



En kvinne i 80-årene med brystsmerter under immunterapi mot melanom

NOE Å LÆRE AV

TERESE LOUISE SCHMIDBERGER KARLSEN

E-post: terese.louise.schmidberger.karlsen@stolav.no

Kreftklinikken

St. Olavs hospital

Terese Louise Schmidberger Karlsen er lege i spesialisering i onkologi og jobber som LIS-lege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JARLE KARLSEN

Kreftklinikken

St. Olavs hospital

Jarle Karlsen er spesialist i onkologi og jobber som overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RUNE MO

Klinikk for hjertemedisin

St. Olavs hospital

Rune Mo er spesialist i kardiologi og jobber som seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOMMY HAMMER

Klinikk for bildediagnostikk

St. Olavs hospital

Tommy Hammer er spesialist i radiologi og jobber som overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En kvinne i 80-årsalderen med avansert malignt melanom utviklet smerter i toraks etter én kur med immunterapi. Etter initial behandling med steroider bedret tilstanden seg, men få uker senere tilkom forverring av allmenntilstanden og progredierende pareser i ekstremitetene.

En rundt 80 år gammel kvinne kom til kontroll ved Kreftpoliklinikken. Hun hadde fått påvist melanom to år tidligere, og var blitt makroskopisk radikalt operert for lymfeknutespredning til høyre aksille ett år forut. Hun var tidligere operert for endometriekreft, hadde hypertensjon samt seks år tidligere hatt flere epileptiske anfall som ga seg etter oppstart med levetiracetam.

Ved kontroll med CT toraks/abdomen/bekken fant man store metastasesuspekterte knuter i aksillen, supra- og infraklavikulært høyre side. Det ble ikke sett tegn til fjernmetastaser. På

grunn av store tumormasser med innvekst i hud ble det på multidisiplinært teammøte vurdert at det ikke var mulig med radikal kirurgi. Svulsten ble analysert for mutasjoner i *BRAF*-genet for å se om pasienten kunne ha nytte av målrettet terapi med signalveishekkere. Da det ikke forelå *BRAF*-mutasjon ble det besluttet oppstart med PD-1-hekmer (programmed death-1-hekmer, immunterapi) samt at man senere skulle vurdere tumorreduserende kirurgi.

Per i dag finnes det ikke dokumentasjon på at systemisk behandling ved inoperable lymfeknutemetastaser eller fjernmetastaser fra malignt melanom kan gi kurasjon, men behandling med PD-1-hekmer (nivolumab, pembrolizumab) har vist seg å gi 5-års totaloverlevelse på rundt 40 % (1-3). Dette er en betydelig forbedring sammenlignet med tidligere standardbehandling med cellegiften dakarbazin og senere CTLA-4-hekmeren ipilimumab (cytotoksisk T-lymfocyt-assosiert antigen 4-hekmer, immunterapi), med 5-års overlevelsestall på henholdsvis 17 og 26 % (1, 4). Kombinasjonsbehandling med PD-1-hekmer og CTLA-4-hekmer bedrer prognosen ved avansert melanom ytterligere, med 5-års totaloverlevelse på 52 % (4).

Malignt melanom er en immunogen kreftsykdom som kan behandles ved å manipulere pasientenes eget immunforsvar. PD-1-hekmeren nivolumab er en kontrollpunktshemmer. Den virker ved å «slippe opp bremsen» hos aktiverte T-celler, med mål om å gjøre de mer aggressive og utholdende i kampen mot kreftcellene.

Omtrent en måned etter påvist tilbakefall mottok pasienten første infusjon med nivolumab 480 mg intravenøst poliklinisk. Ved oppstart behandling var hun sprek for alderen og i utmerket allmenntilstand. Orienterende blodprøver, inkludert lever- og galleprøver, var normale. Det var planlagt nye behandlinger med fire ukers intervaller. Ved kontroll fire uker etter første kur, hadde ASAT steget til 162 U/L (referanseområde 15-35) og ALAT til 107 U/L (10-45). Dette ble tolket som hepatitt av moderat grad (5), mistenkt forårsaket av nivolumab.

Immunterapirelaterte bivirkninger kan oppstå grunnet overaktivering av immunsystemet. De kan ramme alle organsystemer, men hud, mage-tarm-kanal, endokrine organer, lever og lunge blir hyppigst affisert. Bivirkningene opptrer som oftest i løpet av de første 1-3 månedene av behandlingen, men kan sees så sent som ett år etter avsluttet behandling (6). Ved mistanke om immunrelaterte bivirkninger er det anbefalt å bruke National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) for å gradere bivirkningene (5). Ved behandling med nivolumab ved avansert melanom får 10-23 % av pasientene alvorlige eller livstruende bivirkninger (4, 7, 8). Håndtering av bivirkningene baserer seg på CTCAE-graderingen, og det finnes flere anerkjente flytskjemaer man kan benytte for dette (6, 9). Hovedregelen er at man ved milde bivirkninger kan kontinuere immunterapi, men overvåke pasienten tett. Ved moderate bivirkninger bør man pause immunterapi og overveie oppstart steroider, mens ved alvorlige eller livstruende bivirkninger anbefales sykehusinnleggelse, behandling med høydose steroider og tett observasjon. Ved moderat grad av hepatitt, som vår pasient hadde, er det anbefalt å pause behandlingen med kontrollpunktshemmer og kontrollere leverprøver to ganger per uke (6).

Hos vår pasient ble behandlingen med nivolumab satt på pause. Ved kontroll en uke senere hadde pasienten fått smerter baktill i venstre skulder og bak for midtaksillær-linjen venstre side, med forverring ved bevegelse og stress. Blodprøver viste at ASAT var steget til 242 U/L (15-35), ALAT var ikke tatt. ALP var forhøyet til 126 U/L (35-105), GT 136 U/L (10-75), troponin T 570 ng/L (0-14), CRP 21 mg/L (<5), trombocytter 405 $10^9/L$ (164-370), øvrige orienterende blodprøver var normale. Også NT-proBNP var normal på 381 ng/L (0-738). EKG var vesentlig uendret fra tidligere, uten tegn til iskemi.

ASAT var nå nesten sju ganger høyere enn øvre normalgrense, og det forelå med dette en alvorlig grad av hepatitt (5). Ved mistanke om immunterapiutløst hepatitt av alvorlig grad er det anbefalt å behandle med steroider i form av peroral prednisolon 1 mg/kg, eventuelt

metylprednisolon 2 mg/kg, avhengig av grad av biokjemiske avvik (6). De nytilkomne smertene i skulder/midtsillært venstre side gjorde at man mistenkte koronar iskemi. Som differensialdiagnose hadde man en sjelden, men fryktet bivirkning av kontrollpunktshemmere: immunterapiutløst myokarditt.

Pasienten ble fem uker etter infusjonen med nivolumab innlagt ved Klinik for hjertemedisin for utredning, og hun var da i god allmenntilstand. BT var forhøyet til 184/88 mmHg, puls 81/min. Ved inkomstundersøkelse hadde hun lettgradige pittingødemer bilateralt omkring ankler, kjent fra tidligere. Det var ellers normale funn ved klinisk undersøkelse.

Det ble startet immundependende behandling med prednisolon 80 mg \times 1 (1 mg/kg) peroralt samt pantoprazol 40 mg \times 1 peroralt som ulcusprofylakse. I differensialdiagnostisk øyemed ble det utført serologiske undersøkelser som var negative for hepatitt A-, B- og C-virus og cytomegalovirus, og viste tidligere gjennomgått Epstein-Barr-virusinfeksjon. CT lever viste en 17 mm metastasesuspekt lesjon som retrospektivt var til stede på undersøkelsen tatt før oppstart av nivolumab, men da var betraktelig mindre. Ekkokardiografi utført tre dager etter innleggelse viste normaldimensjonert venstre ventrikel med hyperdynamisk funksjon og ejectionsfraksjon (EF) $>$ 65 %. Fire dager etter innleggelse ble det utført CT arteriografi av hjertet. Denne viste uttalt veggkalk i alle koronararteriene, hvilket vanskeliggjorde vurdering. Det ble derfor utført hjertekateterisering dag fem som ikke viste signifikante stenoser.

Verken de serologiske undersøkelsene eller den lille, metastasesuspekta lesjonen i lever kunne forklare forhøyede nivåer av levertransaminaser, og man konkluderte derfor med immunterapiutløst hepatitt som årsak. Negativ utredning for koronar iskemi gjorde at mistanken om immunterapiutløst myokarditt ble forsterket.

MR cor tatt ti dager etter innleggelse viste forandringer forenelig med myokarditt, med fokal hypokinesi og subepikardiell forsinket kontrastoppladning (figur 1). Pasienten hadde ikke hatt smerter siden dagen etter innleggelse, men verdien av troponin T var gradvis stigende. Prednisolondosen ble derfor økt til 70 mg \times 2 (2 mg/kg) peroralt fra og med dag tolv, etterfulgt av fallende troponin T-verdier. Maksimal verdi av troponin T var 1 237 ng/L (0–14) på dag 13. Pasienten ble utskrevet til hjemmet dag 15, i god form og uten symptomer på hjertesvikt. Det var foruten oppstart av prednisolon og pantoprazol ikke gjort endringer i pasientens medikamenter under oppholdet. Ved poliklinisk kontroll tre dager etter utreise var troponin T fortsatt fallende, ASAT var sunket til ca. to ganger øvre normalområde, mens ALAT var vedvarende forhøyet til 308 U/L (10–45).



Figur 1 MR hjerte i kortakse- og firekammerplan fremstiller forsinket kontrastoppladning subepikardielt (aktuelle område er markert). Omkring 1/3 av veggtykkelsen er affisert, i et område som omfatter store deler av laterale venstre ventrikkel fra midtventrikulært plan og helt ned til apeks.

Myokarditt som bivirkning av kontrollpunktshemmere er en sjelden tilstand, men med høy mortalitetsrate. Insidensen varierer i ulike studier mellom 0,09–1,14 % (10, 11). Det er økt insidens hos pasienter under kombinasjonsbehandling sammenlignet med de som får nivolumab i monoterapi (10). Myokarditt opptrer vanligvis tidlig i behandlingsforløpet. Vanligste debutsymptom er tungpust, men angina pectoris og perifere ødemer kan også forekomme. Tilstanden kan ha et fulminant forløp med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon, hemodynamisk ustabilitet og behov for intensivopphold (12). Ved mistenkt eller påvist myokarditt er det anbefalt å avslutte behandling med kontrollpunktshemmere samt gi høye doser steroider, for eksempel prednisolon 1–2 mg/kg. Dersom dette ikke gir rask bedring bør man øke til doser som ved transplantasjonsavstøtning: metylprednisolon 1 000 mg daglig samt tillegg av enten mykofenolat, infliksimab, antithymocyt globulin eller abatacept (9).

Ved kontroll ved Kreftpoliklinikken ni dager etter utskrivelse var pasienten i nedsatt allmenntilstand. Det var uken i forveien tilkommet svekket kraft i underekstremitetene, tidvis slørete tale samt hengende øyelokk venstre side. Hun ble innlagt ved Kreftklinikken for videre utredning og var ved innleggelse somnolent, hadde vanskelig for å samarbeide ved undersøkelse og hadde snøvlete tale. Vitale parametre var upåfallende med BT på 155/83, puls 70, respirasjonsfrekvens 17 og temp 36,2 °C rektalt. Det var utfordrende for henne å reise seg fra stol, men hun klarte å gå alene med rullator. I høyre aksille var det tilkommet flere hudmetastaser. Det var normale funn over hjerte, lunger og abdomen. Blodprøver viste natrium 133 mmol/L (137–145), kalium 3,3 mmol/L (3,5–4,4), leukocytter $18,1 \times 10^9/L$ (4,1–9,8), nøytrofile granulocytter $16,92 \times 10^9/L$ (1,8–6,9), fritt thyroksin 28,0 pmol/L (13,5–21,2), ACTH < 1,1 pmol/L (1,1–10,2), ALAT 248 U/L (10–45), ASAT 62 U/L (15–35), resterende prøvesvar var innenfor referansegrensene. Ved nevrologisk tilsyn innleggelsesdagen fant man moderat dysartri, mulig ptose bilateralt, proksimal parese i begge hofter samt svekkede reflekser i underekstremiteter. Plantarrefleks var nedadvendt og hun hadde normal sensibilitet. Man

fant ikke sikker forverring av utfall ved trettbarhetstesting.

Pasienten ble innlagt med progredierende neurologiske utfall under behandling med høydose steroider. Man mistenkte primært at dette var forårsaket av cerebrovaskulær sykdom, immunterapiutløst neurologisk sykdom eller paraneoplasia. Høye verdier av leukocytter og nøytrofile granulocytter samt lav verdi av ACTH ble tolket å være forårsaket av høye doser prednisolon.

Nevrografi og EMG utført to dager etter innleggelse viste funn forenlige med akutt sensorimotorisk aksonal polynevropati. Det ble ikke påvist tegn til Eaton-Lamberts syndrom, myastenia gravis eller demyeliniserende Guillian Barrés syndrom (GBS), men aksonal GBS kunne ikke utelukkes. CT collum/toraks/abdomen/bekken viste økende tumor i aksille samt metastaser supra- og infraklavikulært høyre side, men ingen nyttilkomne lesjoner. Det var tilkommet bilaterale lungeembolier fra andre deling av lungearteriene og det ble startet antitrombotisk behandling i form av enoksaparin i dose 1 mg/kg \times 2. MR caput dagen etter innleggelse viste ikke aktuell patologi.

Funn ved nevrofysiologiske undersøkelser, negativ MR caput samt tidsmessig relasjon til behandlingen med kontrollpunktshemmer, gjorde immunterapiutløst neurologisk sykdom til mest sannsynlige diagnose. Mellom 1 og 4 % av pasienter behandlet med PD-1-hemmere får neurologiske bivirkninger, hvor de vanligste er myastenia gravis, immunmedierte myopater og GBS (13). Anbefalt behandling er høydose steroider, selv om de ikke-immunterapiutløste tilsvarende tilfellene normalt ikke er steroidresponsive (for eksempel GBS). Man bør i tillegg vurdere behandling med intravenøse immunoglobuliner eller plasmaferese (9).

Pasienten ble diskutert med kolleger ved Radiumhospitalet og det ble to dager etter innleggelse besluttet å starte mykofenolatmofetil 1 g \times 2 peroralt samt trappe steroidbehandlingen ned til prednisolon 60 mg \times 2. Grunnet høydosert, langvarig steroidbruk valgte man oppstart av trimetoprim-sulfametoksazol som profylakse mot pneumocystis jirovecii-infeksjon. Seks dager etter innleggelse klarte pasienten ikke lenger å stå på beina og måtte ha hjelp til forflytning. Behandlingen med mykofenolatmofetil og prednisolon ble kontinuert uendret da man ønsket å avvente effekten av dette regimet. Det ble utført MR totalcolumna, som utelukket skjelettmetastaser med medullakompresjon som årsak til forverringen. Ni dager etter innleggelse tilkom økende svakhet i høyre overekstremitet og pasienten var ikke lenger i stand til å heve armen. Ved spinalpunksjon samme dag ble det funnet lett forhøyet totalprotein på 0,56 g/L (0,15–0,50), normalt celledtall og glukosenivå. Cytologisk undersøkelse viste ingen maligne celler. PCR-undersøkelser for herpes simplex virus 1 + 2, varicella zoster virus og enterovirus var negative, og det tilkom ikke bakterievekst.

Ti dager etter innleggelse ble pasienten tiltagende allment redusert og fikk smerter i høyre overekstremitet. EKG viste sinusrytme med frekvens 68 samt nyttilkommet negativ T i avledning I, aVL og V₃–V₆, avflatet T i V₂. Troponin T var steget til 342 ng/L (0–14), NT-pro-BNP var kraftig forhøyet til 2401 ng/L (0–738). I ny konferanse med leger ved Radiumhospitalet ble det anbefalt intravenøs behandling med immunoglobuliner. Utover dagen ble pasienten hypotensiv og fikk apnéperioder. Orienterende transtorakal ekkokardiografi viste grensehypertrof venstre ventrikkle med moderat redusert systolisk funksjon samt hypo- til akinesi i apeks, deler av lateralvegg og nedre vegg. EF ble anslått til 30–40 %. Da pasienten ble tiltagende dårlig, ble det besluttet å ikke gi intravenøse immunoglobuliner. Pasienten døde rolig neste natt. På grunn av det atypiske sykdomsforløpet var det ønskelig med obduksjon. Etter ønske fra pasientens pårørende ble obduksjon likevel ikke gjennomført.

Diskusjon

Kontrollpunktshemmere brukes i stadig økende grad ved kreftsykdommer. De har en annen virkemåte og dermed også bivirkningsprofil enn tradisjonell kreftbehandling. Bivirkningene er mindre forutsigbare, både når det gjelder hvordan de arter seg og når de

opptrer. Hos pasienter som behandles med kontrollpunktshemmere er det viktig å vurdere immunterapirelaterte bivirkninger som differensialdiagnose ved uavklarte tilstander. Bivirkningshåndteringen må skreddersys etter type bivirkning og alvorlighetsgrad. Generelt gjelder at man ved alvorlige eller livstruende bivirkninger bør innlegge pasientene i sykehus og starte raskt med høye doser steroider. Ved manglende respons på høydose steroider etter to døgn bør dosen økes og/eller annen immunosuppressiv behandling gis i tillegg. Det er viktig å behandle tilstrekkelig lenge og med langsom nedtrapping. Håndteringen krever ofte tverrfaglig tilnærming og behandlingsvalg bør diskuteres med relevante spesialister. Pasientene bør ved de aller fleste tilfeller av alvorlige/livstruende bivirkninger seponere behandlingen med kontrollpunktshemmer for godt.

Pasienten i vår kasuistikk opplevde et dramatisk sykdomsforløp med fatalt utfall etter behandling med en dose nivolumab. Tilstandene hun utviklet (hepatitt, myokarditt og polyneuropati) er beskrevet som bivirkninger av nivolumab, dog alle som sjeldent forekommende. Hennes underliggende kreftsykdom kan tenkes å ha bidratt til det fulminante forløpet, men dette ansees mindre sannsynlig ettersom det underveis ikke var bekreftet annen fjernspredning enn en liten metastase i lever.

Håndteringen av pasienten var utfordrende på grunn av begrenset erfaring med så vel diagnostikk som behandling av de alvorlige bivirkningene. Sett i ettertid kunne man forsøkt behandling med intravenøse immunoglobuliner eller plasmaferese ved et tidligere tidspunkt. Det er vanskelig å vurdere om utfallet hos denne pasienten da kunne blitt annerledes.

LITTERATUR:

1. Robert C, Long GV, Brady B et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3937–46. [PubMed][CrossRef]
2. Robert C, Ribas A, Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1239–51. [PubMed][CrossRef]
3. Hamid O, Robert C, Daud A et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019; 30: 582–8. [PubMed][CrossRef]
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1535–46. [PubMed][CrossRef]
5. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm Lest 7.2.2021.
6. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl_4): iv119–42. [PubMed][CrossRef]
7. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320–30. [PubMed][CrossRef]
8. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 785–92. [PubMed][CrossRef]
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–68. [PubMed][CrossRef]
10. Johnson DB, Balko JM, Compton ML et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749–55. [PubMed][CrossRef]
11. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1755–64. [PubMed][CrossRef]
12. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol*

Heart Vasc 2019; 25: 100420. [PubMed][CrossRef]

13. Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular complications of programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18: 63. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 18. august 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0982

Mottatt 30.11.2020, første revisjon innsendt 22.2.2021, godkjent 28.4.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no