

HEPATITIS Y TOXICIDAD CARDIACA INMUNORRELACIONADA EN PACIENTE CON MELANOMA COROIDEO METASTÁSICO TRATADO CON IPILIMUMAB



JAVIER GARCÍA SÁNCHEZ

Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

Tutor: Miguel Corbellas Aparicio

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha cambiado el escenario de tratamiento del melanoma avanzado. Se han notificado una alta frecuencia de efectos adversos inmunorrelacionados (EAIR) por Ipilimumab, siendo en un porcentaje importante severos y potencialmente fatales. El diagnóstico y manejo precoz con corticoides sistémicos es vital para la mejoría del paciente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

Se trata de un paciente, mujer, de 68 años, con antecedentes de estenosis mitral reumática moderada, dilatación moderada de la aurícula izquierda, función sistólica conservada y fibrilación auricular paroxística, en tratamiento con dabigatran.

Diagnóstico y tratamiento

Abril de 2014, diagnóstico y tratamiento: La paciente acude a consulta por miodesopsias en ojo derecho de meses de evolución. Tras exploración oftalmológica y resonancia ocular, se diagnostica de un Melanoma coroideo cT2aN0M0 (estadio IIA). El estudio de extensión con PET-TC fue negativo.

Recibe tratamiento con braquiterapia hasta 72,4Gy y prosigue seguimiento.

Seguimiento y evolución

Marzo de 2018, metástasis: estando asintomática, en TC toracoabdominopélvico (TAP) se objetiva la aparición de nódulos pulmonares subcentimétricos, lesión de partes blandas retroesternal y lesión hepática metastásica (Figura 1)

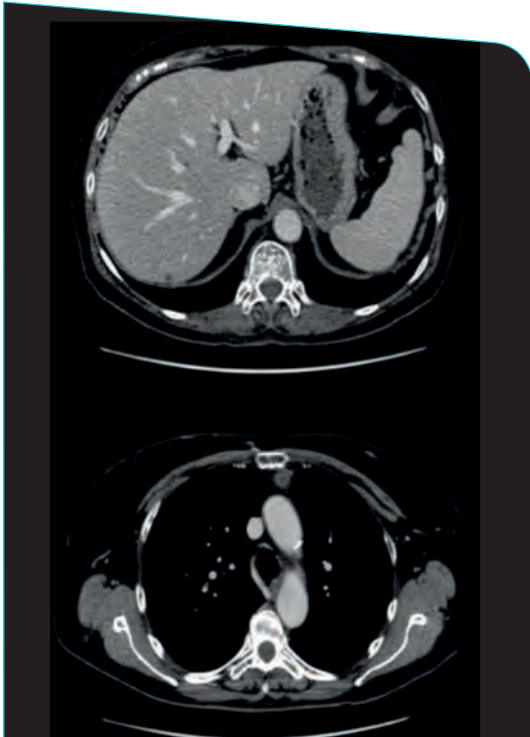


Figura 1 Cortes axiales de TC TAP en el que se visualizan lesión de partes blandas retroesternal y lesión hepática metastásica

La biopsia hepática confirma el diagnóstico de metástasis por melanoma maligno, sin mutación de BRAF.

Mayo de 2018, tratamiento de primera línea: la paciente presenta buen estado general, sin signos de insuficiencia cardíaca, ECOG 0. Comienza tratamiento de primera línea con Ipilimumab con dosis trisemanal de 3 mg/kg intravenoso.

En el día +21 del 2º ciclo, presenta aumento de AST (215 UI/L) y ALT (209 UI/L), con bilirrubina normal, sin repercusión sintomática. Se realiza una ecografía abdominal urgente, identificándose únicamente las lesiones hepáticas conocidas, sin cambios. La serología hepática es negativa. Con el diagnóstico de hepatitis inmunorelacionada grado 2, se interrumpe administración de Ipilimumab, con corrección analítica a los 3 días y normalización a los 9 días.

Segunda línea de tratamiento: se pauta el 3º ciclo de Ipilimumab, y en el día +21, estando la paciente asintomática, con PSO presenta en analítica AST: 587 UI/L y ALT: 595 UI/L, (hepatitis inmunorelacionada de grado 3) por lo que se suspende definitivamente el tratamiento con Ipilimumab y se pauta metilprednisolona 2 mg/kg intravenoso diario, corrigiéndose los niveles de transaminasas en los primeros días y manteniendo posteriormente corticoterapia oral en pauta descendente durante 4 semanas.

Agosto de 2018, evolución positiva: en TC TAP de presenta desaparición de la lesión retroesternal, disminución de tamaño de las lesiones hepáticas así como de metástasis suprarrenal izquierda y sin cambios a nivel pulmonar. (Figura 2)



Figura 2 Cortes transversales de TC TAP realizado tras 3 ciclos de Ipilimumab donde se aprecia la respuesta tumoral a nivel retroesternal y hepático

Octubre de 2018, empeoramiento cardíaco: en tratamiento con prednisona 10mg/día, la paciente ingresa en Cardiología por presentar fibrilación auricular sintomática, clínica de insuficiencia cardíaca: disnea a leves esfuerzos, ortopnea, manteniendo estabilidad hemodinámica, con péptido natriurético: 858 pg/mL.

En el ingreso, se realizan TC TAP y ecocardiograma, objetivando derrame pleural bilateral y engrosamiento intersticial en relación a insuficiencia cardíaca, derrame pericárdico moderado-severo. El resto de valoración toracoabdominopélvica sin cambios respecto a estudio previo. (Figura 3)

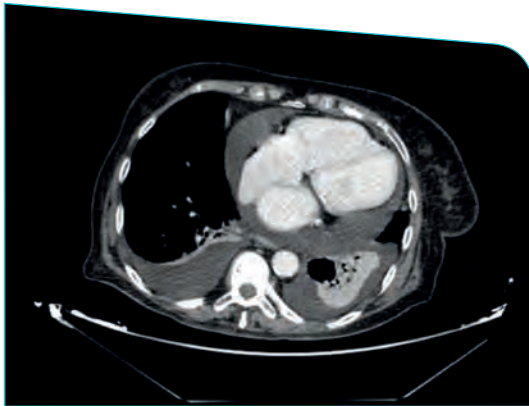


Figura 3 Corte transversal de TC TAP en el que se objetiva derrame pleural bilateral y derrame pericárdico de moderada cuantía

Por ecocardiografía, presenta descenso de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), con FEVI estimada por método de Simpson del 50% en el ingreso, siendo la FEVI estimada del 64% en Ecocardiografía realizada en enero 2018.

Se inicia tratamiento con digoxina, bisoprolol, furosemida y espironolactona. Ante persistencia de la clínica y sospecha de cardiotoxicidad por inmunoterapia se ajusta tratamiento de insuficiencia cardíaca, se pauta corticoides a dosis altas (metilprednisolona intravenoso 40 mg cada 12 horas), con mejoría clínica y reducción de BNP posterior (300pg/mL) tras varias semanas. Se continúa tratamiento corticoideo a dosis decrecientes hasta completar 6 semanas de tratamiento. Se pauta cotrimoxazol profiláctico.

Enero de 2019, evolución positiva: en TC TAP de control de enero 2019 no se visualiza derrame pleural, el derrame pericárdico es menor, disminuye la metástasis adrenal izquierda, no se obser-

van lesiones metastásicas hepáticas, los nódulos pulmonares no presentan cambios. (Figura 4)

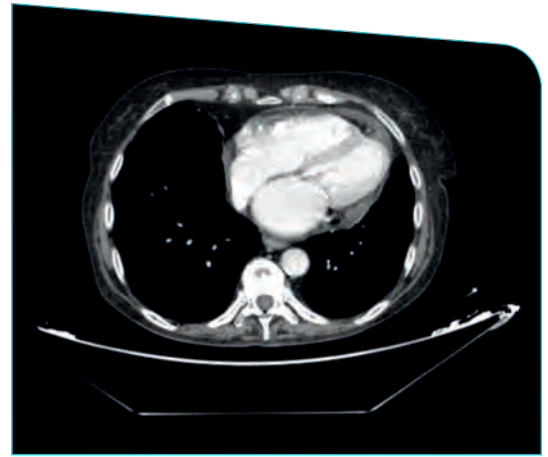


Figura 4 Corte axial de TC de enero 2019 con desaparición del derrame pleural y disminución del derrame pericárdico

Actualmente la paciente continúa seguimiento, manteniendo ECOG 1, libre de progresión tumoral.

CONCLUSIONES

- El melanoma extracutáneo representa aproximadamente el 5% de los melanomas. El melanoma uveal es la neoplasia ocular más frecuente con una incidencia estimada de aproximadamente 4 a 7 casos por millón de habitantes y representa entre el 30-80% de los melanomas extracutáneos.¹
- En estadios localizados las tasas de curación son altas con cirugía, radioterapia externa o braquiterapia, termoterapia o fotocoagulación. El melanoma ocular se disemina por vía hematogena. En dos tercios de los casos el hígado es el primer órgano en que se detectan metástasis, seguido del pulmón en el 25%.¹ La enfermedad metastásica tiene mal pronóstico con supervivencia global entre 4

y 15 meses. El melanoma uveal se caracteriza por alta resistencia a quimioterapia citotóxica.¹

- El antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) es uno de los *checkpoints* del sistema inmunitario, desempeñando un papel inhibitorio importante en el control de la activación de las células T. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humanizado que inhibe CTLA-4, permitiendo una mayor estimulación de la proliferación de linfocitos T.² Su uso en el melanoma cutáneo metastásico se ha asociado a respuestas duraderas; fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en noviembre de 2013 en el tratamiento del melanoma cutáneo metastásico.
- Existe menos evidencia sobre la eficacia de Ipilimumab en melanoma uveal metastásico. En dos estudios prospectivos fase 2 y también en algunos retrospectivos, la eficacia de ipilimumab en melanoma uveal es más limitada con supervivencia global entre 6,8 y 9,8 meses.^{2,3} En otro ensayo clínico fase 2, con la combinación de tratamiento antiPD-1(Nivolumab) e Ipilimumab, la mediana de supervivencia global alcanzó 12,7 meses.⁴
- Los ensayos clínicos de Ipilimumab fase II y fase III evidenciaron efectos adversos inmunorelacionados (EAIR) grado 3-4 consistentes en colitis, hepatitis, dermatitis y endocrinopatías presentes en el 10-40% de los pacientes y complicaciones raras como pericarditis, nefritis, neumonitis, meningitis uveitis en <1% de pacientes.⁵
- Se ha demostrado la mayor incidencia de EAIR después de la 2ª dosis administrada,⁵ como ocurrió con nuestra paciente al presentar la hepatotoxicidad grado 3 tras la 2ª dosis.
- La hepatotoxicidad, sucede en el 3-9% de los pacientes tratados con Ipilimumab y generalmente se manifiesta como sucede en nuestra paciente como un aumento asintomático de transaminasas.⁵
- Se han descrito pocos casos de toxicidad cardíaca por Ipilimumab. En un estudio retrospec-

tivo con 752 pacientes con melanoma metastásico tratados con Ipilimumab, se informó 1 caso de fibrosis miocárdica y hepatitis.⁶ Se han publicado casos de cardiotoxicidad con desarrollo de insuficiencia ventricular izquierda reversible en un paciente, otro caso de derrame pericárdico, pericarditis constrictiva, un caso de taponamiento cardíaco que respondió con altas dosis de corticoides y un paciente que desarrolló miocardiopatía de Takotsubo.⁷⁻⁹

- Se han propuesto distintas definiciones para describir la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. La Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen cardiovascular definieron como disfunción cardíaca relacionada con tratamiento oncológico como una reducción absoluta de la FEVI al menos un 10%, por debajo del 53%.¹⁰ En nuestro caso, nuestra paciente presentó un descenso de la FEVI de 13 puntos porcentuales coincidiendo con clínica compatible de insuficiencia cardíaca, a los 2 meses de administrarse el tercero y último ciclo de Ipilimumab. Nuestra paciente presentaba estenosis reumática mitral y fibrilación auricular paroxística como antecedentes cardiológicos. Se ha sugerido que los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente tienen mayor riesgo de presentar disfunción cardíaca con el tratamiento con Ipilimumab.⁶
- En algunos estudios se ha observado una asociación entre el desarrollo de EAIR por Ipilimumab y la probabilidad de respuesta tumoral, con respuestas en 26% de los pacientes que presentaron cualquier EAIR frente a 2% en pacientes sin EAIR.¹¹ A pesar de la cardiotoxicidad y hepatitis secundarias al Ipilimumab, nuestra paciente ha presentado respuesta tumoral mantenida 8 meses después de su inicio, permaneciendo actualmente libre de progresión de enfermedad.
- El caso presentado ilustra un ejemplo en el que el diagnóstico y manejo precoz con corticoides sistémicos es vital para la mejoría del paciente.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Aprovechamos la presentación de este caso clínico con una doble finalidad: describir las peculiaridades moleculares y terapéuticas de una rara entidad como el melanoma uveal metastásico y mostrar el complejo proceso diagnóstico y tratamiento de toxicidades menos habituales de los inhibidores de los puntos de control inmune.

Como vemos, en los pacientes tratados con inmunoterapia resulta fundamental la inclusión precoz de una posible toxicidad inmunomediada en el algoritmo diagnóstico de cualquier proceso de difícil filiación de cara a realizar un manejo posterior adecuado. Aunque son varias los procesos y comorbilidades que pueden justificar el deterioro cardiológico de nuestra paciente, que sólo experimentara mejoría a partir de la introducción de tratamiento corticoideo refuerza la idea de la existencia de un componente tóxico secundario al tratamiento oncológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol* 2018 Febr 21;10:1758834018757175.
2. Piulats Rodríguez JM, Ochoa de Olza M, Codes M, et al. Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): the GEM-1 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32: 9033.
3. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naive patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One* 2015; 10: e0118564.
4. Piulats JM, De La Cruz L, Espinosa E. Phase II multicenter, single arm, open label study of Nivolumab in combination with Ipilimumab in untreated patients with metastatic uveal melanoma, *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii442-viii466. 10.1093/annonc/mdy289
5. C. Fellne, "Ipilimumab (yervoy) prolongs survival in advanced melanoma: serious side effects and a hefty price tag may limit its use," *P & T*, vol. 37, no. 9, pp. 503–530, 2012.
6. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One* 2013;8:e53745.
7. Roth ME, Mulneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1925-e1928.
8. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S. Late onset ipilimumab- induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015: 794842.
9. Geisler BP, Raad RA, Esaian D, Sharon E, Schwartz DR. Apical ballooning and cardiomyopathy in a melanoma patient treated with ipilimumab: a case of takotsubo-like syndrome. *J Immunother Cancer*. 2015;3:4.
10. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911–939.
11. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 15;13(22 Pt 1):6681-8