

## Vloga zaviralcev imunskih kontrolnih točk pri zdravljenju raka neznanega izvora The role of immune checkpoint inhibitors in the treatment of cancer of unknown origin

doc. dr. Erika Matos, dr.med.<sup>1,2</sup>, Kaja Cankar, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Izvleček

Rak neznanega izvora (RNI) je histološko potrjen rak, pri katerem anatomski izvor kljub izčrpni diagnostiki ostane nerazpoznan. Trenutno nimamo dokazov, da bi identifikacija tkivnega izvora RNI in usmerjeno zdravljenje izboljšalo preživetje bolnikov, v primerjavi z empiričnim zdravljenjem, je pa pomembno, da v skupini bolnikov z RNI identificiramo in ustrezno zdravimo tiste bolnike, ki jih uvrščamo v prognostično ugodno skupino. Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) so učinkovita zdravila za zdravljenje malignih bolezni različnega izvora. V literaturi najdemo anekdotične opise učinkovitosti te skupine zdravil tudi pri bolnikih z rakom neznanega izvora (RNI). Rezultati edine do sedaj zaključene raziskave, ki je usmerjeno proučevala ZIKT pri bolnikih z RNI, NivoCUP, faza 2, kažejo na potencialno učinkovitost nivolumaba pri bolnikih z RNI. Objektivni odgovor je bil dosežen pri 21,4% bolnikov, med njimi tudi tistih z verjetno kemo-rezistentnimi tumorji, pri nekaterih bolnikih so bili odgovori na zdravljenje dolgotrajni. Rezultati sicer potrebujejo potrditev z obsežnejšo, randomizirano raziskavo. Pembrolizumab je trenutno edini ZIKT, ki ima s strani ameriške regulatorne organizacije (FDA) odobritev za agnostično zdravljenje v primeru dokazane okvare proteinov za popravljanje neujemanja oz. visoke mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H/MMRd) ali visokem tumorskem bremenu v DNK tumorske celice (TMB-H). Potrebujemo še dodatne prediktivne bio-markerje, s pomočjo katerih se bomo bolj zanesljivo odločali o optimalnem zdravljenju bolnikov z RNI.

**Ključne besede:** rak neznanega izvora, zaviralci imunskih kontrolnih točk, agnostično zdravljenje

### Abstract

Cancer of unknown primary (CUP) is a histologically confirmed cancer in which the anatomical origin remains unrecognized despite comprehensive diagnostics. Currently, we have no evidence that identification of the tissue of origin of CUP and targeted treatment would improve patient survival, compared to empiric treatment, but it is important to identify and appropriately treat those patients with CUP who belong to a prognostically favorable group. Immune check point inhibitors (ICI) are effective drugs for the treatment of malignancies of various origins. In the literature, we find anecdotal case reports of the effectiveness of this drug group in patients with CUP. The results of the only study completed so far, that focused on ICI in patients with RNI, NivoCUP, phase 2, indicate the potential efficacy of nivolumab in patients with CUP. An objective response was achieved in 21.4% of patients, including those with probably chemo-resistant tumors, in some patients' responses to treatment were long-lasting. However, the results need to be confirmed by a larger, randomized study. Pembrolizumab is currently the only ICI approved by the American Food and Drug Administration (FDA) for agnostic treatment in the case of proven mismatch repair proteins, high microsatellite instability (MSI-H/MMRd) or high tumor burden in tumor cell DNA (TMB-H). We still need additional predictive bio-markers, with the help of which we will more reliably decide on the optimal individual treatment of patients with CUP.

**Keywords:** cancer of unknown primary, immune check point inhibitors, agnostic treatment

### 1. Uvod

Rak neznanega izvora (RNI) je histološko potrjen rak, pri katerem anatomski izvor kljub izčrpni diagnostiki ostane neodkrit. Minimalen nabor preiskav, ki jih je potrebno opraviti pri posameznem bolniku z maligno boleznijo neznanega izvora (angl. malignancy of unknown primary; MUO), preden zaključimo, da gre za »pravi« RNI, je natančno opredeljen v smernicah ESMO. Le te so bile nazadnje posodobljene v letu 2015, kar kaže na dejstvo, da na področju obravnave teh bolnikov v zadnjih letih ni bilo pomembnega

napredka in da RNI ostaja trd diagnostičen in predvsem terapevtski oreh. RNI predstavlja 2-5% vseh rakov. V 75% se izvor bolezni okrije na obdukciji, tumor je v tem primeru običajno zelo majhen (<1cm), najpogosteje pa ga najdemo v pljučih ali zgornjih prebavilih. Gre za heterogeno skupino bolezni, ki pa imajo nekaj skupnih lastnosti. So slabo diferencirani, bolezen je ob postavitvi diagnoze razsejana, ima nepredvidljiv vzorec metastaziranja. Značilen je tudi agresiven potek in slab odziv na citostatsko zdravljenje. Ko govorimo o RNI imamo v mislih karcinom neznanega izvora, to pomeni, da sem ne štejemo sarkomov, limfomov in malignega melanoma. Ključni deležnik v diagnostičnem postopku je patolog, katerega naloga je v veliki meri odvisna od količine in kakovosti tumorskega vzorca.

## 2. Prognostične skupine RNI

Bolnike z RNI delimo v dve prognostični skupini. Prognostično ugodna skupina predstavlja le okrog 15% vseh bolnikov in vključuje naslednje specifične entitete: bolniki z nevroendokrinimi karcinomi neznanega izvora, ženske s karcinomo peritoneja (serozni papilarni tip) in ženske z izolirano prizadetostjo bezgavk v aksili, bolnike s ploščatoceličnimi karcinomi v bezgavkah na vratu (razen supraklavikularno), bolnike s kolorektalnim profilom RNI (IHK ali molekularno), moške z blastnimi zasevki v skeletu z ali brez povišane vrednosti PSA, bolnike s ploščatoceličnimi karcinomi v ingvinalnih bezgavkah (izolirano), bolnike s slabo diferenciranim karcinomom v bezgavkah v osrednji liniji (germinalno celični tumorji) in zelo redke bolnike z eno samo metastatsko lokalizacijo. Prognoza teh bolnikov je ob ustreznem zdravljenju primerljiva prognozi bolnikov z razsejanim rakom najverjetnejšega izvora. Večino bolnikov z RNI uvrščamo v prognostično neugodno skupino. Njihovo preživetje je slabo, živijo le nekaj mesecev in za številne bolnike iz te skupine je zdravljenje usmerjeno v najboljše možno podporno zdravljenje (angl. best supportive care). Kliničnih raziskav, ki so se osredotočale na učinkovitost različnih citostatskih shem izključno pri bolnikih z RNI iz slabe prognostične skupine, je malo. Preskušale so učinkovitost različnih shem, večinoma kombinacije dveh citostatikov. Rezultati so bili slabi, na zdravljenje je odgovorilo do 20% bolnikov, preživetje je ostalo slabo, večinoma manj kot eno leto. Za najučinkovitejšo se je izkazala kombinacija derivata platine s paklitakselom ali gemcitabinom, zato danes kombinacijo uporabljamo kot standardno empirično sistemsko zdravljenje bolnikov z RNI.

## 3. Molekularna diagnostika in iskanje izvora pri RNI

Novejše molekularne diagnostične metode, kot je analiza genskega izražanja tumorskih celic, izdelava profila miRNA, metilacijskega statusa DNA, je vlila novo upanje, da bomo s prepoznavo najverjetnejšega tkivnega izvora bolezni bolnike lahko zdravili bolj usmerjeno in bomo zato bolj učinkoviti. S temi metodami lahko odkrijemo najverjetnejši izvor bolezni pri več kot 80% bolnikov. Strategija je bila preverjena v obsežni klinični raziskavi faze 3, GEFCAPI 04, katere rezultati so bili objavljeni v letu 2019 in so bili, na presenečenje številnih, negativni. Čas do napredovanja bolezni, kar je bil primarni cilj raziskave, ni bil statistično pomembno daljši za bolnike, ki so bili zdravljeni glede na najverjetnejši izvor bolezni, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli empirično citostatsko zdravljenje, kombinacijo gemcitabina in cisplatina. Najpogosteje prepoznani tkivni izvor bolezni so bila zgornja prebavila, hipernefroidni in karcinom pljuč. Raziskovalci so zaključili, da je dobljeni rezultat raziskave najverjetneje posledica dejstva, da je imel velik delež bolnikov v raziskavi tumorje, za katere tudi sicer ne poznamo učinkovitega zdravljenja in bi neodvisno od randomizacije prejeli citostatsko zdravljenje na osnovi platine. Zaključili so, da je iskanje najverjetnejšega tkivnega izvora kljub negativnemu rezultatu pomembno in verjetno povezano z boljšim izhodom bolezni pri nekaterih podskupinah bolnikov, kot so npr. bolniki s kolorektalnim profilom RNI, profilom hipernefroida in pljučnega raka, kar je potrdila tudi kasneje opravljena meta analiza. Vključevala je 5 kliničnih raziskav, skupno 1114 bolnikov z RNI. Tudi meta analiza je pokazala, da zdravljenje glede na najverjetnejši izvor bolezni za celotno skupino bolnikov ni bilo povezano z daljšim preživetjem. Vendar pa je bilo na osnovi tega izbrano usmerjeno zdravljenje učinkovitejše za bolnike z verjetno kemo-senzitivnimi tumorji (rak dojke, pljuč, sečnega mehurja, pljuč, ovarijev in kolorektalni rak).

## 4. Zdravljenje RNI

V zadnjih letih je vse več bolnikov z RNI zdravljenih z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT); nekateri v okviru kliničnih raziskav, drugi v okviru s strani ameriške regulatorne agencije za zdravila (FDA)

odobrene indikacije za agnostično zdravljenje, večina »off-label«. Obsežno genomsko profiliranje, ki temelji na naslednji generaciji sekvencioniranja genoma, je omogočilo vpogled v najbolj diskretne spremembe, ki jih nosi dedni zapis celice, tudi tumorske. S to metodo iščemo molekularne posebnosti v dednem zapisu tumorske celice in za nekatere od njih že poznamo usmerjeno zdravljenje. Glede na agresivno obnašanje večine RNI bi v dednem zapisu teh tumorjev pričakovali izrazito nestabilnost, številne napake in s tem povezane patološke produkte, neoantigene. Znano je, da so tumorji z okvaro v proteinih za popravljanje neujemanja baznih parov (dMMR) in tumorji z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI-H) ter visokim mutacijskim bremenom (TMB-H) bolj imunogeni, zato pri takšnih tumorjih pričakujemo dobrobit od zdravljenja z ZIKT. Ti tumorji imajo pogosto tudi visoko izraženost PD-L1 in so bogato infiltrirani z imunskimi celicami (tumor infiltrirajoči limfociti; TILs). Imunsko mikro-okolje RNI je slabo poznano. Raziskave kažejo, da je le pri slabi tretjini RNI izražen eden od potencialnih prediktivnih biomarkerjev odgovora na zdravljenje z ZIKT. Najpogosteje gre za visoko izraženost PD-L1, precej manj pogosto TMB-H in presenetljivo redko, v le 1-2% MSI-H. V maju 2017 je FDA odobrila prvo zdravilo iz skupine ZIKT, pembrolizumab, za zdravljenje solidnih in neoperabilnih/metastatskih rakov z dokazano dMMR ali MSI-H. Zdravilo je bilo odobreno na osnovi izsledkov zdravljenja bolnikov, ki so bili vključeni v pet kliničnih raziskav s tem zdravilo. Večina vključenih je bila bolnikov s kolorektalnim rakom, vendar so bili med njimi tudi bolniki z redkimi raki in RNI. Pri 149 bolnikih z dMMR/MSI-H so ugotavljali skoraj 40% delež celokupnih odgovorov, pri več kot treh četrtinah je odgovor trajal več kot 6 mesecev. Dobro leto za tem se je indikacija za t.i. agnostično zdravljenje s pembrolizumabom na osnovi podatkov klinične raziskave Keynote 158 razširila še na tumorje s TMB-H. Pri teh bolnikih so ugotavljali celokupni odgovor pri 30% v primerjavi z le 6% pri bolnikih brez dokazanega TMB-H, neodvisno od izvora bolezni.

Do danes imamo na voljo rezultate le ene zaključene klinične raziskave, ki je ciljano ugotavljala učinkovitost zdravljenja z ZIKT pri bolnikih z RNI. Raziskava NivoCUP je multicentrična, nerandomizirana raziskava faze 2, v kateri so ugotavljali učinkovitost zdravljenja z nivolumabom pri bolnikih z RNI iz slabe prognostične skupine. V raziskavo je bilo vključenih skupno 56 bolnikov, 45 predhodno že zdravljenih, za 11 bolnikov pa je bilo to prvo sistemsko zdravljenje. Delež celokupnih odgovorov je bil 21,4%, pri 5,4% so ugotavljali popolni odgovor, srednje preživetje je bilo slabih 16 mesecev. Učinkovitost zdravljenja so analizirali glede na najverjetnejši tkivni izvor bolezni, glede na stopnjo infiltracije tumorja s TILs, dokazano dMMR, MSI-H in TMB-H. Najverjetnejši izvor bolezni so ugotavljali z metodo NGS in na osnovi tega bolnike razdelili v skupino s kemo-senzitivnimi tumorji in skupino s kemo-rezistentnimi tumorji. Glede časa do napredovanja bolezni in celokupnega preživetja med skupina ni bilo pomembne razlike (HR 0,90 za čas do napredovanja bolezni in HR 1,2 za celokupno preživetje). Delež celokupnih odgovorov je bil višji za tumorje z visoko izraženostjo PD-L1, nakazoval se je tudi boljši odgovor na zdravljenje in daljše preživetje pri bolnikih, katerih tumorji so bilo intenzivneje infiltrirani s TILs (CD4+, CD8+, FOXP3+). Bolniki s TMB-H ( $TMB \geq 7,75$  mut/Mb) so imeli daljši čas do napredovanja bolezni in daljše preživetje. Zaključek raziskave je bil, da je nivolumab obetavno zdravilo za bolnike z RNI, tudi za tiste z verjetno kemo-rezistentnimi tumorji. Rezultate pa je potrebno preveriti v širše zastavljeni klinični raziskavi.

Kliničnih raziskav, ki so usmerjene na zdravljenje bolnikov z RNI je zelo malo. Trenutno so aktivne 4 klinične raziskave faze 2, katerih cilj je ugotoviti vlogo ZIKT pri teh bolnikih: CUPISCO, CheCUP, CUPem, CUP. Največ si obetamo od rezultatov raziskave CUPISCO, ki primerja učinkovitost in varnost tarčnega zdravljenja ali zdravljenje z ZIKT, izbranega na osnovi molekularne analize tumorja, v primerjavi z empiričnim citostatskim zdravljenjem na osnovi platine. Prve rezultate pričakujemo sredi leta 2024.

## 5. Zaključek

ZIKT so učinkovita zdravila za zdravljenje rakastih bolezni različnih izvorov. V literaturi najdemo tudi opise učinkovitosti te skupine zdravil tudi pri bolnikih z RNI. FDA je odobrila zdravljenje s pembrolizumabom kot agnostično zdravljenje za solidne rake z dokazano dMMR/MSI-H ali TMB-H neodvisno od izvora bolezni. To je trenutno edina uradna indikacija za zdravljenje RNI z ZIKT. Na voljo imamo tudi rezultate raziskave faze 2, NivoCUP, ki je usmerjeno proučevala učinkovitost nivolumaba pri RNI. Rezultati so vzpodbudni in nakazujejo učinkovitost, vendar bo pred odobritvijo uporabe nivolumaba le te potrebno potrditi v obsežnejši raziskavi. Potrebujemo tudi dodatne prediktivne bio-markerje, s pomočjo katerih se bomo bolj zanesljivo odločali o optimalnem zdravljenju bolnikov z RNI.

## Literatura

- Olivier T, Fernandez E, Labidi-Galy I, Dietrich PY, Rodriguez-Bravo V, Baciarello G et al. Redefining cancer of unknown primary: Is precision medicine really shifting the paradigm? *Cancer Treat Rev.* 2021; 97:102204. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102204.
- Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Committee. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep; 26(Suppl 5): v133-8. doi: 10.1093/annonc/mdv305.
- Losa F, Fernández I, Etxaniz O, Giménez A, Gomila P, Iglesias L et al. SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022; 24:681-692. doi: 10.1007/s12094-022-02806-x.
- Tanizaki J, Yonemori K, Akiyoshi K, Minami H, Ueda H, Takiguchi Y et al. Open-label phase II study of the efficacy of nivolumab for cancer of unknown primary. *Ann Oncol.* 2022; 33:216-226. doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.009.
- Pauli C, Bochtler T, Mileshkin L, Baciarello G, Losa F, Ross JS et al. A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience. *Oncologist.* 2021; 26:e769-e779. doi: 10.1002/onco.13744.