

Иммуноопосредованные нежелательные ревматологические реакции как последствия применения ингибиторов иммунных контрольных точек

Меньшикова И.В., Строгонова В.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, MOH (Sechenov University), Moscow, Russia; 8, Trubetskaya St., Build. 2 Moscow 119991.

Контакты: Меньшикова Ирина Вадимовна; ivmenshikova@mail.ru

Contact: Menshikova Irina Vadimovna; ivmenshikova@mail.ru

Поступила: 25.11.2019.

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) открывает новые перспективы в лечении злокачественных новообразований, но вместе с тем такое лечение приводит к развитию иммуноопосредованных неблагоприятных реакций (ИОНР), которые ограничивают клиническое применение этих препаратов. ИОНР могут поражать практически любую систему, включая эндокринную, дыхательную, пищеварительную, нервную, а также кожу и другие органы. Чаще всего ИОНР характеризуются умеренной степенью тяжести, однако у 2% пациентов возникают летальные осложнения. Особый интерес для клиницистов представляют ревматические ИОНР, которые могут возникать на разных сроках и сохраняться после отмены ингибиторов ИКТ. В обзоре рассматривается распространенность, клинические характеристики и подходы к лечению ревматических ИОНР.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек; иммуноопосредованные неблагоприятные реакции; антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4); белок программированной гибели клеток (PD-1).

Для ссылки: Меньшикова И.В., Строгонова В.В. Иммуноопосредованные нежелательные ревматологические реакции как последствия применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 443–446.

IMMUNE-MEDIATED ADVERSE RHEUMATIC REACTIONS FOLLOWING ADMINISTRATION OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

Menshikova I.V., Strogonova V.V.

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) opens up new prospects in treatment of malignancies, although this novel therapy quite often results in development of immune-related adverse events (irAEs), which can limit their clinical use. irAEs can affect almost any organ system, including the endocrine, respiratory, digestive, nervous, other organs and the skin. Most often irAEs are characterized by moderate degree of severity, but complications are fatal in 2% of patients. The nature of irAEs significantly differs from the adverse reactions associated with use of standard chemotherapeutic agents, which usually cause immunosuppression (due to neutropenia). Of particular interest to clinicians are rheumatic irAEs, which can occur at any time after treatment and tend to persist even after ICIs discontinuation. This review analyzes the prevalence, clinical characteristics, and approaches to treatment of rheumatic irAEs.

Key words: immune checkpoint inhibitors; immune-related adverse reactions; cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4); programmed cell death protein 1 (PD-1).

For reference: Menshikova I.V., Strogonova V.V. Immune-mediated adverse rheumatic reactions following administration of check-point inhibitors. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice. 2020; 58(4): 443–446 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-443-446

В последние годы для лечения онкологических заболеваний все шире применяются лекарственные препараты, получившие название ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ, immune checkpoints), представляющие собой моноклональные антитела (мАТ) к костимулирующим белкам, участвующих в активации Т-клеток в процессе формирования противоопухолевого иммунитета. Однако, использование этих препаратов может приводить к развитию иммуноопосредованных неблагоприятных реакций (ИОНР, immune related adverse events), затрагивающих практически любую систему организма, что, конечно, не может не ограничивать их применение [1, 2]. Описание признаков и методов распознавания ИОНР было одним из самых запрашиваемых

контентов среди врачей-ревматологов, онкологов и эндокринологов. [3, 4].

Существуют две точки приложения ингибиторов ИКТ. Они предотвращают невосприимчивость Т-клеток во время активации наивных Т-клеток, а также подавление Т-клеток и апоптоз на эффекторной стадии. Первой ИКТ является цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), который связываясь с лигандом В7, блокируя ко-стимулирующее взаимодействие CD28-В7 во время презентации антигена дендритным клеткам. CTLA-4 блокирует ко-стимулирующий сигнал, что приводит к невосприимчивости Т-клеток, несмотря на презентацию опухолевых антигенов [1, 5]. мАТ к CTLA-4

(анти-CTLA-4) предотвращает невосприимчивость Т-клеток и приводит к их активации. Второй ИКТ является белок программированной гибели клеток (programmed death-1, PD-1), который связывается с лигандами PD-L1 или PD-L2, экспрессирующимися на раковых клетках, что приводит к истощению Т-клеток, анергии и апоптозу. МАТ к PD-1 (анти-PD-1) или PD-L1 (анти-PD-L1) нарушают иммунную толерантность и приводят к восстановлению способности Т-клеток атаковать опухолевые клетки. Необходимо отметить, что экспрессия CTLA-4 наблюдается в основном на Т-клетках, в то время как PD1 как на Т-клетках, так и на других клетках иммунной системы. Лиганды CTLA-4 (CD28) присутствуют на мембранах специализированных антигенпрезентирующих клеток, а лиганды (ligand) PD1 (PDL-1, PDL-2) — на эпителиальных клетках, клетках сосудистого эндотелия и опухолевых клетках. Поэтому PD-1 активирует более широкий спектр Т-клеточных сигнальных путей, чем CTLA-4 [6, 7].

В 2018 г. Джеймсу Эллисону и Тасуку Хондзе была присуждена Нобелевская премия по физиологии «за открытие терапии рака путем ингибирования отрицательной иммунной регуляции». На основе этого открытия и были разработаны препараты с новым механизмом действия. Внедрение моноклональных антител, ингибирующих ИКТ, ознаменовало начало новой эры противоопухолевой терапии. Впервые они были применены у пациентов с метастатической меланомой, что привело к значительному увеличению выживаемости пациентов. В настоящее время разрешены к применению следующие моноклональные антитела (МАТ), ингибирующие ИКТ: ипилимумаб (анти-CTLA-4); ниволумаб и пембролизумаб (анти-PD-1); атезолизумаб (анти-PD-L1). Они эффективны у пациентов с метастатической меланомой, немелкоклеточным раком легких, почечно-клеточным раком, лимфомой Ходжкина, уротелиальным раком и проходят исследования для многих других видах опухолей [1, 8].

ИОНР могут развиваться как через 3 мес от начала терапии, так и после прекращения приема ингибиторов ИКТ (иногда до 1 года). Наибольшая частота развития ИОНР (75%) отмечается при применении анти-CTLA-4, а на фоне лечения анти-PD-1 и анти-PD-L1 она составляет около 30%. [9, 10].

Механизмы возникновения ревматологических ИОНР изучены недостаточно. Существуют предположения о влиянии этнической принадлежности, особенностей питания и наличии такой вредной привычки, как курение [11–14].

Наиболее частой ревматологической ИОНР считается развитие артрита (частота 0,7–5,1%). Время появления первых симптомов колеблется от 2 до 24 мес. от начала лечения ингибитором ИКТ, может проявляться развитием полиартрита мелких суставов, напоминающего ревматоидный артрит [15], или спондилоартрит, характеризующийся болью в спине воспалительного характера, энтезитом, дактилитом и поражением крупных суставов, описано развитие псориатического артритов [16]. При серологической исследовании антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидные факторы (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА) не выявляются.

Второй по частоте ИОНР является миозит, возникающий у 0,15–1,28% пациентов, чаще при использовании комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4, чем при монотерапии. Данная патология развивается в первые 2 мес лечения

и проявляется симптомами полимиозита, а в тяжелых случаях — рабдомиолиза. Клинически поражение мышц проявляется миалгией, слабость проксимальных мышц, птозом и глазодвигательными нарушениями с диплопией (напоминает глазную форму миастении). Нередко развиваются осложнения в виде миокардита (до 32% случаев). Уровень креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови повышается в 10 и более раз. Миозит-специфические и миозит-ассоциированные антитела обычно не обнаруживаются [17].

Развитие симптомов, напоминающих ревматическую полимиалгию отмечено примерно у 2% пациентов, нередко, в сочетании с развитием гигантоклеточного артериита (ГКА), проявляющихся типичными для этих заболеваний симптомами. Время от начала лечения ингибиторами ИКТ до появления первых признаков данных заболеваний варьирует от 10 дней до 1 года. При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) [15, 17, 18].

Зарегистрировано несколько случаев волчаночно-подобных кожных реакций, ассоциированных с применением анти-PD-1, и один случай волчаночного нефрита на фоне лечения анти-CTLA-4 [7, 19].

Лечение

Ревматологические ИОНР разделяются по степени тяжести, в соответствии с которыми назначают необходимую терапию.

I степень (легкая). Исключить специфическую неврологическую, гематологическую и сердечную симптоматику и продолжать терапию под контролем.

II степень (умеренная). Временно прекратить использование ингибиторов ИКТ, до улучшения лабораторных показателей или клинической симптоматики. Возможно назначение высоких доз глюкокортикоида (ГК) — от 0,5 до 1 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон).

III степень (высокая). Прекратить прием ингибиторов ИКТ, назначить высокие дозы ГК (от 1 до 2 мг/кг/сут) в течение не менее 4–6 нед, обсудить необходимость назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и/или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

IV степень (тяжелая). Прекратить прием ингибиторов ИКТ, за исключением наличия у пациента эндокринного заболевания, ранее контролируемого заместительной гормональной терапией. При необходимости назначить БПВП или ГИБП.

Необходимо обсудить проблему использования ингибиторов ИКТ у пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Установлено, что у 6,25–55% пациентов могут возникать рецидивы или ИОНР (16–22%). Терапия ИОНР у этих пациентов включает отмену ИКТ и назначение ГК [7, 19].

Принципы диагностики и лечения ИОНР

Артрит

I степень (небольшая боль с эритемой или припухлостью сустава): сбор анамнеза, осмотр области сустава и кожи; рентгенограмма, УЗИ, МРТ (для исключения метастазов); лабораторные исследования: маркеры аутоиммунного заболевания в крови (АНА, РФ, АЦЦП), маркеры воспаления (СОЭ, СРБ).

II–IV степени (умеренная; сильная слабость с болью или без нее; необратимое повреждение суставов; ограниченный уровень самообслуживания): сбор анамнеза, осмотр области сустава и кожи; лабораторные анализы, как и при I степени; УЗИ и/или МРТ по клиническим показаниям (невосприимчивость к лечению, необходимость в дифференциальной диагностике метастазов с септическим артритом).

Лечение артрита включает следующие основные рекомендации:

I степень: назначить ацетаминофен (парацетамол) и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

II степень: временно приостановить лечение ингибиторами ИКТ; при уменьшении симптоматики, возобновить терапию и назначить ГК в дозе ≤ 10 мг/сут; внутрисуставные инъекции ГК в крупные суставы; при необходимости увеличить дозу НПВП; если заболевание недостаточно контролируется, назначают преднизолон от 10 до 20 мг/сут в течение 4–6 нед; если есть улучшение, медленно снижают дозу в течение следующих 4–6 нед; если улучшение не наблюдается после первых 4–6 нед терапии, то назначают лечение как при III степени; если не удается снизить дозу ГК до < 10 мг/сут через 3 мес, назначают БПВП.

III–IV степени только в случае снижения тяжести ИОНР до \leq I степени; назначить ГК перорально в дозе от 0,5 до 1 мг/кг; в случае отсутствия улучшения в течение 4 нед или ухудшения симптоматики назначить БПВП [1, 21, 22].

Миозит

I степень (небольшая слабость с болью или без нее): анамнез, неврологическое обследование; лабораторные исследования: оценка уровней КФК, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, альдолазы, СОЭ, СРБ; оценка значений тропонинов; эхокардиограмма (оценка поражения миокарда); в случае если не удастся определить диагноз, пациенту назначают электронейромиографию (ЭМГ), МРТ и/или биопсию мышц.

II–IV степени (умеренная/сильная слабость с болью или без нее; ограниченный уровень самообслуживания): анамнез, физикальное обследование и лабораторные анализы, как и при I степени; исследование на маркеры аутоиммунного миозита (миозит-специфические антитела и миозит-ассоциированные антитела), в случае если не удастся определить диагноз, пациенту назначают ЭМГ, МРТ и/или биопсию мышц. Обязательная консультация невролога и ревматолога.

Лечение артрита включает следующие основные рекомендации:

I степень. При наличии боли в мышцах назначается ацетаминофен и/или НПВП.

II степень. Временно приостановить лечение ингибиторами ИКТ; при уменьшении интенсивности симптомов и нормальном значении КФК возобновить терапию, назначить ГК в дозе ≤ 10 мг/сут; НПВП по мере необходимости; если КФК повышена (в три раза или более), назначить ГК в дозе от 0,5 до 1 мг/кг/сут.

III–V степени: прервать лечение ингибиторами ИКТ, лечение может быть возобновлено только при \leq I степени;

рассмотреть возможность применения метилпреднизолола (1–2 мг/кг/сут, внутривенно) или более высоких доз при тяжелом миозите; возможно проведение плазмафереза; рассмотреть возможность назначения внутривенного иммуноглобулина; в случае отсутствия улучшения состояния в течение 4–6 нед или ухудшения симптоматики назначить другую иммуносупрессивную терапию (метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил) [23].

Ревматическая полимиалгия

I степень (небольшая ригидность и боль): оценить наличие симптомов ГКА артерии); лабораторные исследования: АНА, РФ, КФК, АЦЦП, СОЭ, СРБ.

II степень (умеренная ригидность и боль, ограничивающая самообслуживание): как для I степени; раннее направление к ревматологу.

III–IV степени (ригидность высокой степени и боль, ограничивающая самообслуживание): диагностика как для II степени.

I степень: предложить аналгезию ацетаминофеном и/или НПВП.

II степень: временно приостановить лечение ингибиторами ИКТ, при уменьшении симптоматики возобновить терапию, назначить ГК в дозе 20 мг/сут; если отмечается улучшение, снижать дозу через 3–4 нед до ≤ 10 мг/сут; если после первых 4 нед улучшение не наступило, относить пациента к III степени.

III–IV степени: отказаться от использования ингибиторов ИКТ; лечение может быть возобновлено только в случае уменьшения симптомов \leq I степени; ГК 20 мг/сут; если не удастся добиться улучшения, назначают метотрексат или ингибитор интерлейкина 6 [22, 24].

Заключение

Расширение показаний к применению ингибиторов ИКТ привело к появлению у пациентов ИОНР, что требует мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению онкологических пациентов. Ревматические ИОНР являются одними из опасных осложнений терапии ингибиторами ИКТ. Ревматологи должны быть осведомлены о таких осложнениях противоопухолевой терапии, поскольку от их своевременного выявления будет зависеть исход не только осложнения, но и основного заболевания. Вопросы продолжения лечения онкологического процесса и купирования ИОНР должны решаться онкологами совместно с ревматологами и другими специалистами.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Исследование поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kostine M, Finckh A, Bingham CO III, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors [published online April 23, 2020]. *Ann Rheum Dis*. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217139
- Реутова ЕВ, Лактионов КП, Бредер ВВ, Саранцева КА, Окружнова МА, Перегудова МВ. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016;4(20):68–76 [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, Sarantseva KA, Okruzhnova MA, Peregudova MV. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant tumours Journal. 2016; 4:68–76. (In Russ.)] doi:10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
- Kostine M, Cappelli LC, Calabrese C, et al. Addressing immune-related adverse events of cancer immunotherapy: how prepared are rheumatologists? *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(6):860–862. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214748
- Bilbao LS, González-Mazón I, Martín-Varillas JL, et al. Immune-related adverse events associated with immunotherapy. Long-term follow-up of 102 patients from a referral single center. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):1002. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.7141
- Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy- Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2017; 43(1):65–78. doi:10.1016/j.rdc.2016.09.007
- Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017; 3(1):1–5. doi:10.1136/rmdopen-2016-000412
- Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(1):5–9. [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = Rheumatology Science and Practice. 2018; 56(1):5–9. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2018-5-9
- Dhenin A, Samartz V, Lejeune S, et al. Cascade of immunologic adverse events related to pembrolizumab treatment. *BMJ*. 2019; 12(6):1–7. doi:10.1136/bcr-2018-229149
- Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(4):687–699. doi:10.1002/art.40043
- Лепик КВ. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. Клиническая онкогематология. 2018;11(4):303–312. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312 [Lepik KV. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya* = Clinical Oncohematology Journal. 2018;11(4):303–312. (In Russ.)]. doi:10.21320/2500-2139-2018-11-4-303-312
- Rapoport BL. Editorial: Management of Immune-Related Adverse Events for Patients Undergoing Treatment With Checkpoint Inhibitors. *Frontiers in Oncology*. 2019;19(9):1–3. doi:10.3389/fonc.2019.00365
- Wang C, Qiao W, Jiang Y, et al. Effect of sex on the efficacy of patients receiving immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2019;8(8):4023–4031. doi:10.1002/cam4.2280
- Manolios N, Schrieber L. Checkpoint inhibitors and arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):e58. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213415
- Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist*. 2017;22(6):627–630. doi:10.1634/theoncologist.2016-0390
- Kostine M, Rouxel L, Barnette T, 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;77(3):393–398. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212257
- Sapalidis K, Kosmidis C, Michalopoulos N, et al. Psoriatic arthritis due to nivolumab administration a case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2018;23:182–187. doi:10.1016/j.rmcr.2018.03.001
- Touat M, Maisonneuve T, Knauss S, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer [published correction appears in *Neurology*. 2019;93(6):280]. *Neurology*. 2018;91(10):e985–e994. doi:10.1212/WNL.0000000000006124
- Calabrese C, Cappelli LC, Kostine M, et al. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: case series and systematic review of the literature. *RMD Open*. 2019;5:e000906 doi:10.1136/rmdopen-2019-000906.
- Kostine M, Richez C, Schaeffer T. Response to: ‘Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-1 (ligand) 1’ by Michot et al and ‘Checkpoint inhibitor-associated immune arthritis’ by Arnaud et al. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):69. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213691
- Tison A, Quere G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(12):2100–2111. doi:10.1002/art.41068
- Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1310–1317. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1022
- Judd J, Zibelman M, Handorf E, et al. Immune-Related Adverse Events as a Biomarker in Non-Melanoma Patients Treated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors. *Oncologist*. 2017;22(10):1232–1237. doi:10.1634/theoncologist.2017-0133
- Gordon R, Kasler MK, Stasi K, et al. Checkpoint Inhibitors: Common Immune-Related Adverse Events and Their Management. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(2):45–52. doi:10.1188/17.CJON.S2.45-52
- Arnaud L, Lebrun-Vignes B, Salem J. Checkpoint inhibitor-associated immune arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(7):68. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213470

Меньшикова И.В. ORCID 0000-0003-3181-5272

Строгонова В.В. ORCID 0000-0002-8871-650X