

RAK JAJČNIKOV REZISTENTEN NA PLATINO, KAKO NAPREJ?

Brigita Gregorič

Izvleček

Rak jajčnikov, rezistenten na platino, ostaja eden največjih terapevtskih izzivov v ginekološki onkologiji. Kljub optimalni citoredukciji se bolezen ponovi pri 60 % bolnic, pri suboptimalni citoredukciji pa pri 80 % že v 18 mesecih. Ko nastopi rezistenca na platino, delež odgovorov na kemoterapijo pade na približno 15 %, celokupno preživetje pa znaša okoli 12 mesecev. Standardna kemoterapija ponuja omejene koristi; med najbolj učinkovitimi možnostmi ostaja tedenski paklitaksel, s celokupnim deležem odgovorov med 20,9–35 % ter medianim časom do napredovanja okoli 3,6–3,7 meseca.

Raziskava AURELIA je dokazala pomembno vlogo bevacizumaba tudi v platinsko rezistentnem okolju, kjer je dodatek angiogenetskega zaviralca k kemoterapiji statistično značilno podaljšal čas do napredovanja bolezni, ob sprejemljivem varnostnem profilu. Pomemben napredek predstavljajo tudi konjugati protitelo–zdravilo. Mirvetuximab soravtansin je v raziskavi MIRASOL pri bolnicah z visoko ekspresijo folatnega receptorja alfa izboljšal čas do napredovanja, celokupno preživetje ter imel ugodnejši profil toksičnosti v primerjavi s kemoterapijo. Obetavni so tudi rezultati za trastuzumab deruxtecan pri HER2-pozitivnih tumorjih, kjer je dosežen 45-odstotni celokupni delež odgovorov in dolgotrajno vzdrževanje remisije.

Med novejša terapevtske pristope sodi relacilirant, antagonist glukokortikoidnih receptorjev, ki je v kombinaciji z nab-paklitakselom v raziskavi ROSELLA podaljšal čas do napredovanja in celokupno preživetje, zlasti pri bolnicah s PFI ≤ 6 mesecev. Najnovejši podatki raziskave KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 pa prvič potrjujejo preživetveno korist dodatka pembrolizumaba k standardni kemoterapiji $\pm$ bevacizumabu.

Napredek pri razumevanju mehanizmov odpornosti in razvoju tarčnih terapij odpira nove možnosti za individualizirano zdravljenje ter izboljšanje izidov pri bolnicah s platinsko rezistentnim rakom jajčnikov.

Ključne besede: rak jajčnikov, ginekologija, kemoterapija, platina, kemorezistenca

Uvod

Pri bolnicah se epitelni rak jajčnikov ob optimalni citoredukciji ponovi v 60%, ob suboptimalni citoredukciji v 80% že v roku 18 mesecev in ko postane rezistenten na platino je odgovor na kemoterapijo 15% in do 12 mesecev celokupno preživetje.

Najbolj učinkovita kemoterapija, ko platina ni najboljša možnost je tedenski paklitaksel, ki ima delež celokupnih odgovorov med 20,9% do 35% in mediani čas do napredovanja bolezni 3,6-3,7 mesecev.

Glede na AURELIA raziskavo ima tudi v primeru rezistence na platino dobrobit bevacizumab. AURELIA raziskava je bila multicentrična raziskava faze 3, ki je vključevala 361 bolnic, prejele so kemoterapiji po izbiri raziskovalca +/- bevacizumab. Kemoterapija je bila enakomerno porazdeljena med pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD), tedenskim paklitakselom in topotekanom. Primarni cilj raziskave je bil čas do napredovanja bolezni, ki je bil v roki z bevacizumabom podaljšan 16,6 vs 13,3 mesece. Stranski učinki, povezani z dodatkom bevacizumaba so bili gradus ≥ 2 AH (20%) in proteinurija (2%) in 2,2% bolnic v tej roki je imelo perforacijo črevesja.

Kot nova možnost so se pojavila konjugati protelesa z zdravilom, imamo globalno fazo 3 raziskave z mirvetuximabom soravtansinom (MIRV), raziskava MIRASOL je vključevala 453 bolnic, dovoljeni so bili do trije redi predhodnega sistemskega zdravljenja.

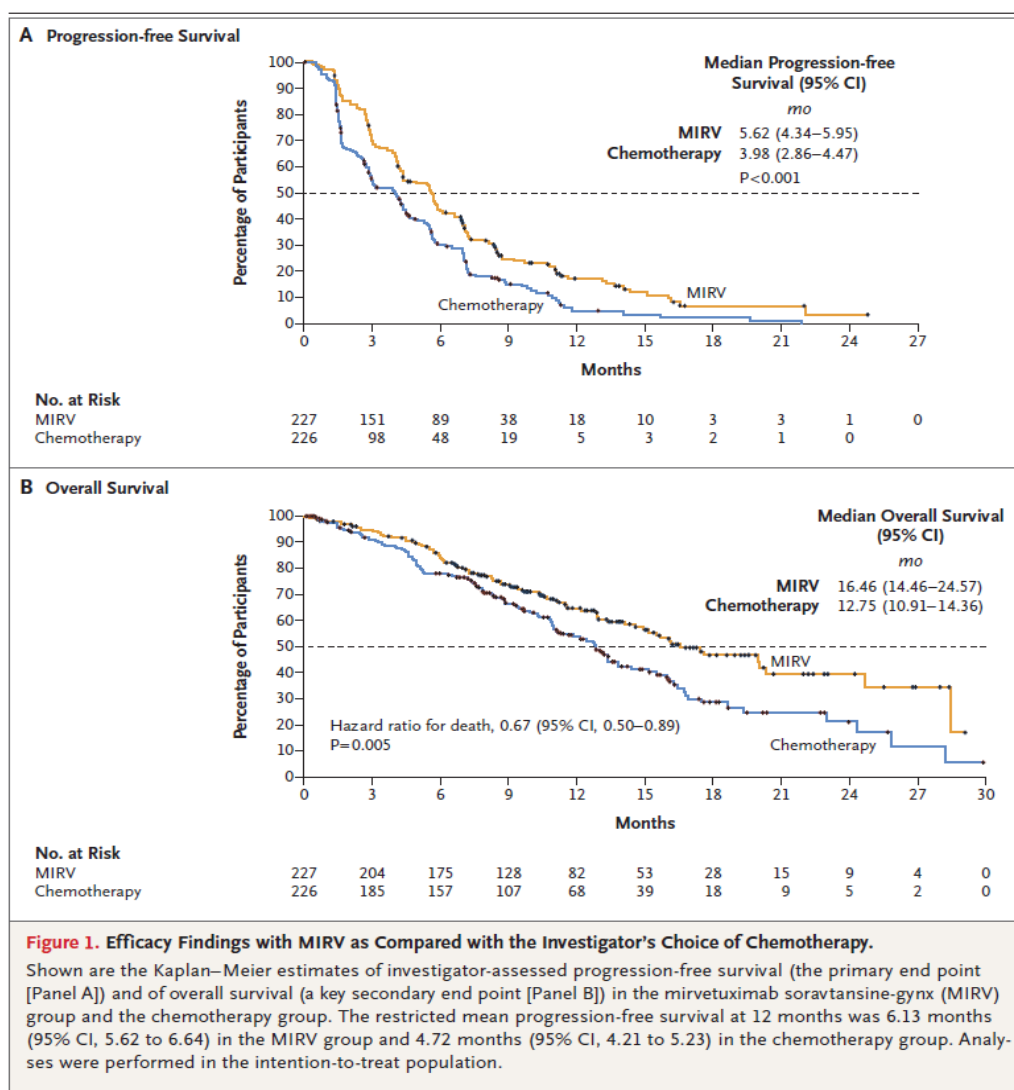
Primerjali so MIRV (6 mg/kg/3t) proti kemoterapiji po izbiri raziskovalca, slednja je bila lahko PLD, tedenski paklitaksel ali topotekan. Folatni receptorji so bili določeni imunohistokemično (Ventana test). Za pozitivno ekspresijo štejemo, če je intenzivnost reakcije $\geq 2+$ in obarvanost $\geq 75\%$ celic.

Pri vključenih bolnicah v roko z MIRV (N= 227) je bilo 47,1% nad starostjo 65 let, primarni stadij je bil IIIC prav tako v 47,1% in stadij IV v 33,5%. BRCA negativen ali neznan status je bil v 87,2% in vsaj 3 predhodne rede sistemskega zdravljenja je prejelo 47,6% bolnic.

V predhodnih redih je prejelo terapijo z bevacizumabom 60,8% bolnic, s PARP inhibitorjem 54,6% , s paklitakselom 100% in s PLD 57,3%.

Platina prost interval je med 3 in 6 meseci pri 60,8% bolnic in ≤ 3 mesece pri 38,8% bolnic.

Primarni cilj raziskave je bil čas do napredovanja bolezni, signifikantno je bil podaljšano tudi celokupno preživetje.



Manj stranskih učinkov je bilo v roki z MIRV, z manj reakcij gradusa ≥ 3 (41,7% vs 54,1%), manj prekinitev zdravljenja (9,2% vs 15,9%).

56% bolnic je imelo katerikoli neželeni očesni sopojav (122/218), 14% je imelo gradus ≥ 3 . Le 2% bolnic je moralo zaradi očesnih sopojavov mirvetuximab soravtansin ukiniti. Mediani čas do očnega dogodka je bil 5,4 tednov (razpon od 0,1 do 68,6 tednov, večinoma med 2. in 3. ciklusom). Kot dodatna možnost zdravljenja je trastuzumab deruxtecan (T-DXd; 5,4 mg/kg/3 t), pri bolnicah, ki imajo imunohistokemično določeno Her-2 obarvanje 2+ ali 3+. Podatki so glede na raziskavo faze 2 DESTINY-PanTumor02. Za vključene bolnice je bil uporabljen HercepTest (DAKO), s kriteriji glede na ASCO/CAP smernice za testiranje raka želodca.

Primarni cilj raziskave celokupni delež odgovorov, ta je bil 45% za celotno skupino bolnic z rakom jajčnikov (N=40), mediani čas trajanja odgovora je bil 11,3 mesece. Najboljši je bil celokupni delež odgovorov za bolnice z imunohistokemičnim Her-2 obarvanjem 3+ in je bil 63,6%.

V raziskavi so bili stranski učinki gradusa ≥ 3 opisani pri 40,8% bolnikov, intersticijska pljučna bolezen pa pri 10,5% bolnikov. Pri podskupini bolnic z rakom jajčnika je imelo stranske učinke

gradusa ≥ 3 52,5% bolnic in prekinitiv zdravljenja je bila zaradi stranskih učinkov potrebna pri 2,5%.

Raziskujejo številne mehanizme preko katerih bi lahko nadalje razvijali zdravila za bolnice z na platino rezistentno bolezen in s tem izboljšali njihovo prognozo.

Mednje ob konjugatih protitelo- zdravilo tudi štejemo učinkovine, ki spodbudijo imunski odziv, delujejo kot metabolni remodulatorji, naredijo tumorske celice ponovno občutljive na platino/kemoterapijo, so modulatorji celičnega cikla ali izkoriščajo sintetično letalnost.

Globalna faza III raziskave ROSELLA je imela roki z relacolibirant +/- nab-paklitakselom, relacolibirant je novejši antagonist glukokortikoidnih receptorjev. Relacolibirant je bil v raziskavi uporabljen, ker je glukokortikoidna signalna pot eden od razlogov, da bolnice postanejo rezistentne na kemoterapijo, saj poveča sintezo anti-apoptotičnih proteinov.

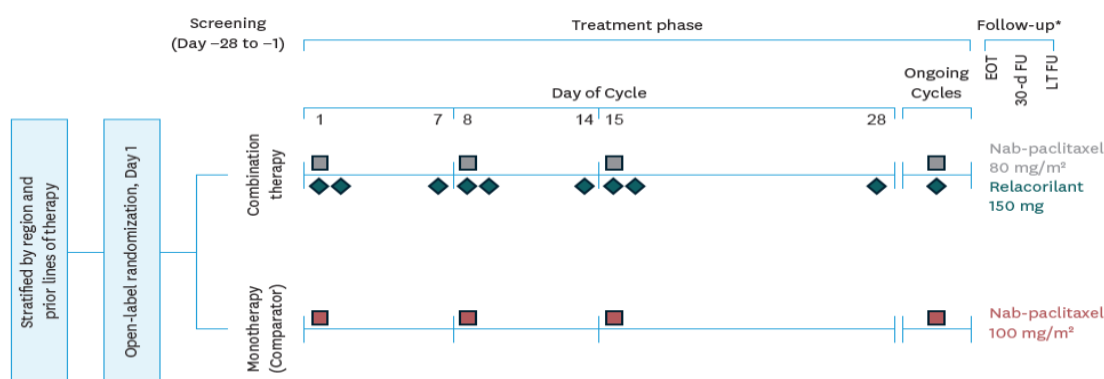


Fig. 1. Study schema.

30-d FU, 30-day follow-up visit (phone); EOT, end-of-treatment visit; LTFU, long-term follow-up visit (phone).

*For patients who discontinue treatment at the time of disease progression, or decline further radiographic tumor assessments, LTFU is every 3 months after last study treatment. For patients who discontinue treatment before disease progression, follow-up is every 8 weeks for 40 weeks, then every 12 weeks until disease progression.

Vključili so 381 bolnic, 1 do 3 predhodnje terapije in predhodnem zdravljenju z bevacizumabom. 188 bolnic je bilo randomiziranih v roko z nab-paklitakselom v kombinaciji z relacolibirantom in 193 bolnic v roko z nab-paklitakselom v monoterapiji. Primarni cilj raziskave je bil PFS, 90% bolnic je prejelo več kot 2-3 predhodne terapije, 60% jih še ni prejelo terapije za platino-rezistentno bolezen, približno 60 % je predhodno že prejelo PARP inhibitor.

Po medianem sledenju 9 mesecev je bil mediani čas do napredovanja bolezni signifikantno podaljšan v roki z relacolibirantom.

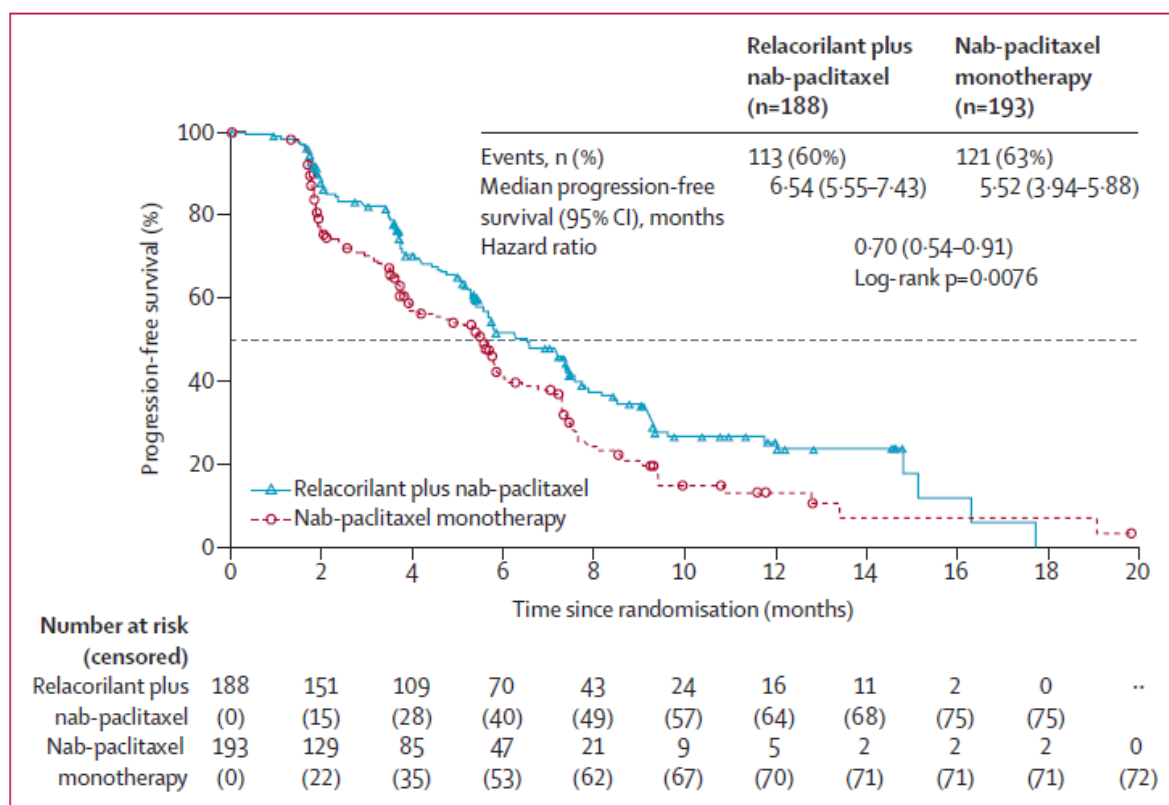


Figure 2: Efficacy findings comparing relacorilant plus nab-paclitaxel with nab-paclitaxel monotherapy for progression-free survival

Kaplan-Meier estimates of the dual primary endpoint progression-free survival assessed by blinded independent central review in the relacorilant plus nab-paclitaxel group and the nab-paclitaxel monotherapy group are shown. Analyses were performed in the intent-to-treat population.

Po medianem sledenju 13,9 mesecev je vmesna analiza potrdila podaljšanje medianega celokupnega preživetja v roki z relacolibromom.

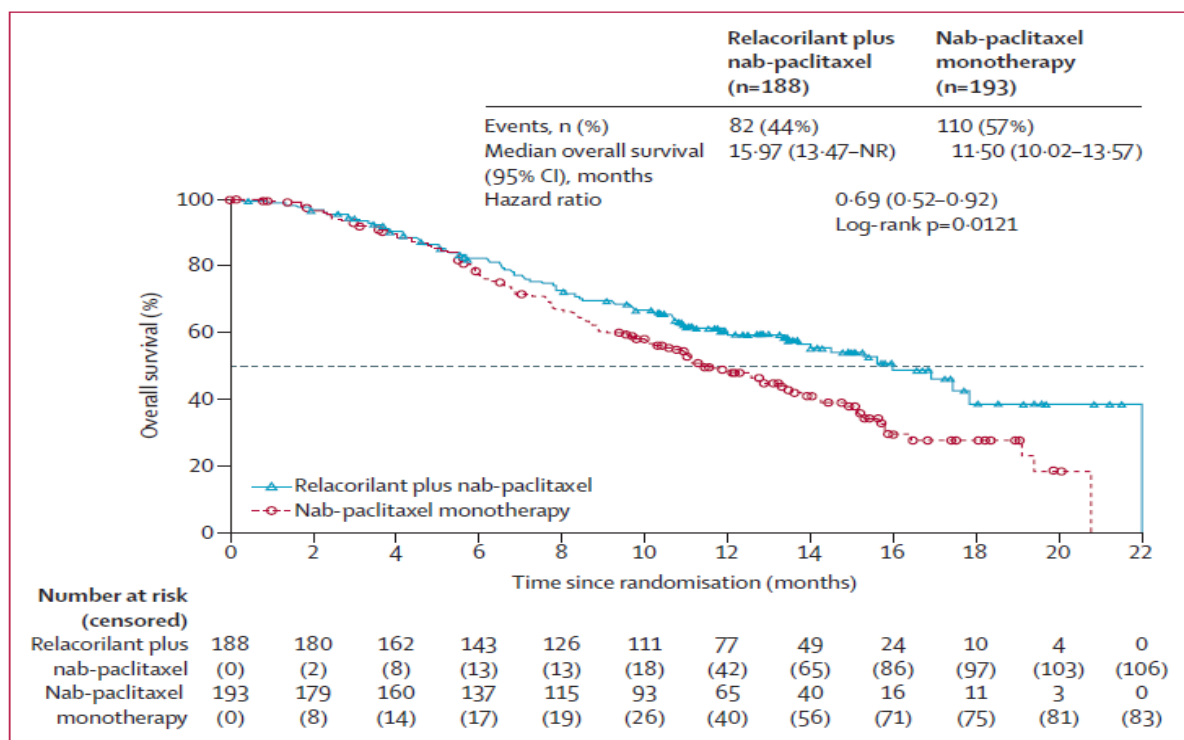


Figure 3: Efficacy findings comparing relacorilant plus nab-paclitaxel with nab-paclitaxel monotherapy for the interim overall survival analysis

Kaplan-Meier estimates of the dual primary endpoint of overall survival (at an interim analysis) in the relacorilant plus nab-paclitaxel group and the nab-paclitaxel monotherapy group are shown. Analyses were performed in the intent-to-treat population. 30 (8%) of 381 patients were censored in the first 6 months of the overall survival Kaplan-Meier curve, 13 in the combination group and 17 in the nab-paclitaxel monotherapy group; six patients were lost to follow-up and 24 withdrew consent. NR=not reached.

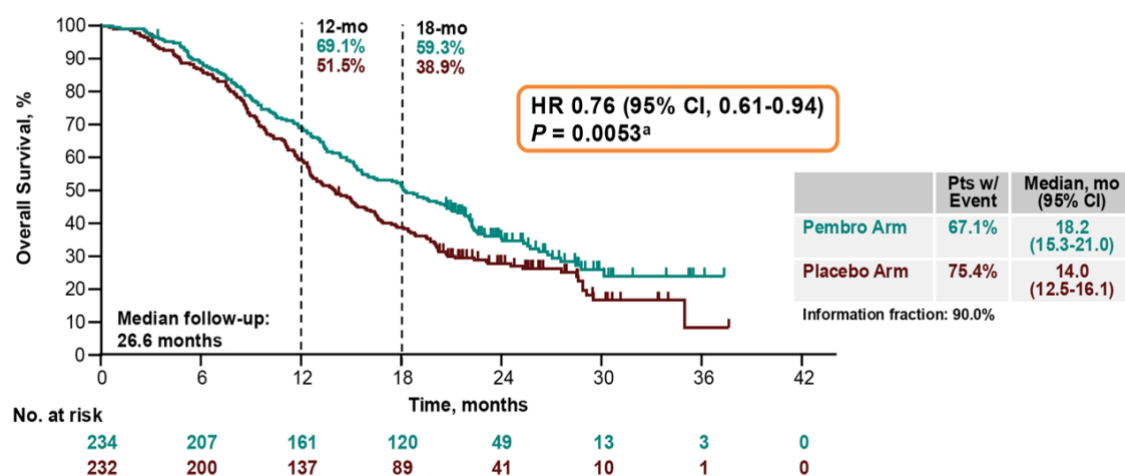
Tudi celokupni odgovor je bil boljši v roki z relacolirantom (36,9% vs 30,1%). Dobrobit je bila tudi pri bolnicah z PFI ≤ 6 mesecev, za PFS HR 0,50 in OS HR 0,52.

Sopjavi gradusa ≥ 3 so bili pogostejši v roki z relacolirantom (74,5 vs 59,5%), prekinitev zdravljenja pa je bila podobna v obeh rokah (9,0 vs 7,9%). Najpogostejši neželeni sopjavi gradusa 3 in 4 so bili nevtropenija (44 vs 25%), anemija (28 vs 8%) in utrujenost (9 vs 2%).

Na kongresu ESMO 2025 pa prvokrat predstavljena pozitivna raziskava z zaviralci imunskih točk, KEYNOTE-B96/ENGOT-ov65 ,tedenski paklitaksel +/- bevacizumab + pembrolizumab vs placebo do 18 aplikacij/6 tednov do 2 leti. Multicentrična raziskava, faze III, vključevala 643 bolnic, dovoljena do 2 prehodna reda sistemskega zdravljenja (vsaj 1 red, ki je vključeval KT s platino)

Po vmesni analiza in povprečnem času sledenja 15,6 mesecev je bil čas do napredovanja bolezni pri neselekcioni ITT populaciji v roku s pembrolizumabom signifikantno podaljšan, 8,3 mesece vs 6,4 mesece (HR 0,70). Tudi pri PD-L1 pozitivni populaciji (CPS ≥ 1) se je dobrobit dodatka pembrolizumaba potrdila, čas do napredovanja bolezni je bil 8,3 mesece vs 7,2 meseca (HR 0,72). Ob drugi vmesni analizi je bil v roki s pembrolizumabom signifikantno podaljšan tudi sekundarni cilj raziskave celokupno preživetje pri populaciji s CPS ≥ 1 .

Key Secondary Endpoint: Overall Survival in the CPS ≥ 1 Population at IA2



^aThe observed p-value crossed the prespecified nominal boundary of 0.0083 at this planned second interim analysis. Data cutoff date: March 5, 2025.

Literatura

1. Gonzales-Martin A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(10):833-48
2. Tavares V, Marques IS, Guerra de Melo I, et al Paradigm Shift: A Comprehensive Review of Ovarian Cancer Management in an Era of Advancements. Int J Mol Sci 2024; 25(3):1845.
3. Harter P, Marth C, Mouret-Reynier MA, et al. Efficacy of subsequent therapies in patients with advanced ovarian cancer who relapse after first-line olaparib maintenance: results of the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol 2025; 36(2):185-96.
4. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. Ann Oncol 2021; 32(6):710-25.
5. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32(13):1302-8
6. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med 2023; 389:2162-74.
7. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, 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.
8. McMullen M, Madariaga A, Lheureux S. New approaches for targeting platinum-resistant ovarian cancer. Seminars in Cancer Biology 2021; 77:167-81.

9. Olawaiye AB, Gladieff L, O'Malley DM, et al. Relacorilant and nab-paclitaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer (ROSELLA): an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 405:2205-16.
10. Colombo N. LBA3 Survival benefits demonstrated with immunochemotherapy in PROC. ESMO Congress 2025 Berlin 18 Oktober 2025.