

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***MANIFESTĂRI MUSCHULOSCHELETALE APĂRUTE ÎN URMA
TRATAMENTELOR BOLILOR ONCOLOGICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. RUXANDRA IONESCU

Student-doctorand:

GHINIA (Căs. CREȚU) IOANA

2023

Cuprins

Introducere	5
PARTEA GENERALĂ	6
PARTEA SPECIALĂ.....	6
1. Studiu privind manifestările musculoscheletale după tratamentul endocrin țintit al cancerului de sân cu receptori pozitivi hormonal, la pacientele în postmenopauză	6
1.1 Introducere.....	6
1.2 Materiale și metode	7
1.3 Rezultate	8
1.4 Discuții	24
1.5 Concluzii	25
2. Studiu privind reacțiile adverse musculoscheletale la pacienții cu imunoterapie... 26	26
2.1 Introducere	26
2.2 Materiale și metode	27
2.3 Rezultate.....	28
2.4 Discuții.....	45
2.5 Concluzii.....	46
3. Concluzii și contribuții personale	47
Bibliografie	52
Lista lucrărilor publicate	54

Introducere

Incidența neoplaziilor continuă să crească în ciuda eforturilor realizate în vederea prevenirii, depistării precoce și a administrării tratamentului. Tratamentul cancerului este un proces foarte complex. În trecut, opțiunile de tratament erau limitate la chimioterapie, chirurgie și radioterapie. Însă, în ultimii ani, au fost înregistrate progrese importante în ceea ce privește terapia neoplaziilor. Noile abordări includ terapiile mediate imun și moleculele biologice. Terapiile hormonale sunt folosite frecvent, acestea împiedicând dezvoltarea tumorii prin blocarea receptorilor hormonal.

Siguranța pacientului este un element important pentru medicul oncolog. Succesul terapiei constă în menținerea unei balanțe între tratament, reacții adverse și supraviețuirea pe termen lung. Supravegherea pacienților și tratarea toxicităților necesită competența medicilor oncologi și colaborarea cu medicii specialiști din diferite domenii. Evoluția tratamentelor pentru neoplazii a dus la inovații în ceea ce privește terapiile suportive [1].

Reacțiile adverse apărute după tratamentele oncologice sunt o importantă cauză de îngrijorare, atât pentru medic, cât și pentru pacient. Toxicitățile pot duce la întreruperea tratamentului oncologic și afectarea calității vieții pacienților.

Prin dezvoltarea unor noi terapii, a apărut și o nouă eră în oncologie. Dacă până în prezent, chimioterapia, chirurgia și radioterapia urmăreau distrugerea celulelor tumorale, imunoterapia folosește sistemul imun pentru a lupta împotriva cancerului.

Imunoterapia reprezintă o descoperire importantă pentru tratamentul diferitelor tumori solide, crescând speranța de viață la pacienții cu neoplazii. În prezent, sunt numeroase tipuri de imunoterapie, care pot fi administrate unui număr mare de pacienți, însă nu există o supraviețuire mult crescută la pacienții cu neoplazii avansate. Acest lucru evidențiază faptul că sistemul imun este foarte complex, iar cercetările în acest domeniu continuă. În acest moment, sunt explorate noi ținte terapeutice, dar și tratamente combinate [2].

Abordarea multidisciplinară a pacientului cu neoplazii este deosebit de importantă pentru a contracara unele efecte nedorite ale terapiilor utilizate. Atât imunoterapia, cât și terapiile hormonale, pot determina o serie de reacții adverse musculoscheletale.

Manifestările musculoscheletale au fost variate: artralgiile, artrită, polimialgie reumatică, poliartrită reumatoidă, sindrom Sicca și Sjogren [3].

Având în vedere că este abia începutul folosirii și dezvoltării terapiilor oncologice, vor exista mult mai multe studii în viitor. Acestea sunt necesare pentru evaluarea corectă a reacțiilor adverse musculoscheletale și pentru estimarea corectă a beneficiilor terapeutice și a toxicităților.

I. PARTEA GENERALĂ

Această primă parte a lucrării evidențiază imunoterapia cancerului prin realizarea istoriei acesteia, plecând de la definiția cancerului și ajungând la explicarea fenomenului de moarte celulară programată. De asemenea, este analizat rolul toxinelor bacteriene, a citokinelor, a anticorpilor monoclonali, a inhibitorilor punctelor de control imunitar, a terapiei celulare adoptive, a reglării imunității mediate celular, a micromediului tumoral ca țintă pentru terapie, în imunoterapia cancerului.

Odată cu înțelegerea căilor de reglare negative în imunitatea cancerului, anticorpilor monoclonali și, în unele cazuri, moleculele mici, au fost dezvoltate pentru explorare în studiile clinice umane. Astfel, terapiile cu punct de control aprobate au fost cele cu anticorpilor anti-CTLA-4, precum Ipilimumab și Tremelimumab, dar și anticorpilor anti PD-1/PD-L1, precum Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab și Pidilizumab.

Capitolul 2 al părții generale tratează subiectul terapiei endocrine a cancerului de sân, justificând rolul important al estrogenului, al tamoxifenului, al inhibitorilor de aromatază (exemestan) și al inhibitorilor nesteroidieni ai aromatazei (Anastrozol și Letrozol). Tot în acest capitol, sunt subliniate reacțiile adverse asociate tratamentului hormonal.

II. PARTEA SPECIALĂ

1. Studiu privind manifestările musculoscheletale după tratamentul endocrin țintit al cancerului de sân cu receptori pozitivi hormonal, la pacientele în posmenopauză

1.1 Introducere

Tratamentele pentru neoplazii au evoluat foarte mult în ultimii ani, iar supraviețuirea pacienților este mult mai îndelungată față de trecut. Terapia pacienților cu cancer include chimioterapie, imunoterapie, hormonoterapie, radioterapie și chirurgie. În acest context, apar noi provocări în ceea ce privește efectele adverse ale tratamentelor oncologice. Aceste manifestări apar destul de frecvent la nivel musculoscheletal.

Cancerul de sân este cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat la femei. Nu există simptome specifice, semnul clinic cel mai des întâlnit fiind prezența unui nodul nedureros la nivelul glandei mamare. La diagnostic, tumora va fi evaluată prin tehnici moleculare pentru a stabili prezența receptorilor de estrogen/progesteron. Receptorul de estrogen pozitiv (RE +) se întâlnește la majoritatea pacienților. Relația dintre estrogen și cancerul de sân este îndelung studiată, iar efectul carcinogen al estrogenului constă în stimularea proliferării celulare prin intermediul RE [4].

Neoplaziile care prezintă receptori endocrini sunt sensibile la prezența hormonilor sexuali, astfel încât răspund foarte bine la reducerea producției de hormoni sexuali sau blocarea efectelor lor la nivelul receptorilor [5]. Terapia endocrină cu modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) sau cu inhibitori de aromatază (IA) este folosită în cancerul de sân cu RE+. Aceste două clase de medicamente diferă prin mecanismul de acțiune.

Tamoxifenul este un modulator selectiv al receptorului de estrogen, care va concura cu estrogenul pentru a se lega de receptorul specific [6].

În contrast, inhibitorii de aromatază vor bloca conversia androgenului către estrogen, astfel reducând concentrația serică de estrogen [7]. IA se împart în substanțe non-steroidiene, așa cum sunt anastrozolul și letrozolul și steroidiene, exemestanul.

Manifestările musculoscheletale apărute la femeile care urmează tratament cu tamoxifen sau IA includ de obicei artralgiile simetrice la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor, genunchilor, șoldurilor, coloanei dorso-lombare, umerilor, ce sunt însoțite de redoare matinală. Alte manifestări pot fi sindromul de tunel carpian, tenosinovită, mialgii, scăderea forței musculare.

Scopul acestui studiu a fost de a evidenția manifestările musculoscheletale apărute după tratamentul adjuvant endocrin al cancerului mamar și de a analiza factorii de risc asociați, diagnosticul și tratamentul manifestărilor reumatologice. Au fost examinați numeroși factori de risc care pot agrava manifestările reumatologice, și anume indicele de masă corporală (IMC), fumatul, chimioterapia anterioară sau radioterapia și stadiul cancerului mamar.

1.2 Materiale și metode

În studiu au fost incluse femei diagnosticate cu carcinom ductal invaziv sau carcinom lobular invaziv cu prezența receptorilor hormonalți. Cele 76 de paciente evaluate au prezentat carcinom invaziv stadiul 1, 2 și 3. Acestea au primit tratament adjuvant cu letrozol 2,5 mg/zi, anastrozol 1 mg/zi, exemestan 25 mg/zi sau tamoxifen 20 mg/zi. Dintre cele 76 de paciente, 5 au avut antecedente de poliartrită reumatoidă seropozitivă de înainte de diagnosticul oncologic.

Toate cele 5 paciente au avut tratament de fond pentru poliartrită reumatoidă, fiind în remisiune.

Acestea au fost evaluate inițial de către medicii oncologi. Pacientele care au prezentat dureri articulare sau musculare nou apărute după administrarea tratamentului endocrin adjuvant, au fost trimise către medicul reumatolog pentru evaluare.

Au fost recoltate analize de laborator pentru evidențierea sindromului inflamator, a vitezei de sedimentare a sângelui (VSH) și a proteinei C reactive (PCR). Tuturor pacienților le-au fost recoltate probe pentru factorul reumatoid (FR) și acidul uric.

Ulterior, s-a efectuat examenul imagistic: ecografia în scară gri și ecografia Doppler pentru evidențierea sinovitei, tenosinovitei, bursitei sau entezitei. Pacienților cu dureri articulare li s-au efectuat radiografiile la nivelul regiunii dureroase.

Metoda s-a bazat pe reprezentarea grafică a datelor cantitative și calitative.

1.3 Rezultate

Vârsta pacienților

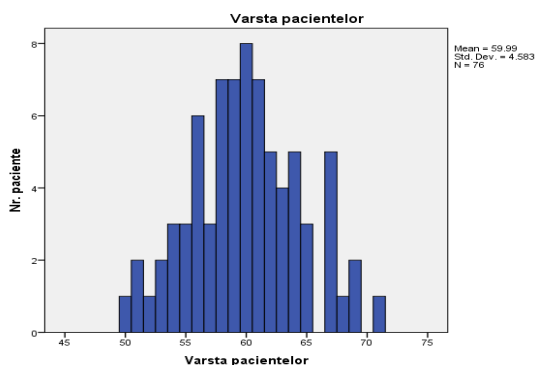


Fig. 1.1 Distribuția pacienților în funcție de vârstă

Vârsta medie a pacientelor din acest studiu a fost 59.9 ani.

Fumatul

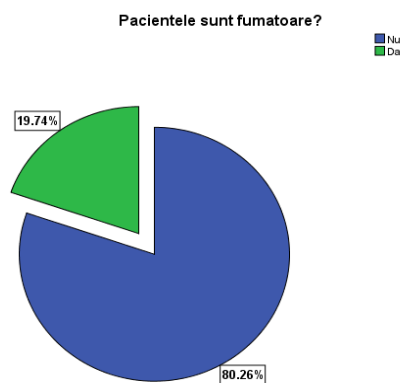


Fig. 1.2 Distribuția pacienților în funcție de fumat

În acest studiu, 19,74% dintre paciente au fost fumătoare. Au fost menționate ca fumătoare și pacientele care nu mai fumau la momentul evaluării, dar care au fost fumătoare în trecut.

Indicele de masă corporală (IMC)

50% dintre pacienți au avut IMC-ul între 8,5 kg/m² și 24,9 kg/m², fiind normoponderali, iar 50% dintre pacienți au avut IMC-ul între 25 kg/m² și 29,9 kg/m², fiind supraponderali.

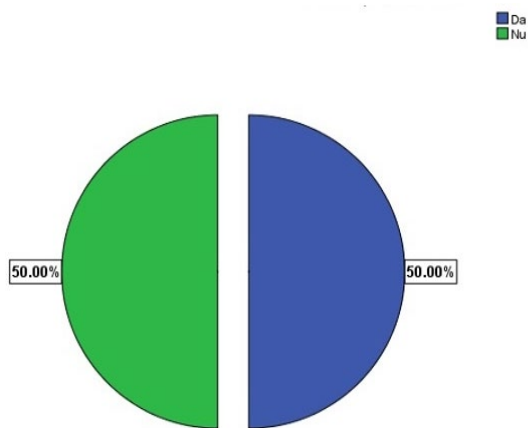


Fig. 1.3 Distribuția pacienților în funcție de IMC

Fig. 1.4 evidențiază că 16 dintre pacientele supraponderale au prezentat carcinom mamar stadiul 1, 14 paciente au prezentat carcinom mamar stadiul 2 și 8 paciente supraponderale au prezentat carcinom mamar stadiul 3.

A existat o corelație semnificativă statistic între pacientele supraponderale și cancer (Chi-patrat =13,03, p=0,001).

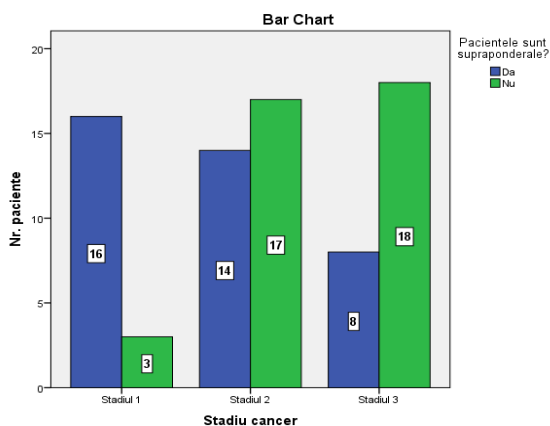


Fig. 1.4 Distribuția pacientelor în funcție de stadiul carcinomului de sân și IMC

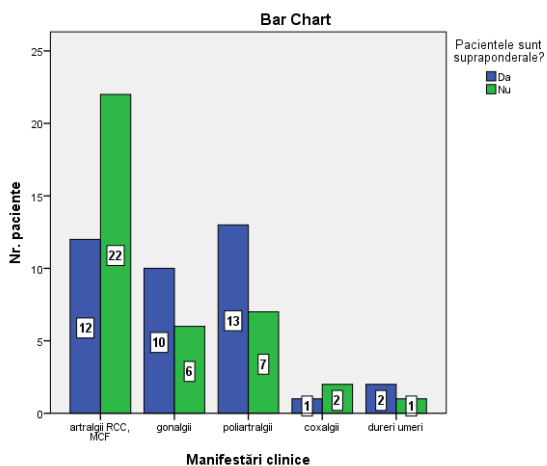


Fig. 1.5 Distribuția pacienților în funcție de tipul manifestărilor și IMC

În fig. 1.5 poate fi observată distribuția pacienților în funcție de IMC și manifestările clinice apărute. Astfel, 12 pacienți supraponderali și 22 normoponderali au prezentat artralgiile RCC și MCF. 10 pacienți supraponderali și 6 pacienți cu IMC normal au prezentat gonalgii. 13 pacienți supraponderali și 7 normoponderali au prezentat poliartralgiile. Coxalgiile au apărut la o pacientă supraponderală și 2 pacienți cu IMC normal. Durerile de umeri au debutat la 2 pacienți supraponderali și o pacientă normoponderală.

Ostedodensitometria osoasă (scorul DXA)

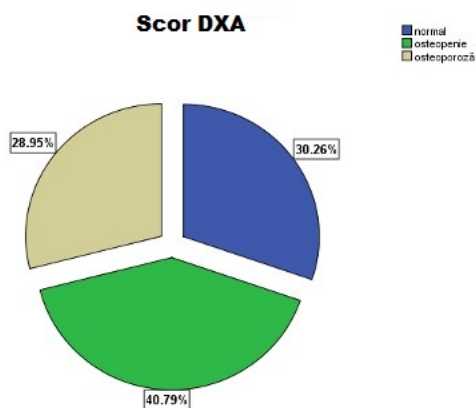


Fig. 1.6 Distribuția pacienților în funcție de scorul DXA

Fig. 1.6 evidențiază că 28,95% dintre pacienți au prezentat osteoporoză, 40,79% dintre pacienți au prezentat osteopenie și 30,26% dintre pacienți au avut valori normale DXA.

Dintre cele 22 de pacienți cu osteoporoză, 4 pacienți urmau un tratament cu bisfosfonat înainte diagnosticului de neoplasm mamar.

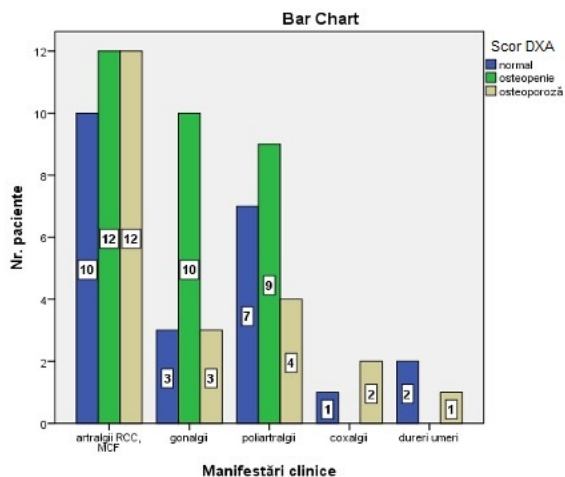


Fig. 1.7 Distribuția pacienților în funcție de stadiul carcinomului mamar

Conform fig. 1.7, cele mai multe dintre pacientele diagnosticate cu carcinom mamar stadiul 1 au prezentat valori normale ale osteodensitometriei osoase (14 paciente). 18 paciente cu osteopenie au prezentat carcinom mamar stadiul 2, iar 15 dintre pacientele cu osteoporoză au prezentat carcinom mamar stadiul 3.

A existat o corelație semnificativă statistic între diferitele tipuri de cancer și scorurile DXA (Chi-pătrat = 33,23, p=0,001). Astfel, a existat o corelație între prezența osteopeniei și cancerul de stadiu 2 și osteoporoză și cancerul de stadiu 3.

Tratamentul hormonal

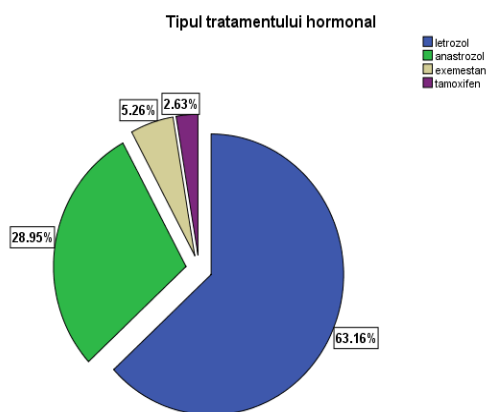


Fig. 1.8 Distribuția pacienților în funcție de tratamentul endocrin adjuvant

Fig. 1.8 evidențiază că 63,16% dintre paciente au urmat un tratament cu letrozol, 28,95% au urmat un tratament cu anastrozol, 5,26% au urmat un tratament cu exemestan, iar 2,63% au urmat un tratament cu tamoxifen.

Manifestările clinice

Conform fig. 1.9, cele mai frecvente manifestări clinice articulare apărute după terapia adjuvantă endocrină a carcinomului mamar au fost artralgiile RCC și MCF (44,74%). 26,32% au prezentat poliartralgiile, 21,05% dintre paciente au prezentat gonalgii, 3,95% coxalgii și 3,95% dureri la nivelul articulațiilor scapulohumerales.

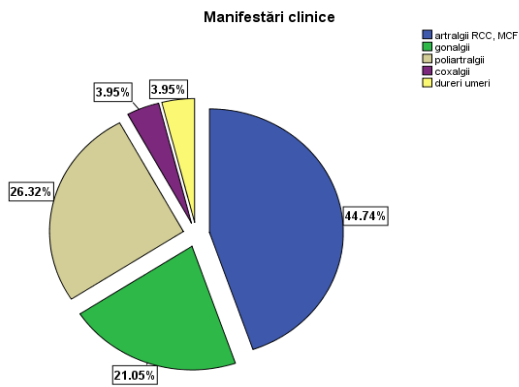


Fig. 1.9 Distribuția pacienților în funcție de manifestările musculoscheletale

Fig. 1.10 evidențiază distribuția manifestărilor clinice în funcție de tratamentul hormonal adjuvant. Dintre pacienții cu artralgi RCC și MCF, 24 urmau tratament cu letrozol, 9 cu anastrozol și o pacientă cu tamoxifen. Gonalgiiile au apărut la 10 paciente în tratament cu letrozol, 5 în tratament cu anastrozol și o pacientă a urmat tratament cu exemestan. Poliartralgiile au apărut la 10 paciente care urmau tratament cu letrozol, 7 paciente cu anastrozol, 2 paciente cu exemestan și o pacientă cu tamoxifen. Coxalgiiile au apărut la 2 paciente în tratament cu letrozol și o pacientă în tratament cu anastrozol. Durerile la nivelul umerilor au apărut la 2 paciente în tratament cu letrozol și o pacientă în tratament cu exemestan.

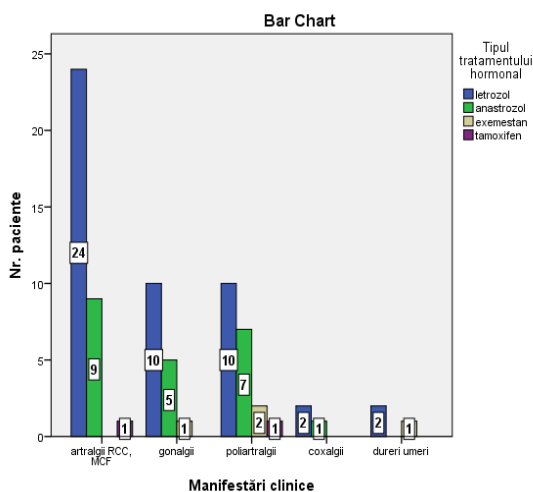


Fig. 1.10 Distribuția manifestărilor clinice în funcție de tipul tratamentului hormonal

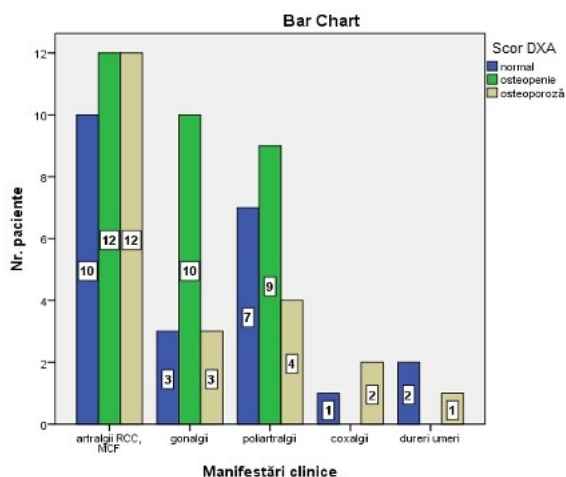


Fig. 1.11 Distribuția manifestărilor clinice în funcție de scorul DXA

Fig. 1.11 evidențiază distribuția manifestărilor clinice în funcție de osteodensitometrie. Dintre paciențele care au prezentat osteoporoză, 12 au avut artralgiile la nivelul mâinilor, 3 au avut gonalgii, 4 poliartralgiile, 2 coxalgiile și o pacientă cu osteoporoză a prezentat artralgiile la nivelul umerilor.

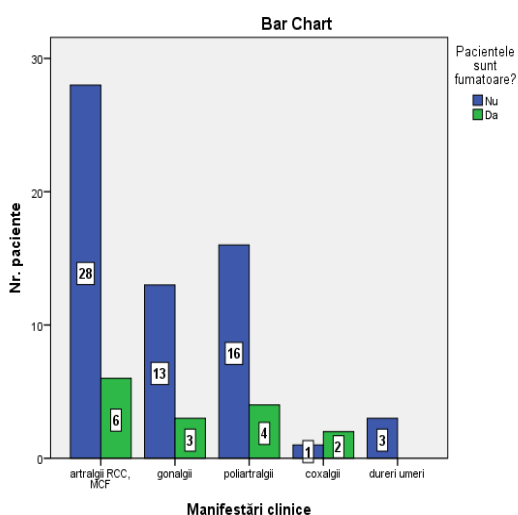


Fig. 1.12 Distribuția manifestărilor clinice în funcție de fumat

În fig. 1.12 se poate observa distribuția manifestărilor clinice în funcție de statusul de fumător. Dintre paciențele care au prezentat artralgiile RCC, MCF, 28 au fost fumătoare și 6 nefumătoare. Gonalgiiile au apărut la 13 paciențe fumătoare și 3 paciențe nefumătoare. 16 paciențe fumătoare au prezentat poliartralgiile și doar 4 paciențe nefumătoare au prezentat dureri poliarticulare. În cazul paciențelor cu coxalgiile, 2 au fost nefumătoare și una fumătoare. Durerile de umăr au apărut la 3 paciențe fumătoare.

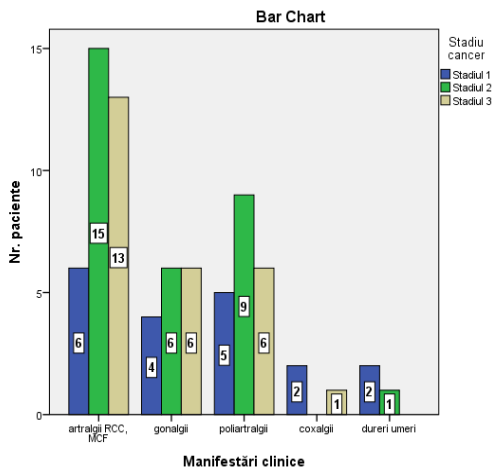


Fig. 1.13 Distribuția manifestărilor clinice în funcție de stadiul carcinomului mamar

Fig. 1.13 evidențiază distribuția manifestărilor clinice în funcție de stadiul carcinomului mamar. Pacientele care au prezentat carcinom mamar stadiul 3 au avut cel mai frecvent artralgiile RCC și MCF (13 paciente), 6 paciente au prezentat gonalgii, 6 paciente au prezentat poliartralgiile și o pacientă a prezentat coxalgii. Cele mai multe paciente cu carcinom mamar stadiul 2 [8] au prezentat artralgiile RCC și MCF, 9 au prezentat poliartralgiile, 6 gonalgii și una dureri la nivelul umerilor. Pacientele cu carcinom mamar stadiul 1 au prezentat cel mai frecvent artralgiile RCC și MCF [9], 5 au prezentat poliartralgiile, 4 gonalgii, 2 coxalgii și 2 dureri la nivelul umerilor.

Debutul manifestărilor clinice

Conform fig. 1.14, debutul manifestărilor clinice a fost în medie la 3 luni după inițierea tratamentului adjuvant endocrin. Cele mai multe paciente s-au prezentat cu dureri articulare la 2 luni de la inițierea tratamentului. Cel mai devreme artralgiile au apărut la 1 lună de tratament adjuvant și cel mai târziu au apărut după 1 an de tratament.

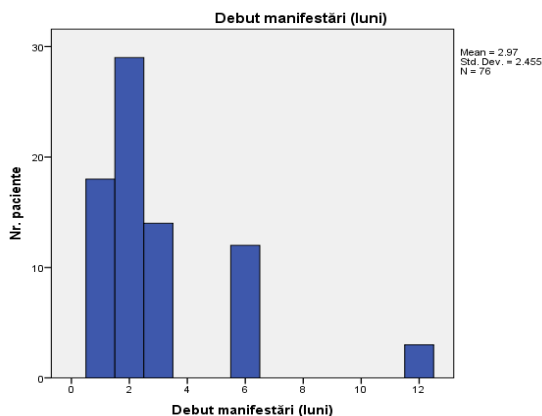


Fig. 1.14 Distribuția pacientelor în funcție de debutul simptomatologiei

Stadiul carcinomului mamar

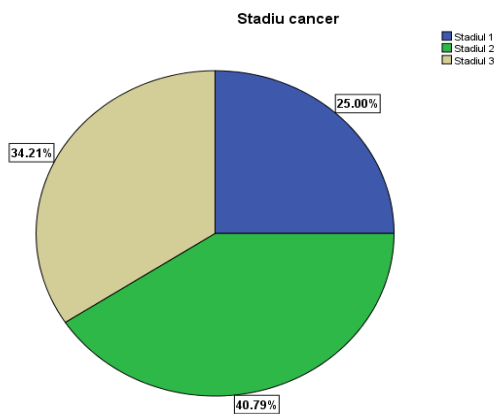


Fig. 1.15 Distribuția pacienților în funcție de stadiul carcinomului mamar

Fig. 1.15 evidențiază că 25% dintre paciente au prezentat carcinom mamar stadiul 1, 40,79% au prezentat carcinom mamar stadiul 2, iar 34,21% au prezentat carcinom mamar stadiul III.

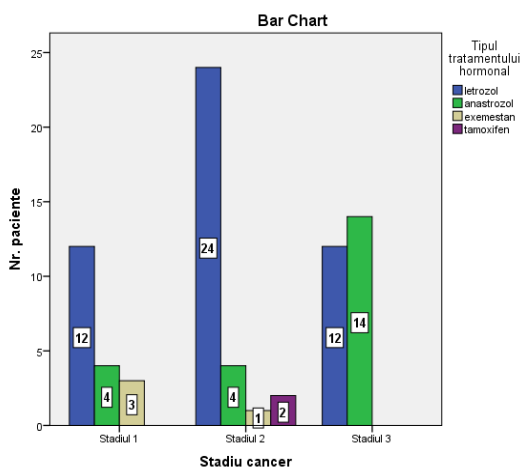


Fig. 1.16 Distribuția pacienților în funcție de stadiul carcinomului mamar și tratamentul hormonal

Chimioterapia

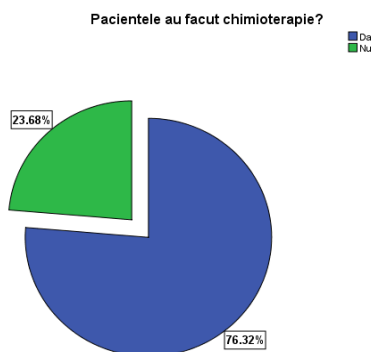


Fig. 1.17 Distribuția pacienților în funcție de chimioterapie

În fig. 1.17 se poate observa ca 76,32% dintre pacientele cu carcinom mamar au făcut chimioterapie.

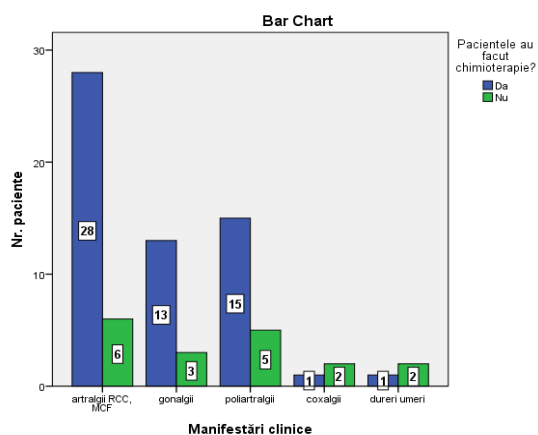


Fig. 1.18 Distribuția pacientelor în funcție de manifestările clinice și chimioterapie

Fig. 1.18 evidențiază distribuția manifestărilor clinice în funcție de efectuarea tratamentului cu chimioterapie. Cele mai multe dintre pacientele care au efectuat chimioterapie [10] au prezentat artralgi la nivelul RCC și MCF, 15 paciente au prezentat poliartralgi, 13 gonalgi, o pacientă a prezentat coxalgii și o pacientă a prezentat dureri la nivelul umerilor.

A existat o corelație semnificativă statistic între stadiile de cancer și aplicarea unui tratament bazat pe chimioterapie (Chi-pătrat = 70,75, p=0,001). Astfel, pacientele cu stadiile 2 și 3 de cancer au urmat un tratament bazat pe chimioterapie.

Radioterapia

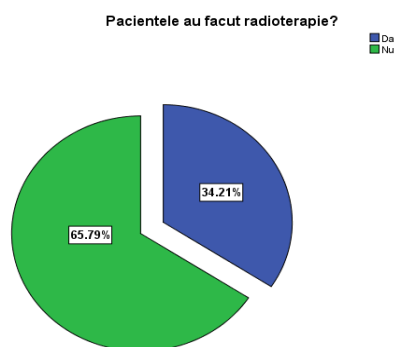


Fig. 1.19 Distribuția pacientelor în funcție de tratamentul cu radioterapie

În fig. 1.19 se poate observa că 34,21% dintre pacientele cu carcinom mamar au efectuat radioterapie.

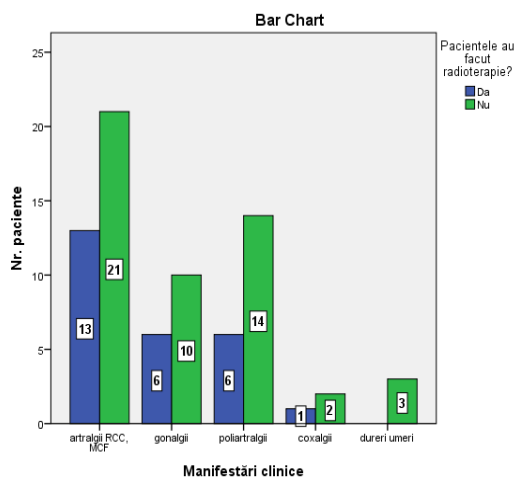


Fig. 1.20 Distribuția pacientelor în funcție de manifestările clinice și radioterapie

Fig. 1.20 evidențiază că 13 dintre pacientele care au efectuat radioterapie au prezentat artralgii RCC și MCF, 6 au prezentat gonalgii, 6 au prezentat poliartralgii și o pacientă a prezentat coxalgii.

A existat o corelație semnificativă statistic între stadiile de cancer și aplicarea unui tratament bazat pe radioterapie (Chi-pătrat = 76,00, p=0,001). Astfel, pacientele cu stadiul 3 de cancer au urmat un tratament bazat pe radioterapie.

Diagnosticul reumatologic

Au fost diagnosticate 36 de paciente cu artroză de mâini. Acestea nu aveau diagnosticul înainte de inițierea tratamentului adjuvant pentru carcinom mamar. S-a efectuat radiografie de mâini bilateral în incidență antero-posterioară tuturor pacientelor care au prezentat dureri la nivelul mâinilor. Au fost identificate modificări artrozice, în special îngustarea spațiilor articulare la nivelul articulațiilor interfalangiene distale (IFD), interfalangiene proximale (IFP), carpometacarpiene I (CMC I), osteofitelor și osteosclerozei subcondrale.



Fig. 1.21 Imagine radiologică a unei paciente cu artroză de mâini

Fig. 1.21 evidențiază o radiografie efectuată în incidență antero-posterioară a unei paciente diagnosticate cu artroză de mâini. Se poate observa îngustarea spațiilor articulare IFP, IFD bilateral, prezența osteofitelor și a osteosclerozei la acest nivel.

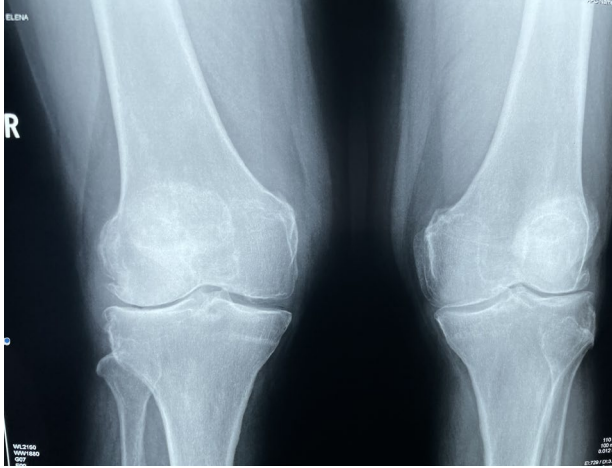


Fig. 1.22 Imagine radiologică a unei paciente cu gonartroză bilaterală

Fig. 1.22 evidențiază o radiografie de genunchi efectuată în incidență antero-posterioară a unei paciente cu gonartroză stadiul 3. Se poate observa îngustarea spațiului articular în compartimentul medial și lateral bilateral, osteoscleroza spinei tibiale și prezența osteofitelor.

Dintre cele 76 de paciente, 4 au prezentat parestezii predominant nocturne la nivelul mâinilor. S-a efectuat testul Phalen și a fost pozitiv la toate pacientele.

Au fost diagnosticate 3 paciente cu tendinită calcifică subscapular bilateral. Aceste paciente s-au prezentat cu dureri la nivelul umerilor.

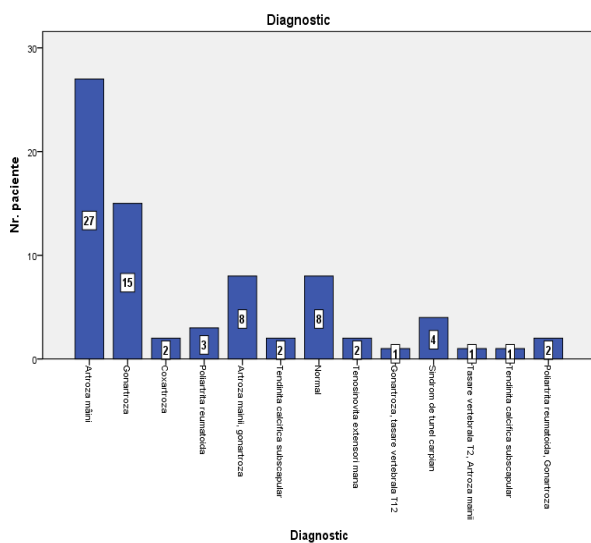


Fig. 1.23 Distribuția pacienților în funcție de diagnostic

5 paciente se aflau în evidența medicului reumatolog cu diagnosticul de poliartrită reumatoidă seropozitivă. Aceste paciente nu au prezentat niciun puseu de boală în anul

precedent evaluării. Acestea au prezentat dureri poliarticulare nou apărute după inițierea tratamentului cu inhibitor de aromatază, în special gonalgii cu caracter mixt și redoare matinală, aprox. 15 minute. Simptomele au debutat între 1 lună și 3 luni de la inițierea tratamentului. Toate pacientele au efectuat chimioterapie. Două paciente din cele 5 au fost diagnosticate cu gonartroză.

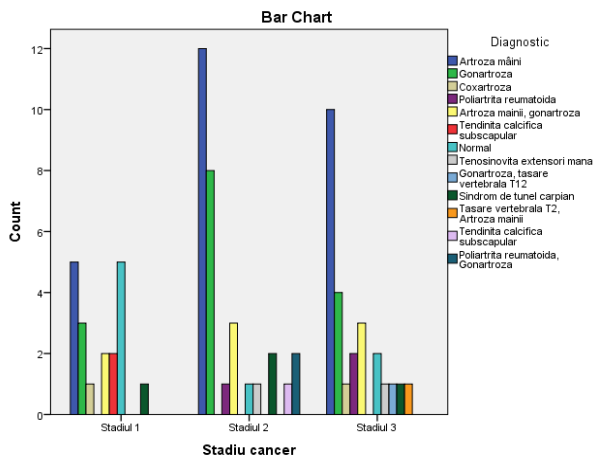


Fig. 1.24 Distribuția pacienților în funcție de diagnostic și stadiul carcinomului mamar

Chestionarul de evaluare a calității vieții (HAQ)

Pentru evaluarea capacității funcționale și a durerii, s-a decis aplicarea chestionarului HAQ cu 8 întrebări privind activitățile zilnice ale pacienților.

S-a aplicat scorul HAQ la prima evaluare. 48 de pacienți au prezentat afectare ușor-moderată, 24 de pacienți au avut afectare moderat-severă și 4 pacienți au prezentat afectare severă. După efectuarea tratamentului, s-a aplicat din nou scorul HAQ (în medie la 1 lună după prima evaluare a pacientului), 67 de pacienți au avut afectare ușor-moderată, iar 9 pacienți au avut afectare moderat-severă.

Fig. 1.25 evidențiază distribuția pacientelor în funcție de vârsta și valoarea scorului HAQ la prima prezentare.

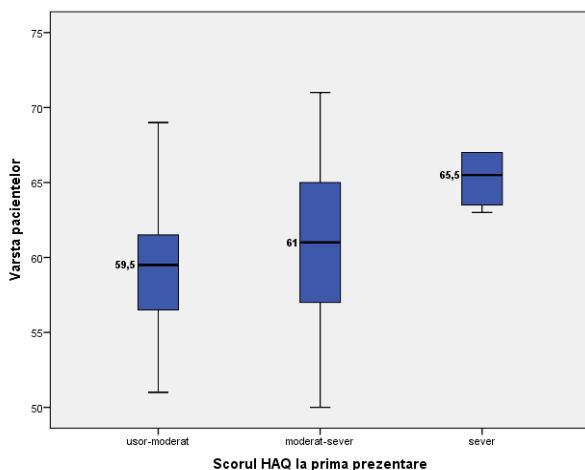


Fig. 1.25 Distribuția pacientelor în funcție de scorul HAQ la prima prezentare și vârsta

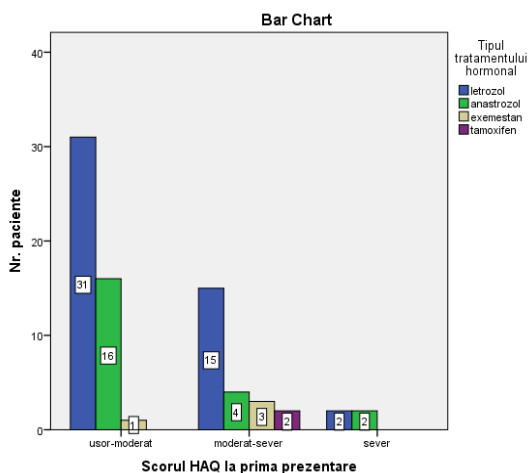


Fig. 1.26 Distribuția scorului HAQ la prima prezentare în funcție de tratamentul hormonal

Fig. 1.26 evidențiază distribuția scorului HAQ în funcție de tipul tratamentului hormonal, astfel 31 de pacienți în tratament cu letrozol, 16 pacienți în tratament cu anastrozol și un pacient în tratament cu exemestane au prezentat scor ușor-moderat. 15 pacienți în tratament cu letrozol, 4 cu anastrozol, 3 cu exemestane și 2 cu tamoxifen au prezentat scor moderat-sever. 2 pacienți ce urmau tratament cu letrozol și 2 cu anastrozol au prezentat scor sever.

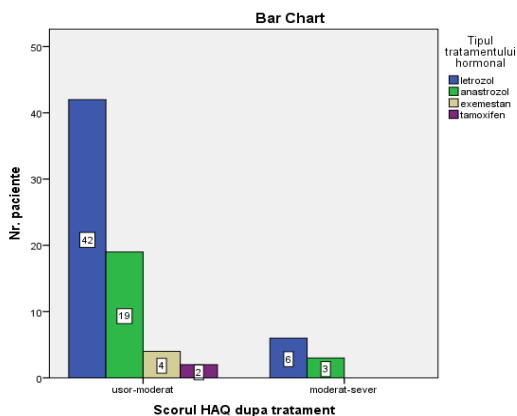


Fig. 1.27 Distribuția scorului HAQ după tratament în funcție de tipul tratamentului hormonal

Fig. 1.27 evidențiază distribuția scorului HAQ după efectuarea tratamentului în funcție de tipul tratamentului hormonal. Se poate observa că nu mai există pacienți cu afectare severă. Dintre cei cu afectare ușor-moderată au fost 42 de pacienți în tratament cu letrozol, 19 în tratament cu anastrozol, 4 cu exemestan și 2 cu tamoxifen. Dintre pacienții cu afectare moderat-severă, se observă că 6 au avut tratament cu letrozol și 3 cu anastrozol.

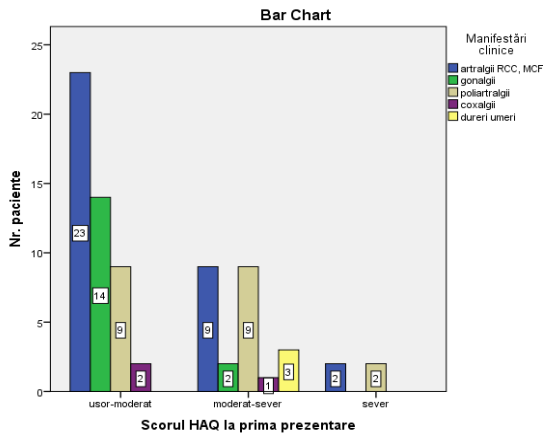


Fig. 1.28 Distribuția scorului HAQ la prima prezentare în funcție de manifestările clinice

Fig. 1.28 evidențiază scorul HAQ la prima prezentare în funcție de manifestările clinice. 23 de pacienți cu artralгии RCC, MCF, 14 pacienți cu gonalgii, 9 cu poliartralгии și 2 cu coxalgii au prezentat afectare ușor-moderată. 8 pacienți cu artralгии RCC, MCF, 2 pacienți cu gonalgii, 9 cu poliartralгии, unul cu coxalgie și 3 pacienți cu dureri de umeri au prezentat afectare moderat-severă. 2 pacienți cu artralгии RCC, MCF și 2 pacienți cu poliartralгии au prezentat afectare severă a calității vieții.

Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă, 4 au avut afectare moderat-severă și un pacient a prezentat afectare ușor-moderată.

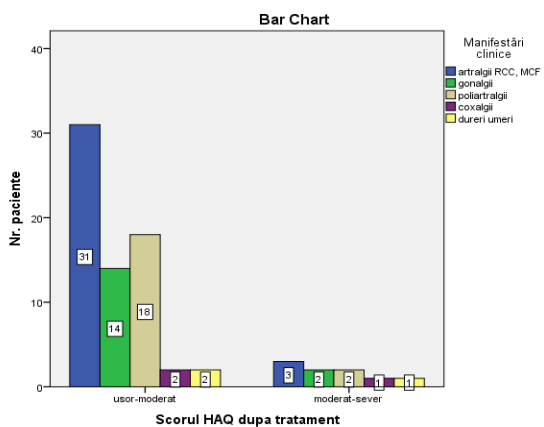


Fig. 1.29 Distribuția scorului HAQ după tratament în funcție de manifestările clinice

Fig. 1.29 evidențiază scorul HAQ aplicat după efectuarea tratamentului. 31 de pacienți cu artralгии RCC, MCF, 14 pacienți cu gonalgii, 18 pacienți cu poliartralгии, 2 pacienți cu coxalgii și 2 pacienți cu dureri de umeri au prezentat afectare ușor-moderată. 3 pacienți cu artralгии RCC, MCF, 2 pacienți cu gonalgii, 2 pacienți cu poliartralгии, 1 pacient cu coxalgii și 1 pacient cu dureri de umeri au prezentat afectare moderat-severă. După efectuarea tratamentului, nu au mai existat pacienți cu afectare severă a calității vieții.

Tratamentul

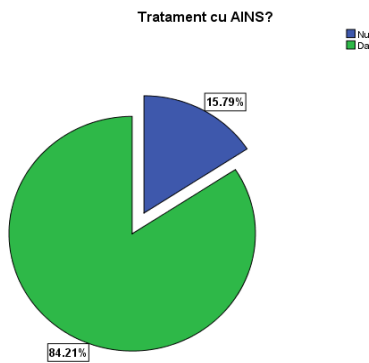


Fig. 1.30 Distribuția pacienților în funcție de tratamentul cu AINS

În fig. 1.30 se poate observa distribuția pacienților în funcție de administrarea tratamentului cu AINS. 84,21% dintre pacienți au urmat tratament cu AINS. Tratamentul s-a administrat pe perioade scurte în doza cea mai mică. Au fost pacienți cărora nu li s-au putut administra AINS datorită patologiei digestive sau cardiovasculare asociate.

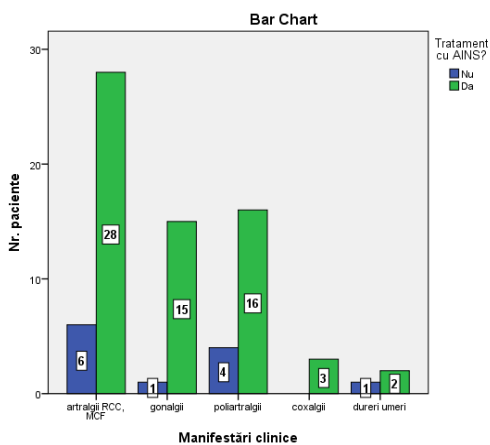


Fig. 1.31 Distribuția manifestărilor clinice în funcție de tratamentul cu AINS

Fig. 1.31 evidențiază distribuția manifestărilor clinice și tratamentul cu AINS. Dintre pacienții cu artralgi RCC, MCF, 6 au urmat tratament cu AINS, la fel și un pacient cu gonalgi, 6 dintre pacienții cu poliartalgii și un pacient cu dureri la nivelul umerilor.

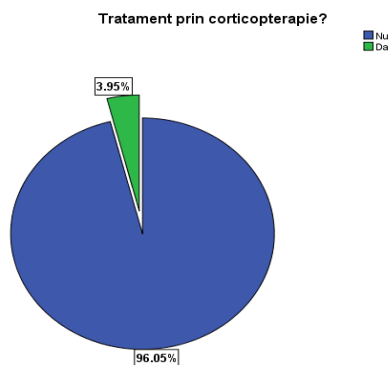


Fig. 1.32 Distribuția pacienților în funcție de corticoterapie

Fig. 1.32 evidențiază că 3,95% dintre pacienți au primit corticoterapie.

Fig. 1.33 evidențiază distribuția pacienților în funcție de tratamentul cu cortizon și manifestările clinice.

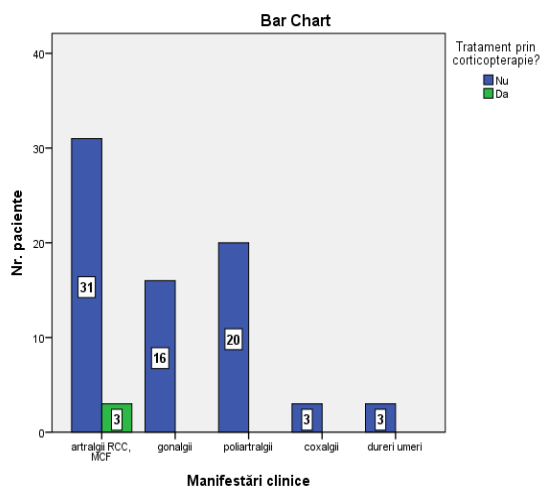


Fig. 1.33 Distribuția pacienților în funcție de corticoterapie și manifestările clinice

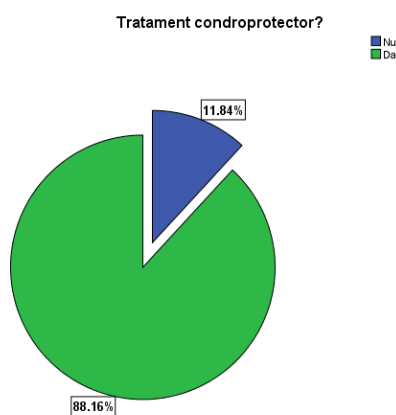


Fig. 1.34 Distribuția pacienților în funcție de tratamentul condroprotector

În fig. 1.34 se poate observa că 88,16% dintre pacienți au urmat tratament cu condroprotectoare.

Pacientele cu antecedente de poliartrită reumatoidă au menținut tratamentul de fond pe toată perioada efectuării tratamentelor oncologice. Pacientele urmau un tratament cu metototrexat între 10 mg și 20 mg săptămână și o altă pacientă urma tratament cu leflunomid 20 mg/săptămână.

Pe lângă tratamentul cu AINS, vitamina D3, bisfosfonat, condroprotectoare, s-a recomandat tratamentul cu acizi grași omega 3 tuturor pacienților.

1.4 Discuții

Inhibitorii de aromatază sunt folosiți din ce în ce mai frecvent în ultimii ani ca tratament adjuvant în cancerul de sân la femei. Pe lângă pacientele care au primit tratament cu letrozol, anastrozol și exomestan, în acest studiu au fost evaluate și 2 paciente care au avut tratament cu tamoxifen. 76 de paciente cu carcinom mamar cu receptori de estrogen au fost în tratament hormonal adjuvant. Printre cele 76 de paciente, au fost 5 care aveau antecedente de poliartrită reumatoidă seropozitivă, sub tratament de fond.

Este dificilă comparația între artralgiile induse de tratamentul cu tamoxifen sau inhibitorii de aromatază cu alte cauze ale durerilor articulare. Cele mai frecvente articulații afectate sunt RCC, MCF, genunchii și umerii. Poate apărea sindrom de tunel carpian sau tenosinovită.

Au fost diagnosticați 36 de pacienți cu artroză de mâini, 25 de pacienți cu gonartroză, 4 pacienți cu sindrom de tunel carpian bilateral, 3 pacienți cu tendinită calcifică subscapular bilateral, 2 pacienți cu tasare vertebrală T12, 2 pacienți cu tenosinovită de extensori mâini bilateral și 2 pacienți cu coxartroză bilaterală. Pacientele care aveau antecedente de poliartrită reumatoidă au prezentat poliartralgiile cu caracter mixt, durerile apărând după inițierea tratamentului hormonal și fiind descrise de paciente ca fiind diferite față de cele din cadrul poliartritei reumatoide. Prezența modificărilor radiologice evidențiază că modificările degenerative au debutat înainte de inițierea tratamentelor oncologice și chiar a diagnosticului neoplasmului. Este posibil ca tratamentul hormonal să determine accelerarea modificărilor degenerative și apariția simptomatologiei articulare.

Riscul de fractură la pacientele cu cancer de sân și tratament endocrin este crescut față de populația generală. Astfel, este necesar ca acestor pacienți să li se efectueze testul de osteodensitometrie și să li se corecteze factorii de risc.

Pe lângă evaluarea clinică, biologică și imagistică a pacienților, s-a aplicat și scorul HAQ pentru a putea evalua și opinia pacientului. Acest aspect este esențial pentru a crește calitatea vieții și aderența la tratamentul oncologic. S-a aplicat chestionarul la prima evaluare

a pacientului și după tratament. La prima evaluare, au fost 48 de pacienți care au prezentat afectare ușor-moderată, 24 de pacienți au avut afectare moderat-severă și 4 pacienți au prezentat afectare severă. După efectuarea tratamentului, s-a aplicat din nou scorul HAQ, 67 de pacienți având afectare ușor-moderată, iar 9 pacienți având afectare moderat-severă. Acest aspect evidențiază că pacientul a considerat că simptomatologia s-a îmbunătățit după consultul reumatologic, investigații și tratament.

Există numeroși factori care pot contribui la apariția manifestărilor musculoscheletale după tratamentul hormonal adjuvant al carcinomului mamar ER+. IMC-ul crescut este factor de risc atât pentru apariția carcinomului mamar la femeile aflate la menopauză, cât și pentru apariția durerilor articulare.

1.5 Concluzii

În urma terapiei hormonale adjuvante pentru neoplasmul mamar cu prezența receptorilor de estrogen au apărut numeroase manifestări reumatologice. Artralgiile sunt printre cele mai frecvente reacții adverse apărute în urma acestor terapii, astfel încât există un interes major pentru identificarea și tratarea acestora.

În acest studiu, pacienții cu manifestări musculoscheletale au fost evaluați clinic, biologic și imagistic. Au fost excluse bolile inflamatorii articulare. Au fost evaluați factorii de risc posibili pentru apariția durerilor musculoscheletale, printre care fumatul, IMC-ul, stadiul carcinomului mamar, chimioterapia, radioterapia și tipul tratamentului hormonal. A existat o corelație semnificativă statistic între pacientele supraponderale și cancer ($\text{Chi-pătrat} = 13,03$, $p=0,001$).

Cei mai mulți dintre pacienții care au efectuat chimioterapie (28) au prezentat artralgiile la nivelul RCC și MCF. Dintre pacienții care au efectuat radioterapie, cei mai mulți (13) au prezentat dureri la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor.

Calitatea vieții a fost cea mai afectată în cazul pacienților cu poliartralgiile și dureri la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor. După efectuarea tratamentului, nu au mai existat pacienți cu afectare severă.

Pacienții au fost tratați în funcție de recomandările actuale, dar și de experiența medicului reumatolog. După efectuarea tratamentului, simptomele musculoscheletale s-au diminuat sau au dispărut. Nu au existat pacienți care să întrerupă tratamentul hormonal prescris de medicul oncolog.

Medicii ar trebui să prezinte reacțiile adverse posibile și importanța complianței la tratament înaintea inițierii terapiei hormonale. Pacienții trebuie să se adreseze medicului reumatolog pentru evaluarea durerilor articulare și a riscului de fractură. De asemenea, trebuie să se ia în considerare schimbarea stilului de viață, gestionarea comorbidităților și tratamentul reacțiilor adverse.

2. Studiu privind reacțiile adverse musculoscheletale la pacienții cu imunoterapie

2.1 Introducere

Numărul pacienților diagnosticați cu neoplazii este din ce în ce mai mare, iar tratamentele sunt mai numeroase și mai eficiente față de trecut. Odată cu evoluția acestei specialități medicale, apare un domeniu nou, destul de puțin studiat, și anume reacțiile adverse apărute după tratamentele oncologice.

Imunoterapia este o inovație majoră a terapiilor oncologice, ce s-a dezvoltat semnificativ în ultimii ani. Aceste terapii sunt în continuă dezvoltare și aprobare pentru a fi utilizate în alte tipuri de cancer. Inhibitorii punctelor de control imun sunt anticorpi monoclonali care activează sistemul imun pentru a obține o întărire a imunității antitumorale. Însă, acționând asupra acestor puncte de control, care au rol important în menținerea homeostaziei imune, vor apărea complicații. Reacțiile adverse imunologice sunt foarte variate și pot afecta orice organ, însă cel mai frecvent apare dermatita, diareea, colita, endocrinopatia, neuropatia și pneumonita.

Reacțiile adverse imune reumatologice au fost descrise în numeroase rapoarte, însă medicii reumatologi au o experiență limitată în diagnosticarea și tratarea acestor noi manifestări, astfel încât este nevoie de formare și recomandări pentru acest nou domeniu al reumatologiei. Au fost publicate ghiduri de diagnostic și tratament, cum este cel din 2017 al Societății Europene pentru Oncologia Medicală. Ulterior, au apărut alte trei acorduri, și anume cel al Societății pentru Imunoterapie pentru Cancer, al Societății Americane pentru Oncologie Clinică și al Rețelei Naționale Cuprinzătoare a Cancerului. În 2020, Societatea Europeană pentru Reumatologie a publicat un ghid pentru diagnosticul și tratamentul reacțiilor adverse imune reumatologice după imunoterapie.

Toxicitățile reumatologice ale imunoterapiei sunt raportate din ce în ce mai frecvent. Dacă incidența reacțiilor adverse non-reumatologice este bine-cunoscută, incidența manifestărilor musculoscheletale nu este precisă, pe de o parte pentru că acestea nu sunt recunoscute de către medicii oncologi, sunt subraportate în studiile clinice datorită nerecunoașterii simptomelor de către medici sau de către pacienți. Studiile oncologice au o gradăție a reacțiilor adverse de la 1-5, de la manifestări ușoare la amenințătoare de viață, însă nu disting varietatea de manifestări reumatologice.

2.2 Materiale și metode

Studiul a fost retrospectiv de cohortă și a cuprins 37 de pacienți, desfășurându-se pe o perioadă de 3 ani, în intervalul 2019-2022 [11]. Acest studiu a fost efectuat în cadrul clinicii de Reumatologie și Medicină Internă a Spitalului I. Cantacuzino, cu acordul comisiei de etică a Spitalului, respectând normele internaționale de efectuare a cercetării (principiile etice conform declarației de la Helsinki).

Pacienții incluși în studiu au primit tratament cu nivolumab, atezolizumab sau pembrolizumab. Aceștia au fost evaluați inițial de către medicii oncologi. Pacienții care au prezentat dureri articulare, redoare matinală, artrită non-traumatică, dureri musculare, slăbiciune musculară sau xerostomie/xeroftalmie nou apărute după administrarea imunoterapiei, au fost trimiși către medicul reumatolog pentru evaluare.

Diagnosticul diferențial al durerilor musculoscheletale survenite în cursul imunoterapiei este complex și trebuie să ia în calcul modificările degenerative articulare, metastazele osoase și sindroamele paraneoplazice.

Au fost recoltate analize de laborator pentru evidențierea sindromului inflamator, viteza de sedimentare a sângelui (VSH) și a proteinei C reactive (PCR), care sunt modificate în artrita inflamatorie, polimialgia reumatică sau miozită. Evoluția sindromului inflamator trebuie urmărită pentru a observa răspunsul la tratamentul reacțiilor adverse imune. Enzimele musculare, precum creatinin kinaza (CK) și lactatdehidrogenaza (LDH), au fost recoltate la pacienții cu dureri musculare pentru evidențierea miozitei. Au fost recoltați anticorpi, factorul reumatoid (FR) și anticorpii antinucleari (ANA). Pacienților cu dureri musculare și creșteri ale enzimelor musculare li s-a efectuat profilul de anticorpi specific miozitei.

Ulterior, s-a efectuat examenul imagistic: ecografia în scară gri și ecografia Doppler pentru evidențierea sinovitei, tenosinovitei, bursitei sau entezitei. Pacienților cu dureri articulare li s-au efectuat radiografii la nivelul regiunii dureroase. Imagistica este importantă pentru descrierea în detaliu a tipului de leziune, dar și pentru investigarea diagnosticelor alternative. Pacienților suspecți de miozită li s-a recomandat efectuarea electromiografiei (EMG).

Severitatea reacțiilor adverse a fost evaluată cu ajutorul Criteriilor Terminologice Comune pentru Reacțiile Adverse (CTCRA) versiunea 5.0, 2017. Gradarea se efectuează de la 1 la 5 în funcție de intensitatea manifestărilor.

2.3. Rezultate

Incidența reacțiilor adverse musculoscheletale

În acest studiu, au existat 2 loturi: primul de 37 de pacienți, care au prezentat reacții adverse musculoscheletale după administrarea imunoterapiei și un lot control de 312 pacienți, care au primit imunoterapie, dar nu au avut reacții adverse reumatologice. În acest studiu, au fost identificați 37 de pacienți cu manifestări musculoscheletale dintr-un total de 349 pacienți, astfel încât incidența reacțiilor adverse reumatologice a fost de 10,6%.

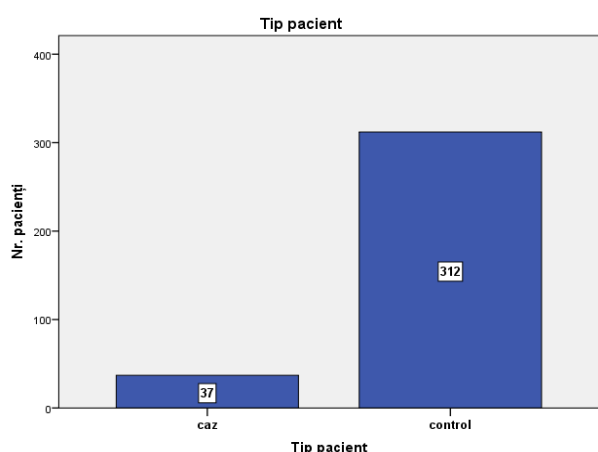


Fig. 2.1 Incidența reacțiilor adverse musculoscheletale

Vârsta și sexul pacienților

Dintre cei 37 de pacienți evaluați, 24 au fost bărbați, un procent de 64,9%, iar 13 au fost femei.

În fig. 2.2 se evidențiază analiza vârstei medii între loturi caz-control. Vârsta medie pentru lotul de cazuri a fost de 60,62 de ani (SD=8,00), iar pentru lotul de control, vârsta medie a fost de 64,41 ani (SD=8,00).

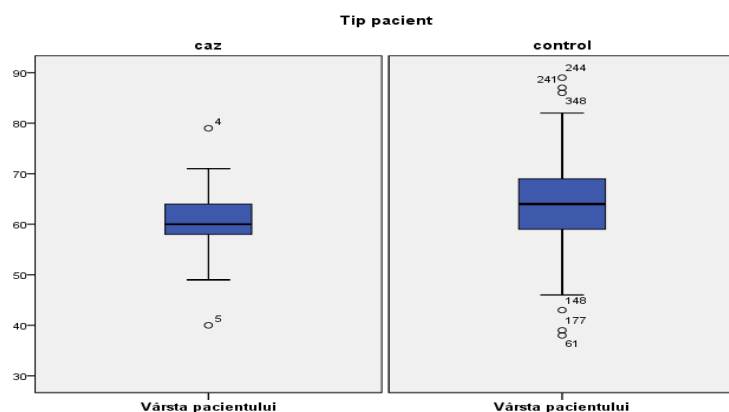


Fig. 2.2 Distribuția pacienților în funcție de vârsta medie în loturile caz-control

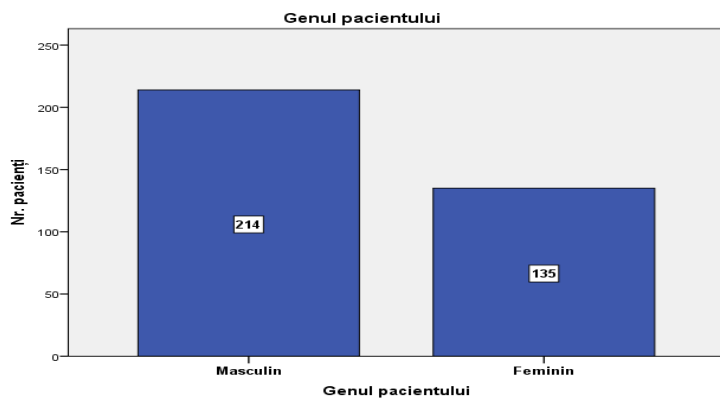


Fig. 2.3 Distribuția pacienților în funcție de gen

Fig. 2.3 evidențiază că sunt mai mulți pacienți de gen masculin (64,86%) în comparație cu pacienții de gen feminin (35,14%).

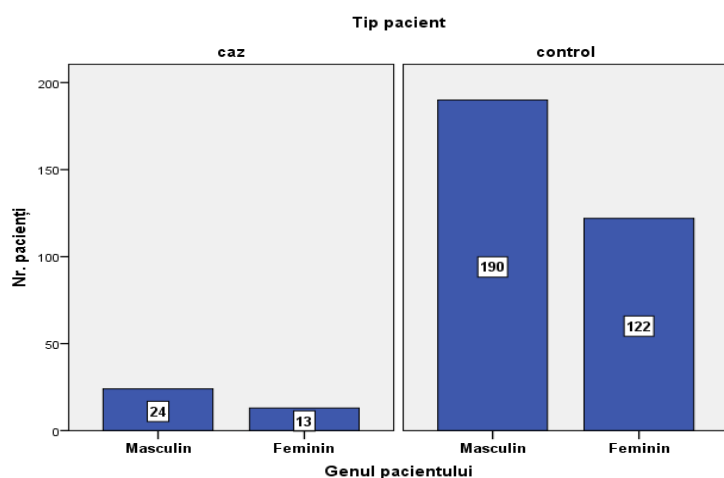


Fig. 2.4 Distribuția genului pacienților în funcție de loturile de apartenență

Similar lotului de cazuri, și în lotul control au fost mai mulți pacienți de gen masculin față de cei de gen feminin.

Fumatul

Fig. 2.5 evidențiază că 51,35% dintre pacienți au fost fumători, iar 48,65% au fost nefumători.

A existat o corelație semnificativă statistic între tipul de neoplasm și statutul de fumător (Chi-pătrat=24,03, p=0,001). Astfel, pacienții fumători au avut neoplasm bronho-pulmonar fără celule mici (11) și carcinom urotelial (4).

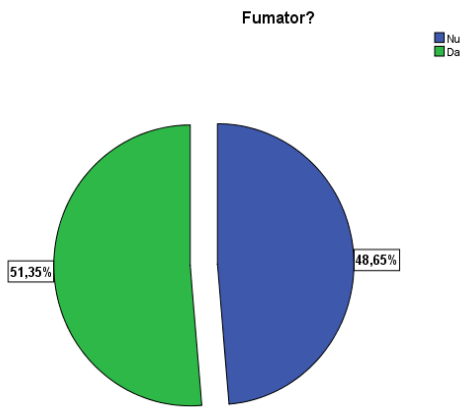


Fig. 2.5 Distribuția pacienților în funcție de fumat

Tipul de neoplasm

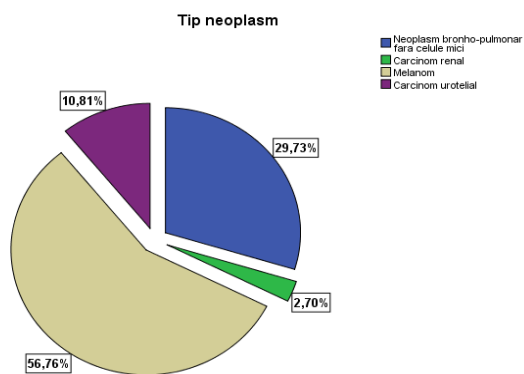


Fig. 2.6 Distribuția pacienților în funcție de tipul de neoplasm

În lotul de 37 de pacienți, majoritatea au fost diagnosticați cu melanom (56,7%), 11 (29,7%) cu neoplasm pulmonar fără celule mici, 4 (10,4%) cu carcinom urotelial și un singur pacient cu carcinom renal (2,7%).

Există o diferență semnificativă statistic între loturile de caz și control la nivelul tipului de neoplasm (Chi-pătrat = 26,40, $p=0,001$). Astfel, în lotul de neoplasm a fost preponderent melanomul (21 față de 72), iar în lotul de control a fost preponderent carcinomul renal (49 față de 1).

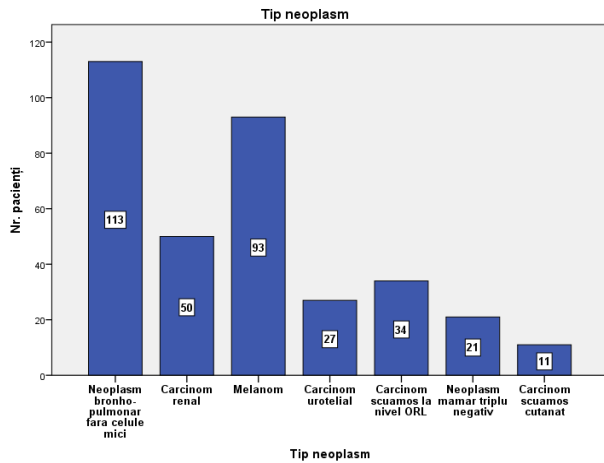


Fig. 2.7 Distribuția pacienților din lotul control în funcție de neoplasm

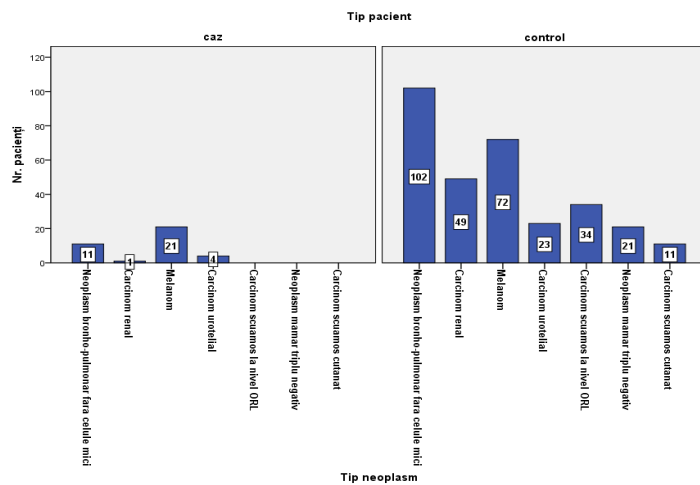


Fig. 2.8 Distribuția tipului de neoplasm în funcție de loturile de apartenență

Tipul de imunoterapie

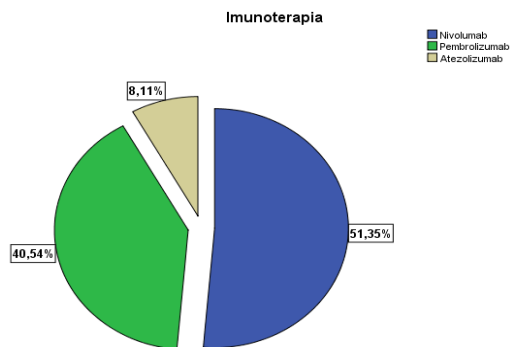


Fig. 2.9 Distribuția pacienților în funcție de tipul de imunoterapie

Conform fig. 2.9, cei mai mulți dintre pacienți au primit tratament cu anticorpi anti PD-1, astfel încât au fost 19 pacienți în tratament cu Nivolumab (51,35%) și 15 pacienți în tratament cu Pembrolizumab (40,54%). Doar 3 pacienți au primit tratament cu anticorpi anti PD-L1, atezolizumab (8,11%).

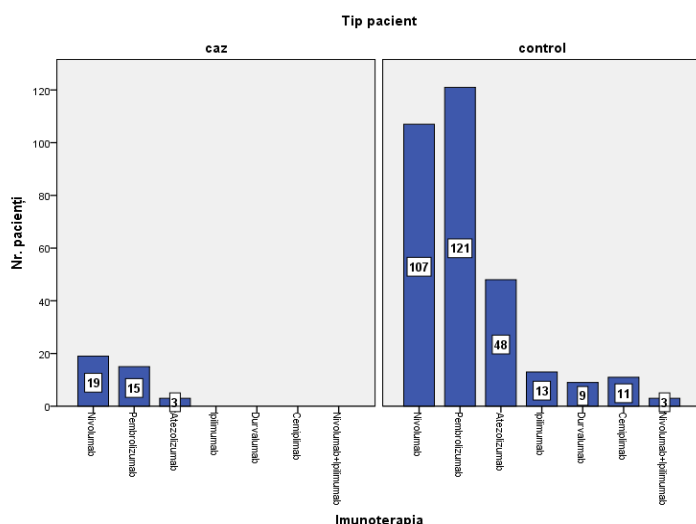


Fig. 2.10 Distribuția imunoterapiei în funcție de loturile de apartenență

Fig. 2.10 evidențiază distribuția imunoterapiei în funcție de loturile de apartenență. Deși diferența în administrarea medicației pentru imunoterapie nu a fost semnificativă statistic, cele mai frecvente medicamente în lotul de cazuri au fost Nivolumab (19) și Pembrolizumab (15), în comparație cu lotul de control, în care medicația preponderentă a fost Pembrolizumab (121) și Nivolumab (107), alături de alte medicamente, precum Ipilimumab (13), Duralumab (9) și Cemiplimab (11).

Reacțiile adverse musculoscheletale

Reacțiile adverse reumatologice după administrarea imunoterapiei au fost variate, de la artralgiile, mialgiile, artrita, bursita, xerostomie și chiar poliartrită reumatoidă [12].

Artralgiile și artrita inflamatorie

A existat o corelație semnificativă statistic între pacienții cu carcinom renal și poliartragiile (Chi-pătrat = 37,00, p=0,001). Astfel, o persoană a prezentat neoplasm de tipul carcinom renal și a avut reacții adverse, poliartragiile.

- **Artralgiile genunchi**

Au fost identificați 10 pacienți cu artralgiile la nivelul genunchilor, 5 dintre aceștia primind tratament cu nivolumab, iar alți 5 cu pembrolizumab. După efectuarea ecografiei, în cazul majorității pacienților s-a identificat entezopatie la inserția tendonului cvadriceps pe rotulă și la inserția tendonului patelar pe tuberozitatea tibială.

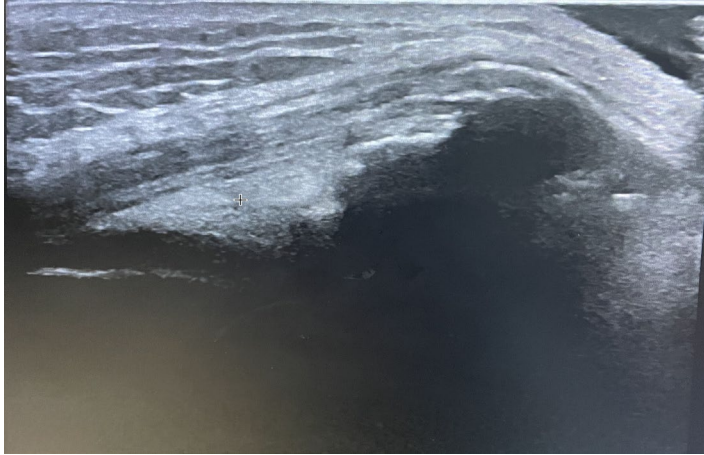


Fig. 2.11 Imagine ecografică a unui pacient cu entezopatie patelară

În fig. 2.11 se evidențiază o imagine ecografică în scară gri la nivelul genunchiului. Se poate observa prezența calcificărilor la inserția tendonului cvadriceps pe rotulă.

Conform fig. 2.12, 27,03% dintre pacienți au prezentat dureri la nivelul genunchilor.

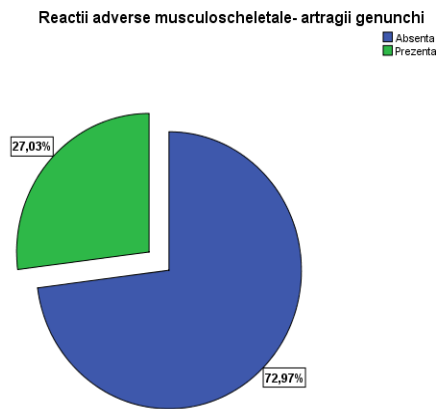


Fig. 2.12 Distribuția pacienților în funcție de prezența artralgiilor de genunchi

- Artrita de genunchi**

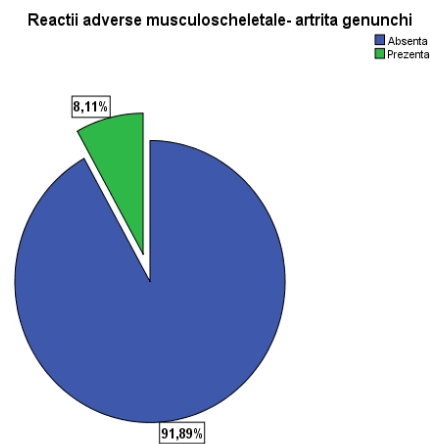


Fig. 2.13 Distribuția pacienților în funcție de prezența artritei de genunchi

Au fost identificați 3 pacienți care au prezentat artrită unilaterală de genunchi. Doi dintre pacienți au primit tratament cu nivolumab, iar un pacient a primit tratament cu pembrolizumab

- **Artralgiile ale articulațiilor mici ale mâinilor**

Au fost identificați 5 pacienți care au prezentat artralgiile la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor bilateral. Trei dintre pacienți au primit tratament cu pembrolizumab, un pacient a primit tratament cu nivolumab și unul cu atezolizumab.

Reacții adverse musculoscheletale- artralgiile articulațiilor mici mâini bilateral

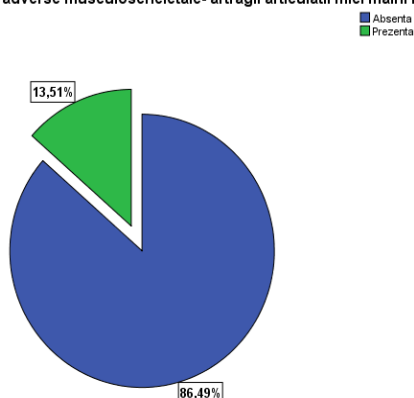


Fig. 2.14 Distribuția pacienților în funcție de prezența artralgiilor la nivelul mâinilor

A existat o corelație semnificativă statistic între tipul de neoplasm urotelial și reacțiile adverse musculoscheletale sub formă de artralgiile ale articulațiilor mici ale mâinilor (Chi-pătrat = 14,65, p=0,002).

- **Poliartrita reumatoidă**

Un pacient în vârstă de 61 ani, fumător, cu neoplasm bronho-pulmonar fără celule mici, în tratament cu pembrolizumab, a fost diagnosticat cu poliartrită reumatoidă seropozitivă, conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie din 2010.

S-a inițiat prednison 15 mg/zi și sulfasalazină până la 2 gr/zi cu întreruperea tratamentului oncologic.

Reactii adverse musculoskeletale- poliartrita reumatoida

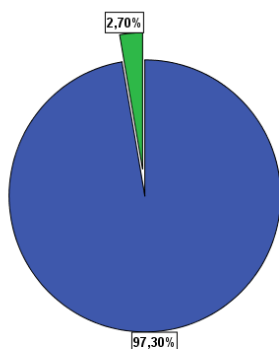


Fig. 2.15 Distribuția pacienților în funcție de prezența poliartritei reumatoide

- **Artrita radio-cubito-carpiană (RCC)**

Au fost identificați 5 pacienți cu artrită la nivelul articulației radio-cubito-cariene.



Fig. 2.16 Pacient cu artrită radiocubiticarpiană și metacarpofalangiană II-III dreapta

În fig. 2.16 sunt evidențiate membrele superioare ale unui pacient cu tumefacții la nivelul articulației RCC dreapta și la nivelul MCF II, III dreapta.

A existat o corelație semnificativă statistic între prezența imunoterapiei atezolizumab și reacția adversă de tip artrită RCC (Chi-pătrat = 4,85, $p=0,02$). Astfel, 2 pacienți au prezentat reacții adverse de tipul artrită RCC după imunoterapia cu atezolizumab.

Conform fig. 2.17, 18,92% dintre pacienți au prezentat artrită RCC.

Reactii adverse musculoskeletale- artrita RCC

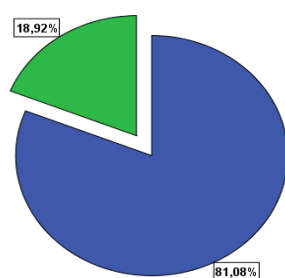


Fig. 2.17 Distribuția pacienților în funcție de prezența artritei radio-cubito-cariene

- **Artralgiile ale umerilor și coatelor**

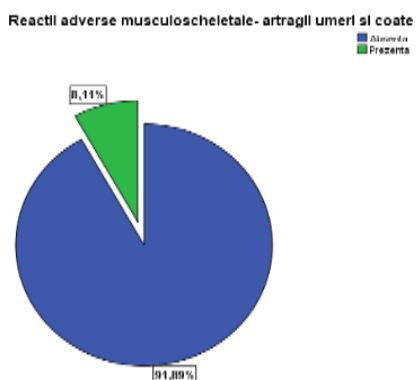


Fig. 2.18 Distribuția pacienților în funcție de artralgiile umerilor și coatelor

În fig. 2.18 se evidențiază că 8,11% dintre pacienți au prezentat artralgiile la nivelul umerilor și coatelor.

- **Atralgiile tibio-tarsiene**

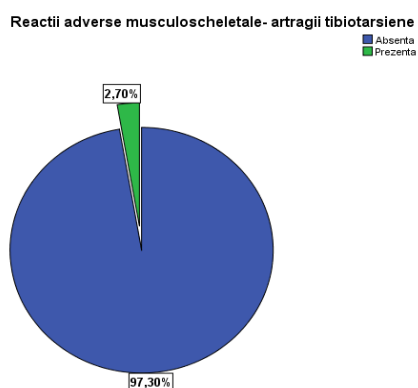


Fig. 2.19 Distribuția pacienților în funcție de artralgiile tibiotarsiene

Conform fig. 2.19, 2,7% dintre pacienți au prezentat artralgiile tibiotarsiene.

Mialgiile

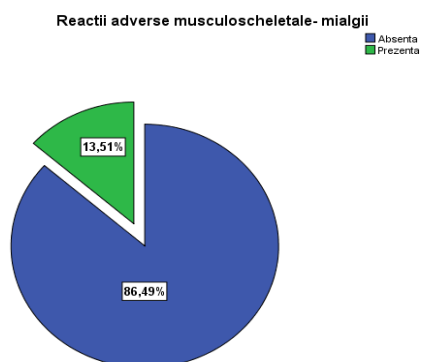


Fig. 2.20 Distribuția pacienților în funcție de prezența mialgiilor

Conform fig. 2.20, 13,51% dintre pacienți au prezentat mialgii.

Polimialgia reumatică și sindromul asemănător polimialgiei reumatice

Reactii adverse musculoscheletale- polimialgia reumatica si sindrom asemanator polimialgiei reumatice

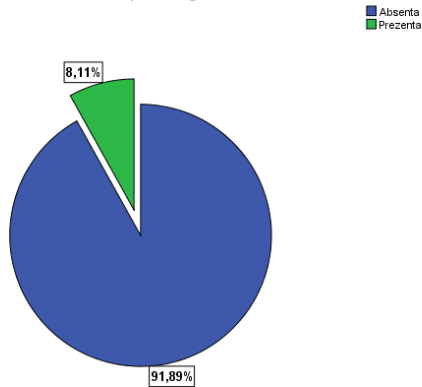


Fig. 2.21 Distribuția pacienților în funcție de prezența polimialgiei reumatice și a sindromului asemănător polimialgiei reumatice

În fig. 2.21 se poate observa că 8,11% dintre pacienți au prezentat polimialgie reumatică.

Un singur pacient a îndeplinit criteriile provizorii ACR/EULAR 2012 pentru diagnosticul polimialgiei reumatice.

A existat o diferență semnificativă statistic la nivelul genului între pacienții cu tendinită biceps (Chi-pătrat = 3,90, $p=0,04$). Astfel, a existat o diferență semnificativă statistic între pacienții de gen masculin și cei de gen feminin la nivelul prezenței tendinitei biceps (0 față de 2).

Sindromul Sicca/ Sindromul Sjogren

Conform Criteriilor Consensului Americano-European 2016, un pacient a fost diagnosticat cu sindrom Sjogren. Pacienții au fost tratați cu AINS pentru artralgi și lacrimi artificiale pentru afectarea oculară. Simptomatologia articulară s-a ameliorat, nu a fost necesară întreruperea imunoterapiei.

Xerostomie și/ sau xeroftalmie

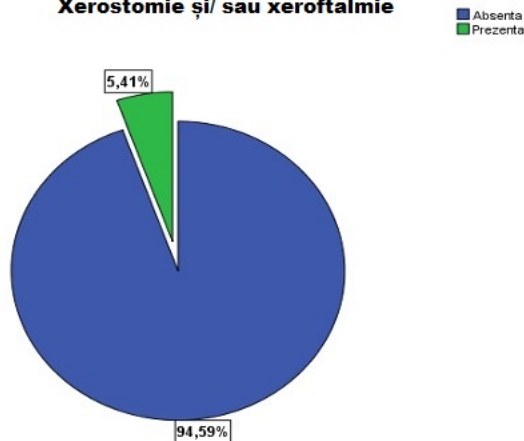


Fig. 2.22 Distribuția pacienților în funcție de prezența xerostomiei, xerftalmiei

A existat o corelație semnificativă statistic între tratamentul cu atezolizumab și reacțiile adverse xerostomie, xeroftalmie (Chi-pătrat = 4,98, p=0,02). Astfel, un pacient a prezentat sindrom Sicca în urma administrării imunoterapiei atezolizumab.

Alte reacții adverse imune

Lotul control a fost alcătuit din 312 pacienți care nu au prezentat reacții adverse reumatologice, dar au prezentat alte toxicități imune. Acestea sunt evidențiate în tabelul 2.1.

După cum se observă în tabelul 2.1, în lotul control au fost identificate numeroase reacții adverse imune după administrarea imunoterapiei. Cele mai frecvente reacții adverse au fost cele cutanate.

Deși există un număr limitat de cazuri, informațiile pot aduce o contribuție semnificativă la nivel informațional, iar rezultatele pot fi folosite în alte studii pilot.

Tabel 2.1. Distribuția reacțiilor adverse în funcție de tipul de imunoterapie în lotul control

Tip reacții adverse	Imunoterapia							Total
	Nivolumab	Pembrolizumab	Atezolizumab	Ipilimumab	Durvalumab	Cemiplimab	Nivolumab+Ipilimumab	
musculoscheletale	19	15	3	0	0	0	0	37
hepatită și citoliză hepatică	10	13	8	0	0	0	1	32
cutanate	30	53	15	6	2	4	0	110
endocrinologice	8	13	4	0	0	0	2	27
diaree	14	17	7	2	1	0	0	41
colită	2	4	1	0	1	0	0	8
pneumonită	1	3	0	0	0	0	0	4
neurologice	3	1	0	0	0	0	0	4
Total	87	119	38	8	4	4	3	263

Reacțiile adverse cele mai frecvente identificate în lotul control au fost manifestările cutanate, digestive, endocrinologice, neurologice, pulmonare. Au existat pacienți care au prezentat și alte reacții adverse pe lângă cele reumatologice.

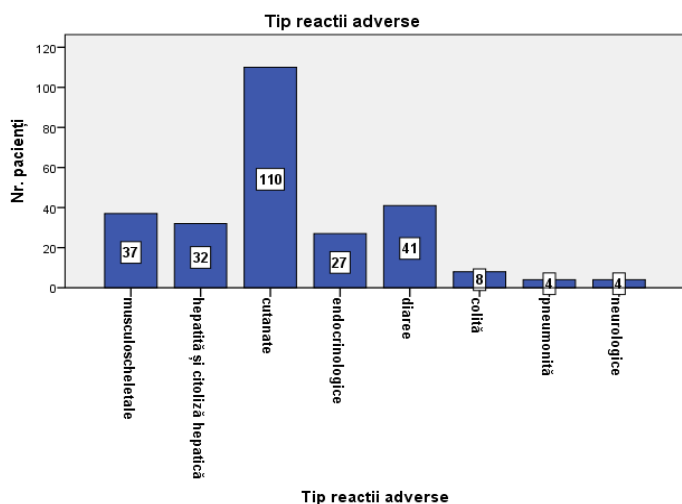


Fig. 2.23 Distribuția pacienților în funcție de tipul reacțiilor adverse

Serologia

Tuturor celor 37 de pacienți li s-au recoltat următoarele: factorul reumatoid (FR), anticorpii anti nucleari (ANA), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C reactivă (PCR). Pacienților cu dureri musculare li s-au recoltat lactat dehidrogenaza (LDH) și creatin kinaza (CK), precum și profilul de anticorpi pentru miozită.

Anticorpii antinucleari

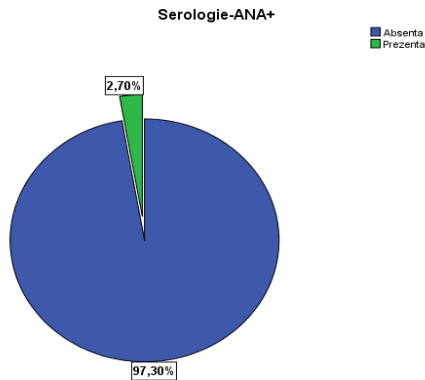


Fig. 2.24 Distribuția pacienților în funcție de prezența ANA

În fig. 2.24 se poate observa că 2,7% dintre pacienți au prezentat ANA pozitiv.

Anticorpii antinucleari au fost recoltați la toți pacienții. Doar în cazul unui pacient au avut un titru ușor crescut, iar la efectuarea profilului extins au fost prezenți anticorpii anti Ro. Acest pacient prezenta sindrom Sicca și artralgiile RCC și a fost diagnosticat cu Sindrom Sjogren.

Prezența sindromului inflamator

PCR a avut valoare ridicată în 56,76% dintre cazuri, iar VSH-ul a fost crescut în 54,05% dintre cazuri.

Valoarea medie a analizei PCR pentru cei 37 de pacienți a fost de 8,47 (\pm 13,28).

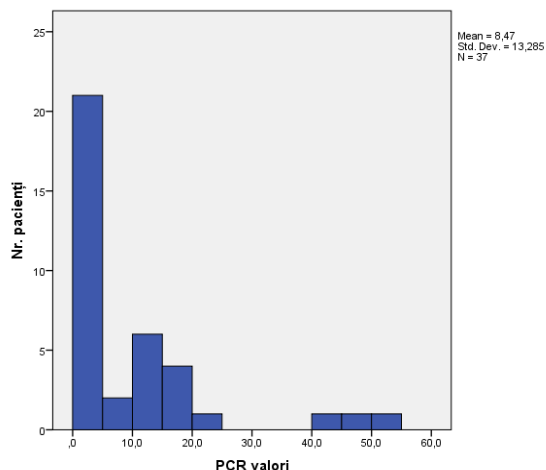


Fig. 2.25 Distribuția cantitativă a PCR

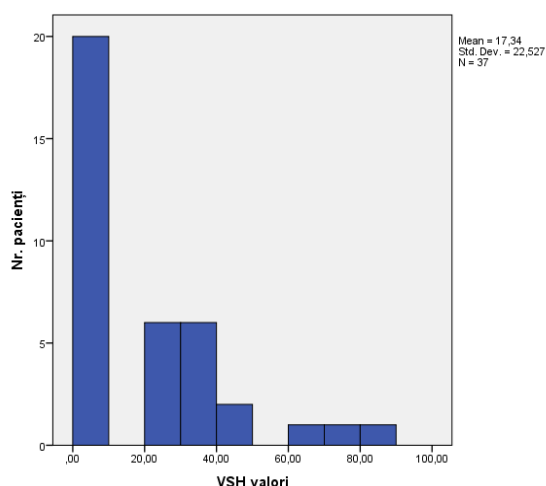


Fig. 2.26 Distribuția cantitativă a VSH

Valoarea medie a analizei VSH pentru cei 37 de pacienți a fost 17,34 (\pm 22,52).

Gradarea reacțiilor adverse

Au fost 22 de pacienți cu reacții adverse gradul 1, 10 pacienți cu reacții adverse gradul 2 și 5 pacienți cu reacții adverse gradul 3. În ceea ce privește pacienții cu reacții adverse severe, 4 au fost bărbați, 3 primind tratament cu nivolumab și 2 pacienți cu pembrolizumab. Reacțiile adverse imune au debutat între 4 și 16 săptămâni de la inițierea terapiei imune. Trebuie menționat că pacientul care a prezent simptome după 16 săptămâni a primit doză dublă de pembrolizumab.

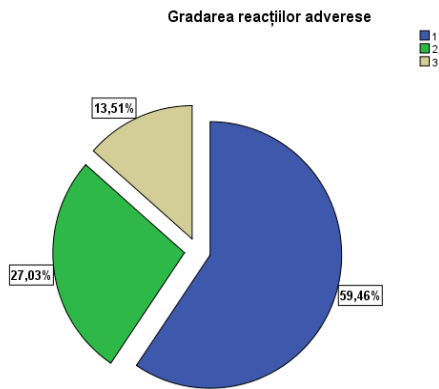


Fig. 2.27 Distribuția pacienților în funcție de gradarea reacțiilor adverse musculoscheletale

În fig. 2.27 se evidențiază distribuția pacienților în funcție de gradarea reacțiilor adverse. Astfel, cei mai mulți pacienți (59,46%) au prezentat toxicitate gradul 1. 27,03% dintre pacienți au prezentat toxicitate gradul 2. 13,53% au prezentat toxicitate gradul 3.

Timpul trecut de la inițierea imunoterapiei până la apariția reacțiilor adverse

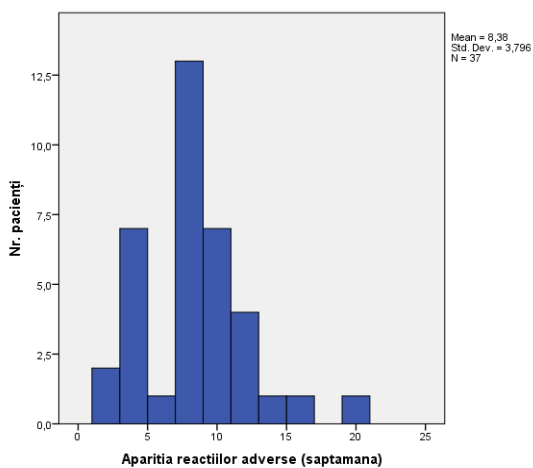


Fig. 2.28 Distribuția pacienților în funcție de timpul trecut de la inițierea imunoterapiei până la apariția reacțiilor adverse musculoscheletale

Valoarea medie a apariției reacțiilor adverse a fost 8,38 ($\pm 3,79$).

Tratamentul reacțiilor adverse reumatologice

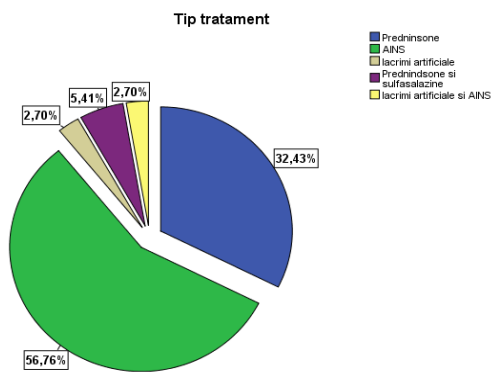


Fig. 2.29 Distribuția pacienților în funcție de tipul de tratament administrat

După cum se observă în fig. 2.29, cei mai mulți dintre pacienți (56,76%) au primit tratament cu AINS oral și topic. La acești pacienți nu a fost necesară întreruperea imunoterapiei.

Al doilea cel mai frecvent tratament administrat a fost prednison, în doză medie, de 10-20 mg/zi. Acești pacienți au prezentat toxicități reumatologice gradul 2 și 3. Pacienții care au primit 10 mg prednison au continuat imunoterapia, iar cei care au primit 15 mg, respectiv 20 mg au întrerupt tratamentul oncologic până la remiterea simptomatologiei.

S-a inițiat tratament cu sulfasalazină la 2 dintre pacienții cu reacții adverse reumatologice gradul 3.

În acest studiu, nu au fost pacienți care să necesite tratament biologic (anticorpi anti TNFalfa [14]).

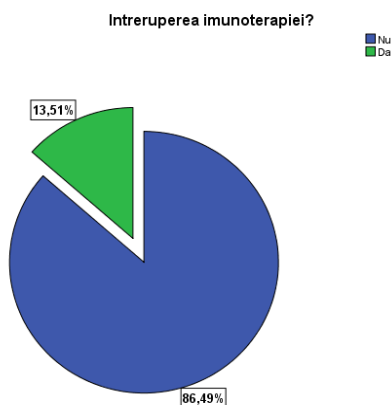


Fig. 2.30 Distribuția pacienților în funcție de întreruperea imunoterapiei

După cum se observă în fig. 2.30, au întrerupt imunoterapia 13,51% dintre pacienți, în cazul celorlalți pacienți (86,49%) nefiind necesară întreruperea imunoterapiei.

A fost întrerupt tratamentul oncologic la 5 dintre pacienți, cei care au avut o doză de prednison de 15-20 mg/zi.

Bolile asociate

Bolile autoimune

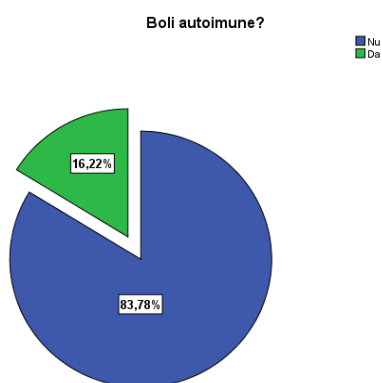


Fig. 2.31 Distribuția pacienților în funcție de prezența unor boli autoimune asociate

În fig. 2.31 se poate observa distribuția pacienților în funcție de prezența unor boli autoimune, astfel 16,22% dintre pacienți au asociat boli autoimune.

În fig. 2.32 se evidențiază distribuția pacienților în funcție de asocierea cu boli autoimune. Au fost 6 pacienți care prezentau boli autoimune înainte de inițierea imunoterapiei, 4 dintre ei fiind diagnosticați anterior cu tiroidită Hashimoto (10,81%) și 2 pacienți cu vitiligo (5,41%). În acest studiu, nu au existat pacienți care să prezinte boli imune reumatologice înainte de a se iniția tratamentul oncologic.

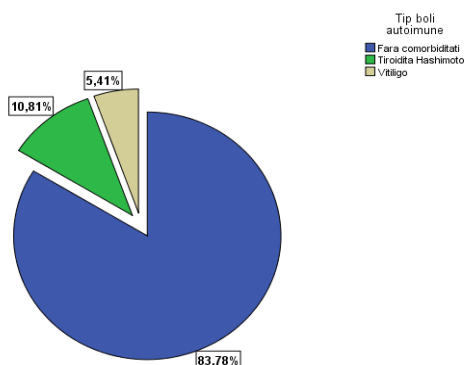


Fig. 2.32 Distribuția pacienților în funcție de asocierea cu alte boli autoimune

Hiperuricemia

În fig. 2.33 se evidențiază distribuția pacienților în funcție de hiperuricemie, astfel 7,14% au prezentat valori crescute ale acidului uric seric.

Au existat 4 pacienți cu hiperuricemie, fără să aibă semne de artrită inflamatorie. Toți acești pacienți primeau tratament cu allopurinol și au prezentat valori normale ale acidului uric în momentul examinării.

A existat o corelație semnificativă statistic între tipul de neoplasm și tipul de comorbiditate-hiperuricemie (Chi-pătrat = 14,08, p=0,002). Astfel, pacienții cu hiperuricemie au avut carcinom renal.

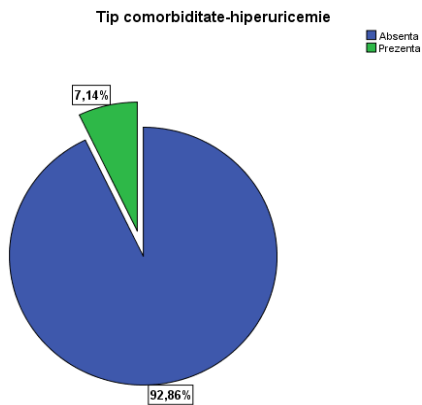


Fig. 2.33 Distribuția pacienților în funcție de prezența hiperuricemiei

Obezitatea

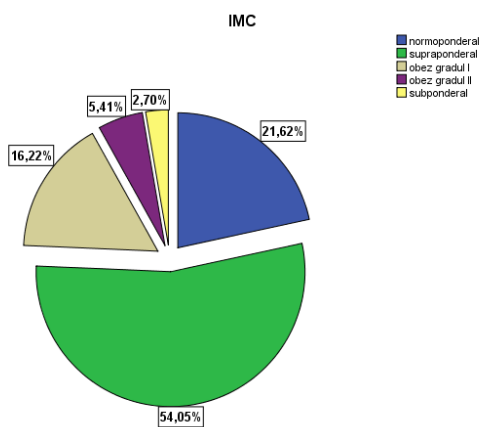


Fig. 2.34 Distribuția pacienților în funcție de IMC

Conform fig. 2.34, în acest studiu au fost incluși 21,62% pacienți normoponderali, 54,06% supraponderali, 16,22% au prezentat obezitate gradul 1, 5,41% obezitate gradul 2 și 2,7% au fost subponderali.

A existat o corelație semnificativă statistic între IMC-ul pacienților și reacția adversă a artralgiei la genunchi (Chi-pătrat = 9,49, p=0,05). Astfel, pacienții care au suferit de obezitate gr. 2 au prezentat artralгии la genunchi.

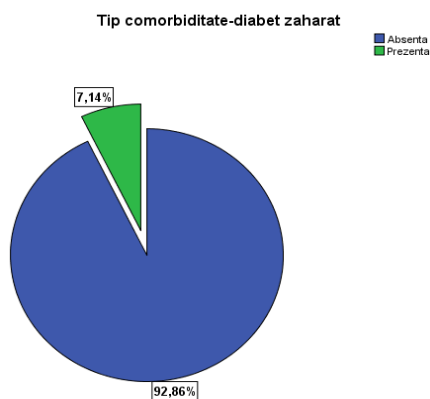


Fig. 2.35 Distribuția pacienților în funcție de prezența diabetului zaharat

În fig. 2.35 este evidențiată distribuția pacienților în funcție de prezența diabetului zaharat. Astfel, 7,14% dintre pacienți au prezentat diabet zaharat tip 2. Toți pacienții au fost în tratament cu antidiabetice orale.

2.4 Discuții

Reacțiile adverse reumatologice apărute după administrarea imunoterapiei sunt din ce în ce mai des întâlnite, având în vedere creșterea permanentă a numărului de pacienți tratați cu aceste medicamente. De cele mai multe ori, manifestările musculoscheletale sunt ușoare sau moderate, dar este necesar să fie diagnosticate și tratate cât mai precoce, pentru a nu afecta calitatea vieții pacienților, dar și pentru a crește aderența la tratamentul oncologic.

Manifestările musculoscheletale au fost variate: artralgiile, artrită, polimialgie reumatică, poliartrită reumatoidă, sindrom Sicca și Sjogren.

Pacienții cu reacții adverse ușoare au fost tratați cu AINS topice și cu administrare orală, dacă acestea nu au fost contraindicate. Pacienții cu artralgiile au răspuns favorabil la acest tratament. În cazul pacienților cu reacții adverse moderate, a fost necesară administrarea de prednison în doze medii. Majoritatea pacienților au răspuns bine la corticoterapie, cu câteva excepții în care simptomele au reapărut la scăderea dozelor. În aceste cazuri, a fost menținută cea mai mică doză de prednison pentru o perioadă mai lungă de timp. Au existat și câteva reacții adverse severe, în care nu a fost suficientă corticoterapia și s-a adăugat terapie de fond cu sulfasalazină.

Decizia de a păstra sau întrerupe imunoterapia după apariția reacțiilor adverse imune este luată în funcție de severitatea simptomelor. În cazul reacțiilor adverse ușoare se menține terapia, în cazul celor moderate se întrerupe până la remiterea sau ameliorarea simptomelor, iar în cazul manifestărilor amenințătoare de viață se va întrerupe definitiv imunoterapia.

Deși medicii oncologi încearcă să reducă incidența și să evalueze riscul reacțiilor adverse imune, aceste măsuri nu sunt suficiente. Este necesară colaborarea cu medicii reumatologi pentru a diagnostica și trata corect acești pacienți. Pe de altă parte, trebuie diferențiate corect reacțiile adverse imune de alte patologii musculoscheletale, inclusiv de metastazele osoase sau ale țesutului moale și chiar de sindroamele paraneoplazice.

Există îngrijorarea că tratamentul imunomodulator/imunosupresor ar putea afecta răspunsul tumoral la imunoterapie ducând la progresia tumorală [13]. Însă, în acest moment, nu există suficiente date pentru a putea analiza impactul pe care îl are tratamentul imunosupresiv asupra evoluției neoplasmului.

Există și limitări ale acestui studiu. În primul rând, a fost consemnat numărul mic de pacienți cu reacții adverse musculoscheletale. Imunoterapia este un tratament nou, iar numărul de pacienți care au beneficiat de aceste terapii a fost limitat. În viitor, indicațiile tratamentelor se vor extinde, ceea ce va duce la un număr mult mai mare de pacienți tratați cu imunoterapie. Pe de altă parte, atât medicii oncologi, cât și pacienții au tendința de a nu raporta durerile articulare. Acest lucru se întâmplă atât datorită timpului redus al medicilor oncologi care omit să examineze musculoscheletal pacienții, dar și datorită pacienților care prezintă de obicei multe simptome, astfel încât vor neglija durerile musculoscheletale. O altă problemă întâlnită a fost dificultatea de a urmări pe o perioadă mai lungă acești pacienți. Toți pacienții din acest studiu au prezentat un neoplasm metastatic, având numeroase complicații legate de afecțiunea oncologică, astfel încât consultațiile la medicul reumatolog au fost destul de greu accesibile pentru pacienți, dar și aderența la tratament a acestora.

2.5 Concluzii

Manifestările reumatologice cel mai des întâlnite după imunoterapie au fost artralgiile, artrita inflamatorie și polimialgia reumatică. Cea mai mare parte a pacienților au prezentat simptome ușoare și medii.

Răspunsul pacienților cu reacții adverse musculoscheletale imune la tratamentul cu AINS și corticoterapie a fost încurajator. Nu au fost mulți pacienți care să necesite adăugarea unor terapii de fond.

Pacienții cu reacții adverse musculoscheletale au fost tratați de către medicii reumatologi conform recomandărilor existente pentru aceste manifestări reumatologice. Însă, este nevoie de studii mai ample pentru a avea un ghid corect de diagnostic și tratament, ținând cont că reacțiile adverse imune nu respectă formele clasice ale bolilor reumatologice.

Scopul acestui studiu a fost de a diagnostica și trata corect, cât mai precoce, pacienții cu reacții adverse reumatologice după administrarea imunoterapiei. Este important ca pacientul să poată continua tratamentul oncologic și să obțină răspunsul antitumoral vizat.

În acest moment, este nevoie de mai multe studii în ceea ce privește mecanismele de acțiune a imunoterapiei pentru a obține răspunsul antitumoral dorit, totodată diminuând reacțiile adverse imune.

3. Concluzii și contribuții personale

Concluzii

Prima parte a acestei teze de doctorat prezintă elemente importante despre istoria imunoterapiei și imunologia cancerului. Aceste informații sunt esențiale pentru înțelegerea mecanismului prin care apar reacțiile adverse imune după folosirea inhibitorilor punctelor de control imuni. În următorul capitol din partea generală sunt detaliate informații legate de estrogen, modulatorii selectivi ai receptorului de estrogen (tamoxifen) și inhibitorii de aromatază. Înțelegând modul de funcționare al acestor tratamente, vor putea fi ajutați pacienții să gestioneze reacțiile adverse.

În partea specială, au fost examinați pacienții care au prezentat reacții adverse reumatologice după administrarea tratamentelor oncologice. Aceștia au fost evaluați clinic, biologic și imagistic, ulterior fiind pus un diagnostic reumatologic și inițindu-se tratamentul corespunzător. Pe lângă încercarea de a evidenția cele mai frecvente toxicități musculoscheletale ce pot apărea după tratamentele neoplaziilor, s-a încercat sublinierea factorilor de risc ce pot duce la apariția acestor manifestări. Obiectivând toate aceste aspecte, se va încerca prevenirea reacțiilor adverse musculoscheletale sau inițierea precoce a tratamentului adecvat.

Partea specială a tezei de doctorat a prezentat două studii. Primul studiu a inclus 76 de paciente postmenopauză cu cancer de sân cu receptori de estrogen, care au prezentat manifestări musculoscheletale după administrarea inhibitorilor de estrogen, iar cel de-al doilea studiu a inclus 349 de pacienți care au primit imunoterapie. Dintre aceștia, 37 au avut reacții adverse reumatologice.

În primul studiu, au fost incluse femei diagnosticate cu carcinom ductal invaziv sau carcinom lobular invaziv cu prezența receptorilor hormonală. Cele 76 de paciente evaluate au prezentat carcinom invaziv stadiul 1, 2 și 3. Acestea au primit tratament adjuvant cu letrozol,

anastrozol, exemestan sau tamoxifen. Dintre cele 76 de paciente, 5 aveau antecedente de poliartrită reumatoidă seropozitivă dinaintea diagnosticului oncologic. Toate cele 5 paciente aveau tratament de fond pentru poliartrită reumatoidă, fiind în remisiune.

1. A existat o corelație semnificativă statistic între pacientele supraponderale și cancer (Chi-pătrat = 13,03, $p=0,001$).
2. A existat o corelație semnificativă statistic între diferitele tipuri de cancer și scorurile DXA (Chi-pătrat = 33,23, $p=0,001$). Astfel, a rezultat o corelație între prezența osteopeniei și cancerul de stadiu 2 și osteoporoza și cancerul de stadiu 3.
3. A existat o corelație semnificativă statistic în ceea ce privește stadiul cancerului și tipul tratamentului hormonal administrat (Chi-pătrat = 19,43, $p=0,003$). Astfel, în cazul stadiului 1 de cancer, pacientele au urmat tratamente hormonale cu letrozol, anastrozol și exemestan, în cazul stadiului 2 de cancer, pacientele au urmat tratamente hormonale similare stadiului 1 de cancer și în plus cu tamoxifen, iar în stadiul 3 de cancer, pacientele au urmat tratamente hormonale cu letrozol și anastrozol.
4. Cele mai frecvente manifestări clinice articulare apărute după terapia adjuvantă endocrină a carcinomului mamar au fost artralgiile RCC și MCF, urmând pacientele cu poliartralgiile, apoi gonalgii, coxalgii și cele mai puține paciente au prezentat dureri la nivelul articulațiilor scapulohumerale.
5. Cele mai frecvente reacții adverse au apărut după tratamentul cu letrozol, urmând pacienții în tratament cu anastrozol, exemestane și tamoxifen.
6. Cele mai multe paciente cu dureri MCF, RCC au fost fumătoare, la fel și cele cu gonalgii, poliartralgiile și dureri la nivelul umerilor.
7. Debutul manifestărilor clinice a fost în medie la 3 luni după inițierea tratamentului hormonal adjuvant.
8. Cei mai mulți dintre pacienții care au efectuat chimioterapie au prezentat artralgiile la nivelul RCC și MCF, urmând pacienții cu poliartralgiile, gonalgii, coxalgii și dureri la nivelul umerilor.
9. Dintre pacientele care au făcut radioterapie, cele mai multe au prezentat dureri la nivelul RCC, MCF, apoi poliartralgiile, gonalgii și coxalgii.
10. 36 de pacienți au fost diagnosticați cu artroză de mâini și 25 cu gonartroză. 4 paciente au fost diagnosticate cu sindrom de tunel carpian, 3 cu tendinită calcifică subscapulară bilaterală, 2 paciente cu tenosinovită a extensorilor mâinii, iar 2 paciente au prezentat tasare vertebrală.
11. Cele 5 paciente cu antecedente de poliartrită reumatoidă seropozitivă, au prezentat dureri poliarticulare nou apărute după inițierea tratamentului cu inhibitori de aromatază, în special gonalgii.

12. S-a aplicat scorul HAQ la prima evaluare. 48 de pacienți au prezentat afectare ușor-moderată, 24 de pacienți au avut afectare moderat-severă și 4 pacienți au prezentat afectare severă. După efectuarea tratamentului, s-a aplicat din nou scorul HAQ (în medie la 1 lună după prima evaluare a pacientului), iar 67 de pacienți au prezentat afectare ușor-moderată și 9 afectare moderat-severă.
13. 22 de paciente au fost diagnosticate cu osteoporoză, dintre care 8 erau în tratament cu bisfosfonat la momentul evaluării. 31 de paciente au prezentat osteopenie și 23 au avut valori normale ale osteodensitometriei. S-a recomandat tratament cu bisfosfonat atât pacientelor cu osteoporoză, cât și celor care prezentau osteopenie datorită riscului crescut de fractură.
14. În funcție de simptome și de diagnostic s-a inițiat tratamentul cu AINS, vitamina D3, bisfosfonat, condroprotectoare și acizi grași omega 3. Nu a fost necesară întreruperea tratamentului hormonal la niciun pacient.
15. Nu s-a putut preciza cu exactitate cauza manifestărilor musculoscheletale, chiar dacă au debutat după inițierea tratamentului hormonal. Având în vedere ca studiul a fost retrospectiv, pacienții au putut omite momentul exact al debutului simptomelor. Femeile aflate postmenopauză au putut experimenta o simptomatologie similară reacțiilor adverse ale inhibitorilor de aromatază sau tamoxifenului. Ar fi fost necesar un lot control de pacienți, fără tratament adjuvant, pentru a observa incidența manifestărilor reumatologice.
16. Diagnosticul diferențial al simptomelor musculoscheletale care au debutat în cursul imunoterapiei a fost complex și a trebuit să ia în calcul modificările degenerative articulare, metastazele osoase și sindroamele paraneoplazice. Sindroamele paraneoplazice se pot manifesta ca boli inflamatorii reumatologice, cel mai des fiind întâlnite artritele seronegative, osteoartropatia hipertrofică, policondrita, eritemul nodos, miozita inflamatorie și fasceita eozinofilică paraneoplazică.
17. Majoritatea pacienților din studiu (64,9%) au fost bărbați. Vârsta medie a fost de 60,62 de ani.
18. A existat o diferență semnificativă statistic între loturile de caz și control la nivelul tipului de neoplasm ($\text{Chi-pătrat} = 26,40, p=0,001$). Astfel, în lotul de neoplasm a fost preponderent melanomul (21 față de 72), iar în lotul de control a fost preponderent carcinomul renal (49 față de 1).
19. Cei mai mulți dintre pacienți au primit tratament cu anticorpi anti PD-1 (Nivolumab), urmând pacienții care au primit pembrolizumab și cei cu atezolizumab.
20. Reacțiile adverse reumatologice după administrarea imunoterapiei au fost variate, de la artralgi, mialgii, artrită, bursită, xerostomie, până la poliartrită reumatoidă.

21. A existat o corelație semnificativă statistic între pacienții cu carcinom renal și poliartragiile (Chi-pătrat = 37,00, p=0,001). Astfel, o persoană a prezentat neoplasm de tipul carcinom renal și a avut ca reacții adverse poliartragiile.
22. De asemenea, a existat o diferență semnificativă statistic la nivelul genului între pacienții cu tendinită a bicepsului (Chi-pătrat = 3,90, p=0,04). Astfel, a rezultat o diferență semnificativă statistic între pacienții de gen masculin și pacienții de gen feminin la nivelul prezenței tendinitei bicepsului (0 față de 2).
23. A existat o corelație semnificativă statistic între tratamentul cu atezolizumab și reacțiile adverse precum xerostomia și xeroftalmia (Chi-pătrat = 4,98, p=0,02). Astfel, un pacient a prezentat sindrom Sicca în urma administrării imunoterapiei atezolizumab.
24. 22 de pacienți au fost înregistrați cu reacții adverse de gradul 1, 10 pacienți cu reacții adverse de gradul 2 și 5 pacienți cu reacții adverse de gradul 3.
25. Reacțiile adverse imune au debutat între 4 și 16 săptămâni de la inițierea terapiei imune. Reacțiile adverse severe au apărut după administrarea de nivolumab și pembrolizumab.
26. Cei mai mulți dintre pacienți au primit tratament cu AINS oral și topic. La acești pacienți nu a fost necesară întreruperea imunoterapiei. Toți pacienții care au fost tratați cu AINS au avut reacții adverse de gradul 1, artralgiile sau mialgiile.
27. Al doilea cel mai frecvent tratament administrat a fost prednisonul, în doză medie, 10-20 mg/zi. Acești pacienți au prezentat toxicități reumatologice de gradul 2 și 3. Pacienții care au primit 10 mg prednisone au continuat imunoterapia, iar cei care au primit 15 mg, respectiv 20 mg au întrerupt tratamentul oncologic până la remiterea simptomatologiei.
28. S-a inițiat tratament cu sulfasalazină la 2 dintre pacienții cu reacții adverse reumatologice de gradul 3. Unul dintre pacienți a fost diagnosticat cu poliartrită reumatoidă, iar al doilea a prezentat artrită radio-cubito-carpiană. Acești pacienți au primit tratament concomitent cu prednison și s-a întrerupt tratamentul oncologic. Pacientul diagnosticat cu poliartrită reumatoidă nu a reluat imunoterapia datorită simptomatologiei articulare, dar și datorită faptului că nu a răspuns la tratamentul oncologic, având progresie tumorală importantă.
- În acest studiu, nu au existat pacienți care să necesite tratament biologic (anticorpi anti TNFalfa).
29. Au fost 6 pacienți care au prezentat boli autoimune înainte de inițierea imunoterapiei, 4 dintre ei au fost diagnosticați cu tiroidită Hashimoto și 2 pacienți cu vitiligo. În acest studiu, nu au existat pacienți care să prezinte boli imune reumatologice înainte de a se iniția tratamentul oncologic.

Contribuții personale

O problemă întâlnită a fost dificultatea de a urmări pe o perioadă mai lungă acești pacienți. Toți pacienții din acest studiu au prezentat un neoplasm metastatic, având numeroase complicații legate de afecțiunea oncologică, astfel încât consultațiile la medicul reumatolog au fost destul de greu accesibile pentru pacienți, similar aderenței la tratament.

Limitările studiilor au inclus numărul mic de pacienți și diversitatea etnică și rasială redusă. Sunt necesare studii care să evalueze un număr mai mare de pacienți, astfel încât să identifice mai multe variabile care pot influența manifestările reumatologice apărute după tratamentele oncologice.

Deși există un număr limitat de cazuri, informațiile pot aduce o contribuție semnificativă la nivel informațional, iar rezultatele pot fi folosite în alte studii pilot.

Rezultatele acestor studii au demonstrat că toxicitățile tratamentelor oncologice sunt o problemă reală. Pentru a identifica pacienții care prezintă reacții adverse ar trebui să existe chestionare standardizate pentru toxicități în clinicile de oncologie. Având în vedere volumul mare de pacienți, o mare parte a personalului medical din clinica de oncologie nu are disponibilitate să investigheze reacțiile adverse ușoare sau moderate.

În acest moment, nu există un ghid pentru diagnosticul și tratamentul reacțiilor adverse musculoscheletale debutate după tratamentele oncologice. Toxicitățile apărute după tratamentul hormonal sunt în general asemănătoare simptomelor ce debutează postmenopauză. Însă, toxicitățile apărute după imunoterapie reprezintă un grup nou de afecțiuni reumatologice. Aceste sindroame sunt asemănătoare bolilor reumatologice, dar nu îndeplinesc criteriile de diagnostic cunoscute. Debutul manifestărilor poate fi imprevizibil, la fel și evoluția și răspunsul la tratament.

Bibliografie

1. Lipitz-Snyderman A, Pfister D, Classen D, Atoria CL, Killen A, Epstein AS, Anderson C, Fortier E, Weingart SN. Preventable and mitigable adverse events in cancer care: Measuring risk and harm across the continuum. *Cancer*, 123(23):4728-4736, 2017 Dec 1. doi: 10.1002/cncr.30916. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28817180; PMCID: PMC7539686.
2. Bai RL, Chen NF, Li LY, Cui JW. A brand new era of cancer immunotherapy: breakthroughs and challenges. *Chin Med J (Engl)*, 134(11):1267-1275, 2021 May 19. doi: 10.1097/CM9.0000000000001490. PMID: 34039862; PMCID: PMC8183825.
3. **Cretu I**, Bojinca M, Milicescu M, Cretu B, Ionescu R. Immune checkpoint inhibitors and rheumatic adverse events. *Ro J Rheumatol*, XXVII(4), 2018. DOI: 10.37897/RJR.2018.4.1.
4. Lumachi F, Luisetto G, Basso SM, Basso U, Brunello A, Camozzi V. Endocrine therapy of breast cancer. *Curr Med Chem*, 18(4):513-22, 2011. doi: 10.2174/092986711794480177. PMID: 21143113.
5. Groom AG, Younis T. Endocrine therapy for breast cancer prevention in high-risk women: clinical and economic considerations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 16(2):245-55, 2016. doi: 10.1586/14737167.2016.1159514. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26923683.
6. Jordan VC, Robinson SP. Species-specific pharmacology of antiestrogens: role of metabolism. *Fed Proc*, 46(5):1870-4, 1987 Apr. PMID: 3556610.
7. Geisler J, King N, Anker G et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 4:2089-2093, 1998.
8. Di Giacomo AM, Calabrò L, Danielli R, Fonsatti E, Bertocci E, Pesce I, et al. Long-term survival and immunological parameters in metastatic melanoma patients who responded to ipilimumab 10 mg/kg within an expanded access programme. *Cancer Immunol Immunother*, 62:1021-28, 2013.
9. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol*, 27:732-38, 2016.

10. Simeone E, Gentilcore G, Giannarelli D, Grimaldi AM, Caracò C, Curvietto M, et al. Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother*, 63:675-83, 2014.
11. **Cretu I**, Cretu B, Cirstoiu C, Cursaru A, Milicescu M, Bojinca M, Ionescu R. Rheumatological Adverse Events Following Immunotherapy for Cancer. *Medicina (Kaunas)*, 58(1):94, 2022 Jan 8. doi: 10.3390/medicina58010094. PMID: 35056402; PMCID: PMC8778975.
12. **Crețu I**, Bojină M, Milicescu M, Cursaru A, Șerban B, Crețu B, Iordache S, Pop CS, Cîrstoiu C, Ionescu R. Musculoskeletal adverse reactions after immunotherapy for cancer: A case series. *Exp Ther Med*, 22(3):1027, 2021 Sep. doi: 10.3892/etm.2021.10459. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34373713; PMCID: PMC8343871.
13. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 33:3193-8, 2015.
14. **Cretu I**, Geoanta C, Bogheanu O, et al. Cerebral Tuberculosis in a Patient Following Treatment With Infliximab for Ankylosing Spondylitis: A Case Report. *Cureus*. May 17, 2023; 15(5): e39117. doi:10.7759/cureus.39117.

Lista lucrărilor științifice publicate:

1. **Cretu I**, Cretu B, Cirstoiu C, Cursaru A, Milicescu M, Bojinca M, Ionescu R. Rheumatological Adverse Events Following Immunotherapy for Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 8;58(1):94. doi: 10.3390/medicina58010094. PMID: 35056402; PMCID: PMC8778975. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8778975/>
2. **Crețu I**, Bojinca M, Milicescu M, Cursaru A, Șerban B, Crețu B, Iordache S, Pop CS, Cîrstoiu C, Ionescu R. Musculoskeletal adverse reactions after immunotherapy for cancer: A case series. *Exp Ther Med*. 2021 Sep;22(3):1027. doi: 10.3892/etm.2021.10459. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34373713; PMCID: PMC8343871. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8343871/>
3. **Ioana Cretu**, Mihai Bojinca, Mihaela Milicescu, Bogdan Cretu, Ruxandra Ionescu. Immune checkpoint inhibitors and rheumatic adverse events *Ro J Rheumatol*. 2018;XXVII(4). DOI: 10.37897/RJR.2018.4.1. [AMPH - RJR 2018 4 Art-01 - Page 1 \(publitas.com\)](https://publitas.com/AMPH-RJR-2018-4-Art-01-Page-1)
4. **Cretu I**, Geoanta C, Bogheanu O, et al. Cerebral Tuberculosis in a Patient Following Treatment With Infliximab for Ankylosing Spondylitis: A Case Report. *Cureus*. May 17, 2023; 15(5): e39117. doi:10.7759/cureus.39117. <https://www.cureus.com/articles/156141-cerebral-tuberculosis-in-a-patient-following-treatment-with-infliximab-for-ankylosing-spondylitis-a-case-report#!/authors>