

## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma požiralnika Novelties in the systemic treatment of esophageal carcinoma

Nežka Hribernik, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

### Izvleček:

Rak požiralnika je po incidenci in umrljivosti med desetimi najpogostejšimi raki in eden od rakov z najslabšo prognozo. V zadnjih letih so bile na področju specifičnega sistema zdravljenja raka požiralnika stadija III in IV objavljene nove klinične raziskave, ki bodo na kratko predstavljene v tem prispevku. Poleg citostatskega zdravljenja je sedaj pri bolnikih z metastatsko obliko raka in visoko izraženostjo PD-L1 indicirano kombinirano sistemsko zdravljenje z kemoterapijo in zaviralcem imunskih nadzornih točk. Pri bolnikih po radikalnem zdravljenju s kemoradioterapijo in resekcijo, brez doseženega patološkega popolnega odgovora, pa je indicirano enoletno zdravljenje z nivolumabom.

**Ključne besede:** karcinom požiralnika, specifično sistemsko onkološko zdravljenje, novosti, zaviralci imunskih nadzornih točk

### Abstract

Esophageal cancer is among the ten most common cancers in terms of incidence and mortality and one of the cancers with the worst prognosis. In recent years, new clinical research has been published in the field of specific systemic treatment of stage III and IV esophageal cancer, which will be briefly presented in this paper. In addition to cytostatic treatment, combined systemic treatment with chemotherapy and immune checkpoint inhibitors is now indicated for patients with metastatic cancer and high expression of PD-L1. In patients after radical treatment with chemoradiotherapy and resection, without a pathological complete response, a one-year treatment with nivolumab is indicated.

**Key words:** esophageal carcinoma, specific systemic oncology treatment, novelties, immune checkpoint inhibitors

## 1. Uvod

Rak požiralnika je po incidenci in umrljivosti med desetimi najpogostejšimi raki in eden od rakov z najslabšo prognozo. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije za rakom požiralnika v Sloveniji letno zboli okoli 100 oseb, od tega jih je kar 75 moških. Pri 85 % je rak požiralnika ob postavitvi diagnoze že razširjen v regionalne bezgavke in/ali oddaljene organe. Petletno preživetje bolnikov se giblje med 10% in 15 %. Skupina bolnikov z omejeno boleznijo dosega blizu 25 % petletno preživetje, bolnikov z lokoregionalno napredovalo boleznijo pa imajo petletno preživetje okrog 10 %. Bolniki, odkriti z razsejano boleznijo, pa petih let praktično ne doživijo.

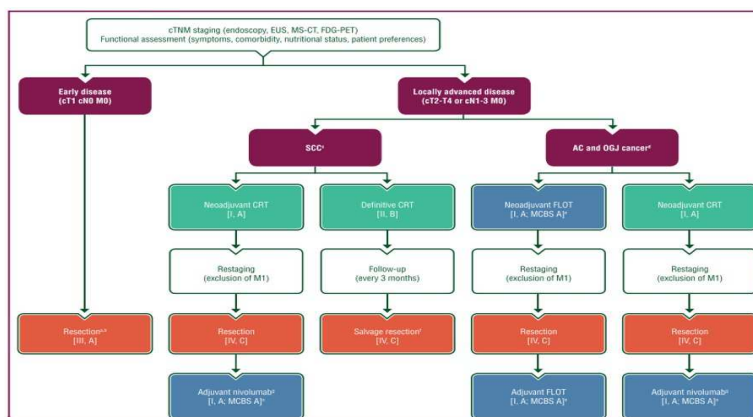
Zdravljenje raka požiralnika in je vedno multidisciplinarno in obsega tako lokalno kot tudi sistemsko zdravljenje. Odločitev o vrsti zdravljenja mora biti za vsakega bolnika posebej sprejeta na multidisciplinarnem konziliju. V zadnjih letih so bile na področju specifičnega sistema zdravljenja raka požiralnika stadija III in IV objavljene nove klinične raziskave, ki bodo predstavljene v tem prispevku.

## 2. "SINE QUA NON"

Pri vseh bolnikih je pred pričetkom sistema zdravljenja v primeru težav potrebno zagotoviti ustrezno pot za prehranjevanje in jim nuditi ustrezno prehransko podporo. V primeru razsejane bolezni je potrebno bolnike napotiti v Ambulanto za zgodnjo paliativno oskrbo.

Pri sprejemanju odločitve o eventualnem specifičnem sistemskem zdravljenju je potrebno upoštevati stadij bolezni, patohistološki izvid, splošno klinično stanje bolnika, sočasna obolenja in pričakovano življenjsko dobo.

### 3. Novosti pri specifičnem sistemskem zdravljenju pri lokoregionalno napredovalem karcinomu požiralnika in ezofagogastričnega stika



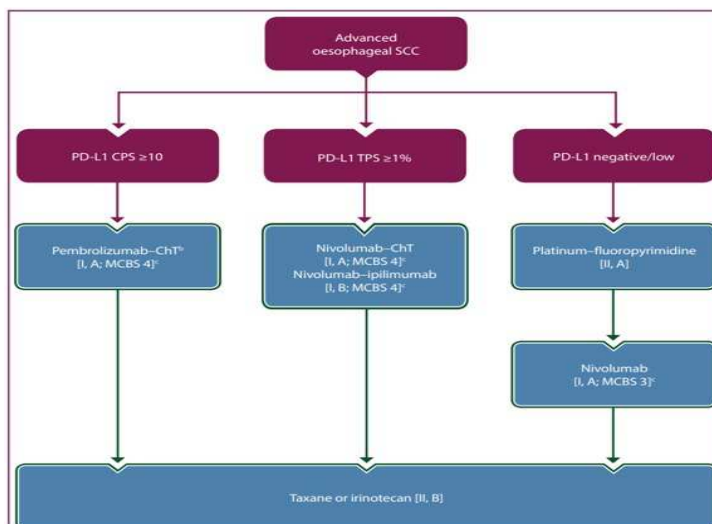
Slika 1: ESMO priporočila za obravnavo omejene in lokoregionalno napredovale oblike karcinoma požiralnika in ezofagogastričnega stika.

V primeru radikalne (R0) resekcije adenokarcinoma ali skvamoznega karcinoma požiralnika in ezofagogastričnega stika, po predoperativni radiokemoterapiji, kjer ni bil dosežen popoln patološki odgovor, je indicirano enoletno pooperativno zdravljenje z imunoterapijo s PD-1 zaviralcem nivolumabom. Korist pooperativne imunoterapije je bila dokazana v randomizirani, dvojno slepi klinični raziskavi faze III **CheckMate 577**. V raziskavo so bili vključeni bolniki z adenokarcinomom in skvamoznim karcinomom požiralnika in ezofagogastričnega stika, stadija II in III, pri katerih s predoperativno radiokemoterapijo ni bil dosežen popoln patološki odgovor. Bolniki so bili randomizirani v dve skupini, prva je prejela nivolumab, druga pa placebo. Klinična raziskava je dokazala statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejela pooperativni nivolumab (22.4 meseci napram 11.0 mesecem, HR 0.69, 96.4% CI 0.56-0.86). PD-L1 testiranje ni potrebno za to indikacijo.

V primeru doseženega kompletnega patohistološkega odgovora (pT0N0) in radikalne (R0) resekcije po operaciji brez predoperativne radiokemoterapije, dodatno specifično onkološko zdravljenje ni indicirano.

### 4. Novosti pri specifičnem sistemskem zdravljenju pri metastatskem skvamoznem karcinomu požiralnika

Novosti sistemskega zdravljenja metastatskega **adenokarcinoma** požiralnika in in ezofagogastričnega stika bodo prikazane v prispevku zdravljenja karcinoma želodca, saj je zdravljenje isto, zato niso zajete v tem prispevku.



Slika 2: ESMO priporočila za obravnavo metastatske oblike skvamoznega karcinoma požiralnika.

V zadnjih letih se je zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk izkazalo za učinkovito tudi v skupini bolnikov z metastatskim skvamoznim karcinomom. Gre za dolgo časa pričakovan premik pri sistemskem zdravljenju. Do sedaj je bila namreč na voljo izključno kemoterapija na osnovi platine.

Klinična raziskava faze III **KEYNOTE-590** je priučevala učinkovitost dodatka PD-1 zaviralca pembrolizumaba h kemoterapiji po shemi cisplatin/5-FU pri bolnikih z napredovalim skvamoznim karcinomom in adenokarcinomom v prvem redu zdravljenja. Največjo korist od dodatka pembrolizumaba so imeli bolniki s skvamoznim karcinomom in visoko izraženostjo PD-L1 (combined positive score CPS  $\geq$  10, HR 0.57, 95% CI 0.43-0.75). Post hoc analiza je pokazala, da naj bi dodatek pembrolizumaba ne imel koristi pri bolnikih, pri katerih je izraženost PD-L1 nizka (CPS < 10). EMA je omenjeno zdravljenje odobrila le za bolnike z visoko izraženostjo PD-L1.

Klinična raziskava faze III **CheckMate 648** je randomizirala bolnike s skvamoznim karcinomom požiralnika v tri roke: cisplatin/5-FU, nivolumab/ cisplatin/5-FU, nivolumab in CLTA-4 zaviralec ipilimumab. Bolniki, ki so prejeli kombinirano terapijo z nivolumabom in kemoterapijo, so imele podaljšano preživetje napram bolnikom, ki so dobivali le kemoterapijo. Korist od PD-1 zaviralca je bila najbolj vidna pri bolnikih, ki so imeli visoko izraženost PD-L1, tumour proportion score TPS  $\geq$  1% (HR 0.54, 99.5% CI 0.37-0.80). Kombinacija nivolumaba in ipilimumaba je bila glede preživetja tudi bolj učinkovita napram samo kemoterapiji, vendar pa je vodila v nižji delež odgovorov na zdravljenje. Prav tako obstaja tudi večja nevarnost za hiter progres in smrt napram zdravljenju s kemoterapijo.

Glede vrste sistemske terapije drugega reda se svetuje kemoterapijo na bazi taksanov ali irinotekana. Bolniki, ki v prvem redu niso prejeli dodatka zaviralca imunskih nadzornih točk, so kandidati za zdravljenje z nivolumabom v drugem redu (klinična raziskava faze III ATTRACTION-3)

Pri vseh bolnikih z metastatskim karcinomom požiralnika, ki so kandidati za specifično sistemsko onkološko zdravljenje, je zato smiselno opraviti imunohistokemično testiranje IHC na PD-L1 CPS (combined positive score) oz. PD-L1 TPS (tumour proportion score).

## 5. Zaključek

Bolniki s karcinomom požiralnika in ezofagogastričnega stika so zdravljeni multidisciplinarno. To obsega tako lokalno (endoskopska mukozna ali submukozna resekcija, kirurgija, obsevanje) kot tudi sistemsko zdravljenje (kemoterapija, imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk). Na področju specifičnega sistemskega onkološkega zdravljenja beležimo v zadnjih letih razvoj z novimi možnostmi zdravljenja.

## Literatura

- Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jul 29;S0923-7534(22)01850-6.
- Smyth EC, Gambardella V, Cervantes A, Fleitas T. Checkpoint inhibitors for gastroesophageal cancers: dissecting heterogeneity to better understand their role in first-line and adjuvant therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(5):590-9.
- 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;384(13):1191-203.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648.