



Tekrarlayan Atezolizumab İlişkili Pnömonit Yönetiminde Uzun Süreli Steroid Azaltma Şeması: Olgu Raporu

Long-lasting Steroid Tapering Scheme in the Management of Relapsed Atezolizumab-induced Grade 3 Pneumonitis: A Case Report

● Mehmet Ali BÜYÜKTUNA¹, ● Suna YERGIN TAÇYILDIZ², ● Tuncay KOÇ¹, ● Kubilay KARABOYUN¹

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

²Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

ÖZ

Atezolizumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) olanlar da dahil olmak üzere kanser hastalarında sağkalım sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bununla birlikte, kullanımları, yaşamı tehdit edebilen pnömonit de dahil olmak üzere potansiyel olarak ciddi bağışıklık ile ilişkili yan etkilerle ilişkilidir. Bu yazıda, atezolizumab idame tedavisi sırasında grade 3 pnömonit gelişen 52 yaşında SCLC'li (SCLC) erkek hasta sunulmuştur. Kronik sigara içicisi olan hastada üçüncü idame dozundan sonra kuru öksürük ve nefes darlığı semptomları gelişmiştir. Radyolojik görüntülemelerde bilateral konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri görüldü. Atezolizumab kaynaklı pnömoni tanısı doğrulandı ve yüksek doz metilprednizolon (1 mg/kg/gün) tedavisi başlanarak klinik iyileşme sağlandı. Taburcu edildikten sonra, hasta steroidleri azaltırken semptomlarda bir nüksetme yaşamış ve bu da steroid dozunun artırılmasına neden olmuştur. Akut semptomların çözülmesinden sonra, uzun süreli steroid azaltma rejimi kullanılmış ve sonuçta steroidlerin başarılı bir şekilde kesilmesiyle sonuçlanmıştır. Bu olgu, özellikle nüks ettiğinde immün kontrol noktası inhibitörüne bağlı pnömoniti yönetmenin zorluklarını vurgulamakta ve kişiselleştirilmiş bir steroid azaltma protokolünün öneminin altını çizmektedir. Dikkatli izleme ile birlikte özel bir yaklaşım, immünoterapi etkinliği ve toksisite risklerini dengelemek için bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerine duyulan ihtiyacı vurgulayarak bu komplikasyonu etkili bir şekilde yönetebilir. Steroid azaltma protokollerini optimize etmek ve immünoterapiyle ilişkili pnömonitin uzun vadeli sonuçlarını daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, immünoterapi ilişkili pnömonit, atezolizumab

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors, like atezolizumab, have significantly improved survival outcomes in cancer patients, including those with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). However, their use is associated with potentially severe immune-related adverse events, including pneumonitis, which can be life-threatening. We present a case of a 52-year-old male patient with SCLC who developed grade 3 pneumonitis during atezolizumab maintenance therapy. The patient, a chronic smoker, developed symptoms of dry cough and shortness of breath after the third maintenance dose. Radiologic imaging showed bilateral consolidation and ground-glass opacities. A diagnosis of atezolizumab-induced pneumonitis was confirmed, and treatment with high-dose methylprednisolone (1 mg/kg/day) was initiated, leading to clinical improvement. Following discharge, the patient experienced a relapse of symptoms while tapering steroids, prompting a steroid dose increase. After resolution of acute symptoms, the long-lasting steroid tapering regimen was used, ultimately resulting in the successful discontinuation of steroids. This case highlights the challenges of managing immune checkpoint inhibitor-induced pneumonitis, especially when it relapses, and underscores the importance of a personalized steroid tapering protocol. A tailored approach, combined with vigilant monitoring, can effectively manage this complication, emphasizing the need for individualized treatment strategies to balance immunotherapy efficacy and toxicity risks. Further research is necessary to optimize steroid tapering protocols and better understand long-term outcomes of immunotherapy-related pneumonitis.

Keywords: Lung cancer, immunotherapy related pneumonitis, atezolizumab

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kubilay KARABOYUN, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye

E-posta: kubilaykaraboyun@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1783-8075

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.01.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 19.12.2025

Atıf/Cite this article as: Büyüktuna MA, Yergin Taçyıldız S, Koç T, Karaboyun K. Long-lasting steroid tapering scheme in the management of relapsed atezolizumab-induced grade 3 pneumonitis: a case report. Nam Kem Med J. 2025;13(4):439-443



©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

GİRİŞ

Kanser hücreleri, genetik ve epigenetik değişikliklerden kaynaklanan ve potansiyel olarak bağışıklık sistemi tarafından tanınabilecek neoantijenler taşırlar. Ancak bu bağışıklık yanıtı genellikle tümör hücrelerindeki direnç mutasyonları, tümör kaynaklı lokal immünosupresyon, zayıflamış T-hücre sinyalleşmesi ve artmış immün öz tolerans nedeniyle başarısız olur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, çeşitli kanser türlerinde etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmış yeni anti-kanser terapötik ajanlardır¹. İmmünoterapiler, bağışıklık yanıtının güçlenmesine bağlı olarak geniş bir yan etki spektrumuna sahip olabilir. Cilt, karaciğer, gastrointestinal sistem, akciğer ve endokrin sistem etkilenebilir. Pnömonit, bu ilaç grubunun nispeten nadir fakat ölümcül yan etkilerinden biridir. Bununla birlikte, kontrol noktası inhibitörüne bağlı akciğer hastalığının klinik ve radyolojik özellikleri hakkında hala sınırlı bilgi bulunmaktadır. Yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinin (SCLC) standart birinci basamak tedavisi uzun yıllardır platin kemoterapisi ve etoposid kombinasyonudur². Yirmi yılı aşkın süredir uygulanmasına rağmen, %60-65 yanıt oranlarına karşın ortalama genel sağkalım yaklaşık 10 ay ile sınırlıdır^{3,4}. SCLC, yüksek mutasyon oranlarına sahip bir tümör tipidir. Bu nedenle, tedaviye immün kontrol noktası inhibitörlerinin eklenmesinin sağkalıma olumlu katkı sağladığı IMpower133 klinik çalışmasıyla gösterilmiştir⁵. Bu yazıda, atezolizumab tedavisine bağlı gelişen derece 3 pnömonitin başarılı şekilde yönetildiği bir SCLC olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

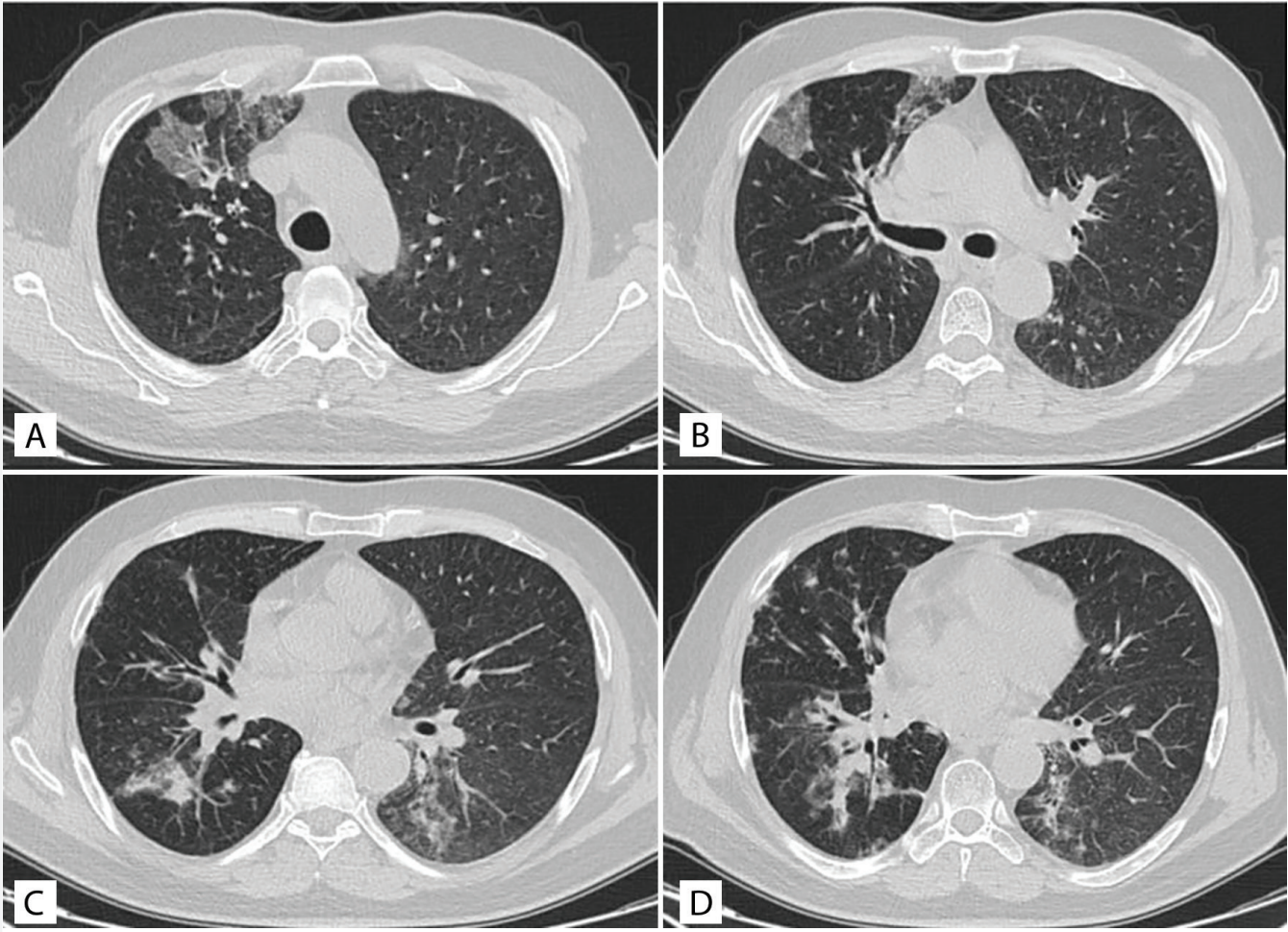
Yaygın evre SCLC tanılı 52 yaşında erkek hasta, atezolizumab idame tedavisi almakta iken (10 gün önce 3. idame dozunu almıştı), üç gündür devam eden kuru öksürük ve nefes darlığı şikayetleriyle tıbbi onkoloji polikliniğine başvurdu. Hasta daha önce platin-etoposid ile birlikte 21 günde bir 1200 mg atezolizumab almış, dört kürün ardından parsiyel yanıt elde edilmesi üzerine tedavisi idame atezolizumab 1200 mg/21 gün olarak sürdürülmüştü. Otuz yılı aşkın süredir sigara içmekteydi ve ek hastalığı bulunmamaktaydı. Fizik muayenede bilateral solunum sesleri azalmış, sağ akciğerin oskültasyonunda "velkro tipi" ralleri duyulmuş, kalp hızı 115/dk, kan basıncı 115/80 mmHg, solunum sayısı 18/dk, ateş yok ve oda havasında oksijen satürasyonu %85 olarak ölçülmüştü. Elektrokardiyogramda sinüs taşikardisi dışında patoloji yoktu.

Laboratuvar incelemesinde beyaz küre, nötrofil ve monosit düzeyleri normal, C-reaktif protein (CRP) düzeyi artmıştı. İnfluenza A-B ve koronavirüs hastalığı-2019 hızlı testleri ile iki kan kültürü negatifti. Göğüs bilgisayarlı tomografide (BT) yamalı dağılım gösteren bilateral konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleri izlendi (Şekil 1). İmmünoterapi ilişkili pnömonit

ön tanısıyla hasta yatırılarak 1 mg/kg metilprednizolon tedavisine başlandı. Kortikosteroid tedavisinden birkaç gün sonra hastanın semptomları geriledi, akut faz yanıtı azaldı, oksijen satürasyonu düzeldi ve dispne ortadan kalktı. Bir haftalık gözlem süresince nüks gözlenmediğinden, hasta steroid doz azaltım şeması (her 5 günde 8 mg azaltma), pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) profilaksisi ve kalsiyum + D vitamini desteği ile taburcu edildi. Yirmi gün sonra, 20 mg/gün metilprednizolon kullanırken nefes darlığı şikayetiyle tekrar başvurdu. Akut faz yanıtı yüksek ve dispnesi artmıştı. Göğüs BT ve BT anjiyografi çekildi, pulmoner emboli saptanmadı. Görüntüler lobar pnömoni ile uyumlu bulundu ve psödomonal enfeksiyonu kapsayan intravenöz antibiyotik tedavisi başlandı. Ancak 48-72 saat sonra çekilen kontrol BT'de düzelme izlenmedi ve kültürlerde üreme olmadı. Görüntülemelerde buzlu cam dansiteleri ve bilateral infiltrasyon artışı gözlemlendiğinden pnömonit nüksü düşünüldü ve metilprednizolon dozu 40 mg'ye çıkarıldı. Beş gün sonra klinik ve laboratuvar yanıt alındı, antibiyotik kesildi. Toplam 7 günlük 40 mg tedavi tamamlandıktan sonra hasta, her 10 günde 4 mg doz azaltım şemasıyla taburcu edildi. Takipte kortikosteroidler güvenli şekilde kesildi ve atezolizumab kalıcı olarak sonlandırıldı. Hasta, SCLC için tedavisiz izlenmektedir.

TARTIŞMA

Bu olgu, immün kontrol noktası inhibitörü ilişkili pnömonitin yönetimindeki zorlukları, özellikle de nüks eden olgularda tedavi sürecinin karmaşıklığını vurgulamaktadır. atezolizumab gibi immün kontrol noktası inhibitörleri, kanser tedavisinde önemli bir devrim yaratmıştır; ancak derece 3-4 pnömonit gibi ciddi immün ilişkili advers olaylara neden olabilmeleri, dikkatli ve uzun süreli bir yönetimi gerektirmektedir. Bu hastada steroid azaltım şemasının başarılı olması, immünoterapi faydasını yaşamı tehdit eden komplikasyon riskleriyle dengelemenin kişiselleştirilmiş ve uyarlanabilir stratejilerle mümkün olduğunu göstermektedir. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versiyon 5'e göre, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen ve oksijen ihtiyacı doğuran immünoterapi ilişkili pnömonit, derece 3-4 olarak değerlendirilir⁶. *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ve *National Comprehensive Cancer Network* kılavuzları, bu hastaların hastanede izlenmesini önermektedir^{7,8}. Glukokortikoid tedavisi ve immünoterapinin kesilmesi tedavinin temelini oluşturur. Ayırıcı tanı açısından psödomonal pnömoni, PCP enfeksiyonu, hastalık progresyonu ve vasküler tromboembolik olayların dışlanması gereklidir. Kan kültürü, nazal sürüntü, balgam kültürü, metabolik ve biyokimyasal testler genellikle yapılırlar. Bronkoalveoler lavaj, mikroorganizma üretimi veya hastalık invazyonunu değerlendirmede yararlı olabilir. Ayrıca, psödomonal pnömoni ve PCP enfeksiyonunu kapsayan antibiyotik tedavisi önerilir.



Şekil 1. Her iki akciğer parankiminde multifokal buzlu cam alanları

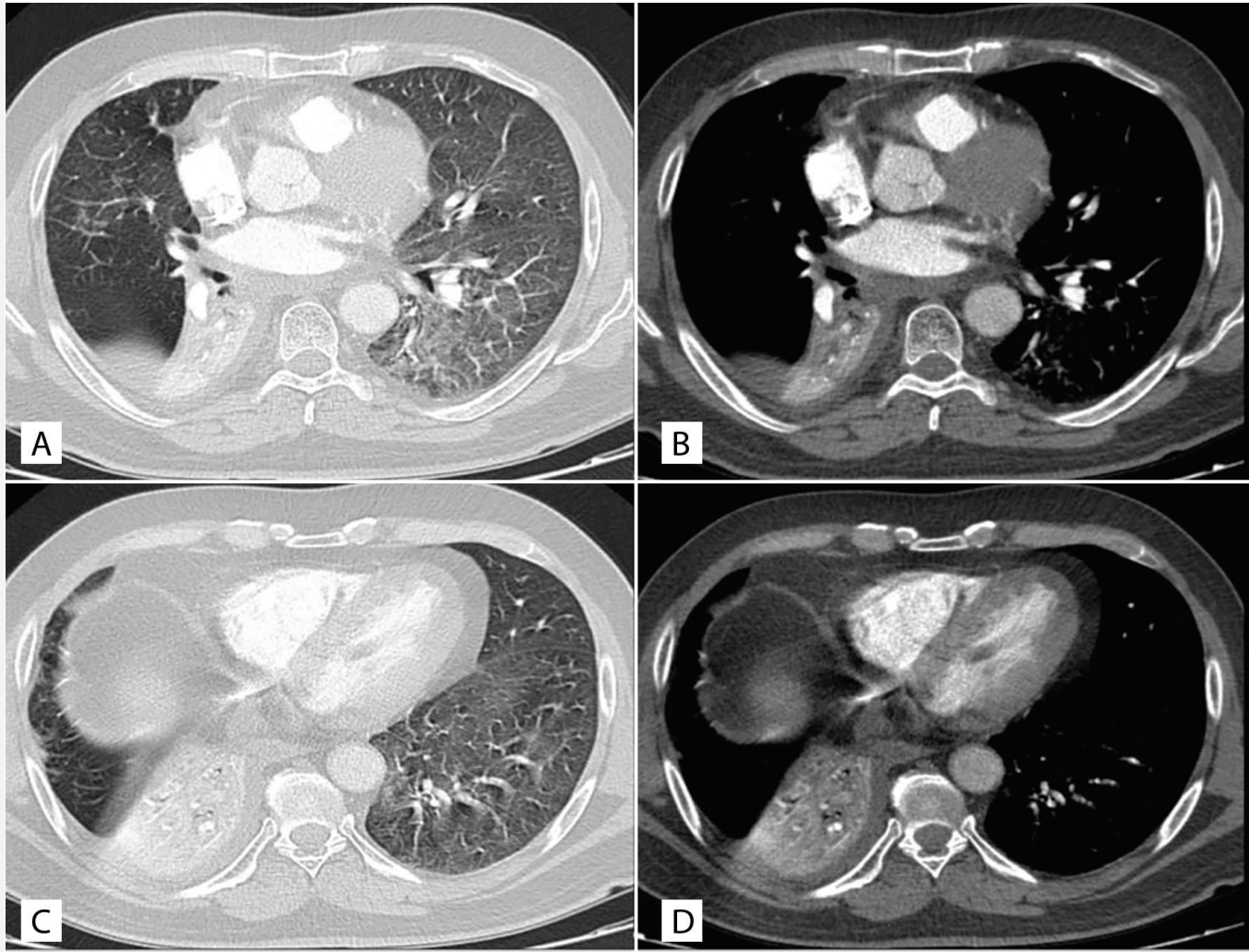
A) Üst akciğer kesiti B) Karina düzeyindeki kesit C, D) Arkus sonrası düzeydeki kesitler

Önceki çalışmalarda, pnömonit riskinin NSCLC ve RCC'de, ayrıca kombine immünoterapilerde melanomaya göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir⁹. Erken evre SCLC'de yeni standart tedavi olan durvalumab konsolidasyon immünoterapisinde derece 3-4 pnömonit oranı %3,1 iken¹⁰, geniş evre SCLC'de atezolizumab alan hastalarda bu oran %0,5 olarak bildirilmiştir (IMpower133 çalışması). Kortikosteroidlere yanıt veren derece 3-4 pnömonitlerde optimal doz azaltım süresi ve hızı tam olarak net değildir. ESMO kılavuzları, steroid dozunun en az 6-8 hafta içinde azaltılmasını önermektedir. Eğer doz azaltımı sırasında semptom veya görüntüleme bulguları kötüleşirse, prednizon (veya eşdeğeri) bir önceki tolere edilen doza iki hafta geri döndürülmeli ve ardından azaltıma devam edilmelidir. Derece 4 pnömonit olgularında immünoterapi kalıcı olarak kesilirken, derece 2 olgularda yeniden başlanabilir. Derece 3

olgularda ise karar; pnömonitin seyri, tedavi yanıtı ve yaşam beklentisine göre bireyselleştirilmelidir.

SONUÇ

Kişiyeye özel steroid doz azaltım şeması ve uygun klinik takip, bu yaşamı tehdit eden komplikasyonun yönetiminde etkili olmuştur. İmmün kontrol noktası inhibitörleriyle ilişkili risklere rağmen, dikkatli bir yaklaşım olumlu sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bu durum, bireyselleştirilmiş steroid tedavi stratejilerinin ve yakın takibin önemini vurgulamaktadır. Steroid azaltımına ilişkin en uygun yaklaşımı belirlemek ve immünoterapi ilişkili pnömonitin uzun dönem etkilerini anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 2. Sağ akciğer alt lobunda hava bronkogramları ile birlikte konsolidasyon
A-D) Hava bronkogramı düzeyindeki kesitler

Etik

Hasta Onayı: Hasta, bu makalenin yayımlanması için yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A.B., Konsept: M.A.B., T.K., K.K., Dizayn: S.Y., Veri Toplama veya İşleme: S.Y., Analiz veya Yorumlama: T.K., K.K., Literatür Arama: T.K., K.K., Yazan: S.Y., K.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bergman PJ. Cancer immunotherapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2024;54:441-68.
2. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer version 3.2025.
3. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018;7:69-79.
4. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, Konduri K, Reck M, Szczesna A, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:4787-92.
5. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379:2220-9.
6. U.S. Department of health and human services, national institutes of health, national cancer institute. common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

7. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Zaid MA, Achufusi A, Armand P, et al. NCCN Guidelines® insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 2.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22:582-92.
8. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33:1217-38.
9. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2016;2:1607-16.
10. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;391:1313-27.