



La importancia del diagnóstico y tratamiento de la inmunotoxicidad en el paciente anciano

RAMÓN YARZA BARRIO

Hospital Universitario del 12 de Octubre

TUTORA:

Dra. Lara Iglesias Docampo

INTRODUCCIÓN

La toxicidad inmunomediada representa un reto diagnóstico en Oncología desde que la inmunoterapia es una modalidad de tratamiento extendida en el manejo del cáncer. Su diagnóstico es complejo porque carecemos de marcadores clínicos predictivos de riesgo, así como por el amplio diagnóstico diferencial que abarca.

Presentamos el caso de una mujer de 84 años diagnosticada de un melanoma metastásico que, en tratamiento con nivolumab, presentó la aparición de temblor intencional, inestabilidad de la marcha y bradilalia. **Este caso resalta el potencial beneficio de la inmunoterapia en población oncogeriátrica** así como la necesidad del oncólogo de ahondar en el conocimiento de la patología autoinmune para facilitar una rápida identificación de toxicidad inmunomediada.

Este caso resalta el potencial beneficio de la inmunoterapia en población oncogeriátrica

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Mujer de 84 años con antecedentes solo de hipertensión arterial que consulta en **agosto de 2017** por sangrado rectal intermitente de 4 días de evolución acompañado de pérdida de 5 kg en los últimos 3 meses (ECOG 1, puntuación G8=11).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Durante el ingreso la rectoscopia confirmó una lesión ulcerada de 4 cm localizada a 5 cm de margen anal (**Figura 1**) demostrándose por tomografía por emisión de positrones (PET) 2 lesiones hepáticas hipermetabólicas sospechosas de metástasis. (**Figura 1**) Una exploración dermatológica reveló una placa policrómica de 4,5 cm en glúteo izquierdo sugestiva de melanoma primario. El estudio inmunohistoquímico de la lesión rectal demostró positividad para S-100, MELAN-A, HMB45 y SOX-10 con ausencia de mutación en BRAF. Con el diagnóstico de melanoma estadio IV (T4NxM1) con afectación rectal y hepática la paciente inició una primera línea con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas.

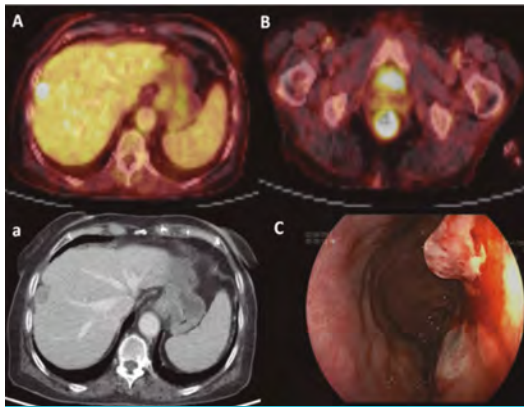


Figura 1. (A, a) PET-TAC que muestran una LOE hepática hipermetabólica compatible con metástasis. (B) PET-TAC que muestra lesión rectal hipermetabólica compatible con metástasis rectal y su correlación endoscópica (C).

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras 4 dosis la paciente refería una marcada mejoría de su estado general sin nuevos episodios de sangrado (ECOG 0, puntuación G8=15). En **septiembre de 2019**, tras 2 años de tratamiento, la paciente mantenía una respuesta metabólica completa de las metástasis hepáticas, y parcial de la lesión rectal.

Sin embargo la paciente consulta en **octubre de 2019** por temblor intencional simétrico en extremidades superiores, inestabilidad de la marcha y rigidez generalizada, además de bradilalia de 2 semanas de evolución. La exploración confirmó la existencia de hiperreflexia patelar, atermoalgia bilateral y nivel sensitivo D2. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral sin alteraciones. Dado el cuadro neurológico se realizó una punción lumbar que demostró hiperproteínorraquia (0,78 g/L) y la presencia de 50 leucocitos/ μ L con predominancia del 100% de células linfocitarias. La resonancia magnética nuclear (RMN) de eje espinal confirmó la presencia de una lesión intramedular hiperintensa en secuencias T2 con extensión D5-D6 que mostraba edema perilesional y realce periférico en secuencias postcontraste. (**Figura 2**) Con diagnóstico de mielitis transversa y cerebelitis probablemente secundarias a nivolumab se inició metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg al día.



Figura 2. RMN espinal que muestra (A, a) una lesión longitudinal T5-T6 hiperintensa en secuencias T2 con edema perilesional y (B, b) realce periférico en secuencias T1 post-contraste compatible con mielitis transversa.

Durante el ingreso se realizaron serologías, estudios de autoinmunidad y anticuerpos onconeuroles sin hallarse alteraciones. Tanto los cultivos como el estudio citológico de LCR fueron negativos, descartando causas infecciosas y carcinomatosis leptomenígea. La RMN cerebral no mostró alteraciones.

En esta situación, y **48 horas** tras el inicio de corticoterapia, la paciente presentó una rápida mejoría clínica. Tras la resolución completa, se asumió el diagnóstico de mielitis transversa y cerebelitis ambas inmunomediadas secundarias a nivolumab. La paciente fue dada de alta suspendiéndose el tratamiento con nivolumab indefinidamente. Completó descenso del tratamiento esteroideo sin datos de rebrote.

Tres meses después consultó por diarrea acusada de 10 deposiciones diarias de 2 semanas de evolución. Descartada causa infecciosa se sospecha colitis inmunomediada G3 y se reinicia metilprednisolona (1 mg/kg al día). La diarrea se resolvió completamente en 48 horas. Se realizó PET de reevaluación que confirmó progresión morfofometabólica de la masa rectal y aparición de nuevas lesiones en hemipelvis derecha y múltiples implantes peritoneales.

La paciente rechazó realizar rectoscopia y recibir quimioterapia, expresando su deseo de priorizar manejo puramente sintomático. Habiendo mantenido una excelente calidad de vida autopercebida durante esos 2 años, falleció en una Unidad de Cuidados Paliativos en **junio de 2019**.

CONCLUSIONES

- Los **eventos adversos inmunomediados (EAIMs) representan complicaciones frecuentes con una incidencia de eventos graves del 12-20% en pacientes que reciben fármacos anti-PD1/PD-L1.**¹ Aunque se ha tratado de identificar factores predictivos de EAIMs,¹ inhibidores targeting immune checkpoint molecules such as cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) la mayoría carecen de aplicación clínica. Aún más preocupante resulta la escasez de datos específicos en población oncogeriátrica. Puesto que son pacientes frágiles, su impacto puede ser mayor y por ello es importante identificarlos para evitar complicaciones a largo plazo.
- En el caso descrito se presenta la variabilidad de los EAIMs al confluir distintos eventos autoinmunes que suceden incluso sin tratamiento por más de 3 meses. **La literatura publicada agrupa los EAIMs más frecuentes como la toxicidad cutánea, endocrina, pulmonar y gastrointestinal.**^{2,3} Sin embargo, el caso que presentamos resalta que la toxicidad secundaria a inmunoterapia es más variada y compleja. Knauss S. y cols.⁴ describen extensamente la patología neurológica inmunomediada poniendo de manifiesto que los EAIMs abarcan todas las entidades inmunopatológicas clásicas: desde la encefalitis y enfermedades desmielinizantes,⁵ hasta las enfermedades miasténiformes⁶ o la polirradiculoneuritis tipo Guillain Barré.⁷

- Por otra parte, **este caso resalta la efectividad de nivolumab en el tratamiento de melanoma en pacientes ancianos.** Sin embargo, existe una falta de conocimiento con respecto a su uso en población geriátrica. Los trabajos que analizaron la efectividad de nivolumab (CheckMate 066⁸ y 037⁹) y de pembrolizumab (KEYNOTE-002¹⁰) en melanoma avanzado solo incluyeron pacientes cuya mediana de edad era de 60 años, no quedando reflejada la población oncogeriátrica. De hecho, los principales beneficios de la inmunoterapia reflejados fueron la mejor tolerancia, menor ratio de toxicidad y mayor calidad de vida (HRQoL) respecto a quimioterapia. La paciente de nuestro caso mantuvo una respuesta parcial durante más de 2 años con una óptima situación basal hasta el final y aunque sufrió un deterioro temporal por la toxicidad, la rápida instauración de tratamiento ayudó a su completa resolución manteniéndose asintomática. Por ello, la inmunoterapia podría ser una modalidad terapéutica ventajosa en pacientes oncogeriátricos y deberían promoverse estudios específicos que demuestren dicho beneficio en esta subpoblación.

En conclusión:

- Los EAIMs son frecuentes y forman parte de la urgencia oncológica de cualquier hospital por lo que el oncólogo debe conocer su diagnóstico diferencial para facilitar una rápida identificación e instaurar un tratamiento precoz.
- La patología inmunomediada carece de marcadores analíticos fiables que ayuden a identificar paciente con mayor riesgo, por lo que es impredecible.
- Aunque las guías clínicas agrupan los EAIMs en grupos de frecuencia, la toxicidad inmunomediada es compleja y abarca el diagnóstico diferencial de la enfermedad autoinmune clásica.
- La inmunoterapia puede suponer un tratamiento beneficioso en términos de calidad de vida en población geriátrica, por ello se deberían promover estudios que demuestren dicho beneficio.

COMENTARIOS DEL TUTOR

El papel de la respuesta inmune en el melanoma era ampliamente conocido, pero hasta la irrupción de la inmunoterapia, no se había logrado un buen equilibrio entre respuesta y efectos secundarios.

Este caso destaca la importancia de un buen seguimiento durante el tratamiento, especialmente en ancianos, más frágiles y menos representados en los estudios de registro. La paciente presenta dos escenarios de toxicidad inmunomediada: una mielitis transversa con cerebelitis (muy poco frecuente) y, tras tres meses de suspensión de nivolumab, un cuadro digestivo inmunomediado también.

En nuestro centro estamos desarrollando un programa de educación a pacientes y cuidadores para una mejor detección de toxicidades inmunomediadas y reforzar las vías de contacto del paciente con la consulta y oncólogo de guardia de cara a facilitar un manejo lo más precoz posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nakamura Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. *Front Med.* 2019;6:119.
2. Haanen JBAG, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(4):119-142.
3. Baxi S, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k793.
4. Knauss S, et al [Neurological side effects of checkpoint inhibitors]. *Nervenarzt.* 2019;90(2):138-147.
5. Gettings EJ, Hackett CT, Scott TF. Severe relapse in a multiple sclerosis patient associated with ipilimumab treatment of melanoma. *Mult Scler.* 2015;21(5):670.
6. Nguyen BH V, et al. Two cases of clinical myasthenia gravis associated with pembrolizumab use in responding melanoma patients. *Melanoma Res.* 2017;27(2):152-154.
7. De Maleissye MF, Nicolas G, Saiag P. Pembrolizumab-Induced Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 2016;375(3):296-297.
8. Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-330.
9. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375-384.
10. Ribas A, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908-918.