

## Colitis fulminante por nivolumab

Rafael Avalos Marfil 1, Kevin Doello González 1, María Trinidad Rueda Cáceres 1, Cristina Alba Torres 1, Victor Amezcua Hernández 1, Javier Angel García García 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

\*Corresponding author: Rafael Avalos Marfil, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: rafa.0408@hotmail.com

### Introducción

Nos encontramos ante una nueva era en lo que respecta al tratamiento del cáncer de pulmón, principalmente en su estadio avanzado. Tan solo en España, según datos publicados por REDECAN(1), en 2015 se diagnosticaron 247.771 nuevos casos de cáncer, de los cuales 28.347 fueron cáncer de pulmón, dándose el 80% en hombres. En función del tipo histológico, el cáncer de pulmón se divide en dos grupos: carcinoma microcítico y carcinoma no microcítico (aproximadamente 80-85%). Dentro de este último, encontramos una subdivisión en tipo escamoso (en torno 30%) y no escamoso. Ante cifras tan alarmantes, no es de extrañar que el tratamiento del cáncer de pulmón haya experimentado una auténtica revolución, siendo la inmunoterapia la principal responsable de ello, destacando Nivolumab como uno de los nuevos fármacos immune-checkpoint inhibitor (ICI). Se caracteriza por ser un anticuerpo monoclonal humano (IgG4) que actúa impidiendo la unión de los ligandos PDL1 y PDL2 con el receptor de muerte programada 1 (PD-1). Este receptor es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, por lo que Nivolumab, por medio del bloqueo de PD-1, potencia las respuestas de los mismos. Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan la fatiga, hiporexia y náuseas.

También encontramos los Eventos Adversos Regulados por el Sistema Inmunitario (irAE), cabiendo destacar: colitis (9,3%), neumonitis (5,2%), nefritis e insuficiencia renal (3,2%) y hepatitis (1,2%). A pesar de ser muy poco frecuentes, en un número ínfimo de casos pueden suponer un compromiso vital para el paciente. Así, presentamos como ejemplo un caso clínico de colitis fulminante inmunorrelacionada por Nivolumab en un paciente con carcinoma epidermoide de pulmón.

### Caso clínico

Varón de 80 años de edad, con alergias medicamentosas conocidas a metamizol y levofloxacino, así como antecedentes personales a destacar de EPOC y aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. Como hábitos tóxicos, ex-fumador desde hace 2 años. En 2015 se diagnostica de carcinoma epidermoide LID (cT2N0M0), no siendo candidato a cirugía por pobre función pulmonar, por lo que se decide radioterapia exclusiva. Posteriormente inicia revisiones periódicas, con respuesta metabólica parcial por PET-TC en 2016. En 2017 se evidencia por TC de tórax progresión tumoral según criterios RECIST. Al no ser posible reirradiar, se remite al Servicio de Oncología Médica para valoración, iniciando vinorelbina oral en

monoterapia en Febrero de 2017. Tras 5 ciclos, se produce progresión de la enfermedad, por lo que comienza Nivolumab como segunda línea de tratamiento. Tras 7 ciclos, en Septiembre de 2017 se alcanza estabilización de la enfermedad. Continúa recibiendo Nivolumab hasta completar 10 ciclos. No obstante, a finales de Octubre precisa ingreso en UCI y Cardiología por SCACEST, con colocación de 3 stents. Durante el ingreso, desarrolla colitis inmunorrelacionada grado II, por lo que se realiza interconsulta al servicio de Oncología Medica, suspendiéndose Nivolumab e instaurándose tratamiento con corticoides a 40 mg cada 12 horas de metilprednisolona IV. Se alcanzaron unos valores de calprotectina en heces de 2317. Finalmente es dado de alta a domicilio, acudiendo en Noviembre a revisión, recibiendo una dosis de 15 mg de prednisona. Sin embargo, en Diciembre presenta clínica de toxicidad gastrointestinal GI, aumentándose la dosis de a 30 mg diarios. En Enero de 2018, el paciente acude al servicio de Urgencias por reagudización de cuadro de diarrea crónica, procediéndose a ingreso hospitalario. A la anamnesis comenta incremento de las deposiciones desde hace

10 días, junto con náuseas y vómitos. El paciente refiere toma en días previos de amoxicilina-clavulanico para tratamiento de infección respiratoria, con empeoramiento del cuadro digestivo. A la exploración muestra regular estado general, deshidratación de piel y mucosas y leve palidez mucocutánea. Apirético con cifras tensionales mantenidas. A la exploración abdominal presenta RHA aumentados, dolor a la palpación en FII sin defensa y signos de Blumberg y Murphy negativos. Analíticamente destacar presencia de leucocitosis con neutrofilia. Cifras de urea 101 y creatinina 1.49, así como proteína C reactiva 8.04 y procalcitonina 2.24. Radiografía de abdomen sin signos de obstrucción. Antígeno de C.Difficile y Toxina A+B: negativo. Norovirus, CMV y herpes virus: negativos. Por todo ello, como orientación diagnóstica se clasifica de colitis inmunorrelacionada por Nivolumab Grado IV (CTCAE 5.0).

Paralelamente se realiza interconsulta al servicio de Digestivo General, realizándose sigmoidoscopia con toma de biopsia.



**Figura 1.** Hallazgos recto-sigmoidoscopia. Se evidencia una mucosa granujenta, con micronódulos y áreas de eritema y denudación, así como alguna pequeña lesión aftoide aislada.

Posteriormente, dado el mal estado general del paciente, se realiza interconsulta a Medicina Intensiva para su valoración mostrando deterioro neurológico y trabajo respiratorio. Livideces generalizadas, sin poder captar TA. Disfunción renal reagudizada en rango de anuria con acidemia metabólica grave con pH 7.07 y HCO<sub>3</sub>: 11.0 mmol/L, Láctico en 4.0 mmol/L. Por ello desestiman actuación por su parte, informándose de ello al entorno familiar. Así, por parte de Oncología Médica se instauran medidas compasivas, resultando en un fracaso y empeoramiento progresivo del paciente, con pausas de apnea y autosedación. Por consiguiente, se inicia perfusión de sedación sintomático-paliativa. Finalmente, se produce Exitus Letalis del paciente dos días más tarde.

## Discusión

La colitis por Nivolumab puede suponer un auténtico reto en lo que respecta a su diagnóstico. Por ello, es necesario un análisis pormenorizado de algunos puntos a tener en cuenta. En primer lugar, en lo que respecta a cifras, no es infrecuente el uso indistinto de los términos “colitis” y “diarrea” para una mayor facilidad en la práctica clínica. No obstante, en la última versión Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, sí se hace una clara distinción entre ellos. Así, esta superposición de terminologías puede ocasionar un sesgo en lo que refiere a la verdadera incidencia de colitis por Nivolumab, por lo que puede ser

necesaria una revisión en mayor profundidad en post de un mejor acotamiento de sus cifras.

Una vez aclarado este posible sesgo sobre la incidencia, en la actualidad es notoria la escasa bibliografía sobre esta irAE por dicho fármaco, encontrándose así únicamente 4 estudios en carcinoma de pulmón no microcítico.

Mencionar que únicamente se muestran los eventos de colitis grado 3 y 4, y no su totalidad. Así se aprecia un número de eventos ínfimo con respecto al número de pacientes en cada uno de éstos. No obstante, recordar que tan sólo en torno al 30% de los carcinoma de pulmón no microcíticos presentan una histología epidermoide, por lo que es probable que no se encuentre representando ningún caso sobre dicha irAE en este subtipo histológico (dado que no se especifica el subtipo, únicamente la histología no microcítica). Por otro lado, además del despistaje de enterocolitis infecciosa, resulta primordial la realización de prueba endoscópica con toma de biopsia, ya que los hallazgos en la misma pueden ser de gran utilidad para discernir la colitis inmunorrelacionada de otros tipos. Poco se sabe acerca de las características endoscópicas e histológicas de la colitis producida por inhibidores de PD-1 / PD-L1 excepto lo que se ha documentado en los 4 informes de casos publicados hasta la fecha, con especial interés en los realizados por Kubo et al y Yanai et al(2,3). Con respecto a los hallazgos endoscópicos se

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Colitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Abdominal pain; mucus or blood in stool	Severe abdominal pain; peritoneal signs	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by inflammation of the colon.					
<b>Navigational Note:</b> -					

Gastrointestinal disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of >=7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Definition:</b> A disorder characterized by an increase in frequency and/or loose or watery bowel movements.					
<b>Navigational Note:</b> -					

**Figura 2.** (A) definición y grados de colitis según CTCAE 5.0 (B) definición y grados de diarrea según CTCAE 5.0.

puede apreciar presencia de exudado, ulceración, granularidad y pérdida del patrón vascular; mientras que a nivel histológico existen infiltrados de células inflamatorias marcadas en la lámina propia, identificándose linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Además de estos hallazgos, se ha de tener en cuenta el factor tiempo como pista fundamental para el diagnóstico, presentando así una mediana de tiempo para el inicio de la misma de entre 5-6 semanas. Por último, en cuanto al tratamiento médico, tras revisión de los últimos protocolos y guías se recomienda actuar de manera individualizada en cada uno de los diferentes grados(4), optándose por continuidad de Nivolumab y medicamentos antidiarreicos en el grado I. En el grado 2, se debe comenzar con tratamiento ambulatorio (ya sea budesonida o corticosteroides orales 1 mg / kg). Se ha de suspender Nivolumab hasta resolución de los síntomas o retirada de corticoterapia. En el caso de que no haya mejoría en 3 a 5 días, debe realizarse una colonoscopia y, en el caso de una colitis, debe administrarse infliximab 5 mg / kg. Finalmente, en los grados 3 y 4 se ha de proceder a discontinuar el fármaco permanentemente. Se requiere ingreso hospitalario y corticoesteroides ((metil) prednisona 2 mg/kg IV). La reducción de esteroides se debe realizar durante al menos un mes para prevenir la recurrencia. Adicionar micofenolato de mofetilo si no se observa mejoría en 2 a 3 días. Llegados a este punto, se ha de señalar la necesidad de un tratamiento óptimo de

segunda línea en el caso de ineficacia a corticoterapia, encontrándose aquí las últimas investigaciones y controversias. Mencionar nuevamente los estudios realizados por Yanai et al y Kubo et al(2,3) mediante empleo de infliximab y mesalazina respectivamente en esta irAE. Sin embargo, es necesario un análisis de ambas terapias. Infliximab se une directamente a TNF-  $\alpha$ , provocando así la apoptosis de las células T. Por ende, cabe esperar que contrarreste el efecto clínico de Nivolumab, por lo que puede no suponer una buena opción terapéutica. Por ello, se plantean otro tipo de inmunosupresores con diferentes mecanismos de acción como vedolizumab o mesalazina.

### Puntos clave

- Respecto al perfil de toxicidad de Nivolumab, la colitis inmunorrelacionada se presenta como una de las irAE más frecuentes, siendo en la mayoría de los casos leve, revirtiendo incluso en casos graves con suspensión del fármaco y tratamiento médico.
- Es preciso descartar otros posibles diagnósticos, por lo que resulta fundamental el despistaje de enterocolitis infecciosa y la realización de técnica endoscópica con toma de biopsia, destacando la gran similitud de los hallazgos endoscópico-histológicos con la colitis ulcerosa.
- Mencionar la escasa documentación hasta la fecha de estudios sobre esta irAE, así como la controversia y debate de los diferentes tipos de inmunosupresores que se configuran como alternativa en caso de

Source, citation	Drug	Tumor Type	Phase	Dose of Ipi	No. of Pts	All-grade Colitis	G3-4 Colitis	G3-4 Diarrhea
Rizvi et al, 2015, 16	Nivolumab	NSCLC	2	—	117	0	0	3
Gettinger et al, 2015, 21	Nivolumab	NSCLC	1	—	129	0	0	1
Brahmer et al, 2015, 25	Nivolumab	NSCLC	3	—	131	1	1	0
Borghaei et al, 2015, 30	Nivolumab	NSCLC	3	—	287	2	1	2

**Figura 3.** En ella se muestran los 4 estudios sobre colitis y diarrea ocasionados por Nivolumab en carcinoma no microcítico hasta la actualidad

ineficacia a corticoterapia, abriéndose nuevas líneas de investigación en busca de la mejor elección.

## **Bibliografía**

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017;19:799-825.
2. Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-induced colitis treated by infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:80-81.
3. Kubo K, Kato M, Mabe K. Nivolumab-associated colitis mimicking ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15:35-36.
4. J B A G Haanen, F Carbonnel, C Robert, K M Kerr, S Peters, J Larkin et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2017; 28:119-142.