

Novosti v sistemskeem zdravljenju metastatskega raka debelega črevesa in danke Novelties in the systemic treatment of metastatic colorectal cancer

Marko Boc, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izveček

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) v svetovnem pogledu predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti in po incidenci sodi na tretje mesto med vsemi raki. V zadnjih 10-15. letih smo lahko pričali velikim napredkom v sistemskeem zdravljenju RDČD in to je poleg uspešnih preventivnih programov glavni razlog da v tem trenutku RDČD spada med bolezni z dobrim preživetjem. V mednarodni raziskavi Concord-3 je bilo ugotovljeno, da petletno čisto preživetje bolnikov v več kot polovici evropskih držav že presega 60 %. Najpomembnejši prognostični dejavnik je stadij ob diagnozi, saj je pet-letno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem že več kot 90 %, medtem ko je preživetje tistih z razsejano boleznijo pa komaj 9 %. Pri 50% bolnikov z N+ boleznijo ob ugotovitvi bolezni v poteku njihove bolezni le-ta postane metastatska. V nasprotju z splošnim prepričanjem je tudi RDČD imunogena maligna bolezen, vendar le v primeru ko gre za MSI-H (mikrosatelitno nestabilno) obliko bolezni. Tovrstni tumorji imajo namreč preko 1500 mutacij na tumor, kar je napovedni dejavnik za učinkovitost zdravljenja z imunoterapijo (IT). Tako ni presenečenje, da je IT lahko zelo učinkovita možnost zdravljenja pri bolnikih z metastatskim RDČD in je tudi že del mednarodnih in slovenskih smernic zdravljenja RDČD.

Ključne besede: metastatski RDČD, imunoterapija, sistemskeo zdravljenje, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, PD-1 protitelo, CTLA-4 protitelo

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cause worldwide of death and ranks third among all cancers in terms of incidence. In the last 10-15 years we are witnessing great progress in the systemic treatment of metastatic CRC (mCRC), and this, in addition to successful preventive programs, is the main reason that at the moment mCRC is one of the diseases with a good survival rate. The international survey Concord-3 confirmed that the five-year net survival of patients in more than half of the European countries already exceeds 60%. The most important prognostic factor is the stage at diagnosis, as the five-year net survival of patients with in limited stages is already more than 90%, while the survival of those with disseminated disease is barely 9%. Fifty percent of patients with N+ disease become metastatic. Contrary to popular belief, mCRC is also an immunogenic malignant disease, but only in the case of an MSI-H (microsatellite unstable) form of the disease. There are more than 1500 such mutations per tumor, which is a predictive factor for the efficacy of immunotherapy (IT) treatment. So, it's not a surprise that IT can be a very effective treatment option for patients with mCRC and it is also part of the international and Slovenian treatment guidelines for mCRC treatment.

Key words: metastatic CRC, immunotherapy, systemic treatment, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab, PD-1 antibody, CTLA-4 antibody

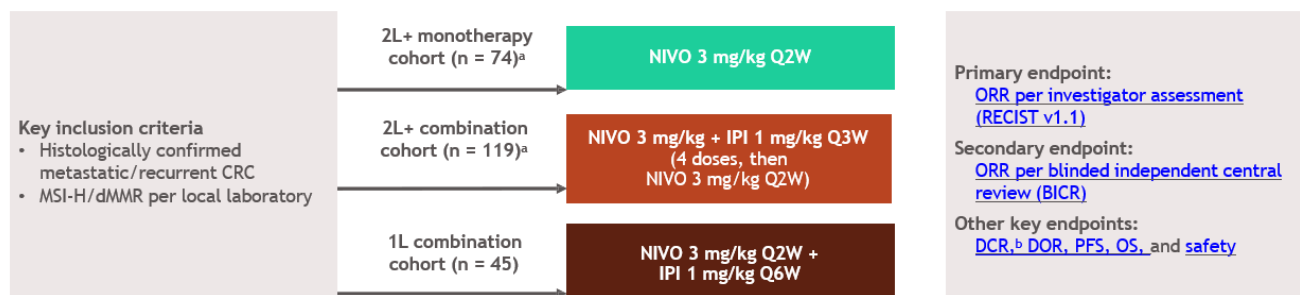
1. Uvod

V zadnjih 20 letih smo lahko pričali velikim napredkom pri zdravljenju metastatskega RDČD. Preživetja bolnikov v dobi 5-FU so bila cca, 11-12 mesecev, v dobi personaliziranega bolniku prilagojenega zdravljenja pa so preživetja bolnikov veliko daljša, z 5 letnimi preživetji preko 20% in srednjim preživetje preko 40 mesecev. Napredek pri zdravljenju je predvsem posledica novih možnosti zdravljenja, kot so tarčna zdravila in v zadnjem času tudi IT. Dobrobit zdravljenja je pri RDČD vezana le na MSI-H/dMMR tumorje oz. v kasnejših linijah zdravljenja deloma tudi na tumorje z visokim mutacijskim bremenom (TMB). Glede na rezultate kliničnih raziskav je tako zdravljenje z pembrolizumabom (PD-1 protitelo), nivolumabom (PD-1 protitelo) oz. z kombinacijo ipilimumaba (CTLA-4 protitelo) in nivolumaba že

vklučeno v prvolinijsko zdravljenje mRDCD v mednarodnih in tudi slovenskih smernicah zdravljenja RDČD.

2. Nivolumab + ipilimumab (CheckMate 142)

Pri raziskavi CheckMate 142 gre za multikohortno, nerandomizirano raziskavo faze II zdravljenja z na nivolumabu bazirajočim zdravljenjem pri predhodno zdravljenih in nezdravljenih bolnikih (Slika 1)



Slika 1: Zasnova raziskave CheckMate 142

Kot je razvidno iz zasnove raziskave so bili bolniki razvrščeni v tri skupine, pri kohorti 1 oz. 2. je šlo za bolnike, ki so bili z nivolumabom oz. kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba zdravljeni v drugi oziroma kasnejših linijah zdravljenja, tretja kohorta je vključevala bolnike, ki so bili z kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba zdravljeni v prvi liniji zdravljenja.

2.1. Kohorta 2 (nivolumab + ipilimumab v drugi in kasnejših linijah zdravljenja)

Ob srednjem času sledenja 13.4, 25.4 in 50.9 mesecev pri bolnikih kohorte 2 lahko vidimo odlično kontrolo bolezni, ki ostaja stabilna in preko 80% tudi po 50 mesecih spremljanja bolnikov, enako velja za ostale kazalce odgovora na zdravljenje (Tabela 1).

	Median FU 13.4 months ^{1,2} investigator assessment (N = 119)	Median FU 13.4 months ^{1,2} BICR assessment (N = 119)	Median FU 25.4 months ³ investigator assessment (N = 119)	Median FU 50.9 months ⁴ investigator assessment (N = 119)
ORR, n (%)	65 (55)	58 (49)	69 (58)	77 (65)
[95% CI]	[45-64]	[40-58]	[49-67]	[55-73]
Complete response	4 (3)	5 (4)	7 (6)	15 (13)
Partial response	61 (51)	53 (45)	62 (52)	62 (52)
Stable disease	37 (31)	39 (33)	33 (28)	25 (21)
Progressive disease	14 (12)	17 (14)	14 (12)	14 (12)
Not determined	3 (3)	4 (3)	3 (3)	3 (3)
Not reported	0	1 (1)	0	
Disease control, ^a n (%)	95 (80)	94 (79)	96 (81)	96 (81)
[95% CI]	[72-87]	[71-86]	[72-87]	[72-87]

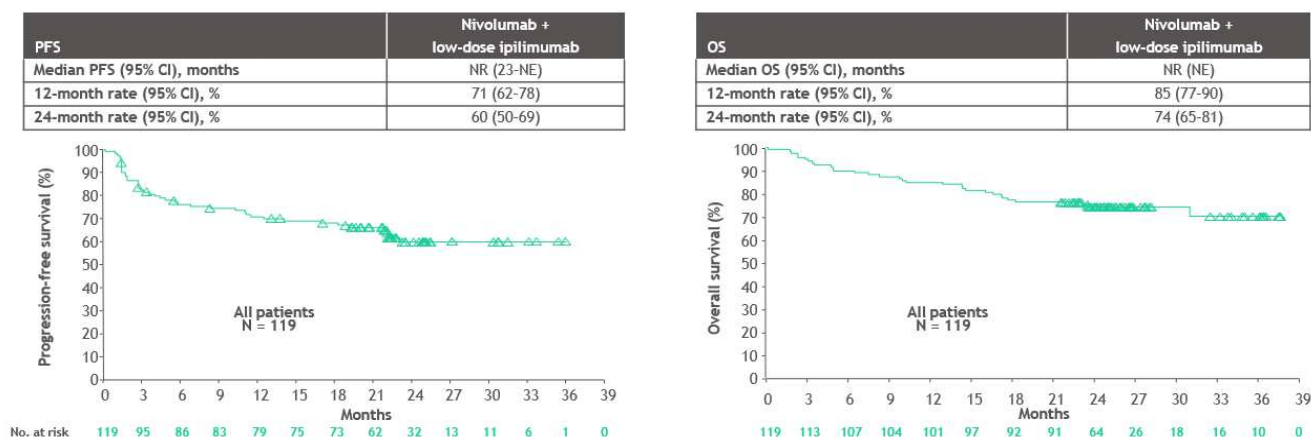
Tabela 1: Celokupni delež odgovora na zdravljenje na podlagi ocene raziskovalcev

Odziv na zdravljenje in kontrola bolezni pri tem nista bila odvisna od PD-L1 ekspresije, BRAF/KRAS mutacijskega statusa ali prisotnosti Lynchovega sindroma (Tabela 2).

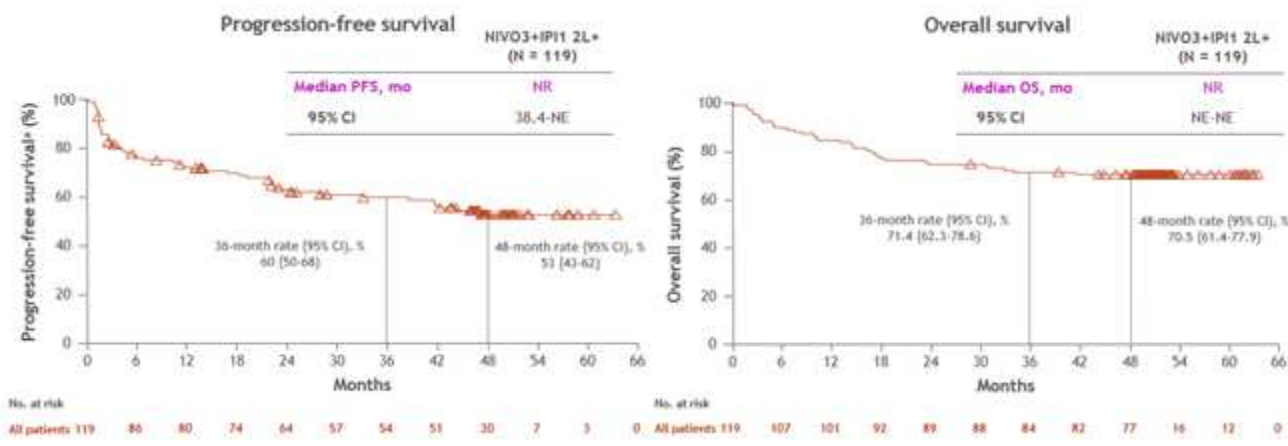
	Nivolumab + low-dose ipilimumab (N = 119) ^a		
	n	ORR	DCR ^b
Tumor PD-L1 expression, n (%)			
≥ 1%	26	14 (54)	20 (77)
< 1%	65	34 (52)	51 (78)
BRAF/KRAS mutation status, n (%)			
Wild type	31	17 (55)	24 (77)
BRAF mutant	29	16 (55)	23 (79)
KRAS mutant	44	25 (57)	37 (84)
Clinical history of Lynch syndrome, n (%)^c			
Yes	35	25 (71)	30 (86)
No	31	15 (48)	25 (81)

Tabela 2: Tabela 2: Celokupni delež odziva (ORR) in obvladovanje bolezni (DCR)

Srednje preživetje brez napredovanja bolezni (mPFS) in srednje celokupno preživetje (mOS) pri bolnikih kohorte 2 ni bilo doseženo po srednjem času opazovanja (mFU) 25.4 mesecev in prav tako ne po mFU 50.9 mesecev (slika 2&3).



Slika 2: PFS in OS pri bolnikih kohorte 2 po mFU 25.4 mesecev



Slika 3: PFS in OS pri bolnikih kohorte 2 po mFU 50.9 mesecev

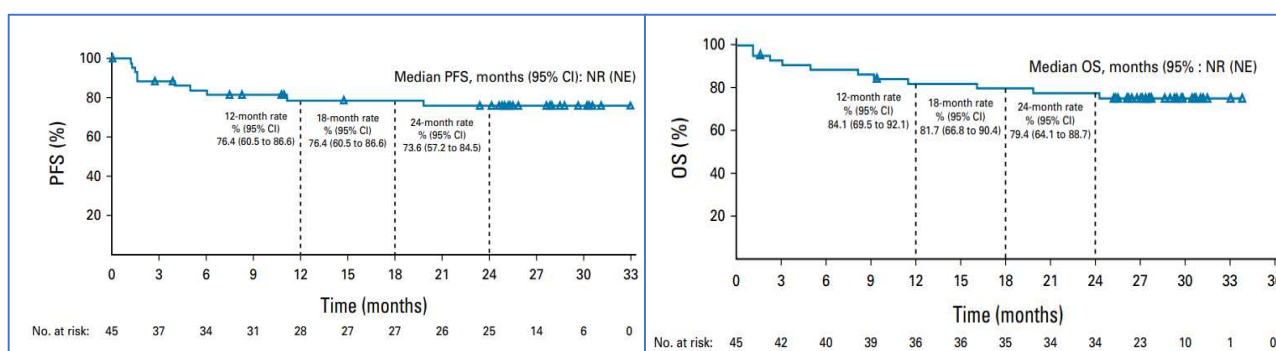
2.2. Kohorta 3 (nivolumab+ipilimumab v prvi liniji zdravljenja)

V kohorto 3 je bilo vključenih 45 bolnikov. Celokupni odgovor na zdravljenje (ORR) po mFU 20.9 mesecev je pri teh bolnikih znašal 69% (poročanje preiskovalcev) oz. 62% (poročanje BICR), kontrola bolezni (DCR) pa je bila 84% (78%). Tako ORR kot tudi DCR sta bila neodvisna od KRAS/BRAF mutacijskega statusa (tabela 3).

Srednji čas trajanja odgovora (mDOR) ni bil dosežen (1.4+ - 29.0+ mesecev). Ob času analize je imelo 74% bolnikov, ki so odgovorili na zdravljenje še vedno odgovor, 71 % bolnikov je imelo odgovor, ki je trajal vsaj 12 mesecev in 90% bolnikov je bilo še vedno živih. Od 43 evaluable bolnikov jih je imelo 84% zmanjšanje tumorskega bremena v primerjavi z začetnim stanjem. Večina bolnikov je doživela še dodatno poglobitev odgovora z daljšim časom opazovanja (13.8 mesecev proti 20.9 mesecev), pri številnih bolnikih se je tumorsko breme zmanjšalo še po tem, ko so že prenehali zdravljenje. Srednji čas brez napredovanja bolezni (mPFS) pri celotni populaciji bolnikov ni bil dosežen, po 24 mesecih je bilo v celotni populaciji brez napredovanja bolezni 73.6% bolnikov (95%CI, 57.2-84.5). Prav tako ni bilo doseženo srednje celokupno preživetje (mOS), po 24 mesecih je bilo še vedno živih 79.4% bolnikov (95%CI, 64.1-88.7) (Slika 4).

Response	Investigator Assessed	BICR Assessed
ORR, ^a No. (%)	31 (69)	28 (62)
95% CI	53 to 82	46.5 to 76.2
ORR by <i>BRAF</i> and/or <i>KRAS</i> mutation status, ^b No. (%)		
<i>BRAF</i> and <i>KRAS</i> wild-type (n = 13)	8 (62)	7 (54)
<i>BRAF</i> mutation (n = 17)	13 (76)	14 (82)
<i>KRAS</i> mutation (n = 10)	8 (80)	7 (70)
Best overall response, ^c No. (%)		
CR	6 (13)	11 (24)
PR	25 (56)	17 (38)
SD	7 (16)	8 (18)
PD	6 (13)	7 (16)
Not determined	1 (2)	2 (4)
DCR, ^d No. (%)		
95% CI	70.5 to 93.5	63 to 89
Median DOR, months (range) ^e	NR (1.4+ to 29.0+)	NR (3.3+ to 29.0+)

Tabela 3: Odgovor na zdravljenje (kohorta 3)

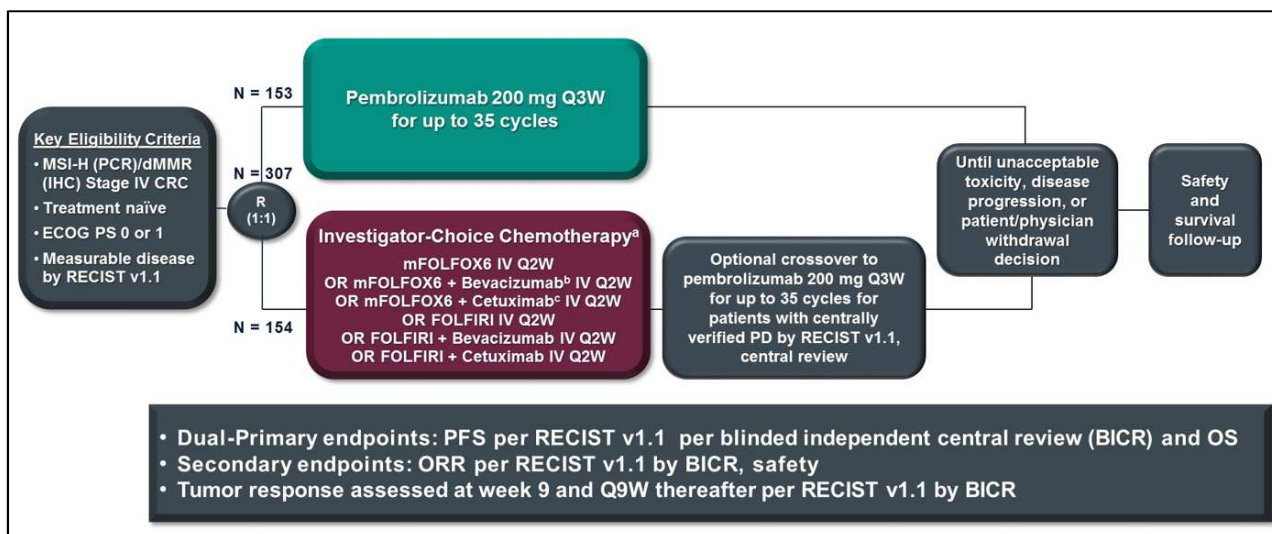


Slika 4: PFS in OS bolnikov v kohorti 3

Pomembnejših signalov glede neželenih učinkov (NU) in imunsko pogojenih NU raziskovalci niso zaznali.

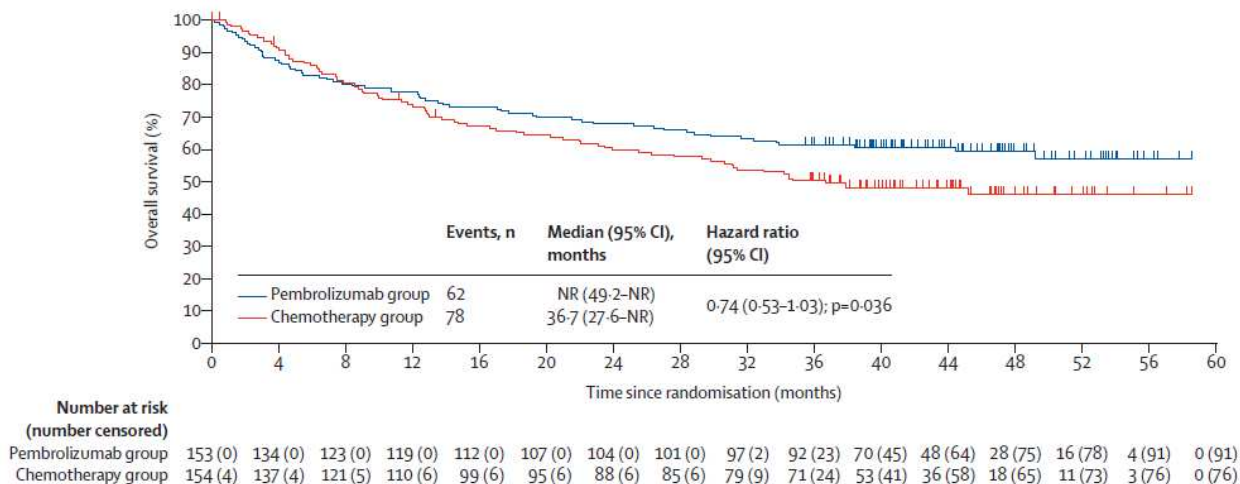
3. Pembrolizumab (KEYNOTE-177)

Pri raziskavi KEYNOTE-177 gre za randomizirano raziskavo faze 3 ki je vključevala 852 bolnikov z MSI-H metastatskim RČD, ki so bili zdravljeni v eni skupini z pembrolizumabom, v drugi skupini pa z KT po izboru lečečega onkologa (Slika 5).



Slika 5: Zasnova raziskave KEYNOTE-177

Ob končni analizi srednje celokupno preživetje pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom ni bilo doseženo (95% CI, 49.2-NR), pri bolnikih zdravljenih z sistemsko KT pa je znašalo 36,7 mesecev (95% CI, 27.6-NR). Razlika sicer ni zadostila statističnim zahtevam za superiornost (HR 0.74 [0.53-1.03]; p=0.036) (Slika 6), numerično pa gre za večjo dobrobit zdravljenja z pembrolizumabom.

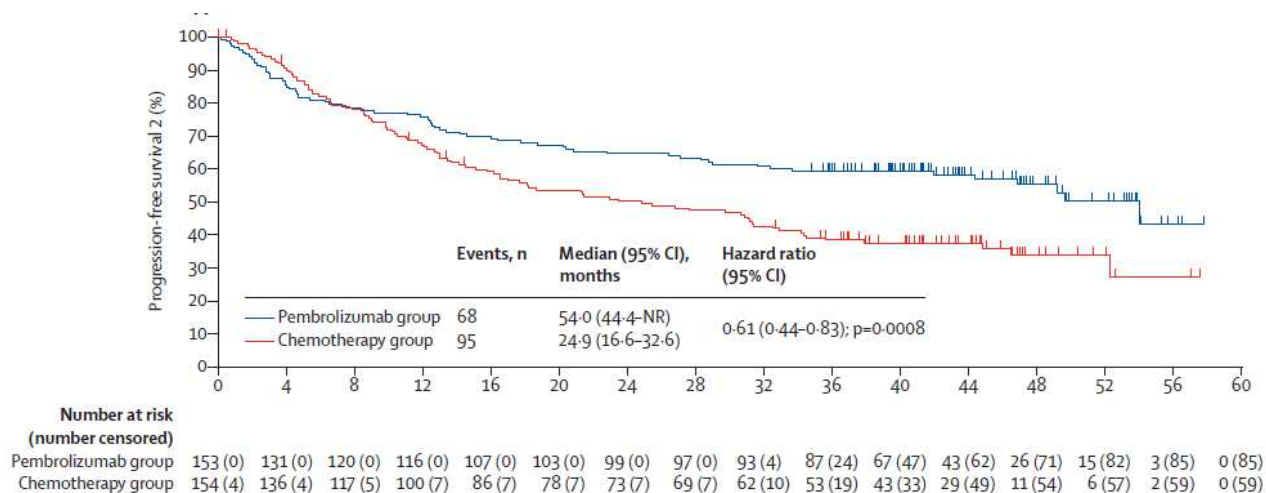


Slika 6: Celokupno preživetje bolnikov v raziskavi KEYNOTE-177

Naknadna analiza je pokazala da je pričakovano 36-mesečno celokupno preživetje pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom 61.4% (95% CI, 53.2-68.6) napram bolnikom zdravljenih z sistemsko KT, kjer je znašalo 50.3% (95% CI, 42.0-58.0). 36% bolnikov ki so bili zdravljeni z sistemsko KT, je prestopilo v skupino zdravljenih bolnikov z pembrolizumabom.

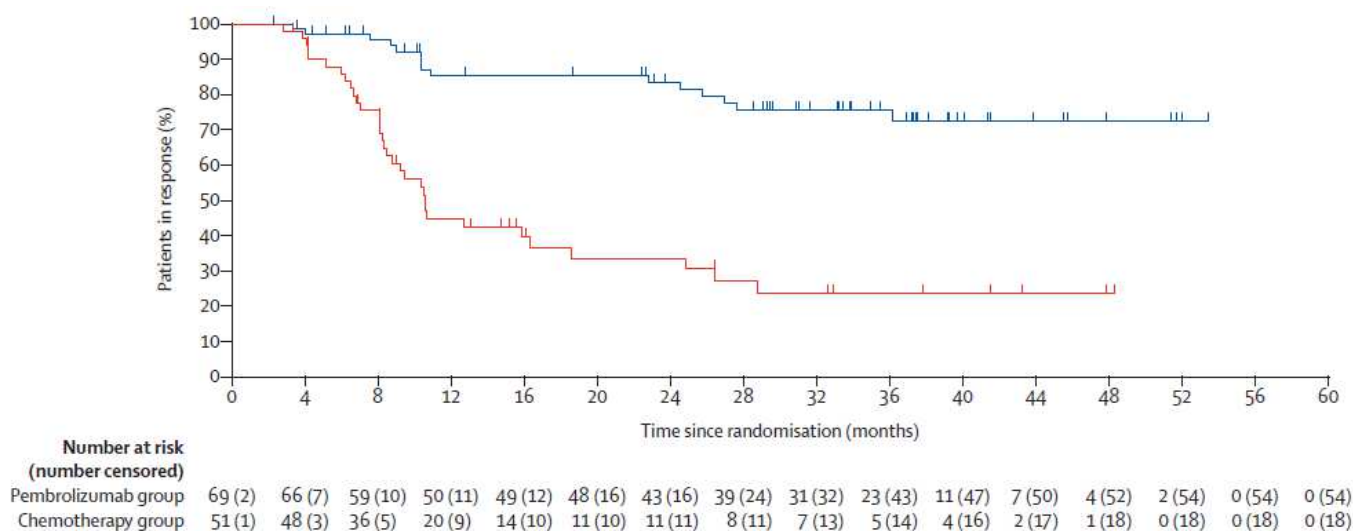
Kar se tiče srednjega preživetja brez napredovanja bolezni (mPFS) pa so rezultati zadostili statističnim zahtevam za superiornost zdravljenja z pembrolizumabom. Razlika je bila statistično značilna in sicer 16.5

mesecev (95% CI, 5.4-38.1) pri pembrolizumabu napram 8.2 meseca (95% CI, 6.1-10.2) pri sistemske KT. (Slika 7)



Slika 7: Preživetje brez napredovanja bolezni v raziskavi KEYNOTE-177

Pri 45% (95% CI 37–53) bolnikov zdravljenih z pembrolizumabom so dosegli objektivni odgovor na zdravljenje (ORR), takih bolnikov v skupini, ki je bila zdravljenja z sistemske KT je bilo 33% (26–41). Srednji čas trajanja odgovora pri bolnikih zdravljenih z pembrolizumabom ni bil dosežen, pri bolnikih zdravljenih z sistemske KT pa je znašal 10,6 meseca. (Slika 8)



Slika 8: Trajanje odgovora na zdravljenje v raziskavi KEYNOTE-177

Tudi v raziskavi KEYNOTE-177 glede neželenih učinkov (NU) in imunsko pogojenih NU raziskovalci niso opažali odstopanj v primerjavi z izkušnjami iz drugih raziskav.

4. Zaključek

V nasprotju z splošnim prepričanjem je tudi RDČD imunogena maligna bolezen, vendar le v primeru ko gre za mikrosatelitno nestabilno obliko bolezni (MSI-H). Zdravljenje tovrstnih tumorjev z IT je zelo učinkovito in kot tako tudi že del mednarodnih in slovenskih smernic zdravljenja RDČD.

Literatura:

- Lenz HJ et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2021; <https://ascopubs.org/journal/jco>
- Overman MJ et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779.
- Sinicrope FA et al. Clinical outcome of patients with microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 36: no.15_suppl.
- Andre T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-18.
- Diaz LA et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022; 23:659-70.