



RC108 - ¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LOS TRASTORNOS AUTOINMUNES REUMATOLÓGICOS INDUCIDOS POR LA INMUNOTERAPIA?

X. González Giménez¹, J. Narváez¹, E. Nadal², R. Palmero², E. Domingo-Doménech³, J. Lluch¹, M. Mora¹, C. Marco Pascual¹ y J.M. Nolla¹

¹Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. ²Servicio de Oncología; ³Servicio de Hematología Clínica. Hospital Duran i Reynals. Institut Català d'Oncologia (ICO). Barcelona.

Resumen

Objetivos: Evaluar el pronóstico a medio-largo plazo de los trastornos autoinmunes reumatológicos inducidos por la inmunoterapia (IRAEs: *rheumatic immune-related adverse events*) en pacientes con neoplasia.

Métodos: Estudio observacional prospectivo de los pacientes con IRAEs de nueva aparición durante el tratamiento con inhibidores de los puntos de control CTLA-4 y PD-1 evaluados en un hospital de tercer nivel durante el período 2016-19.

Resultados: Hasta el momento se han incluido en el registro 29 pacientes, cuyas principales características se resumen en la tabla. Prácticamente todos los casos aparecieron durante el tratamiento con inhibidores del PD-1 en monoterapia o en terapias combinadas o secuenciales CTLA-4/PD-1, y siempre en las primeras 12 semanas tras su inicio (70% en las primeras 8 semanas). Un 31% (9/29) de los pacientes presentaron también otros efectos adversos no reumatológicos de la inmunoterapia. Los IRAES más frecuentes fueron la artritis (62%) y el síndrome seco (17%), atendándose también cuadros similares a la polimialgia reumática (PMR), miofascitis, un síndrome vascular acral paraneoplásico y un brote de exacerbación en un paciente previamente diagnosticado de AR. Únicamente en los 2 pacientes con miofascitis se suspendió la inmunoterapia por indicación de Reumatología. En los casos restantes se aconsejó mantenerla si ésta era eficaz para el cáncer, añadiéndose tratamiento específico para el IRAE: 1) los pacientes con oligo- o poliartritis de novo fueron inicialmente tratados con AINES, PDN a dosis medias, e hidroxicloroquina (HCQ) a dosis de 5 mg/kg/día; 2) los enfermos con PMR like con PDN a dosis de 30 mg/día, y 3) los casos de síndrome seco con PDN a dosis medias/bajas y pilocarpina, además del tratamiento sustitutivo. En el paciente con AR se ajustó el tratamiento de base. El tiempo de seguimiento (mediana) tras el diagnóstico del IRAE fue de 7 meses, con un seguimiento total de 15,1 *pacientes-año*. En 15 de los 18 pacientes (83%) con oligo- o poliartritis el tratamiento consiguió la remisión completa de la artritis, pudiéndose retirar la PDN en los primeros 2 meses. Manteniendo el tratamiento con HCQ, ninguno de los pacientes recayó. En los 3 casos restantes, en 2 fue necesario añadir MTX para conseguir un buen control de la clínica articular y en el otro se decidió interrumpir la inmunoterapia. En todos los enfermos con PMR like se consiguió la remisión completa y persistente de la clínica con la PDN, mientras que los casos con síndrome seco mejoraron de forma parcial (40%) o completa (60%) con el tratamiento. Dos de los 5 pacientes (40%) con síndrome seco pudieron abandonar la terapia

sustitutiva y la pilocarpina. No hubo ningún caso de infección grave. Al final del período de seguimiento únicamente 9 (31%) de los 29 pacientes continuaba con la inmunoterapia. Los motivos de su suspensión en los 20 restantes fueron los efectos adversos (55%) y la falta de respuesta tumoral (45%). De los 11 enfermos en los que suspendió por efectos adversos, en 4 (36%) fue por IRAEs y en 8 (73%) por efectos adversos inmunomediados no reumatológicos, concomitantes o posteriores. La mitad de los pacientes en los que se suspendió la inmunoterapia fallecieron.

Sexo (mujeres/varones)	
Edad (media \pm DE), años	12 (41,5%)/17 (58,5%)
Tipo de neoplasia	63 \pm 13
Pulmón	15 (52%)
Urológico	1
ORL	3
Gastrointestinal	2
Linfoma	3
Ginecológico	1
Endocrinológico	1
Mesotelioma	3
Tipo inmunoterapia	
Nivolumab (PD-1)	9 (31%)
Pembrolizumab (PD-1)	7 (24%)
Atezolizumab (PDL1)	2 (7%)
Avelumab (PDL1)	1 (3%)
Combinado CTLA-4/PD-1	8 (28%)
Otros (ipilimumab, durvalumab)	2 (7%)
IRAES	
Artritis	18 (62%)
Monoartritis	1 (3%)
Oligoartritis	4 (14%)
Poliartritis	13 (45%)
Síndrome seco	5 (17%)
Fascitis/Miositis	2 (7%)
Polimialgia reumática	2 (7%)
Síndrome vascular acral	1 (3%)
Exacerbación AR de base	1(3%)
Inmunología	
ANA positivo (título \geq 1/80)	6 (21%)
FR/ACPA	0 (0%)/0 (0%)
Ro-SSA/La-SSB	1 (3%)/1 (3%)
Respuesta oncológica	
No respuesta	9 (31%)
Parcial	14 (48%)
Completa	6 (21%)
Finalización inmunoterapia	
No/Sí	31% (9/29)/69% (20/29)

Motivo retirada inmunoterapia	
Efectos adversos	11 (55%)
Progresión tumoral	9 (45%)
Exitus	10 (34,5%)
Tiempo hasta fallecimiento (mediana), meses	10

Conclusiones: Los IRAEs más frecuentes son la artritis y el síndrome seco. En nuestra experiencia, el tratamiento con GLC e HCQ consigue la remisión sostenida en el 83% de los pacientes con artritis. Excepto en los casos con miositis/miofascitis, en los restantes IRAES se puede intentar mantener la inmunoterapia si ésta es eficaz.