

# TISOTUMAB-VEDOTIN: KONJUGAT PROTITELO–ZDRAVILO PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH

Dr. Breda Škrbinc, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

---

## **Povzetek**

V zdravljenju bolnic z razširjenim rakom materničnega vratu ob napredovanju bolezni po zdravljenju s kombinacijo kemoterapije, bevacizumaba ter pri bolnicah s PDL1-pozitivno boleznijo tudi z dodatkom zaviralca imunskih nadzornih točk pembrolizumaba do nedavnega nismo imeli učinkovitih možnosti nadaljnjega systemskega zdravljenja. Z razvojem inovativnih tehnologij v zdravstvu pa tudi na področje raka materničnega vratu prihajajo nova, klinično zelo obetavna zdravila. Prvo tovrstno zdravilo, ki je bilo že v I. 2021 na podlagi izsledkov klinične raziskave faze II Innovatisotumab-vedotina 204 odobreno za zdravljenje napredovelega raka materničnega vratu, je tisotumab-vedotin (tisotumab-vedotina), konjugat IgG1 protitelesa proti tkivnemu faktorju (TF-011) in citostatika monometil auristatin E (MMAE). Gre za učinkovito in ob upoštevanju nekaterih profilaktičnih ukrepov tudi varno zdravilo.

## **Uvod**

Sistemsko zdravljenje ginekoloških rakov v zadnjih letih doživlja pospešen razvoj, zdravljenje postaja vse bolj individualizirano, vse pogosteje temelji na molekularnem profilu tumorja. Hkrati v zdravljenje ginekoloških rakov vstopajo tudi terapevtske metode, ki jih omogočajo sodobne inovativne tehnologije, ena od takšnih vrst zdravljenja je tudi zdravljenje s konjugati protiteleso-zdravilo. Prvo tovrstno zdravilo, ki je bilo že v I. 2021 na podlagi izsledkov klinične raziskave faze II Innovatisotumab-vedotina 204 odobreno za zdravljenje napredovelega karcinoma materničnega vratu je tisotumab-vedotina (TV).

## **Delovanje tisotumab vedotina**

Ena od osnovnih zahtev zdravljenja s konjugati protiteleso-zdravilo je, da morajo biti tarčni antigeni za zdravljenje s konjugati protiteleso-zdravilo pomembno izraženi na površini tumorskih celic, ne smejo pa se v večji

meri nahajati na zdravih tkivih. Tarčni antigen v primeru tisotumab-vedotina je tkivni faktor (TF-011), imenovan tudi tromboplastin, faktor III ali CD 142, v normalnih okoliščinah pomemben sprožilni dejavnik ekstrinzične koagulacijske poti, pri različnih vrstah raka pa spodbujevalec celične proliferacije, angiogeneze in epitelijsko-mezenhimskega prehoda, kar vse spodbuja tumorsko rast in razvoj raka. Tkivni faktor je na površini celic raka materničnega vratu visoko izražen – kar v 90-95 % primerov. Tisotumab-vedotin je konjugat specifičnega humaniziranega IgG1 protitelesa proti TF-011, ki je zasnovan tako, da se veže na površinske antigene rakavih celic, praviloma pa ne moti normalnih koagulacijskih poti. IgG1 protitelo je preko veznega člena (angl. linker) kovalentno vezano na citostatik MMAE (monometil auristatin E), zdravilo iz skupine motilcev tubulina. Mehanizem delovanja tisotumab-vedotina poleg neposrednega citotoksičnega delovanja MMAE na tumorske celice, v katere vstopa ter citotoksičnega delovanja na okolne tumorske celice (angl. bystander effect ), obsega dodatno tudi z večplastnimi imunskimi mehanizmi povzročeno citotoksično delovanje.

### **Klinični pomen tisotumab-vedotina v zdravljenju raka materničnega vratu**

FDA je v septembru 2021 tisotumab-vedotin po pospešenem postopku odobrila za zdravljenje recidivnega, lokalno razširjenega in razsejanega raka materničnega vratu, ki napreduje po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi pripravkov platine. Odobritev temelji na izsledkih raziskave InovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6, multicentrične klinične raziskave faze II, ki je v skupini 101 pacientke z recidivnim in razsejanim rakom materničnega vratu ob progresu bolezni po predhodnem zdravljenju s kombinirano kemoterapijo, ki je lahko vključevala tudi zaviralec VEGF bevacizumab, pokazala 24-% (95 % CI, 15,9 –33,3) objektivni odziv na zdravljenje (ORR), v 7 % je šlo za popoln odziv (CR), v 17 % pa za delen odziv. Srednji čas trajanja odziva je bil 8,3 mesecev (95 % CI, 4,2 – ni doseženo), dosežen odziv na zdravljenje je pri 62 % (95 % CI, 37–80) bolnic vztrajal 6 mesecev ali več. Srednji čas do progressa bolezni (mPFS) je bil 4,2 meseca (95 % CI, 3,0–4,4), srednji čas celotnega preživetja (mOS) pa 12,1 mesecev (95 % CI, 9,6–13,9). Srednji čas do odziva na zdravljenje je bil 1,4 meseca (95 % CI, 1,1–5,1 mes), začetni znaki ugodnega učinka zdravljenja so bili klinično zaznavni že v prvih dveh ciklih. Odmerjanje tisotumab-vedotina je 2 mg/kg telesne teže, vendar celotno največ 200 mg, na 3 tedne do progressa bolezni ali do prekomerno izraženih neželenih učinkov zdravljenja.

Profil neželenih učinkov zdravljenja je bil po izsledkih raziskave dobro obvladljiv, pretežno so se pojavljali neželeni učinki gradusa 1 in 2 (pri 65 % bolnic). Delež neželenih učinkov gradusa 3 ali več je znašal 28 %, in sicer so v 7 % poročali o periferni nevropatiji, v 3 % o nevtropeniji, v 2 % o utrujenosti, v 2 % o ulcerativnem keratitisu ter v 2 % o krvavitvah. Zabeležen je bil 1 (1 %) smrtni primer, šlo je za posledice septičnega šoka. Kot neželeni učinki posebnega pomena so bili opredeljeni očesni neželeni učinki, periferna nevropatija in krvavitve.

### **Previdnostni ukrepi ob zdravljenju s tisotumab-vedotinom**

Zaradi sprememb, ki jih tisotumab-vedotin povzroči na roženici in veznicah, so posebni previdnostni ukrepi namenjeni očesni toksičnosti, s katero se po izsledkih kliničnih raziskav sooča do 60 % ginekoloških bolnic, zdravljenih s tisotumab-vedotinom. Pretežno opisujejo suho oko, konjunktivitis, keratitis, blefaritis in ulcerozni keratitis. Omenjene neželene učinke pripisujejo izraženosti tkivnega faktorja v očeh. Priporočila o profilaktičnih ukrepih ob zdravljenju s tisotumab-vedotinom vključujejo oftalmološki pregled pred vsako aplikacijo tisotumab-vedotina ter dodatno po potrebi. 10 min pred pričetkom vsake infuzije tisotumab-vedotina priporočajo aplikacijo vazokonstriktornih in kortikosteroidnih kapljic v obe očesi ter še 2–3 dni za tem redno uporabo kortikosteroidnih kapljic. V času vsake 30-min infuzije tisotumab-vedotina je priporočena tudi uporaba hladilnih oblog preko oči. Ves čas zdravljenja s tisotumab-vedotinom je dodatno priporočena uporaba vlažilnih očesnih kapljic in odsvetovana uporaba očesnih leč. Proaktivne profilakse glede na možne neželene učinke v smislu periferne nevropatije ni, je pa priporočena dobra poučenost pacientov samih, da čim prej zaznajo zgodnje znake nevropatije ter neposredno pričnejo z nefarmakološkimi ukrepi, čim prej je potrebna tudi prilagoditev odmerka tisotumab-vedotina, da se izognemo daljšim prekinitvam in predčasnim zaključkom zdravljenja. Kar zadeva tveganja krvavitev zaradi tisotumab-vedotina seveda velja, da pri bolnicah s kakršnimikoli predispozicijami za krvavitve zdravljenje s tisotumab-vedotinom ni priporočeno, če se med zdravljenjem pojavijo krvavitve, pa je potrebno ustrezno ukrepanje in nadaljevanje zdravljenja s prilagojenim odmerkom tisotumab-vedotina. Najpogostejše so sicer epizode epistakse, krvavitev iz prebavi, rodil in hematurija.

## Literatura

1. Tolcher A, Hamilton E, Coleman RL. The evolving landscape of antibody-drug conjugates in gynecologic cancers. *Cancer Treatment Reviews* 116 (2023) 102546
2. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis; *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:709-725.
3. Markham A. Tisotumab Vedotin: First Approval Drugs. (2021) 81:2141–2147.
4. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovatisotumab-vedotina 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):609–19.
5. Arn CR, Halla KJ, Gill S, Tisotumab Vedotin Safety and Tolerability in Clinical Practice: Managing Adverse Events. *Adv Pract Oncol* 2023;14(2):139–152