

Versione 1.0 - 23/11/2018

***COMPLICANZE NEUROLOGICHE IN PAZIENTI ONCO-EMATOLOGICI TRATTATI CON TRAPIANTO  
DI MIDOLLO OSSEO O CHECKPOINT INHIBITORS: L'ESPERIENZA MULTICENTRICA ITALIANA.***

**Autori:**

Dr. Luca Diamanti, UO Neuro-Oncologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Dr. Enrico Marchioni, UO Neuro-Oncologia, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Contatti: tel 0382380225    email [luca.diamanti@mondino.it](mailto:luca.diamanti@mondino.it)  
[enrico.marchioni@mondino.it](mailto:enrico.marchioni@mondino.it)

## Background

L'approccio terapeutico in campo oncologico si è notevolmente modificato negli ultimi anni, passando dall'utilizzo esclusivo di farmaci citotossici diretti contro il tumore all'introduzione di molecole target ('checkpoint inhibitors', CIs) che modulano il sistema immunitario per bloccare la crescita tumorale. Nell'ambito delle patologie onco-ematologiche, il sistema immunitario può essere completamente sostituito mediante trapianto di midollo osseo (TMO). Gli effetti neurotossici dei chemioterapici, legati ad un effetto cumulativo, sono noti da tempo e sono accomunati da una prevalente compromissione del sistema nervoso periferico (SNP), da un significativo impatto sulla qualità di vita anche nei lungo sopravvissuti e da una scarsa o nulla sensibilità ai trattamenti. Il ruolo del neurologo in questi casi in genere si limita alla fase diagnostica e alla osservazione durante il follow up senza possibilità di incidere sul decorso. Lo scenario si complica notevolmente nella popolazione dei pazienti sottoposti a TMO o trattati CIs, dato che il coinvolgimento può essere sia del sistema nervoso centrale (SNC) che del SNP, con vari livelli di gravità e notevole impatto con effetti "quoad valetudinem" e "quoad vitam". In questi casi il coinvolgimento del SN dipende da cause eterogenee (infettive, vascolari, autoimmuni o metaboliche) e si manifesta con sindromi che mimano modelli di malattia noti ma che possono presentare atipie cliniche e para-cliniche, che spesso causano un ritardo diagnostico ed un avvio tardivo delle terapie specifiche.

Secondo i dati ufficiali forniti nel 2015 dal Gruppo Italiano dei Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) in Italia vengono effettuati circa 4.900 trapianti annui di cui il 75% autologhi. I dati della letteratura documentano danni a carico del SN nel 90% dei riscontri autoptici post trapianto ed il 50% dei pazienti riferisce sintomi neurologici durante il decorso della malattia. Diversi report della letteratura, tra cui uno pubblicato recentemente anche dal gruppo neuroncologico multidisciplinare di Pavia, documentano che i pazienti sottoposti a trapianto allogenico per neoplasie ematologiche con complicanze a carico del SNC hanno tempi medi di sopravvivenza di pochi mesi.

In una review del 2017 di Cuzzubbo et al. gli effetti avversi neurologici da CIs, raccolti negli studi registrativi, sono riportati nel 12% dei pazienti trattati con i farmaci in combinazione e nello 0,7% erano di grado moderato-severo. Gli eventi avversi sono più rari nei pazienti trattati con monoterapia. La mediana di insorgenza è di 6 settimane dall'inizio della terapia. Per il resto in letteratura non si trovano studi sistematici con casistiche numerose, per la maggior parte si tratta di case series con scarsa numerosità o casi aneddotici. Inoltre non esiste ancora una linea riguardo alla ripresa o meno del trattamento oncologico in relazione all'andamento della complicanza neurologica.

Infine, è complicato utilizzare la scala internazionale (CTCAE) per assegnare un livello di gravità agli effetti avversi neurologici, dato che sono eterogenei, senza specifici biomarkers e difficilmente prevedibili come evoluzione.

Per tutte le caratteristiche enunciate, i pazienti sottoposti a TMO o trattati con CIs devono essere seguiti in un contesto multidisciplinare per integrare varie conoscenze e ridurre il ritardo diagnostico in caso di insorgenza di eventi avversi e migliorare la prognosi. L'approccio inoltre deve essere multicentrico, per raccogliere dati quantitativamente solidi su patologie ritenute rare.

Pertanto ci proponiamo di effettuare una raccolta dati, nell'ambito dei Centri afferenti al Gruppo di Studio di Neuro-Oncologia della Società Italiana di Neurologia (SIN), di pazienti oncologici trattati con CIs o TMO che sviluppano complicanze neurologiche, in modo da caratterizzarle qualitativamente e stimarne l'incidenza.

Tale lavoro può costituire la base per la costruzione di un registro nazionale sulle complicanze dei trattamenti immunologici nei pazienti oncologici.

## **Disegno dello studio, obiettivi ed endpoints**

*Centro coordinatore:* IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

*Centri partecipanti:* tutti i Centri afferenti al Gruppo di Studio di Neuro-Oncologia della Società Italiana di Neurologia (SIN)

*Tipologia dello studio:* raccolta dati multicentrica

*Popolazione target:* pazienti oncologici, sottoposti a trattamenti con CIs o a TMO

*Durata dello studio:* 36 mesi

*Obiettivi primari:*

- costruire un database online condiviso per la raccolta multicentrica di dati su pazienti oncologici trattati con CIs o TMO
- delineare il profilo clinico e para-clinico di tossicità neurologica

*Obiettivi secondari:*

- confrontare gli approcci e gli effetti terapeutici per la tossicità neurologica
- disegnare algoritmi diagnostici e terapeutici multidisciplinari per la gestione della tossicità neurologica
- per il gruppo dei pazienti trattati con CIs: valutare le possibilità di ripresa dei trattamenti una volta risolta la complicità neurologica

*Endpoints primari:*

- frequenza di comparsa di ogni evento avverso neurologico rispetto al totale dei trattati
- classificazione delle sindromi in base alle seguenti categorie: infiammatorie, infettive, tossico-metaboliche

*Endpoints secondari:*

- misura dell'outcome a breve, medio e lungo termine attraverso il confronto di punteggi delle scale di funzionalità neurologica nelle varie fasi della complicità
- per il gruppo dei pazienti trattati con CIs: frequenza relativa dei pazienti che riprendono il trattamento oncologico per ogni categoria diagnostica.

Ogni Centro partecipante si farà carico della raccolta dei dati, come indicato nella scheda fornita, di tutti i pazienti che rispettano i criteri di inclusione. Per ogni soggetto che darà il proprio consenso allo studio, verranno raccolte informazioni di carattere demografico e clinico, che saranno periodicamente aggiornate in accordo col percorso di follow-up del soggetto stesso.

I responsabili e gli incaricati all'immissione e al trattamento dei dati saranno i medici dei singoli Centri medici. Tutti gli operatori devono comunque agire sotto la supervisione e l'autorizzazione del Responsabile del Centro Clinico ovvero del Titolare dei dati.

Ogni soggetto autorizzato all'inserimento avrà username e password personali per garantire l'accesso alla piattaforma informatica e controllare, correggere ed inserire i dati relativi ai soli pazienti afferenti al proprio Centro.

Ogni singolo centro è titolare e responsabile della gestione dei propri dati raccolti e custoditi su supporto informatico. L'IRCCS Fondazione Mondino è autorizzato al trattamento dei dati inseriti nelle schede. L'autorizzazione si rende attiva dal momento in cui viene firmata la pagina di adesione allo studio da parte dello Sperimentatore Principale e per tutta la durata dell'esistenza del database.

I dati inviati dai Centri saranno periodicamente verificati per completezza e congruenza da parte di un data manager dell'IRCCS Fondazione Mondino e, se saranno necessari chiarimenti, verrà inviato al singolo Centro un Data Clarification Form (DCF) via email. Gli sperimentatori dovranno dunque verificare le richieste e, se necessario, accedere al registro e correggere eventuali errori.

*Modalità di raccolta dati:* durante la fase diagnostica, il medico registrerà tutte le informazioni relative al paziente sulla cartella clinica del Centro, chiederà al paziente il consenso alla partecipazione allo studio e all'inserimento dei propri dati nel database e procederà con la firma del consenso informato ottenuto, seguendo le indicazioni delle GCP. Al termine della visita, o appena possibile, la persona incaricata inserirà i dati raccolti nella scheda elettronica.

*Strumento di raccolta:* i dati raccolti saranno inseriti in un database centralizzato presso l'IRCCS Fondazione Mondino, tramite schede elettroniche create con Google Forms caratterizzate da: 1) un'interfaccia intuitiva per l'inserimento di dati; 2) una sezione per il controllo della tracciabilità del dato, la manipolazione dei dati e le procedure di esportazione; 3) possibilità, attraverso procedure di esportazione dati automatizzate, di effettuare download dei dati, senza interruzione del lavoro, verso i più comuni pacchetti statistici.

I dati possono essere inseriti da qualsiasi parte di Italia, con un sistema di autenticazione web sicuro. Ad ogni sperimentatore verranno forniti username e password personalizzati al fine di poter inserire le informazioni nella scheda raccolta dati. I dati inseriti saranno anonimi e codificati secondo codici specifici per ogni paziente.

*Aspetti etici:* la procedura di consenso informato deve essere eseguita secondo le linee guida fornite nella Dichiarazione di Helsinki e nella Linea guida ICH E6 per la buona pratica clinica.

A tutti i pazienti eleggibili per lo studio verrà fornito un apposito foglio informativo, scritto con un linguaggio semplice, nel quale si spiegheranno le finalità dello studio e le sue modalità di conduzione. Al paziente verrà poi chiesto di firmare un apposito modulo di consenso informato e di autorizzazione al trattamento dati, dandogli un tempo congruo per la lettura dell'informativa e per il chiarimento di ogni dubbio. I dati verranno raccolti solo dopo aver ottenuto la firma del consenso informato

## **Analisi statistica**

Il progetto ha come obiettivo primario la raccolta dei dati con lo scopo di effettuare un'analisi descrittiva del campione raccolto. Ogni Centro potrà fornire il dato globale dei pazienti trattati con TMO o CIs all'anno, non è tuttavia stimabile la dimensione del campione che verrà raccolto con tossicità neurologica.

Tutte le variabili raccolte saranno dettagliatamente descritte con statistiche adeguate. La descrizione avverrà, in linea generale, riportando:

- per le variabili continue, parametri di tendenza centrale (media e mediana) e di dispersione (deviazione standard, min-max, Q1-Q3);
- per le variabili categoriche: frequenza assoluta e percentuale.

Nel caso in cui, dopo il raggiungimento degli obiettivi primari, si riesca a collezionare una quantità di dati sufficiente per svolgere analisi statistiche avanzate, saranno sviluppati gli obiettivi secondari tramite diverse metodologie statistiche. Per confrontare gli approcci e gli effetti terapeutici saranno svolti test di ipotesi, ANOVA test e Kruskal-Wallis per dati numerici, a seconda che i dati mostrino o meno evidenze di normalità, Chi-quadrato per dati categorici. Per lo sviluppo di algoritmi diagnostici e terapeutici saranno sviluppate analisi di machine learning con l'utilizzo di modelli predittivi parametrici (modelli di regressione e classificazione lineare) non parametrici (alberi decisionali, random forest).

## **Outcome e ricadute sul SSN**

Lo studio che ci proponiamo di condurre vuole fornire un contributo per integrare i dati della letteratura corrente sugli eventi avversi neurologici di diversi trattamenti oncologici immuno-modulanti.

Gli elementi che riteniamo innovativi sono:

- l'approccio multidisciplinare
- la dimensione della casistica
- l'eventuale possibilità, tramite i nuovi dati raccolti, di costruire di algoritmi che permettano di arrivare tempestivamente alla diagnosi ed inizio del trattamento in modo da minimizzare le sequele legate alla neuro-tossicità e permettere la continuazione della terapia oncologica

I dati ottenuti forniranno indicazioni preliminari utili:

- per la creazione di un registro nazionale sugli effetti avversi neurologici in pazienti oncologici sottoposti a immunoterapie
- per uno studio prospettico mirato ad una valutazione longitudinale dei pazienti, con baseline pre-trattamento, e quindi mirata all'individuazione di eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di neuro-tossicità
- per il miglioramento dell'approccio multidisciplinare fornendo allo specialista oncologo gli strumenti per indirizzare tempestivamente i pazienti verso il percorso più appropriato e sicuro.

### **Responsabilità del promotore**

Il promotore dello studio è responsabile per l'implementazione di tutte le attività necessarie per la corretta conduzione e gestione dello studio.

### **Proprietà dei dati e regole delle pubblicazioni**

Il promotore si impegna a condividere i dati con i centri partecipanti e a pubblicare i risultati in modo da dare piena e tempestiva informazione alla comunità scientifica e ai pazienti coinvolti. I risultati potranno essere utilizzati per presentazioni scientifiche nazionali ed internazionali e per pubblicazioni su riviste scientifiche e divulgative, esclusivamente in forma anonima e presentando dati aggregati.

### **Assicurazione**

Data la natura osservazionale dello studio non sono presenti rischi aggiuntivi per i pazienti; pertanto non è richiesta alcuna copertura assicurativa.

### **Bibliografia**

- Denier C, Bourhis JH, Lacroix C, Koscielny S, Bosq J, Sigal R, Said G, Adams D. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):1990-7.
- Grauer O, Wolff D, Bertz H, Greinix H, Kühl JS, Lawitschka A et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain* 2010;133:2852-2865.
- Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb HJ, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):842-8.
- Saiz A, Graus F. Neurologic complications of hematopoietic cell transplantation. *Semin Neurol*. 2010 Jul;30(3):287-95.
- Pruitt AA, Graus F, Rosenfeld MR. Neurological complications of transplantation: part I: hematopoietic cell transplantation. *Neurohospitalist*. 2013 Jan;3(1):24-38.
- Delios AM, Rosenblum M, Jakubowski AA, DeAngelis LM. Central and peripheral nervous system immune mediated demyelinating disease after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for haematologic disease. *J Neurooncol* 2012;110:251-256.
- Colombo AA, Marchioni E, Diamanti L, Di Matteo AM, Baldanti F, Furione M, Cazzola M, Ferretti VV, Pascutto C, Alessandrino EP. Neurological Complications Involving the Central Nervous System After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation During a Period of Evolution in Transplant Modalities: A Cohort Analysis. *Transplantation* 2017;101:616-623.
- Fellner A, Makranz C, Lotem M, Bokstein F, Taliensky A, Rosenberg S, Blumenthal DT, Mandel J, Fichman S, Kogan E, Steiner I, Siegal T, Lossos A, Yust-Katz S. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. *J Neurooncol*. 2018 May;137(3):601-609.
- Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, Lebbe C, Belin C, Ursu R, Carpentier AF. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;73:1-8.
- Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol*. 2017 Dec;30(6):659-668.
- Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:128-136.
- Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, Szwebel TA, Kramkimel N, Lethrosne C, Bruch JF, Laly P, Cadranet J, Weiss N, Béhin A, Allenbach Y, Benveniste O, Lenglet T, Psimaras D, Stenzel W, Léonard-Louis S. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018 Sep 4;91(10):e985-e994.
- Kao JC, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Aug 4;18(10):63.