

Bargiel, Julia, Cabaj, Justyna, Chmielewska, Izabela, Wójcik-Superczyńska, Magdalena, Milanowski, Janusz. Exacerbation of symptoms of rheumatoid arthritis in the course of immunotherapy of non-small cell lung cancer - an analysis of medical cases and a review of the literature. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(9):856-866. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.099> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39968> <https://zenodo.org/record/7085623>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022.
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.09.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 16.09.2022.

Exacerbation of symptoms of rheumatoid arthritis in the course of immunotherapy of non-small cell lung cancer - an analysis of medical cases and a review of the literature

Zaostrzenie objawów reumatoidalnego zapalenia stawów w przebiegu immunoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca - analiza przypadków medycznych oraz przegląd literatury

Julia Bargiel

Student Research Group at the Chair and Department of Pneumology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-1388-8243>

Justyna Cabaj

Student Research Group at the Chair and Department of Pneumology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-1394-0638>

Izabela Chmielewska

Department of Pneumology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-0948-9071>

Magdalena Wójcik-Superczyńska

Department of Pneumology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
<https://orcid.org/0000-0001-9153-9850>

Janusz Milanowski

Department of Pneumology, Oncology and Allergology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-8616-596X>

Abstract

Background: Lung cancer has been at the forefront of cancers with the highest incidence and mortality rates. Nowadays, there are available more effective forms of treatment such as immunotherapy. In the case of cancer cells expressing the PD-L1 receptor, pembrolizumab, atezolizumab and nivolumab are of particular use. While these drugs have the great benefit of stabilizing the disease, they are not without side effects, especially inflammatory changes in the joints. The aim of the study is to show the risk of immunotherapy in the form of exacerbation of inflammatory symptoms in patients with rheumatoid arthritis (RA) as a concomitant disease. Case report: Lung cancer (PD-L1 +) was diagnosed in three patients with a history of RA. After meeting the criteria of the drug program, the patients started molecularly targeted therapy with pembrolizumab and atezolizumab. The applied treatment brought a great benefit in the form of stabilization the neoplastic disease. Over time an exacerbation of inflammatory changes within the joints was noted, which significantly impeded everyday functioning in two patients. Due to this situation, immunotherapy was discontinued. Conclusions: Studies show that as many as 1/4 of patients treated with PD-L1 inhibitors experience side effects related to the autoimmune system. In the case of people suffering from RA, the use of immunotherapy may intensify inflammatory changes and increase pain, which significantly reduce the quality of life. Therefore, the risk of RA exacerbation as a side effect of biological therapy for lung cancer treatment should be popularized. This awareness will enable quick intervention and minimize the number of interrupted immunotherapies.

Keywords: oncology, immunotherapy, lung cancer, rheumatic diseases

I. Wstęp

Rak płuca pozostaje w czołówce nowotworów o największym wskaźniku zachorowalności i śmiertelności na świecie. Jak podaje Global Cancer Observatory (GCO) w roku 2020 na świecie oszacowano ponad 2 200 000 nowych przypadków zachorowania na raka płuca oraz 1 800 000 zgonów [1]. Pod względem zachorowalności na raka płuca w porównaniu do innych krajów Unii Europejskiej Polska zajmowała czwarte miejsce, zaś pod względem umieralności - miejsce drugie [2]. Rokowanie chorych na raka płuca zależy od wielu czynników. Do czynników predykcyjnych należą zaburzenia genetyczne, których wykrycie umożliwia zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Diagnostyka molekularna raka płuca skupia się obecnie w dwóch obszarach - terapeutycznych oraz badawczych. National Comprehensive Cancer Network Guidelines zaleca przeprowadzanie testów dla niedrobnokomórkowego raka płuca w panelu 3 genów - receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*) oraz c-ros onkogenu 1 (*ROS-1*), uważanych za złoty standard analizy molekularnej w praktyce klinicznej [3]. Dodatkowo często przeprowadza się badania w kierunku ekspresji receptora programowanej śmierci PD-1 oraz jego ligandu PD-L1, które odgrywają istotną funkcję w procesie nowotworowym. PD-1 jest inhibitorem zarówno adaptacyjnej, jak i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej oraz ulega ekspresji na aktywowanych limfocytach T, B, NK, makrofagach, monocytach i komórkach dendrytycznych. Warto zauważyć, że PD-1 ulega silnej ekspresji na komórkach T swoistych dla nowotworu [4].

Ligand PD-L1 ulega ekspresji przez makrofagi, niektóre aktywowane limfocyty T i B, komórki dendrytyczne oraz niektóre komórki nabłonkowe, szczególnie w stanach zapalnych. Ponadto, PD-L1 jest wykorzystywany przez komórki nowotworowe jako „adaptacyjny mechanizm odpornościowy”, aby uniknąć odpowiedzi przeciwnowotworowej organizmu. Wykazano, że PD-L1 jest związany z interferonami oraz środowiskiem immunologicznym bogatym w limfocyty T CD8, wytwarzaniem cytokin Th1 i czynników chemicznych, a także specyficzną charakterystyką ekspresji genów. Co więcej, PD-L1 działa jako czynnik pronowotworowy w komórkach nowotworowych poprzez wiązanie się z jego receptorami i aktywację szlaków sygnałowych proliferacji i przeżycia. To odkrycie dalej wskazuje, że PD-L1 jest zaangażowany w późniejszą progresję nowotworu [4].

W Polsce dostępnych jest kilka inhibitorów punktów kontroli. Pierwszy z nich, niwolumab, jest w pełni ludzkim, monoklonalnym przeciwciałem IgG4, który z wysoką swoistością i powinowactwem wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do uwolnienia komórek odpornościowych organizmu z patologicznej immunosupresji, co umożliwia rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych [5]. Drugi lek, pembrolizumab, również ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG4, blokuje tworzenie kompleksu PD1:PD-L1 hamującego funkcję komórek T [6]. Z kolei atezolizumab, jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko ligandowi programowanej śmierci PD-L1 [7]. Leki te stosowane są wyłącznie u pacjentów w IV stadium choroby, pembrolizumab w monoterapii, zaś nivolumab oraz atezolizumab w skojarzeniu z odpowiednio ipilimumabem oraz bevacizumabem i chemioterapią [5-7]. Z kolei w leczeniu radykalnym rejestrację otrzymał durvalumab, stosowany w leczeniu konsolidującym po chemio radioterapii. Durvakumab to selektywne ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 o wysokim powinowactwie, które blokuje wiązanie liganda PD-L1 z PD-1 i CD80, umożliwiając komórkom T rozpoznawanie i zabijanie komórek nowotworowych [8-11]. Badanie kliniczne we wczesnej fazie obejmujące wiele zaawansowanych guzów litych, w tym NSCLC w stadium IIIB lub IV, wykazało, że durwalumab wykazywał istotne działanie przeciwnowotworowe [11].

Chodź leki te stanowią duży przełom w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuca z ekspresją PD-1/PD-L1, nie są jednak wolne od działań niepożądanych. Jak wspomniano wcześniej, leczenie inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego blokuje cząsteczki sygnałowe, co sprawia, że komórki T uzyskują pełną skuteczną funkcję przeciwnowotworową. Jednak co za tym idzie, zwiększenie odpowiedzi komórek T może prowadzić do nasilenia działania różnych układów narządów m.in. skóry, gruczołów dokrewnych, przewodu pokarmowego, co objawia się w postaci zmian skórnych niedoczynności lub nadczynności tarczycy, biegunką. Zdarzenie te wykazują się dużą istotnością i częstością występowania, znajdując potwierdzenie w wielu udokumentowanych przypadkach w literaturze medycznej pod nazwą zdarzenia niepożądanego pochodzenia immunologicznego (irAE) [12]. Poza wymienionymi przykładami, na uwagę zasługują objawy niepożądane ze strony układu kostno-mięśniowego przejawiające się w postaci zaostrzenia zmian zwyrodnieniowych oraz dotkliwego nasilenia dolegliwości bólowych.

Skala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) w opisowy sposób przedstawia 5 stopni ciężkości określonego zdarzenia niepożądanego. W przypadku zapalenia stawów wyróżnia się 3 stopnie, z czego pierwszy określa się jako bezobjawowy, w którym interwencja nie jest wskazana, drugi jako objawowy, ograniczający samodzielne funkcjonowanie oraz trzeci charakteryzujący się ciężkimi objawami, uniemożliwiającymi codzienne funkcjonowanie i znacznie obniżającymi jakość życia, które wymagają szybkiego włączenia inwazyjnego leczenia [13].

Niniejsza praca przedstawia opis serii przypadków trzech pacjentek chorujących jednocześnie na niedrobnokomórkowego raka płuca i choroby reumatyczne, u których pod wpływem leczenia pembrolizumabem i atezolizumabem doszło do zaostrzenia objawów bólowych w przebiegu wzmożonej odpowiedzi autoimmunologicznej.

II. Opis przypadków

Pacjentka X lat 66 z rozpoznaniem histopatologicznie niedrobnokomórkowym rakiem płuca lewego (prawdopodobnie płaskonabłonkowym). Ponadto pacjentka z rozpoznaniem od 8 lat łuszczykowym zapaleniem stawów. Chora z uwagi na brak aktywności procesu zapalnego stawów pozostawała bez leczenia immunosupresyjnego. Z powodu choroby nowotworowej w pierwszej linii leczenia otrzymała chemioterapię w schemacie Cisplatyna + Winorelbina. W ocenie tomografii komputerowej po dwóch kursach leczenia uzyskano u chorej stabilizację choroby. Z uwagi na neutropenię po trzecim kursie leczenia dawkę chemioterapeutyków zredukowano o 50% od dawki wyjściowej. Z uwagi na progresję choroby po 4 kursach chemioterapii oraz braku aktywnej choroby autoimmunologicznej stawów chorą zakwalifikowano do leczenia immunoterapii w drugiej linii leczenia. Pacjentka otrzymała atezolizumab. Po 18 kursach leczenia immunoterapią u chorej pojawiła się sztywność nadgarstków, narastające zmęczenie, senność, spadek apetytu. Początkowo włączono niesteroidowe leki przeciwzapalne (Ketonal w dawce 1x 100 mg), uzyskując częściowe ustąpienie dolegliwości. W kolejnych tygodniach chora zgłasza nawracające i nasilające się bóle stawowo-mięśniowe kończyn dolnych, problemy z chodzeniem. Ponadto odczuwała subiektywne osłabienie siły mięśniowej kończyn górnych, ból w okolicy łopatek. Z relacji chorej objawy nasilały się po każdym podaniu immunoterapii. W badaniach laboratoryjnych nie obserwowano wzrostu CRP ani czynnika reumatoidalnego (RF). Uznano, iż dolegliwości prawdopodobnie są działaniem niepożądanym immunoterapii. Z uwagi na znaczne nasilenie dolegliwości bólowych (9 w skali NRS), które w znacznym stopniu utrudniały chorej funkcjonowanie, zakończono immunoterapię (po 21 kursach) i włączono leczenie immunosupresyjne (Metypred 16mg przez tydzień, następnie 12mg przez tydzień następnie 8mg przez tydzień następnie 4mg) oraz przeciwbólowe (Olfen 75 SR 2x1 tabl). Zastosowanym leczeniem uzyskano ustąpienie dolegliwości bólowych stawów.

Pacjentka Y lat 61 z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem gruczołowym płuca prawego (wg klasyfikacji TNM w stopniu III B). W ocenie czynników predykcyjnych: *EGFR* (-), *ALK* (-), *ROS 1* (-), TC 5%. Chora ze zdiagnozowanym 15 lat temu reumatoidalnym zapaleniem stawów. W początkowym okresie choroby pacjentka otrzymywała Metotrexat, a następnie Metypred. Obecnie od około 5 lat z uwagi na brak aktywności choroby nie stosowała leczenia immunosupresyjnego. W leczeniu choroby nowotworowej w pierwszej linii chora otrzymała leczenie chemiczne w schemacie cisplatyna + pemetrexed. Z uwagi na szybką progresję choroby, w ocenie tomografii komputerowej wykonanej po dwóch kursach chemioterapii leczenie zakończono. Pacjentka otrzymała atezolizumab w drugiej linii leczenia. Skuteczność leczenia immunoterapią oceniano w badaniu CT wykonywanym, co 12 tygodni. W trakcie leczenia uzyskano w obrazie CT częściową regresję zmiany naciekowej w płacie dolnym prawym, poprawę upowietrzenia oskrzeli. Po 12 miesiącach immunoterapii pacjentka zgłosiła narastające dolegliwości bólowe w stawach nadgarstkowych, a następnie w stawach międzypaliczkowych obu rąk. Do leczenia włączono niesterydowe leki przeciwzapalne (Diclofenac w dawce 2x 50 mg), uzyskując częściowe ustąpienie dolegliwości. Z uwagi na podwyższone parametry stanu zapalnego (CRP 58), obrzęki stawów międzypaliczkowych prawej dłoni oraz uciążliwe dla chorej objawy kliniczne, zdecydowano o włączeniu

Metypredu w dawce 1x 4 mg. Nie przerwano leczenia immunoterapią. Pacjentka kontynuuje leczenia atezolizumabem 17 miesięcy, otrzymując stałą dawkę leczenia immunosupresyjnego z dobrą tolerancją. W badaniach obrazowych utrzymuje się stabilizacja.

Pacjentka Z lat 65 z rozpoznaniem, zaawansowanym, przerzutowym rakiem gruczołowym płuca lewego (zaawansowanie wg klasyfikacji TNM T4N3M1a). Z uwagi na wysoki odsetek komórek PD-L1 (TC 80%) na komórkach nowotworowych pacjentka otrzymała leczenie immunoterapią w pierwszej linii leczenia według Programu Lekowego B6 (leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca). W wywiadzie chorobowym zwracało uwagę rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów, ale z uwagi na brak aktywności choroby od co najmniej 7 lat pacjentka spełniała kryteria programu. Pacjentka otrzymała Pembrolizumab 200 mg w cyklach, co 3 tygodnie. Zastosowanym leczeniem uzyskano stabilizację choroby nowotworowej ocenianej w badaniu tomografii komputerowej wykonywanej co 3 miesiące. W 9-tym miesiącu leczenia pembrolizumabem pacjentka zgłosiła dolegliwości bólowe i niewielkie ograniczenie ruchomości stawów międzypaliczkowych oraz nadgarstków obu rąk. Pacjentka przyjmowała niesteroidowe leki przeciwzapalne (Ketonal SR 1x100mg) z mierną poprawą. W kolejnym miesiącu zaobserwowano nasilenie dolegliwości bólowych w obrębie lewego stawu barkowego. W badaniu fizykalnym widoczne było zaczerwienie w okolicy stawu i nadmierne ocieplenie. Badanie USG potwierdziło wysięk w obrębie stawu. Z uwagi na kliniczne i laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego (CRP 131) włączono Metypred w dawce 2x 4 mg i podjęto decyzję o kontynuacji immunoterapii. W 12-stym miesiącu leczenia w badaniu CT opisano progresję choroby. Zdecydowano o zakończeniu immunoterapii pembrolizumabem. W drugiej linii leczenia u chorej zastosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny (karboplatyna + pemeteksed). Leczenie metypredem kontynuowano w dawce 1x 4 mg przez okres 6 tygodni po zakończonej immunoterapii. Wobec ustąpienia objawów zapalnych stawów leczenia zakończono.

III. Dyskusja

Biorąc pod uwagę światowe doniesienia, do najczęstszych irAE należą zapalenie płuc, endokrynopatie oraz zapalenie okrężnicy [14]. W rzeczywistości jednak analizując badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz opisy przypadków klinicznych to ból stawów jest najczęściej zgłaszanym objawem niepożądanym stosowania immunoterapii w leczeniu nowotworów, występującym nawet u 43% pacjentów [15]. Zapalenie stawów może dotyczyć zarówno dużych, jak i małych stawów, obserwuje się występowanie różnych fenotypów klinicznych takich jak zapalenie nielicznostawowe (oligoarthritis) czy ciężkie zapalenie wielostawowe (poliarthritis) [16, 17]. Francuskie badanie retrospektywne wykazało, że zapalenie wielostawowe przypominające reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) rozwinęło się u sześciu pacjentów otrzymujących ICI; wszystkie sześć było pozytywnych na przeciwciała anty-CCP, a cztery na czynnik reumatoidalny [18]. W innym badaniu, dowiedziono zaś, że u wszystkich pacjentów chorujących na łuszczycowe zapalenie stawów zaobserwowano zaostrzenie objawów po zastosowaniu leczenia molekularnego anty- PD-L1 [19, 20]. Co ciekawe, w serii przypadków wykazano, że osoby, które wykazały odpowiedź zapalną stawów w przebiegu stosowania immunoterapii, miały wyższą częstość występowania alleli HLA-DRB1 tzw. "wspólnego epitopu" wspólnego dla RZS. Fakt ten sugeruje wniosek, że u niektórych pacjentów wprowadzenie immunoterapii demaskuje predyspozycje do wystąpienia objawów reumatoidalnego zapalenia stawów [21].

Wzmózone objawy zapalne stawów w przebiegu immunoterapii stanowią realny problem kliniczny. Co za tym idzie, pacjenci powinni zostać objęci szczególnym nadzorem nie tylko onkologicznym, ale przypadku wystąpienia niepokojących objawów również nadzorem

reumatologicznym. W rutynowych badaniach kontrolnych, chorzy powinni być pytani o ból w stawach, poranną sztywność czy też osłabienie siły mięśniowej w odniesieniu do wpływu na wykonywanie codziennych czynności życiowych [21, 22]. Przydatne też we wczesnej diagnostyce zmian zapalnych stawów i powięzi mogą okazać się badania obrazowe - istnieje szansa uwidocznienia zapalenia błony maziowej w tomografii komputerowej oraz w badaniu PET/CT jako zwiększony wychwyty fludeoksyglukozy [23, 24]. Istotne klinicznie jest także zastosowanie badania ultrasonograficznego zmienionych zapalnie stawów, które umożliwia obrazowanie proliferacji błony maziowej w skali szarości, a także aktywnego zapalenia i neoangiogenezy w badaniu dopplerowskim. Ponadto ultrasonografia jest w stanie zidentyfikować nadżerki kości, a także subkliniczne zapalenie błony maziowej, które może prowadzić do progresji choroby w radiografii, nawet jeśli pacjent jest w widocznej remisji klinicznej [25-29]. Rutynowo wykonuje się także badania laboratoryjne - podwyższony poziom białka C-reaktywnego (CRP), zwiększona szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR), obecność czynnika reumatoidalnego klasy IgM (RF IgM) oraz przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ACPA) przemawiają za rozpoznaniem zmian o charakterze reumatoidalnego zapalenia stawów [25, 30].

Wg Guidelines, które zawiera najnowsze i stale aktualizowane europejskie wytyczne, dotyczące prowadzenia racjonalnej opieki zdrowotnej, postępowanie w przypadku rozpoznania zapalenia stawów powinno prowadzić do znacznego zmniejszenia aktywności choroby, a nawet osiągnięcia remisji. Aby osiągnąć zamierzony cel należy rozważyć stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby oraz leków biologicznych, jednocześnie pamiętając o comiesięcznej kontroli aktywności choroby wykonując wspomniane wcześniej badania laboratoryjne, zwłaszcza poziom CRP [31].

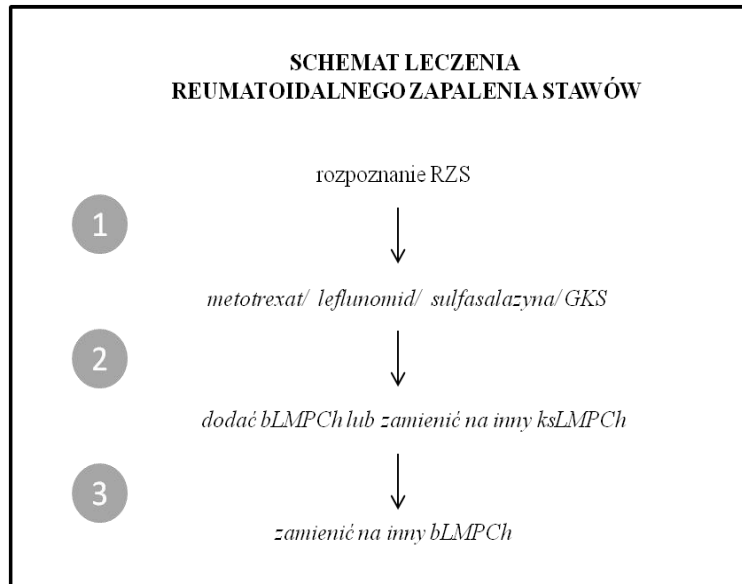
Niedawne badanie wykazało, że u znacznego odsetka pacjentów objawy reumatoidalnego zapalenia stawów będą się utrzymywać, mimo zaprzestania stosowania immunoterapii [32]. W powyższym badaniu na 41 pacjentów aż 20 zgłaszało dolegliwości zapalne w obrębie stawów minimum przez 6 miesięcy po zakończeniu immunoterapii [33]. Co więcej, istnieje korelacja między rozwinięciem irAE a długotrwałą odpowiedzią nowotworu na stosowanie immunoterapii - wykazano trend, w którym u pacjentów z dobrą tolerancją leku i stabilizacją choroby nowotworowej zdecydowanie częściej wykazywano utrzymujące się objawy zapalenia stawów [32, 34, 35].

Ostatnimi czasy zaobserwowano, że chorzy wymagający wysokich dawek leków immunosupresyjnych podawanych celem kontroli objawów zaostrenia choroby autoimmunologicznej powinni być ostrożnie kwalifikowani do immunoterapii - dowiedziono gorszy efekt terapeutyczny immunoterapii oraz zwiększenie działań niepożądanych związanych z toksycznością immunologiczną [36].

Analizując przedstawione wyżej przypadki kliniczne, możemy zauważyć korelację stosowania inhibitorów receptorów PD-1/PD-L1 a pojawieniem się objawów ze strony układu kostno-stawowego. U wszystkich trzech pacjentek chorujących na niedrobnokomórkowego raka płuca zastosowano immunoterapię - u dwóch preparat atezolizumab, u jednej pembrolizumab. U każdej z nich po pewnym czasie zaobserwowano pojawienie się dolegliwości bólowych w obrębie stawów całego ciała m.in. dłoni, barku, nadgarstków, co wraz z obrzękiem i sztywnością znacznie zmniejszyło jakość życia i utrudniało codzienne funkcjonowanie. Pacjentki zmuszone były do wdrożenia leczenia przeciwzapalnego wg wytycznych leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (schemat 1). Mimo podjętych działań, u jednej z pacjentek nie zaobserwowano dostatecznej poprawy, co wraz z progresją

choroby nowotworowej skutkowało zaprzestaniem leczenia pembrolizumabem. U pozostałych dwóch pacjentek leczenie steroidami dolegliwości zapalnych stawów przyniosło efekty i ze względu na stabilizację procesu nowotworowego w badaniach obrazowych zdecydowano o kontynuacji immunoterapii.

Schemat 1



Podsumowując, stosowanie immunoterapii w leczeniu raka płuc, przynosi spektakularne efekty, prowadząc do zahamowania procesu nowotworowego i stabilizacji choroby, może jednak wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych. W przypadku terapii przeciwciałami monoklonalnymi działającymi na układ PD-1/PD-L1, może dojść do wystąpienia *de novo* reumatoidalnego zapalenia stawów oraz pozostałych chorób reumatycznych, bądź zaostrzenia objawów choroby. Najczęściej zmiany są związane z odpowiedzią immunologiczną. Wiedza ta powinna być rozpowszechniana, co umożliwi szybką reakcję w początkowych stadiach wystąpienia objawów zapalnych i podjęcie działań terapeutycznych przed znaczącym zaostrzeniem symptomów choroby. W ten sposób pacjenci unikną pogorszenia jakości życia, co skutkuje mniejszą ilością przerywanych immunoterapii wnoszących duży wkład w zahamowanie progresji choroby nowotworowej, a tym samym wydłużenie czasu przeżycia.

References

1. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 9;22(2):612. doi: 10.3390/ijms22020612. PMID: 33435440; PMCID: PMC7827915.
2. <https://immuno-onkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>
3. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 27;21(13):4569. doi: 10.3390/ijms21134569. PMID: 32604993; PMCID: PMC7369725.

4. Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, Wunderlich JR, Dudley ME, White DE, Rosenberg SA. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood*. 2009 Aug 20;114(8):1537-44. doi: 10.1182/blood-2008-12-195792. Epub 2009 May 7. PMID: 19423728; PMCID: PMC2927090.
5. Rendon A, Rayi A. Nivolumab. 2021 Aug 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33620870.
6. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. 2021 Jul 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31536223.
7. Aleem A, Shah H. Atezolizumab. 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33620835.
8. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, Watkins A, Mullins S, Chodorge M, Andrews J, Bannister D, Dick E, Crawford N, Parmentier J, Alimzhanov M, Babcook JS, Foltz IN, Buchanan A, Bedian V, Wilkinson RW, McCourt M. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res*. 2015 Sep;3(9):1052-62. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0191. Epub 2015 May 5. PMID: 25943534.
9. Mitchell P, Thatcher N, Socinski MA, Wasilewska-Tesluk E, Horwood K, Szczesna A, Martín C, Ragulin Y, Zukin M, Helwig C, Falk M, Butts C, Shepherd FA. Tecemotide in unresectable stage III non-small-cell lung cancer in the phase III START study: updated overall survival and biomarker analyses. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1134-1142. doi: 10.1093/annonc/mdv104. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25722382.
10. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1974-82. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605845; PMCID: PMC4980573.
11. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
12. Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, Bass AR. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Clin Rheumatol*. 2021 Dec 1;27(8):e317-e322. doi: 10.1097/RHU.0000000000001370. PMID: 32345841; PMCID: PMC7606361.
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 Published 27 November 2017. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.
14. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of the Literature. *Curr Drug*

Saf. 2018;13(3):150-164. doi: 10.2174/1574886313666180508122332. PMID: 29745339; PMCID: PMC6198478.

15. 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 Nov;69(11):1751-1763. doi: 10.1002/acr.23177. Epub 2017 Sep 21. PMID: 27998041; PMCID: PMC5478477.

16. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, Lipson EJ, Bleich KB, Shah AA, Naidoo J, Brahmer JR, Le D, Bingham CO 3rd. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209595. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307501; PMCID: PMC5333990.

17. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017 Mar 20;3(1):e000412. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000412. Erratum in: *RMD Open*. 2017 Dec 6;3(2):e000412corr1. Kontzias, K [corrected to Kontzias, A]. PMID: 28405474; PMCID: PMC5372131.

18. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, Leary A, Voisin AL, Pontoizeau C, Coutte L, Pertuiset E, Mouterde G, Fain O, Lambotte O, Mariette X. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1747-1750. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211216. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28600350.

19. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot JM, Robert C, Belkhir R, Soria JC, Laghouati S, Voisin AL, Fain O, Mékinian A, Coutte L, Szwebel TA, Dunogeant L, Lioger B, Luxembourger C, Mariette X, Lambotte O. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-Programmed cell Death 1/anti-Programmed cell Death-Ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:34-44. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.032. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28646772.

20. Steven NM, Fisher BA. Management of rheumatic complications of immune checkpoint inhibitor therapy - an oncological perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(Suppl 7):vii29-vii39. doi: 10.1093/rheumatology/kez536. PMID: 31816079; PMCID: PMC6900910.

21. Cappelli LC, Dorak MT, Bettinotti MP, Bingham CO, Shah AA. Association of HLA-DRB1 shared epitope alleles and immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):476-480. doi: 10.1093/rheumatology/key358. PMID: 30508191; PMCID: PMC6821338.

22. Halls S, Dures E, Kirwan J, Pollock J, Baker G, Edmunds A, Hewlett S. Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):615-22. doi: 10.1093/rheumatology/keu379. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25231178; PMCID: PMC4372677.

23. Buder-Bakhaya K, Benesova K, Schulz C, Anwar H, Dimitrakopoulou-Strauss A, Weber TF, Enk A, Lorenz HM, Hassel JC. Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies. *Cancer Immunol Immunother*.

2018 Feb;67(2):175-182. doi: 10.1007/s00262-017-2069-9. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29018908.

24. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, Goldscheider I, Kauffmann-Guerrero D, Huber RM, Dechant C, Berking C, Schulze-Koops H, Skapenko A. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open*. 2018 Aug 17;4(2):e000714. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000714. PMID: 30167328; PMCID: PMC6109812.

25. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):880. doi: 10.3390/cells9040880. PMID: 32260219; PMCID: PMC7226834.

26. do Prado AD, Staub HL, Bisi MC, da Silveira IG, Mendonça JA, Polido-Pereira J, Fonseca JE. Ultrasound and its clinical use in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Adv Rheumatol*. 2018 Aug 2;58(1):19. doi: 10.1186/s42358-018-0023-y. PMID: 30657086.

27. Zayat AS, Ellegaard K, Conaghan PG, Terslev L, Hensor EM, Freeston JE, Emery P, Wakefield RJ. The specificity of ultrasound-detected bone erosions for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):897-903. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204864. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24445255.

28. Yoshimi R, Hama M, Takase K, Ihata A, Kishimoto D, Terauchi K, Watanabe R, Uehara T, Samukawa S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 May;23(3):456-65. doi: 10.1007/s10165-012-0690-1. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22802010.

29. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, Sanayama Y, Nakagomi D, Takahashi K, Hirose K, Sugiyama T, Sueishi M, Nakajima H. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Oct;66(10):1576-81. doi: 10.1002/acr.22303. PMID: 24515410.

30. Brzustewicz E, Henc I, Daca A, Szarecka M, Sochocka-Bykowska M, Witkowski J, Bryl E. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(3):259-268. doi: 10.5114/ceji.2017.70968. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29204090; PMCID: PMC5708207.

31. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE guideline. Published: 11 July 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng100>

32. Jeurling S, Cappelli LC. Treatment of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 May;32(3):315-320. doi: 10.1097/BOR.0000000000000701. PMID: 32168068; PMCID: PMC7212600.

33. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, Le D, Lipson EJ, Naidoo J, Schollenberger M, Zheng L, Bingham CO, Shah AA, Cappelli LC. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory

arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis.* 2020 Mar;79(3):332-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216109. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31540935; PMCID: PMC7031780.

34. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Uehara K, Imai Y, Ishida K, Fukuoka J, Tomii K. Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study. *J Thorac Oncol.* 2017 Dec;12(12):1798-1805. doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.022. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939128.

35. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, Kudo K, Yonesaka K, Kato R, Kaneda H, Hasegawa Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K. Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):374-378. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2925. PMID: 28975219; PMCID: PMC6583041.

36. Kubiowski T, Autoimmunologiczne choroby współistniejące u pacjentów onkologicznych poddawanych immunoterapii, portal medycyna praktyczna 2021 <https://www.mp.pl/onkologia/nie-tylko-dla-onkologow/show.html?id=262921>