

# Nežádoucí účinky kombinované imunoterapie u nádoru ledvin, plic a melanomu

Jindřich Kopecký, Ondřej Kubeček, Aneta Kyllarová, Peter Priester

Klinika onkologie a radioterapie, LF a FN Hradec Králové

Imunoterapie se za poslední dekádu etablovala do terapeutických algoritmů mnohých solidních nádorů, v čele s maligním melanomem, renálním karcinomem (RCC) a nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). V současné době je možné aplikovat imunoterapii jak v monoterapii, tak v kombinaci s dalším checkpoint inhibítor. Avšak v případě použití kombinace dvou checkpoint inhibitorů se dostává do popředí také otázka rizika vyššího výskytu nežádoucích účinků, především v podobě tzv. imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAE). S ohledem na neustále se rozšiřující indikace kombinované imunoterapie v léčbě solidních tumorů vyvstává otázka, zda se mezi sebou jednotlivé nádory liší v incidenci a závažnosti irAE, což je předmětem následujícího sdělení.

**Klíčová slova:** imunoterapie, maligní melanom, nádor ledviny, plicní tumor, nivolumab, ipilimumab, nežádoucí účinky.

## Adverse effects of combination immunotherapy in renal cancer, lung cancer, and melanoma

Over the last decade, immunotherapy has been implemented into therapeutic algorithms of various solid tumors including melanoma, renal cancer (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). Immunotherapy with checkpoint inhibitors can be administered as both monotherapy or in combination with another checkpoint inhibitor. However, the risk of immune-related adverse events (irAE) becomes relevant in combined immunotherapy. The growing number of tumors being treated with immunotherapy rises a question whether there are differences across various tumors in terms of irAR incidence and severity. The aim of this article is to address these issues.

**Key words:** immunotherapy, malignant melanoma, kidney cancer, lung cancer, nivolumab, ipilimumab, side effects.

## Úvod

Využití imunoterapie v léčbě nádorových nemocí je strategie, která je známá dlouhá léta. Již v minulosti byly pokusy využít či ovlivnit jednotlivé složky imunitního systému člověka tak, aby docházelo k eliminaci nádorových buněk (1, 2). Avšak teprve s objevením a pochopením funkce imunoregulačních pochodů T-lymfocytů v podobě regulačních receptorů a jejich ligandů (cytotoxický T-lymfocytový antigen 4 – CTLA-4, programovaný buněčný smrt 1, 2 – PD-1, 2 a programovaný smrt-ligand 1 – PD-L1) došlo k dalšímu rozvoji imunoterapie (3, 4).

V letošním roce „slavíme“ desetileté výročí, kdy byla zavedena do běžného léčebného

algoritmu moderní imunoterapie pomocí tzv. checkpoint inhibitorů. Vlajkovou lodí pro použití checkpoint inhibitorů byl maligní melanom (5–7), následován renálním karcinomem (RCC) (8) a nemalobuněčným plicním karcinomem (NSCLC) (9, 10). První checkpoint inhibitor, ipilimumab (anti-CTLA-4 protilátka), byl postupně nahrazen protilátkami cílícími na PD-1 a PD-L1 receptory. Přesto si však anti-CTLA-4 inhibitor našel své nové místo v kombinaci s anti-PD-1 terapií. V současné době můžeme považovat kombinovanou imunoterapii ve složení nivolumab a ipilimumab za součást standardního léčebného algoritmu pro maligní melanom (11), RCC (12) a NSCLC (13).

Je nutné si uvědomit, že stejně jako mince má dvě strany, tak i léčba checkpoint inhibitory má svá pozitiva a negativa. Terapie checkpoint inhibitory totiž vede nejen ke snížení rizika úmrtí či recidivy onemocnění, ale je také spojena s výskytem nežádoucích účinků, jejichž mechanismus a projevy jsou odlišné od nežádoucích účinků provázející konvenční onkologickou léčbu. Souhrnně bývají označovány jako imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE) a přestože checkpoint inhibitory používáme již deset let, zůstává spousta otázek, na které nemáme jednoznačné odpovědi. Jednou z nich je, zda projevy, incidence a závažnost irAE je stejná u různých solidních tumorů.

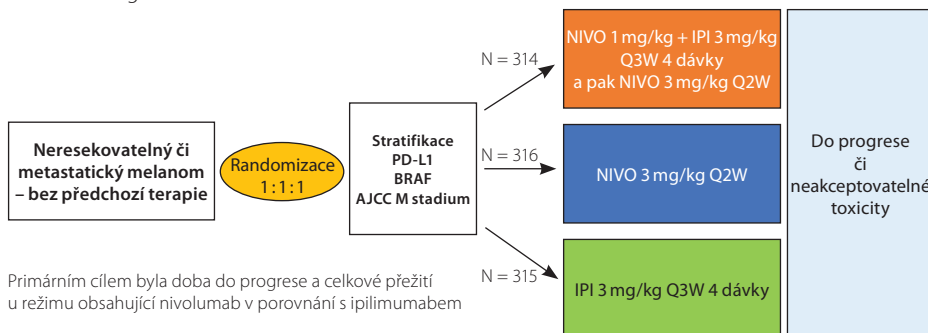
Cílem následujícího článku je podat přehled nežádoucích účinků při použití kombinované imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem u maligního melanomu (11), RCC (12) a NSCLC (prozatím nemá registraci v Evropě) (13). Pro potřeby porovnání irAE u jednotlivých nádorů byla zvolena kombinovaná imunoterapie tak, aby byl eliminován možný vliv předchozí léčby, jako například použití nivolumabu po selhání chemoterapie či cílené léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI). Následující článek nemá ambice určit, zda je kombinovaná imunoterapie tou nejlepší léčebnou strategií. Stejně tak není cílem srovnávat kombinovanou imunoterapii s monoterapií. Toto srovnání nám koneckonců poskytují výsledky klinické studie fáze III (CheckMate 067), ve které byla kombinovaná imunoterapie maligního melanomu anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátkami spojena s vyšší toxicitou než monoterapie (14). Naopak naším cílem je podat ucelené informace o společných a odlišných rizicích spojených s kombinovanou léčbou.

### Mechanismus vzniku nežádoucích účinků při použití checkpoint inhibitorů (ipilimumabu a nivolumabu)

Dříve než přistoupíme k analýze jednotlivých klinických studií, je nutné objasnit základní mechanismus účinku kontrolních bodů v průběhu imunitní reakce. CTLA-4 je inhibiční molekula přítomná na T-lymfocytech, která je homologní s receptorem CD28. Interakce mezi CD28 na T-lymfocytech a B7 receptorem (CD80 nebo CD86) na antigen prezentujících buňkách (APC) poskytuje druhý, tzv. kostimulační signál, který je nezbytný pro transformaci a diferenciaci T-lymfocytu z naivního na aktivovaný. CTLA-4 má ve srovnání s CD28 vyšší afinitu k receptoru B7 a po navázání vede k přerušení kostimulačního signálu, a tedy i ukončení aktivace T-lymfocytu. Pokud dojde k zablokování interakce mezi receptorem CTLA-4 (např. vazbou protilátky proti receptoru CTLA-4, ipilimumabu), dojde k neomezené aktivaci T-lymfocytů. K této interakci dochází mimo nádorovou tkáň v průběhu iniciace imunitní reakce, a to především v lymfatických uzlinách (15).

PD-1 receptor je exprimován na povrchu aktivovaných cytotoxických (CD8<sup>+</sup>)

Obr. 1. Design studie CheckMate 067



T-lymfocytů. V důsledku interakce PD-1 receptoru s jeho ligandy, PD-L1 a PD-L2 dochází ke spuštění vrozeného mechanismu, jehož cílem je snížení rizika vzniku autoimunitní reakce a rozvoj imunitní tolerance. Ligandy PD-L1 a 2 jsou nerovnoměrně zastoupeny v různých tkáních organismu. Ligand PD-L1 je zastoupen hojněji a vyskytuje se především na povrchu lymfoidních, epitelových a endotelových buněk a na povrchu fibroblastů. PD-L2 je exprimován především na povrchu dendritických buněk, plicních epitelových buněk a makrofágů. Pokud zabráníme interakci receptoru PD-1 s jeho ligandy, buď pomocí protilátek proti receptoru (anti-PD-1) nebo jeho ligandu (anti-PD-L1), docílíme obnovení, či přetrvávání protinádorové imunitní odpovědi. K aktivitě anti-PD-1 dochází především v nádorové tkáni v průběhu efektorové fáze imunitní reakce. Dále existují práce poukazující na klíčovou roli interakce PD-1 s PD-L1 pro udržení aktivity T-regulačních lymfocytů (16).

V případě anti-CTLA-4 dochází k ovlivnění imunitní reakce v její počáteční fázi, kdy může dojít k aktivaci širokého spektra T-lymfocytů. To může být podkladem pro řadu autoimunitně podmíněných nežádoucích účinků. Naopak u anti-PD-1 protilátek dochází k interakci v pozdní fázi imunitní reakce, kdy již nedochází k aktivaci dalších T-lymfocytů, ale pouze udržení činnosti již aktivních T-lymfocytů (15, 17).

### Parametry jednotlivých studií, o kterých bude hovořeno

Ve všech třech případech se jedná o klinické studie fáze 3, ve kterých došlo ke statisticky významnému zlepšení sledovaných parametrů při použití kombinované terapie nivolumabu s ipilimumabem oproti srovnávanému rameni.

V případě maligního melanomu (CheckMate 067) byli pacienti randomizováni do ramene s ipilimumabem, nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem (Obrázek 1). Je nutné připomenout, že studie nebyla designována k tomu, aby bylo možné porovnat také rameno nivolumabu s kombinovaným ramenem. V současné době publikovaná pětiletá data hovoří ve prospěch kombinované terapie oproti ipilimumabu a numericky jsou výsledky kombinované terapie lepší také ve srovnání s nivolumabem v monoterapii (11). Při minimální době sledování 60 měsíců byl medián celkového přežití (OS) více než 60 měsíců (při dané době sledování nebyl dosažen) v rameni s kombinací nivolumabu a ipilimumabu, 36,9 měsíce v rameni s nivolumabem a 19,9 měsíce v rameni s ipilimumabem. Celkové pětileté přežití bylo 52 % v rameni s kombinovanou imunoterapií, 44 % v rameni s nivolumabem a 26 % v rameni s ipilimumabem.

Klinická studie pro generalizovaný světlobuněčný renální karcinom (mRCC) (CheckMate 214) srovnávala účinnost kombinované imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem oproti sunitinibu (Obrázek 2) (12). Výsledky první linie léčby mRCC byly závislé na prognostické skupině. U středního a vysokého rizika nebyl medián OS pro kombinaci nivolumabu s ipilimumabem dosažen. Pro sunitinib činil medián OS 26 měsíců. S imunoterapií bylo dosahováno takřka dvojnásobného počtu objektivních odpovědí (ORR). Naopak u dobré prognostické skupiny bylo dosahováno dvojnásobného počtu ORR v rameni se sunitinibem, což se rovněž odrazilo ve statisticky a klinicky významném zlepšení přežití bez progresu (PFS) (18).

V klinické studii pro NSCLC byli pacienti randomizováni do třech studijních ramen –

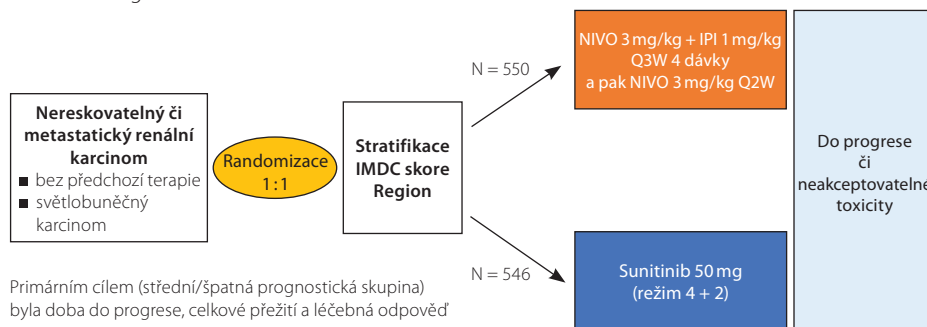
kombinovaná imunoterapie nivolumabu s ipilimumabem, kombinace nivolumabu s chemoterapií či samotná chemoterapie (13). Ohled byl brán také na expresi PD-L1 (Obrázek 3). U pacientů s hladinou exprese PD-L1  $\geq 1\%$  byl medián OS 17,1 měsíce v rámci s kombinovanou imunoterapií a 14,9 měsíce s chemoterapií, s dvoutletým přežitím 40,0%, respektive 32,8%.

### Profil nežádoucích účinků monoterapie

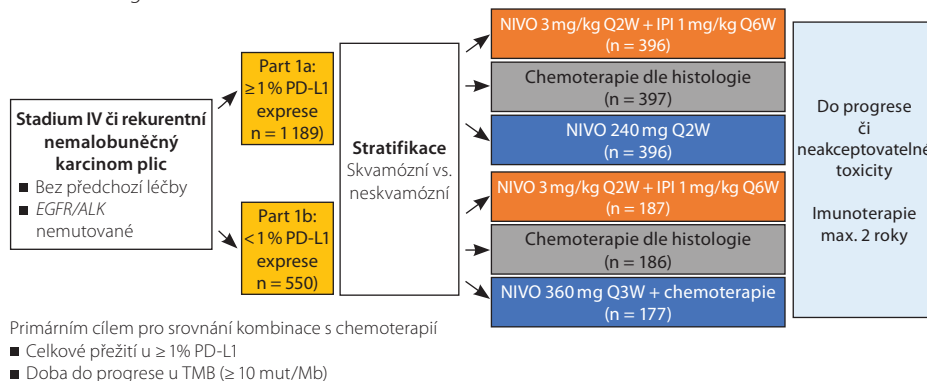
Jelikož při kombinované terapii se podávají léky, které mají svá specifika a lze tedy předpokládat, že v případě společného podání může dojít i k součtu těchto účinků, předkládáme stručný souhrn hlavních poznatků o irAE získaných ze studií, kde byly tyto preparáty použity v monoterapii. Profil nežádoucích účinků spojených s léčbou checkpoint inhibitory úzce souvisí s mechanismem jejich účinku, který byl ve stručnosti popsán výše. Tyto nežádoucí účinky bývají též označovány jako imunitně podmíněné (irAE). S ohledem na mechanismus vzniku je s nimi nutné počítat vždy bez ohledu na to, zda se jedná o léčbu maligního melanomu, RCC či NSCLC. Spektrum irAE se liší v závislosti na konkrétním checkpoint inhibitoru a výskyt je vždy vyšší v případě kombinované imunoterapie.

Z dosavadních výsledků se ukazuje, že v případě ipilimumabu je toxicita přímo úměrná dávce podávaného léku (19). Charakteristická je pro ipilimumab také doba nástupu a kulminace nežádoucích účinků. Nejčastěji k projevům toxicity dochází v období podání třetí a čtvrté dávky ipilimumabu (20). Mezi nejčastěji postižené orgánové systavy patří kůže (pruritus, rash) a trávicí trakt (například průjemovitá onemocnění a kolitidy). Méně často dochází k postižení jater (elevace jaterních enzymů, autoimunitní hepatitida), endokrinních žláz (hypothyroidismus, hypofyzitida a hypokortikalismus), které může vést ke snížení produkce příslušných hormonů, a nervový systém (motorická neuropatie s nebo bez současné senzorycké neuropatie). Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky ipilimumabu patří autoimunitní kolitida, která může vést až k perforační náhlé příhodě břišní a smrti pacienta.

**Obr. 2.** Design studie Check Mate 214



**Obr. 3.** Design studie CheckMate 227



I když spektrum nežádoucích účinků spojených s léčbou anti-PD-1 protilátkami je obdobné jako při anti-CTLA-4 terapii, je zde odlišné jejich zastoupení. Mezi nejčastější irAE zde patří únava, kožní vyrážka, nevolnost a snížená chuť k jídlu. Závažnou komplikací této skupiny látek je léčbou indukovaná pneumonitida. Na rozdíl od ipilimumabu nebyla pozorována závislost mezi dávkou nivolumabu a incidencí nebo závažností nežádoucích účinků (21).

Pokud byly v metaanalýzách srovnávány checkpoint inhibitory mezi sebou, pak výskyt irAE stupně 3 byly častější u CTLA-4 ve srovnání s PD-1 (31% oproti 10%). Dále se z těchto metaanalýz ukazuje, že kolitida jakéhokoli stupně, hypofyzitida a vyrážka jsou častěji spojené s léčbou anti-CTLA-4, zatímco pneumonitida, hypotyreóza, artralgie a vitiligo jsou spíše doménou anti-PD-1 monoklonálních protilátek (22).

### Profil nežádoucích účinků v souvislosti v závislosti na primárním tumoru

Vzhledem k tomu, že kombinovaná imunoterapie je ve srovnání s monoterapií relativně mladším terapeutickým přístupem, máme pro hodnocení odlišnosti profilu toxicity mezi jednotlivými nádory k dispozici méně

klinických dat. V tabulce 1 jsou zobrazeny základní údaje týkající se výskytu nežádoucích účinků v rámci jednotlivých klinických studií. Interpretace těchto dat je obtížná nejen s ohledem na odlišné dávkování jednotlivých léků (o čemž bude pojednáno dále), ale i tím, že v rámci jednotlivých výsledků studií jsou prezentovány výsledky, které se vyskytly u určitého procenta studijní populace (nejčastěji u 5 či 15%). Dalším faktorem, který ztěžuje samotnou interpretaci incidence irAE, je i fakt, že v závěrečných pracích jsou reportovány irAE bez rozdílu toho, zda se objevily v průběhu indukční fáze kombinované terapie, nebo až v průběhu udržovací fáze, kde byl podáván již samotný nivolumab.

V současnosti máme pouze data pro srovnání toxicity imunoterapie v rámci léčby různých primárních tumorů, pouze pokud byly použity samotně. Mezi jednu z nejrozsáhlejších prací, kde byla hodnocena souvislost mezi primárním tumorem a výskytem toxicity, patří práce autorů Khoja a spol. (22). Při interpretaci této analýzy je však nutné mít na paměti, že se jedná o retrospektivní data. Navíc jde o léčbu, která je u různých nádorů indikována v odlišných sekvencích. A je tedy samo o sobě otázkou, zda je možné srovnávat, jak se lidově říká, jablka s hruškami, byť se v obou

Tab. 1. Srovnání jednotlivých klinických studií, NR – nehlášeno

	CheckMate 227 (N = 576) (13) NSCLC		CheckMate 214 (N = 547) (12) mRCC		CheckMate 067 (N = 313) (11) Melanom		CheckMate 511 <sup>†</sup> (N = 180) (25) Melanom		CheckMate 511 <sup>‡</sup> (N = 178) (25) Melanom	
	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4	Jakýkoliv stupeň	Stupeň 3 a 4
Nežádoucí účinek spojený s léčbou	442 (76,7)	189 (32,8)	513 (94)	250 (46)	300 (96)	186 (59)	154 (85,6)	60 (33,3)	167 (93,8)	86 (48,3)
Nežádoucí účinky s léčbou vedoucí k ukončení terapie	104 (18,1)	71 (12,3)	119 (22)	NR	130 (42)	96 (31)	43 (23,9)	30 (16,7)	59 (33,1)	49 (27,5)
Úmrtí spojené s léčbou	8 (1,4) <sup>a</sup>		8 (1,4) <sup>b</sup>			2 (1) <sup>c</sup>	1 (0,3) <sup>d</sup>			0
Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou	141 (24,5)	106 (18,4)	NR	NR	NR	NR	86 (47,8)	61 (33,9)	113 (63,5)	85 (47,8)
<b>Orgánové toxicity</b>										
Kožní	196 (34,0)	24 (4,2)	273 (49,9)	21 (3,8)	194 (62)	20 (6)	79 (43,9)	5 (2,8)	94 (52,8)	1 (0,6)
Endokrinní	137 (23,8)	24 (4,2)	180 (32,9)	38 (6,9)	107 (34)	20 (6)	50 (27,8)	5 (2,8)	85 (47,8)	13 (7,3)
Gastrointestinální	105 (18,2)	14 (2,4)	162 (29,6)	27 (4,9)	150 (48)	48 (15)	52 (28,9)	11 (6,1)	57 (32,0)	19 (10,7)
Jaterní	91 (15,8)	47 (8,2)	103 (18,8)	47 (8,6)	103 (33)	62 (20)	29 (16,1)	13 (7,2)	60 (33,7)	29 (16,3)
Plicní	48 (8,3)	19 (3,3)	34 (6,2)	6 (1,1)	25 (8)	3 (1)	10 (5,6)	4 (2,2)	5 (2,8)	1 (0,6)
Ledvinné	25 (4,3)	4 (0,7)	55 (10,1)	7 (1,3)	22 (7)	6 (2)	6 (3,3)	2 (1,1)	10 (5,6)	2 (1,1)
Hypersenzitivní/infuzní reakce	23 (4,0)	0	NR	NR	14 (4)	0	9 (5)		4 (2,2)	
<b>Vybrané nežádoucí účinky<sup>x</sup></b>										
Průjem	98 (17,0)	10 (1,7)	154 (28,2)	21 (3,8)	142 (45)	30 (10)	47 (26,1)	5 (2,8)	55 (30,9)	11 (6,2)
Vyrážka (Rash)	98 (17,0)	9 (1,6)	124 (22,7)	9 (1,6)	93 (30)	10 (3)	31 (17,2)	0	47 (26,4)	0,6
Únava	83 (14,4)	10 (1,7)	207 (37,8)	24 (4,4)	120 (38)	13 (4)	44 (24,4)	1 (0,6)	39 (21,9)	1 (0,6)
Nevolnost	57 (9,9)	3 (0,5)	110 (20,1)	8 (1,5)	88 (28)	7 (2)	32 (12,2)	0	33 (18,5)	5 (2,8)
Anémie	22 (3,8)	8 (1,4)	36 (6,6)	2 (0,4)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Neutropenie	1 (0,2)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zvracení	NR	NR	60 (11,0)	4 (0,7)	48 (15)	7 (2)	9 (5,0)	1 (0,6)	22 (12,4)	3 (1,7)
Kolitida	NR	NR	18 (3,3)	11 (2,0)	41 (13)	26 (8)	7 (3,9)	4 (2,2)	9 (5,1)	8 (4,5)
Atrajie	NR	NR	NR	NR	43 (14)	2 (1)	NR	NR	NR	NR
Myalgie	NR	NR	NR	NR	18 (6)	1 (<1)	NR	NR	NR	NR
Elevace ALT	NR	NR	61 (11,2)	28 (5,1)	61 (19)	27 (9)	16 (8,9)	3 (1,7)	32 (18,0)	8 (4,5)
Elevace AST	NR	NR	59 (10,8)	20 (3,7)	52 (17)	19 (6)	14 (7,8)	1 (0,6)	27 (15,2)	5 (2,8)
Hypothyreóza	NR	NR	89 (16,3)	2 (<1)	54 (17)	1 (<1)	25 (13,9)	0	36 (20,2)	0
Hyperthyreóza	NR	NR	59 (10,8)	2 (<1)	35 (11)	3 (1)	19 (10,6)	0	31 (17,4)	3 (1,7)
Hypofyzitida	NR	NR	22 (4,0)	15 (2,7)	25 (8)	5 (2)	12 (6,7)	3 (1,7)	15 (8,4)	6 (3,4)
Nechutenství	76 (13,2)	4 (0,7)	76 (13,9)	7 (1,3)	60 (19)	4 (1)	19 (10,6)	0	19 (10,7)	3 (1,7)
Pneumonitida	NR	NR	32 (5,9)	6 (1,1)	23 (7)	3 (1)	NR	NR	NR	NR
Pruritus	NR	NR	160 (29,3)	3 (0,5)	112 (36)	6 (2)	43 (23,9)	1 (0,6)	47 (26,4)	0
Diabetes mellitus	NR	NR	6 (1,1)	2 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Elevace lipázy	NR	NR	92 (16,8)	57 (10,4)	45 (14)	34 (11)	NR	NR	NR	NR

<sup>a</sup> pneumonitis u 4 pacientů, šok, myokarditida, akutní tubulární nekróza, srdeční tamponáda (vždy u jednoho pacienta)

<sup>b</sup> vždy jeden pacient: pneumonitida, pneumonie, aplastická anémie, imunitně podmíněná bronchitida, krvácení ze spodního trávicího traktu, syndrom hemofagocytózy, náhlá smrt, selhání jater, zápal plic

<sup>c</sup> kardiomyopatie a nekróza jater

<sup>d</sup> habdomyolýza

<sup>x</sup> pro studie CheckMate 227 a 214 hlášeno u více než 15 % pacientů, pro studii CheckMate 067 hlášeno u více než 5 %, pro studii CheckMate 511 hlášeno u více než 10 %

<sup>y</sup> nivolumab 3 mg/kg ipilimumab 1 mg/kg

<sup>z</sup> nivolumab 1 mg/kg ipilimumab 3 mg/kg



případech jedná o ovoce. Z čistě edukativního hlediska jsem toho názoru, že ano. Tyto informace jsou cenné především pro lékaře, kteří nejsou zaměřeni pouze na léčbu jedné diagnózy, ale přicházejí v rámci imunoterapie do kontaktu s různorodými solidními tumory.

Pokud se podíváme na výše zmiňovanou analýzu Khoja a spol., je nutné zdůraznit, že předmětem hodnocení byl nivolumab a ipilimumab v monoterapii. Analyzována byla data z klinických studií pro léčbu maligního melanomu, RCC a NSCLC. Do konečné analýzy bylo ze 48 studií zahrnuto 6938 pacientů. Při srovnání nežádoucích účinků, u již zmíněných tří nejčastějších nádorů léčených anti-PD-1 protilátkami se ukázalo, že pacienti s maligním melanomem měli vyšší výskyt gastrointestinální a kožní toxicity, a naopak nižší výskyt pneumonitidy ve srovnání s RCC a NSCLC (22). Tyto rozdíly je pravděpodobně možné vysvětlit zkříženou reaktivitou mezi antigeny produkovanými ve zvýšené míře nádorem, které se současně vyskytují ve zdravých tkáních (23). Uvedený mechanismus lze velmi dobře demonstrovat na případu maligního melanomu, u něhož je imunoterapie provázána vyšším výskytem vitiliga než v případě ostatních tumorů (24).

## Vliv nežádoucích účinků na léčebné výsledky pro jednotlivé tumory

Otázka nežádoucích účinků a jejich vlivu na léčebné výsledky je ze zásady retrospektivní informace, která je spojena s prognostickým významem. Avšak vyskytne-li se, může se stát prediktivním faktorem pro léčebnou odpověď daného pacienta. Jedná se o informaci, která může v průběhu terapie napomoci v rozhodování o směřování další léčby. Pokud např. u konkrétního pacienta dojde ke vzniku irAE spojené s dobrou léčebnou odpovědí, lze u tohoto pacienta očekávat benefit z imunoterapie i při jejím ukončení a nevystavovat pacienta zbytečně riziku progresse toxicity.

V současné době pokračuje snaha o nalezení biomarkerů, které by byly schopny predikovat rozvoj nežádoucích účinků (26). Tato snaha je však prozatím neúspěšná a doposud nemáme k dispozici jediný biomarker, který by dokázal spolehlivě predikovat rozvoj irAE. Tím spíše postrádáme faktor, který by měl

potenciál predikovat toxicitu v určité podskupině, jako jsou například pacienti léčení kombinovanou imunoterapií či pacienti s určitým druhem nádoru.

Na druhou stranu máme zprávy o tom, že výskyt určitého nežádoucího účinku může mít u jednotlivých nádorů vliv na další vývoj onemocnění. U maligního melanomu je obecně přijímáno, že výskyt irAE, především pak vitiliga a endokrinopatie, je spojen s lepšími léčebnými výsledky, a to jak při léčbě ipilimumabem, tak nivolumabem (27–29). U NSCLC je nejvíce informací týkajících se asociace mezi irAE a účinností léčby pro nivolumab. V rámci multivariantních analýz byl výskyt irAE signifikantním prediktivním faktorem pro PFS a OS (30). Rovněž v případě RCC byl v rámci multivariantní analýzy vyhodnocen výskyt irAE jako nezávislý faktor pro PFS (31).

Ukazuje se, že některé nežádoucí účinky jsou spojeny s lepší léčebnou odpovědí, zatímco jiné nikoli. V případě nivolumabu je například výskyt kožních, gastrointestinálních a endokrinních nežádoucích účinků spojen s lepší léčebnou odpovědí. Naopak výskyt jaterní, plicní a ledvinové toxicity je spojen s horším průběhem terapie. V případě kombinované imunoterapie byla lepší léčebná odpověď pozorována, pokud se v průběhu léčby vyskytly kožní a gastrointestinální nežádoucí účinky, ne však při endokrinní, jaterní, plicní a renální toxicitě (32).

Vzhledem k tomu, že toto téma není hlavním předmětem sdělení, odkazujeme na tomto místě na souhrnný přehled českých autorů diskutující tuto problematiku podrobněji (33).

## Odlíšné dávkovací schéma jako důvod odlišné toxicity?

Při hodnocení jednotlivých klinických studií, je nutné si uvědomit, jakým způsobem byly jednotlivé léky dávkovány. V současné době existují v podstatě dvě základní schémata: ipilimumab 3 mg/kg v kombinaci s nivolumabem 1 mg/kg anebo v obráceném poměru, tzn. nivolumabem 3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg.

Zatímco pro anti-PD-1 nemáme jednoznačná data pro souvislost mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků, v případě ipilimumabu je doložena nejen vyšší účinnost vyššího dávkování, ale zároveň i vyšší riziko rozvoje nežádoucích účinků (34, 35).

Donedávna tedy zůstávala otázka, zda právě odlišná dávka ipilimumabu je tím, co rozhoduje o výskytu nežádoucích účinků. Současně však nebylo jasné, zda toto dávkování neovlivní i účinnost kombinované terapie. Odpověď na tyto otázky se snažila najít klinická studie CheckMate 511 u pacientů s maligním melanomem, kde byla primárně hodnocena toxicita dvou odlišných dávkovacích režimů (25). Při dvanáctiměsíčním sledování se ukazuje, že výskyt nežádoucích účinků stupně 3 až 5 souvisejících s léčbou byl statisticky významně vyšší při použití dávky ipilimumabu 3 mg/kg (48 % vs. 34 %;  $p = 0,006$ ). Účinnost však byla zachována bez rozdílu na dávkovacím schéma. Míra objektivní odpovědi a kompletní odpovědi byla 45,6 % a 15 % ve skupině s dávkou ipilimumabu 1 mg/kg a 50,6 % a 13,5 % při dávkování ipilimumabu 3 mg/kg. Medián PFS byl 9,9 měsíce ve skupině s režimem nivolumab 3 mg/kg a ipilimumab 1 mg/kg a 8,9 měsíce pro režim nivolumab 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg. Medián OS nebyl dosud dosažen ani v jedné skupině.

Na základě dostupných dat je tedy možné konstatovat, že rozdíly v incidenci nežádoucích účinků kombinované imunoterapie u jednotlivých tumorů lze z větší části vysvětlit rozdíly v dávkování. Toto je dobře viditelné při nepřímém srovnání jednotlivých toxicit u maligního melanomu, kde dosud standardním dávkovacím schématem je právě režim nivolumab 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg. U tohoto dávkování můžeme vidět vyšší míru nežádoucích účinků ze skupiny kožní, jaterní a gastrointestinální toxicity (Tabulka 1) než v případě použití imunoterapie pro RCC a NSCLC. Pokud ale použijeme identický režim (nivolumab 3 mg/kg ipilimumab 1 mg/kg) i pro léčbu maligního melanomu stejně jako ve studii CheckMate 511, je incidence základních orgánových toxicit totožná (Tabulka 1).

Je tedy otázkou, zda s ohledem na dosavadní výsledky nedojde v krátké budoucnosti k přehodnocení dávkovacího režimu také u maligního melanomu. V současné době toto v ČR s ohledem na úhradovou vyhlášku není možné.

## Závěr

Kombinovaná imunoterapie je spojena s vyšší incidencí irAE v porovnání s monoterapií.

Ukazuje se však, že pokud nepřímo srovnáme výskyt jednotlivých nežádoucích účinků kombinované imunoterapie při stejném dávkovacím režimu, pak spektrum a incidence jednotlivých

orgánových toxicit je konstantní bez ohledu na typ nádoru. Naopak se ukazuje, že míra nežádoucích účinků roste s dávkou ipilimumabu. Je však nutné zmínit, že přístup k řešení těchto

nežádoucích účinků je identický bez ohledu na primární tumor či zvolený checkpoint inhibitor a každý lékař indikující imunoterapii by měl být s těmito postupy obeznámen.

## LITERATURA

1. Elkind E, Alcantar-Orozco EM, Dovedi SJ, et al. T regulatory cells in cancer: recent advances and therapeutic potential. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(11):1573-1586.
2. Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, et al. Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer.* 2008;95(4):463-469.
3. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541-547.
4. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
6. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-2532.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-723.
8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-1813.
9. 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.
10. 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.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(16):1535-1546.
12. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1370-1385.
13. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(21):2020-2031.
14. Larkin J, Hodi FS, and Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1270-1271.
15. Peggs KS, Quezada SA, Korman AJ, and Allison JP. Principles and use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2006;18(2):206-213.
16. Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J Exp Med.* 2009;206(13):3015-3029.
17. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013;2(5):662-673.
18. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290.
19. Ascierto P, Del Vecchio M, and Robert C. Overall survival (OS) and safety results from a phase 3 trial of ipilimumab (IPI) at 3 mg/kg vs 10 mg/kg in patients with metastatic melanoma. In European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress. 2016:Copenhagen, Denmark.
20. Weber JS, Kahler KC, and Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2691-2697.
21. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443-2454.
22. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2377-2385.
23. Berner F, Bomze D, Diem S, et al. Association of Checkpoint Inhibitor-Induced Toxic Effects With Shared Cancer and Tissue Antigens in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1043-1047.
24. Willemsen M, Melief CJM, Bekkenk MW, and Luiten RM. Targeting the PD-1/PD-L1 Axis in Human Vitiligo. *Front Immunol.* 2020;11:579022.
25. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):867-875.
26. Hommes JW, Verheijden RJ, Suijkerbuijk KPM, Hamann D. Biomarkers of Checkpoint Inhibitor Induced Immune-Related Adverse Events-A Comprehensive Review. *Front Oncol.* 2020;10:585311.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Xing P, Zhang F, Wang G, et al. Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumours treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):341.
33. Fiala O, Sorejs O, Sustr J, et al. Immune-related Adverse Effects and Outcome of Patients With Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Anticancer Res* 2020;40(3):1219-1227.
34. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):611-622.
35. Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer.* 2016;4:72-72.