

Novo zdravljenje raka materničnega vratu z imunoterapijo

Erik Škof

Internistična onkologija, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Imunoterapija predstavlja novo možnost v sistemskem zdravljenju bolnic z rakom materničnega vratu (RMV). Za razliko od standardnega zdravljenja s kemoterapijo, imunoterapija ne deluje neposredno na tumorske celice, ampak je usmerjena v delovanje imunskega sistema, ki je zaradi raka zavrt. Zavoro imunskega sistema povzročajo tumorske celice, ki imajo na površini antigen PD-L1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*), s katerim se vežejo na PD-1 (angl. *programmed cell protein-1*), ki je na limfocitu T. Zdravilo pembrolizumab je zaviralec PD-1, ki prepreči/prekine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Pembrolizumab je leta 2018 odobrila ameriška agencija za zdravila FDA za zdravljenje bolnic z metastatskim RMV, po zaključenem standardnem zdravljenju s kemoterapijo. Pri tumorjih, ki so imeli izražen antigen PD-L1, je bil objektivni odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnicah z RMV 15 %. Po 10 mesecih sledenja je bila večina bolnic še vedno brez znakov napredovanja bolezni. V Evropi zdravljenje s pembrolizumabom trenutno še ni del standardnega zdravljenja pri RMV, se pa pri bolnicah z metastatsko boleznijo že priporoča testiranje na prisotnost PD-L1 iz tumorskih celic. Vsekakor predstavlja imunoterapija prihodnost v sistemskem zdravljenju metastatskega RMV, pri katerem trenutno standardno zdravljenje s kemoterapijo ni dovolj učinkovito, predvsem pa je toksično.

Ključne besede: imunoterapija, pembrolizumab, PD-1, PD-L1

Uvod

Standardno zdravljenje bolnic z RMV je kirurško in/ali z radiokemoterapijo. Sistemsko zdravljenje se zaradi toksičnosti odsvetuje kot dopolnilno zdravljenje, v poštevh prihaja le kot paliativno zdravljenje metastatske bolezni. Za sistemsko zdravljenje uporabljamo kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom. Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku, ki spodbuja nastanek žil (angl. *vascular endothelial growth factor-VEGF*). Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji za 4 mesece podaljša celokupno preživetje bolnic z metastatskim RMV (s 13 mesecev na 17) (1). V Sloveniji so bila letos objavljena slovenska priporočila za zdravljenja RMV (2), ki so v skladu z Evropskimi priporočili za zdravljenje RMV (3).

Imunsko zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu

Ker je učinkovitost trenutnega sistemskega zdravljenja RMV majhna, se iščejo novi načini zdravljenja. Eden izmed novih načinov, ki največ obeta, je imunoterapija. Imunoterapija je povsem nov pristop k sistemskemu zdravljenju različnih vrst raka, tudi

RMV. Trenutno standardno sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčna zdravila) različnih rakov je usmerjena neposredno proti tumorskim celicam in preprečuje njihovo rast, razmnoževanje in/ali metastaziranje. Imunoterapija je usmerjena proti imunskim celicam (predvsem proti limfocitom T), ki jih aktivira. Nova spoznanja kažejo, da imajo nekatere tumorske celice na površini antigen PD-L1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*), s katerim se vežejo na PD-1 (angl. *programmed cell protein-1*), ki je na limfocitu T. Z vezavo PD-L1 na PD-1 pride do zavore imunskega sistema, kar omogoči tumorju nemoteno rast in metastaziranje. Antigeni PD-L1 in PD-1 zaradi opisanega mehanizma delovanja predstavljajo imunske nadzorne točke (angl. *immune check points*), zaradi katerih je imunski sistem zavrt (4).

Zdravila, ki vplivajo na povezavo med PD-L1 in PD-1, povzročijo aktivacijo imunskega sistema (odpravijo blokado) in s tem omogočijo imunskemu sistemu, da deluje proti tumorskim celicam. Glede na njihov način delovanja uvrščamo ta zdravila v skupino zaviralcev imunskih nadzornih točk (angl. *immune check point inhibitors*) (5).

Pembrolizumab je zaviralec PD-1, ki prepreči/pre-

kine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Zdravilo pembrolizumab je ameriška agencija za zdravila FDA odobrila za zdravljenje bolnic z metastatskim RMV na osnovi rezultatov raziskave KEYNOTE-158 (6), v katero so bile vključene bolnice, pri katerih je prišlo do progressa bolezni po zaključenem standardnem zdravljenju s kemoterapijo. Pri tumorjih, ki so imeli izražen antigen PD-L1, je bil objektivni odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom 15 %, po 10 mesecih sledenja je bila večina bolnic brez znakov napredovanja bolezni, kar je velik napredek pri zdravljenju metastatskega RMV. V Evropi zdravljenje s pembrolizumabom trenutno še ni del standardnega zdravljenja metastatskega RMV. Pri metastatski bolezni pa že priporočajo testiranje na prisotnost PD-L1 na tumorskih celicah z namenom, da bi lahko uporabili imunoterapijo takoj, ko bo zdravljenje odobreno tudi pri nas.

Zaključek:

Imunoterapija predstavlja prihodnost v sistemskeem zdravljenju metastatskega RMV, pri katerem je trenutno standardno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine slabo učinkovito, predvsem pa toksično.

Literatura:

1. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390:1654-63.
2. Šegedin B, Merlo S, Arko D, Bebar S, Cerar O, Cvjetičanin B, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. *Onkologija* 2019; 23 (1): 54-72.
3. Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European society of gynaecological oncology/European society for radiotherapy and oncology/European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 641–55.
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39 (1): 1-10.
5. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer* 2013;108 (8): 1560-65.
6. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (17):1470-78.