Nivolumabem indukovaná hepatitida u pacientky léčené pro maligní melanom

Jan Šustr¹, Ondřej Fiala¹, Samuel Vokurka¹, Jindřich Fínek¹, Jana Kulhánková¹, Karel Balihar², Lukáš Kielberger²

¹Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

²I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Nivolumab je stále poměrně novou léčebnou modalitou, kterou v dnešní době využíváme k léčbě mnoha maligních onemocnění, jako například karcinom ledviny, uroteliální karcinom, karcinom plic a v neposlední řadě pak také maligní melanom. Přes svoje výborné léčebné výsledky s sebou přináší řadu nežádoucích účinků, jako jsou například kožní exantém, colitida, pneumonitida či hepatitida. Většina jeho nežádoucích účinků je dobře zvládnutelných a nevyžadují trvalé ukončení léčby. Ve zde popsané kazuistice vidíme případ poměrně vzácné těžké hepatopatie, která nereagovala na běžnou imunosupresivní léčbu a vedla k trvalému ukončení léčby nivolumabem. Je zde probrán diagnostický postup, léčebná rozvaha, popsány jednotlivé linie léčby a řešení jejich nežádoucích účinků. V diskuzi je pak celá kazuistika okomentována a porovnána s daty dostupnými v literatuře.

Klíčová slova: nivolumab, hepatopatie, maligní melanom, imunosuprese.

Nivolumab-induced hepatitis in a patient treated for malignant melanoma

Nivolumab is still relatively new modality of treatment that we use nowadays to treat many malignant diseases such as renal carcinoma, urothelial carcinoma, lung carcinoma as well as malignant melanoma. Despite its excellent treatment results it comes with a number of side effects such as skin rash, colitis, pneumonitis or hepatitis. Most of its side effects are well manageable and do not require permanent cessation of treatment. In this described case report we see relatively rare case of severe hepatopathy which did not respond to conventional immunosuppressive therapy and led to permanent cessation of nivolumab treatment. Diagnostic procedures, therapeutic judgment, and each line of immunosuppressive treatment as well as managing their side effects are discussed here. In the discussion the whole case report is commented and compared with data available in literature.

Key words: nivolumab, hepatopathy, malignant melanoma, immunosuppression.

Úvod

Nivolumab je lidská humánní protilátka, jež se váže na receptor PD-1 (receptor programované smrti), který se vyskytuje na T lymfocytech a zabraňuje tak interakci s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2. Tyto ligandy se ve zvýšené míře vyskytují u některých typů nádorů včetně melanomu a jejich navázáním na PD-1 receptor inhibují proliferaci T lymfocytů a produkci interleukinů a tím snižují protinádorovou imunitu. Nivolumab zablokuje receptor PD-1 a zabraňuje tak navázání jeho ligandů PD-L1 a PD-L2. Tím stimuluje funkci T lymfocytů a reaktivuje protinádorovou

imunitu (1). V léčbě metastatického melanomu se využívá již několik let jako velmi účinná léčebná modalita s objektivní léčebnou odpovědí okolo 40 % (2). I přes jeho nezpochybnitelné léčebné výsledky však s sebou jeho imunitu modifikující mechanismus účinku přináší i významné nežádoucí účinky. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří únava, která se vyskytuje mezi 16–37 %, dále pak kožní toxicita především v podobě exantému a svědivosti, colitida, hepatitida, pneumonitida a endokrinopatie (3). Většina nežádoucích účinků je spíše mírného stupně a k jejich odeznění často stačí pouze

podpůrná léčba, popřípadě krátkodobé přerušení léčby. Při těžších stupních nežádoucích účinků je však často nutná hospitalizace a intravenózní aplikace kortikosteroidů, v případě nezlepšení stavu pak i podání jiných imunosupresivních či imunomodulačních léků jako jsou mykofenolát mofetil, anti-tumor necrosis faktor alpha (infliximab), tacrolimus či antithymocytární globulin ATG (4). Tyto stavy pak mohou být výjimečně až život ohrožující. Hepatitida indukovaná léčbou nivolumabem je relativně častý nežádoucí účinek, který se vyskytuje mezi 5–10 %, ale jen 1–3 % je grade 3 (elevace ALT nebo AST na hodnotě

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Šustr, sustr@fnplzen.cz
Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60, Plzeň-Lochotín

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. B): 34–36
Článek přijat redakcí: 28. 1. 2020
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2020

Obr. 1. Vývoj hodnot jaterních testů

1. nasazení kortikosteroidů, 2. nasazení mykofenolát mofetilu, 3. nasazení tacrolimu, 4. vysazení tacrolimu, 5. vysazení mykofenolát mofetilu a postupná deeskalace dávky kortikosteroidů, 6. vysazení kortikosteroidů

5–20násobku horního limitu normy) a vyšší (4, 5). Ve většině případu není nutné přerušovat léčbu (elevace ALT nebo AST na hodnotě do 3násobku horního limitu normy – grade 1), nicméně těžší případy vyžadují krátkodobé nebo dokonce úplné ukončení léčby (4).

Kazuistika

Pacientka, 67 let, hypertonička, po abdominální hysterektomii s oboustrannou adnexektomií, infrakolickou omentektomií a apendektomií pro endometroidní adenokarcinom pravého ovaria v 8/2016, s následným doplněním adjuvantní chemoterapie ve schématu paclitaxel/carboplatina (celkově podáno 6 cyklů), ve stavu trvalé kompletní remise tohoto onemocnění a bez jiných zásadních komorbidit.

Od 5/2017 léčená pro maligní melanom levého lýtku. Nejprve provedena prostá excize, následně pro recidivu onemocnění pak opakované reexcize. Pro nově vzniklé kožní léze na levé dolní končetině doplněno v 6/2018 PET/CT s nálezem vícečetných podkožních metastáz na levé dolní končetině (LDK), jiná vzdálená generalizace neprokázána. Vzhledem k absenci vzdálených metastáz byla v 9/2018 provedena izolovaná hypertermická perfuze LDK, nicméně bez zásadního klinického efektu. Dle PET/CT v 2/2019 byla potvrzena další progresse podkožních lézí, vzdálená generalizace opět neprokázána. Pro další progresi onemocnění (BRAF nemutovaný) pak byla v 3/2019 zahájena imunoterapie nivolumabem. Tolerance imunoterapie byla uspokojivá, jednorázově přechodně jen rozvoj kožní toxicity grade 1 a občasná velmi mírná elevace ALT a AST, taktéž grade 1. Celkově podáno 7 cyklů nivolumabu (1 dávka à 2 týdny) a během této terapie byla ještě v 6/2019 doplněna paliativní radioterapie ložisek melanomu LDK. Dle

PET/CT v 6/2019 popsána progresse ložisek LDK stále bez vzdálené generalizace, nález hodnocen jako pseudoprogrese a byla doporučena kontrola za 6 týdnů a v léčbě nivolumabem bylo pokračováno s poslední aplikací 7. dávky v červenci 2019. O dva dny později se pacientka dostavila neplánovaně na naši ambulanci pro rozvoj nebolestivého ikteru. V laboratoři pak zjištěna významná elevace jaterních testů – AST 13,34 μkat/l, ALT 21,77 μkat/l, GMT 20,88 μkat/l, bilirubin 235 μmol/l, krevní obraz a mineralogram v normě, zánětlivé parametry bez elevace. Klinicky pacientka kromě ikteru bez jakýchkoliv obtíží, bez známek encefalopatie, s klidným nálezem na břiše, bez infekčních projevů. Negovala dietní chybu, abusus alkoholu, jakoukoliv novou medikaci, příznávala pouze občasné užití Paralenu na bolest hlavy v běžném dávkování. I přes nález na PET/CT z 6/2019, kde nebyla vzdálená generalizace prokázána, bylo vstupně pomýšleno na útlak žlučových cest metastázou. Doplněno tedy USG břicha, kde byl však nález zcela v normě. Po vyloučení infekční etiologie (panel infekčních hepatitid, CMV, HSV, EBV bez aktivity) byla zahájena terapie methyprednisolone intravenózně v dávce 2 mg/kg/den, jako léčba první volby při imunoterapií indukované hepatitidy. Jako podpůrná léčba podávána hepatoprotektiva a kyselina ursodeoxycholová. Přes počáteční mírný pokles hladin jaterních enzymů (červenec 2019: AST 11,67, ALT 21,35, GMT 19,91, bilirubin 253) došlo v dalších dnech k jejich další významné elevaci (o tři dny později: AST 12,00 ALT 24,64 GMT 23,25, bilirubin 350). Jelikož se tedy jednalo o hepatitidu rezistentní na léčbu kortikosteroidy, byl po domluvě v širším kolektivu a v souladu s doporučeními ESMO (4), přidán do medikace mykofenolát mofetil v dávce 500 mg 2x denně. I zde však po krátko-

dobém poklesu (nejnižší hodnoty: AST 5,7 ALT 17,19 GMT 23,16, bilirubin 329) došlo k opětovné elevaci všech sledovaných hodnot. Pacientka byla po celou dobu hospitalizace naprosto bez obtíží, hladiny amoniaku byly v normě, klinicky přetrvával pouze ikterus, v laboratoři však kromě zmíněné elevace jaterních enzymů docházelo postupně také k rozvoji koagulopatie a hypalbuminemie jako jasných známek jaterního selhávání. Jiná autoimunitní systémová onemocnění byla vyloučena. Ohledně dalšího léčebného postupu vzhledem ke složitosti případu a v podstatě úplné absenci systematických doporučení pro léčbu 3. linie u imunoterapií indukované hepatitidy byl konzultován hepatolog, který doporučil provedení transjugulární jaterní biopsie a plazmaferézy. Stran realizace plazmaferézy a další imunosupresivní léčby konzultován transplantolog a užití plazmaferézy bylo zavrhnuto vzhledem k jejímu spornému přínosu, jak ve smyslu imunosuprese, tak eliminace nivolumabu vzhledem k jeho složité farmakokinetice. Jako další možnost bylo zvažováno podání antithymocytárního globulinu (6), nicméně vzhledem k četným nežádoucím účinkům a nutnosti jeho aplikace na monitorovaném lůžku byla tato modalita ponechána jako rezervní při další progresi hepatitidy. Infliximab nebylo možné podat, jelikož je jeho podání u hepatitid kontraindikováno pro jeho potenciální hepatotoxicitu (4). Po domluvě v širším lékařském týmu (onkolog, hepatolog, transplantolog) pak byla zvolena extenze léčby o tacrolimus s cílovou hladinou 4–8 ng/ml za podpůrné léčby vitaminem K a profylaxe cotrimoxazolem. Léčba tacrolimem byla zahájena na konci července (hodnoty AST 10,26, ALT 23,75, GMT 19,22, bilirubin 424) v dávce 8 mg denně s postupnou redukcí dle jeho hladiny v krvi. Postupně docházelo k regresi jaterních testů, která byla již, až na malé výkyvy, setrvalá (začátek srpna: AST 4,96 ALT 15,36 GMT 16,89 bilirubin 387, o měsíc později: AST 1,92 ALT 5,58 GMT 22,83 bilirubin 352, o měsíc později: AST 2,81 ALT 2,57 GMT 10,12 bilirubin 216). Pacientka trojkombinací imunosupresiv tolerovala bez větších komplikací, přičemž došlo pouze k nepříkypivému rozvoji viremie CMV bez infekčních projevů a bylo zajištěno preemtivní přeléčení valganciklovirem. Na začátku srpna byla doplněna transjugulární biopsie jater s nálezem jaterního parenchymu s centrolobulárními nekrotizujícími, apoptoticky zanikajícími hepato-

cyty a známkami intracelulární a kanálíkulární cholestázy. Jednalo se tedy o parenchymové poškození jaterního parenchymu na podkladě lékového původu, bez větších známek zánětlivé infiltrace. Vzhledem k absenci aktivně probíhajícího zánětu v jaterním parenchymu rozhodnuto o postupné deeskalaci imunosupresivní léčby, nejdříve o tacrolimus, následně o mykofenolát mofetil a posléze redukována dávka kortikoidů a pacientka byla propuštěna do domácího léčení. Při přetrvávající imunosupresi byla pacientka následně ještě komplikována recidivujícími infekcemi s nutností ATB léčby a opětovnými hospitalizacemi. Léčba nivolumabem byla vzhledem k závažnosti nežádoucího účinku permanentně ukončena a pro přetrvávající jaterní dysfunkci pak už jiná onkologická léčba nezahajována a indikován symptomatický postup. Pacientka je aktuálně hospitalizována na lůžkách pro dlouhodobě nemocné vzhledem k horší sebeobsluze. Hodnoty jaterních testů jsou nadále v postupné reparaci s posledními dostupnými hodnotami (začátek listopadu): AST 0,75 ALT 0,52 GMT 8,25 bilirubin 94.

Diskuze

Jak již bylo uvedeno dříve, mírná elevace jaterních testů je relativně častým nežádoucím účinkem při léčbě nivolumabem. Těžká hepatopatie se vyvine jen u nepatrné části pacientů. Nejčastěji je nástup hepatopatie popisován mezi

6.–14. týdnem od začátku léčby a po podání 2–6 cyklů (7, 8). V našem případě to bylo 16 týdnů a celkově do té doby bylo podáno 7 cyklů (došlo k odkladům vzhledem k probíhající radioterapii). Nivolumabem indukovaná hepatitida vzniká pravděpodobně autoimunitním mechanismem a nejčastějším histologickým obrazem bývá lobulární hepatitida, méně často pak steatohepatitida nebo cholestatický typ poškození jaterního parenchymu (9). Tomuto typu poškození byl nejvíce podobný i náš případ, kdy byly v jaterní biopsii zastíženy apopticky zanikající hepatocyty, dominantně se známkami cholestázy, bez zásadní zánětlivé infiltrace. Histologický obraz však mohl být změněn již poměrně dlouho probíhající imunosupresivní léčbou. To, že histologický obraz jaterního postižení připomínal spíše poškození lékového původu než autoimunitní typ, je také možná jeden z důvodů, proč jsme v našem případě zaznamenali slabou léčebnou odpověď na podání kortikosteroidů (10). Standardní léčba nivolumabem vyvolané hepatitidy, kdy hodnoty transamináz dosáhnou nad pětinašobek normy, je methylprednisolon 1–2 mg/kg/den intravenózně. Pokud nedojde k výraznému zlepšení hodnot jaterních testů po 3 dnech léčby kortikosteroidy, je následně indikováno podání mykofenolát mofetilu v dávce 500–1 000 mg 2x denně (4). Vzhledem k vyšší dávce podaných kortikosteroidů jsme se raději u mykofenolátu drželi nižší dávkové hranice. Doporučení pro imuno-

supresivní léčbu 3. linie prakticky nejsou a u naší pacientky byla vzhledem k absenci jakýchkoliv symptomů a pomalejšímu průběhu onemocnění zvolena extenze o tacrolimus. V případě fulminantně probíhající hepatitidy je pak možno použít antithymocytární globulin (6). Při adekvátní léčbě vymizí hepatopatie většinou během 4–6 týdnů (4). V našem případě však přetrvávala elevace i 4 měsíce od zahájení imunosupresivní léčby.

Závěr

Těžká hepatopatie spojená s léčbou nivolumabem je poměrně vzácným nežádoucím účinkem, který může být potenciálně až život ohrožující. V první řadě je nutné vyloučení jiné etiologie jaterního poškození. Zvláště pozorní bychom měli být u pacientů, u kterých došlo k mírné elevaci jaterních testů již při předchozích cyklech léčby. Lékem první volby u těžké hepatopatie indukované nivolumabem jsou kortikosteroidy. V případě, že nedojde k léčebné odpovědi do několika dnů, volíme extenzi léčby o další imunosupresivum, přičemž v 2. linii se nejčastěji užívá mykofenolát mofetil, v další linii pak může být užít s dobrým efektem tacrolimus. Histologický obraz jaterního poškození může být nespecifický. Multioborová spolupráce je zde velmi důležitá, konzultace hepatologa je vhodná, ale jak lze vidět na naší kasuistice, i spolupráce s lékaři dalších oborů může být velmi užitečná.

LITERATURA

1. Guo L, Zhang H, Chen B. Nivolumab as programmed death-1 (PD-1) inhibitor for targeted immunotherapy in tumor. *Journal of Cancer* 2017; 8(3): 410.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New England journal of medicine*, 2015; 372(4): 320–330.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology* 2015; 26(12): 2375–2391.
4. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017; 28(4): 119–142.

5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England journal of medicine*, 2015; 373(1): 23–34.
6. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 29(9): 237–240.
7. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimu-

mab. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(21): 2691–2697.

8. Abdel-Rahman O, ElHalawani H, Fouad M. Risk of elevated transaminases in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Expert opinion on drug safety*, 2015; 14(10): 1507–1518.
9. Zhang D, Hart J, Ding X, et al. Histologic patterns of liver injury induced by anti-PD-1 therapy. *Gastroenterology Report* 2019.
10. Matsubara T, Nishida T, Higaki Y, et al. Nivolumab induces sustained liver injury in a patient with malignant melanoma. *Internal Medicine*, 2018; 57(12): 1789–1792.