

# Etanercept Kullanan Ankilozan Spondilitli Hastada Serviks Kanseri: Bir Olgu Sunumu

## Cervix Cancer in a Patient With Ankylosing Spondylitis Using Etanercept: A Case Report

Pınar DORUK, Mehmet ADAM, Berrin LEBLEBİCİ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri (anti TNF-alfa) klasik hastalık modifiye edici ajan tedavilerine dirençli vakalarda kullanımı gün geçtikçe artan ve fonksiyonel sonuçları arttıran ajanlardır. Ancak, bu ajanlar ciddi yan etkilere sahiptir. Anti TNF-alfa ajanların malignite riskini arttırdığına ait çok sayıda yayın bu ajanların güvenilirliğini sorgulamaktadır. Bu olgu sunumunda ankilozan spondilit tanısıyla ondokuz ay süresince anti TNF-alfa ajan kullanan hastada serviks kanseri gelişimi tartışılacaktır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2012;58:162-4.*

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, etanercept, serviks kanseri

### Summary

Tumor necrosis factor-alpha inhibitors (anti TNF-alpha) are agents that increasingly used in the treatment of ankylosing spondylitis resistant to classical disease-modifying treatment and they provide better functional outcome. However, these agents have serious side effects. Their safety has been questioned by several published reports of increased risk for malignancies. In this study, we present a patient with ankylosing spondylitis who developed cervix cancer after receiving anti TNF-alpha therapy for 19 months. *Turk J Phys Med Rehab 2012;58:162-4.*

**Key Words:** Ankylosing spondylitis, etanercept, cervix cancer

### Giriş

Tümör nekrozis faktör (TNF) inflamasyonun major mediatörü olup doku destrüksiyonunda önemli bir faktördür. TNF-alfa inhibitörleri (anti TNF-alfa), immun düzenleyici etkileri olan biyolojik ajanlardır, ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) gibi romatolojik hastalıklarda semptomların düzelmesinde ve inflamasyonun azalmasında etkilidir (1-4). Bu tedavi şeklinin uzun süreli olması yan etki riskinin artmasında önemlidir. Bilinen yan etkileri demyelizan hastalıklar, hematolojik hastalıklar, başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyona yatkınlık olarak özetlenebilir (5,6). TNF-alfa inhibitörü olan etanercept human solubl reseptör derivesi bir rekombinant füzyon proteinidir. Etanercept kullanımının malignite oluşumunu etkileyip etkilemediği tartışmalıdır. Bu

makalede AS tanısıyla 19 ay süresince anti TNF-alfa ajan kullanan hastada serviks kanseri gelişimi tartışılacaktır.

### Olgu

Elli üç yaşında kadın hasta Kasım 2005 tarihinde polikliniğimize 2-3 yıllık istirahat ile artan, aktivite ile azalan, geceleri daha çok olan bel ve sırt ağrısı şikayeti ile başvurdu. Bir saat süren sabah tutukluğu vardı. Eklemlerde şişlik, geçirilmiş enfeksiyon, ishal atakları, oral veya genital aft tariflemiyordu. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında özellik yoktu. Soygeçmişinde romatolojik ve onkolojik hastalık yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde sistemik değerlendirme normaldi. Nöromuskuler sistem muayenesinde torakal kifoz artmış, öne fleksiyonda küçük adım aralıkları ile ambule idi. Boyunun sağa ve sola

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Pınar Doruk, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 322 344 44 44-1052 E-posta: pdoruk@baskent-adn.edu.tr

**Geliş Tarihi/Received:** Kasım/November 2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** Nisan/April 2011

rotasyonu 20°, lateral fleksiyonları 45°, fleksiyon ve ekstansiyonu normaldi. Schober 3 cm, göğüs ekspansiyonu 2 cm idi. Her iki kalça iç rotasyonu kısıtlı, parmak ucu yer mesafesi 30 cm bulundu. Nörolojik muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemesinde eritrosit sedimentasyon hızı 65 mm/saat, C-reaktif protein 20 mg/lt, hemoglobin 8,94 gr/dl, serum demiri 12 µg/dl (25-156), demir bağlama kapasitesi 484 µg/dl, saturasyon %8 (20-55), ferritin 17,78 ng/ml (7-140) saptandı. Brucella aglütinasyon testi negatifti. Sakroiliak grafisinde bilateral evre 4 sakroileti vardı.

Hastaya AS tanısı konularak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAlI) başlandı. Postür egzersizleri, sırt ekstansörlerini güçlendirme, hamstring germe, boyun izometrik ve izotonik egzersizleri, kalça egzersizleri, solunum egzersizleri şeklinde ev programı verildi. Hematoloji kliniği ile konsülte edilerek demir eksikliği anemisi tedavisi verildi.

Hastanın kontrol muayenesi sonucunda tedavisine sülfasalazin eklendi. Onaltı ay sülfasalazin kullanmasına rağmen rahatlamadığı görüldü. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) skoru 5,5 idi. PPD testi 17 mm, PA AC grafisi normaldi. Enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıkları klinikleri konsültasyonları neticesinde 300 mg/gün izoniazid profilaksisi ile etanercept tedavisi alabileceği belirtildi. Nisan 2007 tarihinde etanercept 25 mg/haftada 2 enjeksiyon başlandı.

Üçüncü ay takibinde BASDAI skoru 0,7'ye indi. Aralık 2008 tarihine kadar 19 ay sorunsuz bir şekilde etanercept tedavisinde kalan hasta, bu tarihte vajinal kanama şikayetiyle kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvurdu. Abdominal bilgisayarlı tomografisinde parametrium tutulumu ve üst vajen invazyonu olan servikal kitle saptandı. Serviks kanseri evre IIB kabul edilerek sağ-sol pelvik lenf nodu diseksiyonu, myomektomi, sol üretral kitle eksizyonu yapıldı. Patolojik incelemede evre 2, yassı hücreli serviks kanseri (keratinize büyük hücreli, orta derecede differansiye) belirlendi. Serviks kanseri risk faktörleri açısından sorgulandığında zaman zaman olan menstrüasyon düzensizliği dışında özellik tarif etmiyordu. Radyoterapi ya da kemoterapi almayan hastanın etanercept tedavisi kesilerek SOAlI ile takip altına alındı. Kadın hastalıkları ve doğum polikliniği kontrollerinde ek problem saptanmadı.

Nisan 2010 tarihindeki kontrolünde ağrıları arttığı için sülfasalazin tedavisi yeniden başlandı. BASDAI skoru 2,9 idi. Bel hareketleri lateral fleksiyonu başta olmak üzere her yöne kısıtlı, dorsal kifoz artmış, boyun hareketleri kısıtlıydı. Bele yönelik elektroterapi uygulandı.

## Tartışma

TNF-alfa adezyon moleküllerinin ekspresyonunu regüle eder, kandan sinovyuma lökosit hareketini düzenler. Prostaglandin ve nitrik oksit gibi proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu artırır, sinovial fibroblast ve kondrositlerden kartilaj niteliğini bozan matriks metalloproteinaz ve diğer enzimlerin salınımını stimüle eder, apoptoz regülasyonuna katkıda bulunur. Osteoklastların aktivasyon ve diferansiyasyonunu stimüle ederek kemik rezorpsiyonunda rol alır. TNF-alfa, antiinflamatuvar ve immunregulator sitokinlerin dengeli durumda kalmasını sağlar (1).

Dokuda destrüksiyona neden olabilen inflamasyonun major mediatörü olarak kabul edilen TNF-alfa vücut defansında önemli rol oynamaktadır. Bu olay natural killer ve CD-8 hücrelerin aktivasyonu

ile gerçekleşmektedir. Malignite insidansındaki artışın TNF-alfa blokajından kaynaklandığı düşünülmekle birlikte endojen TNF-alfanın potansiyel pro-kanser aktivitesi olduğu, dokuda kanser oluşumu, invazyonu ve metastazında önemli olabileceği belirtilmektedir (7). Hayvan modellerinde TNF'in pro-kanser hareketleri için kanıtlar bulunmaktadır (8). Kronik olarak TNF salınımı tümör ve stroma hücrelerinin hareketi, surveyi, büyümesi, proliferasyonu, diferansiyasyonunu, tümör gelişimi ve yayılımını etkiler. Dolayısıyla TNF-alfanın kanser üzerine etkisi paradoksal olarak düşünülebilir (7).

TNF-alfa AS'de inflamatuvar patolojide önemli rol oynamaktadır. Etanerceptin de içinde bulunduğu anti TNF-alfa ajanlar AS'de semptomların düzelmesinde ve radyografik progresyonun yavaşlamasında, spinal inflamasyonun azalmasında etkili olmasına (2-4) ve sıklıkla kullanılmasına rağmen çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Bu tedavi şeklinin uzun süreli olması da yan etki riskinin artmasında etkilidir. Bu yan etkiler multiple skleroz, myelit, optik nörit gibi demyelinizan hastalıklar, özellikle ekstrapulmoner olmak üzere tüberküloz ve diğer enfeksiyonlara yatkınlık, nadiren pansitopeni, aplastik anemi gibi hematolojik hastalıklar olarak özetlenebilir (5,9).

Anti TNF-alfa ajanların yan etkileri arasında latent virüslerin aktivasyonu bulunmaktadır. Bu aktivasyon Hepatit B Virüsü gibi virüslerde belirtilmiştir (9). Etanercept gibi anti TNF-alfa ajanların serviks kanseri ile ilişkisi bilinen human papilloma virüsünü (HPV) aktive edip etmediği ise bilinmemektedir.

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada AS tanılı hastalarda etanercept kullanımı değerlendirilmiş ve etanerceptin hızlı etkili, iyi tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (3). Brandt ve ark. (6) tarafından yapılan çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 6 ay boyunca etanercept kullanan AS tanılı hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonu ve komplikasyon olmayan enfeksiyonlar bildirilmiş olup malignite vakası görülmemiştir. Etanerceptin faydalarının ve risklerinin araştırıldığı başka bir çalışmada da malignite bildirilmemiştir (10).

Orta ve ağır AS vakalarına 24 hafta süresince etanercept uygulanan çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü, çift kör çalışmada etanercept tedavisinin etkili ve iyi tolere edilebilir olduğu belirtilmiş olup kanser vakası bildirilmemiştir (4).

Ancak, etanercept kullanımı sırasında malignite tanısı alan hastalar da bulunmaktadır. Literatürde etanercept kullanımı sırasında gelişen lösemi (5), lenfoma (11), deri kanseri (12) vakaları yayınlanmıştır. Ayrıca AS nedeniyle 21 ay boyunca etanercept kullanan bir hastada primeri bilinmeyen metastatik kansere bağlı letal hepatik rüptür gelişmiştir (13).

Nannini ve ark. (14) RA, AS ve psöriatik artritli hastalarda anti TNF-alfa tedavisi öncesi daha kapsamlı tümör taramasının gerekli olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada hasta grubunda abdominal ultrasonografi, akciğer grafisi, tümör belirteçleri, gaitada gizli kan, toraks tomografisi ile yapılan ileri araştırmalardan sonra 4 hastada kanser tespit edilmiştir. Aynı çalışmada izlem sırasında hasta grubunda bir kanser vakası, kontrol grubunda ise 3 kanser vakası bildirilmiştir. Bu sonuçlar anti TNF-alfa tedavisi altında iken gelişebilecek olası kanser vakalarına karşı daha kapsamlı bir taramanın önemini göstermektedir.

Olgumuzda anti TNF-alfa tedavisine başlamadan önce malignite açısından özgeçmiş ve soygeçmişte ayrıntılı anamnez alınmış, tüberküloz enfeksiyonu açısından rutin işlemler uygulanmıştır. Servikal smear alınması gibi ek uygulamalar yapılmamıştır. Hastamızda etanerceptin serviks kanseri gelişimine yol açtığını kesin

biçimde söylemek olanaksızdır. Tesadüfi bir birliktelik de olabilir. Olgumuzdan yola çıkarak, anti TNF-alfa başlanması planlanan orta-ileri yaş bayan hastalara serviks kanseri açısından kolay bir tarama testi olan smear testini ihmal etmememiz gerektiğini vurgulamaktayız. Ayrıca anti TNF-alfa tedavilerinin HPV'yi latent durumdan aktif hale getirerek serviks kanseri oluşumuna katkısının incelenileceğini düşünmekteyiz.

#### Çıkar Çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### Kaynaklar

1. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(Suppl)3:17-23.
2. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:1216-23.
3. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
4. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
5. Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:900-1.
6. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.
7. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:135-41.
8. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-45.
9. Calabrese L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitors. *Cleve Clin J Med* 2006;73:251-6.
10. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf* 2002;25:173-97.
11. Aksu K, Donmez A, Ertan Y, Keser G, Inal V, Oder G, et al. Hodgkin's lymphoma following treatment with etanercept in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007;28:185-7.
12. Cansu DU, Kasifoglu T, Açıklan M, Korkmaz C. The development of primary cutaneous adenoid cystic carcinoma in a patient with ankylosing spondylitis treated with etanercept. *South Med J* 2009;102:738-40.
13. Ahn IE, Ju JH, Kang KY, Park SH, Kim HY. The silent progression of metastatic malignancy during the treatment with soluble tumor necrosis factor receptor. *Clin Rheumatol* 2010;29:225-7.
14. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Salvarani C, Olivieri I, et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum* 2009;61:801-12.