

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ, ИНДУЦИРАН ОТ ЛЕЧЕНИЕ С СНЕСКРОИПТ ИНХИБИТОР

Вл. Бояджиева¹, Й. Попова², Й. Милушева², Ж. Дончева-Дилова³, С. Емин¹, Н. Стоилов¹

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

²Клиника по медицинска онкология и лъчелечение, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

³УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални заболявания, Медицински университет – София

Резюме. Малигненият меланом включва едва 1% от всички кожни неоплазми, но се характеризира с най-агресивен клиничен ход и с най-ниска 5-годишна преживяемост. Дори след радикална резекция на пациенти в неметастатичен стадий се наблюдава повишен риск от поява на локален рецидив и далечно метастазиране. Напредъкът в молекулярната биология подпомогна разработването на иновативни прицелни и имунотерапии, които значително подобриха прогнозата при болните. Сред тях е потискането на имунния отговор чрез експресията на трансмембрания протеин PD-L1 на повърхността на неопластичните клетки. Ниволумаб е хуманизирано моноклонално антитяло (от т.нар. имунни чекпойнт инхибитори), първа линия на лечение при пациенти с малигнен меланом в метастатичен стадий и като адювантно лечение при пациенти с висок риск от рецидив, което се свързва с PD-1 и следователно подпомага инхибирания Т-клетъчен имунен отговор, което от своя страна води до риск от възникване на различни автоимунни животозастрашаващи странични реакции. В клинични проучвания са описани различни по степен и тежест имуносвързани странични реакции при употребата на анти-PD-1 антитела – имуномедиан колит, пулмонит, нефрит, хепатит, дерматит, артрит, миозит, васкулит, полимиалгия ревматика, еозинофилен фасциит и склеродермия. В ревматологичната практика най-често описвани са случаите на артрит, възникващ след различен период от началото на терапията с ниволумаб. Специфичните механизми на възникване на имуномедиан артрит при терапията с анти-PD-1 антитела не са напълно изяснени, но се предполага припокриваща се патогенеза с възникването на ревматоидния артрит – експресията на PD-1 в синовиалната течност е доказан регулатор на Т-клетъчния имунен отговор и е възможен бъдещ таргет за имуномодулаторна терапия на ревматоидния артрит (РА). Представяме клиничен случай на 52-годишен пациент, отключил РА вследствие на лечение с ниволумаб. При временно преустановяване на терапията с ниволумаб и започнато лечение с метотрексат, при болния се наблюдава добър клиничен отговор след 3 месеца и достигане на минимална болестна активност.

Ключови думи: ревматоиден артрит, малигнен меланом, PD-1 инхибитор, nivolumab

ВЪВЕДЕНИЕ

Малигненият меланом съставлява едва 1% от всички кожни неоплазми, но се характеризира с най-агресивен клиничен ход и най-ниска 5-годишна преживяемост [1]. Дори след радикална резекция на пациенти в неметастатичен стадий се наблюдава повишен риск от поява на локален рецидив и далечно метастазиране [2]. Напредъкът в молекулярната биология доведе до откриването на ключови механизми, подпомагащи растежа, деленето, миграцията и способността за избягване от апоптоза на туморните клетки [3]. Това от своя страна подпомогна разработването на иновативни прицелни и имунотерапии, които значително подобриха прогнозата при пациентите. Един от тези механизми е по-

тискането на имунния отговор чрез експресията на трансмембрания протеин PD-L1 на повърхността на неопластичните клетки – при свързването на PD-L1 с ключовия инхибиторен рецептор на повърхността на Т-лимфоцитите – PD-1, резултатът е имунен толеранс и оцеляване на туморната клетка [4]. Прекъсването на връзката между PD-L1 и PD-1 стои в основата на терапията с медикаменти – инхибитори на контролната точка (т.нар. имунни чекпойнт инхибитори) [4]. Ниволумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, свързващо се с PD-1, възпрепятствайки свързването с PD-L1 и следователно инхибирането на Т-клетъчния имунен отговор [5]. Терапията с ниволумаб показва ефект по отношение на общата преживяемост при пациенти с малигнен меланом и днес се използва както за първа ли-

ния при пациенти в метастатичен стадий, така и като адювантно лечение при пациенти с висок риск от рецидив [6]. Поради факта че организъмът използва механизма на взаимодействие между PD-L1 и PD-1 за потискане на автоимунитета, блокирането му крие риск от възникване на различни автоимунни реакции, които понякога могат да бъдат животозастрашаващи и налагат продължителна имunosупресивна терапия или прекъсване на лечението с чекпойнт инхибитори [7]. В клинични проучвания са описани различни по степен и тежест имуносвързани странични реакции при употребата на анти-PD-1 антитела – имуномедиран колит, пулмонит, нефрит, хепатит, дерматит и др. [7]. Ревматични имуномедиранни усложнения като артрит, миозит, васкулит, полимиалгия ревматика, еозинофилен фасциит и склеродермия също са докладвани при лечението с ниволумаб, като най-често описвани са случаите на артрит, възникващ след различен период от началото на терапията [8]. Флеър-феномен при предходно диагностициран ревматоиден артрит се докладва при 71% от пациентите и налага задължително лечение и наблюдение от специалист ревматолог с цел избягване на тежки увреждания и прекъсване на онкологичната терапия [9]. Специфичните механизми на възникване на имуномедиран артрит при терапията с анти-PD-1 антитела не са напълно изяснени, но се предполага припокриваща се патогенеза с възникването на ревматоидния артрит – експресията на PD-1 в синовиалната течност е доказан регулатор на Т-клетъчния имуноен отговор и е възможен бъдещ таргет за имуномодулаторна терапия на ревматоидния артрит [10].

Клиничен случай

Представяме клиничен случай на мъж на 52 г., бяла раса, с персистиращи оплаквания от болка и оток в коленни и глезенни стави, продължителна сутрешна скованост (повече от 4 часа), с давност 6 месеца. При първата изява на симптомите през лятото на 2023 г. болният е консултиран от ревматолог и е провел амбулаторно лечение с кортикостероид – Медрол 2 x 1 табл. дневно за 10 дни. След терапията настъпва временно подобрене и болният не е провел повторна консултация и изследвания. Пациентът има придружаващи заболявания – артериална хипертония и е прекарал миокарден инфаркт преди 16-17 години, със стентирание. През 2017 г. е опериран по повод малигнен ме-

ланом в десен долен квадрант на абдоминална област, а през 2022 година е направена лимфна дисекция по повод установени метастази. След консултация с онколог при пациента е иницирано лечение с nivolumab през юни 2023 г. На фона на терапията при болния се наблюдава артрит в коленни и глезенни стави няколко дни след проведените инфузии. По повод оплакванията пациентът е хоспитализиран в Клиниката по ревматология към УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“. От физикалния преглед не се установяват сигнификантни отклонения. След оценка на статуса на опорно-двигателния апарат (ОДА) се регистрира артрит в коленни и глезенни стави. Резултатите от лабораторните изследвания установяват повишени стойности на С-реактивен протеин (CRP 97.80) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ 72 mm/h), анемичен синдром (HGB 112 g/L, HCT 0.342 L/L, MCV 79.8 fL, MCH 26.1 pg) и тромбоцитоза ($386 \times 10^9/L$), положителни стойности за анти-MCV, RF IgM. Останалите резултати са представени детайлно в таблица 1.

Проведената рентгенография на коленни стави е със заключение за кистично просветляване с по-плътна периферия в дисталната диафиза на левия фемур и остеофити от тибиялните еминенции двустранно.

Ултразвуковото изследване на дясна колянна става показва и.а хидропс, изразена синовиална пролиферация, без ПД сигнал, редукция на хиалинния хрущял, дегенеративно променени латерален и медиален менискус.

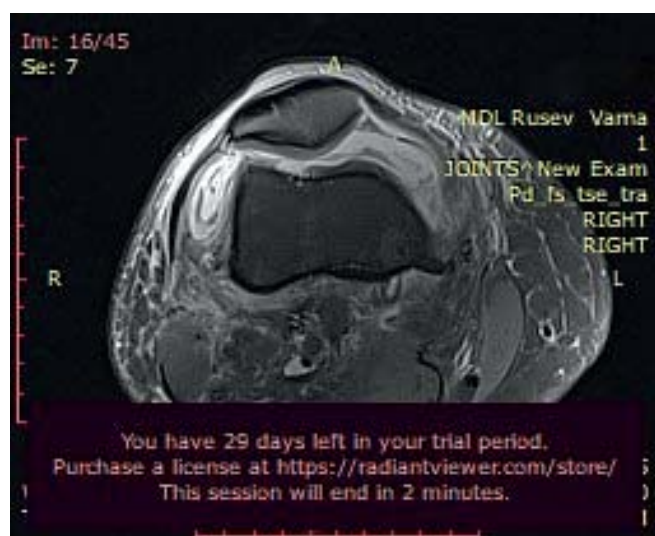
MPT на дясна колянна става визуализира дегенеративни изменения и интраартикуларен (и.а) хидропс супрапателарно с наличие на синовит (фиг. 1, 2, 3).

При пациента се проведе артроцентеза на дясна колянна става, евакуираха се 20 ml синовиална течност и се приложи и. а. депо-кортикостероид и лидокаин с добър ефект. След проведено обсъждане се прие диагноза ревматоиден артрит вероятно вследствие на проведеното лечение с PD-1 инхибитор (nivolumab). Иницирано беше лечение с метотрексат 15 mg/седмично и фолиева киселина 2 x 1 табл./дневно, медрол 4 mg – 2 табл./сутрин с последваща редукция на дозата до 2 mg/дневно към настоящия момент. Шест месеца след назначеното лечение при пациента не се установява артрит в ангажираните стави и предстои обсъждане в насока подновяване на лечението с nivolumab.

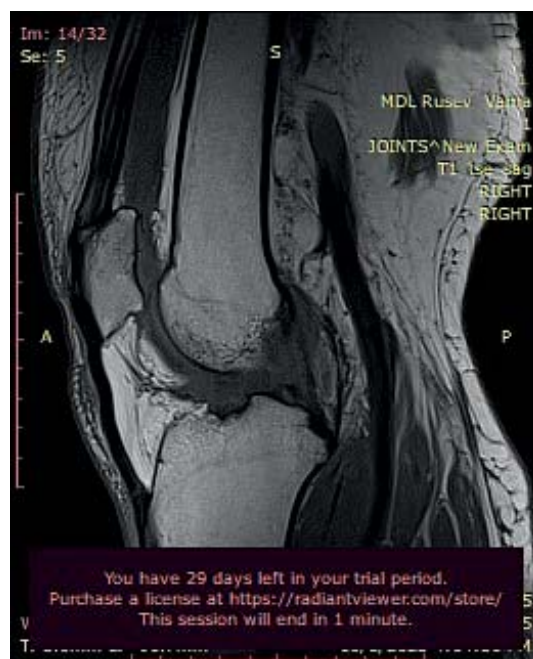
Табл. 1. Лабораторни изследвания

Изследване	Резултат	Мерна единица	Референтни стойности
ПМК и ДМК (20/11/2023 г.)			
ALAT	13,60	U/L	0-41.00
ASAT	13,10	U/L	0-40.00
Chol – Общ холестерол	3,55	mmol/L	0-5.20
Crea – Креатинин	69	μmol/l	0-104.00
CRP – С-реактивен протеин	97,80		
GGT	61	U/L	0-60.00
Gluc – Глюкоза	5,74	mmol/L	3.50-6.70
TG – Триглицериди	0,60	mmol/L	0-2.00
UA(S) – Пикочна киселина	328	μmol/l	142.00-420.00
Urea – Урея	6,7		
WBC	10,50 x10 ⁹ /L		3.50-10.50
RBC	4,29 x10 ¹² /L		3.70-5.90
HGB	112	g/L	120.00-180.00
HTC	0,342	L/L	0.36-0.53
MCV	79,8	fL	80.00-96.00
MCH	26,1	pg	27.00-33.00
MCHC	327	g/L	300.00-360.00
PLT	386 x10 ⁹ /L		130.00-360.00
LYM%	8,9%		20.00-48.00
MONO%	8,5 %		1.00-11.00
EO%	0,8%		0-6.50
BASO%	0,3%		0-2.00
NEUT%	80,9%		40.00-70.00
LYM#	0,93 x10 ⁹ /L		1.00-4.00
MONO#	0,89 x10 ⁹ /L		0-0.80
EO#	0,08 x10 ⁹ /L		0-0.50
BASO#	0,03 x10 ⁹ /L		0-0.14
NEUT#	8,48 x10 ⁹ /L		2-7.00
MPV	10,2	fL	6.10-12.50
CYE Sedimentation Rate	72	mm/h	
Sg – Сегментоядрени	0,81		0.40-0.64
Ly – Лимфоцити	0,14		0.20-0.48
Урина – седимент	Резултат	Мерна единица	Референтни стойности
Цилиндри – хиалинни	0,7		
Кристали URIC	0		
Кристали CaPhos	0		
Еритроцити	0,7		
Левкоцити	9,8		
Епителни клетки	3,7		
Цилиндри	0		
Кристали	0		
Бактерии	0,4		
Урина – химично изследване			
pH на урина	6,0		

Специфично тегло (Specific Gravity)	1,015		
Белтък в урина (Protein)	Опалесценция		
Глюкоза в урина (Glucose)	Отрицателен (-)		
Кетотела в урина (Ketones)	Отрицателен (-)		
Уробилиноген (Urobilinogen)	Увеличен		
Билирубин в урина (Bilirubin)	Отрицателен (-)		
Кръв в урина (Blood)	Отрицателен (-)		
Нитрити в урина (Nitrites)	Отрицателен (-)		
Левкоцити в урина (Leucocytes)	Положителен (+)		
Имунология			
Анти – ССР (IgG+IgA)	20,70		< 20
Ревматоиден фактор (RF)	<30	IU/ml	< 30
Анти-MCV	94		< 20
Ревматоиден фактор IgM	54		< 20
Изследване на синовиална течност			
Синовиална течност: еритроцити	4400		
Синовиална течност: левкоцити	450		
Цитология на синовиална течност			
Neu	0,76		
SIN: Eo	0		
SIN: мононуклеари	0,03		
SIN: макрофаги	0		
SIN: Ly	0,21		
SIN: активирани лимфоцити	0		
SIN: мезотелни клетки	0		
SIN: други клетки	0		
Забележка: Поради малкото количество биологичен материал не може да се изработи UA			



Фиг. 1. МРТ на дясна колянна става (трансверзален срез)



Фиг. 2. МРТ на дясна колянна става (сагитален срез)



Фиг. 3. МРТ на лява колянна става – хидропс и синовит супрапателарно

ОБСЪЖДАНЕ

Представеният случай е пример за предизвикателствата при лечението на имуномедиирани странични ефекти от инхибитори на PD-1-сигналния път и необходимостта от колаборация в мултидисциплинарния екип за постигане на оптимални резултати. При пациента се наблюдава възникване на *de novo* ревматоиден артрит с поява на персистиращ артрит в коленните и глезенните стави, повишени възпалителни маркери и наличие на специфични за РА автоантитела, включително анти-MCV и RF IgM. Връзката между стартирането на PD-1 инхибитора ниволумаб и началната изява на симптоматиката, инициалното повлияване от кортикостероидна терапия и липсата на предходна история на ревматоиден артрит са сигнификантни фактори, подкрепящи теорията за имуномедиран РА като страничен ефект от приложението на ниволумаб. Все по-често в литературата се срещат случаи на ревматични имуномедиирани странични ефекти с различна честота, но патофизиологията на тези състояния не е напълно изяснена [11]. Предполага се участие на процеси като нарушен имуно толеранс, дезинхибиция на Т-клетъчната функция и автоимунитет при блокиране на PD-1/PD-L1 сигналния път [11], но са необходими проучвания за изясняване на специфичните механизми и

за установяване на предиктивни и прогностични биомаркери за възникване на ревматични усложнения.

Лечението на този пациент е особено предизвикателство поради необходимостта от балансиране между контрола над ревматичните прояви и запазване на ефекта от противотуморната терапия. След временно прекъсване на терапията с ниволумаб и инициране на кортикостероидна терапия и метотрексат се достига до значително клинично подобрение, което доведе и до обсъждане в посока възобновяване на лечението с PD-1 инхибитора. Това решение се подкрепя от международните препоръки при ясна клинична

полза от продължаване на терапията с ниволумаб и резолюция на оплакванията от РА [12], но следва да се извършва при внимателна преоценка на състоянието поради риска от възникване на повторна проява на имуномедирана токсичност [12]. Липсват проспективни проучвания относно комбинирана употреба на имуносупресивни медикаменти и PD-1 инхибитори, но от ретроспективни анализи е докладвана понижена ефективност на противотуморната имунотерапия при едновременно приложение на кортикостероиди и медикаменти от втора линия като метотрексат заедно с инхибитори на контролната точка [13] overall survival (OS). Новопубликуваните данни сочат, че терапията с checkpoint инхибитори, използвани в имунотерапията на рак, могат да играят роля в патогенезата на новопоявилите се синдроми с изява на клинични симптоми по типа на полимиалгия ревматика и гигантоклетъчен артериит [14]. Въпреки това литературните източници не внасят допълнителна яснота по отношение на комбинираното лечение с конвенционални синтетични болестопроменящи антиревматични лекарства. Приложението на метотрексат в описания от нас случай, както и при пациенти, провеждащи лечение с checkpoint инхибитори, крие както потенциални ползи, така и рискове и налага динамичен контрол на двете състояния от медицински онколози, съвместно с ревматолози.