

Novosti na področju imunoterapije rakov zgornjih prebavil Novelties in immunotherapy of cancers of the upper gastrointestinal tract

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Kljub večletnim negativnim kliničnim raziskavam in minimalnemu napredku zdravljenja z imunoterapije na področju rakov zgornjih prebavil, novi podatki novi podatki so obetavni in bodo morda pomembno spremenili pristop k zdravljenju teh malignih bolezni.

Ta pregled se osredotoča na letošnje novosti v imunoterapiji rakov zgornjih prebavil in vključuje ne samo novosti, katera odzivnost izidov je pripeljala do inkorporacije določenih zdravil in shem v smernice zdravljenja, ampak tudi raziskave faze 3 in faze 2, ki veliko obetajo.

Ključne besede: raki zgornjih prebavil, imunoterapija, kemo-radioimunoterapija, zaviralci imunih kontrolnih točk

Abstract

Despite years of negative clinical trials and minimal progress, first-line immunotherapeutic regimens are beginning to show great promise in reshaping the treatment landscape for gastrointestinal malignancies, including upper gastrointestinal cancer.

This review focuses on this year's novelties in upper gastrointestinal cancer immunotherapy and includes not only novelties whose response outcomes have led to the incorporation of specific drugs and regimens into treatment guidelines, but also phase 3 and phase 2 studies showing high promise.

Keywords: cancers of the upper gastrointestinal tract, immunotherapy, chemo-radioimmunotherapy, immune checkpoint inhibitors

1. Uvod

Imunoterapija je izjemno pomemben preboj in vznemirljiva nova modalnost zdravljenja širokega spektra rakavih obolenj. Razvoj področja imunoterapije je osredotočen na razvoj sredstev za spodbujanje ali zatiranje imunskega sistema na poseben način za boj proti širokemu spektru bolezni, zlasti raka. Tradicionalne terapije, ki so na voljo za zdravljenje raka, vključujejo kirurški poseg, kemoterapijo, radioterapijo ali kombinacijo teh, ki so po navadi zelo nespecifične. Vendar pa se imunoterapija močno razlikuje od konvencionalne terapije, in pravzaprav ima visoko stopnjo specifičnosti za tumor specifične antigene. Nedavni uspehi imunoterapije raka v kliničnih raziskavah hitro spreminja področje zdravljenja raka.

Vloga imunoterapije pri raku prebavil je prav tako zelo obetavna, zlasti pri bolnikih z napredovalo metastatsko boleznijo ali malignimi boleznimi, odpornimi na začetno zdravljenje. Ta pregled se osredotoča na letošnje novosti v imunoterapiji rakov zgornjih prebavil in vključuje ne samo novosti, katera odzivnost izidov je pripeljala do inkorporacije določenih zdravil in shem v smernice zdravljenja, ampak tudi raziskave faze 3 in faze 2, ki veliko obetajo.

2. Raziskave, ki pomenijo prelomnico v načinu zdravljenja rakov zgornjih prebavil

Tri raziskave so zaznamovale vključitev imunoterapije oz zaviralcev imunih kontrolnih točk v zdravljenju raka zgornjih prebavil na več nivojih in posledično vključitev tovrstne terapije v standarde zdravljenja (smernice).

2.1. Adjuvantno zdravljenje

Raziskava *Checkmate 577* je odprla vrata adjuvantnem zdravljenju s PD1 zaviralcem nivolumabom pri bolnikih s ploščatoceličnim (PČ) rakom ali adenokarcinomom (AC) požiralnika in gastroezofagealnega prehoda, ki so bili predoperativno zdravljeni s klasično radiokemoterapijo, nato zdravljeni z resekcijo v zdravo, vendar s patohistološkim vitalnim ostankom ($\geq$ ypT1 ali $\geq$ ypN1). Globalna, multicentrična, randomizirana raziskava faze 3, je dokazala prepričljivo dobrobit enoletnega adjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo, saj je takšno zdravljenje zmanjšalo riziko za smrt za 33% in podvojilo mediani čas brez bolezni (DFS), ne glede na tip raka. Namreč, mediani DFS v skupinah brez nivolumaba je bila za 11,0 mesecev za bolnike s PČ in 11,1 mesecev za bolnike z AC, ko pa v skupinah z adjuvantnim zdravljenjem so bile mediane DFS 29,7 mesecev za bolnike s PČ in 19,4 mesecev za bolnike z AC.

2.2. Lokalno napredovali inoperabilni ali metastatski rak zgornjih prebavil

Raziskava *Checkmate 649*, randomizirana raziskava faze 3, je pri napredovalim inoperabilnim in razsejanim rakom (PČ oz AC) požiralnika, gastroezofagealnega prehoda in želodca, raziskovala dobrobit dodatka imunoterapije s PD1 zaviralcem nivolumabom na standardno kemoterapijo z dvojčkom fluoropidimidina kapecitabina in oksaliplatina (XELOX) ali zdravljenje z dvojčkom imunoterapije s kombinacijo dveh zaviralcev imunih kontrolnih točk in PD1 zaviralcem nivolumabom skupaj s CTLA4 zaviralcem ipilimumabom v primerjavi s standardnim zdravljenjem po shemi XELOX. Analizirali so vpliv PDL1 izraženosti na tumorskih ter imunskih celicah s določanjem CPS (combined positive score). Bolniki, ki so imeli CPS $\geq$ 5, so imeli največjo dobrobit kombinacije nivolumaba in XELOXa saj so imeli za 30% nižji riziko smrti in 12% višje 2-letno preživetje. Kombinacija nivolumaba in ipilimumaba ni pokazala pričakovane dobrobiti.

Raziskava *Keynote 590*, randomizirana raziskava faze 3, je dokazala da je tudi drugi PD1 zaviralec pembrolizumab učinkovit za bolnike z napredovalim inoperabilnim in razsejanim rakom (PČ oz AC) požiralnika, gastroezofagealnega prehoda in želodca z PDL1 CPS $\geq$ 10. Tako je dodatek imunoterapije k standardni KT pokazala superiornost ne glede na histologijo pri celokupnem preživetju (HR 0.73, $p < 0.001$), pri času do progressa bolezni (progression free survival, PFS) (HR 0.65, $p < 0.001$) in pri odgovoru na zdravljenje (overall response rate ORR) (45% vs 29.3%, $p < 0.001$).

3. Obetavne raziskave

Več raziskav letos je raziskovalo različne kombinacije zdravil z imunoterapijo in nekaj se jih je izkazalo za obetavnih. Raziskava faze 3, *RATIONALE 306*, je pokazala da pri lokalno napredovalim inoperabilnim in razsejanim PČ požiralnika kombinacija standardne KT in PD1 zaviralca **tislelizumaba** v prvi liniji zdravljenja, pripomore k večjemu odgovoru na zdravljenje (ORR 63.5% kombinacija vs 42.4% samo KT) in daljšem trajanju le tega (median PFS kombinacija 7.3 vs samo KT 5.8 mesecev). Raziskava faze 2, *EMERGE*, ki je preizkušala učinkovitost kombinacije **domatinostata** (zaviralec histonske deacetilaze – HDAC) in **avelumaba** (PDL1 zaviralca) pri ezofagogastričnih in kolorektalnih mikrosatelitsko nestabilnih (MSI-H) adenokarcinomi ob progresu. Kombinacija je pokazala nekaj antitumorske aktivnosti pri ezofagogastričnem adenokarcinomu, ko pri kolorektalnem ni bilo učinkovitosti. Raziskava faze 2, *PRODIGE 59 – DURIGAST*, je analizirala učinkovitost dodatka **durvalumaba** (PD1 zaviralec) na standardno KT oz kombinacije durvalumaba in **tremelimumaba** (CTLA4 zaviralec) na standardno KT v drugem redu pri adenokarcinomu gastroezofagealnega prehoda in želodca. Dodatek tremelimumaba ni prinesel dobrobiti pri štiri mesečnem PFS. Namreč 44.7% iz skupine FOLFIRI+durvalumab ter 55.6% iz skupine FOLFIRI+durvalumab+tremelimumab je doseglo 4 mesečni PFS. Mediana trajanja odgovora (duration of response, DoR) je bil pri obeh skupinah bil skoraj enak (KT+durvalumab 5.1 vs KT+durvalumab+tremelimumab 4.3 mesece). *GERCOR NEONIPIGA* raziskava faze 2, pri MSI-H ezofagogastričnem adenokarcinomu je pokazala da se z neoadjuvantnim zdravljenjem z **nivolumabom** v kombinaciji z **ipilimumabom** ter pooperativno adjuvantno zdravljenje z nivolumabom dosežejo kompletni odgovori v visokem procentu (pCR 58.6%). *DANTE* raziskava, faze 2, je pokazala da dodatek avelumaba na standardno neoadjuvantno zdravljenje s FLOT pri adenokarcinomu želodca pripelje do značilne patološke regresije in znižanja stadija bolezni še posebej pri višji izraženosti PDL1 oz MSI-H. Zgodnji rezultati

INTEGA raziskave faze 2, kaže obetavne rezultate dodatka imunoterapije na tarčno terapijo pri HER2 pozitivnih adenokarcinomih želodca, saj skupina ki je imela na FOLFOX in **trastuzumab** pridodan **nivolumab** je v 70% imela 12 mesečno preživetje.

4. Zaključek

Imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk postaja standard pri načrtovanju raziskav zdravljenja raka zgornjih prebavil. Preboj je že narejen v zdravljenju razsejanega raka zgornjih prebavil in kaže jasen premik v zgodnje stadije zdravljenja.

Literatura

- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al.; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019 Apr;15(10):1057-1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609.
- Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al; RATIONALE-302 Investigators. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 10;40(26):3065-3076. doi: 10.1200/JCO.21.01926.
- Slater S, Cartwright E, Saffery C, Tran A, Smith G, Bacason M, et al. EMERGE: A multi-centre, non-randomised, single-arm phase II study investigating domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair-proficient oesophagogastric and colorectal adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2022 Jun;33:S239-S. PubMed PMID: WOS:000823826500003.
- Evrard C, Louvet C, Hajbi FE, Fiore FD, Malicot KL, Aparicio T, et al. PRODIGE 59-DURIGAST trial: A randomised phase II study evaluating FOLFIRI + Durvalumab ± Tremelimumab in second-line of patients with advanced gastric cancer. *Dig Liver Dis*. 2021 Apr;53(4):420-426. doi: 10.1016/j.dld.2020.11.036.
- André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 15;JCO2200686. doi: 10.1200/JCO.22.00686.
- Al-Batran S-E, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Homann N, Schenk M, Lindig U, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16_suppl, 4003-4003.
- Stein A, Paschold L, Tintelnot J, Goekkurt E, Henkes SS, Simnica D, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022 Aug 1;8(8):1150-1158. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2228.