



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Toxicidades asociadas a inmunoterapia: Análisis retrospectivo del Hospital Universitario de San Juan de Alicante

Alumno: Carolina Contero Gil

Tutor: Juan Jorge Peris Garcia

CURSO: Máster Universitario en Investigación en Medicina Clínica 2019/2020

Tabla de contenido

0. Resumen.....	2
1. Introducción	3
2. Objetivos	4
2.1. General:.....	4
2.2. Específicos:	4
3. Material y métodos del artículo	5
3.1. Diseño y población de estudio	5
3.2. Variables de estudio.....	5
3.3. Procedimientos y aspectos éticos	6
4. Plan de análisis y aspectos estadísticos	6
5. Resultados	8
5.1 Características basales de los pacientes	8
5.2. Distribución de EAE- IR.....	10
5.3. Características según fármaco empleado.	11
5.4. Respuestas al tratamiento.	12
7. Conclusiones.....	13
6. Bibliografía	14

0. Resumen

Introducción: Los anticuerpos inmunorreguladores, dirigidos contra los receptores inhibitorios de células T como la proteína de muerte celular- 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1) son los más desarrollados clínicamente en la inmunoterapia pero producen eventos adversos inmunorelacionados (EAE- ir). El objetivo de este estudio es analizar e identificar la incidencia y gravedad de estos eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario.

Material y Métodos: Análisis retrospectivo de una base de pacientes diagnosticados de cáncer tratados con inmunoterapia. Los pacientes se han agrupado según el tipo de evento adverso y la gravedad presentada Se ha analizado el tipo toxicidad presentada, el tiempo de aparición de la misma tras el inicio del tratamiento, así como otras variables como supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)

Resultados: Se han analizado 90 pacientes, de los cuales 58 (64,4%) presentaban cualquier grado de EAE-ir y 15 (16,7%) pacientes presentaban un grado ≥ 3 . La inmunoterapia con anti PD-1/L1 empleada fue Nivolumab en 39 pacientes (43,3%), pembrolizumab en 29 (32,2%), Atezolizumab en 19 (21,1%) y Durvalumab en sólo 3 casos. La fatiga fue el EAE-ir más frecuente afectando a 29 (32,2%) de los pacientes, después los síntomas digestivos (23,3%) y afectación endocrina (18,9%). El tiempo de aparición de estos EAE-ir en cualquier grado fue menos de tres meses en el 56 % de pacientes. Salvo el desarrollo de cualquier EAE-IR fue asociado a una mejoría de SG de 9 meses versus 3 meses (hazard ratio[HR], 0.43; $p=0.007$) respecto al grupo que no presentó EAE-ir, no se han encontrado diferencias significativas respecto SLP ni SG en pacientes con grado ≥ 3 .

Conclusión: Pacientes con cualquier EAE-ir presentaron mejor SG respecto al grupo de pacientes que no presentaron EAE-ir.



1. Introducción

Actualmente hay múltiples tratamientos de inmunoterapia siendo unos de los más importantes los anticuerpos monoclonales inmunomoduladores que actúan en el sistema inmune produciendo la inhibición o estimulación de puntos de control, logrando mejorar sustancialmente el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada¹.

Uno de los puntos de control inhibidores más importantes, es el receptor 1 de proteína programada de muerte celular (PD-1) y su ligando 1 (PD-L1). PD-1 es una proteína de membrana (pertenece a la familia B7), presente en las células presentadoras de antígeno bloquea la estimulación del linfocito T, por consiguiente frenando su actividad citotóxica produciendo una inhibición del punto de control cuando se une a sus ligandos PD-L1/L2, y por tanto generando una señal de tolerancia. Múltiples anticuerpos contra PD-1 y PD-L1 han sido desarrollados contra diversos cánceres; como Nivolumab, Pembrolizumab (ambos contra PD-1) y Atezolizumab junto a Durvalumab (contra PD-L1)^{2,3}.

De forma secundaria, los inhibidores de punto de control pueden alterar la tolerancia inmunológica provocando de forma secundaria ocasionalmente efectos tóxicos inmunorelacionados (EAE-ir). Estos eventos adversos frecuentemente suelen ser leves, reversibles y suelen afectar a diversos órganos como la piel, tracto digestivo, hígado, pulmón o sistema endocrino. Su manejo se basa en experiencia clínica y en guías de tratamientos. No se conoce completamente la diversidad total de efectos secundarios ni el tiempo de aparición de estos efectos ya que pueden aparecer hasta diversas semanas después de la suspensión del tratamiento. Estos efectos pueden llegar a suponer el fin del tratamiento con estos fármacos y por tanto del beneficio clínico del paciente ya que pueden, aunque de forma rara, provocar toxicidades fatales, y grandes comorbilidades, además existen dudas en su aparición de como condicionan el beneficio del paciente ⁴.

Los datos sobre la asociación entre incidencia de EAE-IR y la eficacia antitumor de la inmunoterapia son controvertidos. En algunos estudios recientes ^{5,6} se ha observado una correlación entre la incidencia de EAE-IR con la mejora de tasas de respuestas al tratamiento y de supervivencia, pero otros estudios similares no han podido demostrar estas asociaciones ^{7,8}. Nuestra intención es realizar un estudio retrospectivo para analizar e identificar la incidencia y gravedad de estos eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario y analizar la posible relación entre EAE-ir y eficacia.

2.Objetivos

2.1. General:

- Determinar la frecuencia y gravedad de los efectos tóxicos inmunorelacionados.

2.2. Específicos:

- Determinar la actitud clínica ante la aparición de estos eventos adversos tóxicos.
- Determinar el tiempo de aparición de estos efectos adversos tóxicos según el fármaco empleado.
- Correlacionar la posible relación entre toxicidad y respuesta al tratamiento.

3. Material y métodos del artículo

3.1. Diseño y población de estudio

Para la realización de este estudio se realizó un diseño retrospectivo, mediante el análisis del registro de pacientes diagnosticados de cualquier tipo de cáncer del servicio de Oncología Médica del Hospital San Juan de Alicante en tratamiento con inmunoterapia, que estaban en curso del tratamiento en el periodo comprendido de junio de 2016 hasta junio de 2017.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer que han recibido inmunoterapia de forma solitaria o en combinación con quimioterapia.

Criterios de exclusión: aquellos pacientes que no cumplan los criterios de inclusión

3.2. Variables de estudio

Las variables de resultado elegidas para este estudio fueron las siguientes:

- Variables de resultado:

-Tiempo de aparición de efectos adversos, tiempo de inicio del tratamiento desde diagnóstico del cáncer, tiempo de aparición de progresión de enfermedad y/o exitus desde inicio de tratamiento.

- Variable explicativa principal:

- Eventos adversos inmunorelacionados: Numero de pacientes que presentan efectos tóxicos inmunorelacionados. Se registró el tipo de efecto producido, grado de gravedad de los mismos, el tipo de fármaco empleado, tiempo de aparición (menos de tres meses, de tres a seis meses, más de seis meses), actitud a tomar ante aparición de efectos adversos (suspensión de inmunoterapia, suspensión parcial o continuar con tratamiento), tipo de respuesta al tratamiento según criterios RECIST1.1⁹: progresión de enfermedad (PE), estabilización de enfermedad (EE), respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC).

- Variable explicativa secundaria:
 - Variables demográficas: edad, sexo y tipo de cáncer.
 - Inmunoterapia empleada: Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab y Durvalumab.
 - Tipo de tumor por el que se empleó la inmunoterapia: Pulmonar, Melanoma, Renal, Laringe u otros.
 - Exitus tras tratamiento con inmunoterapia.

3.3. Procedimientos y aspectos éticos

Los pacientes han sido diagnosticados y tratados por miembros del servicio de Oncología Médica de Hospital San Juan de Alicante. El manejo clínico se ha realizado en práctica clínica y sin intervención alguna de los investigadores. Se recogió la incidencia de todos los grados de toxicidad según guía ESMO², y se excluyeron los que no se describieron relacionados con el tratamiento. Los datos han sido recogidos de forma retrospectiva mediante revisión de historias clínicas electrónicas (mediante programa Orion Clinic y OncoFarm) en base de datos informatizada (Microsoft Excel) con acceso exclusivo de los investigadores. Para el análisis de datos se ha utilizado el programa estadístico SPSS versión 22.

Para este estudio se ha dispuesto la aprobación del comité ético local para su realización, con la excepción del consentimiento informado dado el perfil retrospectivo.

4. Plan de análisis y aspectos estadísticos

La primera visita del seguimiento corresponde al día que se aplicó el tratamiento con inmunoterapia, y la última visita del seguimiento corresponde al último día en que los pacientes acudieron a consultas de Oncología. Los pacientes que recibían tratamiento con Nivolumab y Durvalumab, acudían a consultas cada dos semanas para recibir nueva dosis y control de tratamiento. Los que recibían tratamiento con Pembrolizumab acudían cada tres semanas, y los que recibían Atezolizumab cada 3 semanas.

En cada visita control, se realizaba un análisis ordinaria con hemograma y bioquímica donde se añadía determinación de función hepática (ALT, AST, GGT y FA) y función endocrina (TSH y T4, cortisol) para determinación de posibles EAE-ir. Durante los controles de seguimiento, se realizaba además de la analítica, una anamnesis dirigida para evaluar y valorar la posible aparición de toxicidad y su manejo. Aquellos pacientes que presentaron EAE-ir de grado ≥ 3 o empeoramiento de cualquier síntoma, tenían posibilidad de comunicarlo a través de vía telefónica con su oncólogo u mediante adelanto de cita presencial para valoración del grado de gravedad y manejo médico.

- Tamaño muestral: En nuestra base de datos hay incluidos 91 pacientes, los cuales recibían tratamiento con anti PD-1 y anti PD-L1, de los cuales 58 (64%) presentaron toxicidad relacionada con el tratamiento.

-Análisis estadístico: Para análisis descriptivo de la muestra, se emplea medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana y desviación típica) para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Se ha realizado una comparación según el fármaco empleado en relación a las distintas variables de resultado (tiempo de aparición de efectos adversos, tiempo de inicio del tratamiento desde diagnóstico del cáncer, tiempo de aparición de progresión de enfermedad y/o exitus desde inicio de tratamiento). Para ello se ha empleado la t de student para comparación de medias y test de chi-2 para comparación de frecuencias. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo desde el inicio de tratamiento con anti PD-1/antiPD-L1 hasta la muerte, y la supervivencia libre de progresión (SLP) fue calculada entre el tiempo de la primera dosis de inmunoterapia hasta la progresión marcada por RECIST 1.1. Se llevó a cabo mediante el análisis de supervivencia de Kaplan- Meier, y se comparó en grupos según el test long-rank. Se realizó el modelo de regresión Cox para SG y SLP ajustado a las características de toxicidad de cualquier grado de EAE-IR y EAE-IR grado ≥ 3 . Se ha establecido una $p < 0,05$ como significación estadística.

5. Resultados

5.1 Características basales de los pacientes

Disponemos de datos de seguimiento en 90 pacientes. Dado que se excluyó el caso de un paciente afectado de un adenocarcinoma pulmonar que presentó durante el tratamiento con pembrolizumab un linfoma T periférico no específico, de fenotipo citotóxico por el cual se interrumpió su tratamiento por posible causa del mismo. Este paciente no se ha incluido en el seguimiento ni se ha clasificado su linfoma como EAE-ir, ya que no se dispone en la actualidad casos descritos de este linfoma como posible EAR-ir.

Las características generales de los pacientes se muestran en la **tabla 1**. Los pacientes fueron de forma mayoritaria hombres de edad media-avanzada. Los hombres fueron de la muestra total 78,9%, y la mujeres el 21,1%. La prevalencia EAE-ir fue del 64,4% y más de la mitad tenía historia de cáncer de pulmón (55,6), siendo la histología adenocarcinoma el más frecuente (28,9). Un total de 39 pacientes (43,3%) recibían tratamiento con Nivolumab, siendo el segundo más frecuente el Pembrolizumab (32,2%). Predominó de forma moderada el uso de antiPD-1 sobre los anti PD-L1 (75,5% versus 24,4%). Las principales indicaciones de inmunoterapia fueron cáncer de pulmón (55,5%), melanoma (12,2%), cáncer renal(8,9%) y laringe (8,4%).

Respecto a los EAE-IR, el 35,6% de los pacientes presentaba una toxicidad y el 31,1% presentaba dos o más. De 90 pacientes, 55 de ellos tuvieron progresión de la enfermedad y fueron exitus 47 (52,2%) del total. Respecto a la mejor respuesta del tratamiento según criterios de RECIST1.1: un tercio de pacientes presentó progresión (34,4%), 27,8% tenían la enfermedad estable, el 30% mantenían estable la enfermedad y un 7,8% obtuvieron respuesta completa.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variables	TOTAL (N=90)
Edad (años), media (DE)	66,86(10,70)
Mujeres	19 (21,1)
Hombres	71 (78,9)
Tipo de Fármaco	
Nivolumab	39(43,3)
Pembrolizumab	29(32,2)
Atezolizumab	19(21,1)
Durvalumab	3(3,3)
Tipo de tumores	
Pulmón	50 (55,6)
Melanoma	11(12,2)
Renal	9(8,9)
Laringe	8(8,4)
Otros	12(14,9)
Toxicidad	58 (64,4)
Nº toxicidades ^a	
Ninguna	30(33,3)
Una	32(35,6)
≥ 2	28(31,1)
Progresión	55(61,1)
Mejor Respuesta	
PE	31(34,4)
EE	25 (27,8)
RP	27 (30)
RC	7 (7,8)
Exitus	47 (52,2)

Datos mostrados como n (%) a menos que se especifique lo contrario. DE, desviación estándar; Nº, numero; PE, progresión de enfermedad; EE, estabilización de enfermedad; RP, respuesta parcial; RC, respuesta completa (RC).

^a Algunos pacientes presentan más de un EAE-ir. La recurrencia de un mismo EAR en los sucesivos ciclos de inmunoterapia no ha sido incluido.

5.2. Distribución de EAE- IR

Respecto a las distribución de EAE- ir (**tabla 2**), cualquier grado ocurrió en 58 (64,4%) pacientes y grado igual o mayor a 3 ocurrió en 15 (16,7) pacientes que estaban en tratamiento.

La astenia o fatiga de cualquier grado fue la EAE-ir más frecuente con un 32,2% de pacientes afectados. Respecto al sistema gastrointestinal, es el sistema orgánico mas afectado con un 23,3 de pacientes, de ellos un 63,9% presentaba afectación hepática con elevación de transaminasas y/o colestasis. La hepatotoxicidad afectó a 5 pacientes de \geq grado 3, siendo uno exitus por esta toxicidad. Otras afecciones de digestivas frecuentes fueron nauseas (33,3%) y diarrea (23,8%).

Diecisiete (18,9%) pacientes tenían efectos secundarios endocrinos como hipotiroidismo (76,5%) que en la mayoría de ocasiones era asintomático. Tres personas presentaron insuficiencia suprarrenal y una persona hipertiroidismo.

Respecto a la piel, fueron afectados el 14,6% de pacientes, siendo el prurito o picazón lo más frecuente (78,6%), seguido de erupción cutánea tipo penfigoide (2,3%), que en todas las ocasiones se clasificó como grado ≥ 3 .

Cuatro pacientes presentaron cefaleas y mareos de grado menor a 3. Respecto a otras EAE-IR, destaca artralgias, que afectaba al 63,6 % de pacientes siendo de estas grado ≥ 3 en el 5,7%. Otras fue un caso de aplasia medular de grado 1-2. No se dio EAE-ir relacionado con neumonitis.

El tiempo de aparición de estos eventos de cualquier grado fue 55.9% en menos de tres meses desde inicio de tratamiento, de tres a menos seis meses en el 28,8% y seis meses o más en el 15,3%. Respecto al grado ≥ 3 , apareció en menos de tres meses en un 6,9% de pacientes, de tres a menos de 6 meses en el 4,6%, y seis meses o más en el 4,6 % de pacientes.

La actitud mayoritaria que se mantuvo ante la aparición de estos EAE-R de cualquier grado fue el mantener el tratamiento con 87,8%. Respecto a pacientes que presentaron grado ≥ 3 , hubo suspensión total en el 35,7%, suspensión parcial en el 28,6% y mantenimiento del tratamiento en el 35,7% de pacientes.

Tabla 2. Toxicidades por órgano de sistema, tipo y grado

Variables	N=90	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3
	(n=58)	(n=15)
Astenia	29 (32,2)	2 (2,3)
Digestivo	21(23,3)	6 (6,8)
-Nauseas	7 (33)	1 (1,1)
- Hepatitis/colestasis	14(63,9)	5(5,7)
-Diarrea	5 (23,8)	0
Endocrino	17 (18,9)	0
-Hipotirodismo	13 (76,5)	0
Piel	14 (15,6)	2(2,3)
-Prurito	11 (78,6)	2 (2,3)
SNC	4 (4,4)	0
Otras	11 (12,2)	9(10,2)
-Artralgias	7 (63,6)	5 (5,7)
Tiempo Aparición	59 (65,6)	14 (16,1)
<3 meses	33 (55,9)	6 (6,9)
3-6 meses	17 (28,8)	4 (4,6)
>6 meses	9 (15,3)	4(4,6)
Actitud		
- Suspensión T.	7 (7,8)	5(35,7)
- Suspensión P.	4(4,4)	4 (28,6)
- Mantener	79 (87,8)	5 (35,7)

Datos mostrados como n (%) a menos que se especifique lo contrario.SNC, sistema nervioso central; T, total; P, parcial.

5.3. Características según fármaco empleado.

Respecto a las características de los pacientes según el fármaco empleado (**tabla 3**), nos centraremos en los fármacos Anti PD-1 que fueron los más utilizados en 68 (75,5%)pacientes. La media días desde el diagnóstico de cáncer hasta el inicio fue 454, 84 días; la media respecto a la primera toxicidad fue 381,55 días, y la media del tiempo de progresión y de exitus fue

159,02 y 246, 40 días respectivamente. Los pacientes que recibían Nivolumab eran tratado antes con una $p < 0.001$. Respecto a las otras variables de tiempo no se encontró diferencias significativas.

Tabla 3. Características de pacientes según fármaco empleado.

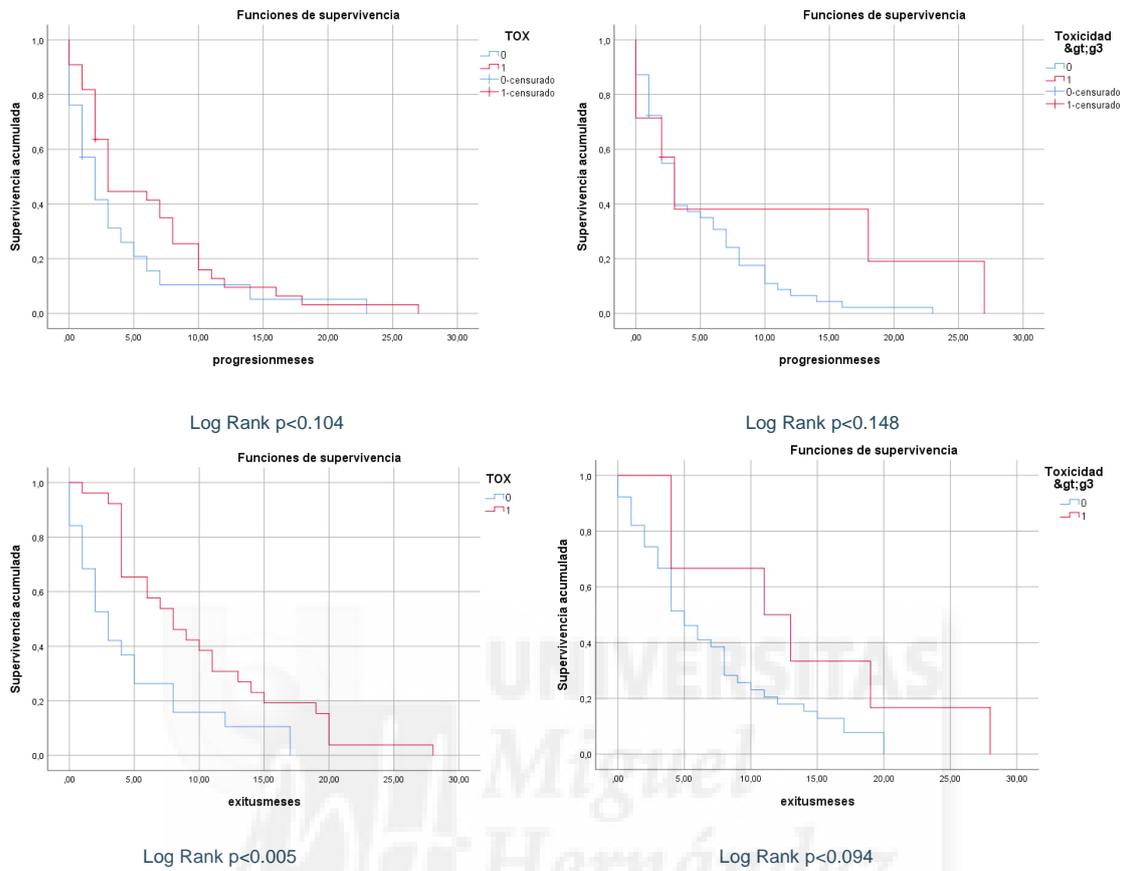
Variables	N=90	Nivolumab N=39	Pembrolizumab N=30	p
Tº Inicio (días), media (DE)	454,84 (469,95)	640,51 (91,33)	248,52 (46)	0,001
Tº 1ª Toxicidad (días), media (DE)	155,14(206,23)	226,69 (79,83)	108,00 (23,40)	0,219
Tº Duración Tto (días), media (DE)	381,55(404,21)	479,36 (76,82)	383,10 (66,20)	0,367
Tº Progresión (días), media (DE)	159,02 (179,73)	189,28 (39,45)	169,38 (53,11)	0,761
Tº Exitus (días), media (DE)	246,40(200,81)	246,95(46,70)	293,36 (73)	0,575

Datos mostrados como n (%) a menos que se especifique lo contrario. DE, desviación estándar; 1ª, primera; Tº, tiempo: tto, tratamiento.

5.4. Respuestas al tratamiento.

En **figura 1**, se encontró diferencias estadísticamente significativas en la SG del grupo de cualquier toxicidad respecto al grupo que no presentó toxicidad durante su tratamiento. El desarrollo de cualquier EAE- IR fue asociado a una mejoría de la mediana de SG de 9 meses versus 3 meses (hazard ratio[HR], 0.43; $p=0.007$) respecto al grupo que no presentó EAE-IR. En el resto de grupos no se encontró diferencias significativas.

Figura 1. Análisis supervivencia Kaplan-Meier comparando supervivencia hasta progresión y exitus entre pacientes con cualquier EAE- IR o grado mayor o igual a 3 respecto a pacientes sin EAE-IR.



Tox 0, ninguna EAE-IR; tox 1, cualquier EAE-IR; Toxicidad G3 0, ninguna EAE-IR, Toxicidad G3 1, EAE-IR Grado ≥ 3 .

7. Conclusiones

- A pesar de la tolerancia a estos tratamientos es, en general, claramente mejor que la quimioterapia o los inhibidores de tirosin kinasa, a medida que los tratamientos de inmunoterapia se generalizan, la aparición de eventos adversos es cada vez más común presentando perfiles de toxicidades de distinta gravedad. En este estudio no se ha observado perfiles de toxicidad diferentes a los ya publicados, sino comunes siendo más frecuentes junto a la fatiga de origen inespecífico, los dermatológicos y digestivos.
- La actitud mayoritaria que se mantuvo ante la aparición de estos EAE-R de cualquier grado fue mantener el tratamiento de forma mayoritaria. En cambio, cuando era grado ≥ 3 , solo se mantenía el tratamiento un tercio aproximado de los pacientes.

- El tiempo de aparición de estos eventos de cualquier grado fue en más de la mitad de pacientes dentro de los tres primeros meses desde inicio de tratamiento. Lo cual está dentro de lo publicado sobre su aparición habitual.
- Se ha observado un mejor SG en aquellos pacientes con cualquier grado toxicidad respecto a los que no presentaban. Futuros estudios deberían de confirmar estos resultados.

6. Bibliografía

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714–68.
2. Haanen J, BLAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv119-iv142.
3. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann of Oncol* 201;28:2377–85.
4. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J of Med*. 2018;378:158–68.
5. Maher VE, Fernandes LL, Weinstock C, et al. Analysis of the Association Between Adverse Events and Outcome in Patients Receiving a Programmed Death Protein 1 or Programmed Death Ligand 1 Antibody. *J Clin Oncol* 2019; 37:2730.
6. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association Between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival Among Patients With Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020.

7. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015; 33:3193.
8. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 2014; 12:116.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009;45(2):228–247.

