

RAK TELESA MATERNICE: VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE Z NAVTEMADLINOM, ZAVIRALCEM MDM2 – PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Ana Geltar, dr. med.,¹ Dr. Erik Škof, dr. med.²

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika Golnik

²Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Rak maternice je najpogostejši ginekološki rak v razvitih državah in predstavlja 7 % vseh ženskih rakov. Opisana je rast incidence in z njo povezane smrtnosti. Verjetnost ponovitve pri napredovali bolezni (stadij III) ali pri agresivnem podtipu (gradus 3/ neendometroidni tip) v petih letih je do 50 %. Prognoza v primeru ponovitve bolezni ali pri primarno metastatski bolezni je slaba, s petletnim preživetjem približno 17 %. Prvo linijo sistemskega zdravljenja karcinoma endometrija predstavlja kemoterapija na osnovi platine in taksanov s pričakovanim odzivom na zdravljenje med 50 in 70%. Trajanje odgovora je kratko – 13 mesecev (GOG 209).

Trenutno še ne obstaja učinkovito vzdrževalno zdravljenje, ki bi lahko podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni po koncu zdravljenja s kemoterapijo, potekajo pa klinične raziskave na tem področju. Nova molekularna opredelitev raka telesa maternice omogoča usmerjeno zdravljenje bolezni (slika 1).

Slika 1: Molekularni tipi raka telesa maternice (vir: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 2022)



Znano je, da je pri molekularnem tipu raka telesa maternice dMMR (angl. deficient mismatch repair) pri zdravljenju metastatske bolezni učinkovita imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (PD-1, PD-L1) (KEYNOTE 158, GARNET). Pomembno novost predstavlja tarčno zdravljenje usmerjeno na gen *p53*.

Predstavitev kliničnega primera

60-letna bolnica, brez znanih pridruženih bolezni, je bila zaradi krvavitve iz nožnice obravnavana v Splošni bolnišnici Brežice. Opravili so abrazijo maternice. Histološko je bil ugotovljen endometrijski skvamozni karcinom, v pregledanem tkivu zmerno diferenciran (gradus 2). Imunohistokemično je bila prisotna izguba izražanja gena *PMS2* (skupina MMR-proteinov), divji tip *p53*, proliferacijski indeks (Ki67) 60 %. Estrogenski receptorji so bili pozitivni v 60 %, progesteronski receptorji pa v 10 %.

Ob ugotovljeni maligni bolezni je bila gospa v nadaljnji obravnavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Vaginalni ultrazvok je pokazal dve tumorski formaciji v maternici. Na CT abdomna so bile vidne patološke bezgavke v mali medenici. Predviden je bil operativni poseg (histerektomija z obojestransko adneksektomijo ter pelvično limfadenektomijo).

V vmesnem času je bila gospa dvakrat sprejeta na ginekološki oddelek Onkološkega inštituta Ljubljana zaradi obilne krvavitve iz nožnice. Obakrat so naredili tamponado, prejela je več enot koncentriranih eritrocitov. Za oceno preraščanja in mesta krvavitve je gospa opravila MR medenice s kontrastnim sredstvom, ki je pokazal obsežno, centralno nekrotično tumorsko formacijo (9,5 cm x 6,2 cm) v maternici, s preraščanjem celotnega materničnega vratu, z vraščanjem v parametrije, v steno mehurja, najverjetneje pa tudi v oba ovarija in rektosigmo. Opisane so bile tudi številne patološke bezgavke v medenici (levo obturatorno in ob skupnem iliakalnem žilju). CT prsnega koša s kontrastnim sredstvom ni pokazal znakov za razsoj bolezni v prsni koš. Stadij je bil ocenjen kot FIGO (vsaj) III C.

Gospa je bila predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju, kjer so proces ocenili kot tehnično inoperabilen ob obilni ginekološki krvavitvi. Predlagano je bilo zdravljenje z obsevanjem. Po opravljenem neradikalnem obsevanju (10 frakcij s skupno dozo 30 Gy) je bilo, glede na histološki tip raka in pozitivne hormonske receptorje, uvedeno hormonsko zdravljenje z letrozolom. Po dobrih treh mesecih se je zopet pojavila ginekološka krvavitev, ugotovljen je bil progres bolezni. Opravljena je bila radikalna histerektomija z obojestransko

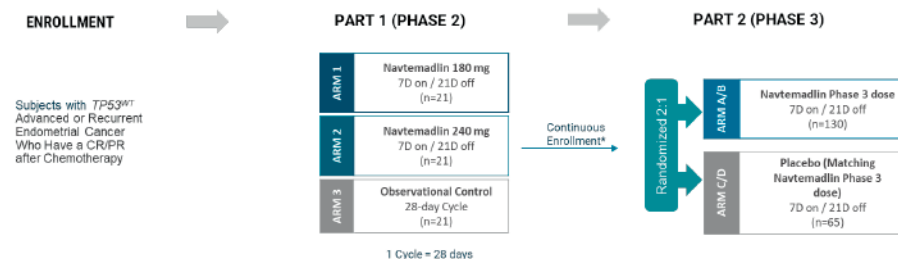
adneksektomijo, z makroskopskim ostankom (R2 resekcija). Histološki izvid je pokazal dediferenciran karcinom endometrija, kar je pojasnilo neodzivnost na hormonsko zdravljenje. Pooperativno je nato prejela 6 ciklov kemoterapije po shemi paklitaksel/karboplatin. Evaluacijski CT abdomna je pokazal kompletno remisijo bolezni.

Na tej točki bi se pri naši bolnici zdravljenje, glede na trenutne smernice, zaključilo.

V vmesnem času smo pričeli s sodelovanjem v multicentrični klinični raziskavi KRT-232-118. Gre za študijo faze 2/3, ki preučuje uporabo navtemadlina, zaviralca MDM2, kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim rakom endometrija ali s ponovitvijo bolezni, z divjim tipom p53, ki so se odzvale na predhodno kemoterapetsko zdravljenje (kompletna remisija ali delni odgovor) (Slika 2 – shematski prikaz raziskave KRT-232-118)

Slika 2: Shematski prikaz raziskave KRT-232-118: Phase 2/3 Study of Navtemadlin as Maintenance Therapy in TP53wt Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: (EU CT Number: 2022-502196-31-00)

Figure 1: Study Schema



Abbreviations: CR = complete response; D = Day; PR = partial response; WT = wild type.

* After enrollment completes for Part 1, subjects will continue to be enrolled for Part 2 and randomized 2:2:1 to one of the 4 treatment arms: navtemadlin 180 mg, navtemadlin 240 mg, placebo 180 mg or placebo 240 mg. Once the SRC determines the navtemadlin Phase 3 dose, enrollment will continue with 2:1 randomization to the navtemadlin Phase 3 dose and matching placebo dose for Part 2.

MDM2 (angl. Mouse double minute 2) je glavni negativni regulator tumor supresorskega gena p53 in igra ključno vlogo pri ohranjanju nizkih vrednosti proteina p53 v zdravih celicah. Pri bolnicah z rakom endometrija je pogosto povečana izraženost MDM2 zaradi inaktivacije gena p14, ki je kritični modulator znotrajcelične ravni MDM2. Zaviranje MDM2 s pomočjo navtemadlina obnovi aktivnost proteina p53, da sproži

apoptozo poškodovanih, rakavih celic. Bistveno pri tem je, da gen *p53* ni okvarjen (status divjega tipa *p53* oz. *p53wt*). Predhodno zdravljenje s kemoterapijo poveča število poškodovanih rakavih celic, s čimer je učinek zdravljenja z zaviralcem MDM2 povečan.

Glede na izpolnjevanje vseh potrebnih kriterijev je bila gospa, po prejetih obširnih informacijah in privolitvi, kot prva bolnica nasploh oktobra 2023 vključena v raziskavo. Izmed treh skupin, ki so vključevale polni in polovični odmerek navtemadlina ter kontrolo, je bila bolnica uvrščena v skupino, ki prejema polni odmerek navtemadlina (240 mg 7 dni v 28-dnevem ciklusu). ☹ tem je do sedaj imela blage neželene učinke, ki so se kazali v obliki utrujenosti, slabosti in bruhanja, ki so nekaj dni po prenehanju jemanja zdravila izzveneli. Kontrolna CT-slikanja abdomna, ki jih je gospa glede na protokol študije opravljala vsakih 6 tednov, so zaenkrat pokazala vztrajanje kompletne remisije bolezni.

Zaključek

Trenutno so v fazi razvoja številni zaviralci MDM2 za različne vrste rakov. Klinične izkušnje kažejo, da lahko ta zdravila učinkovito modulirajo kopičenje *p53* in transkripcijsko aktivnost v tumorskih celicah pri ljudeh, pri čemer so toksičnosti za normalna tkiva sprejemljive. Do sedaj objavljeni rezultati študij faze 1 kažejo obetavno aktivnost tudi pri akutni mieloični levkemiji, pravi policitemiji in sarkomu. Študija KRT-232-118 ima potencial za uveljavitev navtemadlina kot novega pristopa vzdrževalnega zdravljenja pri bolnicah z recidivnim ali napredovalim rakom endometrija.

Literatura

1. A. Oaknin, T. J. Bosse, C. L. Creutzberg et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33: 860-77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
2. Concin, N., De Giorgi, U., Van Gorp, T., et al. Trial in progress: A phase 2/3 study of navtemadlin as maintenance therapy in patients with advanced or recurrent endometrial cancer (EC) who responded to chemotherapy (ENGOT-En21 and GOG-3089). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05797831>.
3. Verstovsek S, Al-Ali HK, Mascarenhas J, et al. BOREAS: a global, phase III study of the MDM2 inhibitor navtemadlin (KRT-232) in relapsed/refractory myelofibrosis. *Future Oncology* 2022; 18: 4059–69. DOI: 10.2217/fon-2022-0901. PMID: 36416118.
4. Pellot Ortiz KI, Rechberger JS, Nonnenbroich LF, Daniels DJ, Sarkaria JN. MDM2 Inhibition in the Treatment of Glioblastoma: From Concept to Clinical Investigation. *Biomedicines* 2023; 11: 1879; 1-19. doi: 10.3390/biomedicines11071879.