

Imunoterapija pri Ginekoloških rakih – Zaviralci kritičnih točk

Immunotherapy in Gynecological Cancers – Immune Checkpoint Point

Tanja Mesti

Izvleček

Imunoterapija, predvsem v obliki zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ICI), je bila prelomnica pri solidnih tumorjih. Pri bolnikih s solidnimi tumorji kot je maligni melanom, ki je imel izredno slabo prognozo in preživetje manj kot eno leto, smo ob tovrstni terapiji dosegli dolgotrajne odgovore in preživetja več kot tri leta. Na žalost se vsi solidni tumorji niso izkazali za tako imunogene in odzivne na imunoterapijo kot maligni melanom in ostali kožni raki. Izkazalo se je, da je pri večini solidnih tumorjev visoka imunogenost dokaj redka, izjema so le podkupnine bolnikov, ki imajo solidne tumorje z mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI), z visokim deležem tumorskih mutacij (TMB) ali z visoko izraženostjo PDL-1. Solidni tumorji teh podskupin so občutljivi na imunoterapijo in pri teh bolnikih lahko dosežemo dolgotrajne odgovore. Ta pregled se osredotoča na do sedaj opažene možnosti uporabe imunoterapije z ICI pri bolnicah z ginekološkimi raki s poudarkom na rezultate novejših študij o uporabi imunoterapije pri raku jajčnikov, endometrija in materničnega vratu.

Ključne besede: imunoterapija, zaviralci kontrolnih točk, rak jajčnikov, rak endometrija, rak materničnega vratu.

Uvod

Področje onkologije je nedavno doživelo revolucionarno spremembo z uvedbo imunoterapije (IT) kot standardne možnosti zdravljenja več malignih bolezni. Obseg zdravljenja z IT je precej širok in zajema zdravljenje z onkolitičnimi virusi, zdravljenje s T-celicami s himernimi antigenskimi receptorji (CAR-T), cepiva proti raku, posvojitveno zdravljenje s T-celicami in predvsem še najbolj odmevno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI). Odobreni ICI, tako imenovana "prva generacija", vključujejo monoklonska protitelesa, usmerjena proti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), proti PD-L1 (atezolizumab, avelumab in durvalumab) in proti proteinu citotoksični T-limfocitni antigen 4, CTLA-4 (ipilimumab). ICI so pridobili veliko pozornost zaradi svojih impresivnih rezultatov zdravljenja pri številnih vrstah tumorjev, vključno s tistimi, ki so nekoč veljali za zelo slabo odzivne na zdravljenje, vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC) in metastatskim melanomom. Gre za zdravljenje s katerim se v primerjavi s kemoterapijo doseže višja stopnja odgovora, daljše preživetje in ima veliko bolj ugodni profil prenašanja.

Imunoterapija deluje tako, da modulira ali manipulira z imunskim sistemom in posledično aktivira imunski odziv na rakaste celice. Kljub začetnemu optimizmu se je izkazalo, da niso vsi bolniki s solidnimi tumorji dovzetni in odzivni na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk. Izkazalo se je, da je visoka imunogenost solidnih tumorjev pomemben dejavnik pri zdravljenju z ICI – podskupine teh tumorjev so tumorji z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo oz. neustrezno sintezo MMR proteinov (MSI-H/dMMR), visoko izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah ali z visokim bremenom tumorskih mutacij (TMB).

Imunoterapija – ICI pri ginekoloških rakih

Rak endometrija

Rak endometrija je najpogostejši med ginekološkimi raki. Približno 25–30 % primarnih rakov endometrija je imunogenih oz. imajo prisotno visoko mikrosatelitsko nestabilnost (MSI-H), 13–30 % ponavljajočih rakov endometrija je MSI-H oz dMMR. Kot poroča The Cancer Genome Atlas Network, obstajajo štiri molekularni podtipi primarnega rak endometrija, in sicer polimeraza ϵ (POLE) mutant/ultra-mutant, MSI-H, z nizkim številom kopij in s visokim številom kopij. Med podvrstami raka endometrija sta najbolj imunogena podtipa POLE mutant/MSI-H, saj nosita več neoantigenov, zaradi česar se posledično poveča število tumorskih infiltrirajočih T limfocitov (TIL) in kompenzacijski porast izražanja molekul kontrolnih točk. Tudi pri raku endometrija potekajo študije z ICI, bodisi kot monoterapija bodisi kombinirano.

Podatki študije faze 2, Keynote 158 so pokazali, da so bolnice z napredoavlim rakom endometrija z MSI-H/dMMR zelo dobro odzivne na zdravljenje z PD-1 zaviracem pembrolizumabom v monoterapiji. Dosežen je bil odgovor 50%, pri skoraj 70% bolnic, ki so na zdravljenje odgovorile, je odgovor trajal več kot 3 leta. Štiriletno preživetje je bilo 60%, ob sprejemljivem in že znanem profilu prenašanja.

Druga omembe vredna študija pri populaciji bolnic z napredovalim, rekurentnim in metastatskim rakom endometrija, je študija faze 3 Keynote-775, ki je pokazala dobrobit kombiniranega zdravljenja PD-1 zaviralca pembrolizumaba z multitirozin kinaznim zaviralcem lenvatinibom. Pri skupini bolnic z MSI-H/dMMR je bilo doseženo preživetje brez ponovitve bolezni 10,7 mesecev v primerjavi z 3,7 mesecev v skupini zdravljeni s standardno kemoterapijo (Doksorubicin/Paklitaksel). Ob enoletnem spremljanju preživetje v skupini z MSI-H/dMMR zdravljenih s pembrolizumabom in lenvatinibom ni bila dosežena, pri bolnic zdravljenih z doksorubicin/paklitakselom je bilo 8,6 mesecev. Srednje trajanje odgovora na zdravljenje s pembrolizumabom in lenvatinibom je bilo več kot leto dni (14,4 mes), s kemoterapijo pa je bilo manj kot pol letno (5,7 mes). Podatki o učinkovitosti in trajanju odgovora kombinacije pembrolizumaba in lenvatiniba postanejo še posebej zanimivi, ko upoštevamo dejstvo, da je skoraj tretjina bolnic zdravljenih s tovrstno terapijo zdravljenje zaključila zaradi stranskih pojavov.

Rak materničnega vratu

Rak materničnega vratu ima specifično etiologijo povezano s HPV virusom in relativno visok TMB, kar kaže na možnost dobre odzivnosti na zdravljenje z ICI. Podatki The Cancer Genome Atlas Network navedeno dodatno podkrepijo, saj kažejo visoko stopnjo izraženosti PDL-1 in PDL-2 v tumorskem tkivu. V praksi to potrjujejo rezultati študije faze 2, Keynote 158., v kateri so bolnice z napredovalim/razsejanim rakom materničnega vratu na standardnem sistemskem zdravljenju ob progresu prejele pembrolizumab v monoterapiji. Dosežen je bil odgovor 12,2%, pri bolnic pa z visoko izraženostjo PD-L1 je bil dosežen odgovor 17,1% in na podlagi te študije je FDA odobrila pembrolizumab za drugi red zdravljenja. Pri polovici bolnic, ki so na zdravljenje s pembrolizumabom odgovorile, je odgovor trajal več kot dve leti.

Obetavne rezultate pri bolnicah s ponovnim oz. rekurentim ali razsejanim rakom materničnega vratu, ki so bile zdravljenjene s kombinacijo ICI, kemoterapije in/ali VEGF zaviralecem, kažejo tudi rezultati študije faze 3, Keynote – 826. Na kombinacijo pembrolizumaba, kemoterapije (paklitaksel/cispatin ali karboplatin) in/ali bevacizumaba, ne glede na raven PD-L1 CPS (≥ 1 ali ≥ 10) je odgovorila skoraj polovica bolnic zdravljenih s trojčkom. Doseženi so bili dolgotrajni odgovori (≥ 24 mes).

Kombinacija dveh ICI, PD-1 zaviralca nivolumaba in CTLA-4 zaviralca ipilimumaba, je bila raziskovana v Rezultati študiji faze 1/2, CheckMate 358. V študiji so bile vključene bolnice s ponavljajočim se ali razsejanim rakom materničnega vratu. Bolniki so bili randomizirani na nivolumab 3mg/kg in Ipilimumab 1mg/kg (Roka A) ali Nivolumab 1mg/kg in Ipilimumab 3mg/kg za 4 odmerke, na kar so bolnice nadaljevale z nivolumabom v monoterapiji (Roka B), za ≤ 24 mesecev do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnice so bile še naprej porazdeljene, glede na to ali so bile že zdravljenjene s sistemsko terapijo (PST) ali ne. Mediana spremljanja je bila 10,7 meseca [kombinacija A, n = 45] in 13,9 meseca [kombinacija B, n = 46]. Odgovor na zdravljenje (ORR) je bil višji v Roki B v primerjavi z Roko A brez PST (46 % proti 32 %) in s PST (36 % proti 23 %). Srednji čas do napredovanja bolezni v Roki A je bila 13,8 mesecev pri osebah brez PST in 3,6 mes pri osebah s PST. Srednji čas do

napredovanja bolezni v Roki B je bil 8,5 mesecev brez PST in 5,8 mesecev s PST. Srednje preživetje v Roki A ni bilo doseženo pri bolnicah brez PST in 10,3 meseca pri bolnicah s PST. Srednje preživetje v Roki B tudi ni bilo doseženo pri bolnicah brez PST in 25,4 mesecev pri bolnicah s PST. Incidenca vseh/stopnje 3–4 povezanih z zdravljenjem neželenih učinkov (AE) je bila 80,0 %/28,9 % v Roki A in 82,6 %/37,0 % v Roki B.

Rak jajčnikov

Rak jajčnikov ima visoko smrtnost. Značilna je slaba imunogenost zaradi celičnih populacij, ki kažejo imunosupresivne lastnosti. Kljub temu rezultati študij kažejo, da lahko tudi pri bolnicah z rakom jajčnikov, ki imajo visoko izražene imunogene parametre, z ICI dosežemo dolgotrajni odgovor.

Bolnice z epiteljskim rakom jajčnikov zdravljene s PD-1 zaviralcem pembrolizumabom v monoterapiji v študiji faze 2, Keynote-100, so v času spremljanja od 16,9 mesecev dosegle odgovor med 9% in 18%, odvisno od izraženosti PD-L1. Višji odgovor je bil pričakovano dosežen pri podskupini bolnic z CPS PD-L1 ≥ 10 . Doseženo preživetje je bilo od 18,7 mesecev pri bolnicah z CPS PD-L1 ≥ 1 , ter do 24 mesecev pri bolnicah z CPS PD-L1 ≥ 10 . Dve tretjini vključenih v študijo so doživeli imunogeno povzročene stranske sopojavae, od tega kar 20% gradusa 3/4. Zabeležili so dve smrti (Steven Johnson sindrom in hipoaldosteronizam).

Rezultati študije faze 2, CA209-323 kaže, da je kombinacija ICI in VEGF zaviralcev pri bolnicah z epiteljskim rakom jajčnikov občutljivim na platino lahko učinkovita. Namreč, dosežen je bil odgovor pri skoraj 30% na kombinacijo z nivolumabom in bevacizumabom. Čas do progressa bolezni je bil 8,1 mes.

Pri BRCA mutiranih bolnic z rakom jajčnikov so PARP zaviralci standardno učinkovito zdravljenje. Trenutno potekata študiji, ki raziskujeta učinkovitost kombinacije PARP in ICI zaviralcev. Izidi študije faze 2 MODIOLA, ki preizkuša učinkovitost kombinacije olapariba in durvalumaba ter študije faze 1/2 TOPACIO (Keynote-162) z niraparibom in pembrolizumabom še pričakujemo.

Zaključek

Prihod imunoterapije z ICI je bila prelomnica v zdravljenju bolnikov z raki z izjemno slabo prognozo, kot je maligni melanom ali pljučni rak, vendar kot že pri vsakdanjem onkološkem delu vidimo ne gre za čudežno zdravljenje. Še vedno ginekološki raki ostajajo trd oreh, vendar ločimo lahko na podlagi vseh dostopnih rezultatov podkupine bolnic z ginekološkimi raki, ki so MSI-H/dMMR ali visoko izražajo PD-L1 in imajo visoko breme mutacij. Gre za podskupine ginekoloških rakov, ki so visoko imunogeni in zelo dobro odzivni na zdravljenje z ICI. Doseženi odgovori z ICI so dolgotrajni in trajajo dalj kot dve leti.

Za zdravljenje bolnic z ginekološkimi raki z zaviralci kontrolnih točk ustrezna izbira za zdravljenje predvsem sloni na imunogene kazalnike raka, doseženi odgovori pa lahko trajajo več let.

Literatura

1. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61.
2. Le DT, Durham JN, Smith KN *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
3. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
4. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM *et al.* Association of Polymerase emutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015;1:1319–23.
5. Marabelle A, Fakih M, Lopez J *et al.* Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353–65.
6. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, *et al.* Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-2992. doi: 10.1200/JCO.19.02627. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167863; PMCID: PMC7479759.
7. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, *et al.*; KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.
8. Naumann RW, Oaknin A, Picaso-Lopez RM *et al.*; LBA62 - Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. *Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, 2019, Pages v898-v899.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.059>
9. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD *et al.* Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol* 2019;30:1080–7.
10. Liu JF, Herold C, Gray KP *et al.* Assessment of combined nivolumab and bevacizumab in relapsed ovarian cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1731–38.