

Immunoterapia nowotworów – bezpieczeństwo

Immunotherapy of cancer – safety issues

Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Blokada immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 i zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego to nowa, skuteczna strategia leczenia zaawansowanych nowotworów. W profilu bezpieczeństwa głównym zagrożeniem są powikłania autoimmunologiczne, a postępowanie terapeutyczne polega przede wszystkim na edukacji chorego, współpracy wielodyscyplinarnej, przestrzeganiu algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych oraz często jak najszybszym włączeniu kortykosteroidów.

Słowa kluczowe: anty-PD-1, anty-CTLA-4, niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, zdarzenia niepożądane, immunoterapia

Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2018; 4 (1): 42–45

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Rutkowski P. Immunotherapy of cancer – safety issues. Oncol Clin Pract 2018; 14: 40–42; DOI: 10.5603/OCP.2018.0002)

W cyklu prac opublikowanych w czasopismach „Oncology in Clinical Practice”/„Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja” i opracowanych przez wiodących polskich specjalistów przedstawiono praktyczne wskazówki dotyczące postępowania przy różnych objawach niepożądanych występujących specyficznie u chorych na nowotwór leczonych za pomocą immunoterapii, a w szczególności ze strony układu pokarmowego, skóry, płuc i układu endokrynnego.

Immunoterapia nieswoista [głównie za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 (ipilimumabu) oraz anty-PD-1 (niwolumabu i pembrolizumabu)] doprowadziła jako pierwszy sposób terapii do istotnej poprawy wyników leczenia chorych na czerniaki w stadium uogólnienia [1, 2]. Obecnie wiadomo, że immunoterapia istotnie poprawia wyniki przeżyć chorych w leczeniu uzupełniającym po resekcji czerniaka o dużym ryzyku [3]. Immunoterapia (głównie w postaci przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w monoterapii lub skojarzeniu z innymi sposobami leczenia) aktywnie wkroczyła do onkologii i jest zarejestrowana obecnie do

przynajmniej 7 innych wskazań w leczeniu nowotworów złośliwych (m.in. raka płuca, raka nerkowokomórkowego czy chłoniaka Hodgkina) [4, 5].

W leczeniu zaawansowanych czerniaków preparaty anty-PD-1 wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w kombinacji z ipilimumabem długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70–80%, dwuletnich ponad 50%, a 3-letnich ponad 40% oraz mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu ipilimumabu [1, 2, 6–11].

Mimo że leczenie przeciwciałami anty-PD-1 wiąże się ze stosunkowo niewielkimi objawami ubocznymi (tab. 1), wymaga doświadczenia, szczególnie w odniesieniu do specyficznych działań niepożądanych związanych z immunoterapią (głównie pod postacią schorzeń autoimmunologicznych związanych z aktywacją układu odpornościowego), gdyż wymagane jest przestrzeganie algorytmów postępowania [12]. Dlatego też prezentowana publikacja

Tabela 1. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym podczas leczenia przeciwciałami anti-PD-1 (w %)

	Pembrolizumab 10 mg/kg mc., co 2 tygodnie	Pembrolizumab 10 mg/kg mc., co 3 tygodnie	Niwolumab BRAF(-)	Ipilimumab + niwolumab Faza III
Autor i rok publikacji	Robert, 2014 [6]	Robert, 2015 [7]	Robert, 2015 [8]	Larkin, 2015, 2017 zaktualizowane [9, 10]
Działania niepożądane: w stopniu 3.–4. (5.)	13,3 (0)	10,1 (0)	11,7 (0)	56,6 (0)
Jelitowe	1,4	2,5	1,5	15,3
Wątrobowe	1,1	1,8	1,5	19,8
Skórne	0	0	1,5	5,8
Endokrynopatie	1,2	0,8	1,0	5,8
Płucne	0	0,4	0	1,0

opracowane przez najwyższej klasy specjalistów stanowi niezwykle potrzebne i praktyczne kompendium postępowania w objawach niepożądanych dla lekarzy onkologów oraz innych specjalności zaangażowanych w opiekę chorych na nowotwór leczonych za pomocą immunoterapii. Stosowanie immunoterapii wymaga wyszkolonego zespołu wielospecjalistycznego i znakomitej współpracy chorego z zespołem lekarskim, dla zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa i skuteczności tego sposobu leczenia. Trzeba pamiętać, że często objawy niepożądane immunoterapii wiążą się początkowo z nietypowymi/nieswoistymi objawami, mogą występować w różnym czasie, nie są znane obecnie łatwe do zbadania czynniki predykcyjne wystąpienia powikłań — niezbędna jest więc właściwa edukacja pacjentów i personelu medycznego (lekarzy i pielęgniarek) i wdrożenie prezentowanych w tym opracowaniu algorytmów postępowania, nie tylko opartych na glikokortykosteroidach. Co więcej, wraz z coraz powszechniejszym stosowaniem immunoterapii w onkologii i wydłużaniem się czasu leczenia można oczekiwać nowych powikłań. Już obecnie obserwuje się objawy niepożądane (na szczęście niezwykle rzadko) wykraczające poza te najczęstsze, opisane w prezentowanych opracowaniach, jak polineuropatie, łącznie z zespołem Guillain-Barre, autoimmunologiczne zapalenie nerek czy cukrzyca.

Niedawno zaprezentowano wyniki retrospektywnej analizy bezpieczeństwa leczenia niwolumabem w grupie 576 chorych, z rozpoznaniem zaawansowanego czerniaka, biorących udział w badaniach klinicznych. Połowa z tych chorych otrzymała wcześniejsze leczenie ipilimumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leczenia, w każdym stopniu ciężkości, było zmęczenie (25%), świąd skóry (17%), biegunka i wysypka (po 13%). Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 10% chorych w całej grupie i u 8% w grupie wcześniej leczonej ipilimumabem. W analizowanej grupie nie stwierdzono

przypadków śmierci spowodowanej toksycznością terapii. Działania niepożądane będące skutkiem nadmiernego pobudzenia układu odpornościowego najczęściej dotyczyły skóry (34%), przewodu pokarmowego (13%), układu wewnątrzwydzielniczego (8%) i wątroby (4%). Takie działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 4% chorych. Mediana czasu wystąpienia toksyczności wyniosła 5 tygodni dla toksyczności skórnej i aż 15 tygodni dla nefrotoksyczności. Leczenie immunomodulujące (w olbrzymiej większości były to glikokortykosteroidy) otrzymało 35% chorych. Mediana czasu do ustąpienia toksyczności pod wpływem leczenia wyniosła 3 tygodnie dla hepatotoksyczności do aż 29 tygodni dla toksyczności skórnej (należy nadmienić, że pacjenci, u których wystąpiła toksyczność skórna leczenia w olbrzymiej większości otrzymali leczenie glikokortykosteroidami miejscowo). Zastosowanie leczenia immunomodulującego w celu leczenia toksyczności nie miało wpływu na odpowiedź na leczenie przeciwnowotworowe [13].

W tabeli 2 podsumowano działania niepożądane występujące w badaniach z niwolumabem w różnych wskazaniach.

Podsumowując, blokada immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 i generalnie zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego to nowa, fascynująca strategia leczenia zaawansowanych nowotworów. Za pomocą tych leków osiągnięto wyniki nie notowane wcześniej w immunoterapii nowotworów. Profil bezpieczeństwa przeciwciał anti-PD-1 wydaje się być lepiej tolerowany w porównaniu z wieloma standardowymi w chemioterapii lekami czy ipilimumabem, jednak mogą się wiązać z nimi powikłania autoimmunologiczne zagrażające życiu, a postępowanie terapeutyczne polega przede wszystkim na edukacji chorego, współpracy wielodyscyplinarnej, przestrzeganiu algorytmów terapeutycznych oraz często jak najszybszym włączeniu kortykosteroidów.

Tabela 2. Podsumowanie toksyczności leczenia raportowanej w badaniach trzeciej fazy z niwolumabem w różnych wskazaniach

Odsiatek	RCC [14]		NSCLC płasko-nabłonkowy [15]		NSCLC niepłasko-nabłonkowy [16]		Monoterapia		Czerniak [9]	
	Wszystkie	Stopień 3. lub 4.	Wszystkie	Stopień 3. lub 4.	Wszystkie	Stopień 3. lub 4.	Wszystkie	Stopień 3. lub 4.	Wszystkie	Stopień 3. lub 4.
Wszystkie	79	19	58	7	69	10	82,1	16,3	95,5	55
Biegunka	12	1	8	0	16	1	19,2	2,2	44,1	9,3
Zmęczenie	33	2	16	1	32	3	34,2	1,3	35,1	4,2
Świąd skóry	14	0	4	0	11	0	18,8	0	33,2	1,9
Wysypka	10	<1	4	0	13	<1	25,9	0,6	40,3	4,8
Nudności	14	<1	9	0	22	2	13,1	0	25,9	2,2
Gorączka	BD	BD	5	0	12	<1	5,8	0	18,5	0,6
Zmniejszenie apetytu	12	<1	11	1	29	2	10,9	0	17,9	1,3
Wzrost ALAT	BD	BD	2	2	6	<1	3,8	1,3	17,6	8,3
Wymioty	BD	BD	3	0	13	<1	6,4	0,3	15,3	2,6
Wzrost AspAT	BD	BD	2	2	BD	BD	3,8	1	15,3	6,1
Niedoczynność tarczycy	BD	BD	1	0	7	0	8,6	0	15	0,3
Zapalenie jelita grubego	BD	BD	1	1	BD	BD	1,3	0,6	11,8	7,7
Bóle stawowe	BD	BD	5	0	16	1	7,7	0	10,5	0,3
Bóle głowy	BD	BD	BD	BD	10	1	7,3	0	10,2	0,3
Duszność	7	1	BD	BD	23	5	4,5	0,3	10,2	0,6
Zapalenie płuc	4	1	5	0	6	3	BD	BD	10,6	2,1
Działania niepożądane będące przyczyną przerwania leczenia	8	BD	3	BD	5	BD	7,7	5,1	36,4	29,4

RCC (renal cell carcinoma) — rak nerkowokomórkowy; NSCLC (non-small cell lung cancer) — niedrobnokomórkowy rak płuca; ALAT — aminotransferaza alaninowa; AspAT — aminotransferaza asparaginowa; BD — brak danych

Abstract

Using of immune checkpoints inhibitors, including mainly anti-PD-1, is a new, effective strategy of therapy of advanced malignancies. In safety profile the main danger are autoimmunological adverse events, and their management includes patient's education, interdisciplinary cooperation, using diagnostic-therapeutic algorithms and often immediate administration of corticosteroids.

Key words: anti-PD-1, anti-CTLA-4, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, adverse, events, immunotherapy

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P (ed.) Złośliwe nowotwory skóry. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Rutkowski P (ed.) Nowe terapie w czerniakach. Via Medica, Gdańsk 2016.
3. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1845–1855, doi: 10.1056/NEJMoa1611299, indexed in Pubmed: 27717298.
4. Vanpouille-Box C, Lhuillier C, Bezu L, et al. Trial watch: Immune checkpoint blockers for cancer therapy. *Oncoimmunology*. 2017; 6(11): e1373237, doi: 10.1080/2162402X.2017.1373237, indexed in Pubmed: 29147629.
5. Thallinger C, Füreder T, Preusser M, et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00508-017-1285-9, indexed in Pubmed: 29098404.
6. Robert C, Ribas A, Wolchok J, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet*. 2014; 384(9948): 1109–1117, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2.
7. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372(26): 2521–2532, doi: 10.1056/NEJMoa1503093, indexed in Pubmed: 25891173.
8. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320–330, doi: 10.1056/NEJMoa1412082, indexed in Pubmed: 25399552.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(1): 23–34, doi: 10.1056/nejmoa1504030.
10. Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(14): 1345–1356, doi: 10.1056/nejmoa1709684.
11. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017; 390(10105): 1853–1862, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X, indexed in Pubmed: 28822576.
12. Haanen JB, Carbonnel F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv119–iv142, doi: 10.1093/annonc/mdx225, indexed in Pubmed: 28881921.
13. Weber JAS, Topalian SL, et al. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL): A pooled analysis. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr. ; 9018: 2015.
14. Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. CheckMate 025 investigators, CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803–1813, doi: 10.1056/NEJMoa1510665, indexed in Pubmed: 26406148.
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123–135, doi: 10.1056/NEJMoa1504627, indexed in Pubmed: 26028407.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–1639, doi: 10.1056/NEJMoa1507643, indexed in Pubmed: 26412456.