

ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ: ΜΙΑ ΣΠΑΝΙΑ ΑΛΛΑ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Γερολατσίτη Μελίνα, Τορουνίδου Ναντέζντα, Αμυλίδη ‘Αννα-Λέα, Ζαρκαβέλης Γεώργιος, Παπαδάκη Αλεξάνδρα, Πετράκης Δημήτριος, Mauri Davide
Ογκολογική κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Εισαγωγή-Σκοπός

Η εφαρμογή των αναστολέων του ανοσολογικού ελέγχου (ICIs) αποτελούν μια καινοτόμα θεραπεία που βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών. Εντούτοις, μπορεί να προκληθούν ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs) με ανάγκη διακοπής της θεραπείας και χορήγησης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Το μελάνωμα αποτελεί μια επιθετική κακοήθεια, με τη χρήση των ICIs και BRAF/MEK αναστολέων να αλλάζει ριζικά την επιβίωση των ασθενών. Η παρουσίαση ασθενούς της κλινικής μας, με μεταστατικό μελάνωμα που παρουσίασε ουδετεροπενία από την ανοσοθεραπεία. Επιπλέον, έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση για δημοσιευμένα παρόμοια περιστατικά.

Κλινικό περιστατικό

Ασθενής 68 ετών με μεταστατικό μελάνωμα έλαβε Nivolumab/Ipilimumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, ο ασθενής νοσηλεύτηκε με εμπύρετη ουδετεροπενία (Neu=50/μl). Αρχικά, έγινε πλήρης διερεύνηση του εμπύρετου, τέθηκαν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος και παράγοντας διέγερσης των κοκκιοκυττάρων. Ακολούθως, διενεργήθηκε οστεομυελική βιοψία που ανέδειξε μυελική καταστολή από την ανοσοθεραπεία. Με τη λήψη της βιοψίας έγινε εμπειρικά έναρξη μεθυλπρεδνιζολόνης (40mgx2) και 6 μέρες μετά, ο ασθενής απυρέτησε με φυσιολογικά ουδετερόφιλα. Η βιοψία ανέδειξε μυελική καταστολή σχετιζόμενη με την προηγηθείσα ανοσοθεραπεία. Η θεραπεία διακόπηκε οριστικά και δόθηκαν BRAF/MEK αναστολείς.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε συλλογή των δεδομένων από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς και έπειτα έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε βάση δεδομένων. Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο εξής: ((Neutropenia) OR (febrile neutropenia) OR (immune related side effects) OR (hematological toxicities)) AND ((immunotherapy) OR (ICIs) OR (immune checkpoint inhibitors)). Συμπεριλήφθηκαν περιστατικά μόνο με ουδετεροπενία οφειλόμενη στην ανοσοθεραπεία, η τεκμηρίωση της οποίας έγινε με οστεομυελική βιοψία.

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε 11 περιστατικά ασθενών με ουδετεροπενία από ICIs. Θεραπευτικά χρησιμοποιήθηκαν αυξητικοί παράγοντες και κορτιζόνη. 27.27% των ασθενών έλαβε και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, ενώ οι 3/11 κατέληξαν λόγω επιπλοκών της ουδετεροπενίας. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται όλα τα δημοσιευμένα περιστατικά.

Συζήτηση

Η χρήση των ICIs άλλαξε την επιβίωση των ογκολογικών ασθενών, με κίνδυνο όμως την εμφάνιση δυνητικά θανατηφόρων AEs. Οι αιματολογικές AEs είναι σπάνιες, ιδίως η ουδετεροπενία. Γι’ αυτό τίθεται αναγκαία η εις βάθος κατανόηση της παθοφυσιολογίας των AEs και η έγκαιρη αντιμετώπιση τους.

Πίνακας 1

Author (Year)	Age/ Gend er	Type of malignancy	Immune checkpoint inhibitor used	Number of cycles before neutrop enia	ANC (Neutropenia grade)	Symptoms	Bone marrow biopsy	Management of neutropenia	ICI management	Outcome
Tan Q. (2022)	78/M	NSCLC	Pembrolizumab	2	ANC 0/μl (Grade 4)	No	Hypocellular bone marrow	G-CSF and corticosteroids	Stopped	Died due to neutropenia
D’Apollito M. (2022)	44/F	Melanoma	Pembrolizumab	5	ANC 0/μl (Grade 4)	Yes	Hypocellular bone marrow	G-CSF and corticosteroids	Stopped	Progressive improvement of the ANC
Seguchi K. (2021)	79/M	NCSLC	Atezolizumab	2	1st day: ANC 84/mm ³ - 5 days later: ANC 0/mm ³	Yes	Hypocellular bone marrow	G-CSF and antibiotics	Stopped	Progressive improvement of the ANC
Boegeholz J. (2020)	65/M	Melanoma	Ipilimumab and nivolumab	4	ANC 0.01 G/l (Grade 4)	No	Hypocellular bone marrow	Antibiotics, G-CSF and corticosteroids	Stopped and re-exposed to the monotherapy with nivolumab	Died due to neutropenia after ICIs rechallenge
	56/M	Melanoma	Nivolumab	3	ANC 0.0 G/l (Grade 4)	Yes	Isolated complete absence of myelopoiesis	Antibiotics, G-CSF, corticosteroids and IV immunoglobulin	Stopped	Progressive improvement of the ANC
Laurain P.A. (2019)17	64/F	Urothelial	Pembrolizumab	2	ANC 500-2200/mm ³	No	Normal cellularity without abnormalities	Antibiotics and corticosteroids	Continue at the same dosing	Persistent neutropenia
Hisamatsu Y. (2019)	57/M	NSCLC	Nivolumab	1	ANC 980/μL (Grade 3)/ 5 days later: ANC 280/μL	Yes	Presence of agranulocytosis, and approximately 1.0% constituting the mononuclear phagocyte system.	G-CSF and corticosteroids	Stopped due to disease progression	Received palliative treatment.
Patel R. (2019)	75/F	Melanoma	Nivolumab	14	ANC 0 μ/l (Grade 4)	Yes	Hypocellular bone marrow	Antibiotics, G-CSF, corticosteroids and IV immunoglobulin	Stopped	Died due to neutropenia
Naqash A.R. (2019)	74/ M	NSCLC	Pembrolizumab	4	ANC 0/μl (Grade 4)	Yes	Normocellular marrow	Antibiotics, G-CSF and corticosteroids	Stopped	Died due to neutropenia
Meti N. (2018)	59/M	Melanoma	Ipilimumab and nivolumab	2	ANC 0.3 x 10 [^] 9 cells/L (Grade 4)	No	Granulocytic lineage was hypoplastic and infiltration of T-cells	Corticosteroids, IV immunoglobulins, G-CSF and mycophenolate mofetil	Stopped	Progressive improvement of the ANC
Turgeman I. (2017)	74/M	NSCLC	Nivolumab	11	ANC 0 μ/l (Grade 4)	No	Mildly hypercellular marrow and T cells predominate with no sign of B cells.	G-CSF and corticosteroids	Stopped	Died due to disease progression
Wozniak S. (2015)	35/M	Melanoma	Ipilimumab	3	ANC 0 μ/l (Grade 4)	Yes	Presence of a granulocyte line with features of rejuvenation and preserved maturation	Antibiotics, Antifungal drugs, G-CSF and corticosteroids	Stopped	Died due to disease progression

Βιβλιογραφία

- Tan Q., Liu L., Huang Y., Dong X. and Chen L., Case report: A rare case of neutropenia caused by pembrolizumab in squamous lung cancer and literature review, Frontiers in Oncology, 2022;12(973421):1-9,, DOI 10.3389/fonc.2022.973421.
- Maria D’Apollito M., Spagnuolo R., Siciliano M.A., Barbieri V., Cosco C., Fiorillo L., Autoimmune colitis and neutropenia in adjuvant anti-PD-1 therapy for malignant melanoma: efficacy of Vedolizumab, a case report, Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2022;13:1-9, DOI: 10.1177/20406223211063024.
- Seguchi K., Nakashima K., Terao T., Takeshita G., Nagai T. and Tanaka Y., Febrile neutropenia in a patient with non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab: A case report, Respiratory Medicine Case Reports, 2021;33(101439):1-4, DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101439.
- Boegeholz J., Brueggen C.S., Pauli C., Dimitriou F., Haralambieva E., Dummer R., et al., Challenges in diagnosis and management of neutropenia upon exposure to immune-checkpoint inhibitors: meta-analysis of a rare immune-related adverse side effect, BMC Cancer, 2020;20(1):1-15,DOI: 10.1186/s12885-020-06763-y.
- Laurain P.A., Landrin T., Souidi S., Beuzeboc P. and Scotte F., Atypical extended immune-related neutropenia in patient treated with pembrolizumab, European Journal of Cancer, 2020;130:269-271, DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.005.
- Hisamatsu Y., Moringa R., Watanabe E., Ohtani S. and Shirao K., Febrile Neutropenia in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with the ImmuneCheckpoint Inhibitor Nivolumab, American Journal of Case Reports, 2020; 21(e920809):1-6. DOI: 10.12659/AJCR.920809.
- Patel R. and Pai L., Immunotherapy-induced severe neutropenia with neurotoxicity: A case of a 75-year-old woman with ulcerative colitis diagnosed with melanoma, Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2020;26(3):730-734, DOI: 10.1177/1078155219862341.
- Naqash A.R. , Appah E., Yang L.V., Muzaffar M., Marie M.A., Mccallen J.D., et al., Isolated neutropenia as a rare but serious adverse event secondary to immune checkpoint inhibition, Journal for Immunotherapy of Cancer, 2019;7(169):1-10, DOI: 10.1186/s40425-019-0648-3.
- Meti N., Petrogiannis-Haliotis T. and Esfahani K., Refractory Neutropenia Secondary to Dual Immune Checkpoint Inhibitors That Required SecondLine Immunosuppression, Journal of Oncology Practice,2018;14(8):514-517, DOI: 10.1200/JOP.18.00177.
- Turgemana I., Wollnera M., Hassouna G., Bonsteina L. and Bar-Selaa G., Severe complicated neutropenia in two patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab, Anticancer Drugs, 2017;28(7):811-814, DOI: 10.1097/CAD.0000000000000520.
- Wozniak S., Mackiewicz-Wysocka M., Krokowicz L., Kwinta L. and Mackiewicz J., Febrile Neutropenia in a Metastatic Melanoma Patient Treated with Ipilimumab – Case Report, Oncology Research and Treatment, 2015;38(3):105-8, DOI: 10.1159/000377650.

