

Ewa Paszkiewicz-Kozik

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zapalenie jelit w trakcie stosowania niwolumabu u chorego na pierwotnie opornego chłoniaka Hodgkina

Enterocolitis from nivolumab therapy in the primary refractory Hodgkin lymphoma patient

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Ewa Paszkiewicz-Kozik
 Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa
 ul. Wawelska 15 B, 00-001 Warszawa
 e-mail: ewa.paszkiewicz-kozik@coi.pl

STRESZCZENIE

Niwolumab należy do leków blokujących punkty kontrolne układu odpornościowego. Modyfikuje funkcjonowanie szlaków zaprogramowanej śmierci komórki. Wiążąc się z receptorem PD-1 na komórkach nowotworowych, mobilizuje limfocyty T do proliferacji, syntezy cytokin i wzmacnia ich właściwości przeciwnowotworowe. Niwolumab został zarejestrowany do podawania chorym na chłoniaka Hodgkina w fazie nawrotu po wcześniejszym autoprzeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i stosowaniu brentuksymabu vedotin. Jako lek immunomodulujący charakteryzuje się odmiennym od klasycznej chemioterapii profilem działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją układu immunologicznego. Mogą one dotyczyć praktycznie każdego narządu i powodować autoimmunologiczne zapalenia płuc, wątroby, skóry, endokrynopatie. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek pacjenta, u którego stosowanie niwolumabu mimo dobrego efektu klinicznego musiało zostać przedwczesnie zakończone z powodu występowania nawracającego zapalenia jelit.

Słowa kluczowe: niwolumab, chłoniak Hodgkina, zapalenie jelit

ABSTRACT

Immune check-point inhibitors, such as nivolumab demonstrated clinical efficacy for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients after an autologous stem cell transplantation and brentuximab vedotin. Nivolumab by targeting the programmed cell death-1 (PD-1) pathway, modifies T cells activity increasing their ability to kill cancer cells. The toxicity profile of checkpoint inhibitors differs from standard cytotoxic agents. It involves immune-related side effects of any organ, the most frequent: lungs, liver, skin. In the following paper I presented the case of refractory Hodgkin lymphoma patient in whom the use of nivolumab, despite a good clinical effect due to intestinal inflammation, had to be terminated prematurely.

Key words: nivolumab, Hodgkin lymphoma, enterocolitis

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Od 70% do 90% chorych na chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) ma szansę na trwałe wyleczenie [1]. Chemioterapia ratunkowa, chemioterapia mieloablacyjna i autoprzeszczepienie autologicznych komórek macierzystych hematopoezy [autotransplantacja komórek macierzystych szpiku (ASCT, *autologous stem cell transplantation*)] są uznanymi metodami postę-

powania w przypadkach braku odpowiedzi na leczenie lub nawrotu po terapii indukcyjnej. Ich skuteczność wynosi prawie 50% [2].

Leczenie chorych na HL w fazie nawrotu po ASCT jest trudne i ma na ogół charakter paliatywny. Nie istnieją jednoznaczne zalecenia wskazujące na wyższość jednego postępowania nad drugim. Chemiooporność komórek chłoniaka zmniejsza skuteczność samej chemioterapii. Szansą dla pacjentów jest podanie przeciw-

ciała skoniugowanego z cytostatykiem: brentuksymabu vedotin (BV) [3]. Także zastosowanie leków blokujących punkty kontrolne układu odpornościowego może poprawić rokowanie chorych.

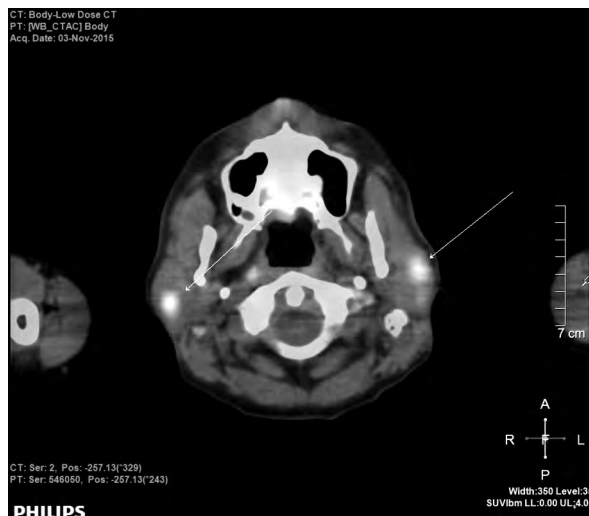
Niwolumab wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed cell death-1*) i blokuje jego połączenie z ligandami PD-L1 i PD-L2, które występują między innymi na komórkach HL. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia proliferacji i nasilenia skierowanych przeciwko chłoniakowi funkcji efektorowych limfocytów T, pobudzenia syntezy cytokin: interferonu gamma (IFN- γ), interleukiny 2 (IL-2) czy czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*) [4, 5]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) po podaniu niwolumabu chorym na nawrotowego HL wynosi ponad 60%, zaś u ponad połowy pacjentów odpowiedź utrzymuje się przez około 13 miesięcy [6]. Bezpośrednie ingerowanie w mechanizmy działania komórek układu immunologicznego może powodować wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych, innych niż po chemioterapii, a związanych z nadmierną aktywacją układu odpornościowego (irAE, *immune-related adverse events*). Do najczęstszych należą: endokrynopatie (niedoczynność/nadczynność tarczycy), zapalenia płuc, zaburzenia żołądkowo-jelitowe czy zapalenia nerek.

Poniżej zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego mimo dobrego efektu klinicznego leczenie niwolumabem musiało być przedwcześnie zakończone z powodu wystąpienia toksyczności jelitowej.

Opis przypadku

U 44-letniego mężczyzny w październiku 2015 roku rozpoznano HL, postać klasyczną, typ NS (*nodular sclerosis*). Wyjściowy stopień zaawansowania choroby na podstawie badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonej z tomografią komputerową (TK) określono na IVB z zajęciem przez proces nowotworowy licznych węzłów chłonnych nad i pod przeponą, ślinianek podżuchwowych (ryc. 1), szpiku i śledziony. Najdłuższy wymiar węzła chłonnego pachowego wynosił 5 cm. Chory uskarżał się na zlewne poty, gorączki, dokuczliwy świąd skóry kończyn i tułowia. Schudł 10 kg w okresie 3 miesięcy.

Podano 2 kursy chemioterapii według schematu ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winorelbina, dakarbazyna), po których w badaniu PET-TK stwierdzono progresję HL w postaci nowych zmian w kościach oraz nadal aktywnych zmian węzłowych po obu stronach przepony. Utrzymywały się gorączki i świąd. Z powodu pierwotnej oporności chłoniaka na leczenie indukcyjne zastosowano chemioterapię drugiej linii — schemat



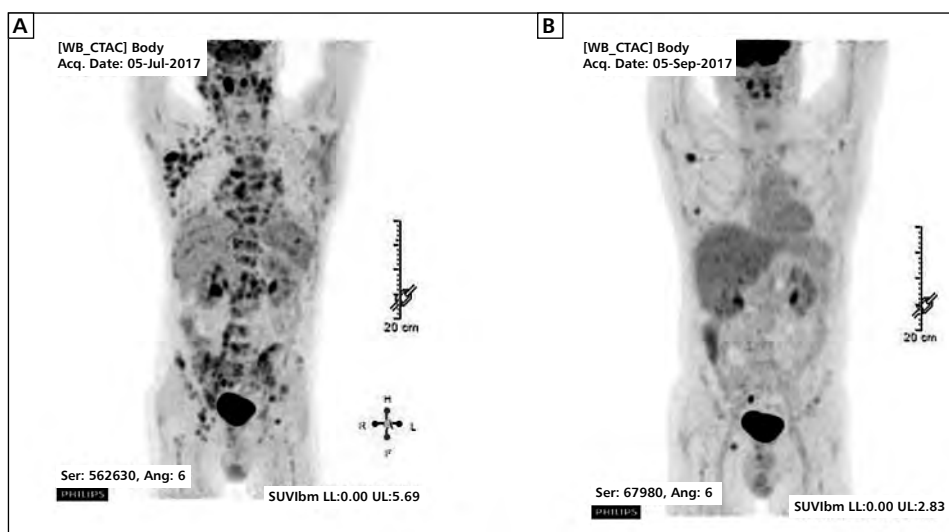
Rycina 1. Zajęcie ślinianek w przebiegu chłoniaka Hodgkina

IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon). Po pierwszym podaniu nie obserwowano poprawy stanu chorego. Dodatkowo wystąpiło wymagające hospitalizacji zapalenie płuc z neutropenią. Zmieniono leczenie na chemioterapię według schematu CHOP-14 (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizolon — co 14 dni). Nastąpiła poprawa stanu chorego, a w badaniu PET-TK potwierdzono dobrą odpowiedź na prowadzoną terapię. Po 3. kursie za pomocą aferez zebrano komórki CD34 (+). Chory w sumie otrzymał 6 kursów CHOP-14. W terminie planowanej ASCT pojawiły się nowe ogniska chłoniaka — aktywne metabolicznie węzły chłonne na szyi.

Zastosowano jeden kurs chemioterapii BGD (bendamustyna, gemcytabina, deksametazon), a następnie 4 BV z bendamustyną. Chory w całkowitej remisji HL potwierdzonej badaniem PET-TK, bez klinicznych objawów choroby w październiku 2016 roku otrzymał chemioterapię mieloablacyjną BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozy cytozyny, melfalan), a następnie wykonano ASCT. Kolejną progresję HL stwierdzono w styczniu 2017 roku.

W badaniu PET-TK stwierdzono obecność licznych aktywnych węzłów chłonnych po obu stronach przepony. W wykonanej trepanobiopsji uwidoczniło komórki HL, postaci klasycznej NS. Dodatkowo chory ponownie uskarżał się na dokuczliwy świąd oraz gorączki. Stosowano pulsy solumedrolu, a następnie podano chemioterapię dla osób o obniżonej rezerwie szpikowej (CLV-MD — lomustyna, chlorambucyl, winblastyna, metotretksat, deksametazon). Nie uzyskano poprawy stanu pacjenta. Chory nadal uskarżał się na dokuczliwe osłabienie, nawracające gorączki, świąd.

W badaniu przedmiotowym były wyczuwalne nadobojczykowe i pachowe węzły chłonne. W PET-TK



Rycina 2. Odpowiedź po 4 podaniach niwolumabu. A. Lipiec 2017 — liczne drobne aktywne węzły chłonne nad i pod przeponą oraz zajęcie kości miednicy. B. Wrzesień 2017 — pozostał jeden aktywny metabolicznie węzeł chłonny w prawej pasze. Regresja rozmiarów i aktywności metabolicznej pozostałych węzłów chłonnych oraz zmian kostnych

uwidoczono liczne nieprawidłowe węzły chłonne nad i pod przeponą, a także zajęcie przez proces nowotworowy szpiku kostnego (ryc. 2). Stan sprawności chorego oceniono w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) na 3.

W lipcu 2017 roku rozpoczęto podawanie niwolumabu w dawce 220 mg dożylnie co 2 tygodnie. Podczas pierwszego podania wystąpiła gorączka 39 stopni, dreszcze w 2. stopniu toksyczności według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v. 4 [7], które ustąpiły po podaniu dożylnym paracetamolu, deksametazonu i clemastinu. Działania niepożądane podczas kolejnych wlewów niwolumabu nie występowały. Nie podawano trójlewkowej premedykacji przed kolejnymi infuzjami leku.

Stan ogólny chorego znacznie się poprawił. Ustąpiły: osłabienie, gorączki i świąd. Chory przybrał na wadze, znacząco poprawiły się jego wydolność fizyczna i stan psychiczny. Stan sprawności w skali ECOG wynosił 0.

W badaniu PET-TK po 4 podaniach widoczna była znacząca regresja metaboliczna i morfologiczna zmian nowotworowych (ryc. 2). Po 5. podaniu niwolumabu wystąpiła biegunka, w 2. stopniu toksyczności według CTCAE, z towarzyszącym bólem jelit. Chory nie gorączkował. W posiewach kału nie wykryto wzrostu patogennych drobnoustrojów. Zastosowano prednizon w dawce 60 mg na dobę, odnotowano niewielką poprawę. W badaniu kału metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) znaleziono materiał genetyczny *Campylobacter jejuni* — zastosowano cyprofloksacynę, uzyskując po 2 dobach ustąpienie bólu brzucha i biegunki. W październiku

2017 roku podano ponownie niwolumab, po którym powtórnie wystąpiły silne bóle brzucha, biegunka (częstość wypróżnień ponad 10/dobę), z odwodnieniem z obecnością świeżej krwi w stolcu. Powikłanie oceniono jako 3. stopień toksyczności według CTCAE. Wykluczono etiologię bakteryjno-wirusowo-grzybiczą. Zastosowano leczenie wspomagające oraz prednizon w dawce 100 mg/dobę, uzyskując stopniową poprawę. Podczas próby zmniejszania dawki prednizonu objawy nawracały, uniemożliwiając odstawienie steroidów. Wykonano kolonoskopię, w której nie znaleziono cech podejrzanych o autoimmunologiczne zapalenie jelit lub progresję HL. Podano jednorazowo dożylny wlew infliksymabu w dawce 400 mg, po którym objawy całkowicie ustąpiły, a stan ogólny pacjenta w krótkim czasie znacząco się poprawił (ECOG 0). Zrezygnowano z dalszego stosowania niwolumabu.

Remisja HL po zastosowaniu 6 dawek niwolumabu trwała 5 miesięcy i była najdłuższym czasem wolnym od progresji choroby u chorego od czasu rozpoznania chłoniaka. Zapalenie jelit w 4. stopniu według CTCAE spowodowało konieczność przedwczesnego zakończenia podawania leku, mimo dobrego efektu klinicznego. Kolejny nawrót HL pojawił się w lutym 2018 roku. Chory został zakwalifikowany do kolejnej linii chemioterapii paliatywnej.

Omówienie

Zastosowanie leków modyfikujących odpowiedź immunologiczną jest skuteczną metodą leczenia chorych, u których HL wykazuje cechy oporności na cytostatyki.

Niwolumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które łączy się z receptorem PD-1, blokując jego wiązanie z ligandami 1 lub 2, które znajdują na komórkach HL. W konsekwencji limfocyty T rozpoznają komórki HL jako wrogię i uruchamiają mechanizmy zmierzające do ich eliminacji. W listopadzie 2016 roku Komisja Europejska zarejestrowała niwolumab do leczenia chorych na nawrotowego lub opornego HL po ASCT oraz po wcześniejszym stosowaniu BV [8].

Podstawą dla przyspieszonego procesu rejestracyjnego były badania I i II fazy (CheckMate-039/205) [9, 10].

Niwolumab jest lekiem immunomodulującym i wykazuje odmienne niż cytostatyki spektrum toksyczności.

Powikłania o podłożu autoimmunologicznym mogą manifestować się osłabieniem, zmianami immunologicznymi dotyczącymi skóry, płuc, nerek i wątroby.

Zapalenie jelita grubego jest rzadkim (ok. 1–2%) powikłaniem terapii samym niwolumabem. Częściej dotyczy ono leczenia skojarzonego z ipilimumabem, terapii dotychczas niemającej zastosowania u chorych na HL [11]. Zapalenie jelit u chorych na HL pojawia się zwykle po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia terapii niwolumabem [12].

W przypadku wystąpienia biegunki w 4. stopniu według CTCAE niwolumab musi być trwale odstawiony. W wyniku ciężkiego zapalenia jelita może dojść do perforacji, której konsekwencją może być kolektomia. W stopniach toksyczności 2.–3. podawanie niwolumabu musi być przerwane, a decyzja dotycząca powrotu do terapii zależy od skuteczności leczenia objawowego. Zawsze należy wdrożyć intensywne leczenie wspomagające oraz wykluczyć tło infekcyjne biegunki, badając kał, ale także krew (istnieje zwiększone ryzyko aktywnej infekcji cytomegalowirusem u chorych po ASCT i wielu liniach chemioterapii). Lekami pierwszej linii w leczeniu podejrzenia autoimmunologicznego zapalenia jelit są steroidy — dawka prednizolonu 0,5–1 mg/kg masy ciała. Chory powinien także stosować dietę wspomagającą zwolnienie perystaltyki jelitowej.

Pewne rozpoznanie autoimmunologicznego zapalenia jelit jest możliwe po ocenie wycinka jelita w badaniu histopatologicznym. Zapalenie jelit może występować w każdej części jelita grubego, ale u większości chorych dotyczy odbytnicy lub lewej połowy okrężnicy, dlatego badaniem diagnostycznym z wyboru pozostaje kolonoskopia. Brak możliwości wykonania badania przed włączeniem intensywnej steroidoterapii może utrudnić postawienie jednoznacznego rozpoznania.

U około 87% chorych zastosowanie steroidoterapii powoduje ustąpienie biegunki [12]. W pozostałych przypadkach może nie być reakcji na podanie steroidów lub występuje nawrót biegunki (zapalenia jelit) podczas zmniejszania dawki. W takich sytuacjach stosuje się infliksymab — monoklonalne przeciwciało przeciwko ludzkiemu TNF- α [13]. U prawie wszystkich chorych

biegunka ustępuje już po 1. podaniu przeciwciała. Jeśli istnieje taka konieczność, podanie leku można powtórzyć po 2 tygodniach. U chorych z opornym na steroidy i infliksymab zapaleniem jelit zastosowanie ma także wedolizumab — monoklonalne przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4\beta 7$ [14].

Oporne nawracające zapalenie jelit wymagające zastosowania infliksymabu i wedolizumabu stanowi przeciwwskazanie do wznowienia podawania niwolumabu.

Podsumowanie

Opisywany przypadek chorego potwierdza skuteczność terapii immunomodulującej lekami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego u chorego na chemooporną postać HL po ASCT oraz terapii BV. Pacjent po 6 dawkach niwolumabu uzyskał kliniczną i potwierdzoną badaniami obrazowymi remisję HL trwającą 6 miesięcy od zakończenia terapii — wcześniej najdłuższa przerwa między kolejnymi liniami leczenia wynosiła 3 miesiące. Opisywany przypadek pokazuje również wszystkie etapy diagnostyki rozwijającego się z dużym prawdopodobieństwem (brak potwierdzenia histopatologicznego) autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego. Nawrotowość procesu, brak możliwości odstawienia steroidoterapii i dobra reakcja na zastosowanie przeciwciała anty-TNF empirycznie wskazują na autoimmunologiczną etiologię zapalenia jelita grubego.

Nawracające i niereagujące na steroidoterapię zapalenie jelit w 3. stopniu według CTCAE spowodowało konieczność przerwania efektywnego leczenia niwolumabem u chorego na pierwotnie oporną postać HL, który w poprzedzających immunoterapię liniach leczenia nie uzyskał odpowiedzi trwającej dłużej niż 3 miesiące.

Piśmiennictwo

1. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P. i wsp. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (supl. 4): iv19–iv29.
2. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. i wsp. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
3. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i wsp. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2183–2189.
4. Riella L.V., Peterson A.M., Sharpe A.H., Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2575–2587.
5. Riley J.L. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunol. Rev.* 2009; 229: 114–125.
6. Armand P., Engert A., Younes A. i wsp. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: 1428–1439.

7. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-0614_QuickReference_5x7.pdf.
8. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
9. Armand P., Ansell S.M., Lesokhin A.M. i wsp. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma – preliminary safety, efficacy and biomarker results of a phase I study. *Blood* 2014; 124: 289.
10. Younes A., Santoro A., Shipp M. i wsp. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1283–1294.
11. Teply B.A., Lipson E.J. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28 (supl. 3): 30–38.
12. Collins M., Michot J.M., Danlos F.X. i wsp. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 2860–2865.
13. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf.
14. https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20140522128514/anx_128514_pl.pdf.