

LAG-3 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL

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

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

V zadnjih dveh desetletjih je bil terapevtski napredek z uporabo zaviralcev imunskih nadzornih točk z anti-PD-1/PD-L1 in anti-CTLA-4 pri solidnih rakih klinično potrjen. Eden od ključnih izzivov ostaja omejenost trajne učinkovitosti zaviralcev imunskih nadzornih točk na podskupine bolnikov, katere vzrok je odpornost proti zdravlilu. Zato so v razvoju novi zaviralci imunskih nadzornih točk in njihove različne kombinacije z namenom doseganja večje učinkovitosti, tako pri razsejanem raku kot v sklopu adjuvantnega in neoadjuvantnega zdravljenja.

Zadnji zaviralec imunskih nadzornih točk, ki je pokazal pozitivne rezultate pri razsejanem melanomu, je LAG-3 zaviralec relatlimab v kombinaciji z zaviralcem imunskih nadzornih točk anti-PD1 nivolumabom. Podatki klinične raziskave NICHE-3 kažejo visoke stopnje kompletnih patoloških odzivov kombiniranega dvotirnega zdravljenja z relatlimabom in nivolumabom, tudi pri visoko imunogenem lokalno napredujočem raku debelega črevesa (MSI-H) v neoadjuvantnem zdravljenju.

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk, LAG-3 zaviralec relatlimab, raziskava NICHE-3

Uvod

Zaviralci imunskih nadzornih točk () so pridobili veliko pozornosti zaradi svojih impresivnih rezultatov zdravljenja predvsem pri bolnikih z napredujočim malignim melanomom, enako kot pri ostalih kožnih raki s slabo prognozo, npr. rak Merklvih celic. Odzivnost na zaviralce imunskih nadzornih točk bazira na dejstvu, da so kožni raki sami po sebi zelo imunogeni in posledično odzivni na tovrstno zdravljenje. Pri ostalih vrstah razsejanih solidnih tumorjev se je izkazalo, da niso v tako visokem deležu odzivni na zaviralce imunskih nadzornih točk, zaradi tega ker običajno niso visoko imunogeni. Majhen odstotek je tistih, ki so visoko odzivni na zdravljenje z njimi, predvsem razsejani solidni raki z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H). Pri teh vrstah razsejanih solidnih

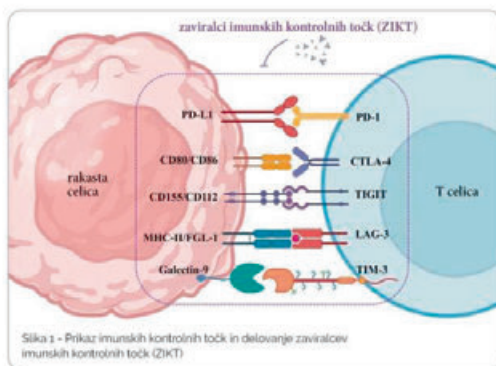
rakov lahko z zaviralci imunskih nadzornih točk dosežemo odzive od 40 do 60 %. Zaviralci imunskih nadzornih točk so se izkazali za učinkovite tudi v sklopu radikalnega zdravljenja, v dopolnilni terapiji oz. perioperativni terapiji solidnih rakov. Presenetljivo dober odziv je bil dosežen tudi pri solidnih rakih, ki izražajo PD-L1 > 1%. Glede na to, da so neoantigeni še bolj prisotni pred operacijo lokalno napredovalih solidnih rakov, se je začela učinkovitost zaviralcev imunskih nadzornih točk raziskovati že predoperativno oz. v neoadjuvantnem zdravljenju. Pri kožnih rakih je pri skoraj polovici zdravljenih dosežen kompletni odziv. Raziskujejo se različne vrste že standardnih zaviralcev imunskih nadzornih točk, razvijajo se nove ter preizkušajo se kombinacije različnih vrst onkoloških zdravil z zaviralci imunskih nadzornih točk.

LAG-3

Najbolj pogosto uporabljeni zaviralci imunskih nadzornih točk so zaviralci programirane celične smrti 1 (PD-1) in liganda 1 programirane celične smrti (PD-L1) ter zaviralci proteina 4, povezanega s citotoksičnimi T-limfociti (CTLA-4). V zadnjih dveh desetletjih je bil terapevtski napredek anti-PD-1/PD-L1 in anti-CTLA-4 pri solidnih rakih klinično potrjen. Eden od ključnih izzivov ostaja omejena trajna učinkovitost zaviralcev imunskih nadzornih točk na podskupine bolnikov zaradi odpornosti proti zdravilom. Klinični podatki na primer kažejo, da je skupna stopnja odziva anti-PD-L1 do 33 %. Odpornost na zaviralce imunskih nadzornih točk lahko razvrstimo v dve različni skupini: primarno odpornost in pridobljeno odpornost. Primarna odpornost se nanaša na skupine bolnikov, ki se nikoli ne odzovejo na zdravljenje z njimi, medtem ko se pridobljena odpornost nanaša na bolnike, ki razvijejo odpornost ali imajo ponovitev bolezni po začetnem odzivu na zdravljenje. Leta 2022 je FDA odobrila nov zaviralec, usmerjen v zaviranje imunske nadzorne točke LAG-3 (gen za aktivacijo limfocitov 3), skupaj z nivolumabom kot novo kombinirano imunoterapijo za zdravljenje razsejanega melanoma, ki prinaša nove perspektive za izboljšanje učinkovitosti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk in premagovanje odpornosti proti zdravilom.

Gen za aktivacijo limfocitov 3 (LAG-3, CD223) je bil prvotno dokumentiran v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. LAG-3 je zaviralni koreceptor iz družine imunoglobulinov tipa 1 in selektivno sodeluje z glavnim histokompatibilnostnim kompleksom razreda II (MHC-II) antigen predstavljajočih celic in tumorskih celic, ki posledično aktivira koinhibitorne signalne poti in sčasoma vodi do disfunkcije T-celic. Zato ima zaviranje LAG-3 in njegove imunosupresivne aktivnosti velik potencial v klinični uporabi.

Slika 1. Prikaz imunskih nadzornih točk in delovanje zaviralcev imunskih nadzornih točk (povzeto po Yu C in sodelavci)



Relatlimab in raziskava NICHE-3

Na kongresu ESMO je bila predstavljena klinična raziskava faze 2 NICHE-3. Pokazala je, da je bil pri lokalno napredovalem raku debelega črevesa z okvaro MMR (angl. deficient mismatch repair, dMMR) z uporabo kombinacije novega zaviralca imunskih nadzornih točk relatlimaba (zaviralec LAG-3) in že znanega zaviralca nivolumaba (zaviralec PD-1) pri 19 bolnikih dosežen 79-% popoln patološki odziv. Z medianim intervalom 7,4 tedna med prvim odmerkom zdravljenja in kirurško resekcijo so bili vsi bolniki operirani brez odloga. Profil imunsko pogojenih neželenih učinkov je bil v mejah že poznanega. Namreč, 74 % bolnikov je imelo imunsko pogojene neželene učinke (irAE) stopnje 1–2, najpogostejše infuzijske reakcije (32 %). Samo en bolnik je imel irAE stopnje 3 (hipertiroidizem). Štirje bolniki so imeli endokrinopatijo, zdravljeno z nadomestno terapijo; eden od teh bolnikov je imel hipotiroidizem, drugi trije pa hipofizitis s sekundarno insuficienco nadledvične žleze. Ni bilo irAE stopnje 4–5.

Zaključek

Raziskava NICHE-3 je prva, ki je dokazala učinkovitost in varnost kombinacije nivolumab/relatlimab pri raku debelega črevesa dMMR. Temelji na pozitivnih ugotovitvah iz dveh prejšnjih raziskav – raziskave NICHE-2, ki je pokazala učinkovitost neoadjuvantnega nivolumaba/ipilimumaba pri raku debelega črevesa dMMR, o kateri so poročali na kongresu ESMO 2022, ter študije faze II, ki dokazuje

obetavno aktivnost neoadjuvantnega zdravljenja z nivolumabom/relatlimabom pri melanomu. Poleg tega je zaviralec anti-PD-1 dostarlimab pokazal impresivno stopnjo popolnih odzivov pri bolnikih z rakom danke dMMR.

Literatura

1. Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Sep 19;7(1):331.
2. Jin Y, Wei J, Weng Y, Feng J, Xu Z, Wang P, Cui X, Chen X, Wang J, Peng M. Adjuvant Therapy With PD1/PDL1 Inhibitors for Human Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022 Feb 25;12:732814.
3. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbé C, Delord JP, Dunn LA, Shinohara MM, Kulikauskas R, Chung CH, Martens UM, Ferris RL, Stein JE, Engle EL, Devriese LA, Lao CD, Gu J, Li B, Chen T, Barrows A, Horvath A, Taube JM, Nghiem P. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 1;38(22):2476-2487.
4. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, Goswami S, Allison JP. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discov.* 2021 Apr;11(4):838-857.
5. Morad G, Helmink BA, Sharma P, Wargo JA. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* 2021 Oct 14;184(21):5309-5337.
6. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with Pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 318-327.
7. Li Y, Ju M, Miao Y, Zhao L, Xing L, Wei M. Advancement of anti-LAG-3 in cancer therapy. *FASEB J.* 2023 Nov;37(11):e23236.
8. Yu C, Li Q, Zhang Y, Wen ZF, Dong H, Mou Y. Current status and perspective of tumor immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Aug 26;10:941750.
9. Verschoor YL, et al. Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: the NICHE-3 study. ESMO Congress 2023, LBA31. Najdeno 30.01.2024 na: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)03894-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03894-7/pdf)
10. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature.* 2022 Nov;611(7934):155-160.
11. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 23;386(25):2363-2376.