

IMUNOTERAPIJA IN OBSEVANJE PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH

Helena Barbara Zobec Logar

Ginekološki raki v svetovnem merilu sodijo med enega izmed najpogostejših vzrokov smrti pri ženskah. Še vedno jih veliko večino odkrijemo v napredovali fazi, ko so možnosti zdravljenja omejene in povezane s slabšo kvaliteto življenja. Številne molekularne raziskave na področju raka so prinesle nov vpogled na diagnostiko in zdravljenje, pri čemer igra imunoterapija pomembno vlogo. Pri izbiri imunoterapije v kombinaciji z obsevanjem je potrebno dobro poznati stranske učinke zdravila in pričakovane sopojava ob obsevanju.

Rak materničnega vratu

Vloga imunoterapije pri preprečevanju raka materničnega vratu (RMV) je izrednega pomena. Med vsemi ginekološkimi raki je ravno za RMV na voljo najučinkovitejše orodje za njegovo preprečevanje, to je cepljenje. Razen tega pa presejalni program omogoča, da se RMV odkrije v zgodnji fazi s pomočjo PAP brisa. Še vedno pa je veliko bolnic z napredovalo obliko RMV, ko je zdravljenje v primerjavi s preprečevanjem mnogo manj uspešno.

Izražanje PD-L1 v tumorskih celicah korelira s HPV okužbo in je pri ploščatoceličnih karcinomih prisotna v 54-80 %, pri adenokarcinomih pa v 14 %. Pembrolizumab, anti-PD-1 protitelo blokira PD-1/PD-L1 signalno pot, kar povzroči dezinhibicijo imunskega odgovora. Potekajo številne randomizirane raziskave faze III, kjer se imunoterapija kombinira s kemoterapijo (ENGOT-Cx11, Keynote-826, ENGOT-Cx10, BEATcc), kemoterapijo in obsevanjem (ENGOT-Cx11/Keynote A18, CALLA) ali pa se uporablja samostojno ob progresu po zdravljenju s preparati platine (ENGOT-Cx9). S stališča radioterapije je zanimiva raziskava ENGOT-Cx11/Keynote A18, ki vključuje bolnice z rakom materničnega vratu stadijev IB2-IIA, N+ in III-IVA. Bolnice v okviru raziskave prejmejo pembrolizumab (200 mg/3 tedne, 5 ciklusov) s kemoradioterapijo (cisplatinom 40 mg/m², 1x tedensko), temu sledi še vzdrževalno zdravljenje s pembrolizumabom (400 mg/6 tednov, 15 ciklusov). Primarni cilj je preživetje brez ponovitve bolezni, sekundarni cilj pa med drugim tudi triletno celokupno preživetje in toksičnost oziroma varnost takšnega zdravljenja. V raziskavi CALLA (faza III) in ATEZOLLAC (faza II), se pri lokalno napredovalem RMV v kombinaciji s kemoradioterapijo uporabljata anti-PD-L1 inhibitorja durvalumab oziroma atezolizumab. V raziskavi PRIMMO faze II so poleg bolnic z RMV vključene tudi bolnice z rakom endometrija in sarkomi maternice. Imunoterapija s pembrolizumabom je priključena paliativnemu obsevanju, 24 Gy v treh frakcijah. Proučujejo se tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk (ZIKT) v kombinaciji z anti-CTLA4 zaviralci (nivolumab in ipililumab, balstilimab in zalifrelimab). Tarčna terapija samostojno ali v kombinaciji z imunoterapijo se z obsevanjem ne uporablja zaradi neugodnih stranskih učinkov (fistule, kolitis). V novejših raziskavah faze I/II se uporabljajo številni novi pristopi (bintrafus alfa, tumorski limfocitni infiltrat-TIL), na morebitno kombinacijo le teh z obsevanjem pa bomo morali še počakati.

Rak endometrija

Rak endometrija (RE) je heterogena bolezen. V zgodnjem stadiju ima dobro prognozo. Približno 15-20 % RE pa sodi v visoko rizično skupino, ki imajo slabo prognozo zaradi večje možnosti metastaziranja in posledično večje smrtnosti. V to skupino uvrščamo slabo diferencirane rake, rake višjih stadijev in ne-endometrioidne rake. Radioterapija in kemoterapija imata pomembno vlogo pri dopolnilnem zdravljenju. Odločitev o dopolnilnem zdravljenju je do nedavnega slonela

na patohistoloških kriterijih, po novem pa se je uveljavila še molekularna klasifikacija, ki predstavlja dodatno prediktivno in prognostično orodje za razvrščanje RE (Tabela 1).

RE so razdeljeni v štiri glavne molekularne skupine:

- ultramutirana – POLEmut skupina,
- hipermutirana – MMRd skupina z visoko MSI,
- z večjim številom kopij (»copy-number high«) – p53abn (serozna) skupina,
- z manjšim številom kopij (»copy-number low«) – NSMP skupina.

V 3-6 % lahko RE označuje več kot en molekularni označevalec. Ti raki sodijo med tako imenovane multiple klasifikatorje (multiple classifier). Dvojno razvrščeni raki POLEmut + p53abn (double classifiers) se klasificirajo kot POLEmut.

Prognostične skupine	Molekularna klasifikacija neznan	Molekularna klasifikacija znana
Nizko	IA endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno	I-II POLEmut endometrioidni brez ostanka IA MMRd/NSMP endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno
Srednje	IB endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno IA endometrioidni + G3 + LVI-/fokalno IA ne-endometrioidni brez invazije v miometrij	IB MMRd/NSMP endometrioidni + G1/2 + LVI-/fokalno IA MMRd/NSMP endometrioidni + G3 + LVI-/fokalno IA p53abn in/ali ne-endometrioidni brez invazije v miometrij
Visoko-srednje	IA endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij IB endometrioidni + G3 neodvisno od LVI	I MMRd/NSMP endometrioidni + LVI+ neodvisno od gradusa in invazije v miometrij IB MMRd/NSMP endometrioidni + G3 neodvisno od LVI
Visoko	II III–IVA brez ostanka I–IVA ne-endometrioidni z invazijo v miometrij in brez ostanka	II MMRd/NSMP endometrioidni III–IVA MMRd/NSMP endometrioidni brez ostanka I–IVA p53abn endometrioidni z invazijo v miometrij brez ostanka I–IVA NSMP/MMRd serozni, nediferencirani karcinom, karcinosarkom z invazijo v miometrij brez ostanka
Napredovali	III–IVA z ostankom	III–IVA katerekoli molekularne skupine z ostankom
Metastatski rak	IVB	IVB katerekoli molekularne skupine

Tabela 1. Definicija prognostičnih skupin, povzeto po ESGO/ESTRO/ESP 2020

III–IVA POLEmut endometrijski karcinom (endometrioidni in ne-endometrioidni) in I–IVA MMRd in NSMP svetlocelični karcinom z invazijo v miometrij – ni dovolj podatkov za vključitev v rizične skupine na podlagi molekularne klasifikacije

Več neodvisnih raziskav je potrdilo prognostični pomen molekularnih označevalcev z vplivom na preživetje brez bolezni in celokupno preživetje. POLEmut RE ima dobro prognozo, MMRd in NSMP imata srednje dobro, p53mut RE pa sodi v skupino z najslabšo prognozo. PORTEC-3 raziskava je na podlagi molekularne klasifikacije nakazala tudi smer zdravljenja omenjenih molekularnih skupin RE. Poleg konvencionalnega zdravljenja, obsevanja in/ali kemoterapije, se priporoča tudi dodatno zdravljenje, med drugim tudi zdravljenje z imunoterapijo (raziskavi PORTEC-4a in RAINBO).

Za POLEmut skupino je značilen dober T celični imunski odziv, zato raki te skupine (izvzeti so visokorizični POLEmut raki zaradi pomanjkanja trdnih dokazov) ne potrebujejo dopolnilnega zdravljenja. Sodijo pa med zelo imunogene tumorje, zato se tudi pri njih preizkuša uporaba ZIKT. Za NSMP skupino je značilno majhno mutacijsko breme, z večjim številom estrogenskih in progesteronskih receptorjev. Raki te skupine bi imeli korist od dopolnilne hormonske terapije.

je. Pri MMRd skupini gre za izgubo jedrnega izražanja proteinov, predvsem MLH1. Ta skupina ima največ dobrobiti od dopolnilne imunoterapije z ZKT. Mutacije tipa p53 so najpogostejše pri ne-endometrioidnih rakih, kot so serozni karcinom, karcinosarkom in svetlocelični karcinom. V tej skupini gre za pogosto motnjo v homologni rekombinaciji in je zato pričakovana dobrobit od PARP inhibitorjev.

V sklopu kombiniranega zdravljenja, obsevanja in imunoterapije poteka randomizirana raziskava faze III (NCT04214067), kjer se obsevanje kombinira s pembrolizumabom pri skupini visoko-srednje rizičnih MMRd RE stadija I in II.

Rak jajčnikov

Večina rakov jajčnika je odkritih v napredovalem stadiju, zato ima sistemsko zdravljenje, poleg operativnega, pomembno vlogo. Kemoterapija na čelu s preparati platine, bevacizumabom in olaparibom pri BRCA1/BRCA2 mutaciji, so stebri zdravljenja raka jajčnikov. Potekajo raziskave z anti-PD-L1/PD-1 zdravili in njihove kombinacije z drugimi zdravili (anti-CTLA-4, olaparib). Za zdravljenje raka jajčnikov z imunoterapijo zaenkrat nimamo na voljo prediktivnega biomarkerja. Obsevanje pri raku jajčnikov nima pomembnejše vloge. Ravno imunoterapija pa je spodbudila razmišljanje o sinergističnem učinku obsevanja in imunoterapije v smislu abskopalnega učinka, reprogramiranja tumorskih celic v povezavi z nizkimi dozami obsevanja (pri abdominalni kopeli) in »in-situ« tumorskih vakcin pri hipofrakcioniranem /stereotaktičnem obsevanju. Obsevanje naj bi s sproščanjem tumorskih antigenov delovalo podobno vakcini, spodbujalo naj bi imunski sistem in izboljšalo učinek imunoterapije.

Zaključek

Obsevanje lahko s spremembo mikrookolja v tumorju vpliva na boljši odgovor imunskega sistema na zdravljenje z imunoterapijo. Zaenkrat se nobeno od omenjenih zdravil še ne kombinira z obsevanjem v vsakdanji klinični praksi, saj še premalo poznamo toksični profil kombiniranega zdravljenja, optimalni čas zdravljenja in dozni razpon.

Literatura

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 0: 12–39.

Sophie A, Van Den Heerik VM, Horeweg N, De Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 0: 1–11.

León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020 Oct 10; 38: 3388–97.

Kooshkaki O, Derakhshani A, Safarpour H, Najafi S, Vahedi P, Brunetti O, et al. The latest findings of PD-1/PD-L1 inhibitor application in gynecologic cancers. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1–22.

Dyer BA, Feng CH, Eskander R, Sharabi AB, Mell LK, McHale M, et al. Current status of clinical trials for cervical and uterine cancer using immunotherapy combined with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 109: 396–412.

Slovarček izrazov

CTLA4 – citotoksični T-limfocitni antigen-4 (Citotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)

ESGO/ESTRO/ESP – the European Society for Gynaecological Oncology/the

European Society for Radiotherapy and Oncology/the European society for Pathology

PD-L1 – ligand za programirano celično smrt-1 (Programmed Death Ligand-1)

PD-1 – receptor za programirano celično smrt-1 (Programmed Death Receptor-1)

POLE – Polimeraza epsilon

PRIMMO – Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer

NSMP – No Specific Molecular Profile

MMR – popravljanje neujemanja (mismatch repair)

MMRd – Mismatch repair deficient

MSI – Microsatellite instability

TIL – tumorski limfocitni infiltrat (Tumour Lymphocyte Infiltration), skupek celic CD4+ (T-celic pomagalk), celic CD8+ (citotoksičnih T-celic) in B-celic

PARP – poly-ADP ribose polymerase

PORTEC – Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma

RAINBO – Refining Adjuvant Treatment In Endometrial Cancer Based on Molecular features