

Kasuistik

Wiederkehrender Aszites bei Blasenkrebs-Patientin als Pseudoprogression unter Anti-PD-1-Immuntherapie

Fallbeschreibung

Bei einer 61-jährigen Frau, die sich aufgrund Hämaturie der Zystoskopie unterzog, wurde ein großer Tumor in der posterolateralen Blasenwand entdeckt. Er erwies sich anhand der Biopsie als schlecht differenziertes muskelinvasives Urothelkarzinom.

Die Patientin erhielt als neoadjuvanten Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin nur zwei Zyklen, da sich eine schwere Neutropenie entwickelte. Sie entschloss sich dann zu neunwöchiger externer Bestrahlung ohne gleichzeitige Chemotherapie. Das PET-CT zeigte gutes Ansprechen ohne verbliebenem Blasen-Tumor oder Lymphadenopathie. Sechs Monate später wurde bei der Zystoskopie ein Residualtumor registriert.

Ihr Behandlungskonzept sah Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen vor. Vor dem Beginn der Immuntherapie ließ sich in CT-Scans bei der Patientin kein wesentlicher Aszites erkennen. Nach drei Wochen Anti-PD-1-Therapie traten abdominales Unbehagen und frühes Sättigungsgefühl auf. Die klinische Untersuchung ergab einen großvolumigen Aszites. Bei diagnostischer und palliativer Parazentese wurden 4.500 ml Aszites drainiert. Das Unbehagen besserte sich deutlich. Der Aszites wurde als Grad-2-Toxizität eingestuft und zu dem Zeitpunkt nicht mit der Medikation in Verbindung gebracht.

In der Zytologie wurden keine malignen Zellen in der Flüssigkeit entdeckt. Es zeigten sich nur reaktive Zellveränderungen und entzündliche Prozesse. Die Patientin hatte niemals Fieber oder Leukozytose.

Nach drei Therapiezyklen zeigte ihr CT-Scan ein partielles Ansprechen nach RECIST 1.1 mit 49%-iger Verkleinerung ihrer Zielläsionen.

Angesichts der Vielzahl Lymphozyten in der Peritonealflüssigkeit, erfolgte eine weitere Charakterisierung mit einem Fluss-Sortierer (FACS). Dabei zeigte es sich, dass die CD8⁺-T-Lymphozyten 53% an CD45⁺/CD3⁺-Zellen enthielten. Die Mehrheit der CD8⁺-T-Lymphozyten waren PD-1-positiv (78%). Klasse-II-MHC und CD40-Ligand (CD154) waren auf 43% bzw. 20% der CD8⁺-T-Lymphozyten exprimiert. Das lässt auf eine hohe Zahl Antigen-erfahrener, aktivierter T-Zellen schließen. FoxP3⁺/CD25⁺-Tregs machten 17% der CD45⁺/CD3⁺/CD4⁺-Zellen aus.

Mit einem Multiplex-Zytokin-Assay wurde die Flüssigkeit auf Zytokine analysiert. Die beträchtlich erhöhten Faktoren waren IL-6 und IL-15. Ihre Werte lagen dreifach über denen der mononukleären Zellen in peripheren Blutproben von gesunden Kontrollprobanden.

Letztendlich verschlimmerten sich die Symptome und die Patientin wurde aufgrund von Strahlenproktitis und einer hinzugekommenen Pneumonie hospitalisiert. Angesichts der Komorbiditäten verschlechterte sich ihre Lebensqualität trotz des in der Bildgebung nachweisbaren Ansprechens der Anti-PD-1-Therapie. Die Patientin entschloss sich zum Abbruch aller Therapien und wurde in einem Hospiz aufgenommen.

Diskussion

Normalerweise ist die wiederkehrende Anreicherung von Aszites im

Rahmen einer Peritonealkarzinomatose am ehesten auf Krankheitsprogression zurückzuführen. Der aktuelle Fall ist insofern ungewöhnlich, als Tumorschwund eintrat und bei wiederholter Aszitespunktion keine malignen Zellen in der Peritonealflüssigkeit gefunden werden konnten. Der zeitliche Verlauf bei der Entwicklung von Aszites entsprach dem bei der Pseudoprogression, die klassischerweise auf bildgebendem Verfahren beruht. Zudem zeigten sich Ähnlichkeiten mit unlängst berichteten ungewöhnlichen Toxizitäten einer Immun-Checkpoint-Therapie mit wiederholten Pleuraergüssen und Herzbeutel-tamponade.

Ferner ergab die Analyse der Peritonealflüssigkeit hohe Spiegel der proinflammatorischen Zytokine. Dabei hat IL-6 im Kontext verschiedene Funktionen. Es fördert bekanntermaßen die Antitumor-Immunität durch Rekrutierung und Stimulation der T-Zellen. Zudem ist IL-15 ein Zytokin, das gleichermaßen die Proliferation und Aktivierung Antigen-spezifischer CD8⁺-T-Lymphozyten stimuliert. Seine Verwendbarkeit als Therapeutikum wird aktuell geprüft.

Zusammengefasst lassen die Befunde erkennen, dass die Entwicklung des Aszites bei der Patientin nicht wie normalerweise vermutet auf der Verschlimmerung einer Peritonealkarzinomatose beruhte, sondern einer ausgedehnten Antitumor-Immunantwort im Gefolge der Anti-PD-1-Therapie geschuldet war.

Red. ◀

Bei Krebspatienten die mit Immuntherapie behandelt werden, kann sich wiederholter Aszites aufgrund raschen Einstroms aktivierter T-Lymphozyten in das Peritoneum als Pseudoprogression manifestieren. Aszites kann jedoch auch durch Krankheitsprogression verursacht sein, so dass eine klinische Unterscheidung der möglichen Szenarien bedeutsam ist, um über die Fortführung der Therapie in geeigneter Weise entscheiden zu können. Hierbei kann die umfassende Analyse der Flüssigkeit zusätzliche Hinweise liefern.

Zellauszählungen mit Hinweis auf Lymphozyte-Anreicherung im Zusammenhang mit dem Fehlen maligner Zellen bei wiederholter Aszitespunktion kann darauf hindeuten, dass eine Antitumor-Immunreaktion wahrscheinlicher ist als Krankheitsprogression.

Sweis RF, Zha Y, Pass L, et al. 2018. Pseudoprogression manifesting as recurrent ascites with anti-PD-1 immunotherapy in urothelial bladder cancer. *J Immunother Cancer* 6:24.