

IMUNOTERAPIJA PRI (LOKALNO) NAPREDOVALEM RAKU TELESA MATERNICE

Immunotherapy in (locally) advanced endometrial cancer

Erik Škof

Povzetek

Imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1 ali PD-L1) se je izkazala za učinkovito pri zdravljenju napredovelega (metastatskega) raka telesa maternice. V Sloveniji uporabljamo zdravilo pembrolizumab (zaviralec PD-1) v monoterapiji v drugi liniji metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo) v primeru okvare MMR proteinov v tumorju (dMMR/MSI-H karcinom) ali pembrolizumab v kombinaciji z zdravilom lenvatinib (zaviralec tirozin kinaz) v drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo), ne glede na status MMR proteinov, torej tudi v primeru, ko ne gre za okvaro MMR proteinov v tumorju (pMMR/MSS karcinom). Pri okvari MMR proteinov je v drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni učinkovito tudi zdravilo dostarlimab (zaviralec PD-1) v monoterapijo, ki ga v Sloveniji zaenkrat nimamo na voljo. Na voljo imamo tudi že rezultate več kliničnih raziskav faze III, ki kažejo na učinkovitost imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk v kombinaciji s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja (lokalno) napredovale bolezni. Najbolj izrazita je dobrobit imunoterapije v primeru okvare MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom).

Ključne besede: rak telesa maternice, imunoterapija, zaviralci PD-1, zaviralci, PD-L1, pembrolizumab, lenvatinib, dostarlimab, atezolizumab, durvalumab, olaparib

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. 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.

V Evropi je s strani Evropske agencije za zdravila (EMA) odobrenih več zaviralcev imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1 ali PD-L1), tudi za zdravljenje ginekoloških rakov. Največ izkušenj imamo z zdravilom pembrolizumab (zaviralec PD-1). Zdravilo pembrolizumab (zaviralec PD-L1) je prvi zaviralec imunskih nadzornih točk, ki je bil odobren v ZDA za zdravljenje različnih vrst raka, ki imajo izražene receptorje PD-L1, okvaro MMR proteinov (MSI-H karcinom) ali TMB>10 (na osnovi raziskave KEYNOTE 158).

Rak telesa maternice

Rak telesa maternice je najpogostejši ginekološki rak. Zaradi zgodnjih simptomov je običajno odkrit zgodaj, zato se bolezen redko ponovi. Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije je leta 2020 zbolelo za rakom telesa maternice 375 bolnic, 70% bolnic je imelo omejeno bolezen, 20% bolnic je imelo lokalno napredovalo bolezen, 10 % bolnic je imelo napredovalo (metastatsko) bolezen. Standardno zdravljenje raka telesa maternice predstavlja kirurško zdravljenje, kateremu se v primeru napredovale bolezni doda še zdravljenje z obsevanjem. V primeru visokega tveganja za ponovitev bolezni bolnice prejmejo tudi zdravljenje z dopolnilno kemoterapijo. V primeru ponovitve bolezni uporabljamo zdravljenje s kemoterapijo, v poštev prihaja tudi hormonska terapija (v primeru endometroidnega karcinoma G1 ali G2).

V drugi liniji napredovale (metastatske) bolezni do pred kratkim 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 v drugi liniji zdravljenja je majhna, odgovor na zdravljenje je dosežen le v 10-30%, običajno je odgovor na zdravljenje kratkotrajen.

Vloga imunoterapija pri napredovali bolezni

Pred kratkim smo pričeli uporabljati imunoterapijo v drugi liniji zdravljenja metastatske bolezni (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo). Izbira vrste in načina zdravljenja z imunoterapijo je odvisna od statusa MMR proteinov v tumorju. 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 drugi liniji, po predhodnem

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 drugi liniji, po zdravljenju s kemoterapijo, ne glede na status MMR proteinov, torej tudi za bolnice s pMMR/MSS rakom telesa maternice. V Sloveniji imamo na voljo zdravilo pembrolizumab in lenvatinib, zdravilo dostarlimab zaenkrat v Sloveniji ni na voljo.

V prvi liniji napredovale (metastatske) bolezni zaenkrat zdravljenje z imunoterapijo ne predstavlja standardnega zdravljenja. To se bo v kratkem spremenilo, kajti pred kratkim je bilo objavljenih več kliničnih raziskav, ki so pokazale dobrobit imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1 ali PD-L1) v kombinaciji s kemoterapijo tudi v prvi liniji napredovale (metastatske) bolezni. Največja dobrobit imunoterapije je pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom. Bolj podrobni podatki o vlogi imunoterapije v prvi liniji zdravljenja napredovale bolezni so v besedilu, ki sledi.

V raziskavi RUBY so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale dostarlimab (zaviralec PD-1) in kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin) ali placebo in kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 494 bolnic (118 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 376 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). V skupino z dostarlimabom in kemoterapijo je bilo vključenih 245 bolnic, v skupino s placebom in kemoterapijo je bilo vključenih 249 bolnic. Po 24 mesecih sledenja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene z dostarlimabom in kemoterapijo 61.4%, v primerjavi s 15.7% v skupini s placebom in kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna (HR 0.28; $p < 0.001$). Pri vseh bolnicah (dMMR/MSI-H in pMMR/MSS karcinom) je bilo PFS v skupini z dostarlimabom in kemoterapijo 36.1%, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 18.1% - razlika je bila statistično značilna (HR 0.64, $p < 0.001$). Celokupno preživetje bolnic (OS) po 24 mesecih sledenja je bilo v skupini z dostarlimabom in kemoterapijo 71.3%, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 56.0% (HR 0.64). Najpogostejši neželeni učinki v skupini z dostarlimabom in kemoterapijo so bili slabost (54%), alopecija (53%) in utrujenost (52%).

V raziskavi NRG-GY018/KEYNOTE 868 so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale pembrolizumab (zaviralec PD-1) in kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin) ali placebo in kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 816 bolnic (225 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 591 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). V skupino pembrolizumabom in kemoterapijo je bilo randomiziranih 405 bolnic, v skupino s kemoterapijo in placebom pa 408 bolnic. Analiza učinkovitosti je bila napravljena pri 588 bolnicah. Po 12 mesecih sledenja je bilo PFS pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene s pembrolizumabom in kemoterapijo 74%, v primerjavi s 38% v skupini s placebom in kemoterapijo – razlika je bila statistično značilna (HR 0.30; $p < 0.001$). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano PFS 13.1 meseca v skupini s pembrolizumabom in kemoterapijo, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 8.7 mesecev – razlika je bila statistično značilna (HR 0.54; $p < 0.001$). Podatki glede OS zaenkrat še niso na voljo. Neželeni učinki pembrolizumaba in kemoterapije so bili v skladu z že znanimi.

V raziskavi AtTEnd so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale atezolizumab (zaviralec PD-L1) in kemoterapijo (paklitaksel + karboplatin) ali placebo in kemoterapijo. V raziskavo je bilo vključenih 551 bolnic, od tega jih je bilo 549 zdravljenih in vključenih v analizo (125 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 352 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom). Po 28 mesecih sledenja mediani PFS pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom, ki so bile zdravljene z atezolizumabom in kemoterapijo ni bil dosežen, v skupini s placebom in kemoterapijo je bil 6.9 mesecev – razlika je bila statistično značilna (HR 0.36; $p=0.0005$). Pri vseh bolnicah (ne glede na MMR status) je bilo mediano PFS v skupini z atezolizumabom in kemoterapijo 10.1 meseca, v skupini s placebom in kemoterapijo pa 8.9 mesecev – razlika je bila statistično značilna (HR 0.74; $p=0.0219$). Neželeni učinki stopnje 3 ali več so bili v skupini z atezolizumabom in kemoterapijo prisotni pri 67% bolnic, v skupini s placebom in kemoterapijo pa pri 64% bolnic.

V raziskavi DUO-E so v prvi liniji zdravljenja napredovale ali metastatske bolezni (stadij III ali IV) bolnice prejemale durvalumab (zaviralec PD-L1) in kemoterapijo (paklitaksel + karbopatin), kemoterapijo in placebo ali durvalumab in kemoterapijo in olaparib (zaviralec PARP). V raziskavo je bilo vključenih 718 bolnic (97 bolnic je imelo dMMR/MSI-H karcinom, 411 bolnic je imelo pMMR/MSS karcinom, 210 bolnic je imelo neznan status MMR proteinov). V skupino z durvalumabom in kemoterapijo je bilo vključenih 238 bolnic, v skupino s kemoterapijo in placebom 241 bolnic, v skupino z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom je bilo vključenih 239 bolnic. Mediani čas sledenja je bil 13 mesecev v skupini s kemoterapijo in placebom in 15 mesecev v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in/ali olaparibom. Pri vseh bolnicah (ne glede na MMR status) je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 9.6 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo 10.2 meseca in v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom 15.1 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.71; $p=0.003$; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.55; <0.0001). Pri bolnicah z dMMR/MSI-H karcinomom je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 7.0 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo ni bilo doseženo, v skupini z durvalumabom in olaparibom 31.8 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.42; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.41). Pri bolnicah s pMMR/MSS karcinomom je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 9.7 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo 9.9 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom 15.0 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.77; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.57). Pri bolnicah s PD-L1 pozitivnim karcinomom je bilo mediano PFS v skupini s kemoterapijo in placebom 9.5 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo 11.3 mesecev, v skupini z durvalumabom in kemoterapijo in olaparibom 20.8 mesecev – razlika je bila statistično značilno v prid obema skupinama z durvalumabom (primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo - HR 0.63; primerjava kemoterapije s placebom in durvalumaba s kemoterapijo in olaparibom - HR 0.42). Neželeni učinki durvalumaba in olapariba so bili v skladu z že znanimi.

V Sloveniji imamo za zdravljenje z imunoterapijo pri ginekoloških rakih trenutno s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) odobreno financiranje zdravljenja s kombinacijo pembrolizumaba in lenvatiniba ali s pembrolizumabom v monoterapiji pri metastatskem raku telesa maternice v drugi liniji zdravljenja (po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo). Glede na rezultate zgoraj navedenih kliničnih raziskav lahko v kratkem pričakujemo odobritev kombinacije imunoterapije (z zaviralci PD-1 in zaviralci PD-L1) s kemoterapijo v prvi liniji zdravljenja napredovalega (metastatskega) raka telesa maternice. Ostaja vprašanje ali bo dodatek imunoterapije h kemoterapiji odobren za vse bolnice (ne glede na MMR status) ali bo indikacija omejena na bolnice z dMMR/MSI-H karcinomom, kjer je dobrobit imunoterapije največja. Na osnovi raziskave DUO-E, obstaja realna možnost, da bo za bolnice s pMMR/MSS karcinomom odobrena kombinacija kemoterapije in durvalumaba in olapariba, ki je pokazala največjo dobrobit pri tem molekularnem tipu raka telesa maternice, ki ima sicer najslabšo prognozo.

Zaključek

Zdravljenje z imunoterapijo je v Sloveniji postalo del standardnega zdravljenja bolnic z metastatskim rakom telesa maternice v drugi liniji, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo. V kratkem pričakujemo odobritev imunoterapije v kombinaciji s kemoterapijo tudi v prvi liniji napredovale (metastatske) bolezni. Dodatek imunoterapije h kemoterapiji v prvi liniji metastatske bolezni prinaša dobrobit ne glede histološki ali molekularni tip raka telesa maternice. Največja dobrobit imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk je dokazana v primeru okvare MMR proteinov (dMMR/MSI-H karcinom).

Literatura

1. O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(7): 752-61. doi: 10.1200/JCO.21.01874.
2. 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.
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. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM., et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145-2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
5. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023 ;388:2159-170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312.
6. Colombo N, Harano K, Hudson E, at al. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Ann of Oncol* 2023; 34, Suppl 2: S1281-282.

7. Westin SN, Moore K, Sook Chon H, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2024; 20;42(3): 283-99.doi: 10.1200/JCO.23.02132. Epub 2023 Oct 21.