



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Caso clínico

### Inmunoterapia, cáncer y enfermedades reumatológicas: revisión de la literatura y serie de casos en un hospital universitario

Francisco Javier Nóvoa Medina<sup>a,\*</sup>, Beatriz Tejera Segura<sup>a</sup>, Elisa González Rodríguez<sup>b</sup>, Sergio Machín García<sup>a</sup>, Beatriz Romero Díaz<sup>c</sup> y Delvys Rodríguez Abreu<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 17 de julio de 2018

Aceptado el 15 de agosto de 2018

On-line el 22 de noviembre de 2018

##### Palabras clave:

Inmunoterapia

Efectos adversos inmunorrelacionados

Cáncer

Reumatología

#### R E S U M E N

La aparición en el campo de la oncología de moléculas terapéuticas en forma de anticuerpos monoclonales, cuyo objetivo consiste en estimular el propio sistema inmune del paciente para que sea este el encargado de destruir las células cancerígenas, ha revolucionado el tratamiento de diversos cánceres en los últimos años. Este tipo de terapia, denominada inmunoterapia, se caracteriza además por presentar efectos secundarios en forma de enfermedades autoinmunes que todavía estamos empezando a conocer. Desde el punto de vista de los efectos secundarios inmunomediados reumatológicos, podemos encontrar manifestaciones musculoesqueléticas mecánicas, inflamatorias o enfermedad autoinmune sistémica. El manejo terapéutico de estos efectos secundarios se mantiene variable debido a la ausencia de ensayos clínicos y de recomendaciones validadas, siendo el manejo multidisciplinar fundamental para tratar con éxito dichos casos. En este artículo presentamos nuestra serie de casos clínicos de pacientes en tratamiento con inmunoterapia y efectos secundarios inmunomediados reumatológicos en un hospital universitario.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Immunotherapy, Cancer and Rheumatological Diseases: A Review of the Literature and a Series of Cases in a University Hospital

#### A B S T R A C T

The appearance in the field of oncology of therapeutic molecules in the form of monoclonal antibodies, whose objective is to stimulate the patient's own immune system to be responsible for destroying cancer cells, has revolutionized the treatment of many cancers in recent years. This type of therapy, called immunotherapy, is also characterized by presenting side effects in the form of autoimmune diseases that we are still beginning to understand. From the point of view of the immune-mediated rheumatological side effects, we can find musculoskeletal manifestations, mechanical, inflammatory or systemic autoimmune diseases. The therapeutic approach to these side effects remains uncertain due to the absence of clinical trials and validated recommendations. The multidisciplinary management is crucial to successfully treat such cases. In the following manuscript, we will describe our case reports of rheumatologic immune-related adverse events in a university hospital.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

##### Keywords:

Immunotherapy

Immune-related adverse events

Cancer

Rheumatology

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fnovmed@hotmail.es (F.J. Nóvoa Medina).

## Introducción

La inhibición de los puntos de control inmune dirigidos frente a la proteína 4 del linfocito T citotóxico y la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando han mejorado significativamente la supervivencia de una gran variedad de cánceres. No obstante, la inmunoterapia es responsable de los denominados efectos adversos inmunorrelacionados (EAir), que se ocasionan a través de diversos mecanismos de acción<sup>1</sup>.

En el presente artículo describimos nuestra experiencia en la práctica clínica en pacientes que han desarrollado EAir reumatológicos secundarios a la inmunoterapia.

## Descripción de la serie de casos clínicos

Se revisaron retrospectivamente los pacientes tratados con inmunoterapia (n = 170) en el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil desde 2014 a 2017. Se incluyeron aquellos pacientes que desarrollaron sintomatología reumatológica después de iniciar la inmunoterapia. Estos pacientes fueron valorados por Reumatología para confirmar o descartar enfermedad reumática establecida. De un total de 170 pacientes que recibieron inmunoterapia, 16 (9,4%) presentaron manifestaciones reumatológicas. Fueron excluidos 2 pacientes con lumbalgia por estar relacionada con metástasis óseas. La edad media de los 14 pacientes restantes fue de 59,71 años (46–80 años). El 64,2% eran hombres. El tiempo medio de aparición de los síntomas musculoesqueléticos fue de 21,21 semanas (1–71 semanas).

Entre las manifestaciones reumáticas que presentaron nuestros pacientes, 9 desarrollaron artromialgias sin evidencia de enfermedad inflamatoria, 4 desarrollaron enfermedad inflamatoria articular

(una bursitis olecraniana, dos artritis inflamatorias en relación con la inmunoterapia y una artritis microcristalina) y un paciente desarrolló una vasculitis leucocitoclástica.

La distribución según el tipo de neoplasia fue la siguiente: melanoma metastásico (n = 3), carcinoma epidermoide de pulmón (n = 3), adenocarcinoma de pulmón (n = 4), carcinoma adenoescamoso de pulmón (n = 1), carcinoma renal de células claras (n = 1), carcinoma escamoso de tráquea (n = 1) y carcinoma neuroendocrino de pulmón (n = 1).

La inmunoterapia utilizada fue nivolumab en 11 pacientes, pembrolizumab en 2 pacientes y atezolizumab en un paciente.

Los datos demográficos, clínicos y de tratamiento se resumen en la [tabla 1](#).

## Discusión

Los diferentes mecanismos de acción de los agentes inmunoterapéuticos se reflejan en los distintos efectos secundarios que ocasionan. Los inhibidores de la proteína 4 del linfocito T citotóxico tienden a producir efectos adversos más frecuentes y severos (afectación gastrointestinal tipo colitis, cutánea y endocrina tipo hipofisitis), mientras que los inhibidores de la proteína 1 de muerte celular programada y su ligando se asocian con más frecuencia a enfermedades autoinmunes sistémicas, neumonitis o tiroiditis<sup>2</sup>. La terapia combinada o doble bloqueo consigue una mayor mejoría en la respuesta clínica comparada con la monoterapia, así como un incremento en el riesgo de EAir<sup>1,2</sup>.

Los EAir suelen aparecer desde las primeras semanas de tratamiento hasta los primeros 3–6 meses de su administración<sup>1</sup>.

Una revisión sistemática de la literatura<sup>3</sup> evidencia que los EAir reumáticos más frecuentemente observados en pacientes con

**Tabla 1**  
Datos demográficos, clínicos y de tratamiento

Número	Tipo de cáncer	Inmunoterapia	Tipo de inmunoterapia	EAir reumatológicos	Tiempo de exposición a la inmunoterapia (semanas)	Tratamiento
1	Carcinoma epidermoide de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	22	Analgesico menor
2	Adenocarcinoma de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artritis	27	Corticoides intramusculares mensuales Analgesico menor
3	Carcinoma epidermoide de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	3	Analgesico menor
4	Adenocarcinoma de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	18	Analgesico menor
5	Carcinoma epidermoide de pulmón	Atezolizumab	Anti-PD-L1	Artralgias	31	Analgesico menor
6	Carcinoma neuroendocrino de células grandes de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	9	Analgesico menor
7	Melanoma metastásico	Pembrolizumab	Anti-PD-1	Artritis	36	Pauta descendente de corticoides por vía oral Analgesico menor
8	Adenocarcinoma de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	9	Analgesico menor
9	Carcinoma indiferenciado de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	0	Analgesico menor
10	Melanoma metastásico	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	1	Analgesico menor
11	Melanoma metastásico	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	1	Analgesico menor
12	Melanoma metastásico	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	8	Analgesico menor
13	Carcinoma renal de células claras	Nivolumab	Anti-PD-1	Artralgias	5	Analgesico menor
14	Carcinoma adenoescamoso de pulmón	Pembrolizumab	Anti-PD-1	Bursitis olecraniana superficial Artritis por depósito de pirofosfato clásico	75	Infiltración intrabursal de corticoides
15	Carcinoma escamoso de tráquea	Nivolumab	Anti-PD-1	Vasculitis	75	Infiltración intraarticular del carpo con corticoides
16	Adenocarcinoma de pulmón	Nivolumab	Anti-PD-1	Vasculitis leucocitoclástica	1	Corticoides sistémicos

EAir: efectos adversos inmunorrelacionados; PD-1: proteína 1 de muerte celular programada; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada.

inmunoterapia son las artralgias (1-43%), las mialgias (2-21%), la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, el síndrome RS3PE (1-7%) y el síndrome sicca (3-24%).

En los últimos años se han publicado diversas series clínicas que han ido describiendo los EAir reumáticos en la práctica clínica<sup>3-6</sup>.

Existen recomendaciones para manejar los diferentes EAir reumatológicos elaboradas por el Grupo de Trabajo de Toxicidad de la Sociedad de Inmunoterapia del Cáncer<sup>7</sup> y otros grupos de trabajo. En líneas generales, el algoritmo diagnóstico es similar al de un paciente con enfermedad reumatológica, mientras que en el tratamiento se suelen emplear pautas de corticoides más elevadas de las recomendadas, así como inmunosupresores tipo FAME (tanto sintéticos como biológicos). En raras ocasiones es necesaria la suspensión de la inmunoterapia<sup>7</sup>.

El empleo de tratamiento inmunosupresor o terapia biológica para tratar los EAir es controvertido, ya que podría incrementar el riesgo de desarrollo de algunos EAir<sup>8</sup> o interferir en la eficacia de la inmunoterapia<sup>9-11</sup>. Existen estudios retrospectivos que muestran que la supervivencia no difiere entre los pacientes que fueron tratados con inmunosupresión y los que no la recibieron<sup>9</sup>.

La inmunoterapia abre un nuevo camino en el campo de la reumatología, quizás poco convencional pero excitante. Un abordaje multidisciplinar ayudaría a mejorar la calidad de la atención al paciente.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158–68.
2. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham COJ3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systemic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1751–63.
3. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: Case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3:e000412; McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcoma. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–8.
4. Cappelli LC, Brahmer JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum*. 2018, pii: S0049-0172(18)30042-8.
5. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1747–50.
6. Le Burel S, Champiat S, Routier E, Aspeslagh S, Albiges L, Szwebel TA, et al. Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2018;3:468–70.
7. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoints inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:95.
8. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ, et al. Inflammatory arthritis: A newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist*. 2017;22:627–30.
9. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33:3193–8.
10. Calzascia T, Pellegrini M, Hall H, Sabbagh L, Ono N, Elford AR, et al. TNF-alpha is critical for antitumor but not antiviral T cell immunity in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:3833–45.
11. Esfahani K, Miller WH Jr. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade. *N Engl J Med*. 2017;376:1989–91.