

KSEVINAPANT V KOMBINACIJI Z RADIOTERAPIJO PRI PLOŠČATOCELIČNEM RAKU GLAVE IN VRATU

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., spec. internist onkolog
Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije
Medicinska fakulteta Ljubljana, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Pri ploščatoceličnem raku glave in vratu (PCRGV) je najslabši izid bolezni pri inoperabilnem stadiju. Standardno zdravljenje je spremljajoča kemoradioterapija s cisplatinom. Ker se pri več kot polovici bolnikov rak ponovi, so potrebne nove strategije zdravljenja. Raziskave z dodatkom zaviralca epidermalnega ravnega dejavnika (cetuksimaba) in/ali imunoterapije h kemoradioterapiji s cisplatinom niso pokazale izboljšane izida. Znano je, da je mehanizem odpornosti proti cisplatinu in radioterapiji povezan z izogibanjem apoptoze. V celici so že običajno prisotni zaviralci apoptoze. Ugotovili so, da njihova prekomerna izražena pri ploščatoceličnem raku glave in vratu prispeva k odpornosti proti kemoterapiji in radioterapiji. Nov razred zdravil, zaviralci zaviralcev apoptoze, med njimi ksevinapant, so v randomizirani raziskavi faze II pri inoperabilnem ploščatoceličnem raku glave in vratu pokazali visoko učinkovitost: zmanjšanje deleža lokoregionalnih ponovitev in zvišanje celotnega preživetja. Številne raziskave faze III, ki že potekajo, bodo doprinesle k popolnejši opredelitvi vloge ksevinapanta pri zdravljenju ploščatoceličnega raka glave in vratu.

Ključne besede: rak glave in vratu, kemoradioterapija, apoptoza, ksevinapant

Ploščatocelični rak predstavlja najpogostejši histološki podtip raka glave in vratu (PCRGV). Ob diagnozi je pri dveh tretjinah ta rak v regionalno razširjenem stadiju (stadij III ali IVB, IVB). Zdravljenje je multimodalno; v primeru operabilnega raka se lahko zdravljenje prične s kirurškim pristopom, ki mu sledi pooperativna (kemo)radioterapija. Pri inoperabilnem ploščatoceličnem raku glave in vratu je zdravljenje izbora radikalna (kemo)radioterapija ali zgolj paliativna radioterapija, odvisno

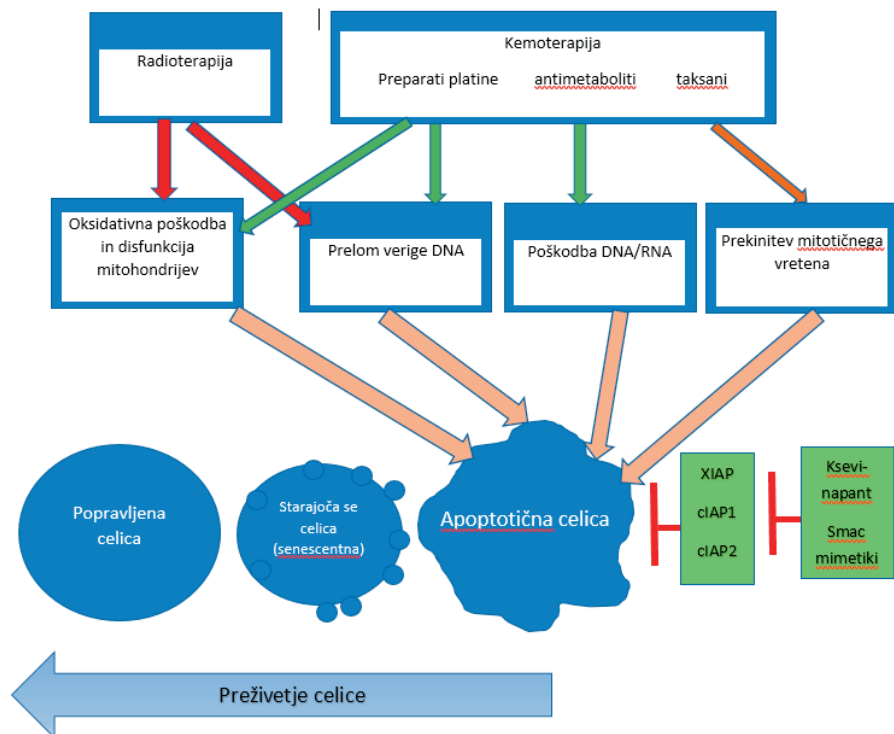
od stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih boleznih. Pri več kot polovici bolnikov pride kljub radikalnemu zdravljenju do lokoregionalnega progressa in/ali pojava oddaljenih zasevkov. Tako radioterapija kot cisplatin povzročata okvare DNA, ki povzročijo letalne okvare rakavih celic.

Celica pozna dve vrsti celične smrti: apoptozo (programirano celično smrt) in nekrozo (neprogramirano celično smrt). Zdravljenje raka s kemoterapijo in radioterapijo v končni fazi povzroči apoptozo. Citostatiki imajo različne mehanizme delovanja. Preparati platine povzročajo poškodbo jedrne in mitohondrijske DNA ter oksidativne poškodbe citoplazme, antimetaboliti povzročijo okvaro RNA ali DNA, taksani zavirajo mitotično vreteno, kar vse vodi v apoptozo. Radioterapija podobno kot preparat platine povzroča okvaro DNA in poškodbo mitohondrijev, ki sprožita apoptozo (1). Izogibanje apoptozi je eden od temeljnih lastnosti raka (2), saj omogoča, da se upira učinkom kemoterapije ali radioterapije. Eden od mehanizmov, kako se celica upira apoptozi, je preko zaviralnih apoptotskih proteinov (IAP – inhibitory apoptotic proteins) (Slika 1).

Poznamo intrinzično in ekstrinzično pot apoptoze. Pri intrinzični poti so najpomembnejši organeli mitohondriji. Znotrajcelični stres, npr. poškodba DNA s kemo- ali radioterapijo, sproži intrinzično pot apoptoze. Njen končni del je sproščanje pro-apoptotskih molekul iz mitohondrijev (citokroma C in Smac), ta aktivirata kaskado kaspaz (kaspaza 9; končni del kaskade je dimer kaspaze 3/7). Ekstrinzična pot apoptoze se aktivira preko zunajceličnih receptorjev za smrt (iz družine TNF (angl. *tumor necrosis factor*) in sproži aktivacijo kaspaze-8, ta pa se zaključi na isti točki kot intrinzična pot, na dimeru kaspaze 3/7.

Apoptoza ima tudi notranjo regulacijo, saj jo zavirajo endogeni IAP. V človeški celici poznamo osem različnih IAP. Intrinzično pot apoptoze najmočneje zavira XIAP (X-vezan zaviralec apoptotskih proteinov), ekstrinzično pot pa cIAP1 in cIAP2 (celični zaviralec apoptotskega proteina 1 in 2). XIAP deluje direktno na dimer kaspaze 3/7 ali preko preprečevanje ubikvitinacije (proteine, namenjene za degradacijo, celica označi z ubikvitinom). Kot je običajno v bioloških sistemih, imajo tudi IAP svoje zaviralce. To so Smac (angl. *second mitochondrial activator of caspases*). Zdravila, ki učinkujejo podobno kot Smac, so t. i. Smac mimetiki (posnemovalci Smac). Predstavniki Smac mimetikov so ksevinapant (prej imenovan Debio 1143), birinapant in tolinapant. Vsi v različni meri zavirajo cIAP1, cIAP2 in XIAP.

Slika 1. Poškodba celice z radioterapijo in/ali kemoterapijo vodi v apoptozo. Zaviralci apoptoze (XIAP, cIAP1/2) apoptozo zavirajo, zaviralci zaviralcev apoptoze pa jo zopet aktivirajo. Povzeto po Barroso in sod. (1)



Pri ploščatoceličnem raku glave in vratu so ugotovili prekomerno izražanje XIAP in cIAP1/2, kar je bilo povezano z odpornostjo proti kemo- in radioterapiji, progresom bolezni in slabšo prognozo. Zaradi tega bi njihova zavora lahko povečala učinek kemo- in radioterapije. Zaviralci IAP so tako postali nova skupina zdravil (tabela 1) (1). Najdlje v kliničnem preizkušanju je ksevinapant, ki zavira delovanje tako XIAP kot cIAP1/2. Prva raziskava s ksevinapantom je bila narejena pri lokalno napredovalem neresektabilnem p16-negativnem ploščatoceličnem raku glave in vratu (3). Gre za randomizirano raziskavo faze II, vključeni bolniki so imeli zelo neugodno prognozo (vsi bolniki so bili sedanji/ nekdanji kadilci, HPV-negativni in preko 80 % je imelo bolezen v stadiju IV). Prejeli so 3 cikle kemoterapije z visokodoznim cisplatinom (100

mg/m²) sočasno z radioterapijo (70 Gy) in ksevinapantom ali placebom. Po treh letih je bilo v skupini s ksevinapantom tveganje za ponovitev ali smrt manjše za 67 % (HR 0,33). Tveganje za smrt se je skoraj razpolovilo (HR 0,47). Mediano celotno preživetje (OS, angl. *overall survival*) je bilo v skupini s placebom 36,1 mesecev, v skupini s ksevinapantom pa ni bilo doseženo. Dodatek ksevinapanta ni povečal toksičnosti cisplatina ali radioterapije, predvsem ni bilo več nevтроpenij ali mukozitisa (4). Trenutno poteka potrđitvena raziskava faze III na enaki študijski populaciji (p16-pozitivni raki niso vključeni). Slednje se lahko izkaže za problematično, saj ne bo jasno, ali bi p16-pozitivni bolniki lahko imeli enako dobrobit od tega zdravljenja. Kmalu se bo pričela tudi raziskava pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozni cisplatin, kjer bodo primerjali kombinacijo radioterapije in cetuksimab ± ksevinapant/placebo (NCT05930938). Pri starejših od 70 let bodo primerjali radioterapijo z radioterapijo in ksevinapantom (raziskava RAVINA).

Poudariti je treba, da so raziskave s ksevinapantom zasnovane drugače, kot je običajno pri uvajanju novih zdravil. Običajno se začnejo raziskave pri metastatskem raku, v primeru dokazane učinkovitosti se raziskave premaknejo na zgodnejše stadije raka. Ksevinapant pa ima pri zgodnjem ploščatoceličnem raku glave in vratu unikatno vlogo zaradi mehanizma delovanja, pri katerem se predvideva, da omogoči, da z radioterapijo in cisplatinom povzročena okvara celice dejansko tudi vodi v njeno predvideno smrt z apoptozo. Pri ponovljenem raku tudi redko uporabljamo kombinacijo kemoradioterapije, ker slednje zaradi že dotlej prejete doze radioterapije ne moremo več uporabiti.

Poleg delovanja na IAP delujejo zaviralci IAP tudi pri regulaciji vnetja, imunskega odziva in celične migracije. Zaradi tega potekajo že zgodnje faze raziskav z zaviralci IAP v kombinaciji z imunoterapijo (avelumabom in pembrolizumabom).

Zaključek

Zaviralci IAP imajo nov unikatni mehanizem delovanja, ki bo lahko bistveno prispeval v večji učinkovitosti sočasne kemoterapije in radioterapije. Zaenkrat so rezultati obetavni pri ploščatoceličnem raku glave in vratu pri spremljajočem režimu kemoradioterapije s cisplatinom in ksevinapantom. Podobno učinkovanje bi lahko pričakovali tudi pri raku materničnega vratu. Res pa je, da je ta v večini primerov posledica HPV-okužbe, podatkov pri p16-pozitivnih bolnikih pa še nimamo. Ker pa tudi nekatera novejša zdravila, kot so zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4/6, ki jih uporabljamo tudi že pri zgodnjem raku dojk, ne povzročijo celične smrti, ampak le 'senescenco (celica se ne deli, vendar ne umre,

povzročja pa lokalno vnetje), se bodo raziskave gotovo razširile tudi na druga področja raka

Tabela 1. Prikaz pomembnejših raziskav s ksevinapantom pri raku glave in vratu

Raziskava	Zdravilo	Faza raziskave	Populacija bolnikov	Status raziskave	Rezultati
NTC02022098	visokodozni cisplatin + radioterapija ± ksevinapant	II	Lokalno napredovali neresektabilni p16-negativni PCRGV	končana	PFS (3 leta): HR= 0,33 (95 % CI 0,17-0,67) OS: HR 0,47 (95 % CI 0,27-0,84)
TryllinX	visokodozni cisplatin + radioterapija ± ksevinapant	III	Lokalno napredovali p16-negativni PCRGV	V teku, končano vključevanje	Ni rezultatov.
XRAY VISION	radioterapija ± ksevinapant	III	Operabilni PCRGV v adjuvantni terapiji	V teku, poteka vključevanje	Ni rezultatov.
RAVINA	radioterapija ± ksevinapant	II	Lokalno napredovali p16-pozitivni in p16-negativni PCRGV, stari 70+, bolniki niso primerni za visokodozni cisplatin	Pričetek vključevanja	Ni rezultatov.
NCT05930938	ksevinapant + radioterapija	III	Lokalno napredovali p16-pozitivni (visokorizični) in p16-negativni PCRGV, bolniki niso primerni za visokodozni cisplatin	Še ne vključuje	Ni rezultatov.

Literatura

1. Barroso T, Melo-Alvim C, Ribeiro LA, Casimiro S, Costa L. Targeting Inhibitor of Apoptosis Proteins to Overcome Chemotherapy Resistance-A Marriage between Targeted Therapy and Cytotoxic Chemotherapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13385. Published 2023 Aug 29. doi:10.3390/ijms241713385
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
3. Tao Y, Sun XS, Pointreau Y, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of xevinapant plus chemoradiotherapy in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2023;183:24-37. doi:10.1016/j.ejca.2022.12.015
4. Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1173-1187. doi:10.1016/S1470-2045(20)30327-2