

Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων

# ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ (ΚΝΣ): ΜΙΑ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ (ΠΓΝΙ).

Αμυλίδη Άννα-Λέα<sup>1</sup>, Γογάδης Αριστείδης<sup>1</sup>, Γερολατσίτη Μελίνα<sup>1</sup>, Καπουλίτσα Φανή<sup>1</sup>, Κεραμισάνου Βαρβάρα<sup>1</sup>, Τορουνίδου Ναντέζντα<sup>1</sup>, Παπαδάκη Αλεξάνδρα<sup>1</sup>, Ζαρκαβέλης Γεωργιος<sup>1</sup>, Mauri Davide<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Πανεπιστημιακή Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΣΚΟΠΟΣ

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί θεραπευτική επιλογή εναντίον πληθώρα κακοηθειών, είτε με PDL1 είτε με CTLA4 αναστολείς, είτε με συνδυασμό και των δύο. Αναγκαία λοιπόν κρίνεται η έγκαιρη αναγνώριση ανεπιθύμητων παρενέργειών ιδίως σπάνιων και δυνητικά θανατηφόρων όπως είναι αυτές από το ΚΝΣ, δηλαδή η εγκεφαλίτιδα, η άσηπτη μηνιγγίτιδα και η υποφυσίτιδα. Η συχνότητα της τοξικότητας στο ΚΝΣ κυμαίνεται από 0.1%-0.8%<sup>[1,2]</sup>, με την υποφυσίτιδα να είναι πιο συχνή όταν χορηγείται αντι-CTLA4 αναστολέας με συχνότητα 0-17% λόγω της ιδιαιτερότητας της υπόφυσης να φέρει CTLA 4 υποδοχείς<sup>[4,5]</sup>. Λόγω της σπανιότητας και της άτυπης εμφάνισης της τοξικότητας στο ΚΝΣ αλλά και της θνητότητας που εμφανίζουν, πραγματοποιήσαμε μία αναδρομική μελέτη στην κλινική μας για τον καθορισμό της συχνότητας, των δημογραφικών χαρακτηριστικών, καθώς και της αντιμετώπισης αυτών των ανεπιθύμητων παρενεργειών.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η αναδρομική μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες που παρακολουθούνται στην Ογκολογική Κλινική του ΠΓΝΙ και είχαν λάβει από τον Ιανουάριο του 2018 έως τον Ιανουάριο του 2023 τουλάχιστον μία χορήγηση με ιπιλιμουμάμπη(I), νιβολουμάμπη(N), πεμπρολιζουμάμπη(Π) ή συνδυασμό με ιπιλιμουμάμπη και νιβολουμάμπη(I-N). Καταγράφηκαν τα στοιχεία του ιατρικού φακέλου των ανωτέρω, εφόσον ταυτοποιήθηκε διάγνωση τοξικότητας από το ΚΝΣ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

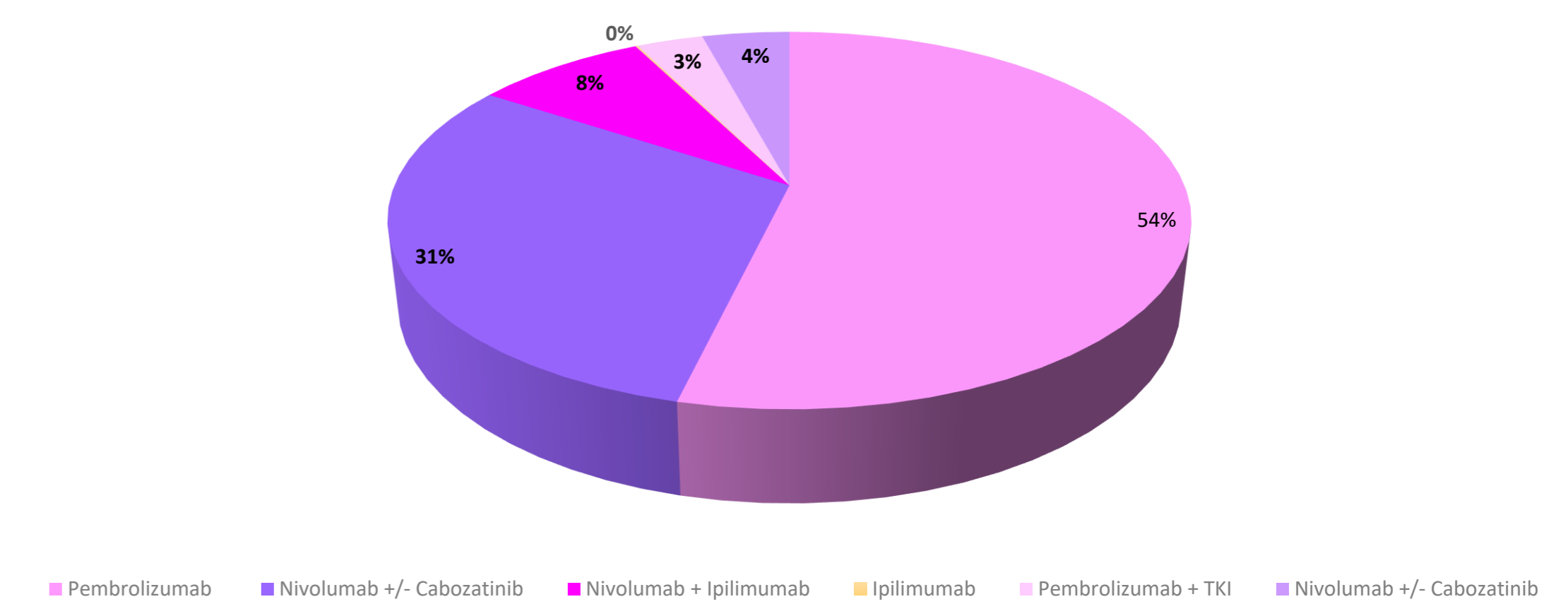
Τα δεδομένα από το τμήμα μας υποστηρίζουν ότι η νευροτοξικότητα από την ανοσοθεραπεία είναι σπάνια αλλά υπαρκτή και δυνητικά θανατηφόρα παρενέργεια. Η Νευροτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί από την πρώτη χορήγηση έως μήνες μετά και χρήζει έγκαιρη αναγνώριση από τους ογκολόγους. Συνήθως αντιμετωπίζεται με κορτικοστεροειδή, εκτός από την υποφυσίτιδα που ελέγχεται με θεραπεία υποκατάστασης. Τέλος για την διάγνωση κρίνεται αναγκαία η συνεργασία με άλλες ειδικότητες καθώς η συμπτωματολογία μιμείται πληθώρα άλλων παθολογικών καταστάσεων και γίνεται συνήθως εξ αποκλεισμού.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βρέθηκαν **812** ασθενείς με τα ανωτέρω κριτήρια, από αυτούς **57%** είχαν λάβει πεμπρολιζουμάμπη μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με αναστολέα τυροσινικής κινάσης (3,2%), **34,7%** έλαβαν νιβολουμάμπη μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με καμποζαντινίβη (4,2%), **ένας** έλαβε μόνο ιπιλιμουμάμπη και **8,3%** έλαβαν I-N (Εικ 1). **80,9%** των ασθενών ήταν άντρες και το **19,1%** ήταν γυναίκες. Οι τρεις πιο συχνές κακοήθειες ήταν ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC) με 442 ασθενείς, ο καρκίνος του νεφρού με 81 και το μελάνωμα με 63. Τεκμηριωμένη τοξικότητα από το ΚΝΣ εμφάνισαν 4 από τους 812 ασθενείς (**0,49%**) με μέση ηλικία 57 έτη, 2 άντρες και 2 γυναίκες. Η πρώτη ασθενής εμφάνισε εμπύρετο, αποπροσανατολισμό και αυχενική δυσκαμψία και μετά τον πλήρη έλεγχο τέθηκε η διάγνωση της αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας, με πλήρη ανάκαμψη της νευρολογικής συμπτωματολογίας από την έναρξη μεθυλοπρεδνιζολόνης 2mg/kg. Ο δεύτερος ασθενής παρουσίασε δυσαρθρία και αστάθεια, ο έλεγχος απέκλεισε άλλες αιτίες και τέθηκε η διάγνωση της άσηπτης μηνιγγίτιδας, έλαβε μεθυλοπρεδνιζολόνη 1mg/kg με αρχική υποχώρηση των συμπτωμάτων, με υποτροπή συμπτωματολογίας στην προσπάθεια διακοπής κορτιζόνης, έλαβε γ-σφαιρίνη, χωρίς όμως πλήρη ανάκαμψη. Ο τρίτος ασθενής προσήλθε με κεφαλαλγία, ατονία και μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων άμφω, με τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο να υποδεικνύει αυτοάνοση υποφυσίτιδα και με πλήρη ύφεση με την έναρξη υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη, συνεχίζει την ανοσοθεραπεία έως σήμερα με σταθερότητα της νόσου. Τέλος η τέταρτη περίπτωση παρουσίασε αδυναμία, ζάλη και ανορεξία, με τον εργαστηριακό έλεγχο να θέτει την διάγνωση αυτοάνοσης υποφυσίτιδας με αποδρομή των συμπτωμάτων μετά την έναρξη υδροκορτιζόνης και συνεχίζει νιβολουμάμπη έως σήμερα με ύφεση της νόσου της (Πίνακας 1).

ΕΙΚΟΝΑ 1

Ασθενείς με βάση την θεραπεία που είχαν λάβει



ΠΙΝΑΚΑΣ 1

	Ηλικία (Ετη)	Φύλο	Τύπος κακοήθειας	Εμφάνιση συμπτωμάτων από έναρξη	Κύριο σύμπτωμα	Απαικονιστικά Ευρήματα (Ναι/Όχι)	Διάγνωση	Παρενέργειες από άλλο σύστημα	Θεραπεία	Διακοπή ανοσοθεραπείας	Υποτροπή νοσήματος
Κλινική περίπτωση 1	43	Γυναίκα	Μελάνωμα	2 εβδομάδες	Σύγχυση, Εμπύρετο, Αυχενική δυσκαμψία	Όχι	Αυτοάνοση Εγκεφαλίτιδα	Ναι - ηπαιτίδα	Ιπιλιμουμάμπη, Νιβολουμάμπη	Ναι	Ναι
Κλινική περίπτωση 2	56	Άντρας	NSCLC	21 εβδομάδες	Δυσαρθρία, Αστάθεια	Όχι	Άσηπτη Μηνιγγίτιδα	Όχι	Πεμπρολιζουμάμπη με χημειοθεραπεία	Ναι	Ναι
Κλινική περίπτωση 3	61	Άντρας	NSCLC	39 εβδομάδες	Ατονία, Κεφαλαλγία, Μυϊκή Αδυναμία κάτω άκρων άμφω	Όχι	Αυτοάνοση Υποφυσίτιδα	Όχι	Πεμπρολιζουμάμπη με χημειοθεραπεία	Όχι	Όχι
Κλινική περίπτωση 4	68	Γυναίκα	Μεσοθελίωμα Υπεζακώτα	13 εβδομάδες	Ατονία, Ανορεξία, Ζάλη	Ναι-διόγκωση υπόφυσης, MRI	Αυτοάνοση Υποφυσίτιδα	Ναι - μυαρίτιδα, ηπαιτίδα	Ιπιλιμουμάμπη, Νιβολουμάμπη	Όχι	Όχι

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711–23.
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. J Clin Oncol. 2017;35(7):785–92.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909–20.
- Corsello S.M., Barnabei A., Marchetti P., De Vecchis L., Salvatori R., Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98(4):1361–1375. doi: 10.1210/jc.2012-4075
- Torino F., Barnabei A., Paragliola R.M., Marchetti P., Salvatori R., Corsello S.M. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses. Eur. J. Endocrinol. 2013;169(6):R153–R164.