

Antibióticos e imunoterapia – devemos preocupar-nos?

Antibiotics and immunotherapy – is there cause for concern?

Margarida Pimenta Valério*, Sofia Sousa, Denny Marques Rodrigues, Ana Figueiredo, Fernando Barata

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

* mvalerio@campus.ul.pt

RESUMO

Introdução: A imunoterapia tem vindo a melhorar os *outcomes* dos doentes no carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC). No entanto, estudos recentes sugerem que a disrupção da microbiota induzida por antibióticos pode ter repercussões na sua eficácia. O objetivo deste estudo foi avaliar os *outcomes* de doentes com CPNPC avançado com PD-L1 \geq 50% tratados com imunoterapia em primeira linha considerando o tratamento concomitante com antibióticos (ATB).

Métodos: Selecionámos os processos clínicos de todos os doentes da consulta de Pneumologia Oncológica do nosso hospital tratados com imunoterapia em 1.^a linha com pembrolizumab desde abril de 2017. Foi realizada análise estatística comparativa de dados demográficos e eficácia (resposta à terapêutica e sobrevida livre de progressão) entre dois subgrupos em função da utilização, ou não, de ATB nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início da imunoterapia.

Resultados: Foram incluídos 41 doentes, idade média de 65 anos, 70,7% do género masculino e 87,8% com exposição prévia ao fumo do tabaco. Em 13 (31,7%) desses doentes foi administrado ATB com duração média de tratamento de 10,5 dias. Os doentes submetidos a tratamento com ATB apresentaram taxas de progressão da doença superiores e estatisticamente significativas em comparação com o grupo controlo (61,5% vs. 25,9%). No entanto, a sobrevida livre de progressão (PFS) não foi significativamente diferente entre esses dois grupos.

Conclusões: Como sugerido por estudos prévios, em doentes sob imunoterapia a taxa de controlo de doença foi inferior aquando utilização de ATB. Maior tempo de *follow-up* irá permitir-nos perceber se este impacto negativo se traduz em pior PFS ou sobrevida global neste subgrupo de doentes.

Palavras-chave: Carcinoma do pulmão de não pequenas células; imunoterapia; antibióticos

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy has improved patient outcomes in non-cell small lung carcinoma (NSCLC). However, recent research has suggested that antibiotic-induced disruption of the microbiota may have an impact on its efficacy. The purpose of this study was to evaluate outcomes of advanced NSCLC patients with PD-L1 \geq 50% treated with first line immunotherapy regarding concomitant treatment with antibiotics (ATB).

Methods: We selected the clinical files of all patients in the Oncologic Pulmonology consultation at our hospital treated with first-line immunotherapy with pembrolizumab since April 2017. Comparative statistical analysis of demographic data and efficacy (response to therapy and progression-free survival) was carried out between two subgroups depending on the use, or not, of ATB in the 30 days prior or after initiation of immunotherapy.

Results: We included 41 patients, mean age of 65 years, 70.7% male and 87.8% with previous exposure to tobacco smoke. In 13 (31,7%) of these patients ATB was administered with a mean duration of treatment of 10.5 days. Patients who underwent treatment with ATB had statistically significant higher rates of disease progression compared to the control group (61.5% vs. 25.9%). Nevertheless, progression free survival (PFS) was not statistically different between these two groups.

Conclusions: As suggested by previous studies, in patients undergoing immunotherapy the rate of disease control was lower when using ATB. Longer follow-up time will allow us to understand if this negative impact translates into worse PFS or overall survival in this subset of patients.

Key-words: Non-small cell lung carcinoma; immunotherapy; antibiotics

INTRODUÇÃO

A principal conquista da última década no tratamento do cancro foi, sem dúvida, a introdução de imunomoduladores direcionados a células T bloqueando os *checkpoints* imunológicos CTLA-4, PD-1 e PD-L1, conforme ilustrado pela atribuição do Prêmio Nobel de Medicina de 2018 aos dois imunologistas que estiveram na origem do conceito de imunoterapia baseada em inibidores de *checkpoints* imunológicos (ICIs)¹. Os ICIs transformaram o tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC): o número de longos sobreviventes após o tratamento com ICIs é significativamente maior do que com as terapêuticas previamente utilizadas. No entanto, o reconhecimento de fatores preditivos para a eficácia da imunoterapia é crucial². A identificação de preditores mais confiáveis associados à resistência (primária ou adquirida) é fundamental para orientar novas estratégias com o objetivo de melhorar a precisão e ampliar os grupos de doentes respondedores³.

Uma mudança de paradigma ocorreu quando a composição dos micróbios comensais in-

testinais (a microbiota) foi associada à resposta à imunoterapia⁴ devido à sua capacidade de regular a resposta imune⁵. Deste modo, a exposição a antibióticos (ATB) pode influenciar adversamente os resultados da terapêutica com ICIs por meio da modulação da microbiota intestinal⁶.

Doentes com CPNPC estadio IV têm elevada probabilidade de vir a necessitar de terapêutica com ATB durante o curso da sua doença ou durante os meses anteriores ao diagnóstico por vários motivos: primeiro, são frequentemente ex-fumadores ou fumadores ativos, sendo que o tabagismo é conhecido por favorecer a infeção pulmonar – o fumo do tabaco prejudica a imunidade epitelial local e a eliminação de muco induzida pelos cílios; em segundo lugar, a idade mediana dos pacientes com CPNPC no momento do diagnóstico é frequentemente entre 65 e 70 anos, associada a uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infeções; por último, a doença obstrutiva crónica induzida pelo tabagismo leva, por si só, a infeções brônquicas frequentes que requerem cursos iterativos de antibióticos orais⁷.

Um artigo de revisão publicado recentemente incluiu 12 estudos, sendo que em 11 ocorreu sugestão de uma influência negativa de ATB nos *outcomes* de doentes com CPNPC, cancro de células renais e melanoma tratados com ICIs direcionados a PD-1 ou PD-L1³.

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da antibioterapia nos *outcomes* de doentes com CPNPC avançado com PD-L1≥50% tratados com pembrolizumab em primeira linha.

MÉTODOS

Participantes e procedimento

Selecionámos todos os doentes com CPNPC avançado com PD-L1≥50% tratados com pembrolizumab em primeira linha na nossa consulta de Pneumologia Oncológica. Colhemos dados dos processos clínicos e procurámos aqueles que receberam tratamento com ATB nos 30 dias imediatamente anteriores ou após o início do tratamento com pembrolizumab, tendo em conta que a disbiose da microbiota intestinal dura no mínimo um mês após a toma de ATB.

Análise de dados

Os dados colhidos a partir dos processos clínicos foram analisados por meio do *Statistical Package of the Social Sciences* (SPSS®) versão 20 da IBM®. As variáveis idade, género, exposição ao fumo do tabaco, *performance status* e uso de ATB foram analisadas através de estatística descritiva. As variáveis quantitativas foram relatadas como média ± DP. Comparámos os doentes que receberam tratamento com ATB com aqueles que não receberam. As variáveis primárias foram a resposta ao tratamento (controle da doença vs. progressão) e sobrevida livre de progressão (PFS) em ambos os grupos. Usámos o teste Qui-

-quadrado e as curvas de Kaplan-Meier com o teste de Log-rank.

RESULTADOS

Foram incluídos 41 doentes, idade média de 64,6 (±10,7) anos, 70,7% do sexo masculino e 87,8% com exposição prévia ao fumo do tabaco. As características demográficas detalhadas dos doentes estão representadas na Tabela I.

Tabela I. Características demográficas

Idade (média, anos)	64.6 ± 10.7
Min	36
Máx	87
Performance status (ECOG)	n (%)
0-1	39 (95.1)
2	2 (4.9)
Sexo	n (%)
Masculino	29 (70.7)
Feminino	12 (29.3)
Exposição ao fumo do tabaco	n (%)
Sim	36 (87.8)
Não	5 (12.2)
Exposição a ATB	n (%)
Sim	13 (31.7)
Não	28 (68.3)

Todos os doentes tinham diagnóstico de CPNPC avançado com PD-L1≥50% e iniciaram o tratamento com pembrolizumab. A duração média do tratamento foi de 8,7 meses. O tempo médio de *follow-up* destes doentes foi de 11,3 meses.

Em 13 (31,7%) doentes, foi administrado ATB com uma duração média de tratamento de 10,5 dias. Os β-lactâmicos foram o grupo de ATB mais comumente usado (57,1%).

Um doente foi excluído por falta de dados de reavaliação. Na comparação entre os dois grupos,

Figura 1. ATB e controlo da doença vs. progressão

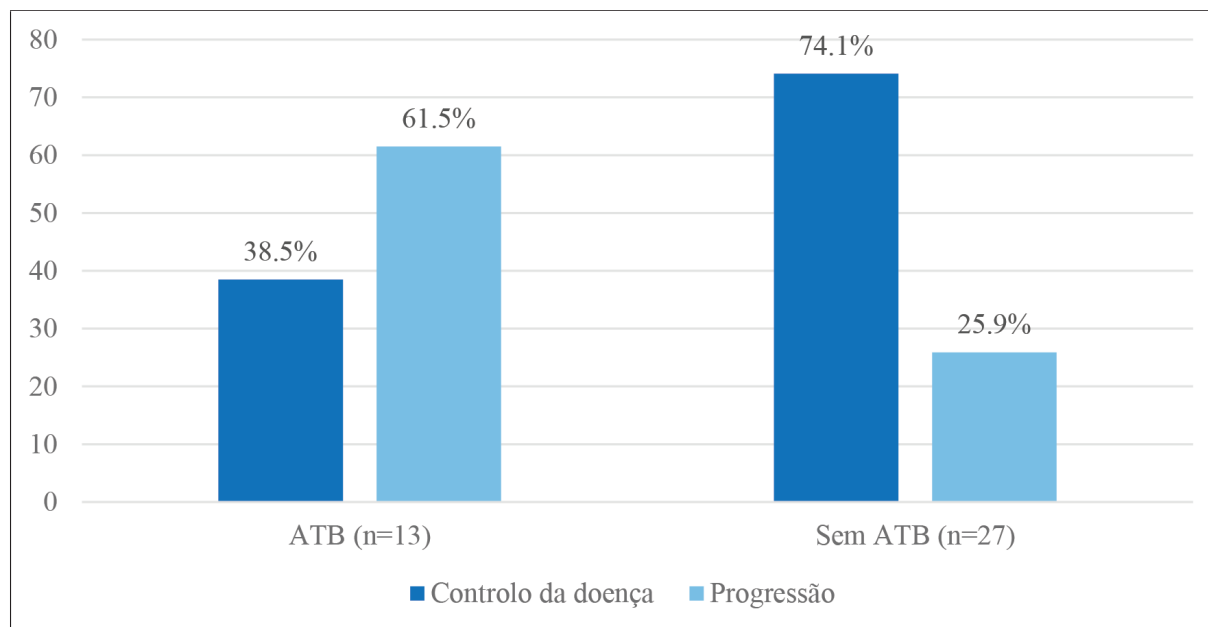
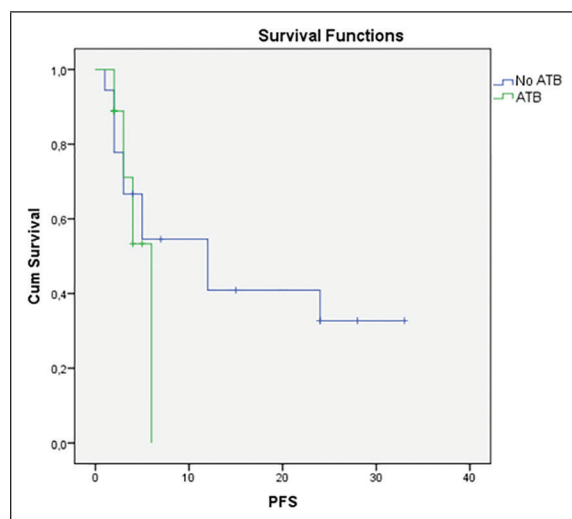


Figura 2. Sobrevida livre de progressão de doentes tratados vs. não tratados com ATB



os doentes submetidos a tratamento com ATB apresentaram taxas de progressão da doença superiores e estatisticamente significativas em comparação com o grupo controlo (61,5% vs. 25,9%; $p < 0,05$; Figura 1). No entanto, a sobrevida livre de progressão não foi estatisticamente diferente entre esses dois grupos ($p = 0,56$; Figura 2).

DISCUSSÃO

Este estudo destaca a taxa substancial de uso de ATB (31,7%) próximo ao início do tratamento com ICIs e o seu potencial efeito deletério na eficácia da imunoterapia nos doentes com CPNPC em estadiu avançado.

O papel do sistema imunológico na vigilância ativa contra doenças malignas é conhecido há décadas⁸. O conceito de ativação imunológica

contra tumores sofreu um extraordinário impulso desde a introdução de ICIs na prática clínica⁹. Por outro lado, estudos recentes têm vindo a destacar que a composição da microbiota intestinal pode ditar, pelo menos em parte, a eficácia da atividade antineoplásica da imunoterapia^{10,11}, fortalecendo a plausibilidade biológica subjacente ao efeito adverso da terapêutica com ATB nos *outcomes* do tratamento com ICIs.

Metanálises recentes sugeriram então que o uso de antibióticos no início do tratamento com imunoterapia se correlaciona com uma sobrevida diminuída em doentes com CPNPC, pela perda de eficácia da imunoterapia. Este efeito parece depender do período de tempo da sua administração em relação ao início do tratamento com ICIs e parece, também, ser mais forte para janelas de tempo limitadas pouco antes e logo após o início do tratamento com ICIs⁷. Adicionalmente, este impacto negativo parece ser maior quanto mais alargado o espectro da antibioterapia⁴.

O presente estudo confirmou a evidência já crescente de má resposta à imunoterapia em doentes com exposição a ATB próximo ao início do tratamento. Estabelecemos que há taxas mais altas, com significado estatístico, de progressão da doença em doentes tratados com ATB nos 30 dias anteriores ou após o início do tratamento com ICIs.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, a falta de comprovação de PFS diminuída na presença de ATB, conforme já demonstrado em estudos anteriores^{3,5}. Este efeito deve-se presumivelmente ao pequeno tamanho da amostra de doentes que apresentou progressão e exposição a ATB (n=8), em provável consequência do tempo de *follow-up* relativamente reduzido. Além disso, trata-se uma análise retrospectiva de uma população de apenas uma instituição, com pequeno número de doentes, o que

pode limitar a possibilidade de generalização dos seus resultados. Finalmente, pode ser sugerido que as comorbilidades ditaram o uso de antibióticos e, portanto, exerceram um efeito sobre os resultados, independente de qualquer efeito imunomodulador do antibiótico.

Apesar do referido, este estudo corrobora evidências anteriores mostrando a força crescente da hipótese discutida. Além disso, salientamos a sua pertinência no enquadramento atual, em que a utilização de ICIs é incontornável no tratamento de CPNPC.

CONCLUSÕES

Como sugerido por estudos prévios, a resposta à imunoterapia parece ser inferior quando antibióticos são administrados no início do tratamento. No nosso estudo a taxa de controlo da doença foi inferior no grupo de doentes tratados com ATB. Maior tempo de *follow-up* irá permitir-nos perceber se este impacto negativo se traduz em pior PFS ou sobrevida global neste subgrupo de doentes. Ensaio clínico randomizado são necessários no futuro para melhor compreender este efeito.

REFERÊNCIAS

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications* 2020; 11:3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>
2. Onoi K, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer Treatment: A Review. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1362; doi:10.3390/jcm9051362
3. Derosa L, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2018; 29: 1437–1444; doi:10.1093/annonc/mdy103

4. Elkrif A, et al. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? *Annals of Oncology* 2019; 30: 1572–1579; doi:10.1093/annonc/mdz206
5. G. Galli, et al. Association between antibiotic-immunotherapy exposure ratio and outcome in metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 132: 72–78; <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.008>
6. Pinato DJ, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2019; (12):1774-1778; doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2785.
7. Lurienne L., Cervesi J, et al. NSCLC Immunotherapy Efficacy and Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2020, 15 (7), pp. 1147-1159. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.002>
8. M.T. Chow, A. Möllerb, M.J. Smyth, Inflammation and immune surveillance in cancer, *Semin. Cancer Biol.* 22 (2012) 23–32.
9. T. Shi, Y. Ma, L. Yu, J. Jiang, S. Shen, Y. Hou, et al., Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints, *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018) pii:E1389.
10. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):104-108. doi:10.1126/science.aao3290
11. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97-103. doi:10.1126/science.aan4236