

Μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία: Μελέτη του ΕΚΠΑ

Οι ασθενείς με καρκίνο αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για τη νόσο COVID-19. Σύμφωνα με μελέτες από διάφορες χώρες του κόσμου οι ασθενείς με καρκίνο εμφανίζουν υψηλότερη νοσηρότητα αλλά και θνησιμότητα από τη νόσο COVID-19 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο εμβολιασμός αποτελεί επί του παρόντος το πιο αποτελεσματικό μέτρο έναντι του SARS-CoV-2. Οι διεθνείς και εθνικοί επιστημονικοί οργανισμοί έχουν αποφασίσει τον εμβολιασμό των ασθενών με καρκίνο κατά προτεραιότητα. Η απόφαση αυτή όμως δεν βασίζεται στα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των διαθέσιμων, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, εμβολίων καθώς οι ογκολογικοί ασθενείς δεν είχαν συμπεριληφθεί στις πολυκεντρικές εγκριτικές τους μελέτες. Συνεπώς τα δεδομένα που υπάρχουν για τον εμβολιασμό των ασθενών με καρκίνο στη διεθνή βιβλιογραφία είναι ιδιαίτερα περιορισμένα.

Στο πλαίσιο αυτό, η Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ ξεκίνησε μια προοπτική μελέτη καταγραφής της ανοσολογικής απόκρισης στον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, συμπαγείς νεοπλασίες αλλά και σε υγιείς εθελοντές. Πρόκειται για τη μελέτη NCT04743388 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743388>) με Συντονιστές τους **Ευάγγελο Τέρπο** (Καθηγητή Αιματολογίας του ΕΚΠΑ), **Ιωάννη Τρουγκάκο** (Καθηγητή Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ) και **Θάνο Δημόπουλο** (Πρύτανη του ΕΚΠΑ). Από τη μελέτη αυτή έχουν ήδη δημοσιευθεί σημαντικά συμπεράσματα για την ανοσία που καταλείπει ο εμβολιασμός για την COVID-19 σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και ομάδες ασθενών με συμπαγή νεοπλάσματα που δεν λαμβάνουν χημειοθεραπεία αλλά αντιμετωπίζονται με νεότερες στοχευμένες θεραπείες ή ανοσοθεραπεία. Τέτοιες θεραπείες θεωρείται ότι προκαλούν μικρότερη ανοσοκαταστολή και επομένως θα μπορούσαν να επηρεάζουν λιγότερο την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 από τον εμβολιασμό.

Ειδικά για την ανοσοθεραπεία, πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που κινητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και συγκεκριμένα τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα έναντι νεοαντιγόνων που εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα. Με την ανοσοθεραπεία επομένως το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς στρέφεται έναντι των καρκινικών κυττάρων και τα καταστρέφει. Ενδεικτικά, τέτοια φάρμακα είναι οι αντι-PD1 παράγοντες πεμπρολιζουμάμπη και νιβολουμάμπη, οι αντι-PD-L1 παράγοντες ατεζολιζουμάμπη, αβελουμάμπη και ντουρβαλουμάμπη και το αντι-CTLA4 αντίσωμα ιπιλιμουμάμπη.

Προσφάτως έγινε δεκτή προς δημοσίευση στο έγκριτο περιοδικό *Journal of Hematology and Oncology*, η ανάλυση των αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2 σε 59 ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ανοσοθεραπεία και είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση εμβολίου με συγγραφείς του Ιατρούς της Θεραπευτικής κλινικής Ευάγγελο

Τέρπο, Φλώρα Ζαγουρή, Μιχάλη Λιόντο, Κωνσταντίνο Κουτσούκο, Χρήστο Μάρκελλο, Αλέξανδρο Μπριασούλη, τα μέλη του Τμήματος Βιολογίας του ΕΚΠΑ Αιμιλία Σκληρού, Έλενα-Δήμητρα Παπανάγνου και Ιωάννη Τρουγκάκο και τον Πρύτανη Θάνο Δημόπουλο. Τα επίπεδα εξουδετερωτικών αντισωμάτων, προ της χορήγησης της πρώτης δόσης του εμβολίου (ημέρα 1) και τρεις εβδομάδες μετά (ημέρα 22), μετρήθηκαν στους ασθενείς και σε 283 υγιείς εθελοντές που εμβολιάστηκαν την ίδια περίοδο. Χαρακτηριστικά όπως το φύλο, η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος και το είδος του εμβολίου ήταν αντίστοιχα στους δύο πληθυσμούς. Οι περισσότεροι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη έπασχαν από καρκίνο πνεύμονα, ουροδόχου κύστης ή νεφρού και σε ποσοστό 83% λάμβαναν αντι-PD1 αντισώματα ενώ το υπόλοιπο 17% αφορούσε αντι-PD-L1 παράγοντες ή συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών παραγόντων.

Τρεις εβδομάδες μετά την πρώτη δόση του εμβολίου, η ανοσιακή απόκριση των ασθενών που λάμβαναν ανοσοθεραπεία ήταν σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. **Κλινικά σημαντικούς τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων είχαν αναπτύξει μόλις το 10.7% των ασθενών έναντι του 32.9% των ατόμων της ομάδας ελέγχου.** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τον εμβολιασμό ήταν ήπιες και στο πλαίσιο των διεθνών βιβλιογραφικών αναφορών. Καθώς, ο μηχανισμός δράσης της ανοσοθεραπείας είναι η ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, έχει σημασία ότι δεν διαπιστώθηκαν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τα φάρμακα αυτά κατά την περίοδο παρακολούθησης των ασθενών μετά τον εμβολιασμό.

Πρόκειται για την πρώτη μελέτη παγκοσμίως που διερεύνησε την ανοσιακή απόκριση σε αυτή την ομάδα ασθενών και με βάση τα ευρήματα, οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι **οι ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία έχουν χαμηλότερα αντισώματα μετά την 1^η δόση του εμβολιασμού.** Η μελέτη μεγαλύτερου αριθμού ασθενών θα καθορίσει αν το εύρημα αυτό σχετίζεται άμεσα με την αρνητική επίδραση της ανοσοθεραπείας ή με άλλους παράγοντες που προκαλούν ανοσοκαταστολή όπως είναι η ίδια η νόσος αλλά και προηγούμενη χημειοθεραπεία. Σε κάθε περίπτωση η παρακολούθηση των ασθενών της μελέτης συνεχίζεται για να εξεταστεί η ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 μετά τη 2^η δόση του εμβολίου αλλά και το χρονικό διάστημα που θα παραμείνουν σε υψηλά επίπεδα.

Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι **οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εφησυχάζουν μετά την έναρξη του εμβολιασμού τους για τη νόσο COVID-19.** Αντιθέτως είναι **απαραίτητη η επιμελής τήρηση των μέτρων προστασίας** που έχουν προταθεί από τις υγειονομικές αρχές, ενώ είναι σημαντική και η έγκαιρη χορήγηση της 2^{ης} δόσης του εμβολίου ώστε να αναπτυχθεί επαρκής ανοσιακή απόκριση.