

Virová pneumonie u pacientky léčené pembrolizumabem – podobnost s imunitně podmíněnou pneumonitidou

Viral pneumonia in a patient treated with pembrolizumab – similarity with immune-related pneumonitis

Podhorec J.¹, Jakubíková L.², Bílek O.¹, Kiss I.¹, Poprach A.¹

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

² Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

Souhrn

Východiska: Imunoterapie je jedním ze základních léčebných modalit, zejména v léčbě metastazujícího nemalobuněčného plicního karcinomu, postupně pronikla ale i do neoadjuvantní a adjuvantní indikace. Určitým omezením nadále zůstává imunitně podmíněná toxicita a široké klinické spektrum jejích projevů. Její diferenciální diagnóza je často komplikovaná. **Případ:** Prezentujeme případ pacientky, která je od února 2023 léčena v našem ústavu pro metastatický skvamózní karcinom pravé plicce první linií systémové léčby pembrolizumabem v úvodní kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem. Přesetření po čtyřech cyklech léčby prokázalo výraznou regresi onkologického nálezu, ale také částečné fibrózní změny obou plic. Pacientka byla zcela asymptomatická a po domluvě s ní bylo rozhodnuto o pokračování v léčbě, již monoterapií pembrolizumabem. Několik dnů po podání dochází u pacientky k rozvoji klidové dušnosti, kaše a febrilií. Toto zhoršení stavu referovala až při další plánované ambulantní návštěvě. Pro přetrvávající dušnost bylo vysloveno podezření na imunitně podmíněnou pneumonitidu. CT hrudníku ukázalo výrazné postižení všech plicních laloků a byla nasazena léčba kortikoidy a antibiotiky. Cestou bronchoalveolární laváže byla zjištěna pozitivita rhinoviru a enteroviru. Virovou pneumonii jsme zhodnotili jako nejpravděpodobnější příčinu klinického nálezu. Zavedená léčba kortikoidy byla postupně snižována a po diskuzi s pacientkou jsme pokračovali v podávání pembrolizumabu. Kontrolní CT plic prokázalo jednak další výraznou regresi tumoru, jednak výraznou regresi zánětlivých infiltrací. Aktuálně je pacientka po celkem 14 cyklech chemo/immunoterapie (z toho 9 cyklů pembrolizumabu po opětovném nasazení) klinicky ve výborném stavu, přičemž nadále trvá výrazná léčebná odpověď. **Závěr:** Naše kazuistika zdůrazňuje nutnost širší diferenciální diagnostiky v případech, že se během podávání imunoterapie objeví plicní komplikace. Správná diagnóza těchto komplikací může kromě jiného zásadně ovlivnit další onkologickou léčbu.

Klíčová slova

inhibitory kontrolních bodů – pembrolizumab – nežádoucí účinky léčiv – pneumonitida – nemalobuněčný karcinom plic

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ján Podhorec

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: jan.podhorec@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 3. 2024

Přijato/Accepted: 1. 8. 2024

doi: 10.48095/ccko2024380

Summary

Background: Immunotherapy is one of the fundamental treatment modalities, especially in the treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma, but it is also applied in neoadjuvant, or adjuvant therapy. A certain limitation continues to be immune-mediated toxicity and the broad clinical spectrum of its manifestations, which can present considerable differential diagnostic challenges. **Case:** We present a case of a female patient who has been treated at our institute since February 2023 for metastatic squamous cell carcinoma of the right lung with first-line systemic therapy of pembrolizumab in initial combination with carboplatin and paclitaxel. Reassessment after four cycles of treatment showed a significant regression of the oncological finding, but also partial fibrotic changes in both lungs. The patient was completely asymptomatic and after consultation with her, it was decided to continue the treatment, now with pembrolizumab monotherapy. Several days after administration, the patient developed resting dyspnea, cough, and fevers. She consulted this deterioration of her condition only at the next scheduled appointment. Persistent dyspnea raised suspicion of immune-mediated pneumonitis. CT of the chest showed significant involvement of all lung lobes and treatment with corticosteroids and antibiotics was initiated. Through bronchoalveolar lavage, positivity for rhinovirus and enterovirus was detected. Viral pneumonia was assessed as the most likely cause of the clinical finding. The established corticosteroid treatment was gradually reduced and after discussion with the patient, we continued the administration of pembrolizumab. A follow-up CT of the lungs showed both further significant regression of the tumor and significant regression of inflammatory changes. Currently, the patient is after a total of 14 cycles of chemo/immunotherapy (of which 9 cycles of pembrolizumab after re-initiation), clinically in excellent condition, while a significant therapeutic response continues. **Conclusion:** Our case report emphasizes the need for a broader differential diagnosis in the event of pulmonary complications during the administration of immunotherapy. Correct diagnosis of these complications can, among other things, fundamentally affect oncological treatment.

Key words

checkpoint inhibitors – pembrolizumab – drug side effects – pneumonitis – non-small cell lung carcinoma

Úvod

Imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunity (checkpoint inhibitory) se uplatňuje v čím dál širším spektru onkologických diagnóz a u řady z nich, nemalobuněčný plicní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) nevyjímaje, znamenala významné zlepšení celkového přežití. I když je imunoterapie dobře tolerována, setkáváme se s fenoménem imunitně podmíněných nežádoucích účinků (immune-related adverse events – irAEs) [1]. Do běžné klinické praxe se zatím nedostal žádný biomarker, který by umožňoval nástup irAEs predikovat, dostupné poznatky jsou v naprosté většině získané z retrospektivních studií [2]. Objevují se práce, které dokumentují asociaci irAEs se zlepšením celkového přežití, i když význam závažnosti nežádoucích účinků zůstává nejasný [3]. Jedním z potenciálně život ohrožujících irAEs je pneumonitida. Ta je definována jako fokální nebo difuzní zánehtlivý proces plicního parenchymu [4]. Medián nástupu je kolem 3 měsíců, nejčastějšími příznaky jsou dyspnoe (53 %) a kašel (35 %), méně pak horečka (12 %) a bolesti na hrudi (7 %). U třetiny pacientů je začátek pneumonitidy asymptomatický. Častý je výskyt další imunitně podmíněné toxicity (58 %). Radiologický obraz je různý a zahrnuje pneumonitidu podobnou kryptogenní organizující

se pneumonii, dále mohou být patrné opacity mléčného skla, intersticiální postižení apod. Diferenciální diagnostika potíží imitujících potenciální plicní toxicitu je široká, je nutné odlišit zejména progresi, event. pseudoprogresi základního nádorového onemocnění a infekční příčiny. Zde prezentujeme kazuistiku pacientky, u které se během léčby pembrolizumabem rozvinuly příznaky připomínající na prvním místě imunitně podmíněnou pneumonitidu.

Případ

Jedná se o ženu, ročník 1965, celkově ve výborném stavu, z interních komorbidit byla arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu a dyslipidemie, vše dobře kompenzováno farmakologicky. U této pacientky byla začátkem února 2022 diagnostikována objemná nádorová expanze pravého plicního křídla centrálně expandující do dolního a středního laloku, velikosti 135 × 100 × 150 mm s centrální rozpadovou lézí, atelektázy dolního laloku vpravo. Rozsáhlý tumor zavzal větve plicnice i plicní žíly pro střední a dolní lalok, odtlačoval dolní dutou žílu a splýval s pakety uzlin pravého hilu. Popsány byly také pleurální metastázy a masivní pravostranný fluido-thorax (obr. 1). Bronchoskopie prokázala přímé známky tumoru až s obturací středního lobárního bronchu a tumoru

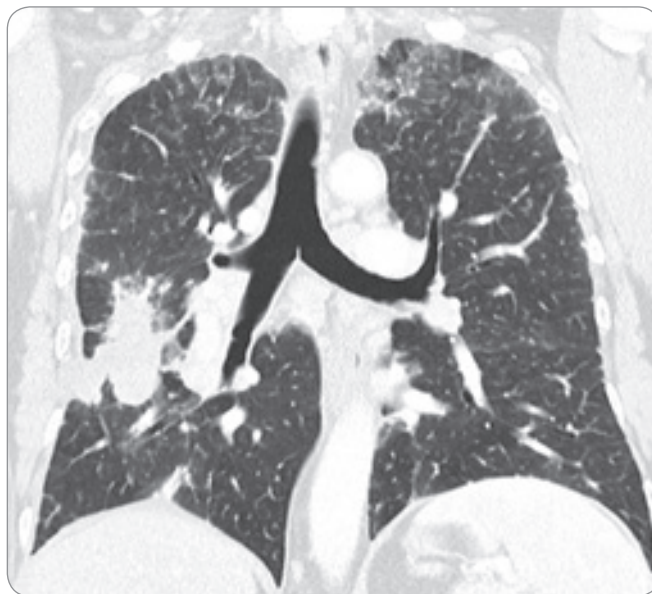
rozšířením pectorálního segmentu horního lobárního bronchu vpravo. Histologická verifikace z bronchoskopie potvrdila G3 dlaždicobuněčný karcinom, PD-L1 negativní. Následně byla zvolena paliativní systémová léčba založená na pembrolizumabu v kombinaci s paklitaxelem a karboplatinou podle standardního schématu (čtyři cykly kombinované léčby, následně monoterapie pembrolizumabem). Tolerance léčby byla výborná, dokonce bez známek hematologické toxicity.

První přešetření v pülce května 2023 (po čtyřech cyklech kombinované chemo/immunoterapie) ukázalo značnou regresi jak primárního tumoru, tak satelitních ložisek, hilové lymfadenopatie a fluido-thoraxu, oboustranně ale byly přítomny fibrózní změny se zesílením intersticia, místy až denzity mléčného skla (obr. 2). Postižení zabíralo méně než 25 % plicního parenchymu, pacientka byla zcela asymptomatická, laboratorně stále bez zásadnějších odchylek. Vzhledem k výbornému efektu onkologické léčby bylo po diskusi s pacientkou a po jejím poučení stran sledování ev. příznaků imunitně podmíněné toxicity rozhodnuto o pokračování pembrolizumabem v monoterapii.

Pacientka se na naši ambulanci dostavila za 3 týdny, v termínu dalšího podání pembrolizumabu. Byla klidově dušná,



Obr. 1. Vstupní CT hrudníku 2/2023, je patrná objemná nádorová expanze pravého plicního křídla, masivní pravostranný fluidothorax (další popis nálezu v textu).



Obr. 2. Kontrolní CT 5/2023 s průkazem výrazné regrese onkologického nálezu, oboustranně ale fibrózní změny, zesílení intersticia, místy až denzity mléčného skla.

saturatione O_2 byla okolo 89 %, bilaterálně v dolní třetině plic byl poslechově přítomen krepitus, laboratorně pouze mírná elevace CRP (27,2) a mírná relativní lymfocytopenie (0,15), spirometricky pak byla stanovena lehká restrikce a těžká porucha difuze. Na kontrolním nativním high resolution CT (obr. 3) byly nápadné bilaterální okrsky konsolidace parenchymu, největší v místě tumoru podle předchozích vyšetření, okrsky ground-glass opacit a difuzní zesílení intersticiálních prostor, lymfadenopatie v mediastinu. Změny plicního parenchymu byly zhodnoceny jako nejspíše pneumonitida, ve srovnání s 5/2023 nález v progresi. Vstupně byla zavedena empirická antibiotická léčba klaritromycinem spolu s kortikoidy – metylprednisolon, resp. prednison – v dávce 80 mg (pacientka v té době vážila 71 kg). Dále byla doplněna bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. Endoskopicky byly nalezeny pouze diskretní zánětlivé změny a zúžení v periférii v rámci nádorového postižení. Cytologicky byla zřejmá lymfocytóza 26 %, proporce makrofágů byla 64 %, neutrofilů 8 %, mastocyty, epitelie a eozinofily < 1 %. Kultivace na bakterie a plísně byly negativní. Ze širokého PCR panelu základních bakteriálních a virových agens byla zachycena velmi slabá pozitivita *Haemophilus spp.*, hod-

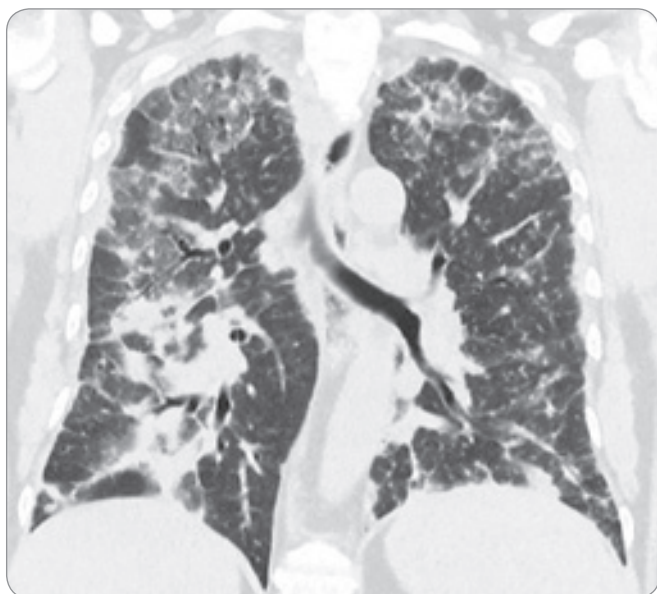
nocena jako pravděpodobná kontaminace, příp. součást mikrobiomu v dolních dýchacích cestách. Naproti tomu byla nápadná pozitivita rhinoviru/enteroviru (26 100 kopií na ml vzorku). Nález byl konzultován s pneumoonkologem a uzavřen jako nejspíše enterokoková/rhinovirová pneumonie. Pacientka dokončila zavedenou terapii klaritromycinem, zavedený prednison byl snižován rychlostí 10 mg/týden.

Začátkem srpna 2023, po 11 týdnech od posledního cyklu pembrolizumabu, jsme se po diskuzi s pacientkou rozhodli v této léčbě pokračovat. Bylo doplněno kontrolní CT hrudníku, kde byla popsána nejenom výrazná regrese dříve popsaných konsolidací plicního parenchymu, ale rovněž další regrese plicního tumoru, další regrese hilových patologických uzlin a úplná regrese pleurálních lézí, nadále bez fluidothoraxu. Od plicních komplikací pacientka absolvovala celkem devět podání pembrolizumabu, z toxicity se objevila hypotyreóza stupně 1, která byla řešena substitucí levotyroxinem. Jinak byla tolerance léčby výborná a podle posledního CT z prosince 2023 nadále trvá léčebná odpověď (obr. 4).

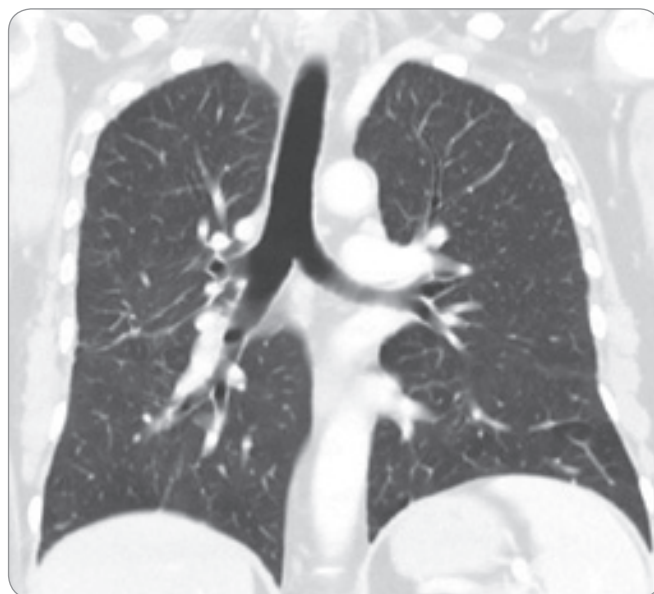
Diskuze

Podle metaanalýzy 20 klinických studií o celkovém počtu téměř 4 500 pa-

cientů léčených imunoterapií (melanom, nemalobuněčný plicní karcinom, renální karcinom) byla pneumonitida jakéhokoli stupně zaznamenána u 2,7 % (95 % CI 1,9–3,6 %) pacientů, toxicita stupně ≥ 3 pak u 0,8 % pacientů (95 % CI 0,4–1,2 %). Ve srovnání s melanomem byla incidence u nemalobuněčného plicního karcinomu vyšší než u melanomu, a to jakéhokoli stupně (4,1 vs. 1,6 %; $p = 0,002$), ale také u stupně ≥ 3 (1,8 vs. 0,2 %; $p < 0,001$). Rovněž kombinovaná terapie anti-CTLA-4 a anti-PD-1 měla za důsledek vyšší incidenci pneumonitidy [5]. U naší pacientky byl zvolen režim s pembrolizumabem, karboplatinou a paklitaxelem na základě indikace studie Keynote-407, kde tato kombinace v první linii vedla ve srovnání s placebem k prodloužení jak doby do progresu, tak celkového přežití nezávisle na expresi PD-L1 – 5letá data byla publikována loni. Poměr rizik (hazard ratio – HR) pro celkové přežití dosáhl 0,71 (95 % CI 0,59–0,85) a pro přežití bez progresu 0,62 (95 % CI 0,52–0,74), 5leté celkové přežití bylo pak 18,4 vs. 9,7 %. V této studii byl jakýkoli stupeň pneumonitidy jako irAEs zaznamenán u 8,3 % pacientů, stupeň 3–5 pak u 2,1 % pacientů, v rameni s placebem to bylo 2,1, resp. 1,1 % pacientů [6]. Pokud bychom nález pacientky hodnotili jako



Obr. 3. CT hrudníku 6/2022 – bilaterálně okrsky konsolidace parenchymu, okrsky ground-glass opacit a difúzní zesílení interstiálních prostor, mediastinální lymfadenopatie.



Obr. 4. Poslední CT přešetření 12/2024, trvá výrazná regrese onkologického nálezu a regrese zánětlivých změn.

imunitně podmíněnou plicní toxicitu, šlo by podle kritérií National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pro léčbu irAEs [7] v době záchytu a objektivizace plicního nálezu na CT již o 3. stupeň toxicity (závažný), definovaný jako postižení všech plicních laloků (nebo > 50 % plicního parenchymu), limitované možnosti sebeobsluhy (self-care ADLs, activities of daily living), indikace oxygenoterapie. U stupně 3 a 4 již je doporučováno imunoterapii ukončit.

Imunitně podmíněná pneumonitida je často diagnózou *per exclusionem*. Z infekčních příčin je bakteriální etiologie nepravděpodobná (navzdory tomu ale byla pacientka přeléčena klaritromycinem), naopak výrazná PCR pozitivita rhinoviru/enteroviru činí diagnózu virové pneumonie velmi pravděpodobnou. Při rozsáhlém nálezu plicního postižení byly pacientce nasazeny kortikoidy s cílem předejít potenciálnímu zhoršení stavu. Postupné zlepšení během korti-

koterapie jistě mohlo maskovat koincidence s irAEs. Naše kazuistika nicméně dokládá, že s nezbytnou dávkou opatrnosti u poučeného pacienta lze v imunoterapii pokračovat s výrazným klinickým benefitem.

Závěr

Incidence imunitně podmíněné pneumonitidy, obzvláště té závažné (stupeň ≥ 3) je poměrně nízká, nicméně jde o potenciálně život ohrožující stav a je potřeba na ni v průběhu podávání imunoterapie pomýšlet. Její příznaky i radiologický obraz mohou být variabilní a diferenciální diagnóza může být široká. Je potřeba vyloučit zejména progresi, příp. pseudoprogresi nádorového onemocnění a infekce v predisponovaném terénu, samozřejmě může být příčina zhoršení plicního nálezu multifaktoriální. Na závažnosti imunitně podmíněné pneumonitidy pak závisí nejenom její léčba založená na kortikoidech, ale také podávání imunoterapie.

Literatura

- Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021; 39(36): 4073–4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440.
- Yin J, Wu Y, Yang X et al. Checkpoint inhibitor pneumonitis induced by anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small-cell lung cancer: occurrence and mechanism. *Front Immunol* 2022; 13: 830631. doi: 10.3389/fimmu.2022.830631.
- Cook S, Samuel V, Meyers DE et al. Immune-related adverse events and survival among patients with metastatic NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *JAMA Netw Open* 2024; 7(1): e2352302. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52302.
- Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR et al. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Medicine* 2015; 13(1): 245. doi: 10.1186/s12916-015-0487-0.
- 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.
- Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1999–2006. doi: 10.1200/JCO.22.01990.
- National Comprehensive Cancer Network: Management of immunotherapy-related toxicities. Version 1.2024. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>.