



KANSER İMMUNOTERAPİSİ ALTINDA GELİŞEN İNFLAMATUAR ARTRİT OLGUSU

DR. ZEYNEP DÜNDAR ÖK

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ROMATOLOJİ
BD

Vaka

23 Yaşında Erkek

Denizlide yaşıyor / Öğrenci

Başvuru Şikayeti: Sol diz ve sağ ayak bileğinde şişlik, hareket kısıtlılığı

Öykü

- Refrakter Hogkin Lenfoma nedeni Hematoloji bölümünde takip ve tedavi edilen hasta
- Nivolumab (anti-PD-1) tedavisinin altında iken (5.ay)
- Önce sol dizinde sonrasında sağ ayak bileğinde başlayan sabahları yaklaşık 1,5-2 saat süren tutuklukla birlikte seyreden ağrı ve şişlik yakınmaları başlamış



Romatoloji polikliniğine yönlendirilmiş

Öykü

- Mayıs 2018 servikal lenf nodu biyopsi Noduler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma
- 6 kür ABVD (adriablastin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) kemoterapisi sonrası Otolog kemik iliği transplantasyonu (01.04.2019)
- Periferik lenfadenopati gelişmesi üzerine tekrar axillar lap bx..
- Progresyon üzerine → Allojenik Kemik iliği Transplantasyonu 03.03.20 (Fullmatch donör)
- AKIT sonra çekilen kontrol Pet –CT: progresyon --- Nivolumab (Eylül 2020)

Öykü

- Nivolumab 200 mg 1 ve 15.gün/ay olacak şekilde başlanmış
- Nivolumab 3.ayda hastanın karaciğer(KC) fonksiyon testlerinde yükseklik olması üzerine → KC ultrasonografisi(USG)
- KC parankimi hafif heterojen ekojenitede izlenmiş olup ve milimetrik boyutlu diffüz hipoekoik nodüler görünümüler
 - hastalık progresyonu?
 - Graft Versus Host Disease?
 - Nivolumaba bağlı otoimmün hepatit?

Hastanın KC biyosisi: Otoimmün hepatit olarak değerlendirilmiş

Öykü

Hastaya 3 gün 250 mg metilprednizolon

100 mg metilprednizolon/gün ile devam edilmiş..

Hastanın KCFT değerlerinde gerileme izlenirken nivolumab tedavisine devam edilmiş

Nivolumab tedavisinin 5. ayında ve otoimmün hepatit nedeni ile 3 haftadır 100 mg steroid /gün alan hastanın sol diz ve sağ ayak bileğinde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı gelişmiş

Özgeçmiş : Noduler Sklerozan Tip Hodgkin Lenfoma

Soygeçmiş : Özellik yok

Sigara –Alkol kullanımı yok

Kullandığı ilaçlar: 1 ve 15.günlerde olacak sekide 200 mg nivolumab /5 ay

100 mg/gün metilprednizolon /3 hafta

pantoprazol 40mg/gün

Fizik Muayne (Romatoloji polikliniğe ilk başvuru-şubat 2021)

Genel durum iyi, bilinç acık

TA Sağ kol:130/80 mmhg, Sol kol: 135/80 mmhg

S1-S2 ritmik, ek ses yok üfürüm yok

Akciğer sesleri olaĐan

Batın muayenesi: defans yok rebound yok traube açık

Ele gelen lenfadenopati yok

Sol diz ve sağ ayak bileğinde ısı artısı ve şişlik ile uyumlu artrit mevcut

Laboratuvar (Romatoloji polikliniğe ilk başvuru-şubat 2021)

Hemogram

- WBC:14280 HB:13 g/dl PLT:213000 mm³

Sedimentasyon:28mm/sa

CRP:24 mg/L LDH: 145U/L (135-225)

AST:15 IU/L ALT: 11 IU/L

Laboratuvar (Romatoloji polikliniğe ilk başvuru-Şubat 2021)

Romatoid Faktör: negatif

Anti-CCP: Negatif

Anti Nükleer Antikor: negatif

HLA-B 27 : Negatif

Brucella Coombs Ag: negatif

Anti EBV IGG/IGM: Negatif

Parvovirus b19 IGG/IGM: Negatif

Anti Cmv IGG/IGM: Negatif

ANTI Hbsag: 570 IU (pozitif)

HbsAg: negatif

Görüntüleme

Sol diz USG'de: suprapatellar bursada sıvı birikimi,m.popliteus tendon kılıfında ödem

Sol ayak bileği USG'de tibiotalar eklem aralığında sıvı,peroneal tendonlar etrafında tenosinovit ile uyumlu sıvı birikimi

Vaka

Mevcut bulgularla hastada immünoterapiye bağlı inflamatuvar artrit düşünöldü

Sağ ayak bileği ve sol dizine intraartiköler enjeksiyon

Steroide bağlı kas güçsüzlüğü başlayan hastanın steroid dozu 64 mg/gün + NSAID

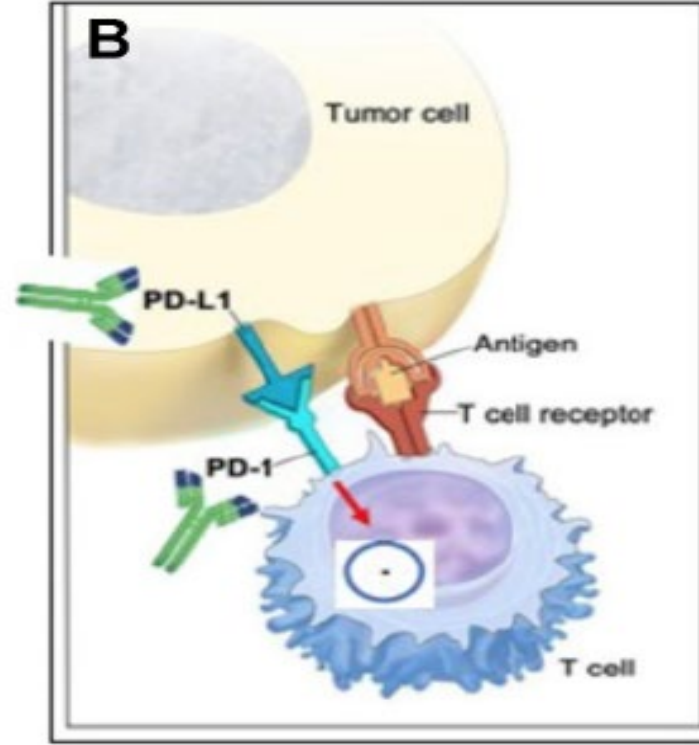
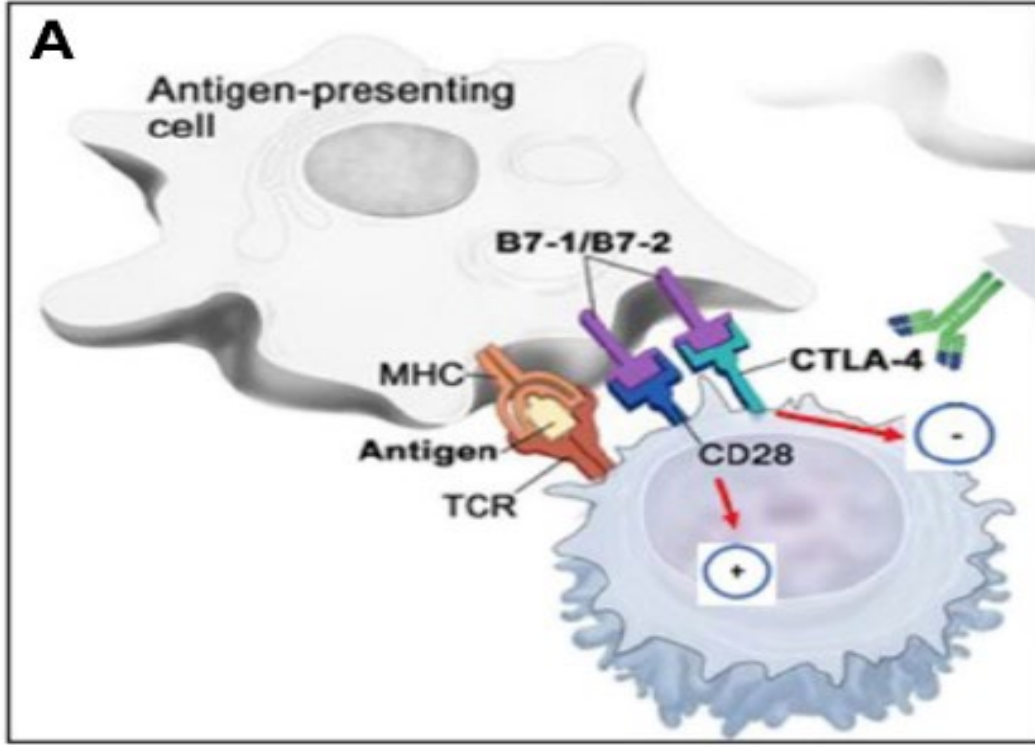
Hastanın takiplerinde artrit tablosu geriledi şikayetleri azaldı..

Ancak yan etki nedeni ile hasta nivolumab tedavisine devam etmek istemedi

İdame tedavide brentuximab (antiCD-30)+bendamustin rejimi ile devam edilmektedir...

Immun Checkpoint İnhibitörleri

- İmmün checkpoint inhibitörleri (İCi) son dönemde başta metastatik melanom ve küçük hücre dışı akciğer kanserleri olmak üzere kanser tedavisinde başarı ile kullanılan ilaçlardır.
- Bu ilaçlar direkt tümör hücrelerini öldürmek yerine T lenfositlerin tümöre cevabını engelleyen düzenleyici yolları inhibe ederler. Böylece tümör sitotoksik T hücrelerinin hedefi haline gelmektedir.



T hücresi aktivasyonunu down-regüle eden, otoaktiviteyi önleyen ve “kendi” dokularını hasardan koruyan immün kontrol noktalarını, CTLA-4 ve PD-1/PD-L1'i bloke ederek işlev gören monoklonal antikordır.

Tümör hücreleri, tespitten kaçınmak ve çoğalmak için bu T-hücresi tolerans mekanizmalarından yararlanır.

Immün kontrol noktası inhibitörü tedavisi (ICI), T hücrelerinin etkili antitümör tepkisi oluşturabilmesi için inhibitör sinyal moleküllerini bloke eder.

Food and Drug Administration–approved indications for immune checkpoint inhibitors

	Brand Name	Target	Food and Drug Administration Approval Year	Cancers Approved for Drug Use
Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	2011	Melanoma, renal cell carcinoma, colorectal cancer
Nivolumab	Opdivo	PD-1	2014	Melanoma, non–small cell lung cancer, small cell lung cancer, renal cell carcinoma, Hodgkin lymphoma, head and neck squamous cell cancer, urothelial carcinoma, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, esophageal cancer
Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	2014	Melanoma, non–small cell lung cancer, small cell lung cancer, renal cell carcinoma, Hodgkin lymphoma, large B-cell lymphoma, gastric cancer, esophageal cancer, cervical cancer, Merkel cell carcinoma, head and neck squamous cell cancer, urothelial carcinoma, bladder cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, advanced MSI-H/dMMR
Cemiplimab	Libtayo	PD-1	2018	Cutaneous squamous cell carcinoma
Avelumab	Bavencio	PD-L1	2017	Merkel cell carcinoma, urothelial carcinoma, renal cell carcinoma
Atezolizumab	Tecentriq	PD-L1	2016	Urothelial carcinoma, non–small -cell lung cancer, small cell lung cancer, bladder cancer, breast cancer, hepatocellular carcinoma
Durvalumab	Imfinzi	PL-LI	2017	Urothelial carcinoma, non–small lung cancer, small cell lung cancer

Immun Checkpoint İnhibitörleri

ICI'ler bazı kanserleri etkili bir şekilde tedavi edebilseler de, ICI'nin neden olduğu T hücresi aktivasyonu, *bağışıklıkla ilgili yan etkiler (irAE'ler)* olarak adlandırılan otoimmün yan etkilere yol açabilir

IrAE'ler hastaların %80-90'ında meydana gelir ve cilt, gastrointestinal (GI) sistem, akciğerler, endokrin organlar ve kalp dahil olmak üzere vücuttaki çoklu organ sistemlerini etkileyebilir.

Hastaların yaklaşık %5'inde inflamatuvar artrit gibi romatizmal komplikasyonlar gelişir.

doi: 10.1097/RHU.0000000000001370.

Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series

Nilasha Ghosh, Michael D Tiongson¹, Carolyn Stewart², Karmela K Chan, Bridget Jivanelli³,
Laura Cappelli⁴, Anne R Bass

- PubMed, Embase ve Cochrane veritabanları, ICI tedavisine ikincil kas-iskelet sistemi immün bağlantılı advers olay raporları için tarandı
- 372 hastayı kapsayan 67 makale

Variable (No. Cases Reporting)	Proportion % (95% CI)		Proportion % (95% CI)
Mean age (SD), y (n = 234)	63 ± 11		
Male (n = 291)	61 (55–66)		
Cancer types (n = 322)			
Melanoma	57 (51–62)	Joint involvement (n = 372)	
NSCLC	22 (18–27)	Polyarthritis	49 (44–54)
Renal cell carcinoma	7 (5–10)	Oligoarthritis	17 (14–21)
Head and neck	2 (1–4)	Monoarthritis	3 (2–6)
Hodgkin lymphoma	2 (1–4)	Arthralgia	10 (7–13)
Merkel cell carcinoma	1 (0–3)	PMR [‡]	21 (17–25)
Other	9 (7–13)	Arthritis joint pattern (n = 181)	
Cancer treatment (n = 372)		Rheumatoid arthritis	65 (58–72)
Anti-PD-1/anti-PD-L1	78 (73–82)	Large joint	22 (17–29)
Anti-CTLA-4	5 (4–8)	PsA/spondyloarthritis	13 (9–18)
Combination	17 (13–21)	Serologies	
Combination then anti-PD-1/anti-PD-L1	10	RF (n = 251)	9 (6–13)
Combination then anti-CTLA-4	1	CCP (n = 248)	8 (5–12)
		RF and/or CCP (n = 270)	9 (6–13)
		ANA ≥1:40 (n = 193)	30 (24–36)

Systemic steroid usage (any) (n = 353)	74 (69-79)		
Steroid dose (n = 162)			
≥20 mg prednisone	45 (37-52)		
<20 mg prednisone	54 (47-62)	—	Arthritis outcomes (n = 260)
“Pulse” methylprednisolone	1 (0-4)		Ongoing and uncontrolled
Additional arthritis treatment (n = 350) [‡]			Improving with treatment
None	55 (50-61)		Controlled with treatment
NSAIDs	20 (16-24)		Recovered off treatment
DMARDs	31 (27-36)		Recovered but with lasting damage
Methotrexate	12 (9-16)		Cancer status at last follow-up (n = 209)
Hydroxychloroquine	11 (8-15)		Complete response
Sulfasalazine	5 (3-8)		Partial response
TNF inhibitor	5 (3-8)		Stable
IL-6R inhibitor	3 (2-6)		Progression
			Other irAE, any grade (n = 248)
			ICI continuation/discontinuation (n = 286) [§]
			Continued
			Transiently held, then rechallenged
			Permanently discontinued, any reason

-
- Bu derlemede, ICI tedavisi sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar artrit fenotiplerini tanımlamayı amaçlandı
 - Bildirilen vakaların %49'unun, genellikle "RA benzeri", %17'si oligoartrit ve %21'i PMR benzeri olarak tanımlanan poliartrit olduğunu gösterilmiş
 - %74 kortikosteroid gerektiriyordu ve %45'i ek ilaç gerektiriyordu.
 - %63 artrit kontrolü sağladı ve %32'si nihayetinde antiromatizmal tedavileri bırakabildi

Observational Study > Ann Rheum Dis. 2020 Mar;79(3):332-338.

doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109. Epub 2019 Sep 20.

Immune checkpoint inhibitor–induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation

Tawnie J Braaten¹, Julie R Brahmer², Patrick M Forde², Dung Le², Evan J Lipson², Jarushka Naidoo², Megan Schollenberger², Lei Zheng², Clifton O Bingham¹, Ami A Shah^{# 1}, Laura C Cappelli^{# 3}

- ICI ile ilişkili IA gelişen uzun vadeli sonuçlarını araştırmak, ICI kesilmesinden sonra IA kalıcılığı ile ilişkili faktörleri,immunsupresyonlara olan ihtiyaç ve ilaçların altta yatan malignite ile üzerine etkisi amaçlanmış
- ICI'lerle ilişkili IA için sevk edilen hastaların prospektif bir gözlemsel çalışması
- Haziran 2015'ten Aralık 2018'e kadar 60 hasta

Baseline demographics

Values, n=60

Demographics

Female sex, (%)	32 (53.3)
Age (years)	58.5 (52, 68)
BMI (kg/m ²)	26.6 (22.6, 32.6)
Race, (%)	White: 54 (90) Black: 2 (3.3) Asian: 2 (3.3) White/Asian: 1 (1.7) White/Pacific Islander: 1 (1.7)
Ethnicity, (%)	Non-Hispanic: 60 (100)
Personal history of autoimmune disease, (%)	Psoriasis: 1 (1.7) Hypothyroidism: 1 (1.7)
Family history of autoimmune disease, (%)	Crohn's disease: 2 (3.3) Rheumatoid arthritis: 2 (3.3) Ankylosing spondylitis and Crohn's disease: 1 (1.7) Juvenile idiopathic arthritis: 1 (1.7) Polymyalgia rheumatica: 1 (1.7)

Total ICI duration (months)

7 (2, 13)

Follow-up from ICI cessation (months)

9 (5, 20.5)

Tumour type, (%)[†]

Melanoma: 21 (35)

NSCLC: 14 (23.3)

Other: 11 (18.3)

Gastrointestinal: 7 (11.7)

Genitourinary: 4 (6.7)

Gynaecologic: 3 (5)

Immunotherapy, (%)

Combination: 18/60 (30)

Monotherapy: 42/60 (70)

Baseline tumour response, (%)

CR: 14 (23.3)

PR: 10 (16.7)

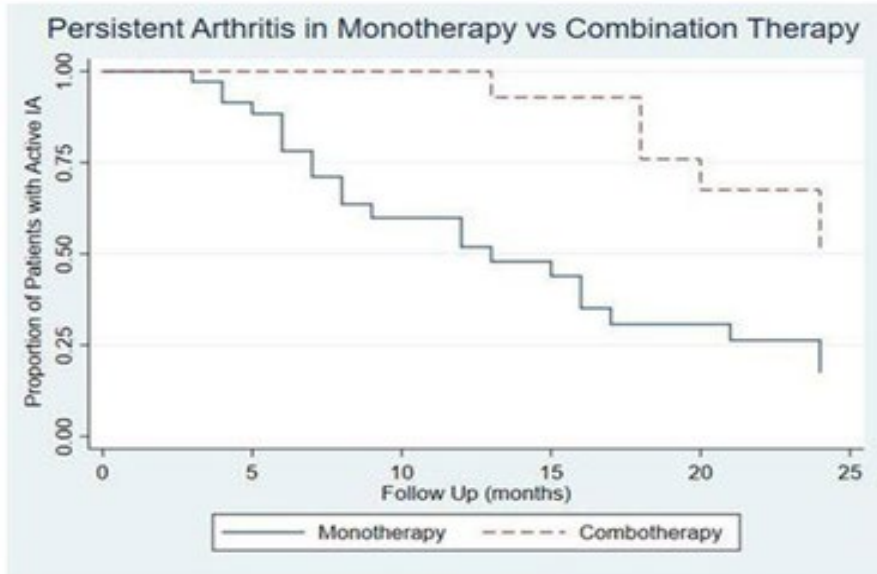
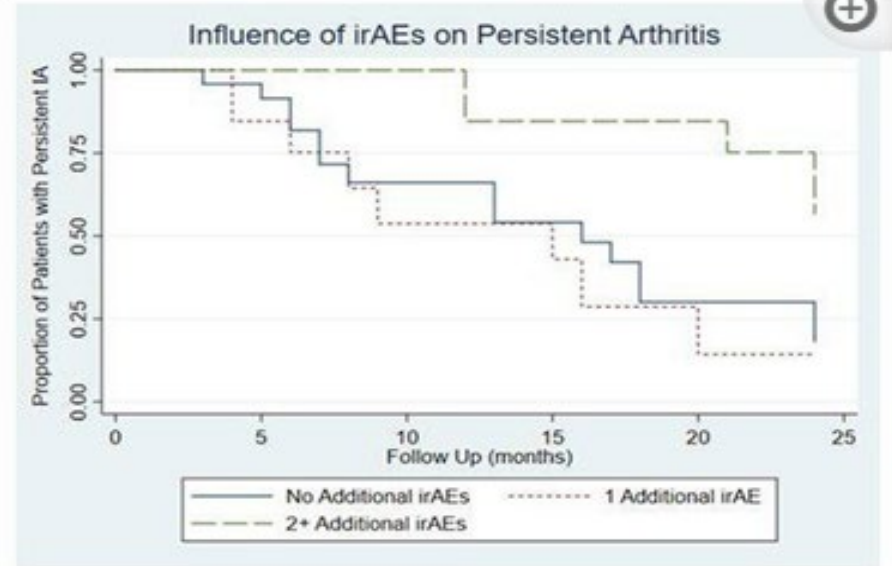
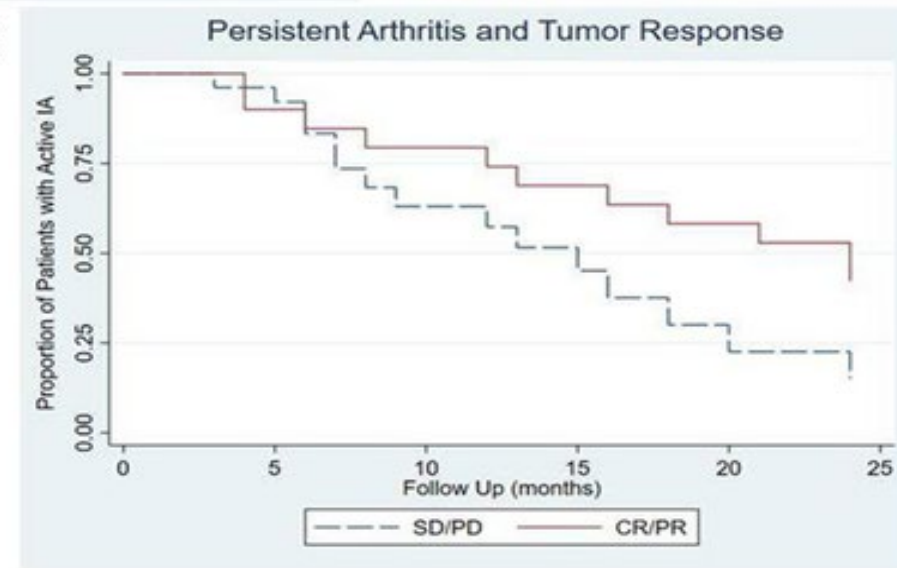
NED: 4 (6.7)

SD: 17 (28.3)

PD: 15 (25.0)

Baseline features of inflammatory arthritis (IA) and other irAEs

	Values*, n=60	Range/titers		
Laboratories				
RF Positive, n=56, (%)	1 (1.8)	0-152		
CCP Positive, n=55, (%)	3 (5.5)		Baseline arthritis medications, (%)	Infliximab (for colitis), MTX, and steroid:1 (1.7)
ANA positive, n=56, (%)	8 (14.3)			HCQ: 1 (1.7)
				Steroid alone: 18/60 (30)
				Baseline NSAIDs: 18/60 (30)
			Baseline prednisone equivalent dose (mg)	10 (5, 50)
			Other irAEs, (%)	30 (50.0)
ESR, n=53	29 (9, 53)		Specific irAEs, n=30, (%)	Rash: 10 (33.3)
CRP (mg/dL), n=55	1.3 (0.2, 5.4)			Colitis: 10 (33.3)
Examination, (%)				Thyroid: 8 (26.7)
Dactylitis	2 (3.3)			Sicca: 7 (23.3)
Enthesitis	3 (5.0)			Pneumonitis: 6 (20)‡
SJC ³³	6 (3, 11)			Hepatitis: 4 (13.3)
TJC ³³	2 (1, 4.5)			Hypophysitis: 4 (13.3)
				Vitiligo: 3 (10)
				Pancreatitis: 1 (3.3)
				Sinusitis: 1 (3.3)
				Osteitis: 1 (3.3)
				Arrhythmia with reduced EF: 1 (3.3)

A**B****C**

Univariate analysis: IA treatment and follow-up tumour response (TR)

Medication exposure	# of patients	Worse TR*	OR	95% CI	P value
Systemic steroid alone	20	6	2.54	0.69 to 9.32	0.16
csDMARD	19	2	0.34	0.07 to 1.74	0.20
bDMARD	11	2	0.82	0.15 to 4.43	0.82
Any DMARD	24	4	0.65	0.17 to 2.47	0.53
NSAIDS alone	7	1	0.61	0.07 to 5.58	0.66

Artriti tedavi etmek için hastaların %75'inde immünomodülatör tedavi gerekiyordu. 48 hasta (%80) sistemik ve/veya eklem içi steroidlerle tedavi edildi. 19 hastada csDMARD kullanıldı ve 11 hastada bDMARDs gerekiyordu. DMARD tedavisi sırasında progresyon gösteren hastalardan biri HCQ, biri MTX ve ikisi adalimumab (biri 2 ay, diğeri 6 ay) kullanılmaktaydı. Adalimumab, kanser ilerlemesi kaydedildiğinde her iki bireyde de durduruldu.

-
- [Sonuc olarak ICI ile indüklenen IA, immünomodülatör tedavi için romatoloji tarafından tedavi gerektiren uzun süreli bir hastalık haline gelebilir.

- Tümör yanıtı immünoyapıdan etkilenmiş gibi görünmedi

Bu çalışmada immünomodülatör tedavi kullanımının kanser sonuçlarını etkilediği gösterilmemiştir.

Sonuç olarak;

- IrAE'ler, romatologların yakın gelecekte karşılaşacakları yeni bir multisistem inflamatuvar bozukluk grubunu temsil eder.
- Kronik semptomlar geliştirme riskine dayalı olarak ICI kaynaklı IA hastalarını tedavi etmek için en iyi klinik uygulamalar da belirlenmelidir
- Ancak řu anda, sınırlı prospektif veri vardır
- Genel olarak, daha büyük boylamsal kohortlar üzerinde devam eden klinik araştırmalar, ICI kaynaklı IA'lı hastalar için patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasına ve en iyi klinik yaklaşımın belirlenmesine olanak sağlayacaktır.

TESEKKÜRLER...

