Παρασκευή Κοντού

"Αναδρομική μελέτη των θυρεοειδοπαθειών στον ελληνικό πληθυσμό, ως αποτέλεσμα ανοσοθεραπείας"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ : Τα σημεία ελέγχου του ανοσολογικού συστήματος είναι μικρά μόρια στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης. Οι αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου (ICPis) είναι αντισώματα, τα οποία στοχεύουν συγκεκριμένα σημεία ανοσολογικού ελέγχου, όπως είναι η πρωτεΐνη-4 η σχετιζόμενη με τα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα (CTLA-4) και η πρωτείνη-1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1). Το αποτέλεσμα της δράσης τους έγκειται στην ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων και στην αντινεοπλασματική δραστηριότητα. Ανοίγεται έτσι μια νέα εποχή στην θεραπεία του καρκίνου. Η αγωγή με ICPis παρουσιάζει σημαντικές ανεπιθύμητες δράσεις. Οι ενδοκρινοπάθειες, όπως η θυρεοειδική δυσλειτουργία, η υποφυσίτιδα, η πρωτοπαθής επινεφριδική ανεπάρκεια και ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, είναι μερικές από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας με ICPis.

ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ : Η μελέτη αυτή είναι αναδρομική μελέτη ασθενών (n=31) με κακοήθεια, θεραπευομένων με ICPis στο Ογκολογικό τμήμα του νοσοκομείου ΓΝΑ «Αλεξάνδρα» την περίοδο 2019-2020, που παραπέμφθηκαν για ενδοκρινολογική εκτίμηση λόγω υποψίας θυρεοειδίτιδας σχετιζόμενης με ανοσοθεραπεία (irT).Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιέλαβε ασθενείς με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία χωρίς καμία μεταβολή της μετά την έναρξη αγωγής με ανοσοθεραπεία, η δεύτερη ομάδα περιέλαβε ασθενείς με φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία που παρουσίασαν διαταραχές κατά τη διάρκεια της αγωγής με ανοσοθεραπεία ή μέχρι και ένα χρόνο μετά το πέρας της και τέλος , η τρίτη ομάδα περιέλαβε ασθενείς με προυπάρχουσα διαταραχή, στους οποίους επιδεινώθηκε η θυρεοειδοπάθειά τους στο ίδιο χρονικό διάστημα.

ΣΚΟΠΟΣ : *Πρωτογενές καταληκτικό σημείο* είναι η περιγραφή της εξέλιξης των διαταραχών της θυρεοειδικής λειτουργίας (υποθυρεοειδισμού και υπερθυρεοειδισμού) και η θεραπευτική προσέγγιση με σκοπό τη μετάβαση σε ευθυρεοειδισμό.

Δευτερογενές καταληκτικό σημείο είναι η διερεύνηση της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης με στόχο τη μείωση των επιπλοκών, ιδιαίτερα στην περίπτωση της καταστροφικής θυρεοειδίτιδας καθώς δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ : Από τους 31 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη οι 26 ασθενείς είχαν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία προ ανοσοθεραπείας. Από αυτούς, οι 13 διατήρησαν φυσιολογική τη θυρεοειδική τους λειτουργία. Επτά ασθενείς παρουσίασαν καταστροφική θυρεοειδίτιδα, εκ των οποίων οι έξι έλαβαν β-αναστολείς ως αγωγή και ένας έλαβε αγωγή με κορτικοστεροειδή. Οι υπόλοιποι έξι ασθενείς παρουσίασαν υποθυρεοειδισμό για τον οποίον έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Από τους 5 ασθενείς που είχαν ήδη διαταραγμένη θυρεοειδική λειτουργία προ ανοσοθεραπείας, ο ένας ασθενής είχε νόσο Graves, για την οποία ελάμβανε αντιθυρεοειδική αγωγή με μεθιμαζόλη, και παρουσίασε καταστροφική θυρεοειδίτιδα για την οποία έλαβε συνδυαστική αγωγή με μεθιμαζόλη και κορτικοστεροειδή. Οι υπόλοιποι 4 παρουσίαζαν προυπάρχοντα υποθυρεοειδισμό. Από αυτούς, ο ένας παρουσίασε βελτιστοποίηση και ρύθμιση της θυρεοειδικής λειτουργίας μετά την χορήγηση θυροξίνης και η ανοσοθεραπεία δεν επιβάρυνε την θυρεοειδοπάθεια, οι δυο παρουσίασαν επιδείνωση της θυρεοειδικής λειτουργίας, παρόλο που οι ασθενείς ελάμβαναν θυροξίνη, ενώ ο τελευταίος παρουσίασε καταστροφική θυρεοειδίτιδα και έλαβε b-blockers. Τέλος, υπήρξε μετάβαση σε ευθυρεοειδισμό σε όλους τους ασθενείς, μετά την αγωγή που

ακολούθησαν. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν διαταραχή της θυρεοειδικής τους λειτουργίας, παρουσιάστηκε αύξηση των anti-TG και anti-TPO, σε κανέναν όμως δεν αυξήθηκαν τα TRAbs.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ : 1) Η ανοσοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει καταστροφική θυρεοειδίτιδα και κατ' επέκταση υποθυρεοειδισμό και να επηρεάσει άμεσα την λειτουργία του θυρεοειδούς ακόμα και σε άτομα που παρουσιάζουν φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία πριν την ανοσοθεραπεία, 2) μπορεί να επιδεινώσει σημαντικά υπάρχουσα θυρεοειδοπάθεια, 3) μπορεί να προκαλέσει αύξηση του τίτλου των anti-TG και anti-TPO, όχι όμως των Trabs και 4) είναι απαραίτητος ο ενδελεχής έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά το πέρας της ανοσοθεραπείας.

ABSTRACT

"Retrospective study of thyroidopathies in Greek population, as result of anosotherapy"

Introduction: ICPi therapy causes immune-related adverse events. Endocrinopathies, such as: hypophysitis, thyroid dysfunction, insulin-deficient diabetes mellitus, and primary adrenal insufficiency are the most common endocrine side effects. The aim of this study was to describe the progress of thyroidopathies after ICPi therapy and their treatment, as there are not any guidelines.

Methods: This study is a retrospective study and took place between 2019-2020 at Oncological department of «ALEXANDRA» hospital. The study group consisted of 31 patients, who had solid organ cancer. The sample size was divided into three categories : patients who were euthyroid before and after the ICPi therapy, those who developed thyroid dysfunction after therapy and those who had thyroidopathy and got worsened.

Results: Out of 31 patients, 26 had normal thyroid function before ICPi therapy. Out of those 26, 13 were euthyroid after therapy, seven developed destructive thyroiditis. From those seven, six patients received b-blockers and 1 only received therapy with corticosteroids. The rest 6 had hypothyroidism and received replacement therapy with thyroxine. Out of 5 patients who had disturbed thyroid function before ICPi therapy, one patient who suffered Graves disease and received methimazole, showed destructive thyroiditis and received combined therapy with methimazole and corticosteroids. The rest 4 patients showed pre-existing hypothyroidism. Out of 4, one patient showed improvement in his thyroid function, two patients got worse despite the thyroxine therapy and one patient showed destructive thyroiditis and received b-blockers. All of them became eythyroid after therapy. Besides, all patients who showed thyroid abnormality, had elevated titles of anti-TG and anti-TPO, but no one of TRAbs.

Conclusions: ICPi therapy can cause destructive thyroiditis and hypothyroidism, even in euthyroid patients before therapy. ICPi therapy can deteriorate significantly existing thyroid disease. Furthermore, can be associated with elevated title of anti-TG and anti-TPO, but no TRAbs. In conclusion, it is necessary to check thyroid function before, during and after ICPi therapy.