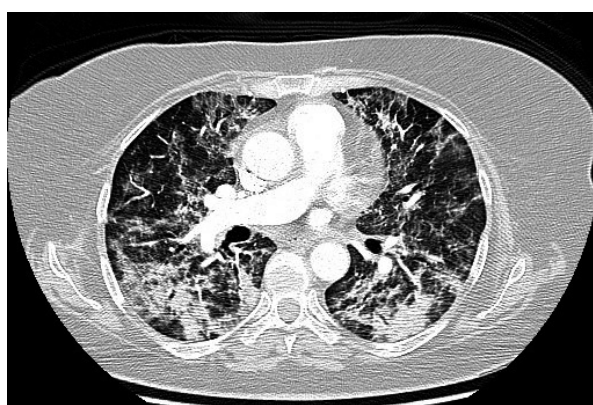
W badaniu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniła powiększoną sylwetkę serca oraz rozsiane zagęszczenia miąższowe obu płuc (ryc. 2). Następnie wykonano poszerzoną diagnostykę ultrasonograficzną (badanie echokardiograficzne, ultrasonografię płuc, ultrasonograficzny test uciskowy w kierunku zakrzepicy żył głębokich). W badaniu echokardiograficznym uwidoczniła prawidłową wielkość i funkcję jam serca, prawidłową kurczliwość lewej i prawej komory, bez odcinkowych zaburzeń kurczliwości, prawidłową funkcję zastawek, nie potwierdzono obecności płynu w worku osierdziowym (ryc. 3). W ultrasonograficznym badaniu uciskowym nie uwidoczniła zakrzepicy żył głębokich. Przyłóżkowe badanie ultrasonograficzne płuc (LUS, *lung ultrasound*) ukazało obszary konsolidacji zapalnych (ryc. 4A–C).



Rycina 3. Badanie echokardiografii przezklatkowej, projekcja przymostkowa w osi długiej. A. Obrazowanie 2D; B. Prezentacja M-mode: prawidłowa wielkość i kurczliwość obu komór, bez obecności płynu w worku osierdziowym. Pierwsza ocena frakcji wyrzutowej (EF), obliczona metodą Teicholza wynosiła 66%. Wartość porównywalna z kolejnymi badaniami



Rycina 4. Ultrasonografia płuc. A, B. Ogromne konsolidacje zapalne (czerwone strzałki); C. Pogrubienie opłucnej z nieregularnością jej linii. Widoczne dwie mniejsze konsolidacje podopłucnowe. Bez obecności płynu w jamie opłucnej



Rycina 5. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (klatka piersiowa): masywne, obustronne, liczne, rozlane obszary matowej szyby

Następnie wykonano badanie tomografii komputerowej. W angiografii tomografii komputerowej tętnic płucnych wykluczono zatorowość płucną. W tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości ukierunkowanej na miąższ płucny uwidoczniło masywne, obustronne, liczne, rozlane obszary matowej szyby (ryc. 5).

Podsumowując, należy wskazać, że diagnostyka medyczna nie potwierdziła kardiologicznej przyczyny duszności. Chora została przekazana do referencyjnego oddziału pulmonologicznego, gdzie dalszy proces diagnostyczny wykluczył inne możliwe przyczyny śródmiąższowego zapalenia płuc i ostatecznie rozpoznano śródmiąższowe zapalenie płuc indukowane niwolumabem.

Dyskusja

Istnieje wiele potencjalnych przyczyn duszności u chorych leczonych z powodu nowotworu. Najbardziej prawdopodobne to:

1. postępujący proces proliferacji w układzie oddechowym;
2. zatorowość płucna (której częstość, co oczywiste, jest większa u pacjentów onkologicznych);
3. infekcje;
4. obecność płynu w opłucnej, spowodowana:
 - a) procesem nowotworowym,
 - b) niewydolnością serca.

Polekowe zapalenie płuc i/lub zapalenie mięśnia sercowego to rzadkie, ale — jak widać — ciągle możliwe przyczyny duszności.

Do irAEs dotyczących układu sercowo-naczyniowego należą: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, arytmie, upośledzenie funkcji komór, włącznie z niewydolnością serca, oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [2]. Ich manifestacja kliniczna jest zróżnicowana, od łagodnej (jak zmęczenie, niewielka duszność, łagodne bóle w klatce piersiowej) do umiarkowanej lub potencjalnie zagrażającej życiu (ostra niewydolność serca, arytmia, wstrząs kardiogeny lub nagły zgon sercowy). Sercowo-naczyniowe irAEs zostały podzielone na 4 grupy oceny (*grading* G1–G4). Typowa ocena chorych z potencjalnymi irAEs obejmuje: ocenę elektrokardiograficzną, badania laboratoryjne (BNP, troponina, stężenie kinazy kreatynowej oraz izoenzymu kinazy kreatynowej), radiogram klatki piersiowej. Decyzja o utrzymaniu leczenia inhibitorem ICP bywa skomplikowana i powinna stanowić wyważony kompromis pomiędzy korzyściami oraz ryzykiem; ogólnie kontynuowanie stosowania inhibitorów ICP jest rekomendowane we wszystkich stopniach komplikacji po odpowiedniej ocenie klinicznej [2].

Płucne irAEs obejmują głównie śródmiąższowe zapalenie płuc, definiowane jako ogniskowe lub rozlane zapalenie miąższu płuc (*pneumonitis*) [2]. W literaturze przedmiotu całkowitą częstość występowania irAEs, dotyczącą wszystkich inhibitorów PD-1, oszacowano na

2,7%, przy czym jest ona wyższa dla niedrobnokomórkowego raka płuc niż dla czerniaka (4,1% wobec 1,6%) oraz dla terapii złożonych w porównaniu z monoterapią (6,6% wobec 1,6%) [3].

Płucne irAEs także zostały podzielone na 4 stopnie ciężkości (G1–G4). Pomiar saturacji, oznaczenie gazometrii krwi tętniczej, radiogram klatki piersiowej oraz badanie tomografii komputerowej odgrywają niekwestionowaną rolę w procesie diagnostyki i przydzielania chorych leczonych inhibitorami ICP, u których rozwinęło się śródmiąższowe zapalenie płuc, do poszczególnych grup gradingowych [2].

Niezależnie od diagnostyki radiologicznej autorzy chcieliby podkreślić użyteczność ultrasonografii w diagnostyce różnicowej ostrej duszności. Kompleksowa diagnostyka ultrasonograficzna (połączenie echokardiografii, LUS oraz ultrasonograficznego badania uciskowego) może być pomocna zwłaszcza w grupie chorych leczonych z powodu różnych nowotworów, u których wystąpiła ostra duszność.

W przedstawianym przypadku połączenie różnych modalności pozwoliło na szybką wstępną ocenę chorej z objawami zagrażającymi życiu i umożliwiło zaplanowanie dalszej diagnostyki oraz procesu terapeutycznego.

W prezentowanej sytuacji badanie LUS uwidocznilo olbrzymie konsolidacje zapalne, sugerujące zapalenie płuc (uszkodzenia widoczne później w tomografii komputerowej), co szczególnie udowadnia użyteczność tej metody. Badanie LUS jest szybkim (trwa 2–3 minuty) badaniem bazującym na zobrazowaniu miąższu płuc oraz jamy opłucnej. Stanowi ważną składową różnych protokołów diagnostycznych (BLUE oraz FALLS), używanych w ocenie pacjentów w stanie ciężkim [4]. Nawiązując do prac niektórych autorów, można stwierdzić, że przyłóżkowe badanie LUS u chorych w stanie ciężkim/krytycznym może się cechować większą czułością i swoistością niż radiogram klatki piersiowej [5], przez

co wykorzystanie tego narzędzia diagnostycznego na oddziałach intensywnej terapii stale rośnie [6]. Zdaniem autorów ocena LUS może być przydatna i warta dalszych badań także w praktyce onkologicznej.

W opinii autorów niniejszej pracy prezentowany przypadek kliniczny porusza dwa ważne zagadnienia: (1) rzadką koincydencję zapalenia mięśnia sercowego i śródmiąższowego zapalenia płuc, spowodowanych terapią niwolumabem; (2) użyteczność oceny ultrasonograficznej, w tym LUS, u pacjentów onkologicznych w ciężkim stanie.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Rogiers A, Boekhout A, Schwarze JK, et al. Long-Term survival, quality of life, and psychosocial outcomes in advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Oncol*. 2019; 2019: 5269062, doi: [10.1155/2019/5269062](https://doi.org/10.1155/2019/5269062), indexed in Pubmed: [31182961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31182961/).
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. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, et al. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(12): 1607–1616, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.2453](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2453), indexed in Pubmed: [27540850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27540850/).
4. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015; 147(6): 1659–1670, doi: [10.1378/chest.14-1313](https://doi.org/10.1378/chest.14-1313), indexed in Pubmed: [26033127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033127/).
5. Inglis AJ, Nalos M, Sue KH, et al. Bedside lung ultrasound, mobile radiography and physical examination: a comparative analysis of diagnostic tools in the critically ill. *Crit Care Resusc*. 2016; 18(2): 124, indexed in Pubmed: [27242110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242110/).
6. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, et al. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(6): 701–714, doi: [10.1164/rccm.201802-0236CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0236CI), indexed in Pubmed: [30372119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372119/).