

**XIV. İSTANBUL  
DAHİLİYE KLİNİKLERİ  
BULUŞMASI**

**İstanbul Marriott Hotel Asia**

**31 Ekim - 2 Kasım 2024**

[www.idk2024.org](http://www.idk2024.org)



# YENİ KANSER TEDAVİLERİNİN ROMATOLOJİK ETKİLERİ

Dr. Gül Güzelant Özköse

SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği

# SUNUM PLANI

- Yeni kanser tedavilerinin etki mekanizmaları
- Patogenez
- Epidemiyoloji
- Klinik tablolar
- Yönetim

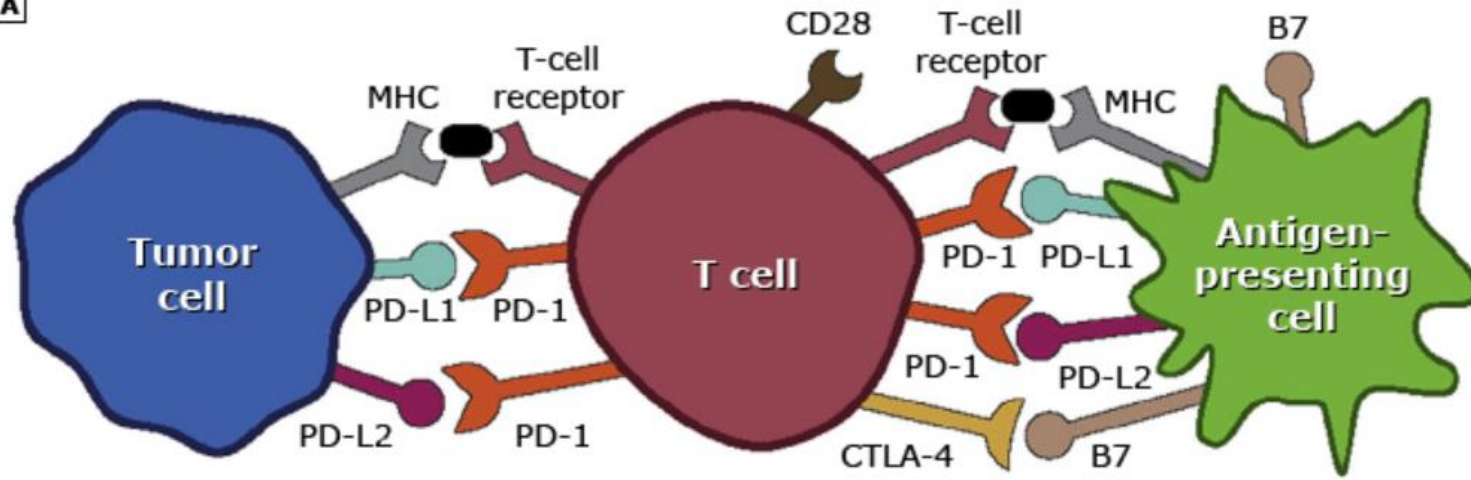
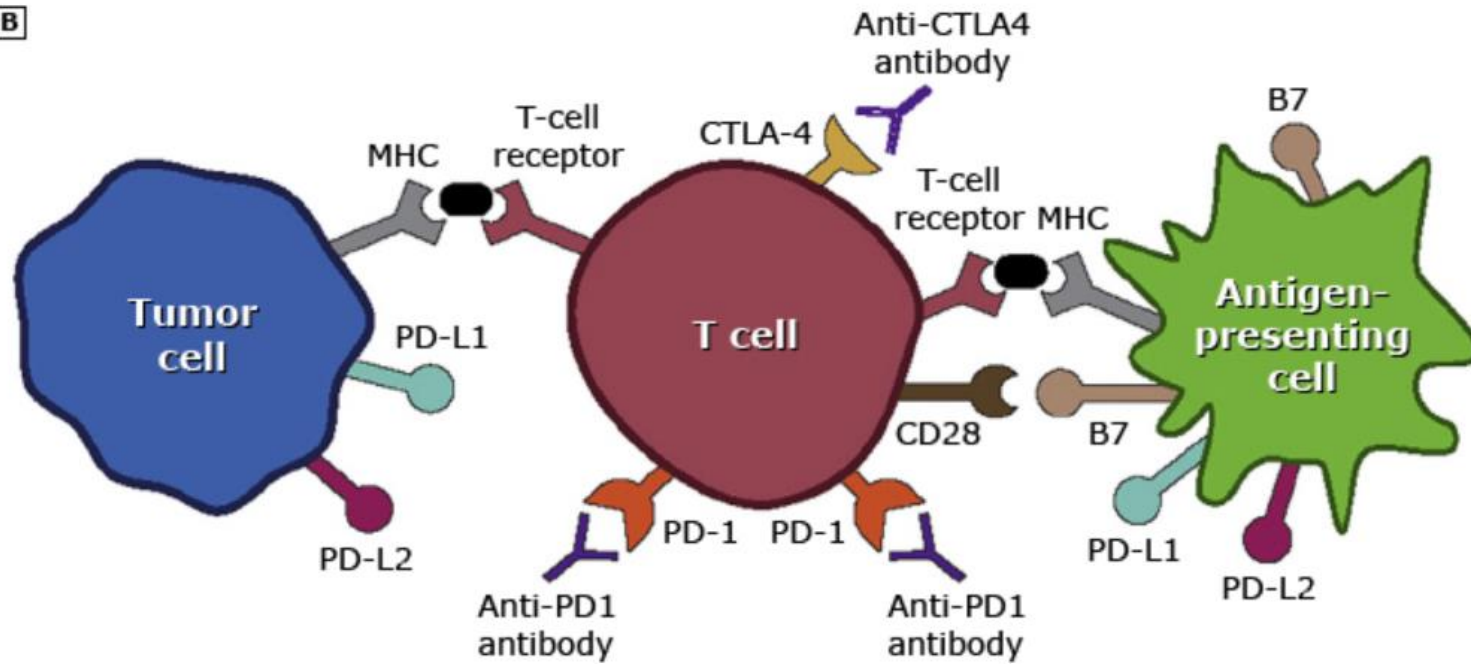


# İmmun check pointler

- İmmun check pointler, bağışıklık ve self-toleransta yer alan, özellikle T hücresi fonksiyonuyla ilgili olan bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilen reseptörlerdir.
- T hücresi aktivitesi, pozitif veya negatif olabilen "immun check point" aracılığıyla kontrol edilir.

# İmmun check point inhibitörler (ICPi)

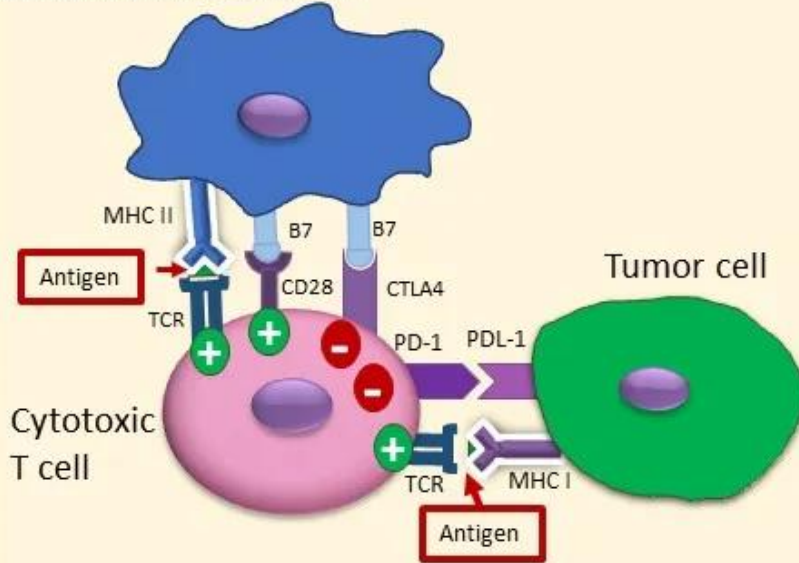
- Monoklonal antikolar
- T hücreleri, antijen sunan hücreler ve tümör hücreleri üzerindeki inhibitör molekülleri bloke ederek çalışır.
- Antitümör bağışıklığını geri kazandırabilir, böylece bağışıklık kaçışını veya kurtulmayı tersine çevirebilir ve tümör hücrelerinin ölümünü teşvik edebilir.

**A****B**

# How do checkpoint inhibitors work?

- Anti-CTLA4 Ab
- Anti-PD-1 Ab
- Anti-PDL-1 Ab

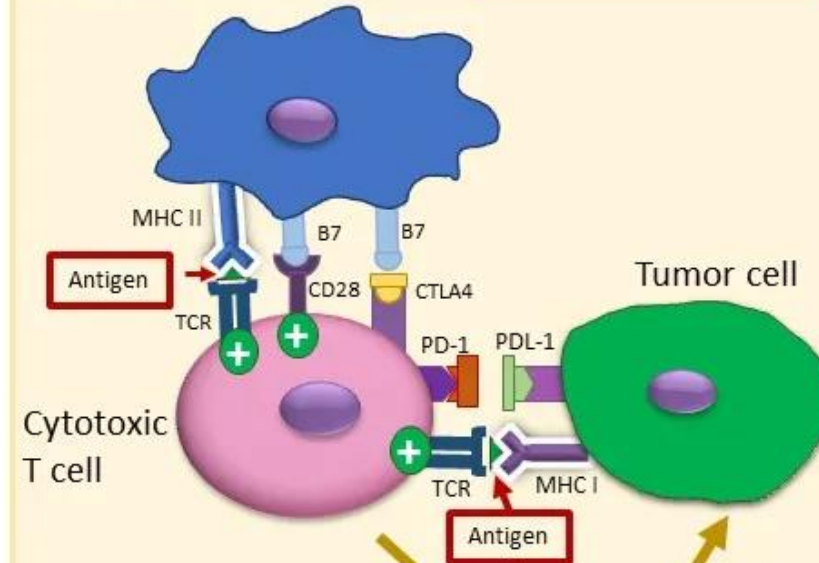
Antigen presenting cell



- 
- T cell expansion
- T cell functional activation
- Tumor cell kill

HealthScientific.net

Antigen presenting cell



- + • T cell expansion
  - + • T cell functional activation
  - + • Tumor cell kill
- Perforin  
Granzyme B

- İlk keşfedilen CTLA-4 .....negatif bir immun check point (1995)
- İlk inhibitörü **ipilimumab** (2011).....İlk kullanımı metastatik melanom
- PD-1...ikinci keşfedilen protein
- **Pembrolizumab ve nivolumab**
- Üçüncü protein ise PD-L1
- **Atezolizumab, avelumab ve durvalumab**

## Immune checkpoint inhibitors by mechanism

Drug mechanism	Drug name
<b>Anti-PD-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nivolumab</li><li>▪ Pembrolizumab</li><li>▪ Cemiplimab</li><li>▪ Dostarlimab</li><li>▪ Retifanlimab</li><li>▪ Toripalimab</li><li>▪ Tislelizumab</li></ul>
<b>Anti-PD-L1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Atezolizumab</li><li>▪ Avelumab</li><li>▪ Durvalumab</li></ul>
<b>Anti-CTLA-4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ipilimumab</li><li>▪ Tremelimumab</li></ul>
<b>Anti-LAG-3/anti-PD-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Relatlimab and nivolumab</li></ul>



# Kullanım alanları



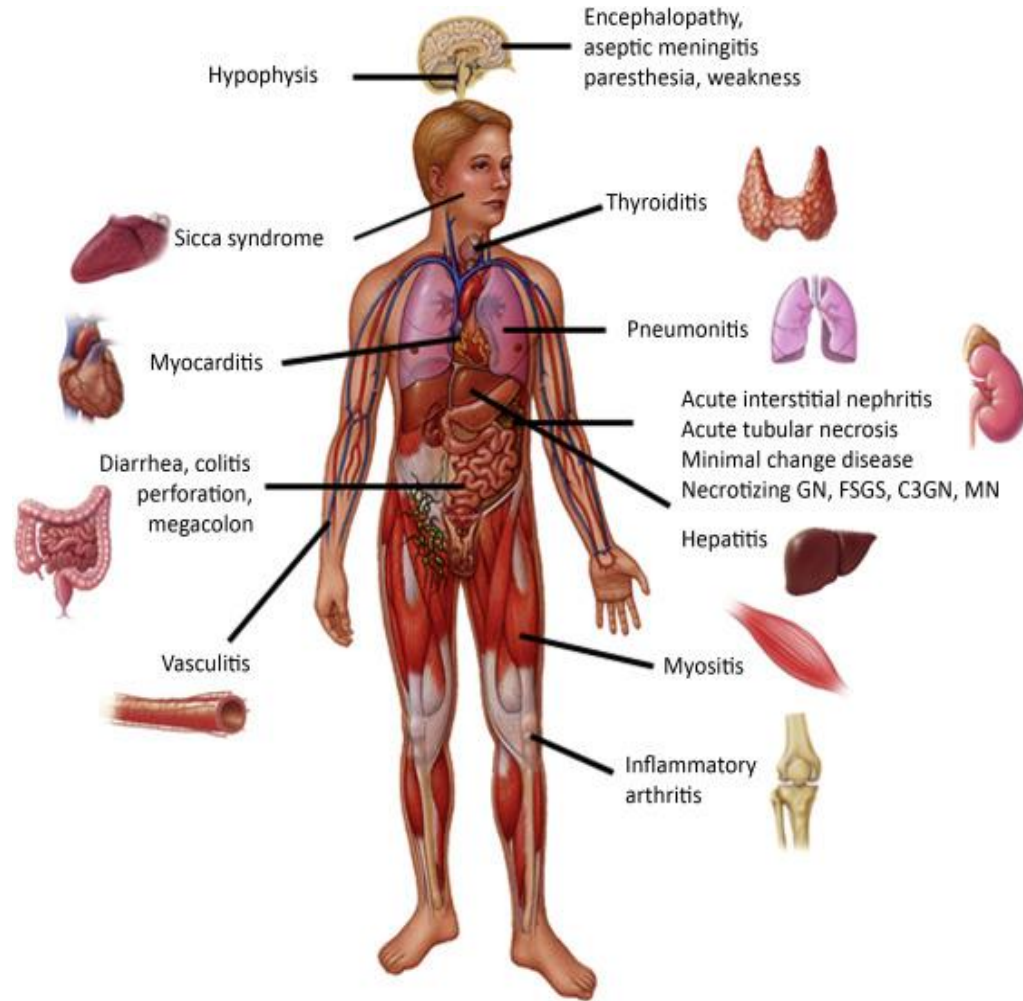
- Küçük hücreli dışı akciğer
- Melanom
- RCC
- Hodgkin lenfoma
- Meme
- Mesane
- Kolon
- Mide
- Servix
- Baş-boyun kanserleri

- Monoterapi veya kombinasyon şeklinde

# KLASİK YAN ETKİLER

- İshal
- Yorgunluk
- Öksürük
- Mide bulantısı
- Cilt döküntüsü
- İştahsızlık
- Kabızlık

# İMMUN ARACILI YAN ETKİLER



- Klasik kemoterapötik ajan yan etkilerinden daha farklıdır
- Kullanılan ajanın tipi, maruziyet süresi, dozu, hastaya ait intrinsik faktörler
- ICPi alanların %10'unda <sup>1</sup>
- Prevalans %1.5-22 <sup>1</sup>
- Farkındalık??
- Bildirim problemleri??

<sup>1</sup>Kostine M et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis. 2021

- Genellikle klasik romatizmal hastalık sınıflandırma kriterlerini doldurmuyor
- Oldukça geniş bir yelpaze

# Epidemiyoloji

- Fatal seyirli yan etki insidansı %0.3-1.3 <sup>1</sup>
- Fatal yan etki çıkış süresi median 14,5 gün (kombinasyon tedavilerde) <sup>2</sup>
- Monoterapi alan hastalarda 40 güne kadar uzayabilir <sup>2</sup>
- **Kolit, pnömonitis ve hepatit** sık görülebilen fatal yan etkiler

<sup>1</sup>Wang DY et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018

<sup>2</sup>Hellmann MD et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 2018

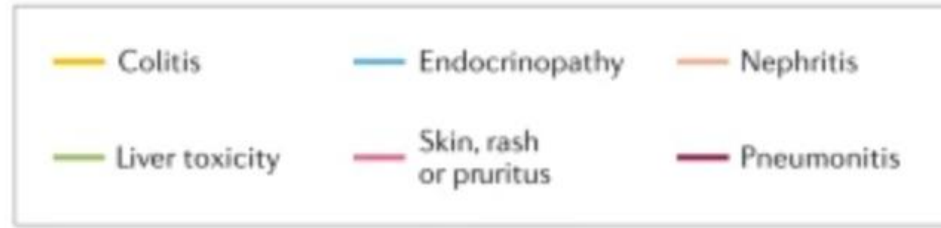
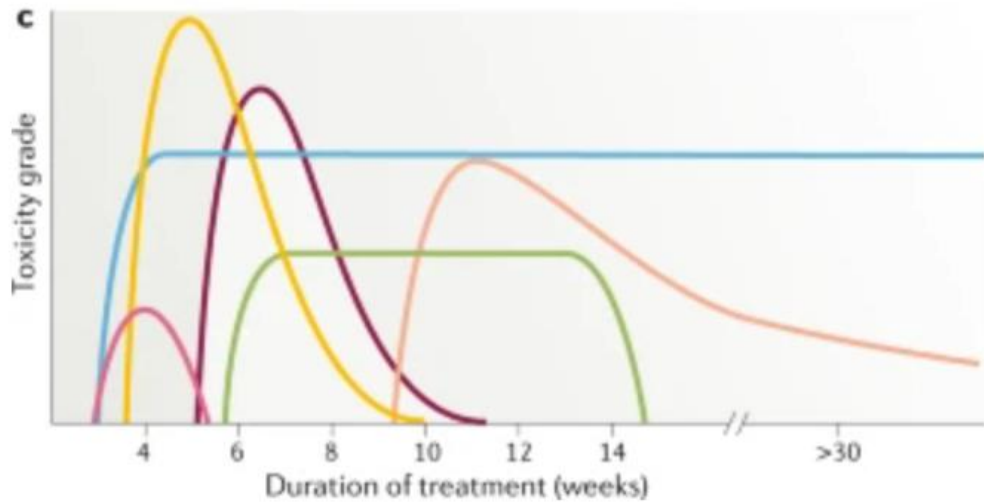
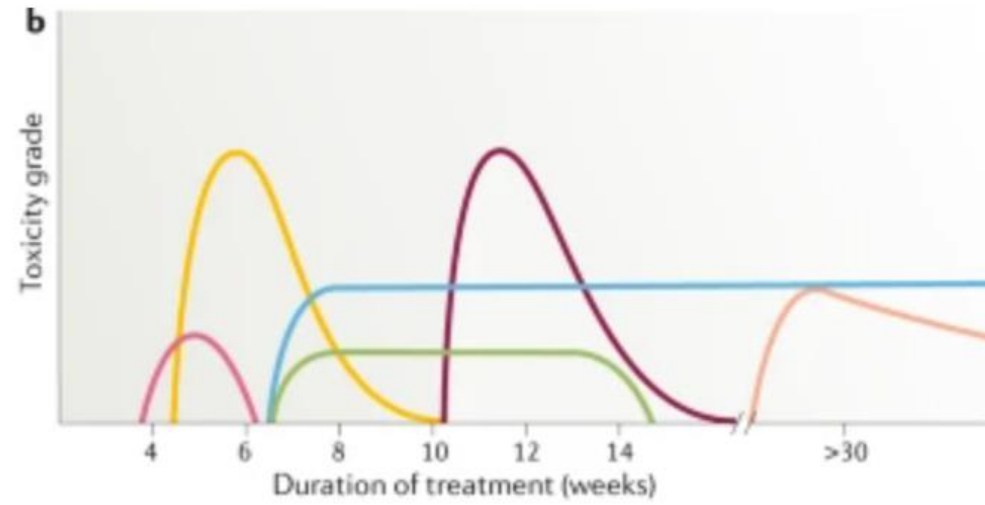
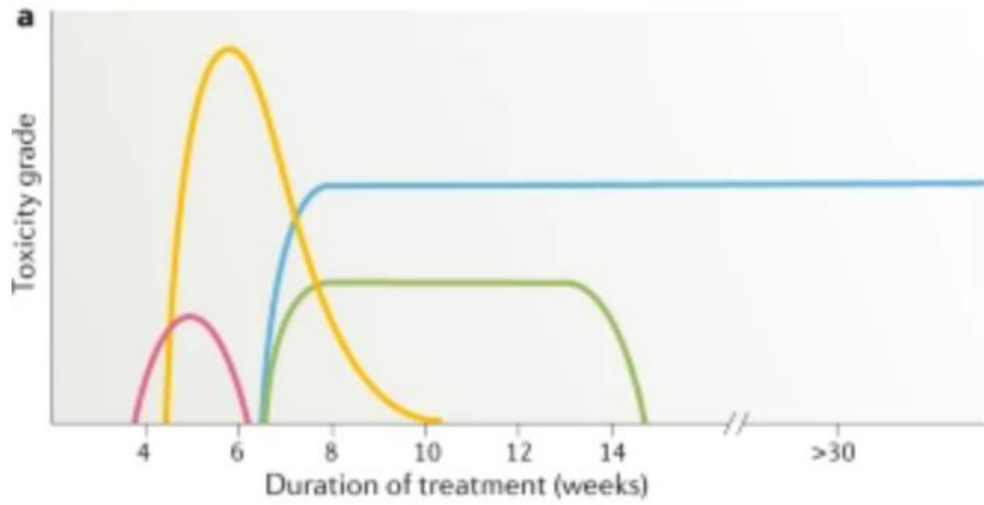
# Patogenez<sup>1,2</sup>

- Anormal sitotoksik T hücre aktivasyonu
- Artan otoantikör üretimi
- İnflamatuar sitokin üretimi
- Kompleman aracılı inflamasyon



<sup>1</sup>Postow MA et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018

<sup>2</sup>Mangan BL et al. Evolving insights into the mechanisms of toxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy. Br J Clin Pharmacol. 2020



a. ipilimumab   b. anti-PD1 veya anti-PD-L1   c. ipilimumab ve anti-PD1 kombinasyonu



- İmmun aracılı romatolojik yan etkiler, diğer sistem ve organ yan etkilere göre literatürde daha az bildirilmiş
- En sık artralji (%10-15), ardından miyalji ve sikka semptomları...
- 2017 yılına ait sistematik derlemede artralji %43, miyalji %20'ye varan oranlarda bildirilmiş <sup>1</sup>
- Sistemik inflamatuvar otoimmün hastalık gelişimi %3.5-6.6 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Cappelli LC et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017

<sup>2</sup>Lidar M et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. Autoimmun Rev. 2018

<sup>3</sup>Kostine M et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship with tumour response: a single-centre prospective cohort study. Ann Rheum Dis. 2018






- İnflamatuvar artrit
- Sikka sendromu
- İnflamatuvar miyopatiler
- Vaskülit (dev hücreli arterit, ANCA vaskülit)
- Polimiyalgiya romatika
- Eozinofilik fasiit
- Sarkoidoz
- Sistemik skleroz
- Lupus nefriti-subakut kutanöz lupus

# AYIRICI TANI

- Paraneoplastik sendrom
- Metastaz
- Diğer romatolojik hastalıklar/durumlar
- Mekanik kas-iskelet problemleri



## EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors

Marie Kostine <sup>1</sup>, Axel Finckh <sup>2</sup>, Clifton O Bingham 3rd,<sup>3</sup> Karen Visser,<sup>4</sup> Jan Leipe,<sup>5,6</sup> Hendrik Schulze-Koops,<sup>6</sup> Ernest H Choy,<sup>7</sup> Karolina Benesova,<sup>8</sup> Timothy R D J Radstake,<sup>9</sup> Andrew P Cope,<sup>10</sup> Olivier Lambotte,<sup>11</sup> Jacques-Eric Gottenberg <sup>12</sup>, Yves Allenbach <sup>13</sup>, Marianne Visser,<sup>14</sup> Cindy Rusthoven,<sup>14</sup> Lone Thomasen,<sup>15</sup> Shahin Jamal,<sup>16</sup> Aurélien Marabelle,<sup>17</sup> James Larkin,<sup>18</sup> John B A G Haanen,<sup>19</sup> Leonard H Calabrese <sup>20</sup>, Xavier Mariette,<sup>21,22</sup> Thierry Schaefferbeke<sup>1</sup>

# Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update

Bryan J. Schneider, MD<sup>1</sup>; Jarushka Naidoo, MD<sup>2,3</sup>; Bianca D. Santomasso, MD, PhD<sup>4</sup>; Christina Lacchetti, MHSc<sup>5</sup>; Sherry Adkins, MS<sup>6</sup>; Milan Anadkat, MD<sup>7</sup>; Michael B. Atkins, MD<sup>8</sup>; Kelly J. Brassil, PhD<sup>6</sup>; Jeffrey M. Caterino, MD, MPH<sup>9</sup>; Ian Chau, MD<sup>10</sup>; Marianne J. Davies, DNP<sup>11</sup>; Marc S. Ernstoff, MD<sup>12</sup>; Leslie Fecher, MD<sup>1</sup>; Monalisa Ghosh, MD<sup>13</sup>; Ishmael Jaiyesimi, DO, MS<sup>14</sup>; Jennifer S. Mammen, MD, PhD<sup>15</sup>; Aung Naing, MD<sup>6</sup>; Loretta J. Nastoupil, MD<sup>6</sup>; Tanyanika Phillips, MD<sup>16</sup>; Laura D. Porter, MD<sup>17</sup>; Cristina A. Reichner, MD<sup>18</sup>; Carole Seigel, MBA<sup>19</sup>; Jung-Min Song, MSN, RN, CNS<sup>20</sup>; Alexander Spira, MD, PhD<sup>21</sup>; Maria Suarez-Almazor, MD<sup>6</sup>; Umang Swami, MD<sup>22</sup>; John A. Thompson, MD<sup>23</sup>; Praveen Vikas, MD<sup>24</sup>; Yinghong Wang, MD<sup>6</sup>; Jeffrey S. Weber, MD, PhD<sup>25</sup>; Pauline Funchain, MD<sup>20</sup>; and Kathryn Bollin, MD<sup>26</sup>



# CTEP Cancer Therapy Evaluation Program

- Adverse Events/CTCAE
- Agent/Drug Management
- Amendments
- Ancillary/Correlative and Biomarker Studies
- CDE/Data Policies/CDUS/DMU
- Informed Consent
- LOIs/Concepts
- Monitoring
- OWEG Implementation
- Project Team Member Applications
- Protocol Development Tools
  
- CTEP Branches and Offices**
- Clinical Grants and Contracts Branch
- Clinical Investigations Branch

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

- [CTEP/NCORP Guidance for Collection of Adverse Events Related to COVID-19 Infection \(3/25/2020\)](#)
- [Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) v6.0](#)
- [Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) v5.0](#)
- [Common Terminology Criteria for Adverse Events \(CTCAE\) v4.0](#)
- [CTEP Guidance: CTCAE v4.0 Grading Scales with Numeric Component](#)
- [Responsible Adverse Event \(AE\) Reporting: Finding Appropriate AE Terms](#)
- [CTC and CTCAE Versions Archive](#)
- [CTC/CTCAE Dictionary and Index](#)  
The CTCAE Dictionary is a web-based application to assist in locating appropriate adverse event terms from CTCAE v4.0.

---

## Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0

# İNFLAMATUAR ARTRİT

- Tedavinin herhangi bir zamanında gelişebilir (tedavinin 2. haftasından itibaren).
- Küçük eklemlerde poliartrit (RA benzeri patern)
- Büyük eklemlerde oligoartrit
- Psöriatik artrit
- RS3PE benzeri patern (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)

- ICPI tipine göre artrit paterni deęişebiliyor. <sup>1</sup>
- PD-1 yada PD-L1 monoterapisi.....küçük eklem tutulumu
- CTLA-4 ve PD-1 kombinasyonu.....diz artriti

<sup>1</sup>Cappelli LC et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen. Semin Arthritis Rheum. 2018



- Detaylı öykü
- Fizik muayene
- Laboratuvar bulguları.....pek yardımcı değil
- Çoğunlukla RF ve anti-CCP negatif
- CRP ve sedimentasyon hızı artışı olabilir
- Erken dönemde direk grafi faydasız
- MR ve USG: sinovit, tenosinovit, entezit, erozyon

Grade 1 (mild)	Hafif ağrı, eritem, eklem şişliği	ICPi'ye devam edilebilir NSAİİ
Grade 2 (moderate)	Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan orta derecede ağrı eritem ve eklem şişliği	ICPi'ye ara verilebilir NSAİİ, düşük doz steroid, eklem içi enjeksiyon 4 hf içinde yanıt yoksa grade 3 gibi yaklaşım 6-8 hf sonra steroid dozu 10 mg/günün altında inilemiyorsa cDMARD eklenebilir
Grade 3-4 (severe/life-threatening)	Günlük yaşam aktivitelerini ciddi sınırlayan şiddetli ağrı, eritem, eklem şişliği, irreversibl eklem hasarı	ICPi'ye ara verilir 0.5-1 mg/kg/gün dozunda steroid 2 hf içinde yanıt yoksa cDMARD veya bDMARD

- NSAİİ
- Düşük doz kortikosteroid (10-20 mg/gün dozunda başlayıp 1-2 hf içinde semptomu göre doz azaltılması)
- Eklem içi steroid enjeksiyonu (monoartrit durumunda)
- Steroid azaltılmadığında konvansiyonel DMARD (SSZ, HCQ, MTX)
- Dirençli vakalarda anti-TNFler

# SİKKA SENDROMU

- Ağız-göz kuruluğu ICPI tedavinin genelde ilk 3 ayında ortaya çıkıyor
- Nadiren parotis şişliği
- Çoğu hastada anti-SSA ve anti-SSB negatif
- Üveit, periferal ülseratif keratit de bildirilmiş
- Kuru ağız: semptomatik yaklaşım, diş tedavileri
- Grade 2-3 semptom varlığında ICPI'ye ara verilebilir.
- Parotis şişliği: 10-40 mg/gün prednizon
- Kuru göz: suni gözyaşı

# POLİMİYALGİA ROMATİKA (PMR) /DEV HÜCRELİ ARTERİT (GCA)

- İzole PMR veya GCA ile birliktelik olabilir.
- İleri yaş grubunda
- ICPIi başlandıktan 12 hf sonra ortaya çıkmış (20 hastalık vaka serisi) <sup>1</sup>
- Omuz kavşak ağrısı-sertliği
- GCA birlikteliği varsa: şiddetli baş ağrısı, temporal alanda hassasiyet, çene-dil kladikasyonu, ani görme kaybı
- Yüksek akut faz reaktanları

<sup>1</sup>Calabrese C et al. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. RMD Open. 2019

- Temporal arter biyopsi bulguları klasik GCA ile aynı
- USG ve MR: omuzda bursit, tendinit vs

Grade 1 (mild)	Hafif ağrı ve sertlik	ICPi'ye devam edilebilir NSAİİ/asetaminofen
Grade 2 (moderate)	Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan orta düzeyde ağrı ve sertlik	ICPi'ye ara verilebilir 20 mg/gün steroid, 3-4 hf içinde doz azaltmaya başlanır 4 hf içinde yanıt yoksa grade 3 gibi yaklaşım
Grade 3-4 (severe/life-threatening)	Günlük aktiviteleri kısıtlayan ciddi ağrı ve sertlik	ICPi'ye ara verilir. 40 mg/gün steroid Yanıtsızlık durumunda cDMARD veya IL-6 blokeri

# İNFLAMATUAR MİYOPATİLER

- Dermatomyozit/Polimiyozit
- Artrite göre çok daha nadir
- İnsidans <%1 ama mortalite oranı %22'lerde bildirilmiş <sup>1</sup>
- ICPi başlamasından genellikle 4 hafta sonra çıkıyor
- Klasik hastalık gibi proximal kas tutuluşu baskın patern
- Raş %20 hastada
- Solunum, yüz ve distal kas gruplarının tutulduğu vaka bildirileri
- Miyastenia gravis ve miyokardit birlikteliği de bildirilmiş
- Özellikle pitozis ve solunum kas tutulumu miyokardit için prediktif <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Allenbach Y et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. Autoimmun Rev. 2020

<sup>2</sup>Hamada N et al. Incidence and Distinct Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myositis From Idiopathic Inflammatory Myositis: A Single-Center Experience With Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Front Immunol. 2021



- Fizik muayene
- Artmış kas enzimleri
- EMG
- Kas MR
- Kas biyopsisi ile ilgili veri çok sınırlı ve yetersiz
- Miyozit spesifik/Miyozit ilişkili otoantikolar genelde negatif

Grade 1 (mild)	Hafif kas güçsüzlüğü	ICPi'ye devam edilebilir 0.5 mg/kg/gün prednizon
Grade 2 (moderate)	Günlük yaşamın yaşına uygun enstrümantal aktivitelerini sınırlandıran orta derecede kas güçsüzlüğü	ICPi'ye ara verilir
Grade 3-4 (severe/life-threatening)	Kişisel bakımı etkileyecek düzeyde ciddi kas güçsüzlüğü	ICPi'ye ara verilir (kalıcı olarak?) IVIG Plazmaferez Yüksek doz steroid/Pulse steroid Diğer immünsüpresifler (RTX, MMF, AZA)

# SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİS

- Çok daha nadir
- Çoğu deriye sınırlı
- Nadiren sistemik
- Hastalar SLE kriterlerini nadiren karşılıyor
- Lupus nefriti olan vaka bildirileri

# Subakut kutanöz lupus eritematozis

- Median çıkış süresi 3 ay
- Papüloskuamöz lezyon, eritema anülare
- Gövde ve kollarda baskın
- 29 hastalık vaka serisi <sup>1</sup>
  - ✓ %91.7 anti-Ro (+)
  - ✓ %75 ANA (+)
  - ✓ %50 anti-La (+)



<sup>1</sup>Wu Z et al. Clinical characteristics, treatment and outcome of subacute cutaneous lupus erythematosus induced by PD-1/PD-L1 inhibitors. Arch Dermatol Res. 2024



Khorasanchi A et al. Immune checkpoint inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Front Med.* 2024

- Topikal /Sistemik steroid
- Hidroksiklorokin

# BAŐKA?

- ANCA ilişkili vaskülit
- Eozinofilik fasiit
- Sistemik skleroz
- Dijital iskemi
- Tek organ vaskülit
- Antisentetaz sendromu

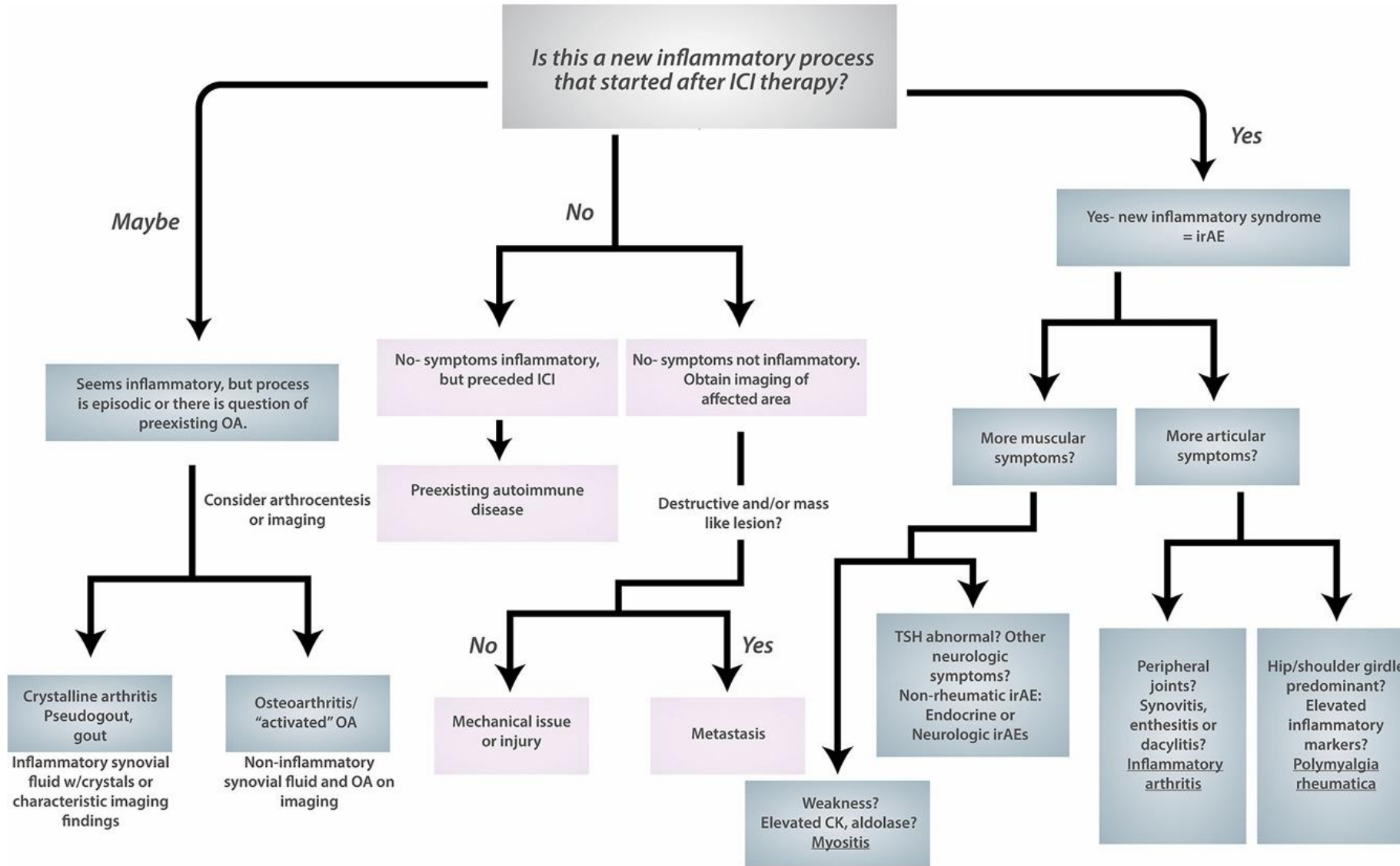


# DAHA ÖNCEDEDEN ROMATİZMAL TANISI OLANLAR



- Önceden var olan bir otoimmün romatizmal ve/veya sistemik hastalık, ICPI için kontrendikasyon değildir.<sup>1</sup>
- İmmünosüpresif tedavi mümkün olan en düşük dozda tutulmalıdır (<10 mg/gün prednizon).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kostine M et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis. 2021





# Özetle

- ICPI ilişkili romatolojik yan etkiler az bilinmektedir.
- Ayırıcı tanı  primer malignitenin relapsı  paraneoplastik süreç mutlaka ekarte edilmelidir.
- Kabul görmüş genel yaklaşımlardan ziyade hasta bazında romatoloji-onkoloji işbirliği önem taşımaktadır.
- ICPI tedavisi öncesinde hastalarda herhangi bir otoantikör taranması önerilmemektedir.

TEŐEKKÖR EDERİM