

# ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ Ή ΣΕ ΕΠΟΜΕΝΗ ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Στεφάνου Δ.<sup>1</sup>, Μητσογιάννη Μ.<sup>1</sup>, Κοττέας Η.<sup>1</sup>, Χαρπίδου Α.<sup>1</sup>, Γκιόζος Ι.<sup>1</sup>, Νταλάκου Ε.<sup>1</sup>, Συρίγος Κ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ογκολογική Μονάδα, Γ΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Σωτηρία, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανοσοθεραπεία έχει θέση στη δεύτερη και σε επόμενη γραμμή θεραπείας ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που δεν έλαβαν ανοσοθεραπεία στην πρώτη γραμμή. Παρά την καλή αποτελεσματικότητα, υπάρχει μια σημαντική υποομάδα που δεν ανταποκρίνεται ή η ανταπόκριση αυτή δεν διαρκεί. Έχουν γίνει πολλές προσπάθειες προσδιορισμού προβλεπτικών δεικτών ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία. Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί κατά πόσο η τοξικότητα από την ανοσοθεραπεία σχετίζεται με την αποτελεσματικότητά της.

Έγινε αναδρομική ανάλυση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα που έλαβαν ανοσοθεραπεία δεύτερης ή επόμενης γραμμής στο νοσοκομείο μας από 01/2017 – 01/2020. Πέρα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της ανοσοθεραπείας.

Στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν συνολικά 196 ασθενείς. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ανοσοθεραπεία παρατηρήθηκαν στο 32,1% αυτών, συχνότερα δερματική τοξικότητα (29%) και υποθυρεοειδισμός (27,4%). Τοξικότητα βαθμού  $\geq 3$  παρουσίασε το 9,5%. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή έλαβε το 31,7% όσων εμφάνισαν τοξικότητα, ενώ στο 14,3% αυτών απαιτήθηκε οριστική διακοπή της ανοσοθεραπείας. Η εμφάνιση τοξικότητας οποιουδήποτε βαθμού φάνηκε να σχετίζεται με παράταση τόσο του διαστήματος ελεύθερου πρόοδου νόσου (13 vs. 3 μήνες,  $p<0,001$ ) όσο και της διάρκειας ανταπόκρισης (not reached vs. 8 μήνες,  $p=0,003$ ). Από την άλλη, το είδος και ο βαθμός τοξικότητας, η ανάγκη παύσης ή διακοπής της θεραπείας καθώς και η λήψη κορτικοστεροειδών δεν βρέθηκε να σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα ( $p>0,05$ ).

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η εμφάνιση τοξικότητας από την ανοσοθεραπεία σχετίζεται με παράταση του διαστήματος ελεύθερου πρόοδου νόσου και της διάρκειας ανταπόκρισης, ενώ το είδος της, ο βαθμός της, η παύση ή διακοπή της θεραπείας και η λήψη κορτικοστεροειδών δεν φαίνεται να επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοσοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του μεταστατικού ΜΜΚΠ, και αποτελεί, μεταξύ άλλων, τη θεραπεία εκλογής μετά την αποτυχία της χημειοθεραπείας. Οι αναστολείς του άξονα PD-1/PD-L1 δρουν μπλοκάροντας τη δράση των κατασταλτικών σημείων ελέγχου και αυξάνοντας την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Αυτό οδηγεί τόσο σε αντικαρκινική δραστηριότητα, όσο και σε ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσολογικού τύπου<sup>1</sup>.

Η ανοσοθεραπεία οδηγεί κάποιους ασθενείς σε μεγάλης διάρκειας ανταποκρίσεις, ενώ σε άλλους δεν προσφέρει κλινικό όφελος. Έχει προταθεί ότι η εμφάνιση ανοσολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να συνδέεται και με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα<sup>2</sup>. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι καταγραφή της τοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοθεραπεία σε real-world ασθενείς με ΜΜΚΠ και η ενδεχόμενη συσχέτισή της με την αποτελεσματικότητα.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην Ογκολογική Μονάδα της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία».

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν οι ασθενείς με ΜΜΚΠ που έλαβαν ανοσοθεραπεία στη δεύτερη ή σε επόμενη γραμμή θεραπείας από τον 01/2017 ως τον 01/2020. Κριτήρια εισαγωγής ήταν η ύπαρξη μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου ΜΜΚΠ που δεν είχαν υποβληθεί σε ριζική θεραπεία, η χορήγηση δύο τουλάχιστον κύκλων ανοσοθεραπείας και η μη προηγούμενη χορήγηση ανοσοθεραπείας για τη συγκεκριμένη νόσο.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τους φακέλους των ασθενών. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας της θεραπείας γινόταν για κάθε ασθενή από το θεράποντα ιατρό.

|                                   | PFS                |       | DOR                |       |
|-----------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|                                   | HR (95% CI)        | p     | HR (95% CI)        | p     |
| <b>Βαθμός <math>\geq 3</math></b> | 1,21 (0,47 – 3,08) | 0,694 | 1,24 (0,43 – 3,56) | 0,686 |
| <b>Τύπος τοξικότητας</b>          | 1,05 (0,95 – 1,17) | 0,330 | 1,07 (0,95 – 1,21) | 0,253 |
| <b>Παύση ανοσοθεραπείας</b>       | 0,80 (0,35 – 1,85) | 0,601 | 0,82 (0,30 – 2,23) | 0,702 |
| <b>Διακοπή ανοσοθεραπείας</b>     | 1,22 (0,47 – 3,17) | 0,679 | 0,70 (0,16 – 2,98) | 0,625 |
| <b>Κορτικοστεροειδή</b>           | 0,82 (0,38 – 1,75) | 0,601 | 0,47 (0,16 – 1,39) | 0,172 |

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο δείγμα συμπεριλήφθησαν συνολικά 196 ασθενείς. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά δεν παρουσιάζαν διαφορές ανάμεσα σε όσους εμφάνισαν ή όχι τοξικότητα σχετιζόμενη με την ανοσοθεραπεία (**Πίνακας 1**).

Ανοσολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν 63 ασθενείς (32,1%), συνηθέστερα δερματική τοξικότητα (29%) και υποθυρεοειδισμό (27,4%). Τοξικότητα βαθμού  $\geq 3$  παρουσίασε το 9,5%. Θεραπεία με κορτικοστεροειδή έλαβε το 31,7% όσων εμφάνισαν τοξικότητα, ενώ στο 14,3% αυτών απαιτήθηκε οριστική διακοπή της ανοσοθεραπείας (**Πίνακας 2**).

Η εμφάνιση τοξικότητας οποιουδήποτε βαθμού φάνηκε να σχετίζεται με παράταση τόσο του διαστήματος ελεύθερου πρόοδου νόσου (13 vs. 3 μήνες,  $p<0,001$ ) όσο και της διάρκειας ανταπόκρισης (not reached vs. 8 μήνες,  $p=0,003$ ). Από την άλλη, το είδος και ο βαθμός τοξικότητας, η ανάγκη προσωρινής παύσης ή οριστικής διακοπής της θεραπείας καθώς και η λήψη κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα ( $p>0,05$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

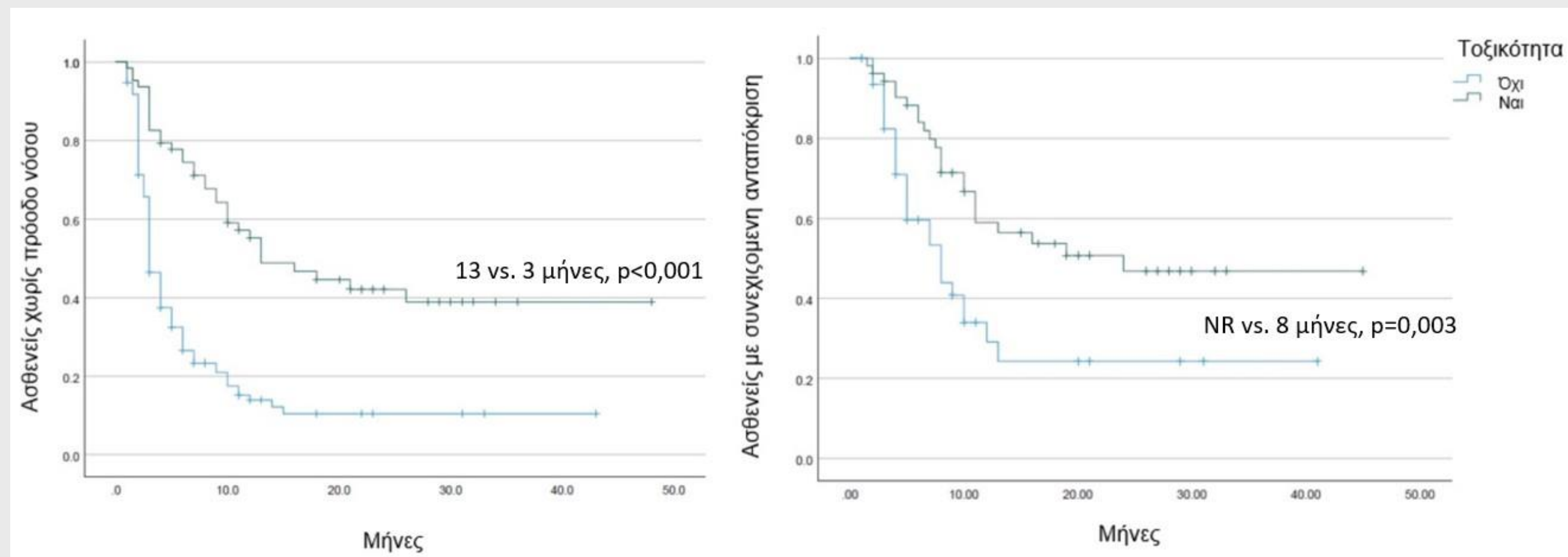
Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση τοξικότητας από την ανοσοθεραπεία σχετίζεται με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, όπως αυτή εκφράζεται από το διάστημα ελεύθερο πρόοδου νόσου και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Βελτίωση του διαστήματος ελεύθερου πρόοδου νόσου έχει ήδη περιγραφεί στη βιβλιογραφία<sup>3</sup>, ενώ η επίδραση της τοξικότητας στη διάρκεια της ανταπόκρισης είναι πολύ λιγότερο μελετημένη.

Από την άλλη, ο βαθμός της τοξικότητας και η ανάγκη θεραπείας με κορτικοστεροειδή δεν φάνηκε να σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα, γεγονός που επίσης συμφωνεί με τα υπάρχοντα ευρήματα<sup>3,4</sup>, ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για τον τύπο της τοξικότητας, την ανάγκη παύσης ή διακοπής της θεραπείας στο ΜΜΚΠ.

## Πίνακας 3. Επίδραση παραμέτρων σχετικών με την τοξικότητα της ανοσοθεραπείας στο διάστημα ελεύθερο πρόοδου νόσου (PFS) και τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR)

|                                     | Σύνολο     |      | Τοξικότητα |      |            |      | p     |
|-------------------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|-------|
|                                     |            |      | όχι        |      | ναι        |      |       |
|                                     | n          | %    | n          | %    | n          | %    |       |
| <b>Ηλικία (mean, SD)</b>            | 66,6 (9,4) |      | 66,5 (9,5) |      | 66,8 (9,1) |      | 0,824 |
| <b>Φύλο</b>                         |            |      |            |      |            |      |       |
| Άντρας                              | 147        | 75,0 | 100        | 75,2 | 47         | 74,6 | 0,930 |
| Γυναίκα                             | 49         | 25,0 | 33         | 24,8 | 16         | 25,4 |       |
| <b>ECOG Performance Status</b>      |            |      |            |      |            |      |       |
| 0                                   | 42         | 21,4 | 27         | 20,3 | 15         | 23,8 | 0,125 |
| 1                                   | 95         | 48,5 | 60         | 45,1 | 35         | 55,6 |       |
| 2                                   | 52         | 26,5 | 39         | 29,3 | 13         | 20,6 |       |
| 3                                   | 7          | 3,6  | 7          | 5,3  | 0          | 0,0  |       |
| <b>Στάδιο Νόσου</b>                 |            |      |            |      |            |      |       |
| III                                 | 31         | 15,9 | 16         | 12,0 | 15         | 23,8 | 0,109 |
| IVA                                 | 50         | 25,6 | 35         | 26,3 | 15         | 23,8 |       |
| IVB                                 | 68         | 34,9 | 51         | 38,3 | 18         | 28,6 |       |
| IVC                                 | 46         | 23,6 | 31         | 23,3 | 15         | 23,8 |       |
| <b>Ιστολογικός Τύπος</b>            |            |      |            |      |            |      |       |
| Πλακώδες Ca                         | 81         | 41,3 | 58         | 43,6 | 23         | 36,5 | 0,637 |
| Αδενο-Ca                            | 104        | 53,1 | 68         | 51,1 | 36         | 57,1 |       |
| Άλλο                                | 11         | 5,6  | 7          | 5,3  | 4          | 6,3  |       |
| <b>Εγκεφαλική Μετάσταση</b>         |            |      |            |      |            |      |       |
| Όχι                                 | 160        | 81,6 | 104        | 78,2 | 56         | 88,9 | 0,071 |
| Ναι                                 | 36         | 18,4 | 29         | 21,8 | 7          | 11,1 |       |
| <b>Ηπατική Μετάσταση</b>            |            |      |            |      |            |      |       |
| Όχι                                 | 161        | 82,1 | 112        | 84,2 | 49         | 77,8 | 0,272 |
| Ναι                                 | 35         | 17,9 | 21         | 15,8 | 14         | 22,2 |       |
| <b>Ανοσοθεραπευτικός Παράγοντας</b> |            |      |            |      |            |      |       |
| Pembrolizumab                       | 46         | 23,5 | 30         | 22,6 | 16         | 25,4 | 0,661 |
| Nivolumab                           | 150        | 76,5 | 103        | 77,4 | 47         | 74,6 |       |

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών συνολικά και ανάλογα με την εμφάνιση τοξικότητας



**Γράφημα 1.** Σύγκριση του διαστήματος ελεύθερου πρόοδου νόσου και της διάρκειας ανταπόκρισης ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν ή όχι τοξικότητα σχετιζόμενη με την ανοσοθεραπεία

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση τοξικότητας από την ανοσοθεραπεία φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερη αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς με προθεραπευμένο ΜΜΚΠ, ενώ το είδος και ο τύπος αυτής, η ανάγκη παύσης ή διακοπής της θεραπείας και η λήψη κορτικοστεροειδών δεν επιδρούν στην πρόγνωση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zimmermann et al. Immune checkpoint inhibitors in the management of lung cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018; 38:682-95
- Yan et al. Prognostic factors for checkpoint inhibitor based immunotherapy: an update with new evidence. Front Pharmacol. 2018; 9:1050
- Das et al. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer 2019; 7:306
- Skribek et al. Effect of corticosteroids on the outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors. Eur J Cancer 2021