

# Manifestazioni reumatologiche in corso di terapie antitumorali

Alessandro Comandone

SC Oncologia

Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

# Le terapie anticancro: classificazione

- Ormonoterapia
- Chemioterapia
- Terapie a bersaglio molecolare
- Immunoterapia
- Terapia Genica

# Farmaci ormonali usati in Oncologia.

- Antiestrogeni non steroidei Tamoxifene,Toremifene,Droloxifene
- Antiestrogeni steroidei: Faslodex
- Antiaromatasici non steroidei:  
Aminoglutetimide,Anastrozolo,Letrozolo
- Antiaromatasici steroidei: Formastane, Examestane
- LHRH analoghi: Buserelin,Goserelin,Leuprorelina
- LHRH Antagonisti: Cetrolerix,Ganilerix
- Progestinici: Megestrollo,Medrossiprogesterone
- Antiandrogeni: Flutamide, Bicalutamide,Nilutamide

# Finalità terapia ormonale

- Creare un microambiente sfavorevole alla replicazione delle cellule neoplastiche
- L'azione degli ormoni si esplica attraverso l'interazione con uno specifico recettore che trasmette il segnale all'interno della cellula e del nucleo dove avviene la trascrizione di geni specifici per proteine effettrici

( Clementi 2015)

# Tumori che si giovano della terapia ormonale

- Carcinoma della mammella ( ablativa,soppressiva,additiva)
- Carcinoma della prostata ( ablativa,soppressiva,*additiva*)
- Carcinoma dell'endometrio ( additiva)
- Carcinomi neuroendocrini ( soppressiva)
- Carcinoma della tiroide ( additiva)
- Tentativi: ca ovaio, HCC, sarcoma utero, ca rene

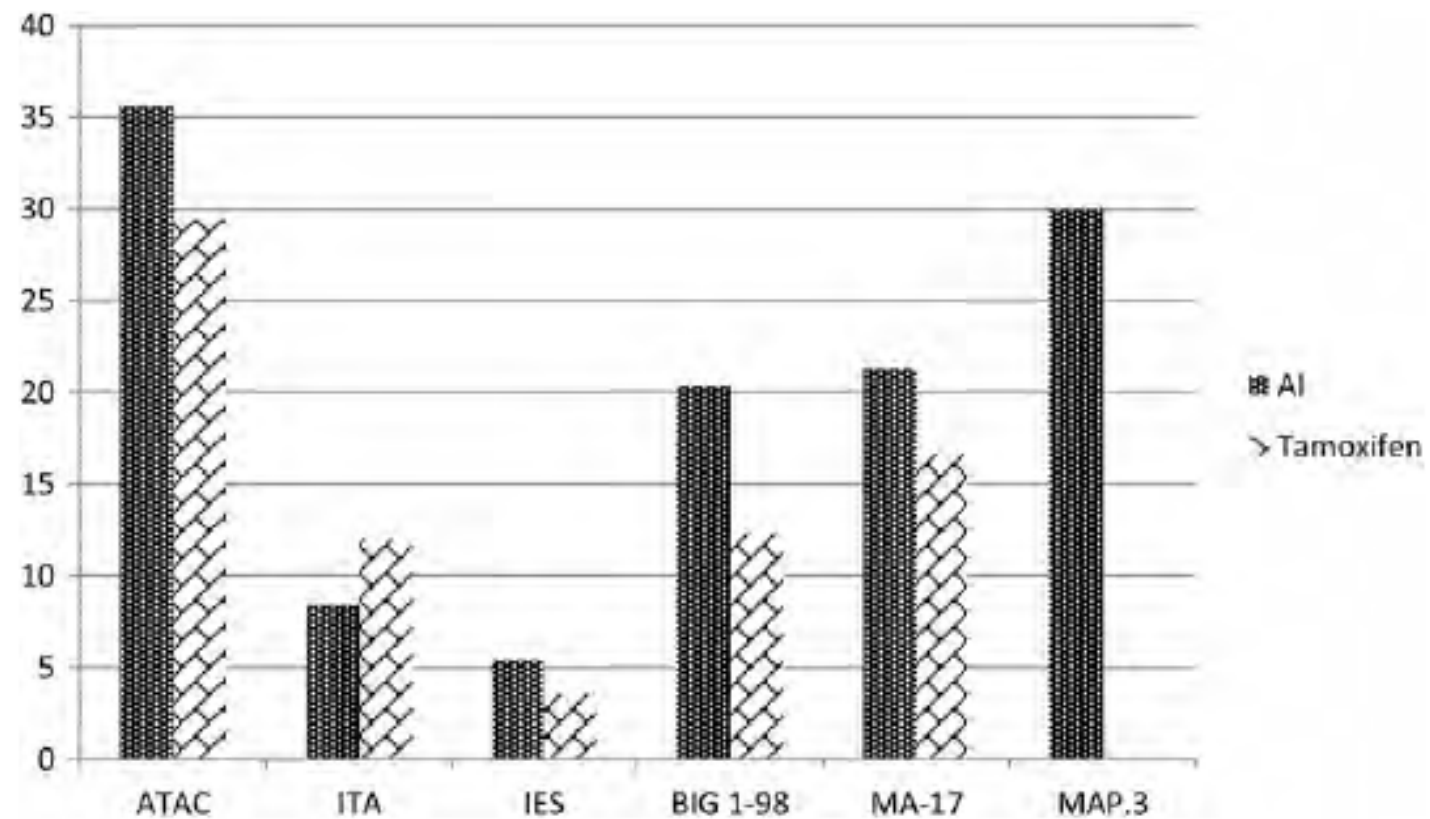
# Stadi dell'azione degli ormoni steroidei

- A. Riconoscimento della struttura ormonale da parte della cellula bersaglio;
- B. passaggio dell'ormone all'interno della cellula;
- C. sua captazione da parte di una proteina specifica definita "recettore";
- D. traslocazione del complesso ormone-recettore attivato nel nucleo e legame alla cromatina nucleare;
- E. dissociazione dalla molecola recettoriale ed attivazione della RNA polimerasi;
- F. sintesi di RNA messaggero che, fuoriuscito dal nucleo, stimola a livello di reticolo endoplasmatico la sintesi di proteine che determinano l'azione dello steroide.

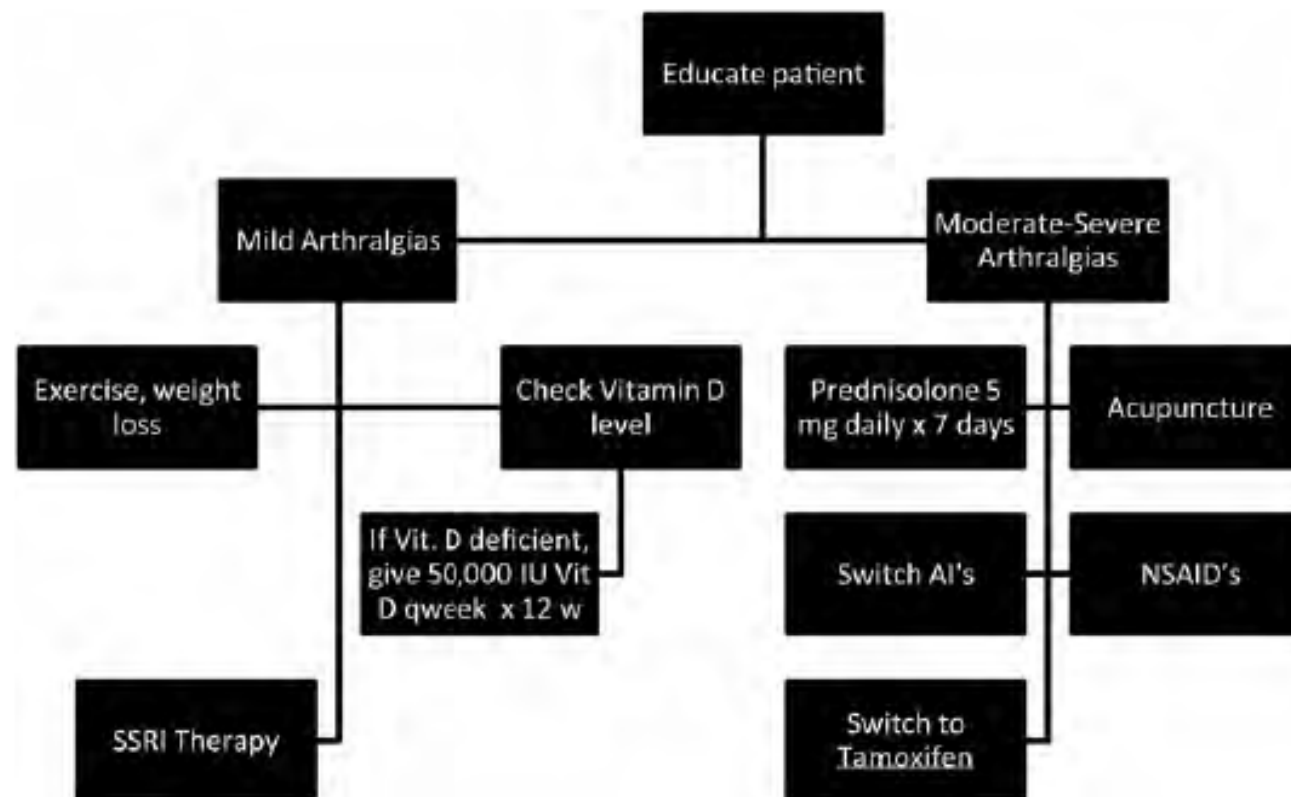
# Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review

P. Niravath

Medicine Department, Lester & Sue Smith Breast Center, Baylor College of Medicine, Houston, USA



**Figure 1.** Arthralgia incidence among large adjuvant trials, comparing ATAC [3], ITA [49], IES [5], BIG 1-98 [4], MA-17 [50], MAP.3 [51].



**Figure 4.** Proposed management algorithm for aromatase inhibitor-induced arthralgia (AIA).





**REVIEW**

# Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management

Stéphanie Gaillard and Vered Stearns\*

**Table 1. Incidence of bone fractures and osteoporosis in patients treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen or placebo in randomized phase III trials**

| Study               | Treatment arms<br>(years of treatment)                                   | Symptom                                 | Aromatase<br>inhibitor (%) | Tamoxifen/<br>placebo (%) | P-value            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------|
| ATAC [11,21]        | Anastrozole (5)<br>versus<br>Tamoxifen (5)                               | Fractures<br>Osteopenia or osteoporosis | 2.93<br>11                 | 1.9<br>7                  | <0.0001<br><0.0001 |
| ABCSG8/ ARNO95 [16] | Tamoxifen (2-3) → Anastrozole (3)<br>versus<br>Tamoxifen (5)             | Fractures                               | 2                          | 1                         | 0.015              |
| ABCSG6a [17]        | Tamoxifen (5) → Anastrozole (3)<br>versus<br>Tamoxifen (5) → Placebo (3) | Fractures                               | 0.8                        | 1.1                       | NA                 |
| BIG 1-98 [13]       | Letrozole (5)<br>versus<br>Tamoxifen (5)                                 | Fractures                               | 8.6                        | 5.8                       | <0.001             |
| IES [14]            | Tamoxifen (2-3) → Exemestane (2-3)<br>versus<br>Tamoxifen (5)            | Fracture <sup>a</sup><br>Osteoporosis   | 4.3<br>7.3                 | 3.1<br>5.5                | 0.03<br>0.01       |
| MA.17 [15]          | Tamoxifen (5) → Letrozole (5)<br>versus<br>Tamoxifen (5) → Placebo (5)   | Fracture<br>Osteoporosis                | 5.3<br>8.1                 | 4.6<br>6                  | 0.25<br>0.003      |

**Table 2. Incidence of musculoskeletal symptoms in patients treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen or placebo in randomized phase III trials**

| Study               | Treatment arms<br>(years of treatment)                                   | Symptom                          | Aromatase<br>inhibitor (%) | Tamoxifen/<br>placebo (%) | P-value |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| ATAC [11,12]        | Anastrozole (5)<br>versus<br>Tamoxifen (5)                               | Arthralgia                       | 35.6                       | 29.4                      | <0.0001 |
|                     |                                                                          | Carpal tunnel syndrome           | 3                          | 1                         | <0.0001 |
| ABCSG8/ ARNO95 [16] | Tamoxifen (2-3) → Anastrozole (3)<br>versus<br>Tamoxifen (5)             | Bone pain                        | 19                         | 16                        | 0.0546  |
| ABCSG6a [17]        | Tamoxifen (5) → Anastrozole (3)<br>versus<br>Tamoxifen (5) → Placebo (3) | Bone pain including joint pain   | 24.5                       | 18.3                      | 0.009   |
| ITA [20]            | Tamoxifen (2-3) → Anastrozole (2-3)<br>versus<br>Tamoxifen (5)           | MSK disorders and bone fractures | 9.9                        | 6.7                       | 0.2     |
| BIG 1-98 [13]       | Letrozole (5)<br>versus<br>Tamoxifen (5)                                 | Arthralgia                       | 20.0                       | 13.5                      | <0.001  |
|                     |                                                                          | Myalgia                          | 7.1                        | 6.1                       | 0.19    |
| IES [14]            | Tamoxifen (2-3) → Exemestane (2-3)<br>versus<br>Tamoxifen (5)            | Arthritis                        | 14.1                       | 12.0                      | 0.03    |
|                     |                                                                          | Arthralgia                       | 18.6                       | 11.8                      | <0.0001 |
|                     |                                                                          | Carpal tunnel syndrome           | 2.8                        | 0.3                       | <0.0001 |
|                     |                                                                          | MSK pain                         | 21                         | 16.1                      | <0.0001 |
|                     |                                                                          | Cramps                           | 2.3                        | 4.2                       | 0.0002  |
|                     |                                                                          | Joint stiffness                  | 1.9                        | 1                         | 0.009   |

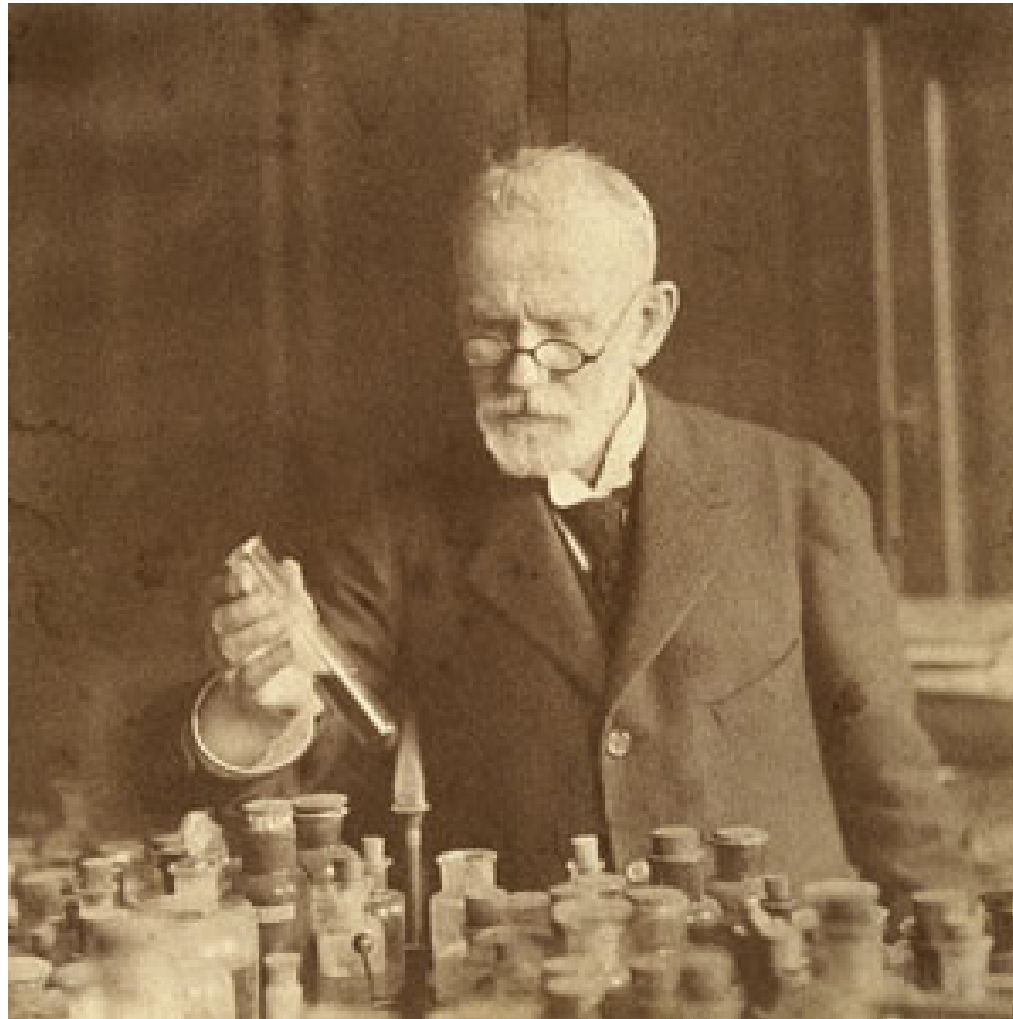
# I trattamenti chemioterapici

- **Chemotherapy:** treatment of disease by means of chemical substances or drugs.

(Goodman & Gilman's X Ed.)

- **Paul Erlich** coined the term Chemotherapy observing that certain stains were selectively concentrated in microorganisms and reasoned that such specificity might be used in the cure of infections and neoplastic diseases as a magic bullet (Perry, 2014)

# Paul Ehrlich: la terapia selettiva



# Basi razionali della chemioterapia antitumorale

- La CT agisce di preferenza sulle cellule neoplastiche a causa della loro *cinetica proliferativa* più accelerata rispetto ai tessuti normali. Antimetaboliti come farmaci target ante litteram
- Ma si stanno scoprendo attività anche di vecchi farmaci che si basano su una selettività di azione sui tessuti tumorali ( differenze nel metabolismo, reinduzione apoptosi, azione sullo stroma e sulla niche)
- I pathways molecolari intracellulari sono però immuni dall'azione della CT

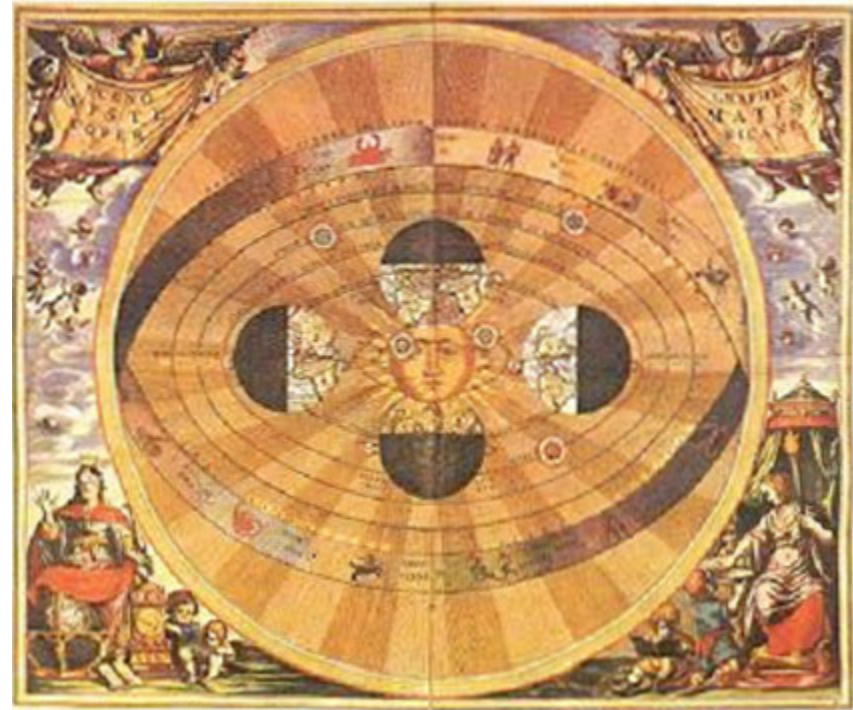
# La CT difficilmente determina tossicità reumatologiche

- **Methotrexate**: mialgie ( 0,3%) dolori ossei ( 0,7%), congiuntiviti ( 22%)
- **Mitomicina C** : vasculiti da sferocitosi ( 2%)
- **Bleomicina**: polmoniti ( 7%) , vasculiti (4%)
- **Procarbазina**: flu like syndrome, infiltrati polmonari ( 4%)
- **Trabectedina**: rabdomiolisi ( 0,3%)



Farmaci a bersaglio molecolare o  
Target therapy

# La Rivoluzione Copernicana in Farmacologia



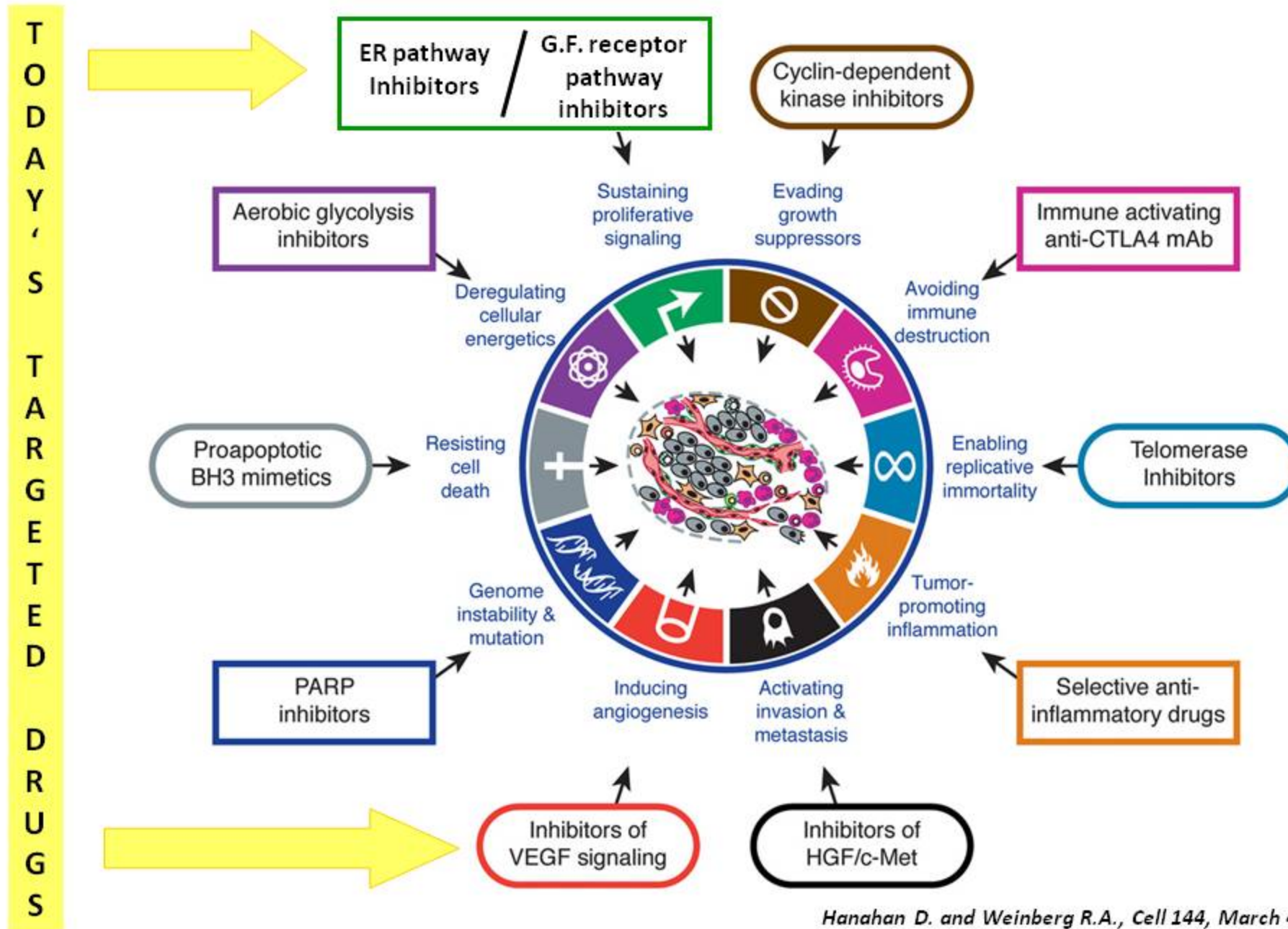
# FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE: CHE COSA CAMBIA

**TARGET:** le conoscenze dei meccanismi molecolari della trasformazione neoplastica hanno identificato delle aberrazioni specifiche o legate in parte allo sviluppo tumorale.

## FARMACI

La Chimica combinatoriale ha introdotto il concetto di “druggable” target.

# THERAPEUTIC TARGETING OF THE HALLMARKS OF CANCER



# LE CELLULE NEOPLASTICHE ACQUISISCONO NUOVE CARATTERISTICHE IN:

- |                             |                                                             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| • PROLIFERAZIONE            | CRESCITA INCONTROLLATA                                      |
| • ADESIONE                  | • IMMORTALITA' REPLICATIVA                                  |
| • INVASIONE E MIGRAZIONE    | • PROGRAMMAZIONE DI NUOVE VIE<br>METABOLICHE ED ENERGETICHE |
| • METASTATIZZAZIONE         |                                                             |
| • NEOANGIOGENESI            |                                                             |
| • INIBIZIONE DELLA APOPTOSI |                                                             |

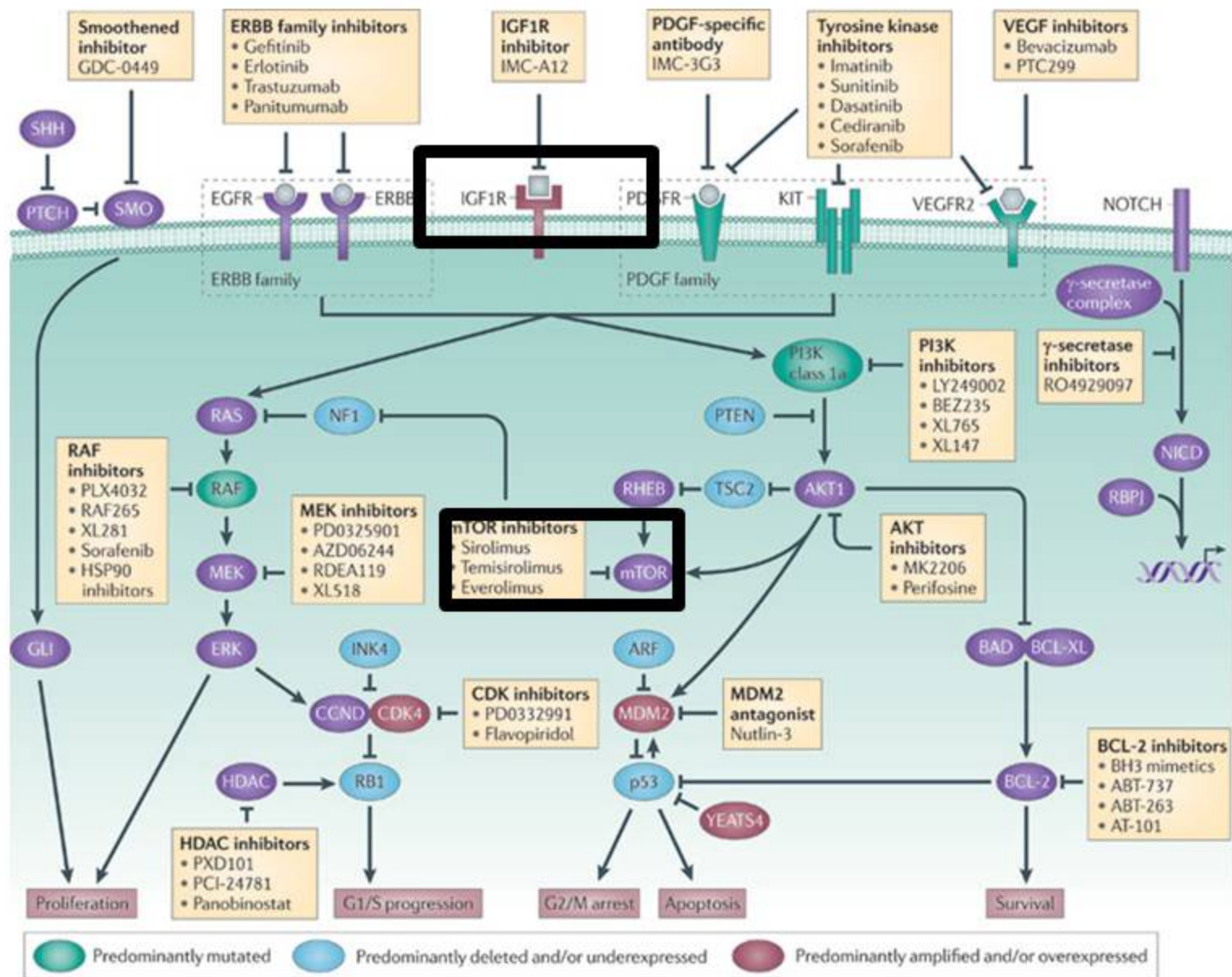
# I Target potenziali: signaling pathways target

1. **Recettori di membrana:** EGFR,HER,HGF/Met,IGFR, Kit, PDGFR
2. **Pathways intracellulari:** PI3K/Akt/mTOR;MAPK, Hedgehog
3. **Modificatori della struttura delle proteine** Heat shock Protein;  
Inibitori Ubiquitina-proteasomi
4. **Anormalità epigenetiche** DNAmetiltrasferasi,Istone deacetilasi
5. **Fattori circolanti :** VEGF, caloni

# I Target pluripotent:angiogenesi

- **Antiangiogenetici:** Talidomide, Lenolidamide, Angiostatina, Fibronectina, Eparinoidi, Endostatina, Interferoni, Fattori inibitori plasminogeno(PAI), Retinoidi, Inibitori metalloproteinasasi, TGFRbeta, Trombospondina, Bevacizumab, Sunitinib, mTORi







# Stage of Clinical Development & relevant toxicities

|                           | Phase<br>I | Phase<br>II | Phase<br>III | Toxicities |     |      |     |       |                             |
|---------------------------|------------|-------------|--------------|------------|-----|------|-----|-------|-----------------------------|
|                           |            |             |              | Fatigue    | G.I | Rash | H&F | Myelo | Other                       |
| Anti-IGF1R mAbs           | →          |             |              | +          | +   | +    |     | +     | Glucose ↑                   |
| Anti-FGF Agents           | →          |             |              | +          | +   |      |     |       | Phosphate ↑                 |
| Anti-cMET Agents          | →          |             |              | +          | +   |      | +   |       |                             |
| MEK Inhibitors            | →          |             |              | +          | +   | +    |     |       | Visual                      |
| mTOR Inhibitors           | →          |             |              |            |     |      |     |       |                             |
| Akt Inhibitors            | →          |             |              |            |     |      |     |       |                             |
| Dual PI3K/mTOR Inhibitors | →          |             |              | +          | +   | +    |     |       | Mood                        |
| PI3K selective inhibitors | →          |             |              |            |     |      |     |       |                             |
| PanPI3K Inhibitors        | →          |             |              |            |     |      |     |       |                             |
| PARP Inhibitors           | →          |             |              | +          | +   |      |     |       |                             |
| CDK Inhibitors            | →          |             |              | +          | +   |      |     | +     |                             |
| γ-Secretase Inhibitors    | →          |             |              |            |     |      |     |       |                             |
| Hedgehog Inhibitors       | →          |             |              | +          | +   | +    |     | +     | Sodium ↓                    |
| Wnt Inhibitors            | →          |             |              |            |     |      |     |       |                             |
| Angiogenesis Inhibitors   | →          |             |              | +          | +   |      | +   | +     |                             |
| Multitargeted TKIs        | →          |             |              | +          | +   |      |     |       | Hypertension<br>/thrombosis |

# Target therapy e tossicità reumatologica

| FARMACO      | AZIONE    PATOLOGIA       | TOSSICITA'                      |
|--------------|---------------------------|---------------------------------|
| VEMURAFENIB  | BRAF INIBITORE (MELANOMA) | ARTRALGIE (57%)                 |
| TEMSIROLIMUS | mTOR INIBITORE (CA RENE)  | DOLORI DORSALI (3%)             |
| GEFITINIB    | ANTI EGFR (NSCLC MUTATO)  | POLMONITI INTERSTIZIALI (2%)    |
| CETUXIMAB    | ANTI EGFR ( COLON)        | IMPACCIO ARTICOLARE (4%)        |
| PANITUMUMAB  | ANTI EGFR (COLON)         | ARTRALGIE, POLMONITI INTERSTIZ. |

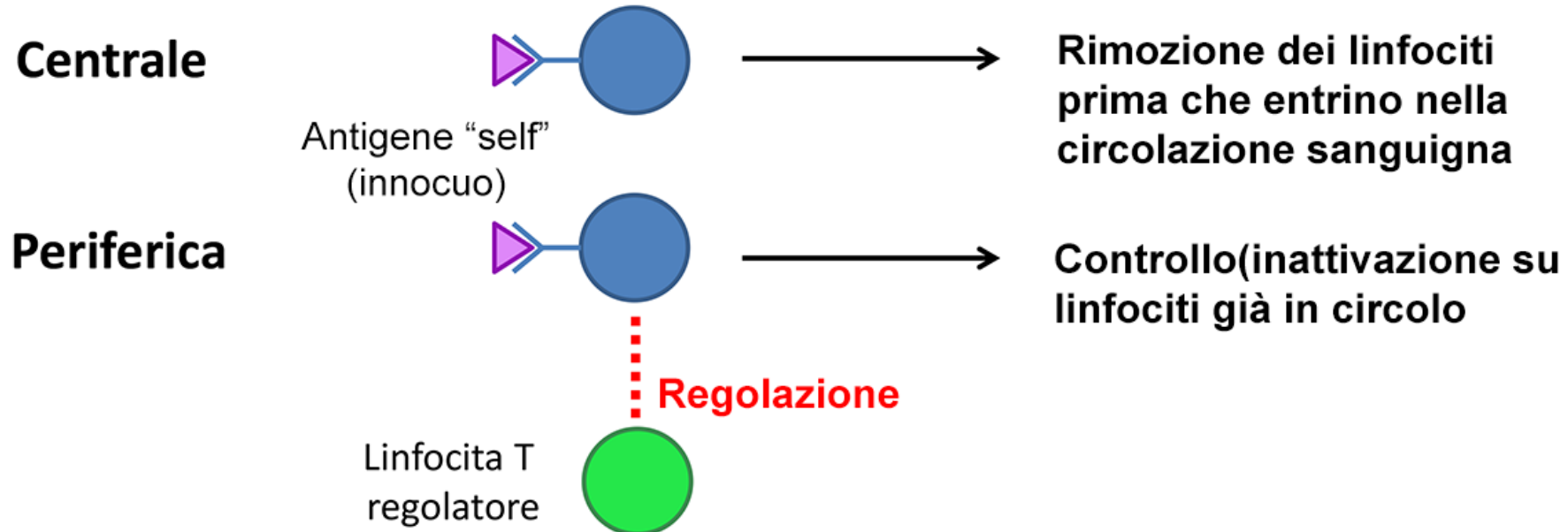
# Immunità e tumori: tappe di una scoperta incompleta

- **Burnet anni 1950:** Immunosorveglianza e cancro
- **Dume 1990:** Immunoediting (l'immunità protegge dal cancro ma nel contempo può favorirne lo sviluppo)
- **Schreiber 2010 :** tre livelli di Immunoediting
  - eliminazione del tumore ( prevale l'immunità)
  - fase di equilibrio ( honey moon)
  - progressione e sopravvento del tumore (sbilanciamento)

# Immunità




# Tolleranza



# Immunità e cancro: fondamenti

- Negli ultimi decenni sono aumentate le segnalazioni sul complesso rapporto tra immunità e cancro.
- I rapporti sono bidirezionali
- La risposta anticancro può essere molto forte e impedire alla malattia di svilupparsi
- Per contro possono subentrare eventi permissivi che favoriscono la fuga del tumore dai controlli immunitari e la sua progressione
- Alcune malattie autoimmuni si correlano ad una elevata manifestazione di tumori

# Immunoterapia

- **Attiva naturale:** cellule tumorali inattivate o di cellule dendritiche (Sipoleucel)
- **Attiva artificiale:** BCG nel ca vescica
- **Passiva naturale:** CAR ( Linfociti T del malato iperstimolate e moltiplicate  reinfuse nel malato)
- **Passiva artificiale:** check point inibitori ( anti CTLA 4, PD e PD1)



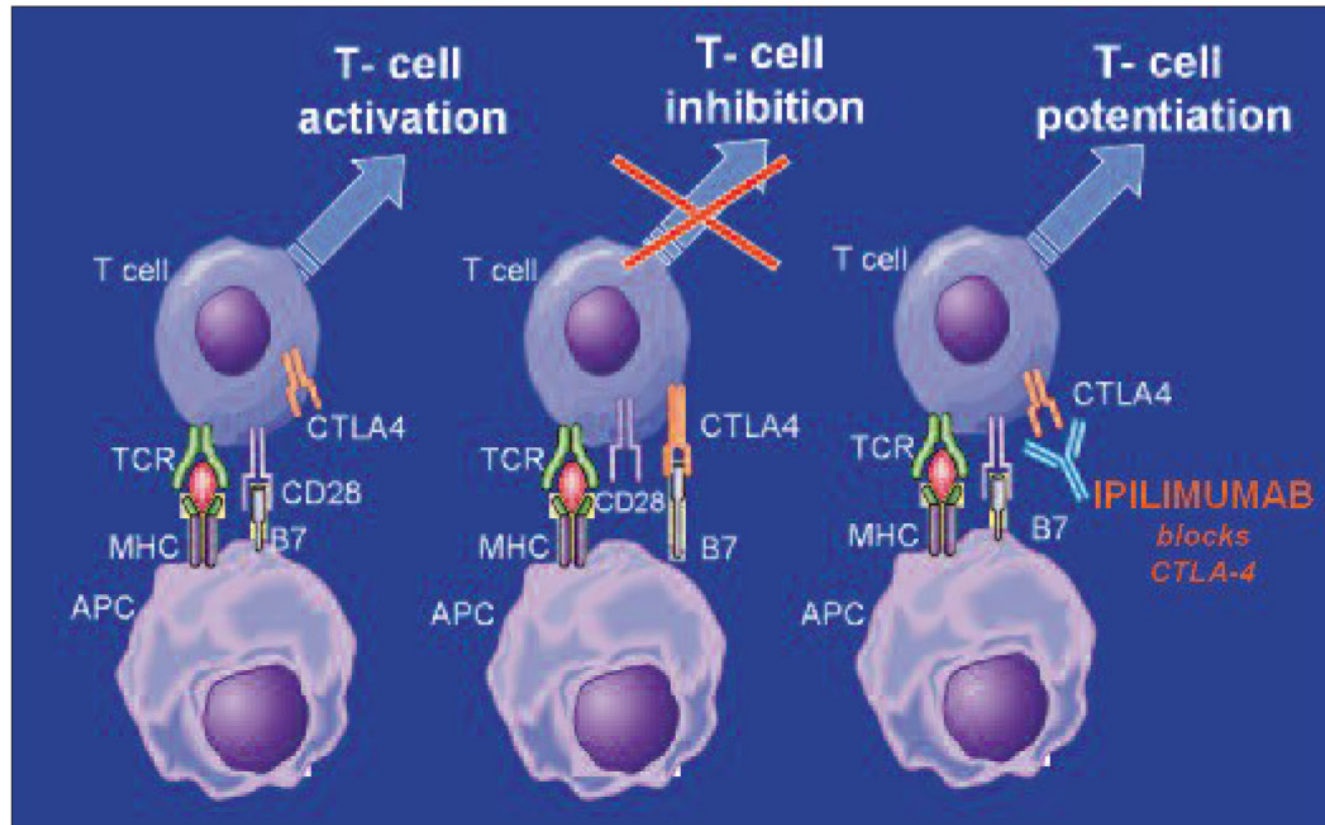


# CTLA4 PD1: concetti fondamentali

- *Sono sistemi di regolazione immunitaria naturali che riducono le possibilità di innesco di **processi autoimmuni***
- Esiste un processo di **TOLLERANZA CENTRALE** e di **TOLLERANZA PERIFERICA**
- I processi immunitari delle cellule T sono attivati dalla esposizione ad antigeni **MHC** e dalla presentazione di un antigene da parte di cellule **APC**
- Per prevenire eventi di innesco di autoimmunità sono previsti numerosi **check point** regolatori. CTLA4 interviene precocemente, PD1 più tardivamente.



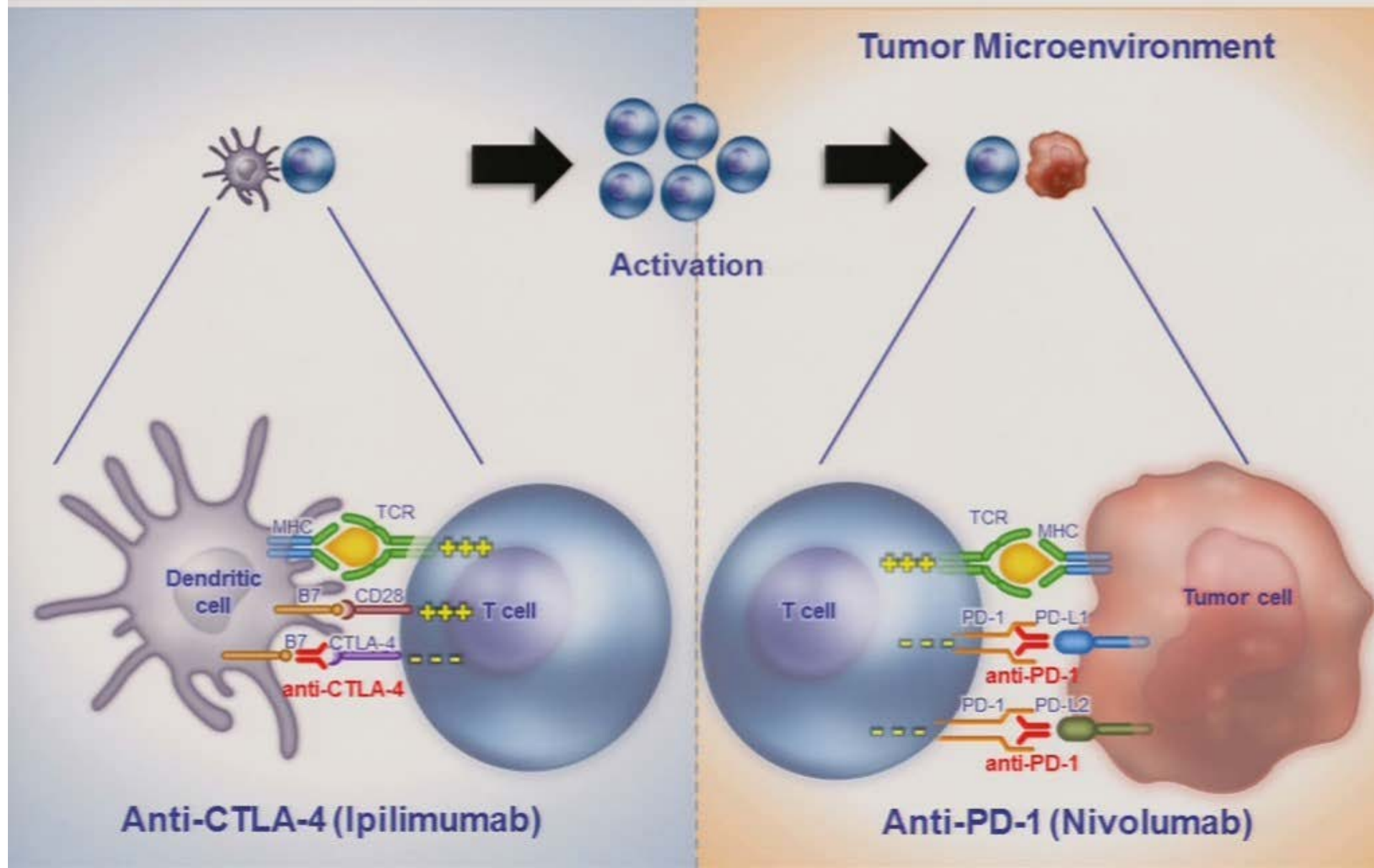
## IPIILIMUMAB TAKES THE BRAKES OFF THE IMMUNE SYSTEM



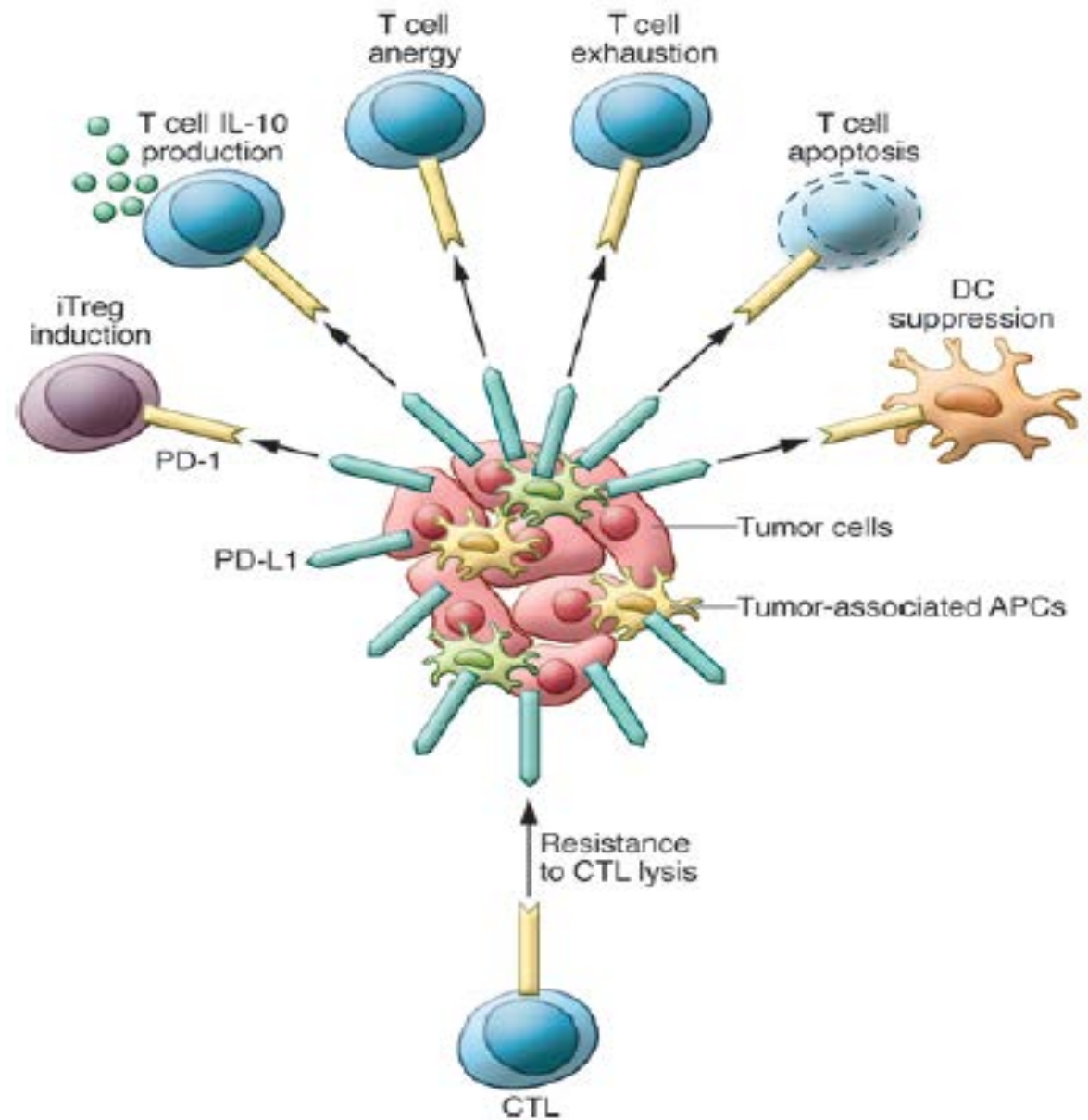
By blocking the binding between CTLA4 and B7, this new type of drug allows the immune system to do its job

Source: Adapted from Lebbe et al, oral presentation 769O at ESMO 2008

## CTLA-4 and PD-1: Distinct Immune Checkpoints



## DISATTIVAZIONE DEI PROCESSI T CELL MEDIATI



# CTLA4 /PD1:similitudini

- Sono recettori della famiglia recettoriale B7
- Sono espressi da cellule T attivate
- L'espressione è regolata da T Cell Receptor (TCR)
- Modulano l'espressione di proteine e effettori intracellulari
- Riducono la proliferazione delle cellule T
- Riducono la fosforilazione ossidativa delle cellule T
- Riducono la produzione di citochine (IL2 e INF)
- Aumentano l'apoptosi delle cellule T

# CTLA4/PD1: differenze

## CTLA4

- Espresso solo da cellule T
- Presente nei linfociti dei linfonodi
- Il ligando è solo B7 di APC
- Determina tolleranza immunitaria in una fase più precoce
- Azione su T regolatori certa

## PD 1

- Espresso da T cell, B cell, cellule mieloidi
- Presente nelle cellule dei tessuti periferici
- Ligandi: B7, PDL1, PDL2
- Azione su effettori più tardivi del pathway
- Azione su T regolatori sporadica



# IMMUNOTERAPIA E MELANOMA

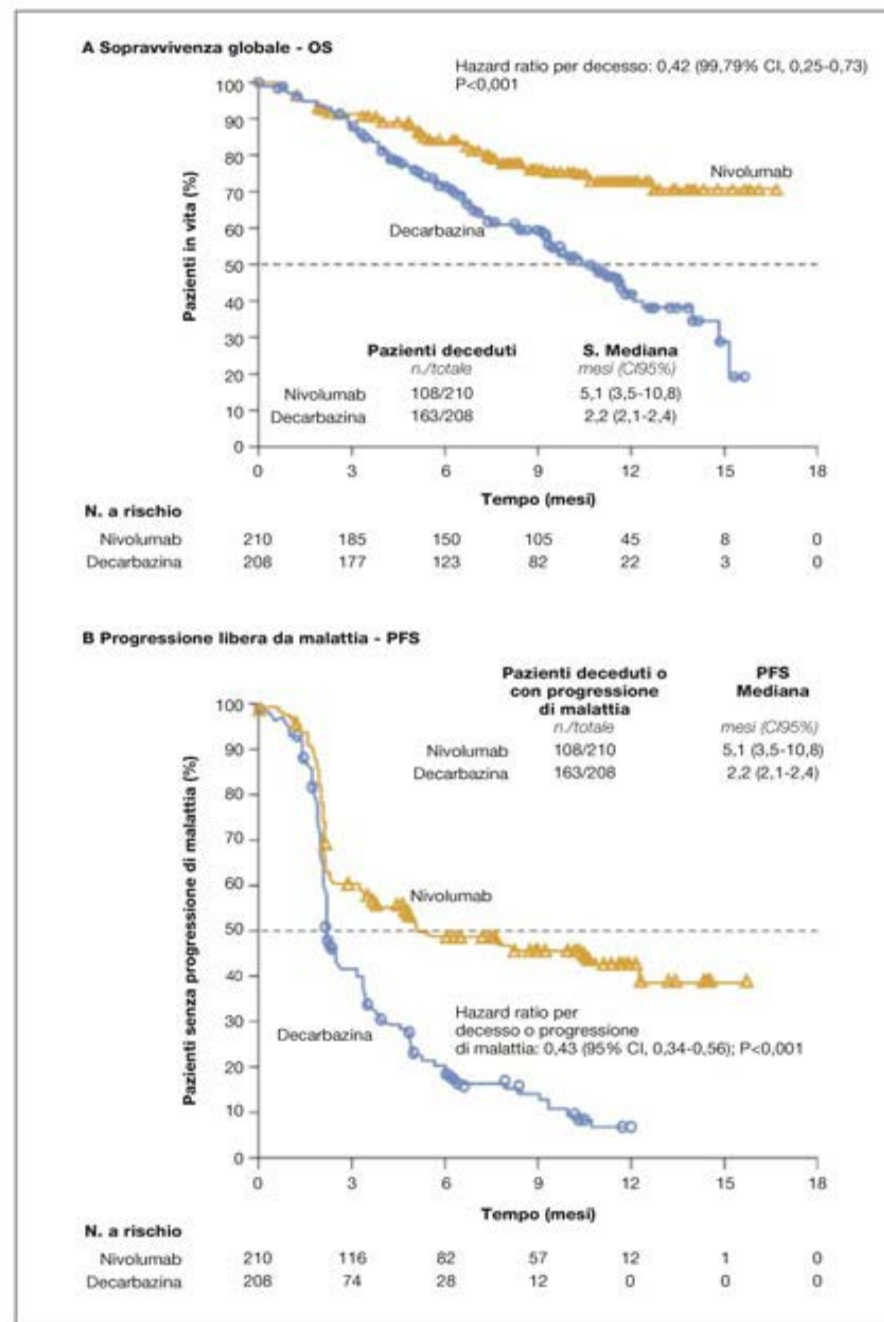


Figura 3. Curve di Kaplan-Meier elaborate sulla sopravvivenza globale (OS) per il braccio con nivolumab e per quello con dacarbazina (A) e sulla sopravvivenza libera da progressione (B)<sup>3</sup>. In entrambe le immagini è chiaro come il braccio con nivolumab abbia dato risultati nettamente più positivi rispetto al braccio con dacarbazina. I dati fanno riferimento allo studio CheckMate 066.

## Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner

*Jeffrey S. Weber, James C. Yang, Michael B. Atkins, and Mary L. Disis*

Jeffrey S. Weber, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; James C. Yang, National Cancer Institute, Bethesda, MD; Michael B. Atkins, Lombardi Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC; and Mary L. Disis, The Fred Hutchinson Cancer Center, University of Washington, Seattle, WA.

Published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org) on April 27, 2015.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Jeffrey S. Weber, MD, PhD, Moffitt Cancer Center, 12902 Magnolia Dr, SRB-2, Tampa, FL 33612; e-mail: [jeffrey.weber@moffitt.org](mailto:jeffrey.weber@moffitt.org).

© 2015 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/15/3318w-2092w/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2014.60.0379

### ABSTRACT

The toxicities of immunotherapy for cancer are as diverse as the type of treatments that have been devised. These range from cytokine therapies that induce capillary leakage to vaccines associated with low levels of autoimmunity to cell therapies that can induce damaging cross-reactivity with normal tissue to checkpoint protein inhibitors that induce immune-related adverse events that are autoinflammatory in nature. The thread that ties these toxicities together is their mechanism-based immune nature and the T-cell-mediated adverse events seen. The basis for the majority of these adverse events is a hyperactivated T-cell response with reactivity directed against normal tissue, resulting in the generation of high levels of CD4 T-helper cell cytokines or increased migration of cytolytic CD8 T cells within normal tissues. The T-cell immune response is not tissue specific and may reflect a diffuse expansion of the T-cell repertoire that induces cross-reactivity with normal tissue, effectively breaking tolerance that is active with cytokines, vaccines, and checkpoint protein inhibitors and passive in the case of adoptive cell therapy. Cytokines seem to generate diffuse and nonspecific T-cell reactivity, whereas checkpoint protein inhibition, vaccines, and adoptive cell therapy seem to activate more specific T cells that interact directly with normal tissues, potentially causing specific organ damage. In this review, we summarize the toxicities that are unique to immunotherapies, emphasizing the need to familiarize the oncology practitioner with the spectrum of adverse events seen with newly approved and emerging modalities.

*J Clin Oncol* 33:2092-2099. © 2015 by American Society of Clinical Oncology

# Immunoterapia: tossicità

| TOSSICITA'      | VACCINI                               | INTERFERONI E INTERLEUCHINE                          | IMMUNOTERAPIA CELLULARE                      |
|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| GENERALE        | Febbre, brividi, sonnolenza           | Febbre, brividi, sindrome influenzale                | Febbre, dolori, fatigue                      |
| DERMATOLOGICA   | Vitiligine, maculopapule              | Maculopapule, petecchie                              | Maculopapule                                 |
| GASTROENTERICA  | Diarrea (rara), epatotossicità (rara) | Nausea, vomito e diarrea<br>AST ALT Bilirubina       | AST ALT                                      |
| ENDOCRINOLOGICA | Nessuna                               | Tiroiditi                                            | Tiroiditi (rare)                             |
| ALTRE           | reazioni locali,<br>dolori ossei      | Edema polmonare, miocarditi, leucopenia, depressione | Tachicardia, miocardiopatie; ansia; psicosi. |



# Immunoterapia: tossicità

| TOSSICITA'      | IPILIMUMAB                                                      | NIVOLUMAB                                                        | IPI + NIVO                                          |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| GENERALE        | Febbre, brividi, sonnolenza                                     | Febbre, brividi, sonnolenza                                      | Febbre, dolori, sonnolenza                          |
| DERMATOLOGICA   | Maculopapule                                                    | Maculopapule, petecchie                                          | Maculopapule                                        |
| GASTROENTERICA  | Diarrea, colite immune, AST ALT                                 | Diarrea, coliti immuni<br>AST ALT Bilirubina                     | Diarrea; coliti immuno, ;<br>pancreatiti<br>AST ALT |
| ENDOCRINOLOGICA | Ipofisiti, tiroiditi, addisonismo                               | Ipofisiti, tiroiditi, addisonismo                                | Tiroiditi (rare)                                    |
| ALTRE           | Neuropatie; nefriti; Guillaume-Barré, miastenia; piastrinopenia | Polmoniti; nefriti<br>Guillaume-Barré, miastenia; piastrinopenia | Polmoniti; nefriti; Guillaume-Barré; miastenia      |

**RMD  
Open**

Rheumatic &  
Musculoskeletal  
Diseases

CLINICAL CASE

# Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity

---

C Calabrese,<sup>1,2</sup> E Kirchner,<sup>1,2</sup> K Kontzias,<sup>1,2</sup> V Velcheti,<sup>1,3</sup> L H Calabrese<sup>1,2</sup>

**Table 1** Demographic features, cancer types, immunotherapy and rheumatic immune-related adverse events (irAEs)

| Patient | Age | Sex | Malignancy | Immunotherapy               | irAE      | Serology                   | Time to onset (weeks) | Treatment                                     | Improvement | Immunotherapy held for irAE |
|---------|-----|-----|------------|-----------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| 1       | 74  | F   | NSCL       | Nivolumab                   | Arthritis | ANA 1:160<br>Anti-dsDNA 77 | 7.3                   | Prednisone 40 mg                              | Significant | Y                           |
| 2       | 49  | F   | Melanoma   | Ipilimumab<br>Pembrolizumab | Arthritis |                            | 52.7                  | Prednisone 20 mg<br>HCQ                       | Moderate    | Y                           |
| 3       | 42  | F   | RCC        | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Arthritis |                            | 3                     | Prednisone<br>Infliximab, MTX<br>Etanercept   | Moderate    | N                           |
| 4       | 57  | M   | RCC        | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Arthritis | RF 214                     | 48.4                  | Prednisone<br>MTX<br>Etanercept<br>Adalimumab | Significant | N                           |
| 5       | 59  | F   | Melanoma   | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Arthritis |                            | 21.7                  | Prednisone 60 mg                              | Minimal     | N                           |
| 6       | 81  | M   | Melanoma   | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Arthritis | ANA 1.5                    | 13.1                  | Prednisone 15 mg                              | Moderate    | Y                           |
| 7       | 57  | F   | Melanoma   | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Arthritis | ANA 1:320                  | 6.7                   | Prednisone 30 mg                              | Significant | Y                           |
| 8       | 61  | M   | Melanoma   | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Sicca     |                            | 5.3                   | Prednisone<br>60 mg*                          | Significant | Y†                          |
| 9       | 63  | M   | RCC        | Atezolizumab                | Sicca     |                            | 21.9                  | Prednisone 60<br>mg*                          | Significant | Y†                          |
| 10      | 68  | M   | Melanoma   | Ipilimumab/<br>nivolumab    | Sicca     | ANA 1:1280                 | 8.1                   | Prednisone 30 mg                              | Significant | Y                           |
| 11      | 79  | M   | Melanoma   | Nivolumab                   | PMR       | SSA                        | 2                     | Prednisone 20 mg                              | Moderate    | Y                           |
| 12      | 63  | M   | RCC        | Nivolumab                   | Sicca     |                            | 213                   | Prednisone 40 mg<br>Infliximab                | Minimal     | Y                           |
| 13      | 68  | M   | NSCL       | Tremelimumab<br>Durvalumab  | PMR       |                            | 4.6                   | IV methylpred<br>Prednisone 60 mg             | Moderate    | Y                           |

\*Prednisone given for hypophysitis.

†Immunotherapy held for hypophysitis.

Atezolizumab, anti-PD-L1; durvalumab, anti-PD-L1; HCQ, hydroxychloroquine; MTX, methotrexate; NSCL, non-small cell lung cancer; PMR, polymyalgia rheumatica; RCC, renal cell carcinoma; RF, rheumatoid factor; tremelimumab, anti-CTLA-4.

EXTENDED REPORT

# Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab

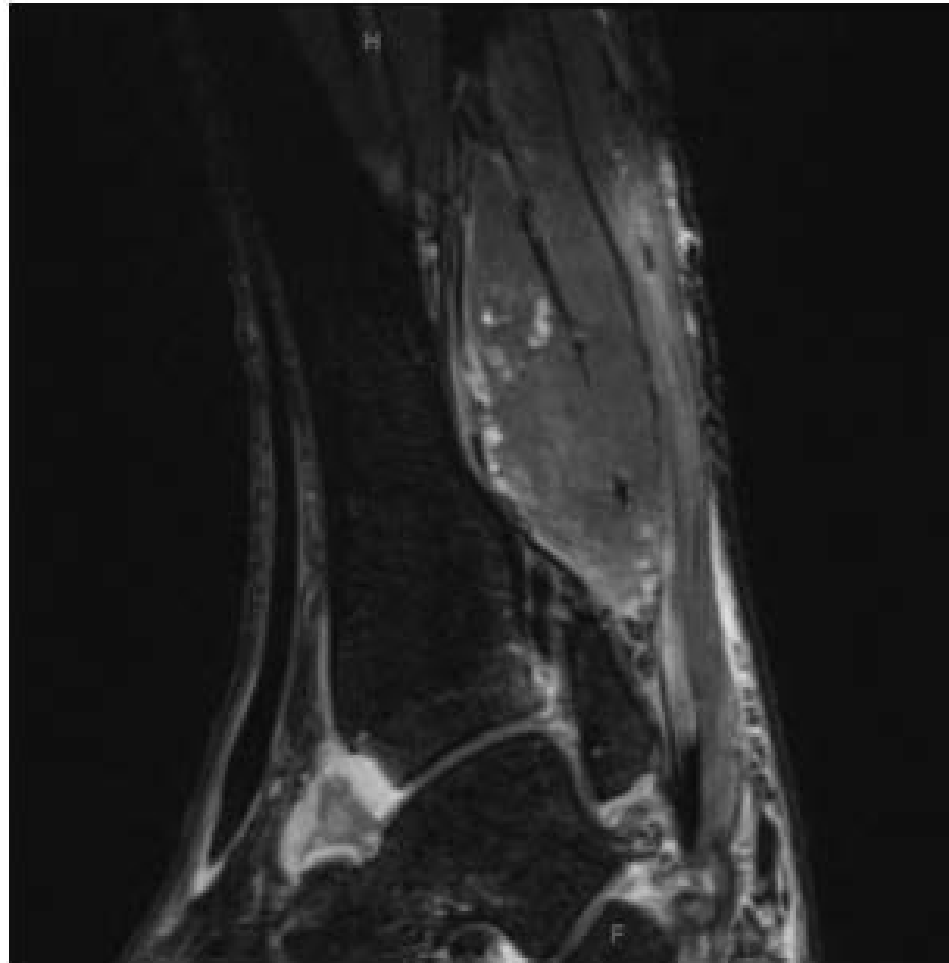
Laura C Cappelli,<sup>1</sup> Anna Kristina Gutierrez,<sup>1</sup> Alan N Baer,<sup>1</sup> Jemima Albayda,<sup>1</sup> Rebecca L Manno,<sup>1</sup> Uzma Haque,<sup>1</sup> Evan J Lipson,<sup>2</sup> Karen B Bleich,<sup>3</sup> Ami A Shah,<sup>1</sup> Jarushka Naidoo,<sup>2</sup> Julie R Brahmer,<sup>2</sup> Dung Le,<sup>2</sup> Clifton O Bingham III<sup>1</sup>

**Table 1** Demographic features, cancer types and immunotherapy of included patients

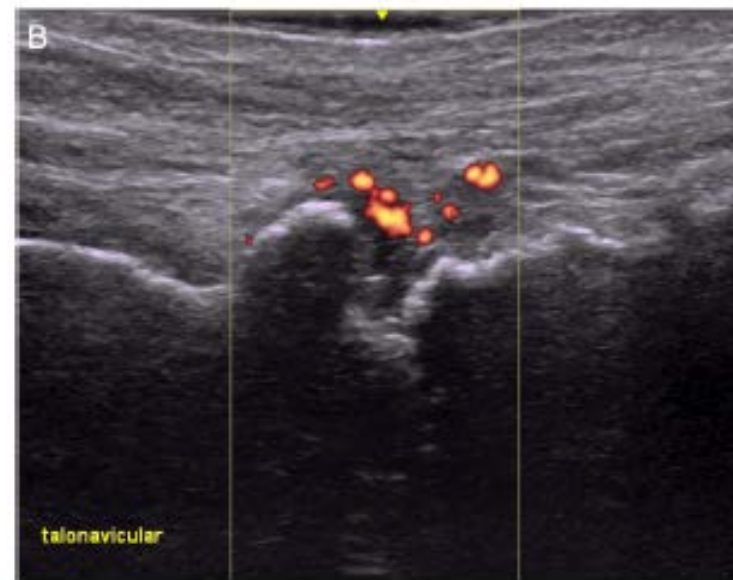
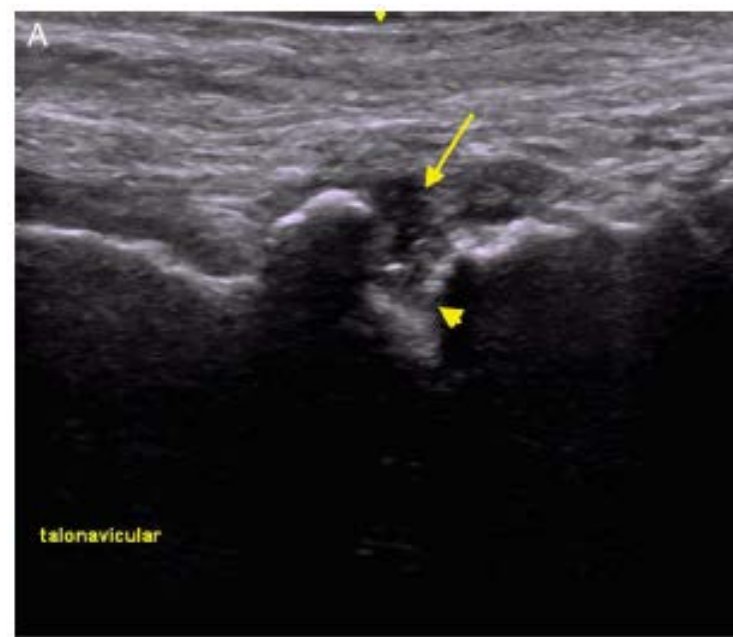
| Patient | Age | Sex    | Race             | Type of malignancy         | Cancer therapy           | Rheumatic IRAE         | Best overall response (RECIST 1.1)                                            |
|---------|-----|--------|------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 58  | Male   | Caucasian        | Renal cell carcinoma       | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Stable disease                                                                |
| 2       | 46  | Female | Caucasian        | Melanoma                   | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Partial response                                                              |
| 3       | 62  | Male   | African American | Non-small cell lung cancer | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Stable disease                                                                |
| 4       | 35  | Male   | Caucasian        | Melanoma                   | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Stable disease                                                                |
| 5       | 56  | Male   | Caucasian        | Non-small cell lung cancer | Anti-PD-1                | Inflammatory arthritis | Stable disease                                                                |
| 6       | 66  | Male   | Caucasian        | Melanoma                   | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Partial response                                                              |
| 7       | 57  | Male   | Caucasian        | Small cell lung cancer     | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Partial response                                                              |
| 8       | 42  | Male   | Caucasian        | Non-small cell lung cancer | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Inflammatory arthritis | Partial response                                                              |
| 9       | 75  | Female | Caucasian        | Non-small cell lung cancer | Anti-PD-1                | Inflammatory arthritis | Partial response                                                              |
| 10      | 61  | Male   | Caucasian        | Non-small cell lung cancer | Anti-PD-1                | Sicca syndrome         | Stable disease                                                                |
| 11      | 57  | Male   | Caucasian        | Melanoma                   | Anti-PD-1<br>Anti-CTLA-4 | Sicca syndrome         | Progressive disease                                                           |
| 12      | 74  | Male   | Caucasian        | Melanoma                   | Anti-CTLA-4              | Sicca syndrome         | Partial response                                                              |
| 13      | 74  | Female | Caucasian        | Melanoma                   | Anti-PD-1                | Sicca syndrome         | No measureable disease by RECIST; tumour regression observed on clinical exam |

Age is at the time of initial rheumatological assessment.

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; PD-1, programmed cell death protein 1.



**Figure 2** MRI of left ankle. T2 fat-suppressed image showing tibiotalar synovitis.



**Figure 1** Ultrasound imaging of talonavicular joint showing erosions and synovitis. (A) Grey-scale ultrasound showing a hypoechoic focus (arrow) and erosions (arrowhead). (B) Power Doppler ultrasound showing enhancement of synovitis.

# Conclusioni

- Le manifestazioni reumatologiche da farmaci antineoplastici **non sono così frequenti** come ci si potrebbe attendere o forse sono molto sottostimate.
- Al momento gli **Antiaromatasici** sono i farmaci più coinvolti con gravi ricadute sulla qualità di vita
- La **chemioterapia** non solo non è nemica della Reumatologia, ma spesso alleata.
- Le **target therapy** diventano pericolose quando assunte cronicamente, ma per contro Rituximab sta diventando un'arma preziosa per i Reumatologi
- I **check point inibitori** sembrano meno pericolosi per tossicità reumatologica rispetto ad altri apparati ( endocrino, GE,neurologico)
- Molta prudenza nei Pazienti che già manifestano malattie reumatiche o **connettiviti** nell'intraprendere terapie potenzialmente pericolose



# Conclusioni

- Anche in questo campo sono molti i quesiti ancora senza risposta e solo una stretta collaborazione tra Reumatologo e Oncologo e un'accurata registrazione dei casi possono migliorare le conoscenze.