




## Kanser immünoterapisi sırasında gelişen inflamatuvar artrit olgusu

### *Inflammatory arthritis during immune checkpoint inhibitors therapy: case report*

Tuncer Şak<sup>1</sup>  Burçak Karaca<sup>2</sup>  Figen Yargucu Zihni<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı

#### Öz

Günümüzde modern tıpta yaşanan teknolojik ve bilimsel gelişmeler solid ve hematolojik malignitelerin tedavisinde yeni tedavi stratejilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu gelişmelerden biri de kanser immünoterapisi olarak adlandırılan ve ileri evre tümörlerin tedavisinde kullanılan İmmün Checkpoint İnhibitörleri'nin (ICI) kullanımınıdır. İCI denen bu grup moleküller, kanser hücrelerinin T lenfosit başta olmak üzere doğal ve adaptif immünoterapinin efektor hücrelerinde bulunan koreseptörlerin aktivasyon veya inhibisyonu ile bu hücreler tarafından öldürülmesini sağlayan monoklonal antikordlardır. Bununla birlikte kanser immünoterapisi, immünoterapinin hücreleri üzerindeki manüplasyonu nedeniyle self toleransı ortadan kaldırarak konağın sağlıklı hücrelerinin de hedef haline gelmesine ve bunlara karşı bir dizi immün reaksiyon başlamasına neden olabilmektedir. Biz de kanser immünoterapisi sırasında gelişen inflamatuvar artrit olgusunu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Kanser immünoterapisi, immün checkpoint inhibitörleri, ipilimumab, nivolumab, romatolojik komplikasyonlar.

#### Abstract

*Nowadays, technological and scientific developments in modern medicine have enabled the emergence of new treatment strategies in the treatment of solid and hematologic malignancies. One group of these developments is, also called cancer immunotherapy, Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) that are used in later stages of tumors. ICIs are monoclonal antibodies that allow cancer cells to be killed by natural and adaptive immunity, especially T lymphocytes via activation or inhibition of the co-receptors. However, cancer immunotherapy can lead to activation of the immune cells to host's healthy cells by eliminating self-tolerance, and to start series of immune reactions. Here, we aimed to present a case of inflammatory arthritis during cancer immunotherapy.*

**Keywords:** Cancer immunotherapy, Immune checkpoint inhibitors, ipilimumab, nivolumab, rheumatological complications.

#### Giriş

Kanser immünoterapisi birçok metastatik malignitenin tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. Düzgün ve ark.'nın fare modelleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada intraperitoneal karsinomatozu olan malign melanomlu farelerde intraperitoneal nivolumabın dakarbazine üstün olduğu gösterilmiştir (1). Başka bir çalışmada Robert ve arkadaşları, daha önce tedavi almamış malign melanomlu hastalarda intravenöz yolla verilen nivolumabın dakarbazine üstün olduğunu göstermişler (2). Bununla birlikte bir diğer çalışmada nivolumabın hedef molekül olan programmed death-1 (PD-1) knock-out farelerde karakteristik lupus benzeri proliferatif artrit ve IgG3 birikimi ile giden glomerulonefrit tablosu geliştiği gösterilmiştir (3).

Biz de metastatik malign melanom tedavisinde kullanılan immünoterapi sırasında gelişen bir inflamatuvar artrit olgusu sunmayı amaçladık.

#### Olgu Sunumu

36 yaşında erkek hastaya, Nisan 2011'de sağ dizin iç kısmında kanamalı ve kaşıntılı cilt lezyonu nedeniyle gittiği dış merkezde ilgili lezyondan alınan biyopsi sonucu malign melanom tanısı konmuş. Temmuz 2011'de geniş rezeksiyon ve sağ inguinal diseksiyon yapılmış, operasyon sonrası İnterferon tedavisine başlanan hasta bir yıl süreyle interferon tedavisine devam etmiş, sonrasında Ekim 2012'de operasyon bölgesinde nüks gelişmesi üzerine lokal rezeksiyon yapılmış. Ocak 2013'te operasyon bölgesinde ikinci kez gelişen nüks nedeniyle tekrar lokal rezeksiyon yapılan hastaya adjuvan radyoterapi başlanmış. altı hafta süren radyoterapi sonrası Şubat 2013'te operasyon bölgesinde üçüncü nüks gerçekleşen ve yeniden lokal olarak rezeksiyon ile tedavi edilen hastanın sonrasında ilgili bölgesinde gelişen tedavilere refrakter yumuşak doku

Yazışma Adresi: Tuncer Şak  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı  
E-mail: dr.tuncersak@gmail.com

enfeksiyonu nedeniyle Ağustos 2016'da sağ bacak dizüstü ampute edilmiştir. Hastanın takiplerinde Mayıs 2015'te çekilen Tüm vücut BT'lerinde sternum, vertebral kolon, iliak kemikler ve sakrumda metastatik odaklar saptanması üzerine Ekim 2015'te immünoterapiye başlanmış. Yirmi gün ara ile iki kür ipilimumab almış. Sonrasında Nisan 2016'dan itibaren iki hafta ara ile verilen toplamda 44 kür nivolumab tedavisi almış. Son üç kürü alırken önce her iki elin proksimal interfalangeal eklemlerinde, sonrasında sırasıyla her iki dirsek, belinde, sol diz ve sol ayak bileğinde geceleri uykunda uyandıran, sabahları yaklaşık 1,5-2 saat süren tutuklukla birlikte seyreden ağrı ve şişlik yakınmaları başlamış. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde ESH: 54 mm/saat, CRP: 82.3 mg/l, WBC: 11900/mm<sup>3</sup>, ve kronik hastalık anemisi ile uyumlu hemogram saptanmış. Çekilen sol diz MR'de: suprapatellar bursada sıvı birikimi, Baker kisti, m. popliteus tendon kılıfında ödem ve medial menisküs posterior homunda grade 1 dejenerasyon gösterilmiş. Sol ayak bileği MR'de tibiotalar eklem aralığında sıvı, m. flexor hallucis longus ve peroneal tendonlar etrafında tenosinovit ile uyumlu sıvı birikimi ile tibiada subkortikal kistik değişiklikler saptanmış. Eklem ağrıları ve şişliklerle birlikte ağız kuruluğu da başlayan hasta mevcut yakınmalarla polikliniğimize başvurdu.

Hastanın gelişinde yapılan fizik muayenesinde; Sağ alt ekstremitte diz üstü amputeydi. Boyun ekstensiyonu hafif kısıtlı ve ağrılı, sakroiliak bası testi negatif, sol kalça ağrılıydı. Bilateral omuz, sağ dirsek, bilateral el bileği, sağ el 1. 2. 3. MKF ile 2. 3. 4. PIF eklemleri, sol el 3. 4. MKF eklemleri ağrılı; sol el 3. 4. PIF eklemlerinde, sol diz ve sol ayak bileğinde şişlik mevcuttu.

Tetkiklerinde ESH: 91 mm/saat, CRP: 14,72 mg/dl, RF<10,8 IU/ml, ANA: 1/160 sitoplazmik, Anti Ro (ELISA), Anti La (ELISA), Anti CCP (ELISA), Anti ds-DNA (IFA) negatif, C3: 213 mg/dl (90-180), C4: 45 mg/dl (10-40), WBC: 12470/ mm<sup>3</sup>, Nötrofil: 9350/ mm<sup>3</sup>, Lenfosit: 1860/mm<sup>3</sup>, Hb: 12,5 g/dL, MCV: 80.7fL, trombosit: 462 bin/mm<sup>3</sup> saptandı. Çekilen PA akciğer grafisi, bilateral AP el, diz, sol ayak bileği ve lomber vertebra grafilerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Mevcut bulgularla hastada immünoterapiye bağlı inflamatuvar artrit düşünüldü. Metilprednisolon 4mg/gün başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde inflamatuvar karakterdeki ağrıları ve artritlerinin kaybolduğu görüldü.

### **Tartışma**

Kanser immünoterapisi, ileri evre kanserlerin tedavisinde kullanılan bir grup monoklonal antikor içerir. Bu antikorlar bağışıklık hücrelerinin kendi arasında veya tümör hücresi ile T lenfositler arasındaki etkileşimde

stimülatör ya da inhibitör etkili olan koreseptörlere bağlanarak etki ederler. Bu koreseptörlerden ikisi T lenfosit ve diğer immün hücrelerin yüzeyinde bulunan Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA 4) ve Programmed Death-1 (PD-1)'dir. Bu reseptörler tümör hücreleri üzerinde bulunan ligandlarıyla interaksyona girerek T lenfositlerin inhibisyonunda, dolayısıyla tümör hücrelerinin konak immün sisteminden kaçışında önemli rol oynarlar.

Bu antikorlardan malign melanom tedavisinde kullanılan CTLA 4'e karşı geliştirilen ipilimumab ve PD-1'e karşı geliştirilen nivolumab ile T hücrelerinin reaktivasyonu ve T-hücre aracılı tümör hücrelerinin apoptoza yönlendirilmesi sağlanır.

PD-1/PD-1 ligand yolağını hedefleyen İCİ'lerin (nivolumab, pembrolizumab ve atezolizumab) küçük hücreli dışı akciğer kanserinde ikinci sıra tedavide dozetaksele göre etkin olduğu gösterilmiştir (4). Bununla birlikte İCİ'lerin neden olduğu immün aracılı yan etkiler olarak tanımlanan bir grup toksisite tanımlanmıştır (5). İmmün aracılı yan etkiler, koreseptör blokajı ile immün hücreler üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkması ve konağın sağlıklı hücrelerine karşı gelişen self toleransın kaybolması sonucu ortaya çıkar (6).

Literatürde ileri evre akciğer adenokarsinomunun tedavisinde kullanılan nivolumab sonrası ile gelişen nefrit, hepatit ve pnömoni bildirilen olgular mevcuttur (7). Bildirilen bir diğer 13 vakalık seride ipilimumab ve nivolumab kullanımı sonrası beş hastada Anti Nükleer Antikor (ANA) pozitif saptanmış, dört hastada da şiddetli tükürük bezi hipofonksiyonu ile sikka semptomları saptanmıştır (8).

Bizim vakamızda da ortaya çıkan inflamatuvar artrit ve bağ doku hastalığı benzeri tablonun; ileri evre malign melanom tedavisinde kullanılan ipilimumab ve nivolumaba bağlı immün aracılı yan etki olduğu düşünüldü. Hastanın başvuru anında bakılan ANA testi pozitif olmakla birlikte hastanın semptomları öncesinde ANA titresi bilinmiyordu. Bu nedenle mevcut tablonun ilaca bağlı olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir.

Sonuç olarak ileri evre kanserlerin immünoterapisinde kullanılan ajanların immün self toleransı ortadan kaldırarak tüm organ sistemlerini etkileyebildiği ve romatolojik komplikasyonlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu komplikasyonların erken tanınması ve sağaltımı hastanın morbidite ve mortalitesini etkilemesi bakımından son derece önem arz etmektedir.

### Kaynaklar

1. Duzgun O, Sarici IS, Gokcay S, et al. Effects of nivolumab in peritoneal carcinomatosis of malign melanoma in mouse model. *Acta Cir Bras* 2017;32(12):1006-12.
2. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
3. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141-51.
4. GirouxLeprieur E, Dumenil C, Julie C, et al. Immunotherapy revolutionises non-small-cell lung cancer therapy: Results, perspectives and new challenges. *Eur J Cancer* 2017;78:16-23.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
6. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immunecheckpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):95. doi: 10.1186/s40425-017-0300-z.
7. Teixidor E, Sais E, Vásquez CA, et al. Immune-related adverse events and atypical radiological response with checkpoint inhibitor immunotherapy in an elderly patient with high PD-L1 expressing lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2018;9(68):33043-9.
8. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):43-50.