

Nežádoucí účinky a efekt imunoterapie

Side Effects and Efficacy of Immunotherapy

Fiala O.^{1,2}, Šorejs O.^{1,2}, Šustr J.¹, Fínek J.¹

¹ Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

² Biomedicínské centrum LF UK v Plzni

Souhrn

Východiska: Moderní imunoterapie založená na tzv. checkpoint inhibitech představuje inovativní léčbu, která se již běžně uplatňuje v léčbě řady malignit a u mnoha dalších je cílem různě pokročilého klinického výzkumu. Nejčastěji jsou zde využívány monoklonální protilátky proti CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) a PD-1 (programmed cell death-1) nebo PD-L1 (programmed cell death-1 ligand). Specifikem této léčby jsou nežádoucí účinky, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním. V poslední době narůstají důkazy o tom, že výskyt některých nežádoucích účinků imunoterapie je asociován s příznivým efektem této léčby. **Cíl:** Cílem této přehledové práce bylo sumarizovat dosavadní poznatky o asociaci výskytu nežádoucích účinků checkpoint inhibitorů s efektem této léčby. **Závěr:** Souvislost mezi efektem imunoterapie a výskytem nežádoucích účinků byla zjištěna v řadě studií. Nejlépe byla dokumentována u pacientů s maligním melanomem, nemalobuněčným karcinomem plic a renálním karcinomem. Většina publikovaných studií je limitovaná relativně nízkým množstvím pacientů a retrospektivním designem. Stále zde tedy zůstává velké množství nezodpovězených otázek.

Klíčová slova

imunoterapie – checkpoint inhibitory – nežádoucí účinky – efekt

Summary

Background: Modern immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors is an innovative treatment, which is already used in the treatment of a number of malignancies, and many other checkpoint inhibitors have been investigated in clinical trials. Monoclonal antibodies against CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) and PD-1 (programmed cell death-1) or PD-L1 (programmed cell death-1 ligand) are the most commonly used agents. The side effects of these treatments are similar in nature to those of autoimmune diseases. Recently, increasing evidence has indicated that some adverse effects of immunotherapy are associated with the beneficial effect of this treatment. **Purpose:** The aim of this review was to summarize current knowledge of the association between the adverse effects of checkpoint inhibitors and the outcomes of patients treated with this therapy. **Conclusion:** The association between the effect of immunotherapy and the occurrence of adverse reactions has been identified in a number of studies. It has been best documented in patients with malignant melanoma, non-small cell lung cancer, and renal cell carcinoma. Many studies published so far are limited by the relatively low number of patients and their retrospective design, leaving many questions still unanswered.

Key words

immunotherapy – checkpoint inhibitors – side effects – efficacy

Práce byla podpořena Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaným MŠMT ČR; projektem „Centrum klinické a experimentální jaterní chirurgie, UNCE/MED/006“ poskytovaným MŠMT ČR; programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39); projektem „Aplikace moderních technologií v medicíně a průmyslu“ reg. č.: CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_048/0007280 financovaného z EFRR.

This work was supported by the National Sustainability Program I (NPU I) Nr. LO1503 provided by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic and by the Charles University Research Fund (Progres Q39) and by the European Regional Development Fund-Project „Application of Modern Technologies in Medicine and Industry“ (No. CZ.02.1.01/0.0/0.0/17_048/0007280).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická
klinika
LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: fialao@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 11. 2019

Přijato/Accepted: 8. 12. 2019

doi: 10.14735/amko20208

Úvod

Moderní imunoterapie založená na blokadě kontrolních bodů imunity, tzv. checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI), představuje inovativní léčbu, která v současné době doslova hýbe světem onkologie. Nejčastěji jsou zde zkoumány monoklonální protilátky proti CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytový antigen-4) a PD-1 (programmed cell death-1) nebo PD-L1 (programmed cell death-1 ligand). V současné době máme k dispozici již celou řadu těchto preparátů, které v klinických studiích prokázaly svou účinnost u různých malignit. Mnohé z nich již našly své pevné místo v běžné klinické praxi, jiné jsou zatím v různé pokročilé fázi klinického zkoušení. Mezi diagnózy, kde se léčba ICI již dobře etablovala a je běžně využívána i v našich podmínkách, patří zejména maligní melanom, nemalobuněčný karcinom plic a renální karcinom. Z dalších malignit, u kterých tato léčba prokázala účinnost nebo probíhají klinické studie s nadějnými výsledky, lze uvést např. uroteliální karcinom, malobuněčný karcinom plic, dlaždicobuněčný karcinom hlavy a krku, karcinom žaludku, karcinom prsu, také některé hematologické malignity mimo solidní nádory. Na rozdíl od chemoterapie nebo cílené léčby má imunoterapie některá specifika, co se týče charakteru léčebné odpovědi a nežádoucích účinků. Překonání imunitolerance vůči nádoru může být provázeno nežádoucím porušením imunitolerance vůči „normálním tkáním“. Důsledkem toho je pak vznik nežádoucích účinků, které se svým charakterem blíží autoimunitním onemocněním (immune related adverse effect – irAE). Tyto irAE jsou pro imunoterapii do značné míry typické. Obecně je možné je rozdělit na orgánově specifické a orgánově nespecifické nebo podle doby výskytu na časné a pozdní. Nežádoucí účinky mohou vést k poškození jakéhokoliv orgánu, vč. kůže, střev, jater, ledvin, očí, endokrinních žláz, srdce, svalů, centrálního nebo periferního nervového systému.

V poslední době narůstají důkazy o tom, že výskyt některých irAE je asociován s příznivým efektem terapie a ve výsledku s přežitím takto léčených pa-

cientů. Tento efekt je zatím nejlépe zdokumentován u pacientů s maligním melanomem, nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) a renálním karcinomem, tedy u diagnóz, kde jsou s imunoterapií největší zkušenosti.

Maligní melanom

Souvislost mezi irAE a účinností ICI byla poprvé popsána u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým maligním melanomem, ačkoliv publikovaná data týkající se léčby ipilimumabem a PD-1 inhibitory nejsou zcela konzistentní.

První retrospektivní analýza pacientů léčených ipilimumabem ($n = 56$), kterou publikovali Attia et al, ukázala, že u 36 % pacientů s irAE stupně 3–4 byla zaznamenána léčebná odpověď, oproti tomu u pacientů bez nebo s nízkým stupněm irAE bylo dosaženo léčebné odpovědi jen u 5 % [1]. Tyto výsledky následně potvrdila kombinovaná analýza dvou klinických studií ($n = 139$), která ukázala, že irAE libovolného stupně u pacientů léčených ipilimumabem byly významně spojené s pravděpodobností léčebné odpovědi ($p = 0,0004$), a bylo pozorováno výrazně delší trvání dosažené odpovědi u pacientů s irAE stupně 3–4 oproti pacientům s irAE nízkého stupně (34 vs. 11 měsíců) [2]. Studie dále ukázala, že trvání léčebné odpovědi nebylo negativně ovlivněno nutností užívání vysokých dávek kortikosteroidů k řešení nežádoucích účinků [2]. Některé studie ukázaly význam zejména kožních irAE. Významnou asociací přežití pacientů a vzniku vitiliga ukazují výsledky metaanalýzy studií u pacientů léčených ipilimumabem, kde bylo vitiligo spojeno s delším přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS) i celkovým přežitím (overall survival – OS) (HR 0,51; $p = 0,005$ a HR 0,25; $p = 0,003$) [3]. V minulosti byly podobné výsledky zaznamenány u pacientů s melanomem léčených vysoce dávkovaným interferonem nebo vysoce dávkovaným interleukinem 2 [4,5]. Dalším typem irAE, jehož výskyt je popisován v souvislosti s příznivým efektem imunoterapie, je endokrinopatie, nejčastěji v podobě hypopituitarizmu nebo hypotyreózy. Fujisawa et al pozorovali sig-

nifikanční asociaci výskytu endokrinních irAE s OS u pacientů ($n = 60$) léčených ipilimumabem (HR 0,22; $p = 0,015$) [6].

Analýza dat bezpečnosti nivolumabu získaných ze čtyř prospektivních klinických studií ($n = 576$) ukázala vyšší dosažení léčebné odpovědi (overall response rate – ORR) u pacientů se zaznamenanými irAE jakéhokoliv stupně (48,6 vs. 17,8 %; $p < 0,0001$) [7]. Další analýza pacientů léčených nivolumabem ukázala, že pouze kožní irAE v podobě exantému a vitiliga byly významně asociovány s OS ($p = 0,0004$ a $p = 0,028$) [8]. Maeda et al pozorovali významnou asociaci výskytu endokrinních irAE s dosažením kontroly nemoci (disease control rate – DCR) (84,6 vs. 37,5 %; $p = 0,004$) u pacientů ($n = 69$) léčených nivolumabem, byl zde pozorován i trend delšího PFS [9].

Analýza prospektivně sbíraných dat holandských pacientů léčených pembrolizumabem ($n = 147$) ukázala vyšší DCR u pacientů s irAE jakéhokoliv stupně (75,0 vs. 17,9 %; $p = 0,02$), nejlepších výsledků dosahovali pacienti s irAE vyššího stupně, u nich bylo zjištěno i delší PFS a OS oproti pacientům bez irAE [10].

Nemalobuněčný karcinom plic

U pacientů s pokročilým a metastatickým NSCLC byla souvislost irAE s efektem léčby ICI dokumentována zejména při léčbě anti-PD-1 a anti-PD-L1 inhibitory.

Souvislost efektu léčby nivolumabem s irAE u NSCLC ($n = 40$) poprvé dokumentovali Hasan Ali et al, kteří popsalí asociaci léčebné odpovědi s kožní toxicitou [11]. Retrospektivní analýza pacientů léčených nivolumabem ($n = 134$) ukázala vyšší ORR (52,3 vs. 27,9 %; $p = 0,02$) a delší PFS (HR 0,542; $p = 0,04$) i OS (HR 0,285; $p = 0,003$) u pacientů s irAE. Jednalo se o landmark analýzu po 6 týdnech léčby (tj. byli zahrnuti pouze pacienti s minimální dobou expozice 6 týdnů) [12]. Co se týče typu irAE, kožní irAE byly spojeny s PFS (HR 0,476; $p = 0,03$) i OS (HR 0,209; $p = 0,003$), endokrinní irAE ukázaly souvislost jen s PFS (HR 0,237; $p = 0,02$) [12]. Následně byly publikovány dvě větší retrospektivní studie. Ricciuti et al ukázali v analýze pacientů léčených nivolumabem ($n = 195$) vyšší ORR (43,5 vs. 10,0 %; $p < 0,0001$)

a DCR (70,5 vs. 18,1%; $p < 0,0001$), i delší PFS a OS (HR 0,41; $p < 0,0001$ a HR 0,33; $p < 0,0001$) u pacientů s irAE oproti pacientům bez nich [13]. Coxův vícerozměrný model ukázal jako nezávislé faktory pro PFS: jakékoliv irAE (HR 0,48; $p < 0,0001$), plicní irAE (HR 0,56; $p = 0,038$), gastrointestinální irAE (HR 0,52; $p = 0,021$), endokrinní irAE (HR 0,59; $p = 0,011$) a kožní irAE (HR 0,57; $p = 0,031$); nezávislé faktory pro OS byly: jakékoliv irAE (HR 0,38; $p < 0,0001$), plicní irAE (HR 0,46; $p = 0,022$), gastrointestinální irAE (HR 0,50; $p = 0,045$), endokrinní irAE (HR 0,45; $p = 0,001$) a kožní irAE (HR 0,80; $p = 0,043$) [13]. Výsledky studie rovněž ukázaly delší PFS i OS pacientů s ≥ 2 typy irAE oproti pacientům s 1 irAE oproti pacientům bez irAE (PFS 8,5 vs. 4,6 vs. 2,0 měsíce; $p < 0,0001$; OS 26,8 vs. 11,9 vs. 4,0 měsíce; $p < 0,0001$) [13]. Souvislost výskytu irAE s efektem léčby anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) a anti-PD-L1 (atezolizumab) inhibitory ($n = 270$) byla recentně potvrzena retrospektivní studií, kterou publikovali Grangeon et al [14]. Výsledky této studie ukázaly asociaci mezi výskytem irAE a ORR (22,9 vs. 5,7 %; $p < 0,0001$), DCR (72,4 vs. 36,7 %; $p < 0,001$), PFS (HR 0,42; $p < 0,001$) i OS (HR 0,29; $p < 0,001$) [14]. Studie rovněž potvrdila asociaci vzniku hypotyreózy s PFS (HR 0,56; $p = 0,005$) i OS (HR 0,46; $p = 0,01$) [14].

Renální karcinom

U pacientů s metastatickým renálním karcinomem je důkazů o souvislosti irAE s efektem léčby ICI dosud relativně málo. Byly publikovány dvě retrospektivní analýzy pacientů léčených nivolumabem. První studie provedená Ishiharou et al ($n = 47$) ukázala vyšší ORR (60,9 vs. 12,5 %; $p = 0,0006$) a delší PFS ($p < 0,0001$) i OS ($p = 0,0072$) u pacientů s irAE [15]. Coxův vícerozměrný model potvrdil výskyt irAE jako nezávislého faktoru pro PFS (HR 0,25; $p = 0,0009$), analýza OS nebyla provedena [15]. PFS bylo delší jak u pacientů s irAE stupně 1–2 ($p = 0,0024$), tak u pacientů s irAE stupně ≥ 3 ($p = 0,0023$) v porovnání s pacienty bez irAE; OS

signifikantně korelovalo pouze s irAE stupně 1–2 oproti pacientům s vyšším stupněm ($p = 0,0124$) [15]. Co se týče typu irAE, signifikantní asociace s PFS a OS byla prokázána pouze pro kožní toxicitu ($p = 0,011$) [15]. Výsledky následně publikované retrospektivní studie ($n = 389$) potvrdily signifikantní asociaci výskytu irAE s OS, verifikovanou vícerozměrným Coxovým modelem (HR 0,57; $p = 0,002$) [16]. V landmark analýze OS v 6 týdnech od zahájení léčby přetrvávala signifikantní asociace s irAE ($p = 0,006$). Při analýze ročního OS nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi irAE stupně 1–2 a stupně 3–4 (60,9 vs. 79,6 %; $p = 0,19$) ani mezi časným (do 6 týdnů od zahájení) a pozdním (nad 6 týdnů od zahájení) výskytem irAE (78,7 vs. 85,2 %; $p = 0,34$) [16].

Závěr

Zprávy poukazující na souvislost irAE s efektem léčby ICI postupně přibývají. Většina publikovaných prací pochází z posledních několika let. Jedná se tedy o téma v současné době velmi aktuální. Řada doposud publikovaných studií je limitovaná relativně nízkým počtem pacientů. Retrospektivní studie jsou většinou zatíženy nepřesným zpětným hodnocením toxicity, která nemusí být přesně zanesena v dokumentaci, a často tak dochází k podhodnocení, zejména nežádoucích účinků nižšího stupně. Stále zde tedy zůstává velké množství nezodpovězených otázek. Detailní porozumění asociaci mezi irAE a efektem léčby ICI může mít, mimo jiné, význam v klinicky problematických situacích, kdy je obtížné rozlišit pseudoprogresi a reálnou progresi nálezu.

Literatura

- Attia P, Phan GQ, Maker AV et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6043–6053. doi: 10.1200/JCO.2005.06.205.
- Downey SG, Klapper JA, Smith FO et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007; 13(22): 6681–6688. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0187.

- Teulings HE, Limpens J, Jansen SN et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III–IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 773–781. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4756.
- Gogas H, Ioannovich J, Dafni U et al. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N Engl J Med* 2006; 354(7): 709–718. doi: 10.1056/NEJMoa053007.
- Boasberg PD, Hoon DS, Piro LD et al. Enhanced survival associated with vitiligo expression during maintenance biotherapy for metastatic melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; 126(12): 2658–2663. doi: 10.1038/sj.jid.5700545.
- Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab: analysis of 60 Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2018; 89(1): 60–66. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.10.009.
- Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(7): 785–792. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1389.
- Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H et al. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22(4): 886–894. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1136.
- Maeda T, Yoshino K, Nagai K et al. Development of endocrine immune-related adverse events and improved survival in advanced melanoma patients treated with nivolumab monotherapy. *Eur J Cancer* 2019; 115: 13–16. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.005.
- Bisschop C, Wind TT, Blank CU et al. Association between pembrolizumab-related adverse events and treatment outcome in advanced melanoma: results from the Dutch expanded access program. *J Immunother* 2019; 42(6): 208–214. doi: 10.1097/CJI.0000000000000271.
- Hasan Ali O, Diem S, Markert E et al. Characterization of nivolumab-associated skin reactions in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology* 2016; 5(11): e1231292. doi: 10.1080/2162402X.2016.1231292.
- Haratani K, Hayashi H, Chiba Y et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4(3): 374–378. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2925.
- Ricciuti B, Genova C, De Giglio A et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(2): 479–485. doi: 10.1007/s00432-018-2805-3.
- Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S et al. Association between immune-related adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2019; 20(3): 201–207. doi: 10.1016/j.clcc.2018.10.002.
- Ishihara H, Takagi T, Kondo T et al. Association between immune-related adverse events and prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Urol Oncol* 2019; 37(6): 355.e21–355.e29. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.03.003.
- Verzoni E, Carteni G, Cortesi E et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 99. doi: 10.1186/s40425-019-0579-z.