

Súlyos Covid-19-fertőzés disszeminált melanómás betegnél, immunterápiát követően

HUNYADI KAREN, NÁDUDVARI NÓRA, KISPÁL MIHÁLY, BALATONI TÍMEA, MADURKA ILDIKÓ, LISZKAY GABRIELLA

Országos Onkológiai Intézet, Dermatoonkológiai Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Hunyadi Karen, Országos Onkológiai Intézet,
Dermatoonkológiai Osztály, 1122 Bp. Ráth György u. 7-9.
Tel.: 06-30-944-9754, e-mail: hunyadi.karen@oncol.hu

Dr. Nádudvari Nóra, munkahely: Országos Onkológiai Intézet,
Dermatoonkológiai Osztály, 1122 Bp. Ráth György u. 7-9.
Tel.: 06-70-200-7545, e-mail: nadudvari.nora@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2022. február 7.

Elfogadva:

2022. február 25.

A Covid-19-pandémia jelentős akadályok elé állította a rendszeres kórházi ellátást igénylő daganatos betegek kezelését, mivel körükben a koronavírus-fertőzés szignifikánsan megnöveli a súlyos, akár halálos kimenetelű szövődmények kialakulásának esélyét. Esetbemutatásunkban szereplő középkorú, disszeminált melanómás betegünknel több mint egy év pembrolizumabkezelést követően, immunmediált pankreatitisz alakult ki. Terápiaváltáskor a betegnél koronavírus-fertőzést diagnosztizáltak, ami közel egy hónapos kórházi kezeléssel és rehabilitációval járt, felfüggesztve így az aktív onkoterápiás kezelést. A szakszerű egészségügyi ellátásnak köszönhető, hogy a fertőzés okozta súlyos Covid-19-pneumóniából a betegünk sikeresen felgyógyult koronavírus elleni védőoltás hiányában is. A felépülést követően két Pfizer-BioNTech oltásban részesült 2021. augusztusban és szeptemberben, a kontroll CT-vizsgálaton csaknem komplett remisszió igazolódott. Tekintettel a beteg panaszmentességére és a két reziduális tüdőgócra kívüli tumormentességére, a továbbiakban obszerváltuk. A koronavírus elleni vakcináció elérhetővé válásával és alkalmazásával a fertőzésre fogékony immunszupprimált daganatos betegek infekciója megelőzhető, a túlélés sikeressége növelhető, és a hosszú távú szövődményráta bizonyítottan csökkenthető. Betegünk még a védőoltások bevezetése előtt került súlyos állapotba, de a szakszerű orvosi ellátásnak köszönhetően felépült. *Magy Onkol 66:51-54, 2022*

Kulcsszavak: melanóma, Covid-19, immunterápia, koronavírus-fertőzés, vakcináció

The COVID-19 pandemic has created significant barriers to the treatment of cancer patients requiring regular hospitalisation, as coronavirus infection significantly increases the risk of serious and even fatal complications. In our case report, a middle-aged patient with advanced melanoma has developed immune-mediated pancreatitis after more than a year of pembrolizumab treatment. After changing the therapy, the patient was diagnosed with coronavirus infection, which led to nearly a month of hospitalisation and rehabilitation, thus suspending active oncological treatment. Thanks to professional medical care, our patient successfully recovered from the severe COVID-19 pneumonia caused by the infection, even in the absence of a coronavirus vaccine. After recovery, he received two Pfizer-BioNTech vaccines in August and September 2021, and a follow-up CT scan showed almost complete remission. Given the patient's lack of complaints and the absence of tumours other than two residual pulmonary nodules, he was observed afterwards. Our patient was in a serious condition before the vaccines were introduced, but has recovered thanks to professional medical care.

*Hunyadi K, Nádudvari N, Kispál M, Balatoni T, Madurka I, Liskay G. Severe COVID-19 infection after immunotherapy of a patient with advanced melanoma. *Magy Onkol 66:51-54, 2022**

Keywords: melanoma, COVID-19, immunotherapy, coronavirus infection, vaccination

BEVEZETÉS

A Covid-19-pandémia jelentős kihívások elé állította az egészségügyet, a folyamatos és rendszeres kórházi ellátást igénylő daganatos betegek ellátását különösen megnehezíti. Kohorsz-vizsgálatok kimutatták, hogy a daganatos betegek körében igen magas a koronavírus-megbetegedés és szövődményeinek a kockázata (1). Az egyik legsúlyosabb fertőzés indukálta állapot a citokinvihar-szindróma, ami az akut respiratorikus distressz szindrómával járhat és gyakran többszervi elégtelenséghez, halálhoz vezet (2). A fertőzés súlyos kimenetele a páciens immunszupprimált állapotával függ össze, ami az alapbetegségével, másrészt az aktív onkológiai terápiával magyarázható.

ESETBEMUTATÁS

Az 58 éves férfibeteg távolabbi anamnézisében hipertónia, sérvműtét szerepel. 2019-ben a bal váll területéről magas kockázatú melanómát távolítottak el, 2 cm-es biztonsági zóna elérésére reexcízió történt, tumorreziduum nem igazolódott. Koponya-, nyak-, mellkas-, has-, kismedence-CT-vizsgálatot kértünk, a felvételeken a bal axillában megvastagodott kortikális nyirokcsomó ábrázolódott, UH-vezérelt aspirációs citológia mintavétel melanómametasztázist igazolt. A III-as stádiumú melanóma ellátási protokolljának megfelelően (3) a betegnél bal axilláris blokkdiszekció műtét történt, a 17 eltávolított nyirokcsomóból 5-ben véleményezett a szövettan melanómametasztázist, molekuláris patológiai vizsgálat BRAF-mutációt nem igazolt.

A Bőrgyógyászati-Onkológiai Szakbizottság belszervi disszemináció kizárását követően posztoperatív irradiációt, majd adjuváns PD-1-gátló immunterápiát javasolt. A beteg staging-CT-vizsgálata azonban intrapulmonálisan novum gócot, illetve a nyak bal oldalán dorzálisan egy kisméretű, növekedést mutató, de kóros mérethatár alatti nyirokcsomót írt le. Betegünk státuszának pontosabb megítélésére PET-CT vizsgálatot kértünk, ami a bal m. trapezius mögött két szubkután képletben kóros halmozást és a jobb tüdőfélben metasztázisgyanús gócot ábrázolt.

Ezt követően az onkoteam a képalkotó vizsgálattal igazolt disszeminált melanóma miatt az axilláris régió irradiációjától eltekintett, és továbbra is PD-1-gátló immunterápiát javasolt előrehaladott melanóma indikációban. Az anti-PD-1 immunterápiás kezelést 2019 decemberében kezdtük. A 12. heti kontroll CT-vizsgálaton minden régióban regresszió ábrázolódott: a kóros szubkután csomók és tüdőgócok mérete csökkent. Az ezt követő több mint egy évben rendszeres, megszakitás nélküli immunterápiás kezelés zajlott, amit követően kontroll CT-vizsgálatai csaknem komplett remisziót igazoltak, 2 reziduális tüdőgóc jelenlétével. A 14. ciklus kezelés után, 2021 márciusában a beteg övszerű hasi fájdalmat panaszolt. Gasztroenterológiai konzílium a klinikai kép alapján immunmediált pankreatitist véleményezett. A beteg immunterápiás kezelését felfüggesztettük és szisztémás szteroidkezelést indítottunk, aminek hatására két héten belül panaszai jelentősen mérséklődtek.

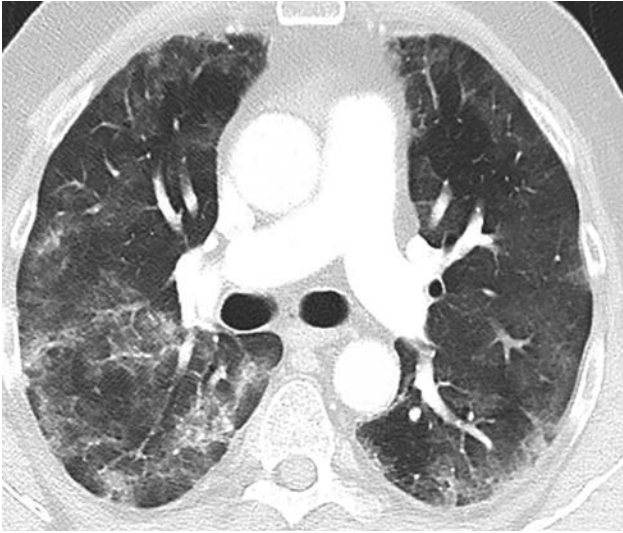
Tekintettel az immunterápia mellett kialakult pankreatitiszre, a 2021. márciusi onkoteam az immunterápia felfüggesztését és dakarbazin-kemoterápiát javasolt. Terápiakezdes előtti kontrollvizsgálaton betegünkönél lázas állapot, kifejezett diszpnóé, faringitisz miatt Covid-19-gyorstesztet végeztünk, ami pozitív eredményt adott. A beteg koronavírus elleni védőoltásban nem részesült. Tekintettel a súlyos légúti tüneteire, további ellátás céljából sürgősséggel az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Covid-19 Osztályára helyeztük át, ahol SARS-CoV-2 PCR-teszt megerősítette a koronavírus-fertőzést. Laborleletében CRP-emelkedés és csökkent oxigénszaturáció, mellkasröntgen-felvételén súlyos kétoldali Covid-19-pneumónia volt látható (1. ábra).



1. ÁBRA. 2021. április, mellkas-RTG: súlyos kétoldali Covid-19-pneumónia

Intravénásan antivirális, *per os* antibiotikum-, illetve LMWH-kezelést indítottak, orrszondán oxigénterápiát alkalmaztak. A beteg állapota ennek ellenére romlott, diszpnóéja fokozódott, így intravénás szteroid- és rezervoármasszkos oxigénterápiára szorult. Kontrollvérképe magas D-dimer-szintet igazolt, ami miatt LMWH-adagját megemelték és kontrasztos mellkas-CT-vizsgálatot végeztek, ami embólia jelenlétét kizárta, emellett nagy kiterjedésű Covid-19-pneumónia képét írta le (2. ábra).

Hospitalizációja alatt magas vércukorértékek miatt inzulinterápiát állítottak be. A Covid-19 Osztályon közel egy hónapos ellátást követően állapota fokozatosan javult, oxigénigénye csökkent. Laborleletében a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek normalizálódtak, mellkasröntgenjén a pulmonális infiltrátumok regressziója volt látható. A beteg javuló tendenciát mutató tünete mellett azonban SARS-CoV-2 PCR-tesztje továbbra is pozitív volt. Utókezelésre áthelyezték az Országos Rehabilitációs Intézetbe, ahol rehabilitációs kezelést kapott. Az oxigénterápiáját néhány nap alatt fokozatosan elhagyták. Két negatív SARS-CoV-2 PCR-teszt



2. ÁBRA. 2021. áprilisi CT-felvétel, nagy kiterjedésű Covid-19-pneumónia képe

birtokában, kielégítő általános állapotban és stabil vitális paraméterekkel egy hét fekvőbeteg-ellátás után otthonába bocsátották.

Három héttel később a beteg gerincfájdalmak miatt újabb kórházi ellátásra szorult. Gerinc-CT-vizsgálaton a Th11-es csigolyatest kompressziója, az L2-3 diszkusz protrúziója igazolódott. Konzervatív terápia ellenére fájdalmai fokozódtak, ezért a MHEK Idegsebészeti Osztályán ThX-XII, majd LI-IV vertebroplasztikát végeztek. A műtét után a páciens mobilizálhatósága, fájdalmainak mérséklődése lehetővé tette a koronavírus elleni védőoltások felvételét (két Pfizer-BioNTech



3. ÁBRA. 2021. októberi kontroll CT-vizsgálaton a Covid-19-pneumónia maradványai láthatók, illetve a tüdőben két stationer reziduális metasztatikus góc

vakcina 2021. augusztusban és szeptemberben) és a további onkológiai gondozását.

2021 szeptemberében a melanóma kezelésére az onkoteam temozolomid kemoterápiát javasolt, CT-kontroll függvényében. A terápia megkezdése előtt nem szűnő csontfájdalmai miatt csontszcintigráfias vizsgálatot kértünk, ami kóros szekunder folyamat lehetőségét vetette fel a bal humeruszfejen, a jobb oldali két alsó borda, a ThX-es csigolya és a térdek területén. Kontroll koponya-, nyak-, mellkas-, has-, kismedence-CT-n gyakorlatilag komplett remisszió ábrázolódtott, a tüdőben valószínűleg a lezajlott Covid-19-pneumónia maradványai voltak láthatóak, amíg a két reziduális tüdőgóc státusza stationer volt (3. ábra). Kiegészítő gerinc-MR-vizsgálat során sem igazolódott tumoros disszemináció, az észlelt eltéréseket porotikus-degeneratív eredetűnek írták le.

A képalkotókön leírt komplett remissziós státuszra tekintettel 2021 decemberében az onkoteam az aktív onkológiai terápiát nem tartotta indokoltnak, obszervációt javasolt. Betegünk azóta is rendszeresen jár ambuláns kontrollvizsgálatokra, státuszát háromhavonta CT-vizsgálattal kontrolláljuk.

MEGBESZÉLÉS

2019 decemberében a kínai Vuhan városában felfedezett SARS-CoV-2 vírus okozta Covid-19-fertőzést 2020 márciusára az Egészségügyi Világszervezet (WHO) pandémiává nyilvánította (4). 2020 tavaszán a koronavírus-fertőzés első hullámának lassítása érdekében Európa nagy részén, többek között Magyarországon is kijárási, utazási korlátozásokat vezettek be, illetve megindult a tömeges tesztelés. Az alacsonyabb esetszámú nyári hónapokat követően novemberben megérkezett a második hullám, ami további nagyszámú megbetegedést, halálesetet okozott. A vakcinafejlesztések és -engedélyezések következményeként 2020 decemberében elérhetővé váltak a Covid-19 elleni védőoltások, elsőként Nagy-Britanniában (5). 2020 december végétől Magyarországon az egészségügyi dolgozók részesültek elsőként a koronavírus elleni védőoltásban, őket követték az idősothonok lakói, valamint a krónikus betegségben szenvedő lakosok. A 2021. februárban kezdődő 3. hullám végére, júniusra az oltottak számának növekedésével a fertőzések száma fokozatosan visszaszorult. A 4. hullám kialakulásában a fokozott fertőzőképességű és súlyosabb lefolyású delta variánsnak volt szerepe hazánkban 2021 őszén. Az enyhébb, de a megbetegedések döntő részét okozó omikron variáns megjelenésével jelenleg már az ötödik koronavírus-járványhullámról beszélhetünk (6).

Betegünk 2021 tavaszán, a harmadik koronavírus-hullám idején fertőződött meg a SARS-CoV-2 vírussal, még mielőtt lehetősége lett volna védőoltás felvételére. Koronavírus-megbetegedésének lefolyását több tényező is súlyosbította: elsősorban malignus alaptermésze, illetve a kezelés mellékhatásaként fellépő pankreatitisz, a 15 hónapnyi PD-1-gátló immunterápia és a koronavírus elleni védőoltás hiánya.

Klinikai vizsgálatok alapján az immunasszociált mellékhatások fellépése gyakran összefügg a hatékonyabb kezeléssel

és a hosszabb túlélési idővel [7]. Betegünk immunterápiás kezelése közben jelentkező immunmediált pankreatitisze olyan súlyosságú volt, hogy az immunterápiát felfüggeszteni kényszerültünk. Ugyanakkor onkológiai kezelésének eredményességét tükrözi, hogy 14 ciklus immunterápiát követően, 2021 áprilisában komplett remisszióba került, státusza azóta változatlan.

A koronavírus-fertőzést megelőzően immunterápiában részesülő betegek körében nagyobb az esélye a Covid-19 súlyos szövődményeinek [8]. Disszeminált melanóma miatt immunterápiában részesülő betegünk a koronavírus-fertőzés okozta súlyos Covid-19-pneumónia miatt összességében több mint egy hónapig igényelt kórházi gondozást. A szakszerű és magas színvonalú egészségügyi ellátásnak köszönhetően gyógykezelése, rehabilitációja sikeres volt. A hatékony koronavírus elleni vakcinák széles körű hozzáférhetősége miatt a teljes immunizáció – a 3. oltás és booster dózisok felvétele – kiemelten fontos az immunszupprimált daganatos betegek körében [1]. Ezáltal megelőzhető a koronavírus-fertőzés, csökkenthető a Covid-19-pneumónia súlyossága, a kórházi bentfekvés és a rehabilitáció időtartama.

A SARS-CoV-2 vírussal összefüggésben eddig több mint 346 millió igazolt fertőzöttet és 5,5 millió halálesetet tartanak számon világszerte. Ez a szám jelenleg is növekszik: január utolsó hetében regisztrálták a legtöbb új, egy hétre eső koronavírus-fertőzöttet a pandémia kezdete óta [9]. Látható, hogy a koronavírus-fertőzés és szövődményei még mindig potenciális veszélyt jelentenek a társadalomra, ezzel együtt a daganatos betegekre. Szerencsére a koronavírus elleni védőoltás felvételével, az egészségügyi higiénés szabályok betartásával napjainkban még aktívabban tehetünk a fertőződés és a súlyos tünetek kialakulásának megelőzése érdekében.

A fertőzés elkerülésére vonatkozó ajánlásokat különösen figyelembe kell venniük elsősorban az idős embereknek, az immunszupprimáltaknak és a súlyos társbetegségekben szenvedőknek, akiknél a légzőszervi megbetegedés súlyos formái előfordulhatnak. A daganatos betegek immunitása csökkent (kiemelve az onkológiai kezelés alatt állókat), ezáltal a fertőzésre való hajlamuk, az intenzív osztályra kerülésük és a halálozásuk is jóval magasabb eséllyel fordul elő.

IRODALOM

1. https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021_covid-19_vaccination_guidance_v5-0.pdf?sfvrsn=b483da2b_76
2. http://otszonline.hu/cikk/a_covid_19_hez_tarsulo_citokin_vihar_kezelese
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
4. Martellucci CA, Flacco MA, Cappadona R, et al. SARS-CoV-2 pandemic: An overview. *Adv Biol Regul* 77:1–11, 2020

5. <https://www.economist.com/graphic-detail/tracking-coronavirus-across-europe>
6. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
7. <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>
8. Wu Q, Chu Q, Zhang H, et al. Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in cancer patients with prior exposure to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Commun* 40:374–379, 2020
9. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-january-2022>