

Imunoterapija v onkologiji v letu 2022 – premik v zgodnje stadije Immunotherapy in oncology in 2022 - moving to early stages

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.^{1,2,3}

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

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

³Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

Povzetek

Od prihoda zaviralcev imunih nadzornih točk (ZIKT) do sedaj se je precej zdravljenje napredovalih vrst raka močno spremenilo in razširilo. Rezultati raziskav predstavljenih v letošnjem letu poleg velikega števila opravljenih pri napredovalih oblikah raka, kažejo očiten in prepričljiv premik v sistemskem zdravljenju zgodnjih stadijev raka torej v adjuvantnem in neoadjuvantnem zdravljenju. Ker bodo v ostalih prispevkih nadrobno opisani rezultati po posameznih vrstah raka v vseh stadijih, naj omenim le nekaj rezultatov raziskav, ki vodijo zdravljenje z ZIKT v zgodnje stadije solidnih rakov.

Ključne besede: zaviralci imunih kontrolnih točk, premik zdravljenja z zaviralci imunih kontrolnih točk v zgodnje stadije, adjuvantno zdravljenje, neoadjuvantno zdravljenje

Abstract

Since the advent of immune checkpoint inhibitors (ICCs) until now, the treatment of advanced cancers has greatly changed and expanded. The results of the research presented this year, in addition to the large number carried out in advanced forms of cancer, show an obvious and convincing shift in the systemic treatment of early stages of cancer, i.e. in adjuvant and neoadjuvant treatment. Since the results for each type of cancer in all stages will be described in detail in the other contributions, let me mention only a few research results that lead to treatment with ICCs in the early stages of solid cancers.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, shift of treatment with immune checkpoint inhibitors to early stages, adjuvant treatment, neoadjuvant treatment

1. Uvod

Imunoterapija, predvsem v obliki zaviralcev imunih nadzornih točk (ZIKT), je bila prelomnica pri zdravljenju solidnih rakov. Pri bolnikih s solidnimi raki kot je maligni melanom, ki je imel izredno slabo prognozo in preživetje manj kot eno leto, smo ob tovrstni terapiji dosegli dolgotrajne odgovore in preživetja več kot tri leta. Na žalost se vsi solidni tumorji niso izkazali za tako imunogene in odzivne na imunoterapijo kot maligni melanom in ostali kožni raki. Izkazalo se je, da je pri večini solidnih tumorjev visoka imunogenost dokaj redka, izjema so le podkupnine bolnikov, ki imajo solidne tumorje z mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI), z visokim deležem tumorskih mutacij (TMB) ali z visoko izraženostjo PDL-1. Solidni tumorji teh podskupin so občutljivi na imunoterapijo in pri teh lahko dosežemo dolgotrajne odgovore. Od prihoda zaviralcev imunih nadzornih točk do sedaj smo bili priča številnim pozitivnim raziskavam na področju zdravljenja različnih vrst razsejanega raka vendar rezultati letošnjih študij kažejo očiten in prepričljiv premik v sistemsko zdravljenje zgodnjih stadijev raka oz v adjuvantno in neoadjuvantno zdravljenje.

2. Neoadjuvantno zdravljenje z zaviralci imunih nadzornih točk

Študija faze 3, *SWOG S1801*, je pri bolnikih z melanomom z resektabilno boleznijo stadija IIIB oz IV, pokazala da je pri tovrstni skupini bolnikov pri kateri je že adjuvantno zdravljenje z ZIKT standard zdravljenja, še boljše, če pred resekcijo bolnik preneha celotno totalno neoadjuvantno zdravljenje, kar pomeni da so bolniki najprej bili zdravljeni s pembrolizumabom in nato operirani, potem pa še nadaljevali standardno enoletno adjuvantno zdravljenje s pembrolizumabom. Dvoletna ocena je pokazala, da jih je 72% bolnikov zdravljenih z neoadjuvantno terapijo bilo brez dogodka (ponovitev ali progres bolezni), medtem ko jih je v skupini zdravljeni le z adjuvantnim pembrolizumabom bilo le 49%.

Podobne rezultate je pokazala študija faze 3, *Keynote 522* na področju *trojno negativnega raka dojke*. Namreč, bolnice z zgodnjim trojno negativnim rakom dojke (T1c N1-2 ali T2-4 N0-2), so dobivale poleg standardnega dvojčka kemoterapije (KT) bodisi karboplatin in paklitaksel ali antraciklin in ciklofosamid še ZIKT (pembrolizumab) neoadjuvantno, nato po operaciji nadaljevali še pol leta z adjuvantnim zdravljenjem s pembrolizumabom napram skupini, ki je prejela bodisi eno ali drugo standardno sistemsko kemoterapijo predoperativno in po operaciji nadaljevala s spremljanjem. Ob 36 mesecih jih je bilo 84,5% bolnic zdravljenih s totalno neoadjuvantno terapijo z ZIKT brez dogodka (ponovitev ali razsoj), v skupini brez ZIKT pa 76,8%. Analiza podskupin je pokazala da je dobrobit oz da so brez dogodka predvsem tiste bolnice, ki ne odgovorijo popolno na kakršnokoli izbrano predoperativno zdravljenje (brez pCR 67,4% KT z ZIKT vs 56,8% brez ZIKT). Pri bolnicah s popolnim patološkim odgovorom (pCR) je bila učinkovitost zdravljenja, ne glede na izbiro vrste zdravljenja, podobna (94,4% kombinacija KT z ICI oz 92,5% skupina brez ZIKT).

3. Adjuvantno zdravljenje z zaviralci imunih nadzornih točk

Raziskava *IMpower010* odpira vrata adjuvantnemu zdravljenju z Atezolizumabom pri nedrobnoceličnem raku pljuč zgodnjih stadijev IB-IIIa. Bolniki so bili zdravljeni z lobektomijo, kateri je sledilo dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (Cisplatin + pemetreksed, gemcitabin, docetaxel ali vinorelbin) natp pa še atezolizumab ali placebo, glede na to, v katero skupino so bili bolniki randomizirani. Trend preživetja v korist atezolizumaba je bil opažen pri populaciji PD-L1 TC ≥ 1 % stadija II-IIIa (OS HR, 0,71 [95 % IZ: 0,49, 1,03]) v času prve vnaprej določene analize IA OS. V subpopulaciji PD-L1 TC ≥ 50 % stadija II-IIIa so opazili klinično pomemben trend preživetja v korist atezolizumaba (OS HR, 0,43 [95 % IZ: 0,24, 0,78]). Koristnega preživetja v korist atezolizumaba niso opazili pri vseh randomiziranih populacijah stadija II-IIIa ali ITT. Po dodatnih 13 mesecih spremljanja ostaja varnostni profil na splošno nespremenjen, brez novih ali nepričakovanih varnostnih signalov in je skladen z znanim varnostnim profilom atezolizumaba. Ti podatki podpirajo prej poročani pozitivni profil koristi in tveganja adjuvanta atezolizumaba pri PD-L1+ reseciranim NSCLC. Raziskava *IMpower010* se bo nadaljevala do končne analize DFS z nadaljnjim spremljanjem in analizami OS.

V stadiju IIB in IIC melanoma imunoterapija tako s pembrolizumabom kot nivolumabom statistično značilno izboljša čas do pojava oddaljenih zasevkov oziroma preživetja brez ponovitve, kar so prinesli rezultati raziskav *KEYNOTE 716* in *CheckMate 76K*. Nivolumab kot adjuvantno zdravljenje bolnikov s popolnoma reseciranim melanomom stadija IIB ali IIC v primerjavi s placebo je povzročil 58-odstotno zmanjšanje tveganja smrti ali ponovitve bolezni v primerjavi s placebo (HR, 0,42; 95-% IZ, 0,30-0,59; $P < ,0001$). 12-mesečne stopnje RFS so bile 89 % (95 % IZ, 86 %–92 %) pri tistih, ki so prejeli nivolumab, in 79 % (95 % IZ, 74 %–84 %) med tistimi, ki so prejeli placebo. Korist nivolumaba pri RFS so opazili pri vnaprej določenih podskupinah bolnikov, pri čemer se je stanje bolnikov izboljšalo ne glede na stopnjo bolezni in kategorijo T. 12-mesečna stopnja RFS v skupini stopnje IIB je bila 93 % pri nivolumabu v primerjavi s 84 % pri placebo. V skupini stopnje IIC je nivolumab povzročil stopnjo RFS 84 % v primerjavi s 72 % pri placebo. *KEYNOTE 716* -v tej dvojno slepi, randomizirani, s placebo kontrolirani študiji 3. faze, ki je vključevala bolnike z reseciranim melanom stadija IIB ali IIC (TNM stopnja T3b ali T4 z negativno biopsijo kontrolne bezgavke), ki so bili zdravljeni s pembrolizumabom ali placebo je bil primarni opazovani dogodek preživetje brez ponovitve po oceni raziskovalca. Vključenih je bilo 976 naključno razporejenih bolnikov v skupino zdravljenih s pembrolizumabom ali s placebo. Pri 72 (15 %) bolnikih v skupini s pembrolizumabom in pri 115 (24 %) v skupini s placebo se je bolezen ponovila ali pa so umrli (HR 0,61 [95 % IZ 0,45–0,82]). Mediana preživetja brez ponovitve ni bila dosežena v nobeni skupini na nobeni časovni točki ocenjevanja. Pembrolizumab kot adjuvantno zdravljenje do približno 1 leta za melanom stadija IIB ali IIC povzročil znatno zmanjšanje tveganja ponovitve bolezni ali smrti v primerjavi s placebo, z obvladljivim varnostnim profilom.

Raziskava faze 3, *Keynote 564* je pokazala dobrobit enoletnega dopolnilnega zdravljenja s pembrolizumabom pri raku ledvic po nefrektomiji. Brez oddaljenih zasevkov (DMFS) oz brez dogodkov (EFS) je bilo skupini zdravljeni s pembrolizumabom po 24 mesecih 80% bolnikov, v kontrolni skupini, po nefrektomiji pa 69,9%.

Raziskava *ADMEC-O* je prva, ki je preskušala, učinkovitost in varnostvarnost adjuvantnega zdravljenja z imunoterapijo pri bolnikih s popolnoma reseciranim *rakom Merkllovih celic* (MCC), v primerjavi s sledenjem. Primarni končni cilj je bil DFS, sekundarna končna cilja pa celotno preživetje (OS) in neželeni dogodki (AE). Vključenih je bilo 179 bolnikov (NIVO, n=118; opazovanje, n=61) iz 20 centrov (populacija ITT; 62 % moških, 68 % ≥ 65 let, 67 % stadij III/IV), z osnovnimi značilnostmi, ki so bile dobro uravnotežene na obeh rokah. Pri tej vmesni analizi z mediano spremljanja 24,3 meseca (IQR 19,2–33,4) so vsi bolniki končali zdravljenje. Stopnje DFS pri 12 in 24 mesecih so bile naklonjene NIVO s 87,9 % proti 78,5 % oziroma 86,9 % proti 74,3 %. Srednji OS še ni bil dosežen. Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, pri 41 % bolnikov z NIVO in 31 % bolnikov v opazovani skupini so se pojavili neželeni učinki stopnje 3/4; le 5 % zdravljenj je bilo prekinjeno zaradi neželenih dogodkov. O smrtnih primerih, povezanih z zdravljenjem, niso poročali.

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. Mediani DFS v skupinah brez nivolumaba je bil 11,0 mesecev za bolnike s PČ in 11,1 mesecev za bolnike z AC, medtem ko je bil znatno večji v skupinah z adjuvantnim zdravljenjem : 29,7 mesecev za bolnike s PČ in 19,4 mesecev za bolnike z AC.

4. Zaključek

Neoadjuvantna imunoterapija ima več prednosti pred adjuvantno imunoterapijo, vključno z zmožnostjo ustvarjanja imunskega odziva proti širšemu repertoarju antigenov, nižjimi stroški zaradi manjšega števila odmerkov zdravil za zdravljenje ter zmožnostjo preučevanja in razumevanja mehanizmov delovanja ter razvoja biomarkerjev. Čeprav so strategije neoadjuvantne imunoterapije doslej poročale o obetavnih rezultatih, še vedno obstaja več izzivov, vključno z določanjem optimalnega števila in razporeda odmerkov, monoterapijo v primerjavi s kombinirano terapijo, zgodnjim odkrivanjem bolnikov, ki se ne odzovejo, in odložitvijo potencialno kurativne operacije (do 15 % bolnikov ni bilo operiranih v preskušanjih neoadjuvantne imunoterapije). Trenutno več kot 270 kliničnih preskušanj ocenjuje neoadjuvantno imunoterapijo, kar odraža vse večje zanimanje za ta pristop k zdravljenju.

Literatura

- Patel S, Othus M, Prieto V, Lowe M, Buchbinder E, Chen Y et al. Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Annals of Oncology* 2022. Volume 33, Supplement 7, Page S1408, ISSN 0923-7534. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.039>.
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al., KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5.
- Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V et al. KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1.
- Bristol Myers Squibb presents data from CheckMate -76k showing Opdivo (nivolumab) reduced the risk of recurrence or death by 58% versus placebo in patients with completely resected stage IIB or IIC melanoma. News release. Bristol Myers Squibb. October 19, 2022. Accessed October 21, 2022. <https://bit.ly/3VKfLMH>

- Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. KEYNOTE-564 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1133-1144. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00487-9.
- Becker JC, Ugure S, Leiter-Stopcke U, Meier F, Gutzmer R, Haferkamp S et al, Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (MCC): Disease-free survival (DFS) results from ADMEC-O, a randomized, open-label phase II trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. 10.1016/annonc/annonc1059
- 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.
- Benitez JC, Remon J, Besse B. Current Panorama and Challenges for Neoadjuvant Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020 Oct 1;26(19):5068-5077. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3255.