

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην προσπάθεια ενίσχυσης της ολιστικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, αναζητήσαμε τις ενδοκρινολογικές παρενέργειες της συνδυασμένης ανοσοθεραπείας.

Καταγράψαμε τα ποσοστά εμφάνισης διαταραχών της υπόφυσης, του θυρεοειδή και των επινεφριδίων, σε ενήλικους ασθενείς ασθενείς, με στέρεο όγκο, οι οποίοι έλαβαν ένα από τα δύο εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα συνδυασμένης ανοσοθεραπείας.

Πιο συχνά παρατηρούνται διαταραχές του θυρεοειδή, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστική διαφορά ανάμεσα στα 2 σχήματα.

### CONTACT

Τσιτσιμπής Αναστάσιος  
401 ΓΣΝΑ  
Email: anastatsibi@yahoo.gr  
Phone: 6977927421

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία είναι μια επανάσταση στην ογκολογία τα τελευταία χρόνια. Ειδικότερα, στις μέρες μας η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία κατέχει σημαντική θέση στην θεραπεία συμπαγών όγκων. Ωστόσο, η ανοσοθεραπεία έχει αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) σχετιζόμενες με την διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος και κάποιες από αυτές αφορούν τους ενδοκρινείς αδένες. Αυτές οι ενδοκρινολογικές ΑΕ της ανοσοθεραπείας απαιτούν την γνώση και επαγρύπνηση των ογκολόγων με στόχο την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση τους.

### ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση με αναζήτηση σε PubMed, Medline και Clinical trials για την περίοδο 1/2015 μέχρι 12/2020 και ακολούθησε μεταανάλυση. Συμπεριλήφθηκαν 26 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με συμπαγείς όγκους οι οποίοι έλαβαν εγκεκριμένα σχήματα συνδυασμένης ανοσοθεραπείας από τον FDA ή τον EMA και εμφάνισαν ενδοκρινολογικές ΑΕ. Ο έλεγχος έγινε από 2 ανεξάρτητους ερευνητές.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

21 μελέτες με 3269 ασθενείς αφορούσαν το σχήμα Ipilimumab + Nivolumab. Το ποσοστό υποφυσισμού ήταν 6% (95%CI: 4-10%) των ασθενών, με τα περισσότερα να είναι ηπίου βαθμού. Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων εμφανίστηκε σε ποσοστό 2% (95% CI: 1-3). Τα ποσοστά υποθυρεοειδισμού ήταν 15% (95% CI: 13-18%) και του υπερθυρεοειδισμού 14% (95% CI: 11-18%), αλλά με ιδιαίτερα μεγάλη ετερογένεια δεδομένων.

5 μελέτες με 862 ασθενείς αφορούσαν το σχήμα Durvalumab + Tremelimumab. Η εμφάνιση υποφυσίτιδας ήταν πολύ σπάνια στο 1% (95% CI: 0-2%), όμως σχεδόν πάντα σοβαρή. Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων εμφανίστηκε σε ποσοστό 2% (95% CI: 1-5%) αλλά συνήθως ήταν υψηλής σοβαρότητας. Σημαντικά συχνότερη ήταν η εμφάνιση υποθυρεοειδισμού σε ποσοστό 10% (95% CI: 8-13%) ενώ ο υπερθυρεοειδισμός αναφέρεται σε μόνον δύο μελέτες και με ελάχιστη συχνότητα στο 4% (95% CI: 1-17%).

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανοσοθεραπεία και ειδικότερα η συνδυασμένη ανοσοθεραπεία αποτελούν σημαντικές θεραπευτικές επιλογές στην ογκολογία. Η παρούσα μελέτη παρέχει δεδομένα που αφορούν τις ενδοκρινολογικές ΑΕ σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη ανοσοθεραπεία. Πιο πιθανό είναι να εκδηλωθεί θυρεοειδική δυσλειτουργία ή υποφυσισμός έναντι επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Οι ογκολόγοι οφείλουν να είναι ενήμεροι για τις ΑΕ της ανοσοθεραπείας και να συνεργάζονται με άλλες ειδικότητες για την ολιστική και σωστή αντιμετώπιση των ασθενών.

### REFERENCES

- Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: Opportunities and challenges. Vol. 8, Immunotherapy. Future Medicine Ltd.; 2016. p. 821–37.
- Endocrine immune-related adverse events | oncology.medicinematters.com [Internet]. [cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://oncology.medicinematters.com/immunotherapy/endocrine-immune-related-adverse-events/15864320>
- Rizvi NA, Garon EB, Patnaik A, Gandhi L, Leigh NB, Balmanoukian AS, et al. Safety and clinical activity of MK-3475 as initial therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15\_suppl):8007–8007.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. N Engl J Med. 2012 Jun 28;366(26):2455–65.
- Cancer.gov. Clinical Trials Using Tremelimumab [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/intervention/tremelimumab>
- Donia M, Pedersen M, Svane IM. Cancer immunotherapy in patients with preexisting autoimmune disorders. Vol. 39, Seminars in Immunopathology. Springer Verlag; 2017. p. 333–7
- Cho KY, Miyoshi H, Nakamura A, Kurita T, Atsumi T. Hyponatremia can be a powerful predictor of the development of isolated ACTH deficiency associated with nivolumab treatment. Vol. 64, Endocrine Journal. Japan Endocrine Society; 2017. p. 235–6.
- Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. Vol. 24, Endocrine-Related Cancer. BioScientifica Ltd.; 2017. p. T331–47.
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens a systematic review and meta-analysis. Vol. 4, JAMA Oncology. American Medical Association; 2018. p. 173–82.

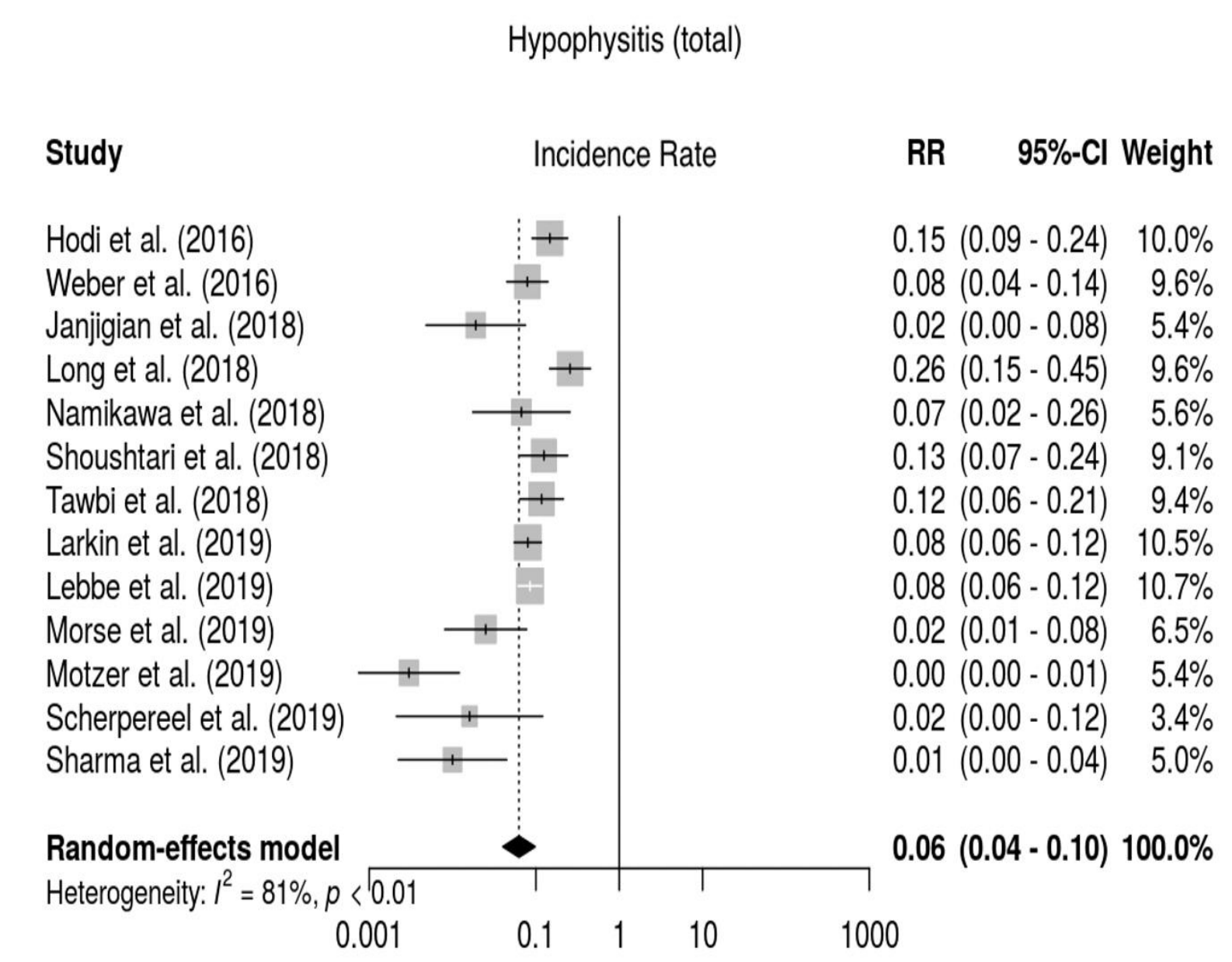


Figure 7: Hypophysitis Incidence Rate Forest Plot among patients receiving Ipilimumab plus Nivolumab

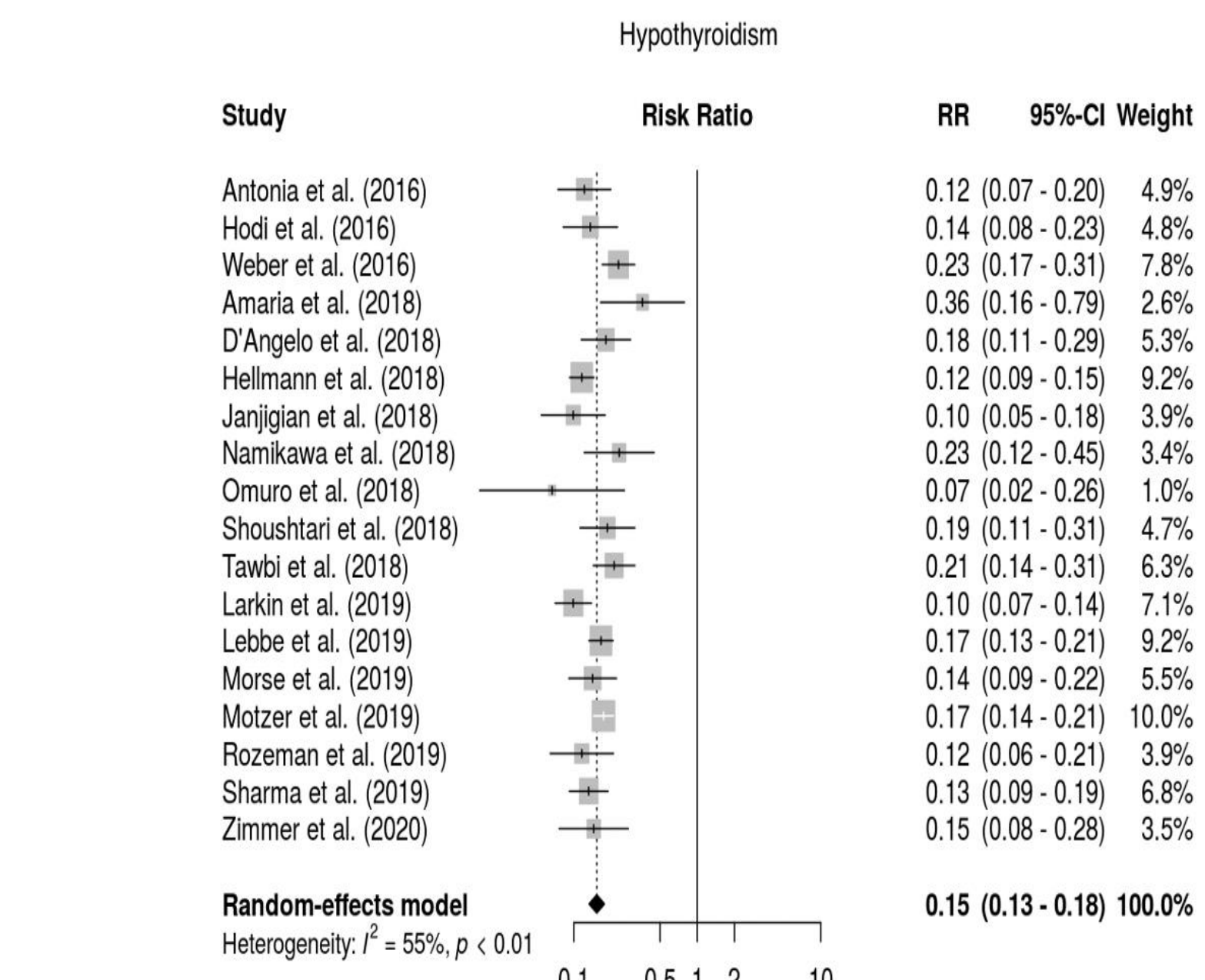
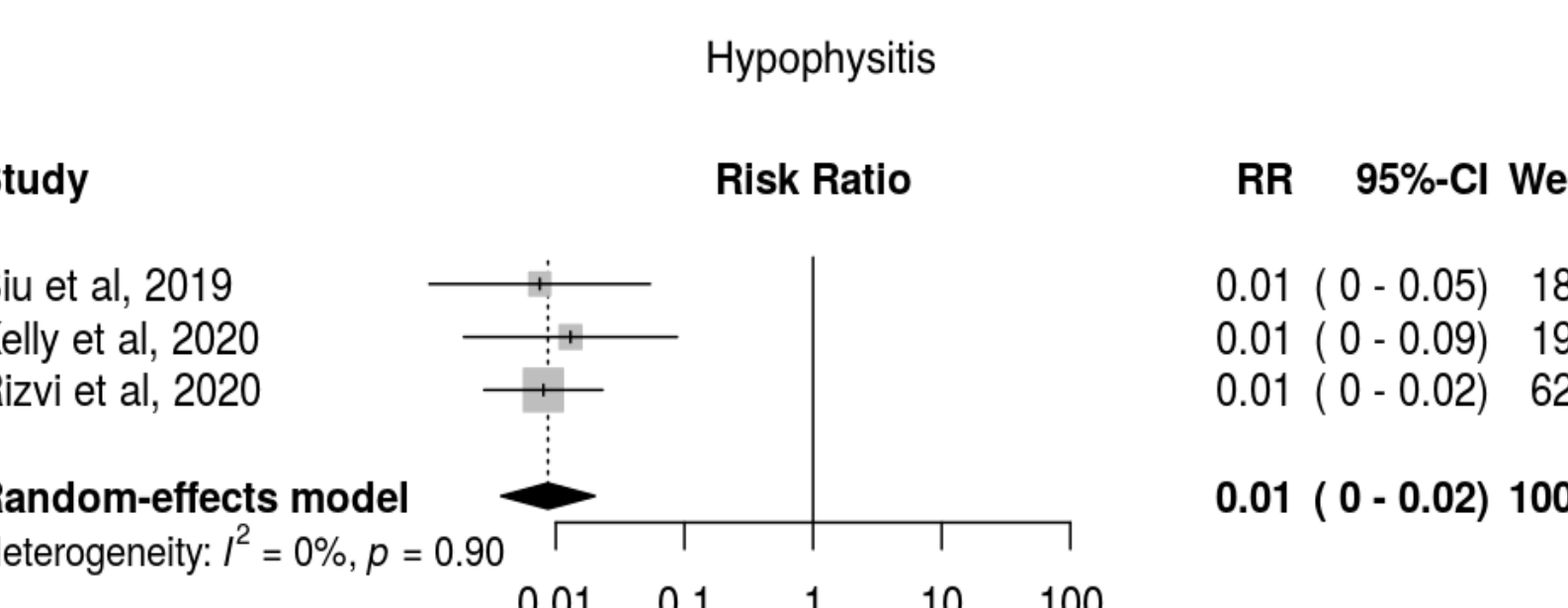


Figure 9: Hypothyroidism Incidence Rate Forest Plot among patients receiving Ipilimumab plus Nivolumab

