

Η ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ 1^η ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ: ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Καμποσιορας Κ¹, Ντέλλας Π.^{2,3},
Γαζούλη Ι.^{2,3}, Γερμετάκη Θ.¹,
Δαδούλη Κ.⁴, Ζαρκαβελής Γ.^{2,3},
Αμυλίδη Α.Α.^{2,3}, Τολια Μ⁵,
Καμπλετσας Ε.^{2,3}, Mauri D.^{2,3}

¹ Ογκολογική Κλινική, The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK
² Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
³ Εταιρεία Μελέτης Κλινικής Ετερογένειας της Νεοπλασίας (EMEKEN)
⁴ Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, Ελλάδα
⁵ Κλινική Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Βιότοπος, 41500 Λάρισα, Ελλάδα

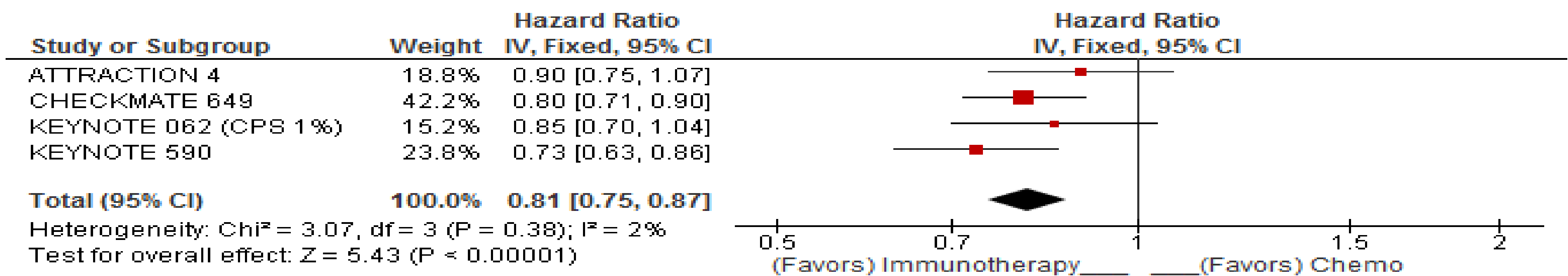
Η χρήση των ανοσοθεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων (immune checkpoint inhibitors) στις κακοήθειες του ανώτερου πεπτικού αποτελεί ταχέως εξελισσόμενο πεδίο έρευνας. Ο όγκος των κλινικών δεδομένων που προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες, αυξάνεται διαρκώς κατά την τελευταία πενταετία.

Σκοπός: Η συστηματική ανασκόπηση των δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες, επί της χορήγησης μονοκλωνικών αντισωμάτων με ανοσοθεραπευτική δράση στην 1η Γραμμή στις προχωρημένες κακοήθειες του ανώτερου πεπτικού.

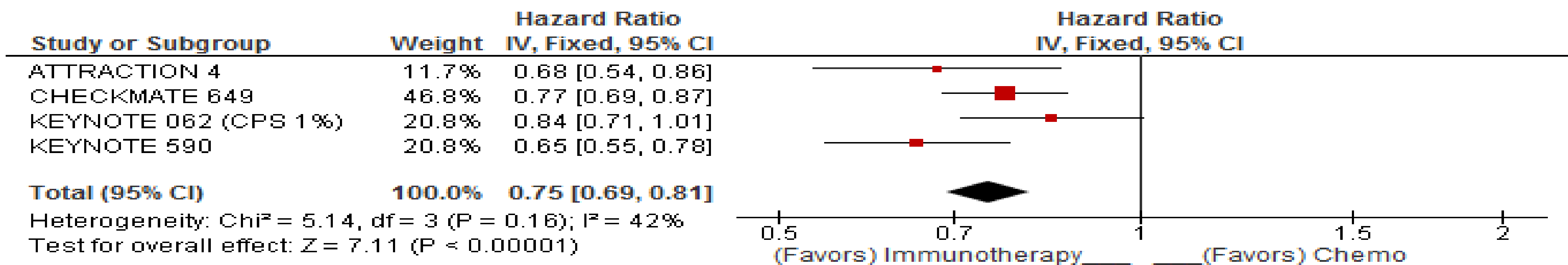
Efficacy outcomes for first line use of immunotherapy versus chemotherapy for the treatment of upper GI carcinomas

Setting	Subsetting (N studies)	Study	Investigational Agent	OS HR (95%CI)	p.	PFS HR (95%CI)	p.	Response Rate OR (95%CI) ⁽ⁿ⁾	p.
IO vs Chemo	PDL1 CPS>1% (1)	KEYNOTE-062	pembrolizumab	0.91(0.74-1.10)*		1.66 (1.37 - 2.01)		0.29 (0.19 - 0.45)	<.0001
	PDL1 CPS > 5 or 10% (1)	KEYNOTE-062	pembrolizumab	0.69(0.49 - 0.97)		1.10 (0.79 - 1.51)		0.55 (0.29 - 1.04)	.0646
IO+Chemo vs Chemo	All studies (4)	KEYNOTE-062	pembrolizumab	0.85 (0.70 -1.03)		0.84 (0.70 - 1.02)		1.60 (1.12 - 2.28)	
		KEYNOTE-590	pembrolizumab	0.73 (0.62 -0.86)		0.65 (0.55 - 0.76)		1.98 (1.47 - 2.68)	
		ATTRACTION - 4	nivolumab	0.90 (0.75 -1.07)		0.68 (0.54 - 0.86)		1.48 (1.10 - 1.98)	
		Checkmate 649	nivolumab	0.80 (0.68-0.94) ¹		0.77 (0.68 - 0.87)		1.84 (1.38-2.45)	
	PDL1 CPS>1% (2)	Pooled evidence	any agent	0.81(0.75 - 0.87)	<.00001	0.75 (0.69 - 0.81)	<.00001	1.72 (1.48 - 2.00)⁽⁴⁾	<.00001
		<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.80 (0.71 -0.89)	<.00001	0.78 (0.70 - 0.87)	<.00001	1.60 (1.12 - 2.28) ⁽¹⁾	.0096
	PDL1 CPS > 5 or 10% (3)	<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.70 (0.62 -0.79)	<.00001	0.63 (0.56 - 0.71)	<.00001	1.83 (1.42 - 2.37) ⁽²⁾	<.00001
	any PDL1 status (3)	<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.80 (0.74 -0.87)	<.00001	0.72 (0.66 - 0.79)	<.00001	1.70 (1.38 -2.10) ⁽²⁾	<.00001
	Squamous hist.(1)	KEYNOTE - 590	pembrolizumab	0.72 (0.60 -0.88)	<.00001	0.65 (0.54 -0.78)	<.00001	na	
	Adenocarcinoma hist. (4)	<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.83 (0.76 -0.90)	<.00001	0.76 (0.70 - 0.83)	<.00001	na	
	MSI High population (PD-L1 positive population)								
	Any-IO vs Chemo (2)	<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.33 (0.19-0.57)	<.0001				
	IO+Chemo vs Chemo (2)	<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.35 (0.18-0.59)	0.002				
	IO vs Chemo (1)	KEYNOTE-062	pembrolizumab	0.29 (0.11- 0.81)	<.0001				

1st line: Pooled Hazard Ratio for Overall Survival



1st line: Pooled Hazard Ratio for Progression Free Survival



Αποτελέσματα: Η συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας ανέδειξε 4 τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, οι οποίες συγκρίνουν την χρήση της συνδυασμένης χημειο-ανοσοθεραπείας με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα του ανώτερου πεπτικού. Συνολικά τυποποιήθηκαν 3561 ασθενείς, 1781 από τους οποίους έλαβαν συνδυασμένη χημειο-ανοσοθεραπεία και 1780 την καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Δυο μελέτες εξετάζουν το ενδεχόμενο όφελος από την προσθήκη του pembrolizumab στην χημειοθεραπεία, ενώ οι άλλες δυο μελέτες το ενδεχόμενο όφελος από την προσθήκη του nivolumab, με ή χωρίς το ipilimumab. Η προσθήκη της ανοσοθεραπείας, στη χημειοθεραπεία της πρώτης γραμμής, διαπιστώνεται ότι αποφέρει οφέλη στην συνολική επιβίωση συγκριτικά με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία (fixed-effect model, HR=0.81, 95% CI 0.75-0.87, p<0.00001, χωρίς ετερογένεια I²= 2%) με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 20%, και ως και σε 30% σε πληθυσμό ασθενών με CPS> 5%. Η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στη χημειοθεραπεία έδειξε επίσης ότι αποφέρει συνολικά οφέλη και στην ελεύθερη πρόοδο νόσου επιβίωση κατά 25% (fixed-effect model, HR=0.75, 95% CI 0.69 - 0.81, p<0.00001, χωρίς ετερογένεια I²= 42%) και ως και 37% σε πληθυσμό ασθενών με CPS> 5%. Η προσθήκη της ανοσοθεραπείας στη χημειοθεραπεία φαίνεται να οδηγεί στην αύξηση των αντικειμενικών ανταποκρίσεων κατά 70%.

Συμπεράσματα: Τα ανωτέρω ευρήματα θέτουν νέες βάσεις για την αντιμετώπιση πρώτης γραμμής των μη εξαιρέσιμων καρκινωμάτων του ανώτερου πεπτικού συστήματος, αναδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο της ανοσοθεραπείας, σε συνδυασμό με την καθιερωμένη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής.