

# Zaburzenia wydzielania hormonów tarczycy jako powikłanie immunoterapii rozsialego czerniaka - opis przypadku

## Disorders of thyroid hormone secretion as a complication of melanoma immune therapy - case report

KATARZYNA SZCZEPANIAK, MARIA BŁASIŃSKA-MORAWIEC

Oddział Chorób Rozrostowych WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi

### Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 69-letniej kobiety, u której w trakcie leczenia nivolumabem, nowym lekiem z grupy inhibitorów PD1/PDL-1 z powodu rozsialego czerniaka bez mutacji BRAF V600E, wystąpiły powikłania immunologiczne pod postacią zaburzeń funkcji gruczołu tarczowego. Początkowa nadczynność przeszła później w niedoczynność. Omówiono przyczyny powikłań leczenia immunologicznego oraz aktualnie obowiązujące wytyczne postępowania terapeutycznego.

**Słowa kluczowe:** nivolumab, czerniak, PD-1 inhibitor, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy

### Summary

The presented paper describes a case of a 69-year old female with disseminated malignant melanoma without BRAF V600E mutation who was treated with nivolumab, a novel PD-1/PDL-1 monoclonal antibody and experienced an autoimmunological side effect of initial hyperthyroidism, which then transformed into hypothyroidism. The reasons of immunological side effects and current guidelines for their treatment are discussed.

**Keywords:** nivolumab, melanoma, PD-1 inhibitor, hyperthyroidism, hypothyroidism

© *Alergia Astma Immunologia* 2018, 23 (1): 54-56

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katarzyna Szczepaniak

Oddział Chorób Rozrostowych,  
WWCOiT im. M. Kopernika w Łodzi  
ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź  
tel. 42 689 50 10, fax: 42 689 50 11

### WSTĘP

Czerniak jest złośliwym nowotworem wywodzącym się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Może dotyczyć skóry, błon śluzowych, gałki ocznej. W ostatnich latach odnotowuje się wzrost zachorowalności na tę chorobę [1].

Podstawową metodą leczenia czerniaka we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania jest radykalny zabieg operacyjny polegający na usunięciu ogniska pierwotnego i wykonaniu biopsji węzła chłonnego wartowniczego, czyli pierwszego węzła chłonnego w obszarze spływu chłonki. W przypadku wykrycia przerzutów do węzła chłonnego wartowniczego wykonuje się limfadenektomię węzłów chłonnych regionalnych. Wykrycie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych kwalifikuje chorego do uzupełniającej radioterapii. W przypadku wznowy choroby lub w stopniu wyjściowym IV, kiedy obecne są przerzuty odległe, stosuje się leczenie systemowe [1, 2]. Klasyczna chemioterapia z zastosowaniem takich cytostatyków jak dakarbazyna, cisplatyna czy fotemustyna w monoterapii bądź w skojarzeniu była metodą nieoptymalną z uwagi na jego niską chemiowrażliwość. Coraz lepsze poznanie biologii czerniaka, a zwłaszcza roli i znaczenia układu immunologicznego w patogenezie tego nowotworu doprowadziło w ostatnich latach do opracowania nowych leków

działających na układ immunologiczny chorego, co istotnie poprawiło niekorzystne dotąd rokowanie [2].

Od lipca 2016 roku chorzy na uogólnionego czerniaka skóry lub błon śluzowych mogą być leczeni w ramach programów terapeutycznych finansowanych przez NFZ za pomocą dwóch przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi PD-1 (*programmed cell death-1*): nivolumabu i pembrolizumabu. Nivolumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG4, a pembrolizumab - humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym.

PD-1 jest białkowym receptorem błonowym odgrywającym istotną rolę w hamowaniu układu immunologicznego i promowaniu auto-tolerancji poprzez zahamowanie zapalnej aktywności komórek T supresorowych. Receptor ten występuje na limfocytach T i B zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na nowotwory złośliwe i jest uważany za ważny punkt kontroli immunologicznej regulującej apoptozę, czyli zaprogramowaną śmierć komórki poprzez zwiększenie aktywności swoistych antygenowo limfocytów T węzłów chłonnych, przy równoczesnym zablokowaniu funkcji limfocytów T regulatorowych. Reakcję zahamowania układu immunologicznego zapoczątkowuje połączenie PD-1 z ligandem PDL-1/2 obecnym na makrofagach, komórkach dendrytycznych, pobudzonych limfocytach T i B oraz na komórkach nowotworowych. W warunkach

fizjologicznych mechanizm ten zapewnia ochronę własnych komórek przed autoagresją, natomiast u chorych na niektóre nowotwory, zwłaszcza na czerniaka, odpowiada on za „sparaliżowanie” układu odpornościowego wobec obcych antygenowo patologicznych, co prowadzi do ich niekontrolowanej proliferacji. Uniemożliwienie połączenia PD-1 z PDL-1/2 poprzez zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, nazywanych lekami ukierunkowanymi na punkty kontroli immunologicznej, przywraca przeciwnowotworową aktywność własnego układu odpornościowego [2-6]. Niestety, ubocznym działaniem niepożądanym takiego leczenia jest nasilenie reakcji z autoagresji, co wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań autoimmunologicznych, takich jak zmiany skórne, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie nerek, zaburzenia endokrynologiczne, zapalenie wątroby, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, częściowe napady drgawkowe występujące u pacjentów z ogniskami zapalnymi w tkance mózgowej [4-6].

Poniżej przedstawiono przypadek chorej, u której w trakcie leczenia nivolumabem doszło do wystąpienia jednego z częstszych działań ubocznych jakim są zaburzenia czynności tarczycy.

## OPIS PRZYPADKU

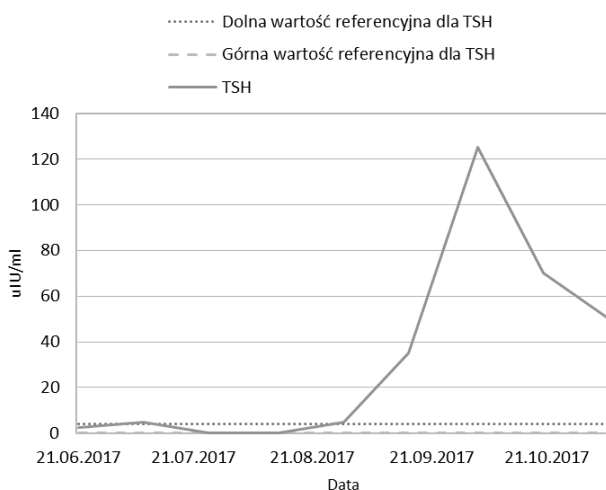
Chora, lat 69, została skierowana do Oddziału Chorób Rozrostowych z powodu bezobjawowej wznowy czerniaka okolicy ujścia cewki moczowej wykrytej w kontrolnym badaniu obrazowym (tomografia komputerowa). W wywiadzie zgłaszała chorobę nadciśnieniową leczoną farmakologicznie oraz przebyty w 1998 roku zabieg panhistektomii z powodu mięśniaków macicy. W 2008 roku chora zauważyła zaburzenia mikcji. Zgłosiła się do urologa, który stwierdził polip okolicy ujścia cewki. Wykonano radykalny zabieg usunięcia tej zmiany, a w badaniu histopatologicznym rozpoznano czerniaka złośliwego. Ze względu na stan techniczny usuniętego materiału ocena grubości naciekania nie była możliwa. Chora nie była leczona uzupełniająco.

Po pięciu latach aktywnej obserwacji, czyli w 2013 roku, nawróciły objawy dyzuryczne. W badaniu urologicznym

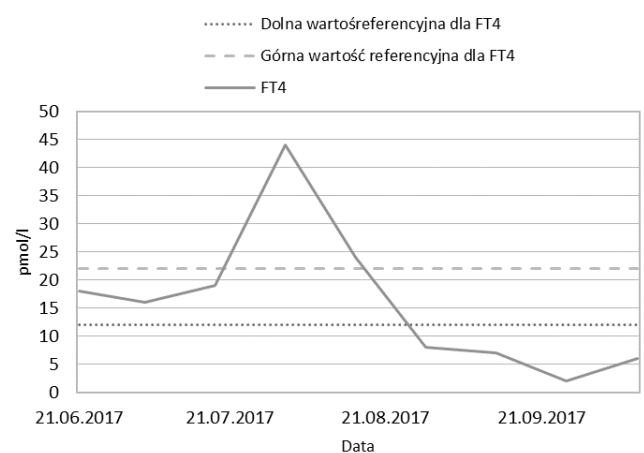
ponownie wykryto zmianę o charakterze polipa, który usunięto. Badanie histopatologiczne potwierdziło wznowę miejscową czerniaka. Chora nie była leczona systemowo.

W lipcu 2015 r. pacjentka zgłosiła się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z powodu nudności, wymiotów, bólu brzucha, zatrzymania gazów i stolca. W wykonanej tomografii komputerowej uwidocznił guz zlokalizowany w pętli jelita cienkiego. W trybie pilnym, z powodu narastania objawów niedrożności wykonano resekcję zmiany i zespolenie jelitowo-jelitowe koniec do końca. Badanie histopatologiczne oraz immunohistochemiczne materiału pobranego śródoperacyjnie potwierdziło rozpoznanie czerniaka. Ponieważ w badaniach obrazowych nie wykryto innych ognisk choroby, a resekcja jelita była wykonana radykalnie, nie podjęto leczenia systemowego. W 2017 r. w kontrolnej tomografii komputerowej stwierdzono zmiany metastatyczne w płucach i w okolicy połączenia cewkowo-pęcherzowego. Wykonano biopsję grubościgłą płuca, w której stwierdzono komórki czerniaka. Nie wykryto mutacji BRAF V600. Stężenie dehydrogenazy mleczanowej było w normie i wynosiło 196 IU/l. Chorą skierowano do Oddziału Chorób Rozrostowych celem kwalifikacji do leczenia immunologicznego nivolumabem w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w ramach aktualnie obowiązującego programu terapeutycznego NFZ. Przed podaniem leku poziomy hormonów tarczycy były w normie.

Chora otrzymała pierwszy wlew nivolumabu pod koniec czerwca 2017 roku z dobrą tolerancją. Po upływie miesiąca zaobserwowano spadek TSH i wzrost FT4. Pacjentka zgłaszała drażliwość, uczucie szybkiego bicia serca, wypadanie włosów i nadmierną potliwość. Włączono 20mg tiamazolu i kontynuowano immunoterapię. Po kolejnych dwóch tygodniach TSH wróciło do normy, ale chora nadal zgłaszała ogólne osłabienie i adynamię. Zgodnie z zaleceniami endokrynologa odstawiono metizol. Ponowna kontrola poziomu hormonów tarczycy wykazała 70  $\mu$ IU/ml. Po konsultacji endokrynologicznej włączono suplementację lewotyroxyną w dawce początkowej 25 $\mu$ m, którą stopniowo zwiększano pod kontrolą parametrów czynności tarczycy do dawki 50 $\mu$ g. Uzyskano poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości. Leczenie nivolumabem kontynuowano wraz z suplementacją hormonów tarczycy. W ocenie radiologicznej po 3 miesiącach stwierdzono stabilizację procesu



Ryc. 1. Wykres stężenia hormonu tyreotropowego w zależności od czasu leczenia nivolumabem



Ryc. 2. Wykres stężenia wolnej tyroksyny w zależności od czasu leczenia nivolumabem

nowotworowego. W kolejnych kontrolnych badaniach odnotowywano stopniowy spadek poziomu TSH i tendencja spadkowa utrzymuje się nadal. Planowana jest kontynuacja leczenia immunologicznego wraz z suplementacją lewotyrosyną pod kontrolą poziomu TSH i fT4.

## DYSKUSJA

Podstawową metodą nowoczesnego leczenia czerniaka (z wyjątkiem czerniaka gałki ocznej) w stadium uogólnionym jest leczenie celowane [1-2]. W czerniaku z mutacją BRAFV600E można zastosować inhibitory szlaku RAS/MEK oraz immunoterapię lekami anty CTL4 lub inhibitorami PD1/PDL-1. W czerniaku bez obecności mutacji BRAF V600E inhibitory RAS/MEK są nieskuteczne. Wybór metody leczenia pierwszej i drugiej linii jest dowolny. W omawianym przypadku zastosowaliśmy w I linii leczenia inhibitor PD1/PDL-1. Leczenie kontynuuje się do progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Większość działań niepożądanych immunoterapii jest odwracalna i ustępuje po przerwaniu leczenia inhibitorami PD-1/PDL-1, podaniu kortykosteroidów i zastosowaniu leczenia objawowego [4]. Zaleca się jednak kontynuację leczenia immunologicznego przy niższych stopniach toksyczności, w osłonie sterydów i leków objawowych. Taką strategię zastosowaliśmy u omawianej chorej, u której sama suplementacja, bez konieczności sterydoterapii, wystarczyła do uzyskania poprawy klinicznej. Działania niepożądane dzielimy na wczesne i późne, występujące po około 2 miesiącach od rozpoczęcia immunoterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi 16-37% chorych są: uczucie zmęczenia, adynamia, brak napędu. Tylko u części z tej populacji objawy te wynikają

z niedoczynności tarczycy. W badaniach klinicznych przy zaburzeniach hormonów tarczycy częściej obserwowano niedoczynność niż nadczynność lub początkową nadczynność z przejściem w niedoczynność, tak jak to miało miejsce w omawianym przypadku, co jest charakterystyczne dla autoimmunologicznego zapalenia gruczołu tarczowego [4-6].

Kluczowym dla decyzji terapeutycznych jest właściwa ocena odpowiedzi na leczenie immunologiczne, dlatego opracowano kryteria immunologiczne RECIST. W początkowym okresie leczenia limfocyty T gromadzą się w obszarze zmian, co powoduje zjawisko tak zwanej pseudoprogresji, czyli początkowego zwiększenia masy guza, co wynika z infiltracji przez limfocyty T, a nie z proliferacji nowotworu. Z tego powodu zmiany niewidoczne wcześniej w badaniach obrazowych mogą się ujawnić, a istniejące już zmiany mogą ulec zwiększeniu powyżej 20%, dlatego kontrolę radiologiczną i ocenę skuteczności leczenia powinno się wykonywać nie wcześniej niż po trzech miesiącach immunoterapii [7].

Przeciwciała PD-1/PDL-1, których skuteczność i toksyczność jest intensywnie badana w różnych nowotworach, weszły już do praktyki klinicznej w rakach płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi, chłoniakach, w raku urotelialnym pęcherza moczowego, raku jasnokomórkowym nerki czy niedrobnokomórkowym raku płuca [6-7].

Stymulując układ odpornościowy do odpowiedzi immunologicznej organizm uczy się walki ze zmutowanymi komórkami, a wykorzystanie tej umiejętności otwiera zupełnie nowe możliwości skuteczniejszego i mniej toksycznego leczenia onkologicznego.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. Onkologia kliniczna. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2015 (wyd. 3).
2. Jeziorski A, Rutkowski P. Nowe terapie w czerniakach. Tom 7. Biblioteka Chirurga Onkologa. Via Medica, Gdańsk 2017 (wyd. 2).
3. Grzywnowicz M, Giannopoulos K. Znaczenie receptora programowanej śmierci 1 oraz jego ligandów w układzie immunologicznym oraz nowotworach. *Acta Haematol Pol* 2012; 43: 132-45.
4. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28: iv-119-iv142.
5. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48.
6. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016; 27: 559-74.
7. Chiou V, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3541-3.