

# IMUNOTERAPIJA PRI RAKU MATERNIČNEGA VRATU

## Immunotherapy in cervical cancer

Breda Škrbinc

---

### Povzetek

Rak materničnega vratu je v začetnih stadijih dobro ozdravljiva bolezen, ki jo zdravimo operativno, s kemo-radioterapijo, včasih tudi s kombinacijo obeh modalitet zdravljenja. Razširjeno, recidivno in razsejano bolezen zdravimo sistemsko. S klasičnim sistemskim zdravljenjem, ki temelji na kombinirani kemoterapiji in tarčnem zdravljenju z zaviralcem receptorjev za endotelni rastni dejavnik bevacizumabom, žal dosegamo le kratkotrajne odgovore na zdravljenje, srednje preživetje bolnic ostaja okrog leta in pol. Sodobne raziskave se osredotočajo na imunoterapijo, raziskave tečejo tako v smeri tumorskih vakcin, zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT), kot tudi metod adoptivnega imunskega zdravljenja. Prve izsledke teh raziskav že učinkovito uvajamo v klinično prakso. Največ izkušenj je z ZINT, ki pri bolnicah, ki so za takšno zdravljenje primerne, predstavljajo že zlati standard. Novejše raziskave kažejo na dobro učinkovitost kombinacij KT, bevacizumaba in ZINT že v prvi liniji sistema zdravljenja, vse več podatkov je tudi o učinkovitosti konjugatov protitelo-zdravilo.

*Ključne besede:* sistemsko zdravljenje, imunoterapija, zaviralci imunskih nadzornih točk, konjugati protitelo-zdravilo

### Uvod

Karcinom materničnega vratu lahko učinkovito preprečujemo s preventivnim cepljenjem proti HPV, z izvajanjem presejanih programov odkrivamo predstopnje rakavih sprememb in začetne stopnje raka, ki jih lahko učinkovito zamejimo s kirurškimi postopki ali z metodami sodobne kemo-radioterapije, včasih tudi s kombinacijo obeh metod lokalnega zdravljenja. Neobvladano lokalno razširjeno in razsejano bolezen pa zdravimo sistemsko, vendar z razpoložljivimi možnostmi sistema zdravljenja ne dosežemo več ozdravitve pač pa zgolj zazdravitev bolni, kar pomeni čim daljše obvladovanje bolni ob hkratnem zagotavljanju čim boljše kvalitete življenja bolnic. Osnovno sistemsko zdravljenje je kombinacija citostatikov cisplatin/karboplatin in paklitaksel, vendar so uspehi zdravljenja s KT kratkotrajni (srednje preživetje 12 mesecev). Z dodatkom vzdrževalnega zdravljenja z VEGFR antagonistom bevacizumabom dosežemo podaljšanje srednjega preživetja na 17 mesecev, ob ponovnem napredovanju bolni pa zdravljenje s KT pomembnejše učinkovitosti več ne zagotavlja. Ker je karcinom materničnega vratu v osnovi imunogen rak, ki nastane in napreduje tudi zaradi učinkovite zavore mehanizmov imunske tolerance, so bile že zgodnje klinične raziskave usmerjene v možnosti zdravljenja z imunoterapijo, kamor sodi zdravljenje s tumorskimi vakcinami, z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT) in z metodami adoptivnega imunskega zdravljenja.

Zdravljenje z ZINT je neposredno usmerjeno v odpravo zavore imunskega odziva na rakave celice, pri čemer s specifičnimi monoklonskimi protitelesi usmerjenimi proti zavornim regulatornim receptorjem ali njihovim ligandom to zavoro odstranimo, imunski krog steče in končen rezultat je apoptoza rakavih celic. Gre za specifično vrsto tarčnega zdravljenja. Za načrtovanje učinkovitega tarčnega zdravljenja je potrebno poznati ustrezne tarče ali pa druge pokazatelje potencialnega odziva na zdravljenje. Konkretne tarče zdravljenja z ZINT, ki jih določamo s specifičnimi imunohistokemičnimi (IHK) metodami na tumorskem tkivu, so PDL receptorji na limfocitih in pa njihovi ligandi, ki so razporejeni na površini tumorskih celic in tudi številnih celic tumorskega mikrookolja. Pokazatelji odziva na zdravljenje z ZINT so tudi breme tumorskih mutacij (TMB), visoka mikrosatelitna nestabilnost (MSI-H) in okvara mehanizmov popravljanja DNK (MMRd), vsi posredni pokazatelji neoantigenov - osnovnih sprožilcev sicer zavrtega imunskega odziva na tumorske celice.

### **Izsledki prvih raziskav – imunoterapija po predhodnem zdravljenju s KT**

Prva klinična raziskava, ki je prinesla eno ključnih sprememb klinične prakse je bila raziskava Keynote 158, ki je bila objavljena v l. 2019. Gre za raziskavo druge faze tumor agnostičnega zdravljenja z ZINT pembrolizumabom na podlagi pokazateljev odziva na zdravljenje z ZINT. V skupini bolnic z napredujočim / razsejanim rakom materničnega vratu, ki so predhodne že bile zdravljene s KT, se je izkazalo, da se je na zdravljenje s pembrolizumabom odzvalo 14,7% bolnic s PD-L1 pozitivno boleznijo, od teh je 25% bolnic doseglo popoln odgovor in 75 % delen odgovor na zdravljenje, srednji čas odziva na zdravljenje je bil 2.1 meseca, srednji čas trajanja odziva na zdravljenje ni bil dosežen (interval opazovanja 3,7 -  $\geq$ 18.6 mes), srednji čas preživetja je znašal 9.4 meseca. Bolnice s PD-L1 negativno boleznijo se na zdravljenje niso odzvale. Ameriška uprava za hrano in zdravila (FDA - food and drug administration) je v l. 2019 na podlagi izsledkov raziskave Keynote 158 zdravilo pembrolizumab odobrila za zdravljenje bolnic z napredujočim karcinomom materničnega vratu, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem zdravljenju s KT. Zdravilo je z individualno odobritvijo ZZZS za to indikacijo že nekaj let na voljo tudi našim bolnicam.

V l. 2022 so bili objavljeni izsledki klinične raziskave EMPOWER- Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9, gre za prospektivno randomizirano raziskavo III. faze, ki je pri bolnicah v okviru drugega reda zdravljenja napredovale/ razsejane bolezni primerjala učinkovitost še enega ZINT cemiplimaba z mono-kemoterapijo po izboru raziskovalcev (topotekan, pemetrekset, vinorelbin, irinotekan, gemcitabin). V to raziskavo so vključevali bolnice ne glede na PDL status. Zdravljenje v obeh rokah je trajalo do progressa bolezni ali do prekomerno izraženih neželenih učinkov zdravljenja, v roki s cemiplimabom pa največ 2 leti. Raziskava je pokazala boljši srednji čas celokupnega preživetja (mOS – median overall survival) vseh bolnic, ki so prejemale cemiplimab glede na bolnice zdravljene s KT po izboru raziskovalca in sicer 11.7 meseca proti 8.5 meseca. Odziv na zdravljenje v roki s cemiplimabom je bil 16.4%, v roki s KT pa 6.3%. Pomembna ugotovitev te raziskave je bila tudi, da je pri bolnicah, ki so odgovorile na cemiplimab, bolezen postopoma regresirala ves čas aktivnega zdravljenja in tudi še po zaključenem aktivnem zdravljenju. Dodatne analize podskupine bolnic, ki so imele poznan PLD status, so pokazale, da je bil cemiplimab tudi pri bolnicah s PLD negativno boleznijo učinkovitejši od KT. Na podlagi izsledkov raziskave EMPOWER-Cervical 1 je bilo zdravilo cemiplimab odobreno tako s strani FDA kot tudi EMA-e (Evropske agencije za

zdravila) za zdravljenje vseh bolnic z napredujočim/ razsejanim rakom materničnega vratu v drugi liniji sistemskega zdravljenja, ne glede na PDL status bolezni.

### **Vloga imunoterapije v prvem redu sistemskega zdravljenja**

Na podlagi že zgodaj izkazane učinkovitosti ZINT v drugi liniji sistemskega zdravljenja napredujočega/ razsejanega karcinoma materničnega vratu so se odprle tudi raziskave vloge ZINT v prvi liniji sistemskega zdravljenja teh bolnic. Prve izsledke je v pred 2 letoma podala raziskava Keynote 826. Gre za prospektivno randomizirano klinično raziskavo III faze, ki je primerjala učinek dodatka ZINT pembrolizumaba klasični shemi s kombinirano KT paklitaksel cisplatin/karboplatin in je po presoji raziskovalcev lahko vključevala tudi VEGFR zaviralec bevacizumab. Primarna cilja raziskave sta bila čas do ponovnega napredovanja bolezni (mPFS – median progression free survival) in mOS. Oba končna cilja sta bila dosežena, v skupini s KT +/-bevacizumab + pembrolizumab sta bila statistično značilno podaljšana tako mPFS (10.4 mes proti 8.2 mes) kot mOS ( 28.6 mes proti 16.5 mes). Z analizo podskupin se je izkazalo, da dobiti mPFS in mOS v podskupini bolnic s PDL negativno boleznijo ni bilo, zato sta obe vodilni regulatorni agenciji FDA in EMA kombinirano sistemsko zdravljenje KT paklitaksel + cisplatin/karboplatin +/- bevacizumab z dodatkom pembrolizumaba odobrili le za prvotinsko zdravljenje bolnic s PDL pozitivno boleznijo.

Prvi rezultati podobno zasnovane klinične raziskave BEATcc (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030) so bili objavljeni v letošnjem letu. Ponovno gre za prospektivno randomizirano klinično raziskavo III faze, ki je primerjala učinek dodatka ZINT atezolizumaba klasični shemi s kombinirano KT paklitaksel cisplatin/karboplatin + bevacizumab, ki je bil v tej raziskavi obvezna komponenta kombiniranega sistemskega zdravljenja. V raziskavo so bile vključene vse bolnice, ki so izpolnjevale klasične izključitvene in vključitvene pogoje, ne glede na PDL status. Tudi ta raziskava je dala pozitivne izsledke. V preiskovani roki z dodatkom atezolizumaba sta bila statistično značilno podaljšana tako mPFS (13.7 mes proti 10.4 mes), kot mOS (32.1 mes proti 22.8 mes). Klinično pomembno je bil povišan tudi mORR (84% proti 72% ), pomembno več je bilo v roki z dodatkom atezolizumaba tudi popolnih odzivov na zdravljenje (32% proti 20%). Trojna kombinacija KT+bevacizumab+atezolizumab še ni v regulatornem postopku za odobritev zdravljenja, predvideva pa se, da bo ta sistemska kombinacija zelo kmalu predstavljala novi zlati standard prve linije sistemskega zdravljenja bolnic z napredujočim/ razsejanim rakom materničnega vratu.

Kljub izboljšanju preživetja bolnic z uvajanjem intenzivnejšega kombiniranega zdravljenja že v prvi liniji sistemskega zdravljenja, se pri večini bolnic v določeni točki vendarle soočimo s ponovnim napredovanjem bolezni. V teku so številne raziskave druge linije sistemskega zdravljenja po predhodnem zdravljenju, ki je že vključevalo tudi ZINT.

Sistemsko zdravljenje po predhodnem zdravljenju z ZINT v zgodnejših fazah bolezni

Nedavno so bili objavljeni izsledki randomizirane klinične raziskave III faze inovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057, ki je pri bolnicah z razširjeno/ razsejano boleznijo ugotavljala učinkovitost konjugata protitelo-zdravilo (KPZ) tisotumab vedotina (TV). Gre za konjugat humaniziranega IgG monoklonskega protitelesa usmerjenega proti tarčnemu antigenu

tkivnemu faktorju TF-011. TF-011 je transmembranski glikoprotein, ki se pomnožen nahaja na površini tumorskih celic pri 90% - 95% bolnic s karcinomom materničnega vratu. Preko specifičnega vezalca so na monoklonsko protitelo vezane molekule citostatika monometilauristatina-E iz skupine zaviralcev tubulina. Celoten konjugat se po vezavi na površino tumorskih celic z endocitozo prenese v notranjost celic, kjer ga lizosomski encimski sistem razgradi, monometilauristatin-E se sprost v celico in s svojim citistatičnim delovanjem povzroči celično smrt. Na ta način lahko v zdravljenju raka uporabimo zelo potentne citostatike, ki jih zaradi hude toksičnosti venozno neposredno ne moremo aplicirati, lahko pa jih brez večje nevarnosti venozno dajemo vezane v konjugat protitelo-zdravilo.

Že predhodno objavljena raziskava II faze, inovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 je pri bolnicah z razširjenim/ razsejanim rakom materničnega vratu, ki so bile predhodno že zdravljene, privedla do odobritve zdravljenja s strani FDA. Zdravilo TV je FDA odobrila na podlagi prepričljivega mOS, ki je znašal 12.1 meseca. Raziskava III faze inovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057, ki je bila objavljena na kongresu evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) 2023, je le potrdila dobrobit zdravljenja z zdravilom TV pri že predhodno zdravljenih bolnicah z razširjenim/ razsejanim karcinomom materničnega vratu, tudi, če so predhodno prejemale ZINT. Raziskava je primerjala učinke TV in KT v obliki monokemoterapije po presoji raziskovalcev (topotekan, vinorelbin, gemcitabin, irinotekan, pemetrekset). mOS bolnic zdravljenih s TV je znašal 11.5 mes, zdravljenih s KT pa 9.5 mes. Zdravljenje s TV je bilo učinkovito ne glede na tip predhodnega sistemskega zdravljenja.

Tudi izsledki tumor-agnostičnega zdravljenja v okviru raziskave Destiny PanTumor2, v okviru katere proučujejo učinkovitost KPZ trastuzumab-derukstekana (TDx), ki je usmerjen proti receptorju HER2 na površini tumorskih celic, v zdravljenju napredovalega/ razsejanega karcinoma materničnega vratu kaže ugodne rezultate. Pogoj za zdravljenje z TDx je IHC potrjena srednja (2+) do visoka (3+) izraženost HER2 receptorjev na površini tumorskih celic. Po prvih izsledkih raziskave Destiny se na zdravljenje z TDx odzove 45% bolnic z (2+) in kar 75% bolnic z (3+) boleznijo, trajanje odziva na zdravljenje je zlasti v slednji skupini bolnic presenetljivo dolgo.

## **Zaključek**

Napredovali in razsejani rak materničnega vratu še vedno predstavlja neozdravljivo bolezen s precej hitrim potekom. Klasično sistemsko zdravljenje z dvotirno KT v kombinaciji z VEGFR zaviralcem bevacizumabom daje le kratkotrajne odgovore na zdravljenje, zato so nujno potrebne raziskave novih, učinkovitejših vrst zdravljenja. Glede na visoko imunogenost raka materničnega vratu so v zadnjem desetletju v ospredju predvsem raziskave imunoterapije. Raziskave ZINT so pokazale pomembnejšo klinično dobrobit predvsem v uvajanju kombinacij ZINT s KT in bevacizumabom že v prvi red sistemskega zdravljenja. Dobri obeti se kažejo tudi na področju adoptivnega zdravljenja s konjugati protitelo-zdravilo, za katere kaže, da jih bomo kmalu lahko učinkovito in brez dodatnih neželenih učinkov zdravljenja uporabljali tudi v kombinaciji z že obstoječimi vrstami sistemskega zdravljenja.

## Literatura

1. Chung HC, Ros W, Delord JP, Peretz R et al; REfficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study; *J Clin Oncol* 2019; 37:1470-1478.
2. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I, de Melo AC et al; EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer; *Eur J Cancer* 2022; Oct;174:299-309.
3. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A et al; Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer; *N Engl J Med* 2022;386:544-55.
4. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV et al; Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer; *N Engl J Med* 2021;385:1856-67.
5. Oaknin A, Gladieff L, Martinez-Garcia J, Villacampa V et al; VP5-2023: Primary results from BEATcc (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030), a randomised phase III trial of first-line atezolizumab (atezo) combined with a platinum doublet and bevacizumab (bev) for metastatic (stage IVB), persistent or recurrent cervical cancer (R/M CC); <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.694>
6. Bini M, Bogani G, Coleman RL, Vergote IB et al; Tisotumab vedotin in recurrent or metastatic cervical cancer; *AnnOncol*; P12; V 8, 1S1, 100867, february 2023; <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100867>.
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY et al; Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2023; 42:47-58.