

# Mesto imunoterapije pri ginekoloških rakih

*Mirjana Pavlova Bojadžiski*

---

## Povzetek

Imunoterapija je spremenila naravni potek več malignih bolezni, ki so imele pred desetletjem zelo slabo prognozo, kot sta pljučni rak in melanom. Posledično je bilo izvedenih veliko preskušanj za razširitev indikacij imunoterapije, predvsem zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ZIKT) pri drugih oblikah raka, vključno z ginekološkimi raki. Poleg obetavnih rezultatov pri raku materničnega vratu in materničnega telesa ni jasnih podatkov o koristi zaviralcev imunskih kontrolnih točk kot monoterapija ali v kombinaciji z zaviralci angiogeneze pri raku jajčnikov. Preizkušanja ki potekajo, se osredotočajo na kombiniranje zaviralcev imunskih kontrolnih točk s standardno kemoterapijo ali zaviralci PARP. Ob zdravljenju s imunoterapijo nastajajo imunske pogojeni neželeni učinki, ki lahko prizadanejo en ali več organov in lahko vodijo v ukinitvev zdravljenja. Običajno so pa nizkih stopenj in dobro obvladljivi.

---

## Uvod

Ginekološki raki v svetovnem merilu sodijo med enega izmed najpogostejših vzrokov smrti med ženskah. Še vedno jih v večjem odstotku odkrijemo v napredovali fazi, ko so možnosti zdravljenja omejene.

Zamisel o izkoriščanju imunskega sistema za zdravljenje raka je stara že desetletja in temelji na dejstvu da je delujoč imunski sistem lahko uniči maligno spremenjene celice. Antigeni malignih celic so spremenjeni in bi jih zato imunski sistem moral zaznati kot tuje in jih uničiti.

Čeprav imunski sistem zazna razlike v strukturi beljakovin na atomski ravni, se rakave celice uspejo izogniti prepoznavanju imunskega sistema in posledičnemu uničenju, ker so razvile številne mehanizme s katerimi se izognejo delovanju imunskega sistema.

Največji uspeh imunoterapije pri zdravljenju ginekoloških rakih so pokazali zaviralci nadzornih točk-protelesa ki se vežejo na receptor programirane celične smrti PD-1-pembrolizumab, dostarlimab ter cemiplimab. PD-1 je transmembranski protein ki je izražen na limfocitih T, B, naravnih celicah ubijalkah(NK) ter monocitih in dendritičnih celicah. PD-1 deluje kot inhibitorna molekula, ki se veže na dva identificirana liganda :PD-L1 in PD-L2. PD-L1 je prisoten na različnih tkivih in celicah vključno s tumorskimi celicami. Ekspresija PD-L2 je bolj izražena na hematopoetskih celicah. Vezava med PD-1 in njegovimi ligandi, zavira tumorsko celično apoptozo,spodbuja izčrpanost T celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv kar posledično omogoča nemoten rast tumorskih celic. Preprečevanje vezave PD-1/PD-L1 je bilo izbrano kot

potencialni imunoterapevtski cilj , ki bi lahko omogočil povrnitev fiziološke vloge limfocitov, oziroma bi telesu pomagalo prepoznati tumorske celice kot tujke.

### **Imunoterapija pri zdravljenju raka materničnega vratu**

Imunoterapija pri zdravljenju karcinom materničnega vratu je zaradi visoke imunogenosti tega tumorja, ena od najučinkovitejših terapevtskih strategij. Izražanje PD-L1 v tumorskih celicah korelira z HPV okužbo in je pri ploščatoceličnih karcinomih prisotna v 54-80% in pri adenokarcinomih v 14%. Na podlagi izsledkov preskušanja Keynote 826, je kombinacija PD-1 inhibitorja s kemoterapijo z/ali brez bevacizumaba pri ponavljajočega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženo PD-L1 s CPS  $\geq 1$  , postala novi standard prve linije zdravljenja. Preskušanje je pokazalo statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (HR=0.64 [95% IZ, 0.50;0.81];  $p=0.0001$ ) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) (HR=0.62 [95% IZ, 0.50;0.77];  $p<0.0001$ ) v primerjavi s kemoterapijo z/ali brez bevacizumaba. Objektivni delež odgovora (ORR) je bil 68% (95% IZ, 62;74) v primerjavi s skupino ki je prejela kemoterapijo 50% (95% IZ, 44;56).

Precej odmevna je bila randomizirana raziskava faze 3, Empower-Cervical 1 s katero je bil primerjan cemiplimab PD-L1 inhibitor z standardno kemoterapijo pri ponavljajočem ali metastatskem karcinomu materničnega vratu. Cemiplimab je izboljšal celokupno preživetje, 12.0 mesecev v primerjavi s 8.5 mesecev; razmerje ogroženosti 0.69; 95% IZ 0.56,0.84;  $p<0.001$ ) pri vseh histologijah in ne glede na izraženo PD-L1. Izboljšano je bilo tudi preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) razmerje ogroženosti, 0.75; 95% IZ, 0.63;0.89,  $p<0.001$ ). Objektivni delež odgovorov je bil 16.4% (95% IZ, 12.5;21.1) v primerjavi s 6.3% pri skupini ki je prejela kemoterapijo (95% CI, 3.8 to 9.6). V postopku je odobritev s strani Evropske agencije za zdravila (EMA). Poleg tega se je kot učinkovit iskazala zdravljenje s tisotumab vedotiom (TVT). TVT je protitelesni konjugat protiteles (ADC) usmerjen na tkivni faktor (TF), sestavljen iz protitelesa proti TF IgG1-kappa, konjugiranega z monometil auristatinom E (MMAE), sredstvom, ki moti mikrotubule. Domneva se, da protirakavo delovanje tisotumaba vedotin, vključuje vezavo ADC na rakave celice, ki izražajo tkivni faktor. Ta aktivnost vezave povzroči sproščanje MMAE, ki zavira aktivno deleče se celice. In vitro tisotumab vedotin- posreduje tudi od protiteles odvisno celično fagocitozo in od protiteles odvisno celično citotoksičnost. Obetavna oblika imunoterapije je kombinacija zaviralca PD-1 in CTLA4 , ki je povečala odgovor na zdravljenje v kasnejših linijah, vendar je povzročila nekaj več imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki pa so običajno nizkih stopenj in dobro obvladljivi (8). Poleg tega potekajo raziskave kjer se imunoterapija kombinira s kemoradioterapijo pri lokalno napredovali bolezni.

## Imunoterapija pri zdravljenju raka materničnega telesa

Rak materničnega telesa je heterogena bolezen. V zgodnjem stadiju ima dobro prognozo. Pro odločitvi od dopolnilnem zdravljenju po novem se je uveljavila še molekularna klasifikacija ki predstavlja dodatno prediktivno in prognostično orodje za razvrščanje raka materničnega telesa.

Raki materničnega telesa so razdeljeni v štiri glavne molekularne skupine:

- ultramutirana Polumut skupina
- hipermutirana-MMRd skupina z visoko MSI
- z večjim številom kopij -p53abn (serozna) skupina
- z manjšim številom kopij – NSMP skupina

Glede na to, da je približno 30 % rakov materničnega z visoko mikrosatelitno nestabilnostjo ali s pomanjkljivim popraviljem neujemanja pri popravljanju DNA dMMR (MSI-H/dMMR), kar kaže na imunsko disregulacija, terapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk je bila raziskovana kot monoterapijo in v kombinaciji s citotoksično KT, drugo imunoterapijo ali tarčnih zdravil.

V preskušanju Keynote 158, multicentrična, nerandomizirana, odprta raziskava faze 2 je bila raziskovana učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih z neresktabilnim ali metastatskim MSI-h ali dMMR endometrija, želodca, žolčnih vodov ali tankega črevesja je bilo vključenih 83 bolnic z rakom materničnega telesa. Objektivni delež odgovora (ORR) je bil 51% ( 95% IZ 39.4;61.8; ) Mediana trajanja odgovora ni bila dosežena, pri 85% bolnic je odgovor trajal več kot 12 mesecev, pri 60% več kot 24mesecev. Na podlagi izsledkov omenjene raziskave je FDA odobrila pembrolizumab pri zdravljenju tumorjev z visokim mutacijskim bremenom (TMB-H) vključno z rakom materničnega telesa ki so napredovali po predhodnem zdravljenju.

Garnet je preskušanje varnosti in učinkovitosti dostarlimaba pri bolnicah z dMMR rakom materničnega telesa. Objektivni delež odgovorov je bil 42.3%( popolni odgovor je bil dosežen pri 12.7% ter delni odgovor pri 29.6%. Mediana trajanja odgovora ni bila dosežena ( mediana sledenja 11.7 mesecev). Na podlagi teh rezultatov 22 oz 23 aprila, 2021 sta FDA ter EMA odobrila zdravljenje z dostarlimabom pri bolnicah s ponavljajočim ali metastatskim rakom materničnega telesa s progresom med ali po sistemskem zdravljenju ki je vsebovalo platino.

Pri raki materničnega telesa brez pomankljivim popraviljem neujemanja pri popravljanju DNA pMMR, se je kot učinkovita iskazala kombinacija pembrolizumaba in zaviralca tirozin kinaze lenvatinib. Objektivni delež odgovora je bil 38%.

Pri bolnicah s pMMR, je bilo razmerje ogroženosti celokupnega preživetja (OS) 0,68 (95 % IZ: 0,56; 0,84),  $p = 0,0001$ , enostransko, z mediano celokupnega preživetja 17,4 meseca za pembrolizumab in lenvatinib v primerjavi z 12,0 meseca za kemoterapijo. Mediana preživetje brez napredovanja bolezni pri pMMR je bilo 6.6 mesecev (95% IZ 5.6;7.4;) v primerjavi s kemoterapijo 3.8 mesecev (95% IZ 3.6; 5;)

Pri bolnicah z dMMR, ni bilo formalnega testiranja hipoteze, razmerje ogroženosti celokupnega preživetja (OS) je bilo 0,37 (95 % IZ: 0,22; 0,62), kjer mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena za pembrolizumab in lenvatinib v primerjavi z 8,6 mesecev za kemoterapijo.

### **Imunoterapija pri zdravljenju raka jajčnikov**

Večina raka jajčnikov je odkrita v napredovalem stadiju. Sistemsko zdravljenje ima pomembno ulogo. Za zdravljenje z imunoterapijo nimamo prediktivnega biomarkerja. Potekajo številne raziskave z zaviralci imunskih kontrolnih točk in kombinacije z zaviralci CTLA4, PARP inhibitorji ter zaviralci angiogeneze.

### **Literatura**

1. Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: recent successes and next steps. *Nat Rev cancer*.2011,11:805-12
2. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*.2015;14:561-84
3. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in Cancer Therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015;161.205-14
4. Ribas A, Tumour immunotherapy directed at PD-1. *NEJM*(2012);366:2517-9
5. R.L.Coleman, D.Lorusso, D.Cibula Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (Innova TV 204/ GOG 3023,/Engot cx6) multicentre ,open label, single arm, phase 2 study.; *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):609-619.
6. N.Colombo, C.Dubot, D.Lorusso. Pembrolizumab in persistent, recurrent or metastatic cervical cancer ;*N Engl J Med* November 11,2021; 385:1856-1867
7. Krishansu S, Bradley J.M, Ignace V. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer Februar 2022,*N Engl J Med* 2022; 386:544-555
8. O.Malley M, Neffa D, Dual PD-1 and CTLA-4 blockage using balstilimab and zalifrelimab combination as second line treatment in advanced cervical cancer. Open label phase 2 study. *Journal of clinical oncology* 2021 doi :10.1200/JC21.02.067
9. A.Oaknin, T.Bosse, Endometrial cancer ESMO Clinical Practise Guidline for diagnosis ,treatment and folloiw up, *Annals of Oncology*,June 8,2022, volume 33, issue 9, 860-877
10. V.Makker, N.Colombo Lenvatinib plus pembrolizumab in advanced endometrial cancer *N Eng J Med* ,2022 386:437-448