

CEPIVA ZA ZDRAVLJENJE RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

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

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC) je smrtonosen pri 88 % bolnikov. Gre za rakavo bolezen, slabo odzivno na vse vrste zdravljenja, z visoko stopnjo napredovanja in smrtnosti. Neučinkovitost imunoterapije se je pripisovala pomanjkanju neoantigenov, vendar nove analize zaznavajo neoantigene in se raziskave usmerjajo k ustvarjanju personaliziranega cepiva, ki bi pripeljal k večji imunogenosti in posledično boljšemu odgovoru na sistemsko zdravljenje.

Podatki študije faze 1 pri bolnikih po operaciji duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke, zdravljenih najprej z mRNA-cepivom cevumeran in subsekventno z zaviralcem imunskih nadzornih točk anti-PD-L1 avelumabom ter standardnim trojčkom kemoterapije mFOLFIRINOX, so pokazali, da je pri bolnikih, pri kateri je bil dosežen dober odziv na cepljenje, čas do ponovitve bolezni bil daljši. Po večji randomizirani študiji, ki se bo v kratkim začela na večji populaciji bolnikov, bomo dokončno izvedli, kateri bolniki po odstranitvi duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke bodo najboljši kandidati za tovrstno zdravljenje.

Ključne besede: duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC), mRNA-cepivo cevumeran

Uvod

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC) je smrtonosen pri 88 % bolnikov. Kirurgija je edino kurativno zdravljenje. Kljub operaciji se pri skoraj 90 % bolnikov bolezen ponovi v povprečju 7–9 mesecev, skupno 5-letno preživetje pa je le 8- do 10-%. Čeprav adjuvantne večtirne kemoterapije odložijo ponovitev in so standardna oskrba pri kirurško resecciranem duktalnem adenokarcinomu trebušne slinavke, pri 80 % bolnikov pride do napredovanja v približno 14 mesecih in je njihovo 5-letno celotno preživetje <30 %. Neučinkoviti so tudi obsevanje, biološka zdravila in tarčna zdravljenja.

Duktalni adenokarcinomi trebušne slinavke so skoraj popolnoma neobčutljivi (<5-% stopnja odziva) na zaviralce imunskih nadzornih točk. Ta neobčutljivost je delno pripisana dejstvu, da imajo nizko stopnjo mutacije, ki ustvarja malo neoantigenov, zaradi česar so šibko antigeniski z malo številnimi T-infiltrirajočimi celicami. Vendar so nedavna opazovanja pokazala, da večina duktalnih adenokarcinomov trebušne slinavke dejansko vsebuje več neoantigenov, kot je bilo prej mišljeno.⁷ Poleg tega so analize bolnikov z dolgotrajnim preživetjem pokazale, da lahko neoantigeni stimulirajo T-celice v duktalnem adenokarcinomu trebušne slinavke. Primarni tumorji, obogateni z imunogenimi neoantigeni, vsebujejo tudi približno 12-krat večjo gostoto aktiviranih celic T CD8⁺, kar je v korelaciji s pozno ponovitvijo bolezni in daljšim preživetjem bolnikov. Ker torej večina duktalnih adenokarcinomov trebušne slinavke vsebuje neoantigene s potencialom za stimulacijo T-celic, lahko strategije za dostavo neoantigenov inducirajo za neoantigen specifične T-celice in vplivajo na rezultate bolnikov.

Prav iz tega se na področju zdravljenja raka trebušne slinavke razvija nova modaliteta zdravljenja s personaliziranim cepivom.

Cevumeran - sistemsko RNA-lipopleks individualizirano cepivo za neoantigen specifično imunoterapijo (iNeST)

Študija faze 1 je pri 19 bolnikih po operaciji duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke, zdravljenih pooperativno s personaliziranim mRNA-cepivom cevumeranom, atezolizumabom in trojčkom kemoterapije po shemi mFOLFIRINOX, pokazala varnost in imunogeno delovanje cevumerana. Gre za avtologno mRNA-cepivo, ki vsebuje 20 neoantigenov in posledično sproža neoantigen-specifično imunost, narejeno z uporabo sekvenciranja naslednje generacije v realnem času in bioinformatičnim odkrivanjem neoantigenov.

Bolniki so bili zdravljeni tako, da so najprej dobivali atezolizumab in subsekventno cevumeran ter 12 ciklov mFOLFIRINOX. Med resnimi

neželenimi učinki cepiva je bil en primer febrilnega stanja G3. Odziv na cepivo je bil spremljan s pozitivnostjo dveh neodvisnih krvnih testov: IFNgama in klonska ekspanzija T-celic. Pri zgodnjem medianem spremljanju 15 mesecev so imeli bolniki, ki so se odzvali na cepivo (n=8), daljše preživetje brez ponovitve bolezni (angl. relapse-free survival, RFS) v primerjavi z bolniki, ki se niso odzvali (n=8) (mediana ni bila dosežena v primerjavi s 13,7 meseci, HR 0,08, 95 % IZ 0,01-0,5 , p = 0,007).

Na podlagi teh podatkov v bližnji prihodnosti sledi globalna randomizirana študija IMCODE 003, BNT122.

Zaključek

Rak trebušne slinavke je bolezen z zelo slabo prognozo, hitro ponovitvijo in napredovanjem ter 5-letnim preživetjem v manj kot 12 %. Bolezen je slabo odzivna na vse znane vrste zdravljenja, tako lokalnega, kot sistemskega. Personalizirano cepivo prinaša pozitivne in upanja spodbujajoče rezultate pri teh bolnikih v adjuvantnem zdravljenju. Podatki večje randomizirane študije v kratkem bodo dali onkologom bolj jasne smernice, pri katerih bolnikih bi nova modaliteta sistemskega zdravljenja prinesla največ dobrobiti.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48.
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1473-81.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1200-10.
4. Strobel, O., Neoptolemos, J., Jäger, D. & Büchler, M. W. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16, 11–26 (2018).
5. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA.* 2021 Sep 7;326(9):851-862.
6. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377(25):2500-2501.
7. Bailey P, Chang DK, Forget MA, Lucas FA, Alvarez HA, et al. Exploiting the neoantigen landscape for immunotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2016 Oct 20;6:35848.
8. Balachandran VP, Rojas LA, Sethna Z, Soares K, Derhovanessian E et al. Phase I trial of adjuvant autogene cevumeran, an individualized mRNA neoantigen vaccine, for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 40, Number 16_suppl. June 2022. Najdeno 31.1.2024 na: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.2516
9. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023 Jun;618(7963):144-150.