

GEN *p53* – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE RAKA TELESA MATERNICE

Dr. Erik Škof, dr. med., spec. internist onkolog

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Molekularna klasifikacija raka telesa maternice omogoča usmerjeno sistemsko zdravljenje. Gen *p53* predstavlja novo terapevtsko tarčo za zdravljenje metastatske bolezni. Na voljo imamo prve vzpodbudne rezultate z navtemadlinom (zaviralec MDM2, angl. Mouse double minute 2) in selineksorjem (zaviralec eksportina-1; beljakovina XPO1) v vzdrževalnem zdravljenju metastatskega *p53wt* (divji tip *p53*) raka telesa maternice, po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo.

Uvod

Rak telesa maternice je najpogostejši ginekološki rak v razvitih državah in predstavlja 7 % vseh ženskih rakov. Incidenca raka telesa maternice je v porastu, kar se pripisuje staranju prebivalstva. Običajno je bolezen odkrita zgodaj, zato je prognoza bolnic dokaj dobra – 5-letno preživetje je okoli 70-%.

V primeru ponovitve bolezni pa je preživetje bolnic slabo – mediano preživetje je le 12-18 mesecev, 5-letno preživetje pa le okoli 20-%. Če lokalno zdravljenje ponovitve bolezni ni možno, uporabljamo sistemsko zdravljenje – kemoterapijo v kombinaciji s platino in taksani. Odziv na zdravljenje je okoli 50-%, vendar je trajanje odgovora kratko – le nekaj mesecev. V primeru pozitivnih hormonskih receptorjev prihaja v poštev tudi hormonsko zdravljenje z gestageni, tamoksifenom ali zaviralci aromataz. Verjetnost odziva na hormonsko zdravljenje je manj kot 50 %, v posameznih primerih pa je lahko trajanje odziva tudi več let.

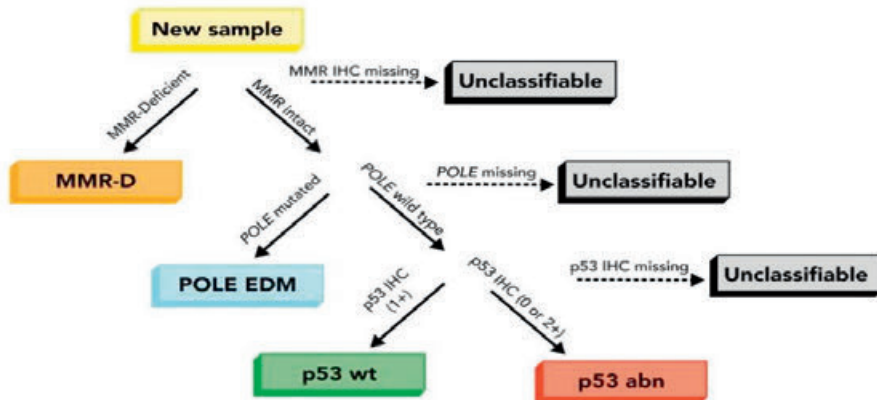
Trenutno še nimamo na voljo učinkovitega vzdrževalnega zdravljenja, ki bi lahko podaljšalo trajanje odziva na zdravljenje s kemoterapijo in bi s tem podaljšalo preživetje bolnic z metastatsko boleznijo. V zvezi s tem trenutno potekajo klinične raziskave.

Molekularna klasifikacija je rak telesa maternice razdelila na 4 podtipe: POLE-mutiran karcinom (prisotnost mutacije v genu *POLE*; 5-7 %), dMMR/MSI-H-karcinom (prisotnost okvare proteinov za popravljanje

neujemanja pri podvojevanju DNA, angl. deficient mismatch repair, oz. visoke mikrosatelitne nestabilnosti, angl. high microsatellite instability, 25-30 %), *p53*-mutiran/spremenjen karcinom (prisotna mutacija v genu *p53*, 20-25 %) in karcinom z nespecifičnim molekularnim profilom (okoli 40 %) – Slika 1.

Nova molekularna klasifikacija raka telesa maternice nam omogoča nov, usmerjen pristop k sistemskemu zdravljenju. Znano je, da okvara sistema MMR, ki je prisotna pri dMMR/MSI-H- karcinomom, predstavlja pomembno tarčo za učinkovito zdravljenje z imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk (zaviralci PD-1/PD-L1). Imunoterapijo že uspešno uporabljamo v 2. liniji metastatske bolezni, po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo s pripravki na osnovi platine. Pri bolnicah z dMMR/MSI-H-karcinomom je učinkovito zdravljenje z dostarlimabom (zaviralec PD-1) in pembrolizumabom (zaviralec PD-1) v monoterapiji, pri bolnicah, ki nimajo okvare proteinov MMR (pMMR/MSS-karcinom), pa je učinkovita kombinacija pembrolizumaba z lenvatinibom (zaviralec več kinaz).

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

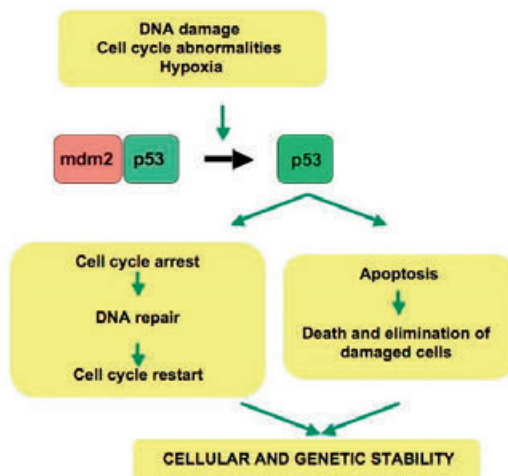


Gen *p53* predstavlja novo terapevtsko tarčo za zdravljenje raka telesa maternice, predvsem kadar gre za ohranjeno funkcijo le-tega (*p53*wt oz. divji tip *p53*). Pri raku telesa maternice ima približno 50 % bolnic *p53*wt-karcinom.

Gen *p53* spada v skupino tumors supresorskih genov. Deluje zaviralno na celično delitev preko različnih procesov oz. mehanizmov – tako preko nadzora celičnega ciklusa, kot preko aktivacije popravljalnih mehanizmov za poškodovano DNK, če pa popravljalni mehanizmi niso

uspešno opravili svoje naloge, pa gen *p53* aktivira apoptozo (slika 2). Zato genu *p53* pravimo tudi »čuvaj genoma«.

Slika 2: Mehanizmi delovanja gena *p53* pri raku (vir: Ozaki T. Cancers 2011)



Produkt gena *p53* je protein, ki ima kratek razpolovni čas (5-20 minut). Količina proteina *p53* je predvsem odvisna od hitrosti njegove razgradnje, in ne toliko od hitrosti njegove sinteze. Razgradnja proteina *p53* poteka na dva načina – preko encima MDM2, ki protein *p53* neposredno razgrajuje v celičnem jedru, ali pa preko transportnega sistema XPO1, ki protein *p53* odstranjuje iz celičnega jedra v citoplazmo, kjer ga nato razgradijo proteolitični encimi v citoplazmi.

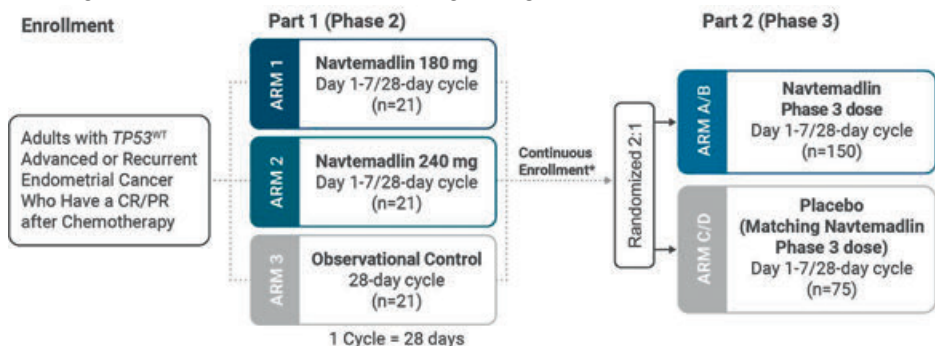
Klinični pomen zaviranja encima MDM2 z navtemadlinom

MDM2 je glavni negativni regulator proteina *p53* in igra ključno vlogo pri ohranjanju ustreznih vrednosti *p53* v zdravih celicah. Pri bolnicah z rakom telesa maternice je prisotna povečana izraženost proteina MDM2, zato so vrednosti proteina *p53* v tumorskih celicah nižje kot v zdravih celicah. Posledično je s tem funkcija proteina *p53* okrnjena, kar pospeši rast rakavih celic. Navtemadlin je zaviralec MDM2, ki je v predkliničnih raziskavah pokazal obetavno učinkovitost pri zmanjšanju rasti celic raka telesa maternice. Navtemadlin z inhibicijo MDM2 poveča oz. obnovi aktivnost proteina *p53* in posledično sproži apoptozo tumorskih celic, ki imajo ohranjen *p53* protein (*p53*wt-karcinom). Pri celicah, ki imajo okvaro

p53 proteina (p53abn-karcinom), se navtemadlin ni izkazal za učinkovitega.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana trenutno poteka mednarodna multicentrična klinična raziskava faze II/III KRT-232-118, v katero so vključene bolnice z metastatskim p53wt-rakom telesa maternice, ki so odgovorile na kemoterapijo s platino in taksani. Bolnice so randomizirane v skupino, ki prejema vzdrževalno zdravljenje z navtemadlinom ali placebom. Slika 3 prikazuje protokol raziskave KRT-232-118. Trenutno poteka prvi del raziskave (faza II), kasneje je predviden tudi drugi del raziskave (faza III).

Slika 3: Protokol raziskave KRT-232-118



*After enrollment completes for Part 1, patients will continue to be enrolled for Part 2 and randomized 2:2:1:1 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 for Part 2 will continue with 2:1 randomization to the navtemadlin Phase 3 dose and matching placebo dose.

Abbreviations: CR, complete remission; PR, partial response; WT, wild type.

Primarni cilj prvega dela raziskave (faza II) je določiti primeren odmerek navtemadlina za drugi del raziskave (faza III), v kateri bo primarni cilj preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) v skupini z navtemadlinom v primerjavi s placebom. Sekundarni cilji so celotno preživetje, odziv na zdravljenje in čas do naslednjega sistemskega zdravljenja. Ob izpolnjevanju ustreznih kriterijev je bila, kot prva bolnica na svetu, vključena v raziskavo KRT-232-118 naša prva bolnica, ki je bila randomizirana v skupino s polnim odmerkom navtemadlina (240 mg 7 dni v 28-dnevnem ciklusu). Od neželenih učinkov smo do sedaj beležili blago utrujenost, slabost in bruhanje. Zadnji kontrolni CT kaže trenutno še vedno na kompletno remisijo bolezni.

Klinični pomen zaviranja XPO1 s selineksorjem

Eksportin-1 (XPO1) je transportni protein, ki prenaša več kot 200 proteinov (tudi protein p53) iz celičnega jedra v citoplazmo. Pri številnih rakih je XPO1 prekomerno izražen, kar je povezano s slabšim odzivom na zdravljenje (rezistenco) in s tem slabšo prognozo bolnikov z rakom. Selineksor je zaviralec XPO1, ki s svojim delovanjem povzroči kopičenje in reaktivacijo številnih tumor supresorskih genov, med njimi tudi proteina p53. Pred kratkim je bila objavljena klinična raziskava faze III, v katero je bilo vključenih 263 bolnic z metastatskim rakom telesa maternice, ki so po zaključenem zdravljenju s kemoterapijo prejemale vzdrževalno zdravljenje z zdravilom selineksor (174 bolnic) ali placebom (89 bolnic). Primarni cilj raziskave je bilo PFS. Raziskava sicer ni pokazala značilnih razlik v PFS med obema skupinama bolnic (6 mesecev proti 4 mesece; HR 0,76, $p=0,13$), je pa bila ugotovljena značilna dobit zdravila selineksor pri podskupini bolnic, ki je imela p53wt-karcinom (PFS 14 mesecev proti 4 mesece; HR 0,41, $p=0,002$) v primerjavi s placebom. Na osnovi vzpodbudnih rezultatov selineksorja v podskupini s p53wt-karcinomom telesa maternice, je bila zastavljena klinična raziskava faze III pri bolnicah z metastatskim p53wt-rakom telesa maternice, ki naj bi potrdila dobit vzdrževalnega zdravljenja s selineksorjem pri tem molekularnem tipu raka.

Zaključek

Gen *p53* predstavlja novo terapevtsko tarčo za vzdrževalno zdravljenje metastatskega p53wt-raka telesa maternice po odzivu na kemoterapijo na osnovi pripravkov platine. Na voljo imamo izsledke kliničnih raziskav dveh zdravil (navtemadlin in selineksor), ki pri tem molekularnem tipu raka telesa maternice kažejo vzpodbudne rezultate. Seveda pa bo potrebno počakati na rezultate raziskav faze III, ki bodo (vsaj upamo) potrdile učinkovitost obeh zdravil v vzdrževalnem zdravljenju p53wt-raka telesa maternice.

Literatura

1. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 860-77. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009>.
2. 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 Mar 1;40 (7):752-61. doi: 10.1200/JCO.21.01874. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34990208; PMCID: PMC8887941.
3. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer . *N Engl J Med* 2022;386:437-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330.
4. Ozaki T, Nakagawara A. Role of p53 in Cell Death and Human Cancers. *Cancers* 2011; 3(1):994-1013. doi: 10.3390/cancers3010994. PMID: 24212651; PMCID: PMC3756401.
5. A Phase 2/3 Study of Navtemadlin as Maintenance Therapy in Subjects With TP53WT Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Who Responded to Chemotherapy. *EU CT Number: 2022-502196-31-00*.
6. Gravina GL, Senapedis W, McCauley D, et al: Nucleo-cytoplasmic transport as a therapeutic target of cancer. *J Hematol Oncol*. 2014;7:85. doi: 10.1186/s13045-014-0085-1. PMID: 25476752; PMCID: PMC4272779.
7. Vergote I, Pérez-Fidalgo, Paige Hamilton E, et al. Oral Selinexor as Maintenance Therapy After First-Line Chemotherapy for Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41: 5400-410. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02906>.