



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Editorial

Inmunoterapia, cáncer y enfermedades reumatológicas

Immunotherapy, Cancer and Rheumatic Diseases

Francisco Javier Nóvoa Medina^{a,*} y Delvys Rodríguez Abreu^b

^a Sección de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Gran Canaria, España

^b Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria, Gran Canaria, España

El tratamiento en la oncología ha experimentado en los últimos años un gran avance. La inmunoterapia y su capacidad para bloquear los puntos de control inmune (immune-checkpoints) se han convertido en el tratamiento estándar para varios tipos de tumores.

La inhibición de los «immune-checkpoints» dirigidos frente a la proteína 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4: ipilimumab y tremelimumab), y proteína 1 de muerte celular programada (PD-1: nivolumab y pembrolizumab) y su ligando (PD-L1: atezolizumab y durvalumab), han mejorado significativamente la supervivencia de los cánceres de pulmón no microcítico (CPNM), melanomas metastásicos, linfomas de Hodgkin y carcinomas renales y uroteliales. Los beneficios de la inmunoterapia se extienden también a otros campos, como puede ser la facilidad en la preparación de las mismas por parte de la farmacia hospitalaria gracias al empleo de dosis estándar, el tiempo de infusión más corto sin administración de premedicación, y la menor frecuencia de efectos secundarios relacionados con la depleción de neutrófilos.

No obstante, la inmunoterapia es responsable de los denominados efectos adversos inmune-relacionados (EAir) en donde las enfermedades reumáticas parecen jugar un papel importante. La inmunoterapia produce una sobreestimulación del sistema inmune que podría ser originada por una reacción cruzada entre antígenos del tumor y del tejido sano y daría lugar al efecto adverso¹.

Aspectos básicos de la inmunoterapia

La inmunoterapia moderna es un tipo de terapia biológica que estimula al sistema inmune para, entre otras cosas, combatir el cáncer. Esta propiamente dicho ha existido durante siglos. El desarrollo de la primera vacuna contra la viruela en el siglo XVIII es un ejemplo de inmunoterapia. Sin embargo, varias décadas han tenido que pasar para que alcance el protagonismo que está teniendo en la actualidad.

La idea de utilizar el sistema inmune para luchar contra los tumores fue una novedad en los años 80, sin embargo, el doctor William B. Coley la utilizó por primera vez a finales del siglo XIX

para tratar pacientes con sarcoma. No obstante, los experimentos de Coley no convencieron a las sociedades médicas de la época y no fue hasta 1957 cuando la inmunoterapia empezó a despegar en el tratamiento del cáncer². Desde entonces, se han utilizado diferentes tipos de inmunoterapia, siendo los anticuerpos monoclonales «immune-check-points inhibitors» los más novedosos y los últimos en ser comercializados. Existen numerosos ensayos clínicos en desarrollo que abogan por este tipo de moléculas.

Ipilimumab (Ac-m anti-CTLA-4) fue aprobado en 2011 por la Food and Drug Agency y la European Medication Agency para el tratamiento del melanoma metastásico. Posteriormente se aprobaron en 2014 dos anticuerpos monoclonales anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) que habían demostrado eficacia en pacientes con melanoma, CPNM, carcinoma de células renales y linfomas de Hodgkin. Asimismo, en 2016 y 2018 se aprobaron anticuerpos monoclonales anti-PDL-1: atezolizumab para el carcinoma urotelial y CPNM y durvalumab para el CPNM.

Los distintos «immune-check-points inhibitors» presentan diferentes mecanismos de acción y actuación, estando interrelacionados entre sí para mantener una armonía inmunológica. Así como CTLA-4 actúa fundamentalmente en un paso precoz en la respuesta inmune, se piensa que PD-1 actúa inhibiendo al linfocito T en etapas más tardías en tejidos periféricos y que pudiera tener un papel en el mantenimiento de la autotolerancia. Las distintas funciones y mecanismos de acción de estos puntos de control inmune se reflejan en los diferentes efectos secundarios que ocasionan.

Los inhibidores del CTLA-4 tienden a producir efectos adversos más severos y frecuentes (afectación gastrointestinal tipo colitis, cutánea, y endocrina tipo hipofisitis) mientras que los inhibidores de PD-1 y PDL-1 se asocian con más frecuencia a enfermedades autoinmunes sistémicas, neumonitis o tiroiditis³. La terapia combinada o doble bloqueo con inhibidores anti-PD-1 y anti-CTLA-4 consigue mayores mejorías en la respuesta clínica comparada con la monoterapia, así como un incremento en el riesgo de EAir^{3,4}.

Por otro lado, se debe recalcar que el perfil de seguridad de las inmunoterapias varía según el tipo de tumor. Los EAir suelen aparecer en los primeros 3-6 meses de su administración y en algunos casos son signos de buena respuesta al tratamiento. La mayoría de los estudios indican que el tratamiento prolongado con la

* Autor para correspondencia.

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

inmunoterapia no resulta en un incremento de incidencia acumulada de los EAIR^{3,4}.

Inmunoterapia, cáncer y reumatología

La hiperestimulación de los linfocitos T ocasiona de algún modo reactividad en tejidos sanos. Se desconoce cuál es el mecanismo fisiopatológico exacto que lo produce, pero se piensa que pudieran estar envueltos tanto mecanismos relacionados con el linfocito T, la producción de auto-anticuerpos y la inducción de citoquinas proinflamatorias (IL-17)⁴.

Los EAIR reumáticos más frecuentes son las artritis inflamatorias y la polimialgia reumática. También se describen síndrome seco y conectivopatías tipo miopatías inflamatorias, vasculitis tipo arteritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico o sarcoidosis. En la actualidad no hay definición o herramienta para comunicar EAIR reumatológicos en ensayos clínicos y existe preocupación de que estos pudieran ser infradiagnosticados^{5,6}.

Series publicadas

Uno de los grupos más activos ha sido el de Capelli et al., del Hospital del John Hopkins. En su serie⁷ de 30 pacientes con artritis inflamatorias aprecian que el patrón clínico de la artritis pudiera relacionarse con el tipo de inmunoterapia empleada, de tal forma que los pacientes tratados con inhibidores de PD-1/PDL-1 tienden a presentar afectación de las pequeñas articulaciones como primera localización afecta y a presentar la artritis como único EAIR, mientras que los pacientes con doble terapia presentan mayor afectación de grandes articulaciones y reactantes de fase aguda más elevados.

También se han descrito series de casos de conectivopatías tipo nefritis lúpica, esclerosis sistémica, sarcoidosis y vasculitis⁶.

Existen series^{8,9} en las que se han objetivado, previamente a la inmunoterapia, la presencia de marcadores serológicos (anticuerpos antipéptido citrulinado, anticuerpos antinucleares, anti-Ro) sin significación clínica, y que posteriormente a la inmunoterapia han desarrollado enfermedades relacionadas con las mismas, tipo artritis reumatoide o síndrome de Sjögren. Sin embargo, no existen estudios que establezcan si la presencia de estos pudiera ser predictor de desarrollo de la enfermedad como EAIR.

Otro punto a profundizar es qué ocurre en los pacientes con enfermedades reumáticas que comienzan inmunoterapia. Calabrese et al.¹ reportan un paciente con artritis psoriásica que tuvo que reiniciar apremilast por empeoramiento de la afectación cutánea. En la serie de Richter et al.¹⁰ se observa que solo una minoría de los pacientes presentaron un brote de su enfermedad de base.

Evaluación de los EAIR reumatológicos

Desde el punto de vista de la fisiopatología, sería interesante averiguar, entre otras cuestiones, si los EAIR actúan o no de una forma similar a las enfermedades reumáticas autoinmunes y si los anticuerpos desempeñan un papel importante en la fisiología y el diagnóstico de las mismas. Algo que no se ha investigado es que hay que tener en cuenta que determinados cuadros como las artritis seronegativas, las miopatías inflamatorias y las polimialgias reumáticas aparecen en muchos pacientes como cuadros paraneoplásicos y precisamente son las patologías que más presentan como EAIR.

En la práctica clínica y basándonos en las recomendaciones publicadas por distintos grupos de trabajo^{6,11} y sociedades científicas^{12,13}, si existe sospecha de EAIR, la solicitud de marcadores serológicos y/o otras pruebas complementarias habituales en el manejo de las enfermedades reumatológicas ayudarían a realizar un diagnóstico precoz y adecuado.

Con respecto al tratamiento, en la actualidad ya existen algoritmos^{12,13} establecidos para el tratamiento de los EAIR reumatológicos tipo artritis, miopatías inflamatorias y polimialgia reumática. Según estas, el tratamiento se debe realizar de manera escalonada, teniendo en cuenta que en función de la graduación-gravedad del EAIR el tratamiento difiere, llegando incluso a recomendar el empleo de terapia biológica y la suspensión de la inmunoterapia. El tiempo establecido de espera para el paso de un escalón terapéutico a otro debe ser entre 4-6 semanas.

El empleo de tratamiento inmunosupresor para el tratamiento de los EAIR es controvertido según algunos autores ya que podría interferir en la eficacia de la inmunoterapia¹⁴. Sin embargo, existen estudios retrospectivos que muestran que los resultados de los pacientes que fueron tratados con inmunosupresión no eran peores en términos de supervivencia de aquellos que no los recibieron¹⁵.

También hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios de los tratamientos inmunosupresores y tomar las medidas preventivas que habitualmente se recomiendan (por ejemplo pruebas de screening de tuberculosis latente en pacientes que comienzan tratamiento con inhibidores del TNF-alfa, tratamiento preventivo de osteoporosis inducida por corticoides, profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii* en aquellos pacientes que la necesiten). Debemos recalcar que son pacientes que no solo recibirán inmunosupresión por el EAIR reumático sino que además, han recibido y pueden continuar recibiendo inmunoterapia por lo que el riesgo de infección grave está aumentado¹⁵.

Conclusión

Los estudios publicados hasta el momento demuestran que existe una relación entre la inmunoterapia y las enfermedades reumatológicas, no obstante, no exenta de numerosas preguntas. En primer lugar, la incidencia real de la patología reumática teniendo en cuenta la posible infraestimación de estos por la falta de estandarización en el diagnóstico. En segundo lugar, la actitud terapéutica a seguir y el impacto de esta en el tumor y en la enfermedad reumatológica establecida. Por último, el efecto concomitante de la inmunoterapia y la inmunosupresión en pacientes con historia de enfermedad reumatológica previa.

Bibliografía

1. 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.
2. Hopton Cann SA, van Netten C. Dr William Coley and tumour regression: a place in history or in the future. *Postgrad Med J*. 2003;79:80-672.
3. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoints blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:48-139.
4. Longo DL. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-68.
5. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:63-1751.
6. Capelli LC, Shah AA, Bingham III CO. Immune-related adverse effects of cancer immunotherapy implications for rheumatology. *Rheum Dis Clin N Am*. 2017;43:65-78.
7. Cappelli LC, Brahmner JR, Forde PM, Le DT, Lipson EJ, Naidoo J, Zheng L, et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:553-7.
8. 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.
9. 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;76:50-1747.
10. Richter MD, Pinkston O, Kottschade LA, Finnes HD, Markovic SN, Thanarajasingam. Cancer Immunotherapy in patients with preexisting rheumatic disease: The May Clinic Experience. *Arthritis and Rheumatol*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40397>.

11. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ. Inflammatory arthritis: A newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist*. 2017;22:627–30.
12. Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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.
13. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO III, Brogdon C, Dadu D, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017;5:1–28.
14. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postor 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;33:8–3193.
15. Del Castillo M, Romero FA, Arguello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis*. 2016;63:3–1490.