

# REVMATOLOŠKI NEŽELENI UČINKI OB ZDRAVLJENJU RAKA Z IMUNOTERAPIJO

Jaka Ostrovršnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Imunski sistem je eden od najkompleksnejših in neverjetno zanimivih procesov v našem telesu. Že dolgo je znano, da je njegova naloga veliko več kot samo obramba pred okužbami. V zapletenih procesih se imunske celice poleg prepoznave tujih in lastnih antigenov učijo tudi prepoznave celic, ki imajo potencial maligne transformacije in jih tako še pravočasno odstranijo. Začetki raziskav za izrabo imunskega sistema pri zdravljenju raka oziroma imunoterapijo segajo na konec 20. stoletja. Eden od glavnih mehanizmov izoginitve rakavih celic imunskemu sistemu je zvišanje imunske tolerance v lokalnem okolju, zaradi česar jih imunske celice ne prepoznajo in posledično ne odstranijo. Plod dolgoletnih raziskav je bolnikom omogočil sodobno zdravljenje z zdravili (ang. checkpoint inhibitors), ki znižajo stopnjo imunske tolerance, kar omogoča prepoznavo rakavih celic in njihovo odstranitev. Podroben opis mehanizmov je predstavljen v drugem prispevku zbornika.

Logična posledica znižanja imunske tolerance je poleg aktivacije imunskega sistema pri prepoznavi rakavih celic tudi prepoznavo lastnih antigenov (avtoantigenov) na zdravih celicah. Eden od pogostejših neželenih učinkov imunoterapije je tako širok spekter avtoimunskih bolezni, ki lahko prizadenejo kateri koli organ (2). Mogoč je razvoj tako življenje ogrožajočega pnevmonitisa in kolitisa kot tudi prizadetost ščitnice, hipofizitisa in vitiligo. Pogostnost neželenih učinkov se razlikuje med posameznimi zdravili. Med revmatološkimi neželenimi učinki so najpogostejši artritis, sindrom suhih sluznic (sicca sindrom), revmatična polimialgija in redkeje vnetna miopatija, vaskulitisi in sistemski eritematozni lupus.

## ARTRITIS

Bolečine v sklepih so se v registracijskih kliničnih raziskavah pojavljale v 1–43 odstotkih primerov, natančnih podatkov o pogostnosti artritisa v registracijskih raziskavah ni na voljo. Pretekli podatki kažejo na dejstvo, da sistem razvrščanja neželenih učinkov v onkoloških kliničnih raziskavah lahko podceni mišičnoskeletne neželene učinke. V zadnjem obdobju je bilo objavljenih nekaj opazovalnih raziskav, pri katerih se je artritis pri bolnikih, zdravljenih z imunoterapijo, pojavil v enem do treh odstotkih primerov.

Artritis klinično običajno poteka po tipu revmatoidnega artritisa (RA; simetrični artritis malih sklepov rok) ali psoriatičnega artritisa (PsA; entezitis, daktilitis, oligoartritis in nesimetrični poliartritis s prizadetostjo večjih sklepov), pri čemer je možna tudi zunajsklepna prizadetost (konjunktivitis, kolitis). Artritis ima redko blag potek, ki bi bil odziven zgolj na nesteroidna



protivnetna zdravila (NSAID). Lahko je eroziven, pogosto pa ima hud potek in za zdravljenje so potrebni višji odmerki glukokortikoidov, kot bi to pričakovali pri klasičnem RA ali PSA. Artritis ob zdravljenju z imunoterapijo ločimo od običajnih kroničnih artritsov tudi po tem, da so značilni imunoserološki kazalniki (RF, ACPA, HLA B27) običajno odsotni.

## REVMATIČNA POLIMIALGIJA

Bolečine v mišicah so se v registracijskih kliničnih raziskavah pojavljale v 2–21 odstotkih primerov. Pojav revmatične polimialgije (RPM) z značilno klinično sliko je opisan tudi v eni od opazovalnih raziskav, kjer so RPM potrdili v dveh odstotkih primerov. V omenjeni kohorti se gigantocelični arteritis, ki se sicer v splošni populaciji pogosto pojavi skupaj z RPM, ni pojavil. Opisana je serija dveh primerov z gigantoceličnim arteritisom, pri čemer se je pri enem pojavila tudi RPM.

## SINDROM SUHIH SLUZNIC

Značilnost sindroma je suhost očesne in ustne sluznice ter kože. Sindrom lahko poteka v sklopu sarkoidoze ali okužbe s hepatitisom C, lahko kot posledica lokalnega obsevanja, kot posledica zdravljenja z določenimi zdravili, lahko pa tudi v sklopu Sjögrenovega sindroma. Ob navajanju subjektivnih težav jih je treba objektivno ovrednotiti s funkcionalnimi testi. Za postavitev diagnoze Sjögrenovega sindroma so potrebni tudi značilni imunoserološki odkloni in/ali značilna histološka slika.

Pojav suhosti očesne in ustne sluznice je v registracijskih kliničnih raziskavah opisan v 3–24 odstotkih. V eni od opazovalnih raziskav se je sindrom sicca pojavil pri manj kot odstotku primerov. Ob sindromu sicca se je pojavilo tudi otekanje parotidnih žlez, pri enem bolniku tudi pnevmonitis (lahko del naravnega poteka Sjögrenovega sindroma), samega Sjögrenovega sindroma pa niso potrdili.

## REDKEJŠE MANIFESTACIJE

V literaturi se pojavljajo tudi opisi primerov redkejših mišičnoskeletnih manifestacij (vaskulitisi (pretežno gigantocelični arteritis), lupusni nefritis, dermatomiozitis, polimiozitis, eozinofilni fasciitis, sarkoidoza), a natančnih podatkov o značilnostih teh manifestacij zaradi redkosti ni.

Opisani so tudi primeri bolnikov z že znano avtoimunsko boleznijo pred začetkom imunoterapije. Pri dveh bolnikih s Crohnovo boleznijo ni prišlo do poslabšanja, pri bolniku z ulceroznim kolitisom pa je prišlo do hudega zagona in potrebna je bila celo kolektomija. Opisan je tudi primer intersticijskega nefritisa pri bolniku s Sjögrenovim sindromom.

## ZDRAVLJENJE

Nedavno so bile izdane smernice Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) za zdravljenje neželenih učinkov ob zdravljenju z imunoterapijo. Neželeni učinki so glede na organski sistem razporejeni v štiri razrede. V tretji in četrti razred so razvrščeni težje potekajoči neželeni učinki, ki zahtevajo začasno prekinitve zdravljenja z imunoterapijo. Priporočila za zdravljenje mišičnoskeletnih manifestacij so razdelili v tri skupine: vnetni artritis, miozitis in revmatični polimialgiji podoben sindrom.

V prvi vrsti se svetuje zdravljenje z NSAID in glukokortikoidi, v primeru neučinkovitosti pa posvet z revmatologom in uvedba imunomodulirajočega zdravljenja. V že opisanih opazovalnih raziskavah so revmatologi običajne mišičnoskeletne neželene učinke zdravili na podoben način, kot prezentacije s tako klinično sliko sicer zdravijo v redni klinični praksi. Za zdaj ni znano, kateri pristop je najustrežnejši, so pa v pripravi smernice Evropske lige proti revmatizmu (EULAR) za zdravljenje revmatoloških imunskih neželenih učinkov ob zdravljenju z imunoterapijo.

Opazovalne raziskave so poleg številnih neznank pokazale tudi svetlo plat pojava imunskih neželenih učinkov. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo, je namreč odziv na zdravljenje raka boljši kot pri bolnikih brez pojava teh neželenih učinkov.

## ZAKLJUČEK

Revmatološki imunski neželeni učinki ob zdravljenju z imunoterapijo so redki, a so dejansko pogostejši, kot je bilo to sprva poročano v registracijskih kliničnih raziskavah. Nadaljnje raziskave bodo usmerjene predvsem v natančnejšo opredelitev posameznih stanj, ki pogosto spominjajo na določene znane revmatološke bolezni, a z njimi ne delijo vseh kliničnih značilnosti. Pri obravnavi bolnika je v prvi vrsti ključna onkologova prepoznavna težava. Ustrezno sodelovanje onkologa in revmatologa omogoči bolniku, da prejme ustrezno zdravljenje tako z onkološkega kot revmatološkega vidika.

## LITERATURA

1. Brouckaert PGG, Fiers W. Coley's vaccine and TNF therapy. *Nature* 1992; 358: 630–630.
2. Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1–3.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26: mdv 383.
4. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1751–63.



5. Woodworth T, Furst DE, Alten R, et al. Standardizing assessment and reporting of adverse effects in rheumatology clinical trials II: the Rheumatology Common Toxicity Criteria v.2.0. *J Rheumatol* 2007; 34: 1401–14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552067> (accessed 18 Oct 2018).
6. Kostine M, Rouxel L, Barnetche T, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer – clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 393–8.
7. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 43–50.
8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren’s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 9–16.
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.