

Η ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ 2η ΓΡΑΜΜΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ: ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Ντέλλας Π.^{1,2}, Καμποσιώρας Κ³,
Γαζούλη Ι.^{1,2}, Δαδούλη Κ.⁴,
Γερμετάκη Θ.³, Αμυλίδη Ά.Α.^{1,2},
Τόλια Μ.⁵, Γκούρα Σ.^{1,2},
Κωσταδήμα Φ.Α.^{1,2}, Mauri D.^{1,2}

¹Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα
²Εταιρεία Μελέτης Κλινικής Ετερογένειας της Νεοπλασίας (EMEKEN), Ιωάννινα
³The Christie NHS Foundation Trust, The Christie's Hospital, Manchester, United Kingdom
⁴Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα
⁵Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

Η χρήση των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος στις κακοήθειες του ανώτερου πεπτικού αποτελεί σημείο αιχμής και ταχέως εξελισσόμενο πεδίο έρευνας. Για το λόγο αυτό τα τελευταία 5 χρόνια έχουν προκύψει πολλά δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και αναμένονται ακόμη περισσότερα στο μέλλον.

Σκοπός: Να συστηματοποιήσει και να ανασκοπήσει όλα τα δεδομένα που κοιωνούνται από τις τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με τη χρήση των αναστολέων σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος στη δεύτερης γραμμή θεραπείας για τους προχωρημένους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

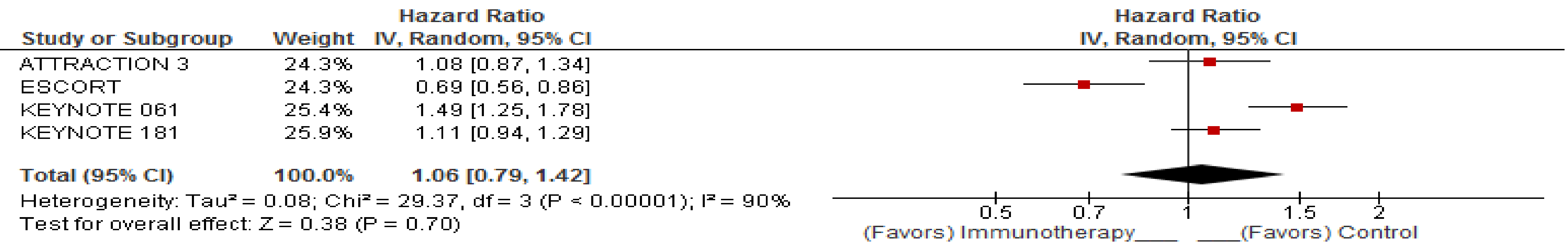
Efficacy outcomes for the use of immunotherapy in 2nd or more line of treatment for upper GI carcinomas compared to standard chemotherapy

Setting (N studies)	Study	Investigational Agent	OS HR (95%CI)	P.	PFS HR (95%CI)	P.	Response Rate OR (95%CI)	P.
All studies	ATTRACTION – 3	Nivolumab	0.77 (0.62-0.96)		1.08 (0.87 – 1.34)		0.87 (0.51 – 1.49)	
	ESCORT	Camrelizumab	0.71 (0.57-0.87)		0.69 (0.56 – 0.86)		3.72 (1.98 – 6.99)	
	KEYNOTE-061	Pembrolizumab	0.94 (0.79 -1.12)		1.49 (1.25 - 1.57)		0.77 (0.48 – 1.24)	
	KEYNOTE-063	Pembrolizumab	<i>n.a.</i>		<i>n.a.</i>		0.62 (0.20 - 1.90)	
	KEYNOTE-181	Pembrolizumab	0.89 (0.75-1.05)		1.11 (0.94 - 1.31)		2.09 (1.21 – 3.64)	
Any PDL1 status	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.84 (0.76 - 0.93)	0.0004	1.06 (0.79 - 1.42)	0.70	1.31 (0.69 - 2.49)	0.41
All SCC	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.75 (0.67 - 0.85)	<.0001	0.88 (0.69 - 1.14)	0.34	1.98 (0.81-4.84)	0.13
All adeno	<i>Pooled evidence</i>	Pembrolizumab	0.99 (0.85 -1.15)	0.89	1.49 (1.25 - 1.77)	<i>n.a.</i>	0.75 (0.48 - 1.15)	0.19
PDL1 CPS>1%	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.73 (0.63 - 0.84)	< .0001	0.88 (0.43 - 1.79)	0.72	1.08 (0.66 - 1.77)	0.76
SCC	<i>Pooled evidence</i>	<i>Cam/Nivo</i>	0.64 (0.51 - 079)	< .0001	0.60 (0.43 - 0.84)	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>
Adeno	KEYNOTE-061	Pembrolizumab	0.81 (0.66 -1.00)	<i>n.a.</i>	1.25 (1.02 -1.54)	<i>n.a.</i>	1.08 (0.66 - 1.77)	0.76
PDL1 CPS > 10%	<i>Pooled evidence</i>	<i>any agent</i>	0.68 (0.56 - 0.82)	< .0001	0.71 (0.56 - 0.89)	0.003	3.82 (1.91 - 7.66)	0.0002
SCC	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.65 (0.51 - 0.83)	0.0004	0.47 (0.24 - 0.88)	<i>n.a.</i>	3.74 (1.50 – 9.33)	0.0047
Adeno	<i>Pooled evidence</i>	Pembrolizumab	0.76 (0.54 – 1.07)	0.11	0.79 (0.51 -1.21)	<i>n.a.</i>	3.83 (1.42 - 10.32)	0.008
PDL1 CPS<1%	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.93 (0.79 – 1.10)	0.41	1.27 (0.50 - 3.25)	0.62		
PDL1 CPS<1% SCC	<i>Pooled evidence</i>	<i>Cam/Nivo</i>	0.83 (0.68 -1.01)	0.07	0.79 (0.59 -1.05)	<i>n.a.</i>		
PDL1 CPS<5% SCC	<i>Pooled evidence</i>	<i>Cam/Nivo</i>	0.76 (0.64 – 0.90)	0.002	0.78 (0.61 - 0.99)	<i>n.a.</i>		
PDL1 CPS<10% SCC	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.78 (0.67 – 0.90)	0.0006	0.74 (0.59 - 0.94)	<i>n.a.</i>		
PDL1 CPS<10% All	<i>Pooled evidence</i>	<i>Any agent</i>	0.83 (0.68 – 1.02)	0.08	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>		

2nd line: Pooled Hazard Ratio for Overall Survival



2nd line: Pooled Hazard Ratio for Progression Free Survival



Αποτελέσματα: Η συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας ανέδειξε 5 τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες, οι οποίες μελετούν την ανοσοθεραπεία ως δεύτερης γραμμής θεραπεία των καρκινωμάτων του ανώτερου πεπτικού, σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία. Τρεις από αυτές εξέταζαν την χρήση ανοσοθεραπείας με Camrelizumab ή nivolumab, έναντι στη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής, σε πλακώδη καρκινώματα του ανώτερου πεπτικού. Οι άλλες δυο εξέταζαν τη χορήγηση του pembrolizumab, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής, στον καρκίνο του οισοφάγου (πλακώδους και αδενικής διαφοροποίησης) και στα αδenoκαρκινώματα του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 2190 ασθενείς, 1096 από τους οποίους στο σκέλος της ανοσοθεραπείας και 1094 στην καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Η ανοσοθεραπεία, φαίνεται να οφελεί κατά 16% επιπλέον από τον κίνδυνο θανάτου στη δεύτερη γραμμή θεραπείας , σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (fixed-effect model, HR=0.84, 95% CI 0.76 to 0.93, p 0.0004, χωρίς ετερογένεια I2= 38%),ενώ φαίνεται να φτάνει ως και 30% σε ασθενείς με CPS τουλάχιστον 1%. Τα πλακώδη καρκινώματα είναι αυτά που ωφελούνται περισσότερο. Αντιθέτως, δεν παρατηρείται όφελος από την ανοσοθεραπεία στην πρόοδο νόσου (random-effect model, HR=1.06, 95% CI 0.79 to 1.42, p=0.70, ετερογένεια I2= 90%), σε σχέση με τη χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής, ούτε και στατιστικά σημαντική αύξηση των ανταποκρίσεων της νόσου.

Συμπεράσματα: Τα ανωτέρω ευρήματα αναδεικνύουν το όφελος της ανοσοθεραπείας στη δεύτερη γραμμή, χρήζουν ωστόσο περαιτέρω διερεύνησης σε μελλοντικές μελέτες.