

# NEVROLOŠKI IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI IN PRIKAZ PRIMERA BOLNIKA

Tanja Roš Opaškar, Staša Jelerčič

Onkološki inštitut Ljubljana

## UVOD

Nevrološki imunsko pogojeni neželeni učinki (NIPNU) so redki, a potencialno smrtno nevarni zapleti zdravljenja z imunoterapijo, ki zajemajo širok spekter različnih klinično nevroloških stanj. V literaturi opisujejo incidenco NIPNU od enega do treh odstotkov, kot najpogostejše oblike pa opisujejo miastenični sindrom, Guillain-Barréjev sindrom (senzorična/motorična/avtonomna polinevropatija), periferne nevropatije (npr. pareza obraznega živca), encefalopatijo, encefalitis, aseptični meningitis/glavobol, miopatijo ali miozitis. Pojavnost NIPNU narašča s kombinacijo imunoterapevtikov (zaviralci PD-1/PD-L1 in zaviralci CTLA-4) in ni povezana s starostjo bolnikov ob začetku zdravljenja. Večina bolnikov z NIPNU zaradi težav potrebuje hospitalizacijo, do deset odstotkov tudi zdravljenje na oddelkih za intenzivno nego. Diagnoza NIPNU v večini primerov temelji na časovni povezanosti z začetkom zdravljenja (mediani čas nastopa NIPNU se v literaturi pojavlja po dveh oz. treh aplikacijah) ter ustreznih diagnostičnih postopkih, kot so nevrološki pregled, slikovne preiskave živčevja (MRI glave, hrbtenjače s KS), lumbalna punkcija (likvorski tlak, osnovni laboratorijski pregled, citologija, oligoklonalni trakovi, paraneoplastična, avtoimunska, antigangliozidna protitelesa, mikrobiološke preiskave ...) ter elektrofiziološke preiskave (EMG, EEG). Pred postavitvijo diagnoze NIPNU je ključnega pomena, da izključimo napredovanje bolezni oz. druge bolezni živčevja kot morebitni vzrok bolnikovih nevroloških težav (okužbe, metabolne motnje, epileptični napadi – nekonvulzivni ...).

Za nadaljnjo obravnavo bolnika je potrebno sodelovanje nevrologa za oceno vrste in stopnje nevrološke okvare, za usmerjene preiskave, interpretacijo izvidov in odločitev o zdravljenju. Izdelana so priporočila obravnave tovrstnih bolnikov, ki temeljijo na konsenzu ekspertov, saj je na razpolago le malo na dokazih utemeljenih dejstev.

Pri lažjih oblikah NIPNU (stopnja 1) bolniki nadaljujejo imunoterapijo ob pozornem kliničnem spremljanju. Pri stopnji nevrološke okvare 2 ali več (izdelane za posamezna nevrološka obolenja oz. entitete) priporočajo ukinitve ali odložitev imunoterapije in v primerih jasnih nevroloških okvar še uvedbo imunosupresivne terapije (kortikosteroidi, po potrebi v visokodoznih pulznih odmerkih) ali imunomodulatorne terapije (intravensko imunoglobuline, plazmafereza) ob ostali podporni simptomatski analgetski terapiji.



## PRIKAZ PRIMERA

Bolnica, stara 54 let, je bila na Onkološki inštitut napotena z diagnozo lokoregionalno razširjenega adenokarcinoma pljuč (cT4N2M0), vsi molekularni kazalniki (EGFR, ALK, ROS-1, KRAS, PD-L1) so bili negativni. Bolnica je bila nato zdravljena z radikalno radiokemoterapijo, tremi ciklusi uvodne kemoterapije ter enim konkomitantnim ciklusom kemoterapije ob radikalnem obsevanju obsežne bolezni v prsnem košu. Tri tedne po zaključenem zdravljenju je bil opravljen kontrolni CT prsnega koša in abdomna, ki je pokazal dober delni regres bolezni v prsnem košu brez novonastalih sprememb. Bolnica je bila nato vključena v program sočutne uporabe z durvalumabom (zaviralec PD-L1) kot vzdrževalnim zdravljenjem po radikalni radiokemoterapiji.

Po štirih aplikacijah durvalumaba je na redni kontroli tožila o stopnjujočih se bolečinah v obeh nadlahteh (predvsem v desni), imela je slabšo mišično moč v rokah in navajala je padanje predmetov iz rok. Motorika spodnjih okončin je bila nespremenjena. Postavljen je bil sum na napredovanje bolezni, diferencialno diagnostično pa tudi na NIPNU durvalumaba, zato je bila napotena k nevrologu ter na MR cervikotorakalne hrbtenice. Pred tem je opravila rentgenogram pljuč ter cervikalne in torakalne hrbtenice, ki niso pokazali posebnosti.

V nevrološkem statusu bolnice ob pregledu niso bile evidentne slabša moč ali senzibilnostne motnje zgornjih okončin, tudi ne spodnjih, pač pa le subjektivni simptomi bolečin in občasnih parestezij, mravljinčenja rok. Glede na to, da je bil MRI vratne hrbtenice s kontrastom v mejah normale, da so simptomi nastopili v času zdraviliškega zdravljenja in fizioterapije z masažo vratu, se za dodatne preiskave z EMG nismo odločili, temveč le za analgetsko terapijo in klinično nevrološko spremljanje. Po krajšem odlogu imunoterapije jo je bolnica nadaljevala, in sicer brez ponovitve simptomov. Glede na nastanek in klinično sliko težav pri bolnici najverjetneje ni šlo za NIPNU, temveč za povezavo z intenzivno fizioterapijo.

## ZAKLJUČEK

Pomembno je zavedanje o možnih nevroloških stranskih učinkih imunoterapije, njihovo zgodnje prepoznavanje in pravočasno ter pravilno ukrepanje, ki temelji na opredelitvi nevrološkega obolenja, izključevanju drugih možnih vzrokov nevrološke okvare in sledenju priporočilom obravnave tovrstnih bolnikov glede nadaljevanja ali ukinitve imunoterapije in zdravljenja nevrološke okvare.

## LITERATURA

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with Immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1714–1768.

2. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement 4): 19–42.
3. Kolb NA, Trevino CR, Wahed W, et al. Neuromuscular complications of immune checkpoint therapy. *Muscle Nerve* 2018; January: 1–13.
4. Malani R, Haggiagi A, Holder J, et al. Neurologic immune related adverse events (irAEs) in patients with metastatic solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors: a single institution retrospective analysis; *Neurology* 2018; 90 (15 Supplement) N6.001.
5. Santomasso B, Haggiagi A, Malani R, et al. Neurologic immune related adverse events (irAEs) in patients treated with immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2018; 36:15 suppl, 3084–3084.