

Imunoterapija pri raku telesa maternice

Immunotherapy in endometrial cancer

Erik Škof

Povzetek

Nova molekularna klasifikacija raka telesa maternice je omogočila novo, usmerjeno zdravljenje bolnic z rakom telesa maternice. Glavno novost predstavlja imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1) pri bolnicah z metastatskim rakom telesa maternice v 2. liniji zdravljenja, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Evropska agencija za zdravila (EMA) je odobrila uporabo dveh zaviralcev PD-1 receptorjev - dostarlimab in pembrolizumab v monoterapiji v primeru, da gre za okvaro MMR proteinov v tumorju (dMMR/MSI-H karcinom). Odobrena je tudi kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba (zaviralec tirozin kinaz) v 2. liniji zdravljenja metastatske bolezni, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ne glede na status MMR proteinov, torej tudi v primeru, da ne gre za okvaro MMR proteinov v tumorju (pMMR/MSS karcinom). Pred kratkim so bili objavljeni rezultati, ki kažejo učinkovitost pembrolizumaba in dostarlimaba v kombinaciji s kemoterapijo v 1. liniji napredovale ali metastatske bolezni. V adjuvantnem zdravljenju zaenkrat še nimamo podatkov o učinkovitosti imunoterapije - potekajo klinične raziskave.

Ključne besede: rak telesa maternice, imunoterapija, zaviralci PD-1, dostarlimab, pembrolizumab, lenvatinib

Uvod

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk se že več let uspešno uporablja pri sistemskem zdravljenju številnih vrst raka. Gre za nov princip zdravljenja raka, ki ni usmerjeno direktno na tumorsko celico, ampak stimulira imunski sistem na način, da odpravi njegovo zavoro, ki je povzročena s proteini PD-1 (angl. *programmed death-1*), PD-L1 (angl. *programmed death ligand-1*) in CTLA-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*), ki se nahajajo na površini tumorskih celic in/ali imunskih celic, ki se nahajajo v bližini tumorja.

Pri večini rakov je napovedni dejavnik za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo prisotnost receptorja PD-L1 na tumorju. Določanje receptorjev PD-L1 je imunohistokemično s pomočjo različnih protiteles. Rezultat je lahko prikazan na različne načine, običajno kot CPS (angl. *combined positive score*) ali kot TPS (angl. *tumor proportion score*). Vrednost CPS > 0 ali TPS > 0 pomeni izraz, da so receptorji PD-L1 prisotni na tumorju. Odsotnost receptorjev PD-L1 pa ne pomeni nujno, da zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk ni učinkovito. Zato pri nekaterih vrstah raka določanje PD-L1 receptorjev za namen zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk ni potrebno.

Poleg PD-L1 pa je lahko napovedni dejavnik za učinkovito delovanje zaviralcev imunskih nadzornih točk tudi prisotnost okvare MMR (angl. *missmatch repair*) proteinov v tumorju (okvara proteinov MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). V tem primeru govorimo o dMMR (angl. *deficient mismatch repair*) karcinomu oz. MSI-H (angl. *microsatellite instability*) karcinomu.

Okvara MMR proteinov je lahko prisotna pri različnih solidnih rakih, najpogostejša je pri raku telesa maternice (pri 30 % bolnic z endometrijskim karcinomom).

Pomemben napovedni dejavnik za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo lahko predstavlja tudi število mutacij (sprememb) v DNA tumorja. Danes vemo, da tumorji, ki imajo velik delež mutacij, boljše odgovorijo na zdravljenje z imunoterapijo. Pri vrednotenju števila mutacij se uporablja izraz TMB (ang. *tumor mutation burden*). Pri tumorjih, ki imajo vrednost TMB > 10 je verjetnost odgovora na zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk večja, kot če je vrednost TMB < 10. Ameriška Agencija za zdravila FDA je npr. odobrila uporabo zdravila pembrolizumab (zaviralec PD-1) za zdravljenje solidnih tumorjev, ki imajo vrednost TMB > 10.

Rak telesa maternice

Rak telesa maternice je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi zgodnjih simptomov je običajno odkrit zgodaj, zato se bolezen redko ponovi. V primeru sistemske ponovitve bolezni je indicirano zdravljenje s kemoterapijo, v poštev prihaja tudi hormonska terapija (v primeru endometroidnega karcinoma G1 ali G2). V drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni do sedaj nismo imeli veliko možnosti sistemskega zdravljenja. Pri bolnicah, ki so imele predhodno odgovor na kemoterapijo in, ki so bile v dobrem splošnem stanju, smo običajno zdravili po principih za zdravljenje raka jajčnikov (kemoterapija na osnovi platine). Verjetnost odgovora na kemoterapijo 2. reda je majhna, le 10-30 %, običajno je odgovor na zdravljenje kratkotrajen.

Nova spoznanja so pripomogla k temu, da ima tudi pri raku materničnega telesa zdravljenje z imunoterapijo svojo vlogo. Molekularna klasifikacija je rak telesa maternice razdelila na 4 tipe – POLE mutiran karcinom (5-7 %), dMMR/MSI-H (25-30 %) karcinom, p53 mutiran/spremenjen (20-25%) karcinom in karcinom z nespecifičnim molekularnim profilom (okoli 40 %). Okvara MMR proteinov, ki je prisotna pri dMMR/MSI-H karcinomu, predstavlja pomembno tarčo za zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk.

V zdravljenju metastatskega raka materničnega vratu je prišlo do pomembnih novosti v sistemskega zdravljenju. Evropska agencija za zdravila (EMA) je pred kratkim odobrila zdravljenje z imunoterapijo v 2. liniji metastatskega raka telesa maternice, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Izbira vrste in načina zdravljenja z imunoterapijo je odvisna od statusa MMR proteinov v tumorju.

Zdravljenje metastatskega raka telesa maternice z okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom)

V primeru okvare MMR proteinov (dMMR oz. MSI-H karcinom) sta pri metastatskem raku telesa maternice odobreni dve zdravili – dostarlimab (zaviralec PD-1) in pembrolizumab (zaviralec PD-1) v 2.liniji, po predhodnem sistemskega zdravljenju s kemoterapijo. Zdravljenje z dostarlimabom v monoterapiji je bilo odobreno s strani EMA na osnovi klinične raziskave GARNET. Zdravljenje s pembrolizumabom v monoterapiji je bilo odobreno na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 158. Na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 775 je bilo s strani EMA odobreno tudi zdravljenje s pembrolizumabom v kombinaciji z lenvatinibom (zaviralec tirozin kinaz) v 2. liniji, po zdravljenju s kemoterapijo, ne glede na status MMR proteinov, torej tudi za bolnice s pMMR/MSS rakom telesa maternice.

V raziskavo GARNET so bile vključene bolnice z metastatskim karcinomom telesa maternice, ki so bile zdravljene z dostarlimabom (zaviralec PD-1) v monoterapiji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Raziskava je imela več skupin in podskupin glede na tip raka in glede na status MMR receptorjev. Leta 2022 so bili na kongresu ASCO objavljeni rezultati skupine 314 bolnic z metastatskim rakom telesa maternice, ki so bile zdravljene z dostarlimabom - 153 bolnic je imelo okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom), 161 bolnic ni imelo okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom). Objektivni odgovor na zdravljenje je bil 45 % v skupini dMMR/MSI-H in 15 % v skupini pMMR/MSS. Mediano preživetje brez progressa bolezni je bilo 6 mesecev v skupini dMMR/MSI-H in 3 mesece v skupini pMMR/MSS. Po dveh letih sledenja mediano preživetje bolnic v skupini dMMR/MSI-H ni bilo doseženo, v skupini pMMR/MSS pa je bilo mediano celokupno preživetje 19 mesecev.

V raziskavo KEYNOTE 158 je bilo vključenih 90 bolnic z metastatskim rakom telesa maternice z okvaro MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom), ki so bile zdravljene z zdravilom pembrolizumab (zaviralec PD-1) v monoterapiji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. Objektivni odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom je bil 48 %. Po 11 mesecih sledenja mediani čas trajanja odgovora na zdravljenje ni bil dosežen. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 13 mesecev, mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo. Neželeni učinki zdravljenja so bili v skladu z do sedaj znanimi podatki.

V raziskavo KEYNOTE 775 so bile vključene bolnice z metastatskim rakom telesa maternice, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom in lenvatinibom (zaviralec tirozin kinaz) ne glede na status MMR proteinov. Kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba je učinkovita pri dMMR/MSI-H in pMMR/MSS raku telesa maternice - rezultati raziskave KEYNOTE 775 so predstavljeni v spodnjem poglavju.

Zdravljenje metastatskega raka telesa maternice brez okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom)

Bolnice z metastatskim rakom telesa maternice, ki nima okvare MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom) imajo slabo prognozo: mediano celokupno preživetje je le 12 mesecev. Za bolnice z metastatsko boleznijo, ki so bile predhodno že zdravljene s kemoterapijo, so možnosti systemskega zdravljenja omejene. Glede na podatke iz kliničnih raziskav je tudi pričakovan objektivni odgovor na zdravljenje s kemoterapijo 2. reda skromen, le 10-30 %.

V primeru, da ne gre za okvaro MMR proteinov (pMMR/MSS karcinom) je EMA odobrila kombinacijo pembrolizumaba (zaviralec PD-1) in lenvatiniba (zaviralec tirozin kinaz) za zdravljenje bolnic z napredujočim/metastatskim rakom telesa maternice, ob progresu bolezni po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi klinične raziskave KEYNOTE 775. V raziskavi KEYNOTE 775 je bila primerjana kombinacija pembrolizumaba in lenvatiniba s kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 827 bolnic (697 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom, 130 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom) z napredujočim/metastatskim rakom telesa maternice, ki so bile predhodno zdravljene z najmanj eno linijo kemoterapije na osnovi platine. V raziskavo niso bile vključene bolnice s sarkomom ali karcinosarkomom telesa maternice. Primarna cilja raziskave KEYNOTE 775 sta bila preživetje brez napredovanja bolezni

in celokupno preživetje. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (vse bolnice, ne glede na MMR status) je bilo 7.2 meseca v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom, v primerjavi s 3.8 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano preživetje brez ponovitve bolezni v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom 6.6 mesecev v primerjavi s 3.8 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Mediano celokupno preživetje (vse bolnice, ne glede na MMR status) je bilo v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom za sedem mesecev daljše kot v skupini bolnic s kemoterapijo (18.3 mesece v primerjavi z 11.4 mesecev) – razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano celokupno preživetje v skupini s pembrolizumabom in lenvatinibom 17.4 mesece v primerjavi z 12.0 mesecev v skupini bolnic s kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

V skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo pembrolizumaba in lenvatiniba je imelo dvakrat več bolnic objektivni odgovor na zdravljenje kot v skupini s kemoterapijo (31.9 % proti 14.7 %). Trajanje odgovora na zdravljenje je bilo v skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo pembrolizumaba in lenvatiniba 14.7 mesecev, v skupini s kemoterapijo pa 5.7 mesecev. Analiza varnosti zdravljenja je pokazala podoben profil neželenih učinkov zdravljenja, kot je že bilo poročano za obe zdravili posamezno in v kombinaciji pri drugih indikacijah.

Pred kratkim (marec 2023) sta bili objavljeni dve klinični raziskavi, ki sta pokazali izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni v 1. liniji napredovalega ali metastatskega raka telesa maternice pri zdravljenju s kombinacijo dostarlimaba in kemoterapijo ali kombinacijo pembrolizumaba s kemoterapijo v primerjavi s kemoterapijo in placebom ne glede na status MMR proteinov (pri bolnicah z dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinomom). Največja dobrobit imunoterapije je bila dosežena pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom.

V raziskavo z dostarlimabom in kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni je bilo vključenih 494 bolnic (118 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 376 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 24 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene z dostarlimabom 61.4 %, v primerjavi s 15.7 % v skupini s placebom – razlika je bila statistično značilna (HR 0.28; $p < 0.001$). Pri vseh bolnicah (dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinom) je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v skupini z dostarlimabom 36.1 %, v skupini s placebom pa 18.1 % - razlika je bila statistično značilna (HR 0.64, $p < 0.001$). Celokupno preživetje bolnic po 24 mesecih je bilo v skupini z dostarlimabom 71.3 %, v skupini s placebom pa 56.0 % (HR 0.64). Najpogostejši neželeni učinki v skupini z dostarlimabom so bili slabost (54 %), alopecija (53 %) in utrujenost (52 %).

V raziskavo s pembrolizumabom in kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni je bilo vključenih 816 bolnic (225 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 591 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 12 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom 74 %, v primerjavi s 38 % v skupini s placebom – razlika je bila statistično

značilna (HR 0.30; $p < 0.001$). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni 13.1 meseca v skupini s pembrolizumabom in 8.7 mesecev v skupini s placebom – razlika je bila statistično značilna (HR 0.54; $p < 0.001$). Neželeni učinki pembrolizumaba so bili v skladu z že znanimi.

Rezultati kombinacije dostarlimaba s kemoterapijo in pembrolizumaba s kemoterapijo v 1. liniji napredovalega ali metastatskega raka telesa maternice so vsekakor vzpodbudni. Zaradi kratkega časa sledenja (24 mesecev pri dostarlimabu in 12 mesecev pri pembrolizumabu) bo potreben daljši čas sledenja, da bomo imeli na voljo tudi podatke o celokupnem preživetju.

Dopolnilno zdravljenje raka telesa maternice

V dopolnilnem zdravljenju raka telesa maternice uporabljamo kemoterapijo na osnovi platine in taksanov pri bolnicah z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ne glede na status MMR proteinov. Zaenkrat v dopolnilnem zdravljenju nimamo dokazov o dobrobiti zdravljenja z imunoterapijo. V Evropi je pred kratkim pričela raziskava RAINBO v sklopu katere prejemajo bolnice, pri katerih gre v tumorju za okvaro MMR proteinov (dMMR oz. MSI-H karcinom) v dopolnilnem zdravljenju zdravilo durvalumab (zaviralec PD-L1). Raziskava bo potekala predvidoma do leta 2030. Potekajo tudi raziskave z drugimi zaviralci imunskih nadzornih točk (dostarlimab, pembrolizumab, pembrolizumab v kombinaciji z lenvatinibom).

Zaključek

Zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk je postalo aktualno tudi pri bolnicah z metastatskim rakom telesa maternice. V dogovoru z Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije je zdravljenje z imunoterapijo našim bolnicam omogočeno, v kolikor se s tem strinja ginekološki multidisciplinarni konzilij. Trenutno imamo v Sloveniji za zdravljenje metastatskega raka telesa maternice na voljo zdravilo pembrolizumab in lenvatinib, medtem ko zdravilo dostarlimab v Sloveniji ni na voljo.

Literatura:

1. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, et al. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability–high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (suppl 16):5509. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5509.
2. O'Malley DM, Mendonca Bariani G, Cassier PA, et. Al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 1;40(7):752-61. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
3. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et. al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer–Study 309–KEYNOTE-775. *N Engl J Med* 2022; 386: 437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.
4. Refining Adjuvant Treatment IN Endometrial Cancer Based On Molecular Features (RAINBO). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05255653.*

5. Oaknin A , Bosse TJ , Creutzberg CL , et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 2022; 33: 860-77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM., et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Online ahead of print.
7. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Mar 27. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Online ahead of print.