

## Pljučna toksičnost pri sistemskem zdravljenju raka Lung toxicity caused by systemic anticancer treatment

Daša Bosilj, dr. med.<sup>1,4</sup>, Dimitar Stefanovski, dr. med.<sup>2,3</sup>, asist. Domen Ribnikar, dr. med.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za onkologijo, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

<sup>2</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

### Izvleček

Pljučna toksičnost se lahko pojavlja pri sistemskem zdravljenju s klasičnimi kemoterapevtiki, tarčnimi zdravili in imunoterapijo. Opisanih je več kliničnih sindromov pljučne toksičnosti, najpogosteje govorimo o intersticijskem pneumonitisu. Diagnoza je radiološka in izključitvena. V primeru pljučne toksičnosti je potrebna začasna ali trajna prekinitev zdravljenja, v hujših primerih je indicirano zdravljenje s kortikosteroidi.

**Ključne besede:** pljučna toksičnost, pneumonitis, sistemsko zdravljenje, kemoterapija, tarčna terapija, imunoterapija

### Abstract

Pulmonary toxicity can occur with systemic treatment with classical chemotherapeutics, targeted drugs and immunotherapy. Several clinical syndromes of lung toxicity have been described, the most common being interstitial pneumonitis. The diagnosis is radiological and exclusionary. In the case of pulmonary toxicity, temporary or permanent discontinuation of treatment is necessary, in severe cases treatment with corticosteroids is indicated.

**Keywords:** pulmonary toxicity, pneumonitis, systemic treatment, chemotherapy, target therapy, immunotherapy

## 1. Uvod

O pljučni toksičnosti pri sistemskem zdravljenju maligne bolezni govorimo pri klasičnih kemoterapevtikih/citostatikih, tarčnem zdravljenju in imunoterapiji. Pri bolniku z novoodkrita pljučno toksičnostjo moramo pomisliti tudi na druge dejavnike tveganja za pljučno toksičnost razen sistemskega zdravljenja: obsevanje, sočasna zdravila (amiodaron, nitrofurantoin), izpostavljenost okoljskim dejavnikom (plesen, alergeni, živali). Približno 10-20% bolnikov na sistemskem zdravljenju ima vsaj radiološke znake pljučne toksičnosti. Najpogosteje jo povezujemo z bleomicinom, karmustinom, busulfanom, mitomicinom, v sklopu tarčnih zdravil pa z mTOR zaviralci, EGFR zaviralci ter novejšo kombinacijo trastuzumaba in citostatika (trastuzumab derukstekanom). Vsi zaviralci imunskih nadzornih točk lahko povzročajo intersticijsko pljučno bolezen oziroma pneumonitis.

## 2. Klinični sindromi

V sklopu pljučne toksičnosti govorimo o več kliničnih sindromih, najpogosteje o intersticijskem pneumonitisu.

Bronhokonstrikcija je največkrat manifestacija v sklopu akutne infuzijske reakcije, predvsem ob aplikaciji platine, rituksimaba in taksanov.

Alveolarne krvavitve se lahko pojavljajo pri ATRA, anti-VEGF zdravilih, taksanih.

Za eozinofilno pljučnico so značilni eozinofilci v izpirku bronhoalveolarne lavaže, lahko je prisotna tudi sistemska eozinofilija, pojavlja pa se v sklopu toksičnosti z bleomicinom, gemcitabinom.

Hipersenzitivnostni pneumonitis se pojavlja v sklopu preobčutljivostne reakcije po tipu 4, predvsem pri metotreksatu, lahko tudi bleomicinu.

Intersticijski pnevmonitis z značilnimi radiološkimi najdbami, se pojavlja pri bleomicinu, taksanih, tirozin kinaznih zaviralcih.

Kadar se v obsevalnem polju, po aplikaciji sistemskega zdravljenja, pojavijo znaki pljučne toksičnosti, govorimo o t.i. »recall fenomenu«, ki ga najpogosteje vidimo pri karmustinu, doksorubicinu, etopozidu.

Nekardiogeni pljučni edem se lahko pojavi v sklopu pljučne toksičnosti pri gemcitabinu. Sindrom povečane prepustnosti kapilar je vzrok pljučne toksičnosti, predvsem pri docetakselu. Do akutne pljučne poškodbe oz. ARDS lahko pride ob zdravljenju z bleomicinom, carmustinom, cisplatinom.

Intersticijska pljučna bolezen oz. pnevmonitis je fokalno ali difuzno vnetje pljučnega parenhima, ki ga lahko povzročajo tako PD – 1 zaviralci (nivolumab, pembrolizumab), kot tudi zaviralci PD – L1 (atezolizumab, durvalumab) in CTLA – 4 zaviralci (ipilimumab). Številne raziskave poročajo o večji incidenci pri zdravljenju s kombinacijo PD – (L)1 in CTLA – 4 zaviralci (okrog 10%). V monoterapiji je najbolj pogost pri zdravljenju s PD – 1 zaviralci (4% incidenca). Ponavadi nastane zaradi pretirane stimulacije imunskega odziva in toksičnost ni odvisna od kumulativne doze. Srednji čas do nastanka pnevmonitisa, kot posledica imunoterapije, je od 9 dni do 19,2 mesecev, lahko pa se pojavi kadarkoli med in tudi več mesecev po končanem zdravljenju.

### 3. Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja za nastanek pljučne toksičnosti so: starost, spol, kajenje, predhodno obstoječa pljučna bolezen, ledvična insuficienca, kumulativna doza zdravila, konkomitantna KT z znano pljučno toksičnostjo, ter konkomitantna ali predhodna RT.

### 4. Mehanizem nastanka

Mehanizmi nastanka pljučne toksičnosti niso povsem jasni in odvisni od vrste zdravila. V primeru imunoterapije gre običajno za pretirano stimulacijo imunskega odziva proti lastnim antigenom.

### 5. Diagnoza

Simptomi in znaki pljučne toksičnosti se večinoma pojavijo v nekaj tednih ali mesecih po začetku sistemskega zdravljenja. V ospredju so respiratorni simptomi z dispnejo, kašljem in hemoptizami, vendar pa je predstavitev lahko tudi bolj subtilna, s hujšanjem, subfebrilnostjo, utrujenostjo. V kliničnem statusu večinoma ne ugotavljamo odstopanj od normale, lahko pa se pojavijo fini inspiratorni piski, ob hujši prizadetosti tudi hipoksemija in tahipnea. Postavitev diagnoze je izključitvena. Pljučno toksičnost večinoma zaznamo na CT preiskavah, ki so opravljene pri bolnikih z metastatskim rakom z namenom ocenjevanja odgovora na zdravljenje, večinoma z RTG ali CT, za natančnejšo opredelitev lahko opravimo tudi visokoločljivostni CT (HRCT). V sklopu pulmološke diagnostike bolnika nato pošljemo na bronhoskopijo z bronhoalveolarno lavažo, ter biopsijo, ki ju opravimo za izključitev infektivnega vzroka, ter eventualnega napredovanja bolezni, kot na primer limfangiokarcinomatoze. Diferencialno diagnostično prihaja v poštev pljučnica, pljučni edem, kardiovaskularni dogodki, limfangiokarcinomatoza plevre.

### 6. Zdravljenje

V kolikor posumimo oziroma potrdimo pljučno toksičnost ob sistemskega zdravljenju s klasičnimi kemoterapevtiki ali tarčnimi zdravili, je potrebna takojšnja prekinitev sistemskega zdravljenja. V večini primerov pride ob tem do izzvenetja simptomov ter normalizacije radiološke slike. V kolikor se stanje kljub prekinitvi zdravljenja ne izboljšuje, uvedemo sistemskega zdravljenje s kortikosteroidi. Seveda je na mestu tudi podporna terapija z dodatkom kisika v vdihanem zraku.

Pnevmonitisa stopnje 1, povzročena z imunoterapijo, načeloma ne zdravimo, lahko pa začasno prekinemo zdravljenje in bolnika opazujemo. V primeru pnevmonitisa stopnje 2 pa je potrebna začasna prekinitev zdravljenja z imunoterapijo, ter po potrebi pričetek zdravljenja s kortikosteroidi (prednizolon 1 mg/kg/dan p.o. ali kortikosteroidni ekvivalent). Pri pnevmonitisu stopnje 3 ali 4 pa gre lahko za življenje ogrožujoče stanje in je potrebna hospitalizacija bolnika. Čimprej pričnemo parenteralno zdravljenje s kortikosteroidi (metilprednizolon 1 – 2 mg/kg/dan ali kortikosteroidni ekvivalent). Če ne pride do izboljšanja stanja v 72-ih urah po pričetku zdravljenja s kortikosteroidi, govorimo o pnevmonitisu, ki je odporen na kortikosteroidno zdravljenje. V tem primeru je potrebno zdravljenje s tocilizumabom (monoklonsko protitelo proti IL-6) ali infliximabom (monoklonsko protitelo proti TNF-alfa), individualno pa se lahko odločimo tudi za mikofenolat mofetil ali ciklofosfamid.

## Literatura

- Vahid, B. and P. E. Marik. 2008. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 133(2):528-535
- Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death - 1 / programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717
- Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. Immune - related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):158-168.
- 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
- Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16(9):563-580
- Choi, J., & Lee, S. Y. Clinical characteristics and treatment of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *Immune Netw*. 2020; 20(1):e9
- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, Lyon AR, Wick W, Kostine M, Peters S, Jordan K, Larkin J; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; S0923-7534(22)04187-4