

DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE 2024

INOVATIVNA ZDRAVILA V ONKOLOGIJI

ZBORNİK PRISPEVKOV

SEKCIJA ZA INTERNISTIČNO
ONKOLOGIJO SZD
IN
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

DNEVI
INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE 2024:
INOVATIVNA ZDRAVILA V
ONKOLOGIJI

ZBORNIK PRISPEVKOV

LJUBLJANA, 1.-2. MAREC 2024

Strokovno srečanje:
DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE 2024
Zbornik prispevkov

Uredniki: Erika Matos, Tanja Ovčariček, Cvetka Grašič Kuhar, Amela Duratović Konjević, Zvezdana Vukmirović

Recenzenti: Grašič Kuhar Cvetka, Simona Borštnar, Boštjan Šeruga, Andrej Žist, Anja Kovač, Nina Turnšek, Rok Devjak, Erik Škof, Breda Škrbinc, Lučka Boltežar, Marko Boc, Barbara Jezeršek Novaković, Tanja Mesti

Strokovni odbor: Erika Matos, Tanja Ovčariček, Cvetka Grašič Kuhar, Simona Borštnar

Jezikovni pregled: Amela Duratović Konjević

Založnik: Sekcija za internistično onkologijo SZD

Izdajatelj: Sekcija za internistično onkologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Oblikovanje in tisk: Tiskarna GTO Košir d.o.o.

Naklada: 150

Ljubljana, februar 2024

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-085(082)

DNEVI internistične onkologije (2024 ; Ljubljana)

Dnevi internistične onkologije 2024 : inovativna zdravila v onkologiji : zbornik prispevkov : Ljubljana, 1.-2. marec 2024 / [uredniki Erika Matos ... [et al.] ; izdajatelj Sekcija za internistično onkologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana]. - Ljubljana : Sekcija za internistično onkologijo SZD, 2024

ISBN 978-961-7092-58-5

COBISS.SI-ID 186202627

INOVATIVNA ZDRAVILA V ONKOLOGIJI

KAZALO

LIMFOCITI CAR-T	7
Polona Novak	
CAR-T ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV IN NJIHOVI NEŽELENI UČINKI	13
Lučka Boltežar, Aljoša Andlovic	
TUMORSKA VAKCINA V KOMBINACIJI Z LIMFOCITI CAR-T ZA ZDRAVLJENJE GERMINALNO-ČELIČNIH TUMORJEV, ODPORNIH PROTI PLATINI	19
Breda Škrbinc	
CEPIVA PROTI RAKU DOJK: IZZIVI IN PREBOJI TER ZASNOVA SLOVENSKE RAZISKAVE	25
Simona Borštnar	
PROTITUMORSKE VAKCINE ZA ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE - KJE SMO OSTALI?	33
Boštjan Šeruga	
CEPIVA ZA ZDRAVLJENJE RAKA TREBUŠNE SLINAVKE	39
Tanja Mesti	
CEPIVA ZA ZDRAVLJENJE MALIGNEGA MELANOMA	43
Janja Ocvirk	
KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE RAKA DOJK	51
Tanja Ovčariček, Erika Matos	
MIRVETUKSIMAB-SORAVTANZIN PRI RAKU JAJČNIKOV, ODPORNEM PROTI PLATINI IN POZITIVNEM NA FOLATNE RECEPTORJE A	59
Brigita Gregorič	
TISOTUMAB-VEDOTIN: KONJUGAT PROTITELO-ZDRAVILO PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH	55
Breda Škrbinc	
KONJUGATI PROTITELO – ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV	69
Aleš Christian Mihelač	
KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO V ZDRAVLJENJU UROTELNEGA KARCINOMA	75
Andrej Žist	
BISPECIFIČNA PROTITELESA: STRUKTURA, PRINCIP DELOVANJA, NEŽELENI UČINKI	83
Barbara Jezeršek Novaković	

BISPECIFIČNA PROTITELESA ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV: MOSUNETUZUMAB, GLOFITAMAB, EPKORITAMAB, ODRONEKSTAMAB IN PLAMOTAMAB	89
Milica Miljković	
AMIVANTAMAB PRI NEDROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU.....	95
Mojca Unk	
TARLATAMAB PRI DROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU	101
Nina Turnšek	
TEBENTAFUSP V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA.....	107
Martina Reberšek	
PRIHODNOST ZDRAVLJENJA Z BISPECIFIČNIMI PROTITELESI PRI UROGENITALNIH RAKIH	113
Tomaž Milanež	
GEN P53 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE RAKA TELESA MATERNICE	119
Erik Škof	
ZAVIRALCI CLDN ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL	125
Janja Ocvirk	
ZAVIRALCI FGFR2 ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL.....	129
Janja Ocvirk	
LAG-3 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL	133
Tanja Mesti	
MUTACIJE IDH 1 IN 2 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL - HOLANGIOKARCINOM.....	137
Tanja Mesti	
MUTACIJA IDH – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL IN MOŽGANSKIH TUMORJEV	143
Martina Reberšek	
KSEVINAPANT V KOMBINACIJI Z RADIOTERAPIJO PRI PLOŠČATOCELIČNEM RAKU GLAVE IN VRATU	147
Cvetka Grašič Kuhar	
TERANOSTIČNO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE	153
Boštjan Šeruga	
PREMAGOVANJE HORMONSKE REZISTENCE PRI NAPREDOVALEM LUMINALNEM RAKU DOJK: SERD, KAPIVASERTIB	157
Domen Ribnikar, Nataša Snoj Šarvari	
PRIKAZI KLINIČNIH PRIMEROV	163

PRIKAZI KLINIČNIH PRIMEROV ... 153	SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA S TEBENTAFUSPOM: KLINIČNI PRIMER PRVE APLIKACIJE TEBENTAFUSPA V SLOVENIJI	165
Rozala Arko, Karla Berlec, Alja Drobnič, Marko Boc		
KONJUGAT PROTITELO-ZDRAVILO TRASTUZUMAB-DERUKSTKAN PRI ZDRAVLJENJU HER2-POZITIVNEGA RAKA ŽELODCA		169
Lucija Bogdan, Tanja Mesti		
TERANOSTIČNO ZDRAVLJENJE – NOV PRISTOP V ZDRAVLJENJU NAPREDOVALEGA RAKA PROSTATE		175
Daša Bosilj, Tina Pavlin, Boštjan Šeruga		
ZDRAVLJENJE BOLNICE Z METASTATSKIM UROTELNIM KARCINOMOM LEDVIČNEGA MEHA S SODOBNIMI ONKOLOŠKIMI ZDRAVILI		181
Mičo Božič, Tanja Ovčariček		
KONJUGAT ZDRAVILA IN PROTITELESA V ZDRAVLJENJU BOLNICE Z RAKOM DOJK, KI JE ZA ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI PREJELA ŠTEVILNE LINIJE PREDHODNE TERAPIJE		185
Kaja Cankar, Katja Dejanović, Erika Matos		
RAK TELESA MATERNICE: VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE Z NAVTEMADLINOM, ZAVIRALCEM MDM2 –PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA		189
Ana Geltar, Erik Škof		
MOSUNETUZUMAB V MONOTERAPIJI PRI REFRAKTARNEM FOLIKULARNEM LIMFOMU – KLINIČNI PRIMER		193
Kristina Levpušček, Tanja Južnič Šetina, Milica Miljković		
UPORABA SACITUZUMAB-GOVITEKANA PRI PREDHODNO MOČNO ZDRAVLJENI BOLNICI Z RAZSEJANIM TROJNO NEGATIVNIM RAKOM DOJK		197
Nina Privšek, Cvetka Grašič Kuhar		
PRIKAZ PRIMERA: BOLNICA Z RAZSEJANIM RAKOM DOJK Z ZASEVKI V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU		201
Neža Režun, Erika Matos		
NOVA ZDRAVILA ZA TARČNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA Z INSERCIJO V EKSONU 20 GENA EGFR – KLINIČNI PRIMER		207
Aleksandra Sokolova, Loredana Mrak		
ZDRAVLJENJE IDH1 ASTROCITOMA – PRIKAZ PRIMERA		211
Blaž Tomič, Tanja Mesti		
PRIMER BOLNICE S PRIMARNIM MEDIASTINALNIM LIMFOMOM B		215
Anja Žižek, Matej Panjan		

LIMFOCITI CAR-T

Nova skupina zdravil za zdravljenje malignih bolezni

Polona Novak, dr. med.

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Povzetek

Celična terapija CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) je oblika imunoterapije, pri kateri se zunaj telesa gensko spremenijo bolnikove celice T, da jih lahko tarčno usmerimo v uničevanje rakavih celic.

Struktura: Receptor CAR je sintetični receptor, ki ga na svoji površini s pomočjo virusnega vektorja izrazijo T-limfociti. Sestavljen je iz zunajcelične domene za tarčno prepoznavanje, povezovalne verige, transmembranske domene in znotrajcelične signalne domene. T-celice so večinoma avtologne.

Izdelava: Zbiranje se naredi s postopkom levkaferenze. Ob tem so pomembni časi, ki so potrebni za izplavljanje določene kemoimunoterapije. Zaželeno je, da se levkaferenza opravi čimprej z namenom čim boljše aktivnosti T-celic v izogib izčrpanosti. Modifikacija se dogaja s pomočjo virusnih vektorjev, s katerimi vnesemo genski material v T-celice. V napravi se CAR-T nato namnožijo, da lahko infudiramo zadostno število celic CAR-T.

Princip delovanja: CAR-T prepoznajo specifične antigene na površini rakavih celic. Ob vezavi na antigen se aktivirajo in takoj se prične signalna kaskada, ki aktivira CAR-T. Ob tem se sproščajo citokini, ki sprožijo celično smrt rakavih celic. Celice se v hitrem času znotraj telesa tudi namnožijo. Če je breme rakave bolezni pred aplikacijo celic visoko, je zelo verjeten sindrom sproščanja citokinov (CRS), ki ima štiri stopnje (glede na vročino, tlak, saturacijo, nevrološko simptomatiko). Primaren citokin je ob tem IL-6, zato je tudi začetno zdravljenje CRS usmerjeno proti temu citokinu (tocilizumab). Del celic CAR-T perzistira in nudi zaščito pred relapsom.

Struktura CAR-T

Domena, ki se veže na antigen

CAR so modularni sintetični receptorji, ki imajo štiri ključne komponente. Prva je domena, ki se veže na antigen. Zgodovinsko gledano so to domene izpeljane iz variabilnih težkih (VH) in lahkih (VL) verig

monoklonskih protiteles, povezanih preko fleksibilnega povezovalca, da tvorijo enoverižni variabilni fragment (scFv). Klasično so scFv-ji, prisotni v CAR, usmerjeni na zunajcelične površinske antigene raka, kar ima za posledico aktivacijo T-celic, neodvisno od glavnega histokompatibilnega kompleksa (MHC). Prvi dokaz, da je imunoterapija učinkovita, je alogenska presaditev krvotvornih matičnih celic (aloPKMC). In ravno v neodvisnosti od MHC se CAR-T razlikujejo od aloPKCM. Način interakcije med verigama VH in VL ter relativni položaji regij, ki določajo komplementarnost, vplivajo na afiniteto in specifičnost CAR za njegov ciljni epitop. Afiniteta je še posebej pomemben parameter domene, ki veže antigen, saj v osnovi določa delovanje CAR. Medtem ko je afiniteta zagotovo eden najpomembnejših dejavnikov za nadaljnje zapletanje zadev, se je pokazalo, da lahko celo scFv s podobnimi afinitetami različno vplivajo na delovanje celic CAR-T. Zato je treba za optimizacijo vezave CAR na njegov ciljni antigen upoštevati dodatne dejavnike, kot so lokacija epitopa, gostota ciljnega antigena in izogibanje scFv, povezanim s signalizacijo, neodvisno od liganda.

Področje zunajcelične povezovalne verige

Področje povezovalne verige je definirano kot zunajcelično strukturno območje, ki razširja vezne enote iz transmembranske domene. Deluje tako, da zagotavlja prožnost za premagovanje steričnih ovir in prispeva k dolžini, da omogoči domeni, ki veže antigen, dostop do ciljnega epitopa. Vpliva na funkcionalnost CAR, saj lahko razlike v dolžini in sestavi območja povezovalne verige vplivajo na prožnost, izražanje CAR, signalizacijo in prepoznavanje epitopov.

Transmembranska domena

Med vsemi strukturnimi komponentami CAR je transmembranska domena najmanj opredeljena. Pomembna je za sidranje CAR v T-celično membrano. Študije kažejo, da je ta domena pomembna za izražanje CAR, stabilnost, lahko je aktivna v signalizaciji in tvorbi sinapse.

Znotrajcelična domena

Največ pozornosti v izdelavi CAR je v razumevanju CAR kostimulacije. Prva generacija CAR, izdelana v poznih 90. letih prejšnjega stoletja, je vsebovala signalno domeno CD3 ζ ali FcR γ . Velika večina CAR se zanaša na aktivacijo celic CAR-T prek aktivacijskih motivov na osnovi tirozina, ki izhajajo iz CD3 ζ . Učinkovitih T-celičnih odzivov pa ni mogoče ustvariti samo s signalizacijo s temi motivi. Trajnost in obstojnost teh

CAR prve generacije nista robustni *in vitro*. Te ugotovitve so potrdile klinične študije, ki so pokazale zelo slabo učinkovitost. Pomen kostimulacije pri obstojnosti celic CAR-T, usmerjenih na CD-19, je bil dokazan z uporabo zgodnjih *in vivo* modelov malignomov B-celic. Proizvodnja in proliferacija IL-2 ob ponavljajoči se izpostavljenosti antigenu sta bili izboljšani z dodajanjem kostimulatorne domene. S tem razumevanjem pomena kostimulacije za trajno celično terapijo CAR-T so bili ustvarjeni CAR druge generacije z eno kostimulatorno domeno v seriji z znotrajcelično signalno domeno CD3ζ. Dve najpogostejši kostimulacijski domeni, ki ju je odobrila FDA, CD28 in 4-1BB (CD137), sta povezani z visokimi stopnjami odziva bolnikov. Kostimulatorne domene se razlikujejo po svojih funkcionalnih in presnovnih profilih, v katerih se CAR z domenami CD28 diferencirajo v efektorske spomske celice T in primarno uporabljajo aerobno glikolizo, medtem ko se CAR z domeno 4-1BB diferencirajo v centralne spomske celice T in kažejo povečano mitohondrijsko biogenezo in oksidativen metabolizem. Klinično so celice CAR-T druge generacije povzročile močne terapevtske odzive pri več hematoloških malignih boleznih, vključno s kronično limfocitno levkemijo, B-celično akutno limfoblastno levkemijo, difuznim velikoceličnim B-celičnim limfomom in diseminiranim plazmocitomom. Učinkovitost CAR-T druge generacije trenutno preiskujejo pri solidnih tumorjih, kot so glioblastom, napredovali sarkom, mezoteliom, rak jajčnikov in trebušne slinavke. Več alternativnih kostimulatornih domen, kot so inducibilni T-celični kostimulator (ICOS), CD27, MYD88 in CD40 in OX40 (CD134), je pokazalo predklinično učinkovitost, čeprav klinične preiskave še potekajo. Predpostavljeno je, da kostimulacija prek samo ene domene povzroči nepopolno aktivacijo, kar ima za posledico proizvodnjo CAR tretje generacije, ki vključuje dve kostimulatorni domeni v seriji s CD3ζ. Predklinične študije CAR tretje generacije so dale mešane rezultate. Natančneje, CAR, ki vključuje signalizacijo CD28 in 4-1BB, so povzročili močnejšo proizvodnjo citokinov pri limfomu, pljučne metastaze pa so pokazale izboljššan protitumorski odziv *in vivo* v primerjavi z CAR druge generacije. Pri modelih levkemije in raka trebušne slinavke tretja generacija CAR ni pokazala koristi zdravljenja *in vivo* in ni uspela preseči druge generacije CAR v njihovih ustreznih modelih.

Izdelava celic CAR-T

Pet CAR-T produktov je tržno odobrenih za tretjo linijo zdravljenja hematoloških malignomov (B-ALL, DVCBL). Poleg tega bo na podlagi novih rezultatov faze III in prvih odobritev FDA zdravljenje s celicami

CAR-T postalo tudi možnost oskrbe druge linije. Potencial adoptivne imunoterapije proti raku se trenutno raziskuje v stotinah kliničnih preskušanj. Zato je pričakovati, da se bo obseg odobrenih kliničnih terapij nenehno povečeval in da se bo število primernih bolnikov močno povečalo. To je izrednega pomena, če bomo v prihodnosti tudi solidne rake zdravili s celicami CAR-T, ker so solidni raki pogostejši v primerjavi s hematološkimi malignostmi. Vendar pa bo povpraševanje po celicah CAR-T in povezanih imunoterapijah verjetno preseglo trenutno proizvodno zmogljivost. Da bi sprostili polni potencial adoptivne imunoterapije, je nujno treba izkoristiti nove biološke in proizvodne tehnologije, ki bodo skupaj zagotovile razpoložljivost izdelkov celic CAR-T. Trenutno so tržno odobrene le avtologne celice CAR-T, njihova proizvodnja pa je zapletena, saj le nekaj centrov po vsem svetu lahko izvaja centralizirano proizvodnjo. Ko je pacientov material za levkaferozo prispel v proizvodni obrat, se celice T stimulirajo, transducirajo z virusnimi vektorji, ki kodirajo za receptor CAR, razširijo in kriokonzervirajo v pogojih dobre proizvodne prakse (GMP) in nato pošljejo nazaj prvotnemu bolniku. Proizvodni procesi se večinoma izvajajo ročno ali polavtomatizirano, kar ne povzroča le nizkega pretoka, temveč prispeva tudi k variabilnosti izdelkov in zelo visokim stroškom. Zato preiskujejo več procesnih parametrov za optimizacijo proizvodnje celic CAR-T. Močna prizadevanja tako farmacevtske industrije kot akademskih ustanov so znatno skrajšala čas izdelave s približno 14 dni na le nekaj dni. Ker bolnikove posamezne celice za levkaferozo in kasnejše subpopulacije T-celic CAR vplivajo na klinični uspeh, bi lahko proizvodne protokole in citokinske koktajle izboljšali, da bi obogatili ali izbrali ugodne in neizčrpane subpopulacije T-celic.

V prihodnosti bodo nadaljnje biološke raziskave, razvoj procesov in tehnologije strojne opreme optimizirali proizvodnjo avtolognih celic CAR-T, vendar bodo omejitve pretoka ostale glede na personalizirano, to je individualizirano nastavitvev.

Samo del bolnikov bi lahko imel koristi od adoptivne imunoterapije, če visokokakovostnih celic CAR ni mogoče proizvesti v velikem številu. Zato je treba poleg bioloških inovacij razviti in implementirati nove proizvodne tehnologije, ki bodo omogočile znatno povečanje števila izdelkov. V avtomobilski industriji, živilski industriji in tudi v klasični farmacevtski industriji so avtomatizirane proizvodne rešitve vseprisotne, za izdelavo celic kliničnega razreda pa so še v povojih. Za GMP-kompatibilno proizvodnjo celic CAR-T so na trgu prvi polavtomatski sistemi za obdelavo celic, ki se uporabljajo za proizvodnjo avtolognih celic CAR-T. Te bioreaktorske naprave omogočajo celično selekcijo, stimulacijo,

transdukcijo in ekspanzijo v zaprtem sistemu, njihova izvedljivost za proizvodnjo celic CAR-T in NK pa je bila prikazana v vrsti študij. Zanimanje za proizvodnjo celic CAR-T v zaprtem sistemu narašča in biotehnoška industrija razvija več novih bioreaktorskih sistemov. Vendar pa te bioreaktorske naprave vse v enem proizvedejo samo en izdelek na potek, kar pomeni, da so v danem trenutku zaposlene s proizvodnjo celic CAR-T za enega samega bolnika. Ena od rešitev bi lahko bila prožna povezava različnih naprav, ki izvajajo posebne podprocese proizvodnega procesa CAR-T v avtomatizirani procesni vrsti, tako da lahko vsaka naprava deluje z visoko zmogljivostjo in bi se lahko material več bolnikov obdeloval vzporedno.

Princip delovanja

Po limfodeplecijski terapiji, ki omogoča ekspanzijo CAR-T, pride do hitrega porasta celic CAR-T. V izogib neučinkovanju celic CAR-T je potrebna pazljivost pri izbiri premostitvene terapije, saj lahko zaradi podaljšanega delovanja nekatera protitelesa zavrejo učinkovitost celic CAR-T. Po drugi strani pa je veliko breme bolezni povezano s slabšo učinkovitostjo celic CAR-T in je zmanjšanje mase limfoma pred aplikacijo celic CAR-T ključno. V primerjavi s hematološkimi malignimi boleznimi je zdravljenje s celicami CAR-T s solidnim tumorjem omejeno s sposobnostjo celic CAR-T za prehajanje v solidne tumorje, saj imunosupresivno tumorsko mikrokolje in fizične tumorske pregrade, kot je tumorska stroma, omejujejo penetracijo in mobilnost celice CAR-T. Ena od strategij za izboljšanje teh omejitev je uporaba dostavnih poti, ki niso sistemske. Predklinični modeli so pokazali zelo dobro terapevtsko učinkovitost intraventrikularnega vbrizgavanja celic CAR-T, ki ciljajo na HER2 in IL13Ra2 pri možganskih metastazah raka dojk in glioblastomu. Te študije so pripeljale do treh potekajočih kliničnih preskušanj, ki preiskujejo intraventrikularno injiciranje celic CAR-T v glioblastom (NCT02208362, NCT03389230) in ponavljajoče se možganske ali leptomeningealne metastaze (NCT03696030). Podobno so predklinični modeli pokazali boljše zdravljenje malignega plevralnega mezotelioma s celicami CAR-T z intraplevralno injekcijo, kar je privedlo do potekajočega kliničnega preskušanja faze 1 (NCT02414269). Čeprav se zdi, da ima lokalizirana injekcija boljšo učinkovitost, je teoretično ta pristop omejen na posamezne tumorske lezije/oligometastatsko bolezen. Eden od glavnih vzrokov za odsotnost odziva ali šibek odziv na terapijo s celicami CAR-T je slaba ekspanzija celic T in kratkotrajna obstojnost celic T. Domnevali so, da razvoj te izčrpanosti celic T sprožijo soinhibitorne poti. Zato se domneva, da je kombinirana imunoterapija s celicami CAR-T in

blokada nadzornih točk naslednja meja imunoterapije, saj zagotavlja dva elementa, ki sta potrebna za močan imunski odziv. Pri hematoloških bolnikih je kombinacija blokade PD-1 in celične terapije CD19 CAR-T pri 14 otrocih z močno predhodno zdravljeno B-ALL povzročila izboljšano obstojnost celic CAR-T in boljše rezultate v enocentrični študiji v otroški bolnišnici v Pensilvaniji v Združenih državah Amerike.

Čeprav je bilo zdravljenje s celicami CAR-T revolucionarno orodje za zdravljenje raka, je visoka stopnja toksičnosti z nekaterimi smrtnimi primeri preprečila, da bi zdravljenje s celicami CAR-T postalo zdravljenje prve izbire. Kritični dejavniki, ki določajo incidenco in resnost CRS (cytokine release syndrome), HLH/MAS (hemofagocitna limfohistiocitoza/makrofage aktivirajoč sindrom) in/ali ICANS (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome), so zasnova CAR, specifična tarča in tip tumorja. V primeru bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo/limfomom, zdravljenih s celično terapijo s CAR-T, imajo skoraj vsi bolniki vsaj nekatere manifestacije toksičnosti, medtem ko je 23–46 % bolnikov pokazalo hudo suprafiziološko proizvodnjo citokinov in masivno in vivo ekspanzijo celic T. Poleg vrste tumorja je ravno zaradi verjetnega CRS nujno potreben skrben izbor bolnikov, ki so primerni kandidati za tovrstno terapijo. Morajo biti primerno zmogljivi, s primerno funkcijo organov in odsotnostjo sistemskih okužb. CRS ob aplikaciji CAR-T je bistveno bolj nepredvidljiv kot pri bispecifičnih protitelesih, ki se dozirajo postopno.

Pogosto perzistiranje CAR-T s konstantnim sproščanjem citokinov, predvsem interferona gama, povzroči dolgotrajno aplazijo kostnega mozga, ki jo je treba zdraviti z imunosupresijo. Posledica so pogostejše okužbe.

Literatura

1. Sterner, R.C., Sterner, R.M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 11, 69 (2021)
2. Larson, R. C. & Maus, M. V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat. Rev. Cancer* 21, 145–161 (2021)
3. Blache, U., Popp, G., Dünkel, A. et al. Potential solutions for manufacture of CAR T cells in cancer immunotherapy. *Nat Commun* 13, 5225 (2022) <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32866-0>
4. Neelapu, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 15, 47–62 (2018)
5. Gage, M., Bishop, M., Ayuk, F., Bethge, W., Glass, B., Sureda, A., Pasquini, M.C., Kroeger, N. Axicabtagenelecleucel versus tisagenlecleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis, *Transplantation and Cellular Therapy* (2024)

CAR-T ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV IN NJIHOVI NEŽELENI UČINKI

Doc. dr. Lučka Boltežar, dr. med.^{1,2}, Aljoša Andlovic, dr. med.³

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

³Oddelek za nevroonkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Pri zdravljenju limfomov se CAR-T terapija skokovito razvija in vse bolj uveljavlja v stalno klinično prakso. Trenutno je za klinično uporabo registriranih pet izdelkov CAR-T, usmerjenih proti CD19: aksikabtagen ciloleucel (za ponovljeni/neodzivni difuzni velikocelični limfom B – R/R DVCBL in folikularni limfom – FL), breksukabtagen autoleucel (za ponovljeni limfom plaščnih celic ali relapsno B-akutno limfoblastno levkemijo – B-ALL), tisagenlecleucel (za B-ALL, R/R DVCBL in FL), lisokabtagen maraleucel (za R/R DVCBL) in relmakabtagene autoleucel (za R/R DVCBL). Trije preparati so trenutno raziskani (in dva tudi odobrena s strani FDA in EMA) za zdravljenje difuznega plazmocitoma in so usmerjeni proti BCMA (angl. B-cell maturing agent, membranski receptor iz družine TNF) – idekabtagen vicleucel, ciltakabtagen autoleucel in CT103A, IBI326 (še nima odobritve agencij).

V Sloveniji je na voljo le Novartisov preparat tisagenlecleucel s tovarniškim imenom Kymriah. Indiciran in registriran je za B-ALL pri pediatrični populaciji in pri mladih odraslih bolnikih, ki so stari do 25 let, ki je neodzivna, v relapsu po presaditvi krvotvornih matičnih celic ali v drugem ali kasnejšem relapsu, ter za zdravljenje odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno obliko difuznega velikoceličnega limfoma B po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja. Zdravljenje odraslih bolnikov z limfociti CAR-T se izvaja na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaenkrat zdravljenja z limfociti CAR-T ne izvajamo.

Neželene učinke zdravljenja s CAR-T delimo glede na čas nastanka na kratkoročne in dolgoročne neželene učinke. Med kratkoročne uvrščamo sindrom sproščanja citokinov (angl. cytokine release syndrome, CRS) in sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (angl. immune effector cell-associated neurotoxicity, ICANS), ki se pojavita v prvem tednu ali mesecu po zdravljenju.

Med dolgoročne učinke zdravljenja uvrščamo različne citopenije in hipogamaglobulinemijo.

Sindrom sproščanja citokinov

Sindrom sproščanja citokinov nastane kot posledica izločanja vnetnih citokinov in kemokinov CAR-T (interferon γ , dejavnik tumorske nekroze, IL-2, IL-8, IL-10). Stopnje CRS so navedene v tabeli 1. V blagih oblikah se kaže s prehladu podobnimi simptomi, kot so povišana telesna temperatura, bolečine v mišicah in kosteh, utrujenost, glavobol in splošno slabo počutje. CRS pa lahko napreduje tudi v hujšo stopnjo s hipoksijo, hipotenzijo, prihaja lahko do motenj ritma, motenj strjevanja krvi ter v skrajnih primerih do ledvične ali jetrne odpovedi ali celo multiorganske odpovedi. Ukrepanje se razlikuje glede na stopnjo CRS, ki jo določimo ob pojavu težav, in je prikazano v tabeli 2. Zdravljenje stopnje 1 in 2 poteka na navadnem bolnišničnem oddelku, zdravljenje stopnje 3 in 4 pa na oddelku za intenzivno terapijo. Dejavniki tveganja za razvoj težje oblike CRS in ICANS so: osnovna bolezen z visoko proliferativno aktivnostjo (pri agresivnih limfomih pogostejši kot pri diseminiranem plazmocitomu), bolezen, ki je v hitrem progresu, veliko tumorsko breme ter vrsta izdelka CAR-T. Težjo obliko CRS po terapiji CAR-T lahko pričakujemo tudi, če se razvije zgodaj oziroma hitreje po aplikaciji samih celic CAR-T. Pojavnost in stopnja CRS se razlikuje glede na izdelek in variira med 37 % do 93 %, pojavnost stopnje 3/4 je po študijah med 1 do 23 %.

Stopnja CRS	Toksičnost
Stopnja 1	Simptomi niso smrtno nevarni in zahtevajo samo simptomatsko zdravljenje, npr. zvišana telesna temperatura, slabost, utrujenost, glavobol, mialgija, slabo počutje
Stopnja 2	Simptomi zahtevajo in se odzivajo na zmerno intervencijo Potreba po kisiku $<6L$ po BNK ali hipotenzija, ki se odziva na tekočine, ali toksičnost za organe 2. stopnje
Stopnja 3	Simptomi zahtevajo agresivno intervencijo in se nanj odzovejo Potreba po kisiku $\geq 6L$ po BNK ali hipotenzija, ki zahteva vazopresorje, ali toksičnost za organe 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje
Stopnja 4	Življenjsko ogrožajoči simptomi Zahteva za podporo ventilatorja ali toksičnost za organe 4. stopnje (razen transaminitisa)
Stopnja 5	Smrt

Tabela 1: Stopnje CRS.

Izredno pomembna je izbira bolnika, ki je primeren za zdravljenje s terapijo CAR-T. Bolnik mora biti sposoben prenesti zdravljenje v enoti intenzivne terapije. Poleg podporne terapije uporabljamo za obvladovanje CRS tudi specifična zdravila. Glavna zdravila, ki se uporabljajo za obvladovanje CRS, so kortikosteroidi in tocilizumab. Tocilizumab je antagonist receptorja za IL-6 in je glavno zdravilo pri obvladovanju CRS, skupaj s kortikosteroidi. Nekatere študije so pokazale, da zgodnja uporaba tocilizumaba in kortikosteroida zniža incidenco CRS stopnje 3 ali več. Siltuksmab je potencialna alternativna tocilizumabu z nižjim tveganjem potenciranja nevrotoksičnosti, vendar je klinično v študijah manj preizkušen. Anakinra je antagonist receptorja za IL-1 in ima zmožnost omejiti obseg in trajanje CRS ter pripomore k znižanju morebitnega dodatnega odmerka tocilizumaba in kortikosteroidov. V praksi se sicer uporablja izjemno redko. Glavna pomanjkljivost kortikosteroidov pri zdravljenju CRS je potencialno zaviranje delovanja celic CAR-T, kar pa sedaj z dopolnjenimi podatki iz analiz iz realnega sveta ni pokazalo pomembnega vpliva na preživetje bolnikov ali delež doseženih remisij. Profilaktično zdravljenje s kortikosteroidi in tocilizumabom se ob aplikaciji CAR-T zaenkrat ne priporoča. Ukrepanje ob CRS je prikazano v Tabeli 2.

Stopnja CRS	Ukrepanje
Stopnja 1	Antipiretik (paracetamol ali metamizol), hidracija iv., odvzem kužnin, empirična antibiotična terapija, RTG pc
Stopnja 2	Vsi ukrepi stopnje 1 + tocilizumab 8 mg/kg, maksimalni odmerek 800 mg (če ni izboljšanja, se ponovi čez 8-12 h), hidracija iv., kisik po nosnem katetru
Stopnja 3	Vsi ukrepi stopnje 1 + deksametazon 10 mg/6 h iv. 1-3 dni, po potrebi se odmerek lahko poveča na 20 mg/6 h + tocilizumab 8 mg/kg, maksimalni odmerek 800 mg (če ni izboljšanja, se ponovi čez 8-12 h), vazopresorji, kisik po VM ali visoko pretočni kanili
Stopnja 4	Vsi ukrepi stopnje 1 + deksametazon 20 mg/6 h ali ob naglem slabšanju Medrol 1 g/24 h tri dni, nato zniževanje + tocilizumab 8 mg/kg, maksimalni odmerek 800 mg (če ni izboljšanja, se ponovi čez 8-12 h), vazopresorji, mehanska ventilacija
Stopnja 5	Smrt

Tabela 2: Ukrepanje ob CRS.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami

ICANS se lahko pojavijo hkrati s CRS ali neodvisno od CRS. Po študijah se razvije nevrotoksičnost tudi v do 37 % primerov bolnikov s hematološkimi malignomi, zdravljenih s terapijo CAR-T. Zgodnja klinična slika vključuje afazijo, motnje pozornosti, zaspanost, spremembe pisave ali le težave pri poimenovanju stvari, kar lahko napreduje v motnje zavesti, generalizirane krče in možganski edem. Mehanizem nastanka še ni čisto pojasnjen. Študije so pokazale, da je CD19 izražen na celicah, ki tvorijo krvno možgansko bariero, kar vodi v nevrotoksičnost pri CAR-T anti-CD19 usmerjeni terapiji.

Podporno zdravljenje vključuje karenci, intravensko hidracijo ter prehransko podporo. Glavno zdravilo za obvladovanje ICANS so kortikosteroidi, če pa niso učinkoviti, prihaja v poštev zdravljenje z anakinro.

Profilaksa z levetiracetamom je smiselna pri bolnikih, ki imajo v anamnezi generalizirane krče ali znano epilepsijo.

Točkovnik za oceno ICANS je prikazan v tabeli 3. Glede na doseženo število točk nato opredelimo stopnjo ICANS: ocena 10: brez motenj, ocena 9 – 7: ICANS stopnje 1, ocena 6 – 3: ICANS stopnje 2, ocena 2 – 0: ICANS stopnje 3; 0 + bolnika ni mogoče zbuditi oziroma ne more izvesti testiranja: ICANS stopnje 4.

TESTIRANJE	TOČKE
Orientiranost v času in prostoru: bolnik ve, katerega leta in meseca smo ter v katerem mestu in bolnišnici se nahaja	4 točke
Poimenovanje: bolnik imenuje 3 predmete (ko pokažete npr. uro, pisalo, gumb)	3 točke
Izvajanje naloge na ukaz: (npr. "pokažite 2 prsta" ali "zaprite oči in pokažite/iztegnite jezik")	1 točka
Pisanje: sposobnost pisanja običajnega stavka	1 točka

Tabela 3: Točkovnik za oceno ICANS.

Ukrepanje ob ICANS je prikazano v tabeli 4. Zdravljenje stopnje 1 in 2 poteka na navadnem oddelku, zdravljenje stopnje 3 ali višje pa na oddelku za intenzivno terapijo.

Stopnja ICANS	Toksičnost	Ukrepanje
Stopnja 1	Točkovalnik 7-9, bolnik je zaspan, spontano odpira oči	Posvet z nevrologom, CT ali MR glave, EEG, lumbalna punkcija po potrebi, karenca, hidracija iv., brez uporabe sedativov!
Stopnja 2	Točkovalnik 3-6, bolnik je somnolenten, zbudi se na zvočni dražljaj ali klic	Vsi ukrepi stopnje 1 + deksametazon 10 mg/6 h iv. ali Medrol 1 mg/kg iv./12 h
Stopnja 3	Točkovalnik 0-2, bolnik je somnolenten, zbudi se na bolečinski dražljaj ali fizični dražljaj; epileptični napad, ki traja manj kot 5 min, nekonvulzivni epileptični napad, ki mine po terapiji, lokaliziran edem možganov	Premestitev v enoto intenzivne terapije Ob encefalopatiji: deksametazon 10 mg/6 h iv. Pri epileptičnih napadih: lorazepam 0,5 mg iv. + po potrebi ponoviti po 5 min, levetiracetam 500 mg iv. + vzdrževalno /12 ur + deksametazon 20 mg/6 h iv. Pri možganskem edemu: antiedematozna terapija + Medrol 1 g/24 h iv.
Stopnja 4	Stupor ali koma, bolnik je neodziven ali reagira le na močen bolečinski dražljaj, epileptični status, hemipareza ali parapareza, difuzni edem možganov, edem papile, dekortikacijska ali decebracijska drža	Premestitev v enoto intenzivne terapije Intubacija, mehanska ventilacija + Medrol 1 g/24 h iv. in vsi ukrepi kot pri stopnji 3
Stopnja 5	Smrt	

Tabela 4: Ukrepanje ob ICANS.

Redki nevrološki zapleti

Eden izmed njih je tudi zapoznili parkinsonizem. Sindrom je opisan le po zdravljenju s celicami CAR-T, usmerjenimi proti BCMA. Usmerjenega zdravljenja sindroma zaradi redkosti ni, predvidena je le podporna terapija. V opisih posameznih kliničnih primerov so učinkovale kombinacije kortikosteroidov, intravenskih humanih imunoglobulinov (IVIG) in ciklofosfamida.

Pojavita se lahko tudi mielopatija in polinevropatija. Natančnejše transverzalni mielit, akutni diseminiran encefalomyelitis (ADEM), Guillain-Barréjev sindrom (GBS) in kranialne nevropatije. Zapleti naj bi bili odzivni na zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov z dodatkom IVIG ali brez.

Citopenije in hipogamaglobulinemija

Citopenije se pojavijo pri približno tretjini bolnikov zdravljenih s CAR-T. Zgodnje citopenije so posledica predvsem limfodeplecijske kemoterapije in predhodnih sistemskih zdravljenj. Vzrok poznih citopenij (ki nastanejo in trajajo več kot mesec po začetku zdravljenja) ni dobro pojasnjen. Povezujejo jih predvsem s hujšimi stopnjami CRS v zgodnji fazi zdravljenja, predhodnimi redi sistema zdravljenja in predhodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic. Zgodnje citopenije vključujejo anemijo, trombocitopenijo ter nevtropenijo, medtem ko gre pozneje ponavadi za trombocitopenijo ter nevtropenijo, anemija je prisotna redkeje. Podporno zdravljenje anemij in trombocitopenij temelji na nadomeščanju eritrocitov in trombocitov, za zdravljenje nevtropenije pa se uporabljajo granulocitni rastni dejavniki. Hipogamaglobulinemijo, ki se pojavi po zdravljenju s terapijo CAR-T, zdravimo z nadomeščanjem imunoglobulinov, če ima bolnik pogoste okužbe.

Literatura (Viri/Reference)

1. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*. 2016;127(26):3321-33230. doi: 10.1182/blood-2016-04-703751.
2. Wang JY, Wang L. Car-T cell therapy: Where are we now and where are we heading? *Blood sci*. 2023; 5(4):237-248.
3. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
4. Renner K, Rupnik E. Obvladovanje težke CRS in ICANS pri zdravljenju z novimi zdravili. Zbornik povzetkov oktober 2023. Urednika: Matevž Škerget, Boštjan Jovan. Ljubljana, 2023. COBISS.SI-ID 167471875.
5. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol*. 2022;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
6. Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, Bachy E, Balduzzi A, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood*. 2023; 142(10):865-877.
7. Santomaso BD, Gust J, Perna F. How I treat unique and difficult-to-manage cases of CAR T-cell therapy-associated neurotoxicity. *Blood*. 2023; 141(20): 2443-2450.
8. Kroger N. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>
9. Karschnia P, Miller KC, Yee AJ, Rejeski K, Johnson PC, Raje N, Frigault MJ, Dietrich J. Neurologic toxicities following adoptive immunotherapy with BCMA-directed CAR T cells. *Blood*. 2023 Oct 5;142(14):1243-1248. doi: 10.1182/blood.2023020571

TUMORSKA VAKCINA V KOMBINACIJI Z LIMFOCITI CAR-T ZA ZDRAVLJENJE GERMINALNO-CELIČNIH TUMORJEV, ODPORNIH PROTI PLATINI

Dr. Breda Škrbinc, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Onkofetalni protein claudin6 (CLDN6) je površinski celični protein, ki se v veliki meri nahaja na celičnih površinah v času razvoja zarodka, v zdravih zrelih tkivih pa te proteinske komponente medceličnih tesnih stikov ni več. CLDN6 se lahko ponovno pojavlja na celicah različnih tumorskih tkiv in kot tak predstavlja idealno tarčo za zdravljenje po metodi celic CAR-T. Raziskava faze 1/2 BNT211-01 pri različnih vrstah raka proučuje izvedljivost, toksičnost in učinkovitost zdravljenja celicami CAR-T, usmerjenimi proti CLDN6, v monoterapiji ali v kombinaciji s tumorsko RNA-vakcino (CARvac). Vmesne analize zlasti pri napredovalem recidivantnem GCT po že izčrpanem standardnem zdravljenju s pripravki platine nakazujejo zelo obetavne rezultate sistemskega zdravljenja s celicami CAR-T, usmerjenimi proti CLDN6.

Uvod

Limfociti CAR-T so vnesli pomembno novo dimenzijo v zdravljenje nekaterih recidivnih hematoloških malignomov, v zdravljenju solidnih tumorjev pa je bila doslej glavna prepreka za zdravljenje s celicami CAR-T nepoznavanje visoko specifičnih tarčnih antigenov, ki bi se nahajali na površini tumorskih celic, v normalnih tkivih pa ne. Dodatna ovira za učinkovito zdravljenje razširjenih solidnih rakov s celicami CAR-T je tudi šibka antigenska izpostavljenost rakavih celic v perifernih tkivih, torej šibka imunogenost tumorskih celic, ki so pred raznimi vrstami imunskega delovanja pogosto dobro zavarovane tudi z imunosupresivnim delovanjem mikrookolja, v katerem se rakave celice nahajajo.

CLDN6, ki sodi med primitivne proteine, ki tvorijo medcelične tesne stike, je onkofetalni protein, ki je bil spoznan kot potencialna idealna antigenska tarča celic CAR-T v zdravljenju solidnih rakov. Gre za protein, ki je v veliki meri izražen na celičnih površinah v času fetalnega razvoja

posameznika, izražanje gena CLDN6, ki kodira ta protein, pa po koncu prenatalne organogeneze praktično ugasne. V tkivih odraslih je gen CLDN6 povsem zavrt, ponovno pa se protein CLDN6 lahko pojavi na celičnih površinah nekaterih solidnih tumorjev. Visoko izraženost proteina CLDN6 so dokazali na celičnih površinah germinalno-celičnih tumorjev (GCT), epitelijskih ovarijskih karcinomov, endometrijskega karcinoma telesa maternice ter pri nekaterih drugih vrstah raka, vključno z nekaterimi redkimi raki.

Po intenzivnih predkliničnih raziskavah je bil razvit model celic CAR-T z bifaznimi visoko specifičnimi receptorji za protein CLDN6, za preseganje šibke imunogenosti tumorskih antigenov pa je bila kot spodbujevalec imunskega odziva dodatno razvita še tumorska vakcina. Gre za mRNA-vakcino, imenovano CARvac, ki kodira ustrezen antigen proteina CLDN6, ki ga celice CAR-T prepoznajo kot tarčo. Vloga vakcine CARvac je sistemska razporeditev tumorskega antigena in njegova široka predstavitev APC (antigen predstavitvenim celicam), kar ima za končno posledico dodatno pomnožitev celic CAR-T, usmerjenih zoper tumorske celice, nosilke proteina CLDN6. Predklinični modeli so potrdili, da CARvac omogoča intenzivirano in kontrolirano pomnožitev celic CAR-T, inducira nastanek spominskih T-limfocitov, ojača tarčno občutljivost in tako kljub morebitnim suboptimalnim odmerkom celic CAR-T omogoči dober nadzor tumorja.

Klinična raziskava faze 1/2 BNT211-01

Izsledki prvega dela klinične raziskave BNT211-01 faze 1/2 so bili objavljeni v jeseni l. 2023. Gre za prve objavljene rezultate izvedljivosti, varnosti in učinkovitosti zdravljenja s celicami CAR-T z dodatkom tumorske vakcine ali brez, ki so bili pridobljeni v klinični raziskavi pri bolnikih z različnimi vrstami solidnih tumorjev z recidivantno oz. na standardno zdravljenje neodzivno boleznijo.

V okviru prve faze raziskave je z zdravljenjem pričelo 22 bolnikov, ki so zadoščali vsem vključitvenim in izključitvenim kriterijem. Poleg klasičnih vključitvenih kriterijev je bil za sodelovanje v raziskavi BNT211-01 ključen kriterij CLDN6-pozitivna bolezen, kar je bilo definirano kot imunohistokemično (IH) potrjena prisotnost proteina CLDN6 na površini ≥ 50 % tumorskih celic s srednje (2+) ali močno (3+) izraženo IH-reakcijo. Delež bolnikov, ki so dosegli predefiniran prag IH-izraženosti CLDN6, je bil najvišji pri germinalno-celičnih tumorjih (90 % bolnikov) in pri epitelijskih ovarijskih karcinomih (29 % bolnic). Pomembna je bila tudi ugotovitev, da IH-izraženost CLDN6 ni bila odvisna od starosti tkivnega vzorca. Enako zanesljiva IH-reakcija je bila dosežena na starih

parafinskih vzorcih kot na novejših tkivnih odvzemih, ne glede na to, ali je bil vzorec pridobljen iz primarnega tumorja ali iz zasevkov. Med 22 bolniki, ki so pričeli z zdravljenjem, je imelo 13 bolnikov (59 %) germinalno-celični tumor, pri tem je šlo izključno za bolnike z neseminomskim tipom (NSGCT), ali pa za bolnike s kombiniranim seminomskim in neseminomskim germinalno-celičnim tumorjem. Vsi bolniki z germinalno-celičnim tumorjem so bili predhodno že intenzivno zdravljeni, vsi so predhodno prejeli tudi že zdravljenje z visokodozno kemoterapijo s podporo perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMČ). Srednji čas od prvega obiska do zdravljenja s prenosom celic CAR-T (angl. adoptive cell transfer, ACT) je znašal 5,9 tedna, v tem času je del pacientov, ki so bili na splošno v izrazito napredujelih fazah bolezni, prejemal t. i. premostitveno kemoterapijo, s katero so zavirali hitro napredovanje bolezni, ki bi bolnikom poslabšala psihofizično stanje do stopnje, ko ne bi bili več zmožni za sodelovanje v raziskavi.

Kot kaže tudi slika 1, je bila pri bolnikih po zaključenem presejanju napravljena citafeza in T-celice poslane v ustrezno laboratorijsko obdelavo, 5. do 3. dan pred predvideno ACT je bila pri večini bolnikov s kombinacijo ciklofosfamida in fludarabina izvedena limfocitna deplecija (razen pri 2 bolnikih, za katera je obstajala bojazen za podaljšano limfopenijo). Bolniki so nato 1. dan zdravljenja po protokolu prejeli infuzijo celic CAR-T (ACT) v odmerku 1×10^7 celic (angl. dose level 1, DL1), odmerek celic CAR-T je bil v naslednji stopnji zvišan na 1×10^8 celic (angl. dose level 2, DL2). Bolniki iz kohorte DL1/CARvac so 4. dan zdravljenja prejeli tudi 1. odmerek vakcine CARvac, s katero so nato nadaljevali po prespecificiranem protokolu. Bolniki iz kohorte DL2/CARvac pa so CARvac prejeli z zamikom, to je 23. dan zdravljenja ali kasneje. S tem zamikom so se raziskovalci želeli izogniti morebitnemu hitremu razvoju intenziviranega sindroma sproščanja citokinov. Bolniki v kohorti z DL1/CARvac so prejeli povprečno 3,5 odmerke CARvaca (1-6 odmerkov), bolniki iz kohorte DL2/CARvac pa povprečno 5 odmerkov (2-9 odmerkov)

Izsledki prve vmesne analize raziskave BNT2011-01

Prva analiza izvedljivosti, varnosti in učinkovitosti zdravljenja je bila narejena po srednji opazovalni dobi petih mesecev (interval 29–416 dni) in je pri bolnikih s pozitivno CLD6 boleznijo tudi po številnih linijah predhodnega zdravljenja potrdila izvedljivost zdravljenja s celicami CAR-T, usmerjenimi proti CLDN6, z dodatkom vakcine CARvac ali brez. Vsi bolniki so med zdravljenjem doživeli neželene učinke zdravljenja, v 85 % primerov je šlo za neželen učinek gradusa ≥ 3 . Poleg porasta telesne

temperature so bili najpogostejši neželeni učinki hematološki, kar do določene mere pripisujejo tudi limfocitni depleciji. Pogosto so bili zabeleženi porasti serumskih vrednosti lipaze in transaminaz, vendar praviloma brez klinične korelacije. Večinoma so ta laboratorijska odstopanja opazovali pri bolnikih, ki so utrpeli sindrom sproščanja citokinov. Sindrom so zabeležili pri 46 % bolnikov, 80 % teh bolnikov je bilo iz kohort DL2. Sindrom sproščanja citokinov se je tipično pojavil 4. do 10. dan po ACT, večina je šlo za gradus 1–2, ki ga je bilo moč uspešno zamejiti z antipiretiki, v posameznih primerih je bil potreben tudi zaviralec receptorja za IL-6 tocilizumab. Največji tolerančni odmerek CAR-T (dose level toxicity, DLT) je bil dosežen pri 2 bolnikih iz kohort DL2, v enem primeru je šlo za monoterapijo CAR-T, v drugem pa za kombinacijo s CARvac. Pri prvem pacientu bila ugotovljena hemofagocitna limfohistiocitoza gradusa 4, pojavila pa se je pri bolniku, pri katerem je bila ugotovljena največja pomnožitev CAR-T celic ($5,8 \times 10^9$ celic). Pri tem bolniku je bil 5. dan po ADC ugotovljen sindrom sproščanja citokinov gradusa 2, ki je bil nadalje učinkovito zamejen s tocilizumabom, 23. dan pa je prišlo do pojava hemofagocitne limfohistiocitoze, ki se je klinično izražala z visoko vrednostjo transferina in aplazijo kostnega mozga. Hemofagocitna limfohistiocitoza je bila učinkovito in brez trajnih posledic zamejena z visokimi odmerki kortikosteroidov, aplikacija CARvac je bila zamaknjena do 51. dneva. Razen ene epizode podaljšane pancitopenije gradusa 4, ki je bila razrešena s podporo avtolognih perifernih krvotvornih matičnih celic, drugih dogodkov DLT ni bilo. Glede na to je bilo sklenjeno, da z raziskavo največji tolerančni odmerek ni bil dosežen, nadaljnje višanje odmerka celic CAR-T je bilo predvideno po tehnoloških dopolnitvah proizvodnje celic CAR-T.

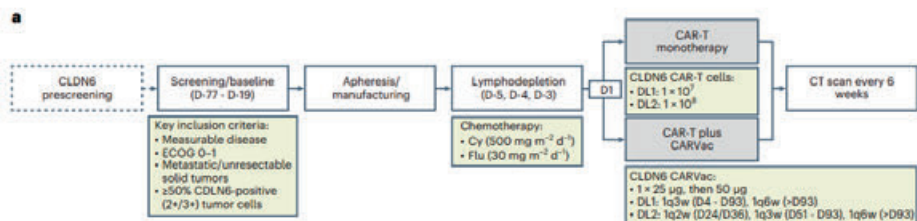
Izsledki učinkovitosti zdravljenja v klinični raziskavi BNT211-01 v kohorti bolnikov z germinalno-celičnim tumorjem

Skoraj 60 % bolnikov (13/22), ki so sodelovali v raziskavi BNT211-01, je imelo napredovali, recidivni germinalno-celični tumor. Pri teh bolnikih je bil ob primarni analizi v celoti dosežen 38-% objektivni delež odziva na zdravljenje (angl. objective response rate, ORR). Kasnejše analize so pri bolnikih iz kohort DL2 z limfocitno deplecijo pokazale celo 57-% objektivni odziv ter 85-% stopnjo nadzora bolezni (angl. disease control rate, DCR). Od sedmih pacientov, ki so se ugodno odzvali na zdravljenje, je pri enem pacientu prišlo do popolnega odgovora na zdravljenje (angl. complete response, CR), v treh primerih do delnega odgovora (angl. partial response, PR), pri dodatnih dveh bolnikih pa je bila dosežena

dolgotrajna stabilizacija bolezni (angl. stable disease, SD), preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival, PFS) je bilo po 6 mesecih od ACT 42 %, pri nekaterih bolnikih so v krvi beležili dolgotrajno prisotnost celic CAR-T, tudi preko 6 mesecev (> 200 dni).

Zaključek

Primordialni protein celičnih tesnih stikov CLDN6 sodi med onkofetalne proteine, ki so izraženi na celičnih površinah v času razvoja zarodka, v diferenciranih zdravih tkivih odraslih oseb pa tega proteina ni več. V patoloških razmerah CLDN6 zasledimo na površini tumorskih celic nekaterih vrst solidnih rakov, intenzivno pa je protein CLDN6 izražen na celičnih površinah germinalno-celičnega tumorja, kar predstavlja zlasti v zdravljenju recidivantnega germinalno-celičnega tumorja zelo obetavno tarčo za učinkovito zdravljenje z metodo CAR-T. Klinična raziskava faze 1/2 BNT211-01, ki v prvi fazi proučuje izvedljivost, toksičnost in učinkovitost različnih odmerkov celic CAR-T, usmerjenih proti CLDN6, pri različnih vrstah raka, hkrati proučuje tudi spodbujevalni učinek dodatka tumorske RNA-vakcine (CARvac) na končni rezultat adoptivnega zdravljenja s celicami CAR-T. Prve analize raziskave BNT211-01 zlasti pri recidivantnih germinalno-celičnih tumorjih kažejo zelo ugodne klinične učinke ob sicer sprejemljivem in dobro obvladljivem toksičnem profilu zdravljenja.



Slika 1: Protokol raziskave BNT211-01

Povzeto po Mackensen A et al (Nature Medicine 2023)

Literatura

1. Skowron MA, Kotthof1 M, Bremmer F, Ruhnkeet K al. Targeting CLDN6 in germ cell tumors by an antibody-drug-conjugate and studying therapy resistance of yolk-sac tumors to identify and screen specific therapeutic options *Molecular Medicine* (2023) 29:40
2. Rivière I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors: A Cell and Gene Therapy Perspective *Molecular Therapy* Vol. 25 No 5 May 2017
3. Mackensen A, John B.A.G. Haanen JBAG, Koenecke C, Alsdorf W et al. 6 CLDN6-specific CAR-T cells plus amplifying RNA vaccine in relapsed or refractory solid tumors: the phase 1 BNT211-01 trial. *Nature Medicine*(Vol 29) November 2023: 2844–2853.2.
4. Mackensen A. LBA38 - BNT211-01: A phase I trial to evaluate safety and efficacy of CLDN6 CAR T cells and CLDN6-encoding mRNA vaccine-mediated in vivo expansion in patients with CLDN6-positive advanced solid tumours. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089

CEPIVA PROTI RAKU DOJK: IZZIVI IN PREBOJI TER ZASNOVA SLOVENSKE RAZISKAVE

Dr. Simona Borštnar, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Imunoterapija je pri raku dojk stopila pod soj žarometov po odkritju napovedne vrednosti limfocitov, ki infiltrirajo tumor, in dokazane učinkovitosti zaviralcev imunskih nadzornih točk. Tumorska cepiva so obetavno področje imunoterapije raka dojk. Delujejo tako, da spodbudijo imunski sistem bolnika k prepoznavanju in uničenju rakavih celic. Pri raku dojk so v kliničnih raziskavah v uporabi: peptidna cepiva, cepiva na osnovi beljakovin, cepiva na osnovi ogljikovih hidratov, cepiva na osnovi nukleinskih kislin, cepiva iz tumorskih celic, cepiva na osnovi dendritičnih celic in dendritične celice, zlite s tumorjem. Cepiva proti raku so v skoraj vseh kliničnih raziskavah pokazala obetavne rezultate glede varnosti, vendar pa ne pomembnega izboljšanja izhodov bolezni. K temu je lahko prispevalo več dejavnikov: heterogenost preiskovane populacije bolnikov glede na obseg bolezni in glede na podtip, preskušanje predvsem pri bolnikih z močno napredovalo boleznijo in majhno število vključenih bolnikov.

V pripravi je slovenska raziskavi faze II, v katero bomo vključili bolnike s trojno negativnim rakom dojk stadijev II in III, pri katerih po standardni neoadjuvantni kemo-imunoterapiji ne bomo dosegli popolnega odgovora. Iz ostanka tumorja bomo odvzeli avtologne tumorske celice, ki bodo obsevane in z elektrofuzijo združene z dendritičnimi celicami. Tako bo pridobljeno cepivo – imunohibridom, s katerim bodo cepljene bolnice po zaključeni dopolnilni kemoterapiji, vzporedno s standardnim dopolnilnim zdravljenjem z zaviralcem imunskih nadzornih točk.

Ključne besede: rak dojk, imunoterapija, protitumorska cepiva, imunohibridom, klinična raziskava

Uvod

Rak dojke dolgo ni veljal za imunogen rak. V zadnjih letih pa so številne raziskave pokazale, da so limfociti, ki infiltrirajo tumor (TIL), povezani z dolgoročno prognozo in tudi odzivom na zdravljenje pri bolnikih z rakom dojke. Skupaj s kliničnimi uspehi zaviralcev imunskih nadzornih točk pri trojno negativnem raku dojke je vzniknilo tudi intenzivno zanimanje za druge oblike imunoterapije raka dojke.

Strategije zdravljenja, ki temeljijo na imunskem sistemu, lahko razdelimo na pasivno in aktivno imunoterapijo. Ciljanje proti različnim tarčam z monoklonskimi protitelesi spada v prvo kategorijo. Aktivna imunoterapija pa se nanaša predvsem na cepiva proti raku. Cepivo proti raku naj bi izzvalo ali okrepilo protitumorsko delovanje z aktiviranjem avtolognih imunskih celic pri bolniku, da povzročijo terapevtski učinek.

Čeprav so bila prav cepiva prva oblika spodbujanja imunskega sistema, je njihova uporaba kot imunoterapije raka do danes ostala omejena. Profilaktična cepiva, ki ščitijo pred okužbo s humanim papiloma virusom (HPV) in virusom hepatitisa B (HBV), veljajo za cepiva proti raku, ki preprečujejo maligne bolezni, povezane s HPV in HBV. Ta cepiva se razlikujejo od terapevtskih protitumorskih cepiv, ki aktivno ciljajo na tumorske celice s terapevtskim namenom.

Kako deluje imunski sistem

Imunski sistem ima različne vloge v različnih fazah razvoja in napredovanja raka dojke. Interakcijo med tumorjem in imunskim sistem imenujemo imunsko urejanje, ki se na splošno razvija skozi tri faze: izločanje, ravnotežje in pobeg. Med fazo izločanja tumorske celice aktivirajo prirojeno imunost, vključno z zorenjem makrofagov, naravnih celic ubijalk (angl. natural killer cells, NK) in dendritičnih celic (angl. dendritic cell, DC). Te celice pomagajo pripraviti T-celice, specifične za tumor. Prek tega mehanizma je možno izkoreninjenje zgodnjih transformiranih tumorskih celic. Faza ravnotežja se začne, če kateri koli subklon tumorja preživi selekcijski pritisk gostiteljeve imunosti. Napredovanje tumorja je v tej fazi strogo omejeno ali celo začasno ustavljeno zaradi občutljivega ravnovesja med rastjo tumorja in obrambnim učinkom imunskega sistema. Prej ko slej pa se podkloni lahko izognejo imunskemu prepoznavanju in uničenju prek več mehanizmov, kot sta zmanjšanje regulacije antigen predstavitvenih molekul in povečanje izraženosti receptorjev imunskih nadzornih točk. Tumorske celice končno uspejo ubežati imunološkemu pritisku in vstopijo v zadnjo fazo imunskega urejanja – pobeg, ko imunski sistem ne more omejiti njihovega napredovanja. Imunska terapija z uporabo

zaviralcev imunskih nadzornih točk, ki z vezavo na molekule proteina 4 citotoksičnih limfocitov T (CTLA-4, molekule programirane smrti 1 (PD-1), izražene na aktiviranih limfocitih T, ter ligande molekul programirane smrti 1 (PD-L1), prisotne na tumorskih celicah, uspešno zavre negativno signaliziranje v pridobljenih celičnih imunskih odzivih, je revolucionirala pristope k zdravljenju raka. To potrjuje tudi podelitev Nobelove nagrade za fiziologijo ali medicino v letu 2018. Danes je ta terapija pomemben sestavni del terapevtskih shem pri različnih malignih boleznih, vključno s trojno negativnim rakom dojk (TNRD). Druga imunoterapevtska strategija je uporaba protitumorskih cepiv.

Zakaj uporabiti cepiva

Tumorska cepiva delujejo tako, da vzpodbudijo imunski sistem bolnika k prepoznavanju in uničenju rakavih celic. Namen njihove uporabe je, da avtologni imunski sistem prepozna ciljni antigen, kar nato povzroči terapevtski učinek. Pri raku dojk poznamo: peptidna cepiva, cepiva na osnovi beljakovin, cepiva na osnovi ogljikovih hidratov, cepiva na osnovi nukleinskih kislin, cepiva iz tumorskih celic, cepiva na osnovi dendritičnih celic in cepiva iz zlitih tumorskih in dendritičnih celic.

Peptidna cepiva

Cepiva proti raku na osnovi peptidov so običajno sestavljena iz 20–30 aminokislin, ki vsebujejo specifične epitope antigenov, za katere je znano, da so zelo imunogeni in izzovejo želeni imunski odziv. Peptidno cepivo, ki vsebuje peptidne epitope poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (PHK) razreda I za aktiviranje imunskega odziva proti specifičnemu tumorskemu antigenu, je ena najpogostejših strategij cepljenja proti raku dojk. Antigen predstavitvene celice (APC) obdelajo vbrizgani peptid in ga predstavijo primarnim imunskim efektorskim celicam, ki bodo nato poiskale in uničile rakave celice, ki izražajo skupni antigen. V primerjavi z drugimi oblikami cepiv so kratki aminokislinski peptidi preprosti in poceni za izdelavo ter razmeroma stabilni pri transportu, kar omogoča obsežno proizvodnjo in transport. Vendar je posamezen peptid običajno omejen na določene podtippe humanega levkocitnega antigena (HLA), zato bolnikov, ki ne izražajo običajnih tipov humanega levkocitnega antigena, ni mogoče zdraviti s cepivom .

Cepivo na osnovi beljakovin

Cepivo na osnovi beljakovin je razvito s celotnim ali skrajšanim odsekom proteina tumorskega antigena, katerega aminokislinsko zaporedje je veliko daljše od peptidov. Omogoča prevzem, obdelavo in predstavitev več peptidnim epitopom poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda I in II in ni omejen na humani levkocitni antigen. Toda postopek predstavitve je lahko manj učinkovit, odziv na to vrsto cepiva pa je težko izmeriti.

Cepivo z ogljikohidratnim antigenom

Ogljikohidratne antigene, ki jih nenormalno izražajo tumorske celice, lahko razpoznajo tudi imunske celice. Zato je ogljikohidratni antigen idealen kandidat za vključitev v cepivo proti raku. Na primer, Sialy-Tn (STn), disaharidni ogljikov hidrat, povezan z MUC-1, je edinstveno izražen na celični površini različnih rakavih celic, vključno z rakom dojke.

Cepivo iz tumorskih celic

Je eden najzgodnejših pristopov cepljenja proti raku z uporabo celih tumorskih celic ali produktov lize tumorskih celic za spodbujanje imunskega odziva. Temelji na skupini neznanih antigenov, pridobljenih iz avtolognih ali alogenskih tumorskih celic, zato se sproži polivalentni imunski odziv. Pomanjkljivost cepiva proti tumorskim celicam je v tem, da ta cepiva vsebujejo endogene celične antigene in lahko povzročijo avtoimunsko reakcijo.

Cepivo na osnovi nukleinskih kislin

Cepivo proti raku dojke na osnovi dezoksiribonukleinske kisline (DNK) uporablja zaporedje DNK, ki kodira tumorske antigene, ki se običajno dostavijo v obliki plazmidov. Namesto tradicionalnih pristopov, ki uporabljajo oslABLJENE ali inaktivirane dele virusov, DNK-cepiva vsebujejo genetsko informacijo za proizvodnjo specifičnih antigenov, ki jih prepozna imunski sistem kot tuje in sproži imunski odziv, s čimer telo razvije imunost proti specifičnemu virusu ali raku.

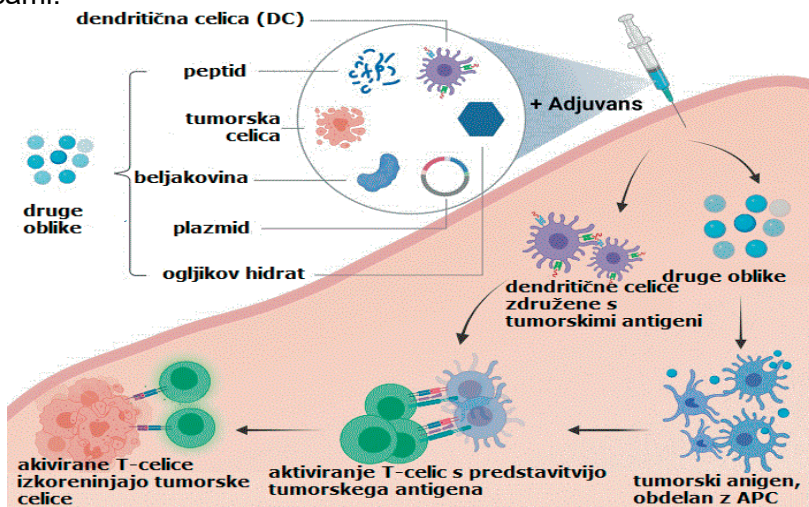
Prednosti DNK-cepiv vključujejo enostavnost izdelave in proizvodnje ter stabilnost, kar omogoča enostavno shranjevanje in transport. Poleg tega DNK-cepiva običajno sprožijo močan celični imunski odziv, ki lahko zagotovi dolgotrajno zaščito.

Cepiva na osnovi dendritičnih celic

Dendritične celice so heterogena populacija antigen predstavitvenih celic, ki učinkovito prevzemajo antigene, jih predelajo in predstavijo celicam T, pozitivnim na CD4 in CD 8, po migraciji v bezgavke. Dendritične celice lahko stimulirajo tudi celice ubijalke in celice B. Cepiva na osnovi dendritičnih celic običajno uporabljajo *ex vivo* generacijo dendritičnih celic, naloženih s tumorskimi antigeni ali transfektiranih za izražanje tumorskih antigenov. Proizvodnja cepiv na osnovi dendritičnih celic je lahko tehnično zahtevna zaradi individualiziranega postopka *ex vivo* za zorenje dendritičnih celic.

Cepivo z zlitjem dendritičnih celic s tumorskimi celicami

Eno od prizadevanj za izboljšanje strategije cepljenja, ki temelji na dendritičnih celicah, je zlitje dendritičnih celic s tumorskimi celicami. Hibride dendritičnih celic in tumorskih celic je mogoče ustvariti z izpostavitvijo dendritičnih celic in tumorskih celic določenim snovem (npr. politelen glikolu) ali si tehniko elektrofuzije. V primerjavi z dendritičnimi celicami, impulziranimi s posameznimi antigeni, lahko fuzija dendritičnih in tumorskih celic predstavi celoten repertoar tumorskih antigenov iz starševske tumorske celice, da aktivira obe poti pglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa razreda I in II. Proizvodnja tovrstnega cepiva je še težja od proizvodnje cepiv z dendritičnimi celicami.



Slika 1. Različne vrste cepiv proti raku dojke in njihovi mehanizmi. APC= antigen predstavitvena celica (povzeto po Zhu SY, et al. Frontiers in Oncology 2022).

Adjuvansi

Adjuvansi so snovi, ki povečajo imunogenost antigena in izzovejo imunski odziv, če so cepljeni z antigeni. Mehanizmi večine adjuvansov vključujejo upočasnitev sproščanja antigenov, spodbujanje privzema antigena in predstavitve APC ter spodbujanje proliferacije dendritičnih celic in makrofagov. Kot adjuvansi se lahko uporabijo citokini, mikrobi in mikrobní derivati, mineralne soli, oljne emulzije ali surfaktanti, virusni vektorji in drugi.

Klinične raziskave s cepivi

Peptidno cepivo E75, pridobljeno iz antigena HER2, je najpogostejše raziskana strategija cepljenja proti HER2 za zdravljenje bolnic z rakom dojk. Raziskovali so ga v več fazah I/II kliničnih raziskav in je prešlo v randomizirano multicentrično klinično raziskavo faze III, kjer pa ni pokazalo klinične uspešnosti. Raziskava je bila predčasno zaključena. Trojno negativni rak dojk je mutacijsko bolj obremenjen kot drugi podtipi raka dojk, zato pri njem modulacija protitumorskih imunskih odzivov s cepivi predstavlja še bolj privlačno terapevtsko strategijo. Samo pri trojno negativnem raku dojk je bilo do sedaj preskušanih skupno 32 različnih cepiv, pri čemer je tudi pri tem podtipu večina pripadala tipu cepiva na osnovi peptidov. Trenutno obstaja le nekaj objavljenih rezultatov raziskav, v okviru katerih so uporabljali zahtevnejša cepiva na osnovi dendritičnih celic na področju trojno negativnega raka dojk. Zhang in sod. so poročali o močnih T-celičnih imunskih odzivih *in vitro* na stimulacijo s hibridomi, izdelanimi z elektrofuzijo med celično linijo trojno negativnega raka dojk in zreli dendritičnimi celicami, diferenciranimi iz monocitov. Tang in sod. so razvili celično cepivo Runx2-DC tako, da so v dendritične celice, pripravljene iz monocitov, s transfekcijo vstavili lentivirusni vektor Runx2. V pogojih *in vitro* so s tem cepivom uspešno inducirali specifične citotoksične odzive limfocitov T CD8⁺ zoper tarčne celice omenjene humane celične linije (MDA-MB-231), ki izraža molekule Runx2. V okviru klinične raziskave pri trojno negativnem raku dojk in ER+/HER2-negativnem raku dojk so O'Shaughnessy in sod. med predoperativno kemoterapijo uspešno uporabili avtologne dendritične celice, pripravljene iz monocitov in opremljene z antigenom ciklin B1/WT-1/CEF, in sicer intratumorsko ter subkutano, z namenom, da bi spodbudili protitumorsko T-celično imunost.

Cepiva proti raku so v skoraj vseh kliničnih raziskavah pokazala obetavne rezultate glede varnosti, vendar pa ne pomembnega izboljšanja izhodov bolezni. K temu je lahko prispevalo več dejavnikov: heterogenost populacije glede na obseg bolezni in podtip, preskušanje

predvsem pri bolnikih z močno napredovalo razsejano boleznijo in majhno število vključenih bolnikov. Rezultatov randomiziranih, večcentričnih raziskav pri trojno negativnem raku dojk zaenkrat ni, so pa načrtovane. Nobeno cepivo pri raku dojk še ni registrirano.

Pomembno izhodišče pri načrtovanju bodočih raziskav s cepivi pri raku dojk na splošno je, da so te najučinkovitejše v razmeroma "zdravem", a ne izčrpanem tumorskem imunskem mikrokolju.

Zasnova slovenske klinične raziskave

V slovenski raziskavi bomo uporabili cepivo z avtolognimi imunohibridomskimi celicami (aHyC), ki bo pripravljeno z elektrofuzijo dendritičnih celic, pridobljenih iz avtolognih monocitov in avtolognih obsevanih tumorskih celic, torej z najzahtevnejšo in najbolj obetavno tehnologijo.

Raziskava je zasnovana kot klinično preskušanje faze II. Vključili bomo bolnice s trojno negativnim rakom dojk stadijev II do III, pri katerih s standardno neoadjuvantno imuno- kemoterapijo ne bomo dosegli popolnega odgovora. Po pisni privolitvi po poučitvi za sodelovanje v klinični raziskavi bomo bolnicam po operaciji odvzeli del rezidualnega tumorja za pripravo aHyC ter vzorce krvi. Bolniki, pri katerih bo po operaciji na razpolago dovolj tumorskega tkiva za pripravo aHyC, bodo randomizirani v dve skupini, v razmerju 1:1, in sicer: na eksperimentalno skupino, kjer bodo prejele standardno postneoadjuvantno terapijo in obsevanje ter prejem cepiva aHYC, in na kontrolno skupino, kjer bodo prejele standardno terapijo in obsevanje ter placebo.

Primarni cilji raziskave so: funkcijsko vrednotenje specifične proti tumorske citotoksične aktivnosti efektorskih citotoksičnih limfocitov T CD8+ (CLT) *in vitro*, pred (izhodišče) in po eksperimentalnem zdravljenju z aHyC, kvantitativno vrednotenje populacij in subpopulacij imunskih celic, in sicer: naravnih celic ubijalk (celice NK), limfocitov T CD8+ in CD4+, limfocitov B in celic NKT v vzorcih periferne krvi bolnikov, odvzetih pred (izhodišče), med in po uporabi cepiv aHyC. Sekundarna cilja pa sta: določitev varnosti in izvedljivosti imunske terapije s cepivom aHyC po standardnem zdravljenju trojno negativnega raka dojk ter klinični izidi (preživetje brez bolezni in celotno preživetje).

Zaključek

Kljub obetavnim rezultatom je treba poudariti, da so tumorska cepiva še vedno v fazi raziskav in razvoja, zato ni zagotovila, da bodo učinkovita pri vseh bolnikih z rakom dojk. Vendar pa njihov potencial za izboljšanje preživetja in zmanjšanje tveganja za ponovitve bolezni predstavlja pomemben korak naprej. Z nadaljnjim razvojem in kliničnimi preskušnji lahko tumorska cepiva postanejo ključno orožje v boju proti raku dojk v prihodnosti.

Literatura

1. Hosseini M, Seyedpour S, Khodaei B, Loghman AH, Seyedpour N, Yazdi MH, Rezaei N. Cancer Vaccines for Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. *Vaccines* (Basel). 2023 Jan 9;11(1):146.
2. Zhu SY, Yu KD. Breast Cancer Vaccines: Disappointing or Promising? *Front Immunol*. 2022 Jan 28;13:828386.
3. Kreidieh FY, Tawbi HA, Alexaki A, Borghaei H, Kandalaft LE. Novel Immunotherapeutics: Perspectives on Checkpoints, Bispecifics, and Vaccines in Development. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023 Jun;43:e391278.
4. Chamani R, Ranji P, Hadji M, Nahvijou A, Esmati E, Alizadeh AM. Application of E75 peptide vaccine in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pharmacology* 2018; 831:87-93.
5. Al-Hawary SIS, Saleh EAM, Mamajanov NA, S Gilmanova N, Alsaab HO, Alghamdi A, Ansari SA, Alawady AHR, Alsaalamy AH, Ibrahim AJ. Breast cancer vaccines; A comprehensive and updated review. *Pathol Res Pract*. 2023 Sep;249:154735.
6. O'Shaughnessy J, Roberts LK, Smith JL, et al. Safety and clinical efficacy of a dendritic cell (DC) vaccine in locally advanced, triple-negative breast cancer patients (TNBC) patients. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15_Suppl):1086.
7. Zhang P, Yi S, Li X, et al. Preparation of triple-negative breast cancer vaccine through electrofusion with day-3 dendritic cells. *PLoS One* 2014; 9:7.
8. Tang M, Liu Y, Zhang Q-C, et al. Antitumor efficacy of the Runx2-dendritic cell vaccine in triple-negative breast cancer in vitro. *Oncol Lett* 2018; 16:2813-2822
9. Haque Chowdhury H, Hawlina S, Gabrijel M, et al. Survival of castration-resistant prostate cancer patients treated with dendritic-tumor cell hybridomas is negatively correlated with changes in peripheral blood CD56 (bright) CD16(-) natural killer cells. *Clinical and translational medicine* 2021; 11(8): e505.

PROTITUMORSKE VAKCINE ZA ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE – KJE SMO OSTALI?

Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Rak prostate je eden glavnih vzrokov smrti pri moških. Do danes je bilo pri napredovalem raku prostate v kliničnih raziskavah preskušanih pet različnih pristopov s protitumorskimi vakcinami. Čeprav so preskušane vakcine v raziskavah bile dobro prenosljive in zmožne vsaj do neke mere izzvati imunski odziv proti raku prostate, njihova klinična učinkovitost žal ni bila dokazana in zato njihova uporaba v vsakodnevni klinični praksi ni upravičena. Trenutno je edina odobrena vakcina za zdravljenje napredovelega raka prostate avtologna vakcina sipuleucel-T, ki jo je odobril Ameriški urad za prehrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA). V prihodnje več obeta uporaba vakcin v kombinaciji z drugimi imunomodulatorji.

Ključne besede: vakcina, rak prostate, odporen proti kastraciji, sipuleucel-T

Uvod

Za radikalno zdravljenje lokaliziranega in lokalno napredovelega raka prostate sta na voljo kirurško zdravljenje in/ali radioterapija, vendar se pri približno eni tretjini tako zdravljenih bolnikov bolezen ponovi. Približno ena tretjina bolnikov, pri katerih se rak prostate ponovi, zaradi raka prostate tudi umre. Redko je rak prostate razsejan že ob odkritju bolezni. Odtegnitev androgenov (t. i. kastracijsko zdravljenje) je že več kot 60 let temelj sistemskega zdravljenja napredovelega raka prostate. Pri nekaterih bolnikih razsejan rak prostate kljub kastraciji nezadržno napreduje v rak prostate, ki je odporen proti kastraciji (angl. metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC), ki običajno vodi v smrt. V zdravljenju mCRPC so danes na voljo antiandrogeni 2. generacije, kemoterapija s taksanskimi citostatiki, nekatera tarčna zdravila (npr. zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze, PARP) in teranostično zdravljenje.

Na splošno velja, da s pomočjo protitumorskih vakcin poskušamo ustrezno aktivirati imunski odziv bolnika, ki je posledično zmožen prepoznati in uničiti rakave celice. To lahko dosežemo z aplikacijo: (i) inaktiviranih, včasih tudi nekoliko spremenjenih rakavih celic, (ii) določenih celičnih komponent (npr. celih beljakovin ali peptidov, za rak specifičnih ogljikovih hidratov), ki so zmožni aktivirati imunski odziv proti specifičnim tumorskim antigenom, in z aplikacijo (iii) genskih cepiv, kot so virusna, bakterijska, DNA ali RNA cepiva, ki kodirajo s tumorjem povezane antigenske tarče. Rak prostate je za razvoj protitumorskih vakcin zanimiv predvsem iz dveh razlogov. Ker prostata ni življenjsko pomemben organ, so vaccine lahko usmerjene tudi proti antigenom, ki so prisotni v normalnem prostatičnem tkivu. Poleg tega imajo bolniki z napredovalim rakom prostate običajno daljši naravni potek bolezni, kar pomeni, da se tudi počasnejše učinkovanje vakcin lahko izrazi v klinično pomembnih koristih tovrstnega zdravljenja.

V tem preglednem članku razpravljam o vakcinah, ki so pri napredovalem raku prostate bile preskušane v kliničnih raziskavah faze III, ter o drugih vakcinah in kombiniranih pristopih, ki so že bili preskušani ali se trenutno preskušajo.

Celocelične protitumorske vaccine

Pri zgodnjih protimikrobnih vakcinah je celoten patogen bil inaktiviran in nato ponovno apliciran v gostitelja z namenom ustvarjanja zaščitne imunosti proti enemu ali več različnim patogenim antigenom. Tovrsten pristop s celocelično vakcino bi v zdravljenju raka lahko imel prednosti, saj se ciljni antigeni, specifični za tumor, med različnimi bolniki lahko razlikujejo. Imunogenost celoceličnih tumorskih vakcin je možno povečati na različne načine, vključno s transfekcijo tumorskih celic z geni, ki kodirajo različne citokine. Ta pristop je bil preskušen na Dunningovem modelu raka prostate pri podganah, pri katerem je ortotopna injekcija singenske celične linije raka prostate MatLyLu povzročila razrast anaplastičnih, od androgena neodvisnih tumorjev, ki so spontano metastazirali. Medtem ko imunizacija podgan z obsevanimi celicami MatLyLu ni ustvarila nobene zaščite pred poznejšim injiciranjem živih tumorskih celic, je predhodna transfekcija obsevanih celic MatLyLu z geni za izražanje interleukina (IL)-2 ali faktorja za stimulacijo granulocitno-makrofagne kolonije (GM-CSF) bila bolj učinkovita. Ta pristop, splošno znan kot GVAX, je bil nato preskušan pri bolnikih z rakom prostate. Uporabljene so bile alogenske celične linije raka prostate, na katerih je bila opravljena transfekcija gena za izražanje GM-CSF. Ta pristop je bil preskušan v petih kliničnih raziskavah faze I/II, ki

so vključevale tudi bolnike z mCRPC. V teh raziskavah so raziskovalci opažali upočasnitev nadaljnje rasti ali stabilizacijo serumske vrednosti PSA. Na podlagi opažanj, ki so kazala, da bi vakcina GVAX lahko upočasnila napredovanje raka prostate, sta bili izvedeni dve randomizirani preskušnji faze III za oceno učinkovitosti vakcine GVAX pri bolnikih z mCRPC. V teh dveh kliničnih raziskavah sta vakcina GVAX v monoterapiji (VITAL-1) oziroma kombinacija vakcine GVAX in docetaksela (VITAL-2) bili primerjani z docetakselom. Medtem ko vmesna analiza raziskave VITAL-1 ni pokazala možnosti izboljšanja celotnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih z GVAX, je vmesna analiza raziskave VITAL-2 pokazala celo večjo smrtnost pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombiniranim zdravljenjem. Posledično sta obe raziskavi bili predčasno zaključeni in klinični razvoj vakcine GVAX pri raku prostate ustavljen.

Druga oblika celoceličnega cepiva so avtologne dendritične celice (DC), ki so gojene *ex vivo* z RNA iz avtolognih tumorskih celic ali z alogeniimi celičnimi linijami raka prostate. Na primer, vakcina DCVAC/PCa se sestoji iz avtolognih DC, ki so gojene *ex vivo* skupaj s celicami raka prostate poli(I:C) in LNCaP in nato bolniku aplicirane podkožno. V klinični raziskavi faze III VIABLE, v katero so bili vključeni bolniki z mCRPC, kombinacija DCVAC/PCa in docetaksela v primerjavi s placebom ni izboljšala celotnega preživetja in ostalih klinično pomembnih izidov.

Za tumorski antigen specifične vakcine

Pri razvoju cepiv proti virusu hepatitisa B (HBV) se je uporaba cepiv, osredotočenih na specifičen antigen, izkazala za bolj učinkovito kot uporaba celotnega virusa. Podobno bi tudi protitumorske vakcine pri raku prostate, ki so usmerjene proti specifičnim antigenom, lahko bile bolj učinkovite kot celocelične tumorske vakcine. V primeru rekombinantnih proteinskih vakcin (na primer cepiva, usmerjenega proti površinskemu antigenu HBV) so dokazali, da je mogoče imunogenost vakcine povečati z uporabo citokinskega adjuvansa, kot je na primer GM-CSF.

Znanih je več peptidnih epitopov, ki izhajajo iz več proteinov, specifičnih za prostato, vključno z antigenom, specifičnim za prostato (PSA), prostatično kislno fosfatazo (angl. prostatic acid phosphatase, PAP) in za prostato specifičnim membranskim antigenom (PSMA). Zgodnja klinična preskušanja so pokazala, da so tovrstne vakcine varne in da z adjuvansi ali brez njih lahko izzovejo imunski odziv proti raku prostate. Razvili so personalizirana peptidna cepiva, v katerih je 14 peptidov povezanih z rakom prostate. Vsak peptid je bil izbran na podlagi bolnikove obstoječe

imunosti na specifične peptide pred cepljenjem bolnikov z mCRPC. Tovrstno zdravljenje v klinični raziskavi faze III v primerjavi s placebom ni izboljšalo celotnega preživetja pri bolnikih z mCRPC, ki so predhodno že prejeli kemoterapijo z docetakselom.

Vemo, da imajo dendritične celice (DC) sposobnost predelati eksogene antigene in tako aktivirati T-celični imunski odziv. Sipuleucel-T so avtologne periferne krvne celice, pridobljene z levkaferozo, obogatene s populacije monocitov in gojene *ex vivo* s proteinskim konjugatom humane PAP in GM-CSF in potem infundirane nazaj bolnikom. V zgodnjih kliničnih preskušanjih so vsi sodelujoči bolniki z mCRPC razvili T-celični odziv na fuzijski protein PAP-GM-CSF. Pri 19 % bolnikov se je vrednost serumskega PSA znižala za vsaj 25 %. V klinični raziskavi IMPACT faze III je pri asimptomatskih bolnikih z mCRPC sipuleucel-T v primerjavi s placebom izboljšal celotno preživetje (25,9 vs. 21,4 mes.; HR 1,43; $P = 0,01$). V tej raziskavi med primerjanima skupinama niso dokazali razlik v drugih izidih. Neželeni učinki sipuleucela-T so mrzlica, zvišana telesna temperatura, glavobol, mialgije in gripi podobni simptomi. Ameriški FDA je sipuleucel-T za zdravljenje bolnikov z zgodnjim mCRPC odobril, Evropska agencija za zdravila (EMA) pa ne. Ker je glavna naloga imunskega sistema prepoznavanje mikrobnih okužb in odziv nanje, bi za pripravo protitumorskih vakcin bilo smiselno uporabiti virusne in bakterijske vektorje. Verjetno je najbolje raziskan pristop z uporabo vektorjev vakcinije in drugih poksvirusnih vektorjev. Virus vakcinije je DNK ortopoksvirus, ki se razmnožuje v celični citoplazmi. Celice okužene z virusom vakcinije izražajo peptide iz virusno pridobljenih proteinov s pomočjo molekul glavnega histokompatibilnega kompleksa (MHC)-I, kar stimulira T-celični odziv proti peptidom. Poleg tega ima virus vakcinije relativno velik genom in je zato idealen vektor za dostavo genov, ki kodirajo velike proteine. Izsledki na živalskih modelih in v zgodnjih kliničnih raziskavah kažejo, da imunizacija z rekombinantnim virusom vakcinije, ki izraža ciljni antigen (npr. PSA), lahko izzove močan T-celični odziv. Poleg GM-CSF je bila raziskana tudi vključitev drugih imunomodulatornih faktorjev neposredno v vektorje. Natančneje, rezultati predkliničnih raziskav so pokazali, da so poksvirusni vektorji, ki kodirajo tri T-celične kostimulatorne molekule – B7-1, ICAM1, in z levkocitno funkcijo povezani antigen 3 (LFA3) (TRICOM) – skupaj s ciljnim antigenom bolj učinkoviti kot virusni vektorji, ki kodirajo samo tarčni antigen. Čeprav je uporaba vektorjev vakcinije (PROSTVAC-V) in kozjih koz (PROSTVAC-F), ki kodirata PSA in TRICOM v klinični raziskavi faze II, vodila v izboljšanje preživetja v

primerjavi s placebom pri bolnikih z zgodnjim mCRPC, klinična raziskava faze III te dobrobiti ni potrdila.

Zaključek

Do danes je bilo pri bolnikih z rakom prostate v kliničnih raziskavah faze III preskušanih pet različnih pristopov s protitumorskimi vakcinami (GVAX, DCVAC/PCa, večepitopsko peptidno cepivo, sipuleucel-T in PROSTVAC). Edina vakcina, ki jo je odobril FDA, je sipuleucel-T. Ti pristopi so varni in sposobni izzvati protitumorsko imunsko aktivnost, ki pa se žal ne prevede v klinično pomembno učinkovitost. Veliko se pričakuje od kombiniranih terapij, ki bodo poleg protitumorskih vakcin vključevale tudi druge sodobne oblike imunoterapije.

Literatura

1. Vogelzang NJ, Beer TM, Gerritsen W, Oudard S, Wiechno P, Kukielka-Budny B, et al. Efficacy and Safety of Autologous Dendritic Cell-Based Immunotherapy, Docetaxel, and Prednisone vs Placebo in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The VIABLE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(4):546-52.d
2. Ward JE, McNeel DG. GVAX: an allogeneic, whole-cell, GM-CSF-secreting cellular immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:1893–902
3. Noguchi M, Fujimoto K, Arai G, Uemura H, Hashine K, Matsumoto H, et al. A randomized phase III trial of personalized peptide vaccination for castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. *Oncol Rep.* 2021;45(1):159-68.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22
5. Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, Ng S, Agarwal N, Parker CC, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1051-61.

CEPIVA ZA ZDRAVLJENJE RAKA TREBUŠNE SLINAVKE

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC) je smrtonosen pri 88 % bolnikov. Gre za rakavo bolezen, slabo odzivno na vse vrste zdravljenja, z visoko stopnjo napredovanja in smrtnosti. Neučinkovitost imunoterapije se je pripisovala pomanjkanju neoantigenov, vendar nove analize zaznavajo neoantigene in se raziskave usmerjajo k ustvarjanju personaliziranega cepiva, ki bi pripeljal k večji imunogenosti in posledično boljšemu odgovoru na sistemsko zdravljenje.

Podatki študije faze 1 pri bolnikih po operaciji duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke, zdravljenih najprej z mRNA-cepivom cevumeran in subsekventno z zaviralcem imunskih nadzornih točk anti-PD-L1 avelumabom ter standardnim trojčkom kemoterapije mFOLFIRINOX, so pokazali, da je pri bolnikih, pri kateri je bil dosežen dober odziv na cepljenje, čas do ponovitve bolezni bil daljši. Po večji randomizirani študiji, ki se bo v kratkim začela na večji populaciji bolnikov, bomo dokončno izvedli, kateri bolniki po odstranitvi duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke bodo najboljši kandidati za tovrstno zdravljenje.

Ključne besede: duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC), mRNA-cepivo cevumeran

Uvod

Duktalni adenokarcinom trebušne slinavke (PDAC) je smrtonosen pri 88 % bolnikov. Kirurgija je edino kurativno zdravljenje. Kljub operaciji se pri skoraj 90 % bolnikov bolezen ponovi v povprečju 7–9 mesecev, skupno 5-letno preživetje pa je le 8- do 10-%. Čeprav adjuvantne večstranske kemoterapije odložijo ponovitev in so standardna oskrba pri kirurško resektiranem duktalnem adenokarcinomu trebušne slinavke, pri 80 % bolnikov pride do napredovanja v približno 14 mesecih in je njihovo 5-letno celotno preživetje <30 %. Neučinkoviti so tudi obsevanje, biološka zdravila in tarčna zdravljenja.

Duktalni adenokarcinomi trebušne slinavke so skoraj popolnoma neobčutljivi (<5-% stopnja odziva) na zaviralce imunskih nadzornih točk. Ta neobčutljivost je delno pripisana dejstvu, da imajo nizko stopnjo mutacije, ki ustvarja malo neoantigenov, zaradi česar so šibko antigeniski z malo številnimi T-infiltrirajočimi celicami. Vendar so nedavna opazovanja pokazala, da večina duktalnih adenokarcinomov trebušne slinavke dejansko vsebuje več neoantigenov, kot je bilo prej mišljeno.⁷ Poleg tega so analize bolnikov z dolgotrajnim preživetjem pokazale, da lahko neoantigeni stimulirajo T-celice v duktalnem adenokarcinomu trebušne slinavke. Primarni tumorji, obogateni z imunogenimi neoantigeni, vsebujejo tudi približno 12-krat večjo gostoto aktiviranih celic T CD8⁺, kar je v korelaciji s pozno ponovitvijo bolezni in daljšim preživetjem bolnikov. Ker torej večina duktalnih adenokarcinomov trebušne slinavke vsebuje neoantigene s potencialom za stimulacijo T-celic, lahko strategije za dostavo neoantigenov inducirajo za neoantigen specifične T-celice in vplivajo na rezultate bolnikov.

Prav iz tega se na področju zdravljenja raka trebušne slinavke razvija nova modaliteta zdravljenja s personaliziranim cepivom.

Cevumeran - sistemsko RNA-lipopleks individualizirano cepivo za neoantigen specifično imunoterapijo (iNeST)

Študija faze 1 je pri 19 bolnikih po operaciji duktalnega adenokarcinoma trebušne slinavke, zdravljenih pooperativno s personaliziranim mRNA-cepivom cevumeranom, atezolizumabom in trojčkom kemoterapije po shemi mFOLFIRINOX, pokazala varnost in imunogeno delovanje cevumerana. Gre za avtologno mRNA-cepivo, ki vsebuje 20 neoantigenov in posledično sproža neoantigen-specifično imunost, narejeno z uporabo sekvenciranja naslednje generacije v realnem času in bioinformatičnim odkrivanjem neoantigenov.

Bolniki so bili zdravljeni tako, da so najprej dobivali atezolizumab in subsekventno cevumeran ter 12 ciklov mFOLFIRINOX. Med resnimi

neželenimi učinki cepiva je bil en primer febrilnega stanja G3. Odziv na cepivo je bil spremljan s pozitivnostjo dveh neodvisnih krvnih testov: IFNgama in klonska ekspanzija T-celic. Pri zgodnjem medianem spremljanju 15 mesecev so imeli bolniki, ki so se odzvali na cepivo (n=8), daljše preživetje brez ponovitve bolezni (angl. relapse-free survival, RFS) v primerjavi z bolniki, ki se niso odzvali (n=8) (mediana ni bila dosežena v primerjavi s 13,7 meseci, HR 0,08, 95 % IZ 0,01-0,5 , p = 0,007).

Na podlagi teh podatkov v bližnji prihodnosti sledi globalna randomizirana študija IMCODE 003, BNT122.

Zaključek

Rak trebušne slinavke je bolezen z zelo slabo prognozo, hitro ponovitvijo in napredovanjem ter 5-letnim preživetjem v manj kot 12 %. Bolezen je slabo odzivna na vse znane vrste zdravljenja, tako lokalnega, kot sistemskega. Personalizirano cepivo prinaša pozitivne in upanja spodbujajoče rezultate pri teh bolnikih v adjuvantnem zdravljenju. Podatki večje randomizirane študije v kratkem bodo dali onkologom bolj jasne smernice, pri katerih bolnikih bi nova modaliteta sistemskega zdravljenja prinesla največ dobrobiti.

Literatura

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48.
2. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1473-81.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1200-10.
4. Strobel, O., Neoptolemos, J., Jäger, D. & Büchler, M. W. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 16, 11–26 (2018).
5. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA.* 2021 Sep 7;326(9):851-862.
6. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377(25):2500-2501.
7. Bailey P, Chang DK, Forget MA, Lucas FA, Alvarez HA, et al. Exploiting the neoantigen landscape for immunotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci Rep.* 2016 Oct 20;6:35848.
8. Balachandran VP, Rojas LA, Sethna Z, Soares K, Derhovanessian E et al. Phase I trial of adjuvant autogene cevumeran, an individualized mRNA neoantigen vaccine, for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 40, Number 16_suppl. June 2022. Najdeno 31.1.2024 na: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.2516
9. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature.* 2023 Jun;618(7963):144-150.

CEPIVA ZA ZDRAVLJENJE MALIGNEGA MELANOMA

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

Povzetek

Cepiva proti raku se soočajo s ponovnim razcvetom, zahvaljujoč nedavno doseženemu napredku na področju imunoterapije, vključno z uspehom zaviralcev imunskih nadzornih točk. Napredek v razumevanje načina delovanja zaviralcev imunskih nadzornih točk je razkrilo osrednjo vlogo neoantigenov pri izidu tega zdravljenja. Neoantigeni so postali prednostni antigeni za cepiva proti raku in so bili ocenjeni v več kliničnih preskušanjih. Ključna so bila spoznanja, da tumorsko specifične mutacije lahko povzročijo imunogene neoantigene. Dokazano je bilo, da imajo cepiva proti tumorskim neoantigenom sinergističen učinek z anti-PD-1 v tumorskih modelih z velikim številom mutacij. Mutacije so edinstvene za vsak posamezen tumor v veliki večini tumorjev, vključno z melanomom, zato zahtevajo osebni pristop. V raziskavah faze 1 so preizkušali več cepljenj na osnovi neoantigenov s personaliziranimi pristopi pri bolnikih z melanomom, nekatera so prešla v fazo II in maloštevilna tudi že v fazo III. Cepljenja z neoantigenski cepivi pri bolnikih z melanomom so se izkazala za izvedljiva, imunogena in z ugodnim vplivom na klinični izid zdravljenja, na dokončne rezultate raziskav faze III pa bomo morali še počakati.

Ključne besede: cepiva, zaviralci imunskih nadzornih točk, melanom, neoantigen

Uvod

Cepiva proti raku so bila desetletja neuspešna, pogosto po spodbudnih zgodnjih rezultatih v majhnih poskusih. Raziskovalci so proti melanomu uporabili vsako možno formulacijo cepiva, od nespecifičnih cepiv, kot je bacil Calmette–Guérin (usmerjeno proti tuberkulozi), do avtolognih ali alogenskih celic, do tumorskih peptidnih in proteinskih pripravkov. Ne glede na vse veliko dogajanje pri cepivih je ameriška uprava za hrano in zdravila v preteklosti odobrila samo eno cepivo proti raku: sipuleucel-T za raka prostate leta 2010 – celična imunoterapija z minimalnimi koristmi za preživetje.

Pristop cepiva proti mRNA je lahko drugačen, saj omogoča ciljanje na več neoantigenov, specifičnih za bolnika in tumor. Če k temu dodamo uspeh imunoterapije pri blokiranju imunoregulacijskih krogov, ki jih tumorji pogosto izkoriščajo, so morda končno prispela učinkovita cepiva za nekatere vrste raka.

Po ocenah je bilo leta 2020 po vsem svetu ugotovljenih 325.000 novih primerov malignega melanoma. Klinična uporaba zaviralcev imunskih nadzornih točk v zadnjih 12 letih je spremenila zdravljenje melanoma in stopnja 5-letnega preživetja v ZDA se približuje 95 %. Vendar pogostnost melanoma narašča, zlasti pri ljudeh s svetlejšo poltjo, in pri manjšini bolnikov z diagnozo metastatske bolezni je 5-letna stopnja preživetja 35 %, čeprav je uvedba imunoterapije podvojila povprečni čas preživetja pri teh bolnikih. Obeti za bolnike z metastatskim melanomom so bili pred pojavom zaviralcev imunskih nadzornih točk tako slabi, da v času prelomnega preskušanja ipilimumaba (anti-CTLA-4) leta 2010 ni bilo odobrenega standarda zdravljenja, zato je kontrolna skupina prejela neuspešno (a varno) preizkušano peptidno cepivo: gp100.

Ni jasno, zakaj se melanom tako odziva na imunoterapijo. Običajna razlaga je, da imata melanom in pljučni rak, povezan s kajenjem, večjo mutacijsko breme kot večina tumorjev. Ta razlaga je privlačna in ustreza konvencionalni imunološki modrosti. Problem pa je, da je mutacijsko breme tumorja nezanesljiv marker za odzivnost na imunoterapijo. V preskušanju KEYNOTE-942 so imeli bolniki z velikim mutacijskim bremenom tumorja odzive na zdravljenje, podobne odzivom bolnikov z nizkim bremenom. Del odgovora morda leži v kakovosti, ne v količini ciljnih neoantigenov, čeprav je težko ugotoviti, koliko to prispeva k učinkovitosti mRNA-4157, ker algoritmi za izbiro epitopov niso javni. V preskušanju raka trebušne slinavke BioNTech je bil ključni marker prisotnost prvotnih celic T, ki so prepoznale antigene cepiva, saj je to trdno osnovno merilo učinka na tarčo. Ta zasnova preskušanja je vključevala tudi pameten nadzor splošne imunske sposobnosti: merjenje

odzivov na cepivo. Upajmo, da bodo podobni imunološki podatki objavljeni za mRNA-4157.

Spoznanje pomena neoantigenov za nadzor tumorja izhaja iz pozitivne korelacije med tumorskim mutacijskim bremenom (TMB) in odgovorom na zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk. Predklinične raziskave so dokazale učinkovitost neoantigenskih cepiv na modelih, kar je pospešilo njihovo klinično testiranje. Tumorske mutacije pri večini vrst tumorjev, vključno z melanomom, niso skupne, kar zahteva osebni pristop. Več kliničnih študij je dokazalo, da je personalizirano cepljenje varno, izvedljivo, imunogeno in ima protitumorsko delovanje. V teku so nova preskušanja, katerih cilj je potrditi klinično aktivnost in kombiniranje cepiv z drugimi imunoterapijami za večjo učinkovitost.

Personalizirana cepiva so obetavna za zelo mutirane in imunogene vrste raka, vključno z melanomom. V teku so nenehna prizadevanja za povečanje njihove verjetnosti uspeha. Ključna so bila spoznanja, da tumorsko specifične mutacije lahko povzročijo imunogene neoantigene. Dokazano je bilo, da imajo cepiva proti tumorskim neoantigenom sinergističen učinek z anti-PD-1 v tumorskih modelih z velikim številom mutacij. Mutacije so edinstvene za vsak posamezen tumor v veliki večini vrst tumorjev, vključno z melanomom, zato zahtevajo osebni pristop. Več cepljenj na osnovi neoantigenov s personaliziranimi pristopi je bilo preizkušano v raziskava faze I pri melanomu. Cepljenja z neoantigenskim cepivi pri bolnikih z melanomom so se izkazala za izvedljivo, imunogeno in z ugodnim vpliv na klinični izid.

Cilj cepiva proti raku je spodbuditi učinkovit imunski odziv proti tumorskim antigenom. Pri razvoju učinkovitega terapevtskega cepiva proti raku sta dva glavna izziva: zelo imunosupresivno mikrookolje, ki ga vzpostavijo rakaste celice, in izbor rakavih antigenov. Nedavni napredek na tem področju je omogočil obravnavanje teh dveh glavnih ovir in s tem se je ponovno znatno povečalo zanimanje za cepiva proti raku. Neoantigeni nastanejo zaradi somatskih mutacij v kodiranju regije genoma. Mutirani proteini se cepijo v kratke peptide, ki so lahko na površini malignih celic, izzovejo tumorsko specifičen imunski odziv. Tumorske neoantigene lahko ločimo v dve vrsti: skupni neoantigeni, ohranjeni med bolniki, in personalizirani neoantigeni, edinstveni za vsakega posameznega bolnika. Tehnike sekvenciranja naslednje generacije (NGS) danes omogočajo identifikacijo tumorskih mutacij, zaradi česar je izvedljivo individualizirano zdravljenje. Ker je večina neoantigenov pri melanomu posledica naključnih mutacij, je večina neoantigenov specifična za bolnika in kot taka mora biti identificirana na osnovi tumorja vsakega bolnika za racionalno oblikovanje

personaliziranega cepiva proti raku. Neoantigenske kandidate za cepivo identificira NGS bolnikove tumorske DNK in primerjava tumorske DNK z bolnikovo normalno DNK. Ker se v tumorjih lahko kopičijo na stotine mutacij, so bili razviti bioinformacijski algoritmi za izbiro "najboljših" kandidatov in dajejo prednost tistim z največjo verjetnostjo induciranja odzivov T-celic. Frekvenca alelnih mutacij, številčnost RNA-transkripta kodiranja za mutacijo in teoretično vezavo MHC, najvišja afiniteta mutiranega peptida so običajno uporabljeni parametri za izbiro. Enonukleotidne variantne mutacije predstavljajo glavni vir neoantigenov, ki mu sledijo vstavljanja ali brisanja nukleotidov.

Za pripravo cepiva je potreben čas za vse korake. Čas izdelave je odvisen od izbire platforme cepiva in lahko običajno variira od 8 do 16 tednov. Nekateri tumorji so bolj mutirani kot drugi in tako nastanejo razlike v verjetnosti imunogenosti. Melanom ima zelo visok TMB, podoben tistemu v mišjih celičnih linijah, uporabljenih v pred kliničnih študijah. Zato predstavlja model za vrsto tumorja pri ljudeh, za potrditev rezultatov, pridobljenih z neoantigenskimi cepivi. Poleg tega zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk izvaja določen nadzor rasti tumorja tudi pri bolnikih, ki se morda ne bodo odzvali na zdravljenje z njimi, kar omogoča, da se medtem pripravi cepivo in injicira tudi tej skupini bolnikov.

Klinični podatki

Doslej personalizirana neoantigenska cepiva, ki temeljijo na različnih platformah, vključno z dendritičnimi celicami, virusnimi vektorji, cepiva na osnovi RNA in peptidov, so že v kliničnih preizkušanjih pri bolnikih z melanomom. Prva študija personaliziranega cepiva proti melanomu je bila z uporabo avtolognega cepiva na osnovi dendritičnih celic Carrena in sodelavcev. V tej študiji so bili bolniki z melanomom stadija III, ki so bili predhodno zdravljeni z ipilimumabom, nato cepljeni s humanim levkocitnim antigenom (HLA)-A 02:01-specifičnim tumorskim peptidom obremenjenimi dendritičnimi celicami. Cepivo so bolniki dobro prenašali, brez avtoimunskih neželenih učinkov. Analiza imunskega odziva na predhodno cepljenje mononuklearnih celic periferne krvi (PBMC) pred cepljenjem in po njem je dokazala indukcijo celic CD8 β T. Torej je bilo oboje: krepitev že obstoječega neoantigenskega odziva in generacija de novo odzivov. Tako je bila to prva študija, ki je pokazala, da lahko neoantigensko cepivo poveča širino in raznolikost neoantigen specifičnih T-celie. Nekaj let kasneje sta bili objavljeni dve študiji, pri čemer je ena uporabljala peptide, druga pa RNA cepljenje [9-12]. Raziskava Ott in sodelavcev pri bolnikih z melanomom stadija III in reseciranega stadija

IV je v nadaljnjem spremljanju dokazala, da so povzročeni imunski odzivi trajni. Ta zanimiv pojav, imenovan širjenje epitopov, je bil opisan kot prisotnost de novo odziva T-celic, ki prepoznajo dodatne melanomske antigene, ki niso bili vključeni v cepivo. Podobno izhaja iz raziskave Sahin in sodelavci, kjer so uporabili cepivo na osnovi RNA za imunizacijo bolnikov z visokim tveganjem za ponovitev melanoma, z aplikacijo intranodalno. Pokazali so imunogenost do 60 % kodiranih neoantigenov. RNA neoantigesko cepivo (RNA-lipoplex) so testirali tudi z intravensko aplikacijo v klinični raziskavi skupaj s pembrolizumabom pri metastatskem melanomu bolnikov v študiji faze II (NCT03289962). Te študije, bodisi z uporabo peptidov ali RNA cepiva, so pokazala prednostno indukcijo CD4p v primerjavi s celicami CD8p T. Podatki s preventivnimi cepivi kažejo, da je izbira platforme cepiva ključna za zagotovitev indukcije odziva T-celic CD8p pri ljudeh. Virusno vektorsko cepivo in zlasti heterologni prime/boost z adenovirusi (Ad), ki jim sledi modificirana vakcinija Ankara (MVA), je dokazalo indukcijo močne in trajne odzive T-celic CD8p pri ljudeh. Poleg tega so ti virusni vektorji še posebej primerni za kodiranje zelo velikih antigenov. V okviru cepiva proti raku je sposobnost teh vektorjev, da ciljajo na več neoantigenov hkrati in ponujajo prednost pri soočanju z imunskim pobegom tumorja in ga potencialno omejijo.

Pri bolnikih, ki so prejeli mRNA-4157 in zdravilo proti PD-1 pembrolizumab v prejšnjem odprtem preskušanju KEYNOTE-942 faze 2 s 157 udeleženci, se je tveganje za ponovitev po operaciji ali smrt zmanjšalo za 44 % glede na tveganje samo s pembrolizumabom. Cepivo ni povečalo pogostnosti imunsko pogojenih neželenih učinkov pembrolizumaba ali resnih neželenih učinkov 3. stopnje ali višje. Najpogostejši neželeni učinki v zdravljeni skupini so bili utrujenost, bolečina na mestu injiciranja in mrzlica – zdaj dobro uveljavljeni neželeni učinki cepiv mRNA. Na podlagi rezultatov faze 2 je ameriška uprava za hrano in zdravila februarja 2023 kombinirano zdravljenje označila za prelomno. Podatki iz preskušanja so bili predstavljeni na srečanju Ameriškega združenja za raziskave raka aprila in na Ameriškem združenju za klinično onkologijo junija, vendar študija še ni bila objavljena v celoti.

mRNA-4157 ni eno samo zdravilo, temveč je personalizirana mRNA, ki kodira do 34 različnih neoantigenov, specifičnih za bolnika. V preskušanju KEYNOTE-942 faze 2 je bilo najmanjše število ciljnih epitopov na bolnika 9 in 91 % bolnikov je prejelo mRNA, ki kodira vseh 34 epitopov. Proizvodni program cepiva se začne s sekvenciranjem genoma tumorja in zdravega tkiva vsakega bolnika. Proizvajalec nato

uporabi lastniški algoritem za identifikacijo obetavnih mutacij, specifičnih za tumor. Celoten proces, od odvzema vzorcev do dostave mRNA, inkapsulirane v lipidne nanodelce, trenutno traja približno 6 tednov, čeprav naj bi skrajšali proizvodni čas na 30 dni. Potek zdravljenja obsega do devet intramuskularnih odmerkov cepiva mRNA, enega vsake 3 tedne, in devet intravenskih infuzij pembrolizumaba.

Začeli so že z vključevanjem v raziskavo faze 3 preskušanja prilagojenega cepiva proti melanomu, mRNA-4157 (znanega tudi kot V940), in pembrolizumaba, kot kombiniranega zdravljenja za bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, ki so bili predhodno operirani. Cilj preskušanja je vključiti 1.089 bolnikov, vse v stadijih IIb do IV, s primarnim končnim ciljem preživetja brez ponovitve po operaciji. Končni rezultati bodo znani leta 2029.

Zaključek

Dandanes poteka več kliničnih študij z različnimi platformami cepiv in kombinirane terapije pri bolnikih z melanomom, vključno z randomiziranimi poskusi z dokazanimi pristopi cepljenja. Obetavni predhodni rezultati vodijo k prepričanju, da bo terapevtska učinkovitost dokazana v skladu s kliničnimi standardi. Medtem pa se razvoj pomika naprej, da se spoprime s kritičnimi vidiki tega novega personaliziranega pristopa usmeritve raziskovalne dejavnosti v izboljšave na celoten proces proizvodnje cepiv, ki naj bo hitrejši in cenejši. Poleg tega je zelo zanimivo dodatno področje, in sicer validacija biomarkerjev za izbiro bolnikov, ki bi jim to zdravljenje koristilo – od neoantigenkega cepljenja, do kombinacije z zaviralci imunskih nadzornih točk ali pa samo monoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Literatura

1. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, et al. Next Generation Sequencing (NGS): a revolutionary technology in pharmacogenomics and personalized medicine in cancer. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1168:9–30.
2. Richters MM, Xia H, Campbell KM, et al. Best practices for bioinformatic characterization of neoantigens for clinical utility. *Genome Med* 2019; 11:56.
3. Leoni G, D'Alise AM, Tucci FG, et al. VENUS, a novel selection approach to improve the accuracy of neoantigens' prediction. *Vaccines (Basel)* 2021; 9.
4. Richard G, Princiotta MF, Bridon D, et al. Neoantigen-based personalized cancer vaccines: the emergence of precision cancer immunotherapy. *Expert Rev Vaccines* 2022; 21:173–184.
5. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–218.
6. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015; 348:69–74.
7. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339:1546–1558.
8. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science* 2015; 348:803–808.
9. Hu Z, Leet DE, Allesoe RL, et al. Personal neoantigen vaccines induce persistent memory T cell responses and epitope spreading in patients with melanoma. *Nat Med* 2021; 27:515–525.
This work demonstrates the important finding that a personal neoantigen vaccine can stimulate a durable immune T-cell response in patients with melanoma.
10. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017; 547:217–221.
11. Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature* 2017; 547:222–226.
12. Lopez JS, Camidge R, Iafora M, et al. Abstract CT301: a phase Ib study to evaluate RO7198457, an individualized Neoantigen Specific immunoTherapy (iNeST), in combination with atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Res* 2020; 80(16_Suppl); CT301-CT.
13. Sasso E, D'Alise AM, Zambrano N, et al. New viral vectors for infectious diseases and cancer. *Semin Immunol* 2020; 50:101430.
14. Hartnell F, Brown A, Capone S, et al. A novel vaccine strategy employing serologically different chimpanzee adenoviral vectors for the prevention of HIV-1 and HCV coinfection. *Front Immunol* 2018; 9:3175.
15. Khattak A, Weber JS, Meniawy T, Taylor MH, Ansstas G, Kim KB, McKean M et al. Distant metastasis-free survival results from the randomized, phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 trial. *JCO* 2023, vol 41 supp 17, abstract LBA9503
RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17-48.
Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1473-81.

KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE RAKA DOJK

Tanja Ovčariček, dr. med.,^{1,2} doc. dr. Erika Matos, dr.med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Konjugati protitelo-zdravilo predstavljajo pomemben napredek v sistemskem zdravljenju različnih vrst malignih bolezni in nekatere že rutinsko uporabljamo za zdravljenje raka dojk. Njihov razvoj sta omogočila napredek v tehnologiji izdelave treh ključnih komponent zdravila: monoklonsko protitelo, citotoksična učinkovina (angl. payload) in veznik (angl. linker) ter napredek v odkrivanju ključnih tumorskih tarčnih antigenov. V klinični praksi za zdravljenje raka dojk že uporabljamo tri konjugate. Trastuzumab-emtanzin (T-DM1) je konjugat druge generacije, že več let ga uporabljamo za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk. Sacituzumab-govitekan (SG) in trastuzumab-derukstekan (T-DXd) sta konjugata tretje generacije. Sta učinkovitejša in namenjena zdravljenju različnih podtipov raka dojk in drugih rakov. Obetavni so rezultati kliničnih raziskav učinkovitosti datopotamab-derukstekana (Dato-DXd). V prispevku podrobneje predstavlja najpomembnejše značilnosti, indikacije, učinkovitost in neželene učinke konjugatov protitelo-zdravilo, ki jih že uporabljamo v rutinski klinični praksi za zdravljenje raka dojk ali pa so tik pred tem, da vanjo vstopijo.

Uvod

Konjugati protitelo-zdravilo, kratko konjugati (angl. Antibody Drug Conjugates; ADCs) so posebna, nova skupina zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje različnih malignih bolezni. Imajo kompleksno strukturo. Monoklonsko protitelo je preko veznika (angl. linker) povezano s citotoksično učinkovino (angl. payload). Ideja za razvoj takšnih zdravil se je pojavila že pred mnogimi leti. Že leta 1940 so razmišljali o konceptu ciljane dostave citotoksične učinkovine do tumorskih celic, kar bi omogočilo optimalno učinkovitost na želenem mestu in hkrati zmanjšalo neželene učinke. Vendar je trajalo kar nekaj let, da je tehnološki napredek omogočil izdelavo in povezavo komponent zdravila ter prepoznavanje ključnih tumorskih tarčnih antigenov. Prvi konjugat na področju onkologije je bil odobren za rutinsko klinično uporabo leta 2000.

Na področju raka dojk v rutinski praksi trenutno uporabljamo tri konjugate. Trastuzumab emtanzin (T-DM1) je konjugat druge generacije, v uporabi od leta 2013. Je prvi konjugat, ki je bil odobren za zdravljenje solidnih rakov. Sacituzumab govitekan (SG) in trastuzumab derukstekan (T-DXd) sta konjugata tretje generacije, ki ju v primerjavi s T-DM1 odlikuje večja učinkovitost ter širša uporabnost, to je uporabnost pri več podtipih raka dojk.

Glede na impresivne rezultate raziskave faze 3 TROPION-Breast01 v kratkem na področju zdravljenja raka dojk pričakujemo odobritev četrtega konjugata, datopotamab-derukstekana (Dato-DXd).

Konjugati, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, so usmerjeni na dve tumorski tarči: receptor HER2 ali receptor TROP-2. Citotoksična učinkovina (angl. payload) je citostatik iz skupine zaviralcev topoizomerase I (derukstekan ali govitekan) ali zaviralcev mikrotubulov (emtanzin). Značilnosti posameznih konjugatov, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, so predstavljene v Tabeli 1.

Konjugati, usmerjeni na protein HER2

Antigen, na katerega sta usmerjeni zdravili T-DM1 in T-DXd, je receptor za epidermalni rastni dejavnik tipa 2, protein HER2. Protein HER2 je že dobri dve desetletji poznana in pomembna tarča za zdravljenje raka dojk. Pri obeh konjugatih je monoklonsko protitelo trastuzumab, citotoksični učinkovini in veznika pa se razlikujejo. Za obe zdravili je značilen podoben delež pojavljanja kardiomiopatij kot za trastuzumab, to je 2-3 %.

Trastuzumab-emtanzin (T-DM)

T-DM1 je konjugat trastuzumaba in emtanzina, zaviralca mikrotubulov. Je konjugat druge generacije z veznikom, ki je encimsko necepljiv, kar zdravilo daje stabilnost v plazmi. Ker celična membrana za emtanzin ni prepustna, zdravilo nima uničujočega učinka na sosednje celice (*angl. bystander effect*). Zdravilo je odobreno za zdravljenje HER2- pozitivnega (HER2+) raka dojk, in sicer kot dopolnilno zdravljenje pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, pri katerih s predoperativnim sistemskim zdravljenjem nismo dosegli popolne patološke remisije (*angl. pathologic complete response; pCR*), ter v drugi ali kasnejši liniji zdravljenja razsejanega raka dojk. Registracijske klinične raziskave so prikazane v Tabeli 2.

Najpogostejša neželena učinka sta trombocitopenija in porast transaminaz, med zdravljenjem pa je treba spremljati srčno funkcijo. Možne so tudi resnejše okvare jeter, kot je nodularna regenerativna hiperplazija s portalno hipertenzijo. Primeri intersticijskega pnevmonitisa so redki (Tabela 3).

Trastuzumab-derukstekan (T-DXd)

Je konjugat trastuzumaba in deruksetekana, derivata eksatekana, ki je po mehanizmu delovanja zaviralec topoizomerase I. Zanj je značilno, da je skoraj 10-krat bolj potenten od aktivnega metabolita irinotekana (SN38), pa tudi razmerje zdravilo/protitelo je precej višje v primerjavi s T-DM1. Poleg zelo potentne citotoksične učinkovine T-DXd odlikuje poseben veznik, ki je stabilen v plazmi, vendar encimsko cepljiv. To zagotavlja stabilnost zdravila v krvnem obtoku in visoko koncentracijo zdravila na mestu tumorja oziroma zasevkov. Po vstopu v tumorsko celico sledi encimska razgradnja veznika in sprostitve citotoksične učinkovine. Ker je celična membrana za derukstekan prepustna, lahko prehaja tudi v sosednje celice, ima uničujoč učinek na sosednje celice. Tako si razlagamo učinkovitost T-DXd tudi pri raku dojke z nizkim izražanjem proteina HER2 (angl. HER-2 low). Gre za posebno skupino raka dojke, ki smo ga do prihoda T-DXd uvrščali v podtip HER2-negativnega raka dojke. Zanj je značilna nižja izraženost proteina HER2, imunohistokemično ocenjeno izražanje 1+ ali 2+ ter odsotnost pomnoženosti gena za protein HER2, izraženo kot negativen rezultat pri *in situ* hibridizaciji, kot je to značilno za HER2-pozitivni rak dojke.

Zdravilo T-DXd je odobreno za zdravljenje razsejanega HER2-pozitivnega raka dojke, ki napreduje po vsaj eni predhodni liniji zdravljenja z zdravili anti-HER2 ter za zdravljenje raka dojke z nizko izraženostjo proteina HER2 po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo ali zaviralci od ciklina odvisnih kinaz 4 in 6.

Poleg nevtropenije in višjega emetogenega potenciala (srednja do visoko emetogena skupina) je najbolj specifičen neželeni učinek T-DXd intersticijski pnevmonitis. V začetnih kliničnih raziskavah so opisovali pojavnost pri do 15 % zdravljenih. Ker gre za življenje ogrožajoči neželeni učinek in so začetni znaki neznačilni, je pomembno proaktivno prepoznavanje in čim prejšnje ustrezno zdravljenje (Tabela 3).

Konjugati, usmerjeni na protein Trop-2

Trofoblastni celični površinski antigen 2 (*angl.* trophoblast cell-surface antigen 2-Trop-2) je transmembranski glikoprotein, katerega izraženost na zdravih celicah je nizka, na tumorskih celicah pa je pogosto prekomerno izražen. Celice raka dojke ga izražajo v okoli 80 %. Prvi konjugat iz te skupine je sacituzumab-govitekan.

Sacituzumab-govitekan

Citotoksična učinkovina pri sacituzumab-govitekanu je metabolit irinotekana (SN 38), po mehanizmu delovanja zavira topoisomerozo I. Tudi to zdravilo, podobno kot T-DXd, odlikuje visoko razmerje zdravilo-protitelo in uničujoč učinek na sosednje celice. Zdravilo je odobreno za zdravljenje razsejanega, trojno negativnega raka dojke kot tretja ali višja linija sistemskega zdravljenja, po napredovanju bolezni na vsaj eno linijo zdravljenja razsejane bolezni. Zdravilo ima dokazano učinkovitost in je odobreno tudi za zdravljenje razsejanega, hormonsko odvisnega HER2-negativnega (HR+/HER2-) raka dojke po izčrpanem hormonskem zdravljenju oziroma po vsaj dveh linijah sistemskega zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so nevtropenija, alopecija in driska, ki je za to zdravilo specifičen neželeni učinek (Tabela 3). Bolniki, ki so homozigoti za alel UGT1A1*28, imajo večjo verjetnost za razvoj hude nevtropenije, vendar pa farmakogenomska diagnostika pred uvedbo zdravljenja s sacituzumab-govitekanom ni zahtevana.

Datopotamab-derukstekan (Dato-DxD)

Citotoksična učinkovina pri tem konjugatu je derukstekan. Za zdravilo je tako kot za T-DXd značilen uničujoč učinek na sosednje celice. Na Evropskem onkološkem kongresu (ESMO Congress 2023) in kasneje na simpoziju v San Antoniu v ZDA (San Antonio Breast Cancer Symposium 2023) so bili predstavljeni rezultati raziskave faze III TROPION-Breast01, v katero so bili vključeni že predhodno zdravljeni bolniki z razsejanim, HR+/HER2- rakom dojke. Bolnice, zdravljene z Dato-DXd, so imele pomembno daljši čas do napredovanja bolezni v primerjavi s skupino, ki je prejela kemoterapijo po izboru zdravnika. Najpomembnejša neželena učinka zdravila sta nevtropenija in stomatitis. V teku je že raziskava TROPION-Breast02, prav tako raziskava faze III, ki preučuje učinkovitost Dato-DXd v prvi liniji zdravljenja razsejanega trojno negativnega raka dojke, pri bolnikih, ki niso primerni za zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Prihodnost v razvoju konjugatov protitelo-zdravilo na področju raka dojk

Konjugati so v zdravljenju raka dojk dokazali impresivne rezultate. Zavzemajo vse pomembnejše mesto v zdravljenju te bolezni in njihova uporaba se pomika v vse zgodnejše linije zdravljenja. Za nekatere že potekajo raziskave, ki preučujejo učinkovitost pri zgodnjem raku dojk. Odprta pa ostajajo številna vprašanja. Eno od ključnih odprtih vprašanj pri zdravljenju razsejane bolezni je optimalna umestitev in sosledje zdravljenja z različnimi konjugati. Na zadnjem simpoziju v San Antoniu so izpostavili pomen razvoja rezistence na konjugate. Zaradi možnega razvoja navzkrižne rezistence med različnimi konjugati se ob progresu bolezni na zdravljenju z enim konjugatom zastavlja vprašanje smiselnosti uvedbe drugega konjugata. Zato je toliko bolj pomembno vprašanje optimalnega izbora in sosledja uporabe konjugatov. V teku so raziskave, ki preučujejo učinkovitost kombiniranega zdravljenja, to je zdravljenja s konjugati v kombinaciji z drugimi vrstami sistemskega zdravljenja (male molekule, zaviralci imunskih nadzornih točk). V razvoju so že številni novi konjugati, sestavljeni iz monoklonskih protiteles, usmerjenih proti drugim tumorskim tarčam (B7-H3, B7-H4, CD166, HER3, LIV1, Nektin-4, ROR1 in ROR2).

Zaključek

Konjugati postajajo v zdravljenju raka dojk vse pomembnejša skupina zdravil. Čeprav je glede na mehanizem delovanja konjugatov pričakovana toksičnost nizka, je zdravljenje povezano z nekaterimi specifičnimi, lahko tudi življenje ogrožajočimi neželenimi učinki. Zato je zelo pomembno, da jih poznamo, da do njihovega prepoznavanja pristopamo proaktivno in jih ob pojavu začnemo čim prej zdraviti. V razvoju so novi, morda še učinkovitejši konjugati, v preskušanju pa tudi kombinacije konjugatov z drugimi protitumorskimi zdravili. Sodobne tehnološke možnosti so usmerjene v razvoj novih veznikov, vključitev drugih, še potentnejših citotoksičnih učinkovin, in v prepoznavanje novih tumorskih tarč.

Tabela 1. Značilnosti konjugatov protitelo-zdravilo za zdravljenje raka dojk

Konjugat protitelo-zdravilo	Antigen (tarča)	Monoklonsko protitelo	Citotoksična učinkovina	Veznik	Razmerje zdravilo-protitelo
T-DM1	HER2	trastuzumab	emtanzin	necepljiv	3,5
T-DXd	HER2	trastuzumab	derukstekan	cepljiv	8
SG	TROP-2	sacituzumab	govitekan	cepljiv	7,6
Dato-DXd	TROP-2	datopotamab	derukstekan	cepljiv	4

Tabela 2. Registracijske raziskave faze III s konjugati protitelo-zdravilo na področju raka dojk

Konjugat protitelo-zdravilo	Raziskava (faza raziskave)	Linija zdravljenja	Zdravljenje	Učinkovitost
HER2+ rak dojk				
T-DM1	KATHERINE (III)	Dopolnilno zdravljenje	T-DM1 vs. trastuzumab	7-letni IDFS: 80,3 % vs. 67,8 %; SZ 7-letni OS: 88 % vs. 83%; SZ
T-DM1	EMILIA (III)	2. linija, M1	T-DM1 vs. lapatinib+kapecitabin	PFS: 9,6 vs. 6,4 mes; SZ OS: 29,9 vs. 25,9 mes; SZ
T-DXd	DESTINY-Breast03 (III)	2. linija, M1	T-DXd vs. T-DM1	PFS: 28,8 vs. 6,8 mes; SZ OS: NP
T-DXd	DESTINY-Breast02 (III)	3. linija, M1	T-DXd vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 17,8 vs. 6,9 mes; SZ OS: 39,2 vs. 26,5 mes; SZ
Trojno negativni rak dojk				
SG	ASCENT (III)	2. ali 3. linija, M1	SG vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 5,6 vs. 1,7 mes; SZ OS: 12,1 vs. 6,7 mes; SZ

Rak dojk z nizko izraženostjo proteina HER2				
T-DXd	DESTINY-Breast04 (III)	2. ali 3. linija, M1	T-DXd vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 9,9 vs. 5,1 mes; SZ OS: 23,4 vs. 16,8 mes; SZ
HR+/HER2- RD				
SG	TROPICS-02 (III)	3. ali višja linija, M1	SG vs. KT po izboru zdravnika	PFS: 5,5 vs. 4,0 mes; SZ OS: 14,4 vs. 11,2 mes; SZ

RD: rak dojk; IDFS: preživetje brez ponovitve invazivne bolezni (angl. invasive disease-free survival); SZ: statistično značilno; SNZ: statistično neznailno; OS: celotno preživetje (angl. overall survival); NP: nezreli podatki; M1: razsejana bolezen; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (angl. progression-free survival); KT: kemoterapija; TNRD: trojno negativni rak dojk; HR+/HER2- rak dojk: hormonsko odvisen, HER2-negativni rak dojk; HER2+ RD: HER2-pozitivni rak dojk, T-DM1: trastuzumab-emtanzin, T-DXd: trastuzumab-derukstekan, SG: sacituzumab-govitekan

Tabela 3. Neželeni učinki konjugatov protitelo-zdravilo za zdravljenje raka dojk

Neželeni učinek	T-DM1 Pogostost (%)	T-DXd Pogostost (%)	SG Pogostost (%)
Nevtropenija	2,4	20	26
Trombocitopenija	14,3	4,3	14
Anemija	3,8	8,6	11
Utrudljivost	2,4	6	9
Pnevmonitis	–	15,5 (G3: 3,1)	–
Padec LVEF	2	1,6	–
Porast transaminaz	15	–	–
Slabost	–	7,6	6

T-DM1: trastuzumab-emtanzin; T-DXd: trastuzumab-derukstekan; SG: sacituzumab- govitekan; LVEF: iztisni delež iz levega prekata; G: gradus

Literatura

1. Schlam I, Moges R, Morganti S, Tolane SM, Tarantino P. Next-generation antibody-drug conjugates for breast cancer: Moving beyond HER2 and TROP2. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2023 Oct 1;190:104090–0.
2. Grinda T, El Rassy E, Pistilli B. Antibody–Drug Conjugate Revolution in Breast Cancer: The Road Ahead. *Current Treatment Options in Oncology*. 2023 Mar 25;24(5):442–65.
3. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105–117. Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Tarantino P, Criscitiello C, Curigliano G. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype? *Current Treatment Options in Oncology*. 2023 May 24(5):468–78.
4. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1423–1433.
5. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al: Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial. *Annals of Oncology* 2023; 34(2):S1264-S1265.,1.Tarantino P, Ricciuti B, Pradhan SM, Tolane SM. Optimizing the safety of antibody–drug conjugates for patients with solid tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023 Jun 9;20(8):558–76.
6. Nguyen TD, Bordeau BM, Balthasar JP. Mechanisms of ADC Toxicity and Strategies to Increase ADC Tolerability. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 24;15(3):713–3.
7. Cobert AM, Helms C, Larck C, Moore DC. Risk of hepatotoxicity with trastuzumab emtansine in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf*. 2020 Apr 21;11:2042098620915058.

MIRVETUKSIMAB-SORAVTANZIN PRI RAKU JAJČNIKOV, ODPORNEM PROTI PLATINI IN POZITIVNEM NA FOLATNE RECEPTORJE α

Brigita Gregorič, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Mirvetuksimab-soravtanzin (MIRV) je prvi konjugat protitelo-zdravilo, ki tarčno deluje na folatne receptorje α . Zdravilo je bilo odobreno s strani ameriške agencije za zdravila FDA novembra 2022 pri raku jajčnikov, odpornem proti platini, na osnovi raziskav SORAYA (faza II) in raziskave MIRASOL (faza III). V raziskavi MIRASOL so pri bolnicah, ki so imele predhodno 1 do 3 linije sistemskega zdravljenja in visoko ekspresijo FR α na tumorskih celicah (≥ 75 % celic z $\geq 2+$ intenziteto barvanja) primerjali MIRV s standardno kemoterapijo (paklitaksel, pegilirani liposomalni doksorubicin ali topotekan). V raziskavo je bilo vključenih 453 bolnic, ki so bile randomizirane v skupino z MIRV (227 bolnic) ali v skupino s kemoterapijo (226 bolnic). Primarni cilj raziskave je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki je bilo značilno daljše v skupini z MIRV (mediana 5,62 meseca proti 3,98 mesecem; HR 0,65, $p < 0,0001$). Sekundarna cilja raziskave sta bila delež objektivnih odzivov in celotno preživetje. V skupini z MIRV je bil delež objektivnih odzivov 42 % in je bil značilno boljši v primerjavi s kemoterapijo (16 %), $p < 0,0001$. Mediano celotno preživetje je bilo značilno boljše v skupini z MIRV (16,46 mesecev proti 12,75 mesecem; HR 0,67, $p = 0,0046$). Med zdravljenjem z MIRV je bilo manj neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem stopnje ≥ 3 kot s kemoterapijo (41,7 % proti 54,1 %), in tudi manj vseh resnih neželenih učinkov (23,9 % proti 32,9 %) ter manj neželenih dogodkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja (9,2 % vs. 15,9 %).

Podrobno o mirvetuksimab-soravtanzinu

Mirvetuksimab-soravtanzin (MIRV) je konjugat protitelo-zdravilo, ki tarčno deluje na folatne receptorje α (FR α) na tumorju. Kovalentno je združen preko cepljivega disulfidnega vezalca s citostatikom DM4 (angl. ravtansine/soravtansine/N2'-deacetyl-N2'-(4-mercapto-4-methyl-1-

oxopentyl)- maytansine). DM4 ima potentno delovanje na tubulin. Razmerje zdravilo-protitelo je 3,5 : 1. DM4 je derivat majtanzina druge generacije, ki je bil odkrit leta 1972. DM4 zavira polimerizacijo tubulov, kar povzroči mitotično smrt in apoptozo. Ocenjuje se, da je DM4 100- do 1.000-krat potentnejši od vinka alkaloidov.

Folati so nujno potrebni pri procesih podvajanja DNA, metilacije in za sintezo nukleotidnih prekurzorjev. FR α je prekomerno izražen na površini epitelijskih tumorskih celic, kar je značilno za posamezne vrste raka (rak jajčnikov, rak materničnega telesa, trojno negativni rak dojk, mezoteliom in nedrobnocelični pljučni rak), medtem ko je le minimalno izražen v zdravih tkivih. Folati ob prisotnosti FR α povzročijo napredovanje osnovne bolezni in povečajo verjetnost odpornosti proti kemoterapiji pri raku jajčnikov. Na predkliničnih modelih MIRV deluje sinergistično s kemoterapijo in bevacizumabom.

Pri bolnicah, ki imajo bolezen odporno proti platini, do sedaj nismo imeli učinkovitega zdravljenja, saj je preživetje brez napredovanja bolezni le 3 do 4 mesece. V raziskavi SORAYA (faza II) je bilo z MIRV zdravljenih 106 bolnic s FR α pozitivnim, ponovnim seroznim rakom jajčnika visokega gradusa, odpornem proti platini. Bolnice so bile predhodno zdravljene z bevacizumabom in 1 do 3 linijami kemoterapije s platino (51 % bolnic je prejelo 3 linije kemoterapije). Delež objektivnih odzivov na zdravljenje z MIRV je bil 30,2 %: pri 6 bolnicah popoln odziv, pri 23 bolnicah delni odziv. Mediano preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 5,5 mesecev, mediano celotno preživetje 13,8 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki (vse stopnje in stopnja 3 do 4) so bili moten vid (41 % in 6 %), keratopatija (29 % in 9 %) in slabost (29 % in 0 %). Neželeni učinki so vodili v zamike zdravljenja, znižanja odmerka in prekinitev zdravljenja pri 33 %, 20 % in 9 % bolnic. Za vključitev v raziskavo je bila potrebna visoka izraženost FR α , potrjena s testom Ventana FOLR1: vsaj 75 % tumorskih celic je moralo izražati pozitivno sklenjeno membransko imunohistokemično reakcijo 2+.

Raziskavi SORAYA je sledila t. i. potrditvena raziskava MIRASOL (faza III). V raziskavi MIRASOL so pri bolnicah, ki so imele predhodno 1 do 3 linije sistemskega zdravljenja in visoko ekspresijo FR α na tumorskih celicah, primerjali MIRV (6 mg/kg vsake 3 tedne) s standardno kemoterapijo (paklitaksel, pegiliran liposomski doksorubicin (PLD) ali topotekan). V raziskave je bilo randomiziranih 453 bolnic z seroznim karcinomom jajčnikov (227 bolnic v skupini z MIRV in 226 v skupini s kemoterapijo). Raziskava je bila multicentrična, mednarodna (vključenih

je bilo 253 bolnišnic iz 21 držav). Mediana starost vključenih bolnic je bila v skupini z MIRV 64 let (32-88 let), v skupini s kemoterapijo pa 62 let (29-87 let), stanje zmogljivosti bolnic je bilo 0-1 po WHO. Bolnice, ki so prejele le 1 linijo kemoterapije na osnovi platine, so morale prejeti vsaj 4 cikle kemoterapije, imeti delni ali popolni odziv na zdravljenje in imeti potrjeno napredovanje bolezni 3-6 mesecev od zadnje aplikacije kemoterapije. Bolnice, ki so predhodno prejele 2 do 3 linije kemoterapije na osnovi platine, so morale imeti napredovanje bolezni med zdravljenjem s kemoterapijo ali napredovanje bolezni ≤ 6 mesecev od zadnje aplikacije kemoterapije. Izključitveni kriteriji za raziskavo so bili periferna nevropatija gradusa več kot 1, predhodne težave z očmi (kronična bolezen roženice ali presaditev roženice v preteklosti, aktivno zdravljenje ali spremljanje po zdravljenju očesne bolezni). V tabeli 1 so prikazane klinične značilnosti bolnic.

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnic

ZNAČILNOST	MIRV (N=227)	KEMOTERAPIJA (N=226)
BRCA mutacija - N (%)		
BRCA1	24 (10,6)	29 (12,8)
BRCA2	9 (4,0)	7 (3,1)
BRCA nemutirano ali neznano	198 (87,2)	190 (84,1)
Predhodne linije sistemskega zdravljenja		
1	29 (12,8)	34 (15,0)
2	90 (39,6)	88 (38,9)
3	108 (47,6)	104 (46,0)
Predhodne terapije- N (%)		
Bevacizumab	138 (60,8)	143 (63,3)
PARP inhibitor	124 (54,6)	127 (56,2)
Taksani	227 (100)	224 (99,1)
Doksorubicin ali PLD	130 (57,3)	133 (58,8)
Topotekan	1 (0,4)	2 (0,9)
Tabela 1 - nadaljevanje		
ZNAČILNOST	MIRV	KEMOTERAPIJA
Primarni platina-prost interval- N (%)		
≤ 12 mesecev	146 (64,3)	142 (62,8)
> 12 mesecev	80 (35,2)	84 (37,2)
Neznan podatek	1 (0,4)	0
Platina prost interval - N (%)		
≤ 3 mesece	88 (38,8)	99 (43,8)
> 3 do ≤ 6 mesecev	138 (60,8)	124 (54,9)
> 6 mesecev	1 (0,4)	3 (1,3)

Primarni cilj raziskave MIRASOL je bilo preživetje brez napredovanja bolezni, ki je bilo značilno daljše v skupini z MIRV (mediana 5,62 meseca

proti 3,98 mesecev; HR 0,65, $p < 0,0001$). Sekundarna cilja raziskave sta bila delež objektivnih odzivov na zdravljenje in celotno preživetje. Mediano celotno preživetje je bilo značilno daljše v skupini z MIRV (16,46 mesecev proti 12,75 mesecem; HR 0,67, $p = 0,0046$) kot v skupini s kemoterapijo. V tabeli 2 so prikazani objektivni odzivi na zdravljenje in sekundarni cilji raziskave.

Tabela 2: Objektivni odzivi in sekundarni cilji raziskave

CILJ RAZISKAVE	MIRV (N=227)	KEMOTERAPIJA (N=226)	Delež obetov ali delež tveganja
Bolnice z odzivom N (%) (95-% IZ*)	96 42,3 (35,8–49,0)	36 15,9 (11,4–21,4)	3,81 (2,44–5,94)
Najboljši celokupni odziv - N (%)			
Popolni odziv	12 (5,3)	0	
Delni odziv	84 (37,0)	36 (15,9)	
Stabilna bolezen	86 (37,9)	91 (40,3)	
Progresivna bolezen	31 (13,7)	62 (27,4)	
Ni ocenljivo	14 (6,2)	37 (16,4)	
Mediano trajanje odziva- meseci (95-% IZ)	6,77 (5,62–8,31)	4,47 (4,17–5,82)	27,7 (17,5–37,9)

* 95-% IZ – 95-% interval zaupanja

Med zdravljenjem je bilo v skupini z MIRV manj neželenih učinkov stopnje ≥ 3 kot pa v skupini s kemoterapijo (41,7 % proti 54,1%), in tudi manj resnih neželenih učinkov (23,9 % proti 32,9 %) ter manj dogodkov, ki so vodili v prekinitev zdravljenja (9,2 % vs. 15,9 %). V skupini z MIRV je bilo treba pri več bolnicah nižati odmere (33,9 % proti 24,2 %). Med skupinama ni bilo razlik glede zakasnitev zdravljenja (53,7 % proti 53,6 %) in smrti zaradi neželenih učinkov (2,3 proti 2,4 %).

V tabeli 3 so prikazani neželeni učinki (vse stopnje) v obeh skupinah zdravljenja

Tabela 3. Neželeni učinki (vse stopnje) v obeh skupinah zdravljenja

NEŽELENI UČINEK	MIRV (N=218)		KEMOTERAPIJA (N=207)	
	VSE STOPNJA ≥ 3	STOPNJE	VSE STOPNJE ≥ 3	STOPNJA
Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 20 % bolnic				
Moten vid	89 (40,8)	17 (7,8)	5 (2,4)	0
Keratopatija	70 (32,1)	20 (9,2)	0	0
Bolečnost trebuha	66 (30,3)	6 (2,8)	31 (15,0)	3 (1,4)
Utrujenost	66 (30,3)	5 (2,3)	52 (25,1)	11 (5,3)
Diareja	64 (29,4)	3 (1,4)	36 (17,4)	1 (0,5)
Suhost očesa	61 (28,0)	7 (3,2)	5 (2,4)	0
Zaprtoost	59 (27,1)	0	40 (19,3)	2 (1,0)
Slabost	58 (26,6)	4 (1,8)	60 (29,0)	4 (1,9)
Periferna nevropatija	47 (21,6)	3 (1,4)	30 (14,5)	4 (1,9)
Nevtropenija	24 (11,0)	2 (0,9)	59 (28,5)	36 (17,4)
Anemija	21 (9,6)	2 (0,9)	71 (34,3)	21 (10,1)

Infuzijsko reakcijo ob aplikacijah MIRV preprečujemo s premedikacijo, 325 do 650 mg paracetamola (po. ali iv.), 10 mg deksametazona iv. in 25 do 50 mg difenhidramina (po. ali iv.). Ker so očesni dogodki najpogostejši razlog za prekinitev zdravljenja z MIRV, je skrbna očesna nega izjemno pomembna, tudi že pred uvedbo zdravljenja je potreben oftalmološki pregled.

Bolnice v skupini z MIRV so morale aplicirati profilaktične glukokortikoidne očesne kapljice (1-% prednizolon acetatna oftalmološka raztopina) 6-krat dnevno na 1. do 4. dan in 4-krat dnevno med dnevi 5. do 8. dan ob vsakem ciklusu; ob tem pa tudi vsaj 4-krat na dan vlaženje z umetnimi solzami.

Zaključek

Mirvetuksimab-soravtanzin je učinkovit pri seroznem raku jajčnikov visokega gradusa, ki ima visoko ekspresijo FR α , tudi pri bolezni, ki je odporna proti platini po predhodnem vzdrževalnem zdravljenju z bevacizumabom ali zaviralci PARP. Ob uporabi zdravila je potrebno poznavanje neželenih učinkov, skrbno spremljanje in preprečevanje le teh.

Literatura

1. K.N. Moore, A. Angelergues, G.E. Konecny et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *NEJM* 2023; 389(23): 2162-2174.
2. Giorgio Bogani ,1 Robert L Coleman, Ignace Vergote et al. Mirvetuximab soravtansine-gynx: First antibody/antigen-drug conjugate (ADC) in advanced or recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023;0:1–9. doi:10.1136/ijgc-2023-004924.
3. Yicong Wang , Lifeng Liu , Xianyu Jin , Yongai Yu. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in recurrent ovarian cancer with FRα positive expression: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 194 (2024) 104230.
4. Ke Xu, Tianlei Wang, Shenbin Pan & Jie He. The efficacy and toxicity of mirvetuximab soravtansine, a novel antibody-drug conjugate, in the treatment of advanced or recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *EXPERT REVIEW OF CLINICAL PHARMACOLOGY* 2023, VOL. 16, NO. 11, 1141–1152.
5. Ursula A. Matulonis, MD1; Domenica Lorusso, MD, PhD2; Ana Oaknin, MD et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor AlphaExpression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol* 2023;41:2436-2445.
6. Andrew Hendershot, Mark Slabaugh, Kamran M. Riaz et al. Strategies for prevention and management of ocular events occurring with mirvetuximab soravtansine. *Gynecologic Oncology Reports* 2023; 47101155 <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101155>.
7. Racheal L. James, BS; Taryn Sisserson, MS; Zhuangyu Cai et al. Development of an FRα Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine. *Arch Pathol Lab Med* 2024; doi: 10.5858/arpa.2023-0149-OA

TISOTUMAB-VEDOTIN: KONJUGAT PROTITELO–ZDRAVILO PRI GINEKOLOŠKIH RAKIH

Dr. Breda Škrbinc, dr. med.

Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

V zdravljenju bolnic z razširjenim rakom materničnega vratu ob napredovanju bolezni po zdravljenju s kombinacijo kemoterapije, bevacizumaba ter pri bolnicah s PDL1-pozitivno boleznijo tudi z dodatkom zaviralca imunskih nadzornih točk pembrolizumaba do nedavnega nismo imeli učinkovitih možnosti nadaljnjega sistemskega zdravljenja. Z razvojem inovativnih tehnologij v zdravstvu pa tudi na področje raka materničnega vratu prihajajo nova, klinično zelo obetavna zdravila. Prvo tovrstno zdravilo, ki je bilo že v l. 2021 na podlagi izsledkov klinične raziskave faze II Innovatisotumab-vedotina 204 odobreno za zdravljenje napredujelega raka materničnega vratu, je tisotumab-vedotin (tisotumab-vedotina), konjugat IgG1 protitelesa proti tkivnemu faktorju (TF-011) in citostatika monometil auristatin E (MMAE). Gre za učinkovito in ob upoštevanju nekaterih profilaktičnih ukrepov tudi varno zdravilo.

Uvod

Sistemsko zdravljenje ginekoloških rakov v zadnjih letih doživlja pospešen razvoj, zdravljenje postaja vse bolj individualizirano, vse pogostejše temelji na molekularnem profilu tumorja. Hkrati v zdravljenje ginekoloških rakov vstopajo tudi terapevtske metode, ki jih omogočajo sodobne inovativne tehnologije, ena od takšnih vrst zdravljenja je tudi zdravljenje s konjugati protiteleso-zdravilo. Prvo tovrstno zdravilo, ki je bilo že v l. 2021 na podlagi izsledkov klinične raziskave faze II Innovatisotumab-vedotina 204 odobreno za zdravljenje napredujelega karcinoma materničnega vratu je tisotumab-vedotina (TV).

Delovanje tisotumab vedotina

Ena od osnovnih zahtev zdravljenja s konjugati protiteleso-zdravilo je, da morajo biti tarčni antigeni za zdravljenje s konjugati protiteleso-zdravilo pomembno izraženi na površini tumorskih celic, ne smejo pa se v večji

meri nahajati na zdravih tkivih. Tarčni antigen v primeru tisotumab-vedotina je tkivni faktor (TF-011), imenovan tudi tromboplastin, faktor III ali CD 142, v normalnih okoliščinah pomemben sprožilni dejavnik ekstrinzične koagulacijske poti, pri različnih vrstah raka pa spodbujevalec celične proliferacije, angiogeneze in epitelijsko-mezenhimskega prehoda, kar vse spodbuja tumorsko rast in razvoj raka. Tkivni faktor je na površini celic raka materničnega vratu visoko izražen – kar v 90-95 % primerov. Tisotumab-vedotin je konjugat specifičnega humaniziranega IgG1 protitelesa proti TF-011, ki je zasnovan tako, da se veže na površinske antigene rakavih celic, praviloma pa ne moti normalnih koagulacijskih poti. IgG1 protitelo je preko veznega člena (angl. linker) kovalentno vezano na citostatik MMAE (monometil auristatin E), zdravilo iz skupine motilcev tubulina. Mehanizem delovanja tisotumab-vedotina poleg neposrednega citotoksičnega delovanja MMAE na tumorske celice, v katere vstopa ter citotoksičnega delovanja na okolne tumorske celice (angl. bystander effect), obsega dodatno tudi z večplastnimi imunskimi mehanizmi povzročeno citotoksično delovanje.

Klinični pomen tisotumab-vedotina v zdravljenju raka materničnega vratu

FDA je v septembru 2021 tisotumab-vedotin po pospešenem postopku odobrila za zdravljenje recidivnega, lokalno razširjenega in razsejanega raka materničnega vratu, ki napreduje po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi pripravkov platine. Odobritev temelji na izsledkih raziskave InnovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6, multicentrične klinične raziskave faze II, ki je v skupini 101 pacientke z recidivnim in razsejanim rakom materničnega vratu ob progresu bolezni po predhodnem zdravljenju s kombinirano kemoterapijo, ki je lahko vključevala tudi zaviralec VEGF bevacizumab, pokazala 24-% (95 % CI, 15,9 –33,3) objektivni odziv na zdravljenje (ORR), v 7 % je šlo za popoln odziv (CR), v 17 % pa za delen odziv. Srednji čas trajanja odziva je bil 8,3 mesecev (95 % CI, 4,2 – ni doseženo), dosežen odziv na zdravljenje je pri 62 % (95 % CI, 37–80) bolnic vztrajal 6 mesecev ali več. Srednji čas do progressa bolezni (mPFS) je bil 4,2 meseca (95 % CI, 3,0–4,4), srednji čas celotnega preživetja (mOS) pa 12,1 mesecev (95 % CI, 9,6–13,9). Srednji čas do odziva na zdravljenje je bil 1,4 meseca (95 % CI, 1,1–5,1 mes), začetni znaki ugodnega učinka zdravljenja so bili klinično zaznavni že v prvih dveh ciklih. Odmerjanje tisotumab-vedotina je 2 mg/kg telesne teže, vendar celotno največ 200 mg, na 3 tedne do progressa bolezni ali do prekomerno izraženih neželenih učinkov zdravljenja.

Profil neželenih učinkov zdravljenja je bil po izsledkih raziskave dobro obvladljiv, pretežno so se pojavljali neželeni učinki gradusa 1 in 2 (pri 65 % bolnic). Delež neželenih učinkov gradusa 3 ali več je znašal 28 %, in sicer so v 7 % poročali o periferni nevropatiji, v 3 % o nevtropeniji, v 2 % o utrujenosti, v 2 % o ulcerativnem keratitisu ter v 2 % o krvavitvah. Zabeležen je bil 1 (1 %) smrtni primer, šlo je za posledice septičnega šoka. Kot neželeni učinki posebnega pomena so bili opredeljeni očesni neželeni učinki, periferna nevropatija in krvavitve.

Previdnostni ukrepi ob zdravljenju s tisotumab-vedotinom

Zaradi sprememb, ki jih tisotumab-vedotin povzroči na roženici in veznicah, so posebni previdnostni ukrepi namenjeni očesni toksičnosti, s katero se po izsledkih kliničnih raziskav sooča do 60 % ginekoloških bolnic, zdravljenih s tisotumab-vedotinom. Pretežno opisujejo suho oko, konjunktivitis, keratitis, blefaritis in ulcerozni keratitis. Omenjene neželene učinke pripisujejo izraženosti tkivnega faktorja v očeh. Priporočila o profilaktičnih ukrepih ob zdravljenju s tisotumab-vedotinom vključujejo oftalmološki pregled pred vsako aplikacijo tisotumab-vedotina ter dodatno po potrebi. 10 min pred pričetkom vsake infuzije tisotumab-vedotina priporočajo aplikacijo vazokonstriktornih in kortikosteroidnih kapljic v obe oči ter še 2–3 dni za tem redno uporabo kortikosteroidnih kapljic. V času vsake 30-min infuzije tisotumab-vedotina je priporočena tudi uporaba hladilnih oblog preko oči. Ves čas zdravljenja s tisotumab-vedotinom je dodatno priporočena uporaba vlažilnih očesnih kapljic in odsvetovana uporaba očesnih leč. Proaktivne profilakse glede na možne neželene učinke v smislu periferne nevropatije ni, je pa priporočena dobra poučenost pacientov samih, da čim prej zaznajo zgodnje znake nevropatije ter neposredno pričnejo z nefarmakološkimi ukrepi, čim prej je potrebna tudi prilagoditev odmerka tisotumab-vedotina, da se izognemo daljšim prekinitvam in predčasnim zaključkom zdravljenja. Kar zadeva tveganja krvavitev zaradi tisotumab-vedotina seveda velja, da pri bolnicah s kakršnimikoli predispozicijami za krvavitve zdravljenje s tisotumab-vedotinom ni priporočeno, če se med zdravljenjem pojavijo krvavitve, pa je potrebno ustrezno ukrepanje in nadaljevanje zdravljenja s prilagojenim odmerkom tisotumab-vedotina. Najpogostejše so sicer epizode epistakse, krvavitev iz prebavi, rodil in hematurija.

Literatura

1. Tolcher A, Hamilton E, , Coleman RL. The evolving landscape of antibody-drug conjugates in gynecologic cancers. *Cancer Treatment Reviews* 116 (2023) 102546
2. Grover SP, Mackman N. Tissue Factor An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis; *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:709-725.
3. Markham A. Tisotumab Vedotin: First Approval Drugs. (2021) 81:2141–2147.
4. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, et al. Efcacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovatisotumab-vedotina 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):609–19.
5. Arn CR, Halla KJ, Gill S, Tisotumab Vedotin Safety and Tolerability in Clinical Practice:Managing Adverse Events.*Adv Pract Oncol* 2023;14(2):139–152

KONJUGATI PROTITELO – ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV

Aleš Christian Mihelač, dr. med., spec. hematologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Konjugati protitelo-zdravilo predstavljajo novo zvrst zdravljenja malignih bolezni. Njihova zgradba temelji na monoklonskem protitelesu, ki je kovalentno vezano na citotoksično zdravilo. Zaradi tega zajema prednosti tako tarčnega delovanja kot tudi visoke učinkovitosti delovanja na tumorske celice, s čimer pomembno zmanjšamo neželene učinke zdravljenja. Trenutno je po svetu odobrenih 14 konjugatov protitelo-zdravilo, od katerih so trije registrirani za zdravljenje limfomskih bolezni, in sicer polatuzumab-vedotin in lonkastuksimab-tesirin za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B ter brentuksimab-vedotin za zdravljenje klasičnega Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma ter drugih CD30-pozitivnih kožnih T-celičnih limfomov.

Uvod

Konjugat protitelo-zdravilo predstavlja novejši terapevtski pristop pri zdravljenju malignih bolezni. Tipična zgradba konjugata zajema monoklonsko protitelo, ki je preko veznika oz. povezovalca kovalentno vezano na drugo učinkovino, tj. citotoksično zdravilo. Sama zasnova konjugatov omogoča ciljno uničenje rakave celice, saj se monoklonsko protitelo veže na določene površinske molekule celic, na protitelo vezano citostatično zdravilo pa vstopi v tarčne celice in povzroči njihovo smrt. S tem se tudi minimalizira poškodbo zdravih celic, posledično pa se bistveno zmanjša toksičnost zdravila.

Trenutno potekajo predklinične in klinične raziskave na preko 100 konjugatih po celem svetu, doslej pa sta ameriška Uprava za hrano in zdravila (*US Food and Drug Administration, FDA*) in Evropska agencija za zdravila (*European Medicines Agency, EMA*) odobrila 14 tovrstnih zdravil za zdravljenje širokega nabora malignih bolezni, tako v monoterapiji kot v kombinaciji s kemoterapijo. Trenutno so odobreni trije konjugati za zdravljenje limfomskih bolezni, in sicer polatuzumab-vedotin in lonkastuksimab-tesirin za difuzni velikocelični limfom B ter

brentuksimab-vedotin za Hodgkinov limfom, anaplastični velikocelični limfom ter druge CD30-pozitivne kožne T-celične limfome.

Brentuksimab-vedotin

Sestava brentuksimab-vedotina temelji na anti-CD30 protitelesu, ki se veže na CD30, ki je transmembranski glikoprotein, izražen na aktiviranih limfocitih B in T ter v okviru limfomskih bolezni najpogosteje na limfomskih celicah Hodgkinovega limfoma in anaplastičnega velikoceličnega limfoma (ALCL), v manjši meri tudi pri ostalih limfomskih boleznih, npr. pri kožnih T-celičnih limfomih. Že samo delovanje protitelesa zavira rast CD30-pozitivnih celic, vendar pa je učinkovina v sestavi brentuksimaba, ki je kovalentno vezana na citotoksično zdravilo monometil auristatin E (MMAE), do 340-krat močnejša.

Raziskava ECHELON-1 je randomizirala bolnike s klasičnim Hodgkinovim limfomom kliničnega stadija III ali IV na skupino 664 bolnikov, ki je prejela brentuksimab-vedotin, doksorubicin, vinblastin in dakarbazin (BV-AVD oz. A+AVD), in skupino 670 bolnikov, ki je prejela doksorubicin, bleomicin, vinblastin in dakarbazin (ABVD). Rezultati so pokazali boljše rezultate pri skupini, zdravljeni po shemi A+AVD s 5-letnim preživetjem brez napredovanja bolezni (PFS) 82 % proti 75 % (razmerje ogroženosti HR 0,68, 95-% interval zaupanja CI 0,53-0,87, $p=0,0017$).

Med glavnimi neželenimi učinki brentuksimab-vedotina je periferna nevropatija. V raziskavi ECHELON-1 se je pri obeh skupinah bolnikov periferna polinevropatija s časom izboljšala ali povsem popravila, je pa bil delež nevropatij večji pri skupini, zdravljeni z brentuksimab-vedotinom (19 % proti 9 %). Sekundarnih malignih bolezni je bilo malenkost manj v skupini z brentuksimab-vedotinom (3 % proti 5 %). O večjem deležu rojstev otrok so poročali pri skupini z brentuksimab-vedotinom (75 proti 50 primerov).

Na osnovi raziskave ECHELON-2 je bilo odobrena kombinacija brentuksimab-vedotina s kemoterapijo za zdravljenje bolnikov z ALCL ali drugim CD30-pozitivnim primarnim kožnim T-celičnim limfomom (PTCL). V raziskavi so randomizirali 226 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo brentuksimab-vedotina, ciklofosfamida, doksorubicina in metiprednizolona (BV-CHP), s skupino 226 bolnikov, ki so prejeli standardno shemo ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, metilprednizolon (CHOP). Rezultati v skupini, ki je prejela BV-CHP, so bili superiorni s 5-letnim PFS 51,4 % (95 % CI 42,8-59,4 %) proti 43 % (95 % CI 35,8-50,0 %) pri skupini, ki je prejela CHOP, s HR 0,70 (95 % CI 0,53-0,91). 5-letno celotno preživetje OS je znašalo 70,1 % (95

% CI 63,3-75,9 %) proti 61 % (95 % CI 54,-67,3 %), HR 0,72 (95 % CI 0,53-0,99).

Trenutno potekajo še številne druge raziskave v smeri vključevanja brentuksimab-vedotina v zdravljenju limfomov. Ena od teh je HD21, ki primerja 732 bolnikov, zdravljenih po intenzivirani shemi bleomicina, etopozida, doksorubicina, ciklofosfamida, vinkristina, prokarbazina in metilprednizolona (iBEACOPP), in 738 bolnikov, zdravljenih po shemi brentuksimab-vedotin, etopozid, ciklofosamid, doksorubicin, dakarbazin in deksametazon (BrECADD). Primarna cilja raziskave sta bila neinferiornost PFS in zmanjšanje z zdravljenjem povezane zbolewnosti. Rezultati so pokazali primerljivo 3-letno PFS pri obeh skupinah bolnikov, tj. 92,3 % proti 94,9 %, in 3-letno OS, ki je znašala 98,5 % pri obeh skupinah. Stopnja z zdravljenjem povezane zbolewnosti je bila bistveno nižja pri skupini, zdravljeni po shemi BrECADD, tj. 42 % proti 59 %, od tega je bil delež hematoloških neželenih učinkov (anemija, trombopenija in okužbe stopnje 3-4) ravno tako nižji, 31 % proti 52 %.

V Sloveniji je brentuksimab-vedotin registriran za zdravljenje predhodno nezdravljenega Hodgkinovega limfoma stadija III ali IV (v kombinaciji s kemoterapijo po shemah A+AVD in BrECADD), relapsa in refraktarnega Hodgkinovega limfoma po avtologni PKMC ali po vsaj 2 predhodnih zdravljenjih, ko visokodozna terapija in avtologna PKMC ne prideta več v poštev, ter v kombinaciji s kemoterapijo (po shemi CHP) za zdravljenje predhodno nezdravljenega sistemskega anaplastičnega velikoceličnega limfoma in CD30- pozitivnega kožnega T-celičnega limfoma.

Polatuzumab-vedotin

Polatuzumab-vedotin je bil drugi konjugat zapovrstjo, ki je bil odobren za zdravljenje bolnikov s ponovljenim in neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B. Vsebuje monoklonsko protitelo anti-CD79B, ki se veže na B-celični receptor (BCR), izražen na preko 90 % vseh B-celičnih limfomskih celicah. Omenjeno protitelo je kovalentno vezano na citostatično zdravilo MMAE.

Randomizirana multicentrična odprta raziskava (NCT02257567) je primerjala polatuzumab-vedotin v kombinaciji z rituksimabom in bendamustinom v eni skupini ter kombinacijo rituksimaba in bendamustina v drugi skupini, obe skupini sta šteli po 40 bolnikov. V skupini s polatuzumab-vedotinom je bilo 53 % bolnikov primarno refraktarnih, 75 % je bilo neodzivnih na predhodno terapijo in 46 % bolnikov je prejelo vsaj 3 predhodne linije terapije. Študija je pokazala pomembno izboljšanje preživetja, in sicer mediano PFS 9,5 mesecev proti 3,7 mesecev (HR 0,36, 95 % CI 0,21-0,63, $p=0,001$) ter mediano

OS 12,4 proti 4,7 mesecev (HR 0,42, 95 % CI 0,24-0,75 $p=0,002$). Naknadna analiza preživetja razširjene kohorte dodatnih 106 bolnikov, ki so prejeli terapijo s polatuzumab-vedotinom, je bila skladna s podatki iz predhodne študije. Velik delež bolnikov v skupini, zdravljeni s polatuzumab-vedotinom, je dosegla popoln odgovor (CR) na zdravljenje (stopnja objektivnega odgovora, ORR 42 %, CR 39 %). Kemoimunoterapija po shemi polatuzumab-vedotin, rituksimab in bendamustin ima dober varnostni profil. Večino neželenih učinkov stopnje 3-4 so predstavljale nevtropenija (33 %), okužbe (22 %), in trombocitopenija (21 %); do periferne nevropatije je prišlo pri 31 % bolnikov, večinoma stopnje 1-2, kar se je skozi čas izboljšalo ali celo povsem popravilo.

Nekatere raziskave se osredotočajo na vlogo polatuzumab-vedotina v prvi liniji zdravljenja difuznega velikoceličnega limfoma B, saj je le približno 60 % vseh bolnikov s tem rakom pozdravljenih s kemoimunoterapijo po shemi rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, metilprednizolon (R-CHOP). Raziskava POLARIX je tako primerjala skupino 440 bolnikov, ki so se zdravili po shemi polatuzumab-vedotin, rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, metilprednizolon (R-pola-CHP), s skupino 439 bolnikov, zdravljenih po shemi R-CHOP. Rezultati zdravljenja po shemi R-pola-CHP so pokazali ugodne rezultate v smislu pomembnega zmanjšanja za napredovanje ali ponovitev bolezni ter smrti za 27 % (HR 0,73, CI 0,57-0,95, $p=0,02$) v primerjavi z zdravljenjem po shemi R-CHOP.

V Sloveniji je polatuzumab-vedotin registriran za zdravljenje ponovitve ali neodzivnega difuznega velikoceličnega limfoma B v kombinaciji z rituksimabom in bendamustinom pri bolnikih, ki niso primerni za visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), ter pri bolnikih z novougotovljenim difuznim velikoceličnim limfomom B z višjim tveganjem po Mednarodnem prognostičnem indeksu (IPI) 3-5 točk in dobrim stanjem zmogljivosti po merilih Svetovne zdravstvene organizacije stopnje 0-2.

Lonkastuksimab-tesirin

CD19 je transmembranski glikoprotein, ki je eden od najpogostejše izraženih površinskih beljakovin na normalnih limfocitih B, vendar pa limfomske celice povečini v visoki meri ohranijo izražanje CD19 kljub maligni preobrazbi (v 80 % pri akutni limfocitni levkemiji in v 88 % pri B-celičnih limfomih). Po drugi strani CD19 ni izražen na celicah v drugih tkivih, prav tako ne na krvotvornih zarodnih celicah, zaradi česar obnove limfocitov B ni prizadeta. Zgradba lonkastuksimab-tesirina tako temelji na protitelesu anti-CD19, kovalentno vezanem na

citotoksično zdravilo tesirin, dimerju pirolobenzodiazepina. Predklinične raziskave so pokazale izjemno učinkovitost omenjenega konjugata pri zdravljenju CD19-pozitivnih levkemij in limfomov, poleg tega pa še sinergizem v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki, kot so venetoklaks in zaviralci Brutonove kinaze (npr. ibrutinib).

Raziskava LOTIS-2 je vključila 145 bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim difuznim velikoceličnim limfomom B, vključno z visokorizičnimi primeri (npr. transformiran limfom, sočasna transformacija genov *MYC* in *BCL-2* ipd.). Približno polovica vseh bolnikov, tj. 48,3 % (95 % CI 39,9-56,7 %), je dosegla popoln ali delen odgovor na zdravljenje. Najpogostejši neželeni učinki 3. stopnje ali višje so bili nevtropenija pri 37 % in trombopenija pri 18 %, od ostalih pogostejših neželenih učinkih pa so omenjeni slabost, otekanje in nenormalnosti jetrnih encimov.

V Sloveniji potekajo postopki za registracijo lonkastuksimab-tesirina za zdravljenje ponovitve difuznega velikoceličnega limfoma B po vsaj 2 predhodnih linijah zdravljenja, zlasti v primeru CD20-negativnih ponovitvah.

Literatura

1. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2022;7(93).
2. Barreca M, Lang N, Tarantelli C, Spriano F, Barraja P, Berton F. Antibody-drug conjugates for lymphoma patients: preclinical and clinical evidences. *Explor Target Antitumor Ther*. 2022;3(6):763-794.
3. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021;8(6):e410-e421.
4. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022;33(3):288-298.
5. Vassilakopoulos TP, Liaskas A, Pereyra P, Panayiotidis P, Angelopoulou MK, et al. Incorporating Monoclonal Antibodies into the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(17):13187.
6. Jezeršek Novaković B. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2024 [citirano dne 3.2.2024]. Dostopno na: https://www.onkoi.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/smernice/Priporocila_za_obravnavo_bolnikov_z_malignimi_limfomi_2024.pdf
7. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-543.
8. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-363.
9. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeschna KM, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:790–800.

KONJUGATI PROTITELO-ZDRAVILO V ZDRAVLJENJU UROTELNEGA KARCINOMA

Andrej Žist, dr. med.

Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Povzetek

Standardno zdravljenje metastatskega urotelnega karcinoma že desetletja temelji na kombinacijah kemoterapije na osnovi platine. Najnovejšo družino zdravil, ki se je izkazala za učinkovito preko svojega tarčnega pristopa pri številnih rakih, predstavljajo konjugati protiteles s citotoksičnimi zdravili. V klinični rabi za zdravljenje urotelnih karcinomov sta trenutno dostopna enfortumab-vedotin in sacituzumab-govitecan. Enfortumab-vedotin je konjugat med humaniziranim mišjim protitelesom proti nektinu-4 ter zaviralcem polimerizacije mikrotubulov monometil auristatin E. V kliničnih raziskavah faze 3 je enfortumab-vedotin samostojno ali v kombinaciji s pembrolizumabom pomembno podaljšal celotno preživetje bolnikov z napredujočim urotelnim karcinomom. Sacituzumab-govitecan je konjugat protitelo-zdravilo med protitelesom anti-Trop-2 hRS7 in aktivnim metabolitom irinotekana SN-38. V kliničnih raziskavah faze 2 sacituzumab -ovitecan v monoterapiji ali v kombinaciji z imunoterapijo daje vzpodbudne rezultate pri bolnikih z napredujočim urotelnim karcinomom. V teku so klinične raziskave faze 3, ki bodo opredelile njegovo mesto v redni klinični praksi. Konjugati protitelo-zdravilo na področju urotelnih karcinomov predstavljajo pomemben korak k učinkovitemu in varnemu zdravljenju bolezni, ki imajo z dosedanjimi zdravljenji skromno prognozo. Pomembno vlogo za implementacijo konjugatov v redno klinično prakso bo igralo ustrezno obvladovanje neželenih učinkov novih preparatov ter stroškovna učinkovitost tovrstnega zdravljenja.

Ključne besede: urotelni karcinom, enfortumab-vedotin, sacituzumab govitecan

Uvod

Standardno zdravljenje metastatskega urotelnega karcinoma že desetletja temelji na kombinacijah kemoterapije na osnovi cisplatina. Tovrstna zdravljenja so povezana z odgovori, ki so le redko trajni (1). Eden izmed pomembnejših korakov pri zdravljenju je bila v zadnjih letih uporaba zaviralcev imunskih nadzornih točk proti PD-1/PD-L1 kot vzdrževalno zdravljenje po kemoterapiji na osnovi platine ali ob ponovitvi oziroma progresu bolezni. Zdravljenje z agensi iz te družine zdravil lahko vodi v dolgotrajne odgovore, ki pa jih dosežemo le pri skromnem številu bolnikov (2). Poleg skromne učinkovitosti sistemskega zdravljenja pomembno oviro pri učinkovitem zdravljenju bolnikov predstavlja tudi stanje zmogljivosti in komorbiditeta ob diagnozi. Več kot 80 % urotelnih karcinomov se diagnosticira po 65. letu starosti, ko imajo bolniki lahko številne pridružene bolezni, ki predstavljajo oviro pri izbiri optimalnega onkološkega zdravljenja.

Na račun naštetih značilnosti se je razvoj novih načinov sistemskega zdravljenja usmeril v iskanje tarčnih zdravljenj, ki izkoriščajo intrinzične lastnosti urotelnih karcinomov, z namenom učinkovitega delovanja proti rakastim celicam in zmanjšanja vpliva na zdrave celice, in s tem neželenih učinkov. Najnovejšo družino zdravil, ki se je izkazala za učinkovita preko svojega tarčnega pristopa pri številnih rakah, predstavljajo konjugati protiteles s citotoksičnimi zdravili. Konjugati protitelo-zdravilo so kombinacija monoklonskega protitelesa, na katerega je preko vezne molekule pritrjeno citotoksično zdravilo. Protitelo se veže na tarčne receptorje na membranah rakastih celic in s tem dovede citotoksično zdravilo v rakaste celice ali njihovo okolico. Na račun visoke afinitete protiteles do receptorjev, ki so specifični za rakaste celice, je neželenih učinkov na zdrava tkiva manj kot pri uporabi klasičnih citotoksičnih zdravil (1). V nadaljevanju prispevka sledi pregled konjugatov protitelo-zdravilo enfortumab-vedotin in sacituzumab-govitekan, ki so že v klinični rabi za zdravljenje urotelnih karcinomov.

Enfortumab-vedotin

Nektin-4 je transmembranski polipeptid, ki sodeluje pri vzdrževanju medceličnih stikov. V fizioloških razmerah ga najdemo v embrionalnih tkivih in tkivih placent, v odrasli dobi je izraženost proteina močno znižana. Šibko ali zmerno izraženega ga še vedno najdemo v koži, mehurju, žlezah slinavkah, požiralniku in želodcu (2). Protein je močno izražen na celicah urotelnega karcinoma. Ekspresijo nektina-4 na rakastih celicah kvantifiramo s histokemično metodo, kjer intenziteto ekspresije pomnožimo z odstotkom pozitivnih celic (H-score, razpon 0-

300). V seriji 155 bolnikov v okviru klinične raziskave EV-101 je bil nektin-4 najden v 97 % vzorcev s srednjo vrednostjo H-score 290 (razpon 14-300) (3). Konzistentno visoke vrednosti ekspresije nektina-4 so bile zabeležene tudi v drugih serijah urotelnih karcinomov, zato se ekspresija le-tega ne uporablja kot vključitveni kriterij v klinične raziskave (4). Kljub izhodiščnim raziskavam pa se nakazuje variabilnost v ekspresiji nektina-4 glede na lokacijo vzorca, stadij bolezni in histološki podtip. Na seriji 524 vzorcev karcinomov sečnika so ugotavljali povišane vrednosti H-score (≥ 100) pri 60 % bolnikov. Zvišane vrednosti H-score so bile pogostejše v primarnih tumorjih kot v zasevkih (34 % proti 12 %) (4). Zvišano ekspresijo so beležili na vzorcih mišično neinvazivnega urotelnega karcinoma (87 %) v primerjavi z mišično invazivnimi urotelnimi karcinomi (68,2 %) v seriji iz Univerze Johns Hopkins. Ekspresija nektina-4 je bila prav tako nižja pri podtipih s ploščatocelično diferenciacijo (70 %), plazmacitoidno varianto (62,5 %), sarkomatoidno (10 %) in drobnocelično varianto (0 %). V celoti gledano študije nakazujejo višjo stopnjo heterogenosti ekspresije nektina-4, kot je bila izhodiščno ugotovljena v kliničnih raziskavah faze I. Glede na izsledke raziskav ostaja nerazrešeno vprašanje korelacije med ekspresijo nektina-4 in odgovora na terapijo s konjugati zdravilo-protitelo proti nektinu-4, kot tudi vprašanje, ali lahko nektin-4 predstavlja prediktivni označevalec odgovora na zdravljenje (4).

Po potrditvi zvišane ekspresije nektina-4 v urotelnih karcinomi je stekel razvoj konjugata med humaniziranim mišjim protitelesom proti nektinu-4 (AGS-22M6) ter zaviralca polimerizacije mikrotubulov monometil auristatin E (MMAE), sedaj znanim kot enfortumab-vedotin (EV). Enfortumab-vedotin je bil prvič preizkušan v klinični raziskavi EV-101 pri bolnikih z različnimi napredujočimi solidnimi raki, vključno z urotelnimi karcinomi. V raziskavi je bil določen maksimalni prenosljiv odmerek pri 1,25 mg/kg telesne teže, apliciran 1., 8., in 15. dan 28-dnevnega ciklusa, kot pglavitni obliki neželenih učinkov sta izstopala pojav kožnih izpuščajev in diareja. V razširjeni kohorti bolnikov z urotelnimi karcinomi je objektivni odgovor doseglo 43 % bolnikov s srednjim časom celotnega preživetja 12,3 mesecev (3). Na račun vzpodbudnih rezultatov pri urotelnih karcinomi je bila odprta klinična raziskava faze 2 EV-201 z ločenima kohortama bolnikov z urotelnimi karcinomi, ki so predhodno bili zdravljeni s preparati platine in imunoterapijo (kohorta 1), in bolniki, ki so bili neprimerni za zdravljenje s preparati platine (kohorta 2). V kohorti 1 je bilo zdravljenih 125 bolnikov srednje starosti 69 let, ki so predhodno v povprečju že prejeli 3 linije zdravljenja. 40 % bolnikov je imelo jetrne zasevke in 42 % zasevke v pljučih, 80 % jih ni odgovorilo na predhodno

imunoterapijo. Objektivni odgovor je doseglo 44 % bolnikov (5). V kohorti 2 je bilo zdravljenih 89 bolnikov, kjer 66 % bolnikov ni bilo primernih za zdravljenje s cisplatinom zaradi slabe ledvične funkcije. Objektivni odgovor je doseglo 52 % bolnikov (popoln odgovor v 20 %) in ob tem srednje celotno preživetje 14,7 mesecev (6).

Sledila je klinična raziskava faze 3, EV-301, ki je pri 608 bolnikih po zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine in imunoterapiji preskušala enfortumab-vedotin v primerjavi s kemoterapijo po izbiri preiskovalca (docetaksel, paklitaksel ali vinflunin). Raziskava je dokazala, da imajo bolniki, zdravljeni z enfortumab-vedotinom, daljše srednje celotno preživetje (12,9 meseca proti 8,9 meseca, razmerje tveganj (HR) 0,7; 95 % interval zaupanja (CI) 0,56-0,89, $p=0,001$), daljši čas do napredovanja bolezni (5,5 mesecev proti 3,7 meseca, HR 0,62, 95 % CI, 0,51-0,75, $p<0,001$) ter boljši objektivni odgovor (40,6 % proti 17,9 %, $p<0,001$). Pogostost neželenih učinkov, vključno z neželenimi učinki gradusa ≥ 3 , je bila izenačena med obema skupinama (vsi neželeni učinki 93,9 % proti 91,8 %, neželeni učinki gradusa ≥ 3 51,4 % proti 49,8 %), pri čemer pa je več bolnikov, zdravljenih z enfortumab-vedotinom, potrebovalo prekinitve zdravljenja (51 % proti 18,9 %) (7). Na osnovi raziskave je enfortumab-vedotin postal standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim urotelnim karcinomom po zdravljenju s preparati platine in imunoterapiji.

Na račun svoje učinkovitosti in sprejemljivega toksičnega profila so enfortumab-vedotin testirali tudi v kombinaciji z drugimi učinkovinami. V okviru multikohortne raziskave faze 1/2 EV-103 je bil v kohorti K v kombinaciji s pembrolizumabom preskušan pri bolnikih, neprimernih za zdravljenje s cisplatinom, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. 151 bolnikov je bilo randomizirano v skupino z enfortumab-vedotinom nasproti kombinacije enfortumab-vedotina in pembrolizumaba. Bolniki v skupini s kombinirano terapijo so dosegli objektivni odgovor v 64,5 %, v skupini z monoterapijo v 45,2 %. Prav tako je po 12 mesecih živel 10 % več bolnikov, ki so prejeli kombinirano terapijo v primerjavi z monoterapijo (80,7 % proti 70,7 %) (8). Nedavno je bila v obliki ustne predstavitve na kongresu ESMO 2023 v Madridu predstavljena klinična raziskava faze 3 EV-302, ki je preizkušala kombinacijo enfortumab-vedotina in pembrolizumaba proti standardni kombinaciji gemcitabina in platine kot prvo zdravljenje napredovelega urotelnega karcinoma. Po 17,2 mesecih srednjega časa sledenja je kombinacija enfortumab-vedotina s pembrolizumabom podaljšala celotno preživetje za 15,4 mesecev in postavila nov mejnik v zdravljenju napredovelega urotelnega karcinoma (31,5 mesecev proti 16,1

mesecev, HR 0,47, 95 % CI 0,38-0,58, $p < 0.00001$). Bolniki, zdravljeni s kombinacijo enfortumab-vedotina in pembrolizumaba, so imeli daljši srednji čas do napredovanja bolezni (12,5 mesecev proti 6,3 mesecev, HR 0,45, 95 % CI 0,38-0,54, $p < 0.00001$) in boljši objektivni odgovor na zdravljenje (67,7 % proti 44,4 %, $p < 0.00001$). Število neželenih učinkov je bilo enakomerno razporejeno med obema skupinama (97 % proti 95,6 %), pri čemer so bolniki, zdravljeni s kombinacijo enfortumab-vedotina in pembrolizumaba utrpeli več resnih neželenih sopojevov (27,7% proti 19,6%). V skupini s kombinacijo EV in pembrolizumaba so izstopali periferna senzorična nevropatija, kožni izpuščaj, alopecija, očne motnje ter hiperglikemija, v roki s kemoterapijo na osnovi platine pa hematotoksičnost, nauseja in utrujenost. Na osnovi izsledkov te raziskave kombinacija EV s pembrolizumabom predstavlja nov standard zdravljenja napredovalega urotelnega karcinoma, pri čemer implementacijo v redno klinično prakso omejujeta vprašanje finančne vzdržnosti kombinirane terapije ter kompleksen profil neželenih učinkov. Zaradi učinkovitosti kombinacij enfortumab-vedotina z imunoterapijo so v teku že klinične raziskave faze 3, ki preskušajo enfortumab-vedotin v kombinaciji z imunoterapijo perioperativno (KEYNOTE-905/EV-303, NCT03924895; KEYNOTE-B15/EV304, NCT04700124; VOLGA, NCT04960709).

Sacituzumab-govitekan

Trop-2 je transmembranski protein, ki je vpleten v migracijo in rast celic. Receptor je bil sprva odkrit v celicah trofoblata, visoko izražen pa je lahko pri številnih humanih epitelijskih rakih. Prekomerna ekspresija Trop-2 korelira z visoko agresivnostjo tumorjev in slabšo prognozo (2,4). Sacituzumab-govitekan je konjugat protitelo-zdravilo med anti-Trop-2 protitelesom hRS7 in SN-38 (aktivna komponenta zaviralca topoizomeraze I irinotekana), povezanega med sabo z vezno molekulo CL2A. Konjugat ima visoko razmerje zdravilo-protitelo in zaradi svoje vezne molekule, ki je občutljiva na pH, omogoči sproščanje zdravila SN-38 v tumorske celice in njihovo mikrookolico (1).

Sacituzumab-govitekan je bil prvič preiskovan v klinični raziskavi faze I/II, ki je vključevala 495 bolnikov z različnimi napredovalimi karcinomi po predhodnem sistemskem zdravljenju. V izhodiščni kohorti je bil na 25 bolnikih določen odmerek 10 mg/kg apliciran 1. in 8. dan v sklopu 21-dnevnega ciklusa kot primeren za nadaljnjo širjenje raziskave. Zaradi nepričakovano dobrih odgovorov na sacituzumab-govitekan v izhodiščni kohorti je sledila razširitev kohorte na 45 bolnikov. Večina vključenih bolnikov je predhodno prejela zdravljenje s preparati platine, 38% tudi

zdravljenje z imunoterapijo. 31 % bolnikov je imelo objektivni odgovor na zdravljenje (14/45 bolnikov), 47 % bolnikov pa klinično korist. Srednji čas do napredovanja bolezni je znašal 7,3 mesecev in celotno preživetje 18,9 meseca (9). Na račun dokazane učinkovitosti pri urotelnih karcinomih je sledila multikohortna, nerandomizirana klinična raziskava faze II (TROPHY-U-01). Kohorta 1 je vključevala 113 bolnikov po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo na osnovi platine in imunoterapijo (srednje število predhodnih linij 3). Objektivni odgovor je doseglo 27 % bolnikov, kar se je prevedlo v srednji čas do napredovanja bolezni 5,4 meseca in srednje celotno preživetje 10,9 mesecev. Pogosti neželeni učinki so bili diareja (skupaj 65 %, gradus ≥ 3 10 %), slabost (skupaj 60 %), utrujenost (52 %), nevtropenija (skupaj 46 %, gradus ≥ 3 35 %, febrilna nevtropenija 10 %) in anemija (skupaj 33 %, gradus ≥ 3 14 %)(10). V kohorto 2 so bili vključeni bolniki, ki niso bili primerni za zdravljenje s preparati platine in so predhodno prejeli zdravljenje z imunoterapijo (srednje število predhodnih linij zdravljenja 2). Med 38 bolniki je 12 bolnikov doseglo objektivni odgovor na sacizutumab-govitekan (32 %), kar se je prevedlo v srednji čas do napredovanja bolezni 5,6 mesecev in srednje celotno preživetje 13,5 mesecev. Najpogostejši so bili hematološki neželeni učinki, utrujenost in diareja, 18 % bolnikov je zaradi njih moralo prekiniti zdravljenje. V 3. kohorto je bilo vključenih 41 bolnikov po predhodnem zdravljenju s preparati platine, ki so prejeli kombinacijo sacizutumab-govitekana in pembrolizumaba.

Objektivni odgovor na kombinacijo je doseglo 41 % bolnikov s srednjim časom do napredovanja bolezni 5,3 mesecev in srednjim celotnim preživetjem 12,7 mesecev.

Trenutno je v teku globalna, randomizirana klinična raziskava faze 3, ki preskuša aacizutumab-govitekan proti zdravljenju s kemoterapijo po izbiri preiskovalca (docetaksel, paklitaksel ali vinflunin) pri bolnikih, ki so že prejeli zdravljenje s preparati platine in imunoterapijo (TROPiCs-04). Primarni cilj raziskave je celotno preživetje, sekundarni cilji so čas do napredovanja bolezni, odstotek objektivnih odgovorov, čas trajanja odgovora, neželeni učinki ter kakovost življenja med zdravljenjem.

Zaključek

Konjugati protitelo-zdravilo na področju urotelnih karcinomov predstavljajo pomemben korak k učinkovitemu in varnemu zdravljenju bolezni, ki ima z dosedanjimi zdravljenji na osnovi kemoterapije s preparati platine skromno prognozo. Samostojno ali v kombinaciji z imunoterapijo so značilno izboljšali celotno preživetje bolnikov z napredovalo boleznijo, kar daje upanje, da se bodo podobno učinkovito obnesli tudi v zgodnjih stadijih bolezni, kjer se zaenkrat uporabljajo le v okviru kliničnih raziskav. Pomembno vlogo za implementacijo konjugatov v redno klinično prakso bo igralo ustrezno obvladovanje neželenih učinkov novih preparatov ter stroškovna učinkovitost tovrstnega zdravljenja.

Literatura

1. Thomas J, Sun M, Getz T, Ho B, Nauseef JT, Tagawa ST. Antibody-drug conjugates for urothelial carcinoma. Vol. 41, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier Inc.; 2023. p. 420–8.
2. Ungaro A, Tucci M, Audisio A, Prima L Di, Pisano C, Turco F, et al. Antibody-Drug Conjugates in Urothelial Carcinoma: A New Therapeutic Opportunity Moves from Bench to Bedside. Vol. 11, *Cells*. MDPI; 2022.
3. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Dean Ruether ;, Thomas ;, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38:1041–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.834212>.
4. Fenton SE, VanderWeele DJ. Antibody-drug conjugates and predictive biomarkers in advanced urothelial carcinoma. Vol. 12, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
5. Rosenberg JE, O'donnell PH, Balar A V, Mcgregor BA, Heath EI, Yu EY, et al. Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2019;37:2592–600. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.789122>.
6. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun 1;22(6):872–82.
7. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 25;384(12):1125–35.
8. O'Donnell PH, Milowsky MI, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N, et al. Enfortumab Vedotin with or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients with Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Sep 1;41(25):4107–17.
9. Tagawa ST, Faltas BM, Lam ET, Saylor PJ, Bardia A, Hajdenberg J, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) in patients with previously treated metastatic urothelial cancer (mUC): Results from a phase I/II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Mar 1;37(7_suppl):354–354.
10. Tagawa ST, Balar A V, Petrylak DP, Rezazadeh Kalebasty A, Loriot Y, Fí echon A, et al. A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors [Internet]. Vol. 39, *J Clin Oncol*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.15.15>.

BISPECIFIČNA PROTITELESA: STRUKTURA, PRINCIP DELOVANJA, NEŽELENI UČINKI

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Imunoterapevtski pristopi so spremenili pojmovanje sistemskega zdravljenja raka. Med različnimi oblikami imunoterapije se pojavlja uporaba bispecifičnih protiteles kot inovativna oblika zdravljenja. Bispecifična protitelesa vključujejo delovanje imunskega sistema kot strategijo, ki preusmerja aktivacijo prirojene in pridobljene imunosti proti specifičnim antigenom, ki so produkt tumorskih celic.

Uvod

Napredek v biotehnologiji in rekombinantnih tehnikah je omogočil razvoj številnih pristopov priprave protiteles in konstruktov, ki vključujejo protitelesa ali njihove dele. Poleg intaktnih imunoglobulinov G so v postopkih kliničnih preskušanj tudi konjugati protiteles z različnimi učinkovinami in bispecifična protitelesa. Standardna humana protitelesa so monospecifična protitelesa, pri katerih obe vezavni mesti vežeta isto tarčo (isti epitop).

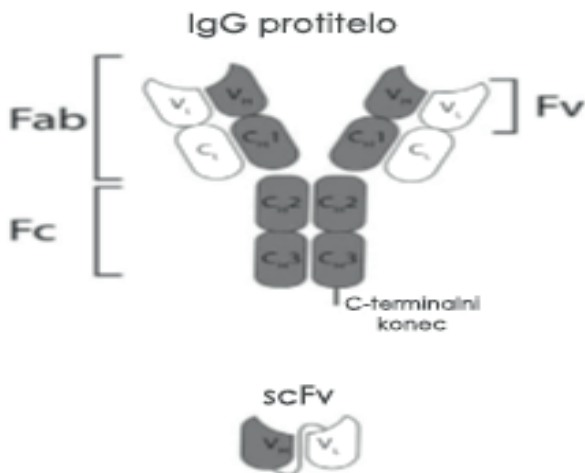
Definicija bispecifičnih protiteles

Bispecifična protitelesa so bolj kompleksne molekule kot standardna protitelesa, pri katerih vezavna mesta vežejo različne tarče (različne epitope). Bispecifična protitelesa se med seboj močno razlikujejo po svoji sestavi in posledično po mehanizmu delovanja. Vezava različnih tarč omogoča bodisi vzpostavljanje kontakta imunsko zmožnih celic s tumorskimi celicami in posledično delovanje imunsko zmožnih celic na tumorske celice preko imunskih mehanizmov in/ali prenos učinkovin (citotoksičnih, radioaktivnih) v tumorske celice in/ali blokado signaliziranja, ki je pomembno za preživetje tumorskih celic in tumorjev v celoti. Za vsakega od mehanizmov delovanja so potrebne specifične farmakokinetske značilnosti bispecifičnih protiteles, kar lahko dosežemo s spreminjanjem strukture bispecifičnih protiteles.

Normalna zgradba protitelesa IgG

Normalna zgradba protitelesa IgG je prikazana na Sliki 1, hkrati slika prikazuje tudi enoverižni variabilni fragment.

Slika 1. Zgradba protitelesa IgG, zgradba enoverižnega variabilnega fragmenta (scFv).



Protitelo ima dva funkcionalna dela: regijo Fc in vezavno mesto Fab. Regija Fc posreduje efektorske funkcije, ki vodijo do imunskega posredovanega uničenja tarče. Regija Fc tudi prepozna t. i. neonatalni receptor, kar pomembno vpliva na regulacijo serumskih koncentracij IgG in podaljša biološko razpolovno dobo protitelesa. Regija Fab vključuje variabilne fragmente, ki tvorijo vezavno mesto/vezavna mesta. Obe vezavni mesti vežeta isti epitop – protitelo je zato bivalentno, vendar monospecifično. Bispecifična protitelesa, ki imajo afiniteto do dveh različnih epitopov, se posledično vežejo na dve tarči, bodisi monovalentno ali bivalentno, glede na strukturo bispecifičnega konstrukta.

Priprava bispecifičnih protiteles

Bispecifična protitelesa lahko tvorimo s kvadromom, ki nastane s fuzijo dveh hibridomov, lahko tudi s konjugacijo dveh obstoječih protiteles ali njihovih fragmentov. Precej prednosti pri pripravi bispecifičnih protiteles pa ima genetski inženiring in uporaba genetsko spremenjenih rekombinantnih proteinov, saj omogoča boljši nadzor nad združevanjem težkih in lahkih verig in preprečuje naključno združevanje le-teh.

Struktura bispecifičnih protiteles

Strukturo (sestavo) bispecifičnih protiteles lahko modificiramo na različne načine in s tem vplivamo na njihovo delovanje (funkcionalnost) in povečujemo njihovo učinkovitost – npr. s spreminjanjem imunogenosti, efektorskih funkcij in razpolovne dobe protitelesa.

Imunogenost protiteles zmanjšujemo tako, da imunogene dele protiteles, ki izvirajo iz miši, nadomestimo s humanimi (himerični ali humanizirani konstrukti).

Osrednjo vlogo za efektorsko funkcijo protitelesa ima regija Fc, ki omogoča imunsko posredovane mehanizme celičnega ubijanja, kot sta s komplementom posredovana citotoksičnost in s protitelesi posredovana celična citotoksičnost. Na to lahko vplivamo z modifikacijo (glikiranje, sprememba sekvence aminokislin) ali celo popolno odstranitvijo regije Fc. Glede na to delimo protitelesa na tista, ki vključujejo regijo Fc, in tista, ki so brez nje, ki so posledično veliko manjša in s povsem spremenjenimi farmakokinetičnimi lastnostmi.

Velikost konstrukta vpliva na njegovo razpolovno dobo, čim manjši je konstrukt, tem krajša je njegova razpolovna doba. Velikost konstrukta lahko zmanjšamo tudi z odstranitvijo nevezavnih delov regije Fab (predela C_L in C_{H1}), v tem primeru ostanejo le variabilni fragmenti. Variabilni fragmenti, povezani z enojno peptidno verigo, se imenujejo enoveržni variabilni fragment (scFv), ki ima izrazito kratko razpolovno dobo. Podaljšanje razpolovne dobe je možno s povečanjem velikosti bispecifičnega konstrukta ali vezavo konstrukta na albumin, polietilenglikolni fragment ali z vezavo regije Fc na konstrukt.

Bispecifična protitelesa se v nasprotju s standardnimi protitelesi ne vežejo vedno bivalentno na eno tarčo. Bivalentna vezava sicer poveča avidnost in lahko vpliva na farmakodinamiko konstrukta.

Mehanizmi delovanja bispecifičnih protiteles

Mehanizmi delovanja, ki so se izkazali kot učinkoviti na področju onkologije, vključujejo predvsem:

- stabilno vzpostavljanje kontakta imunske zmožnih celic s tumorskimi celicami in posledično njihovo delovanje na tumorske celice,
- prenos učinkovin (citotoksičnih, radioaktivnih) v/do tumorske celice in
- blokado signaliziranja, ki je pomembno za delovanje tumorskih celic in tumorjev v celoti.

Stabilno vzpostavljanje kontakta imunske zmožnih celic s tumorskimi celicami.

Večina bispecifičnih protiteles, ki so v kliničnih raziskavah in tudi že registriranih, sodi v to skupino.

Bispecifična protitelesa, ki vežejo celice T CD3+

Vezava celic T in tumorskih celic (ki nosijo s tumorjem povezani antigen) z bispecifičnim protitelesom sproži nastanek citolitične sinapse. Celice T sprostijo perforin in citotoksični granzim B, kar privede do smrti tumorske celice. Dodatek kostimulatornega signala (kot npr. IL-2 *in vitro*) lahko poveča učinkovitost uničevanja tumorskih celic. Ugotovljeno je bilo tudi, da igrajo imunske nadzorne točke (npr. izražanje PD-L1) pomembno vlogo pri zmanjševanju odgovora na bispecifične konstrukte, ki aktivirajo delovanje celic T pri hematoloških malignomih, zato je dodatek protiteles proti PD1 ali proti PD-L1 k tem konstruktom povečal njihovo učinkovitost. V nekaterih primerih, ko so pomešane tumorske celice, ki izražajo s tumorjem povezan antigen, s tistimi brez tega antigena, lahko bispecifični konstrukt uničuje tudi celice brez tega antigena (primer bispecifični T-celični povezovalc antiCD3 x antiEGFR; bispecific T cell engager-BiTE). S tumorjem povezani antigen bi moral biti čimbolj specifičen za tumorske celice, ni pa potrebno, da je pomemben za nastanek tumorja, temveč služi za vezavo na membrani tumorske celice. S tumorjem povezani antigeni hematoloških malignomov, ki služijo za pripravo bispecifičnih konstruktov, so najpogostejše CD19, CD20, CD33, FcRL5, CLEC12A, manj pogosto CD30, BCMA. S tumorjem povezani antigeni solidnih tumorjev, ki služijo za pripravo bispecifičnih konstruktov, so najpogostejše HER2, EGFR, PSMA, EPCAM, gp100. Za tumor specifična antigena (intracelularna), ki služita za pripravo bispecifičnih konstruktov, sta mutiran RAS peptid-HLA kompleks in mutiran p53 peptid-HLA kompleks. V tem primeru je namesto regije Fab protitelesa vezavno mesto T-celični receptor.

Poleg aktivacije limfocitov T CD3+ pa je možna aktivacija tudi yδ celic T, da se izognemo aktivaciji imunosupresivnih celic Treg in zmanjšamo možnost neželenih učinkov. Bispecifična protitelesa proti CD16A pa aktivirajo celice ubijalke (angl. natural killer cells, NK), povečajo sproščanje proinflamatornih citokinov in kemokinov in ojačajo protitumorsko delovanje NK celic.

Prenos učinkovin (citotoksičnih, radioaktivnih) v/do tumorske celice Bispecifična protitelesa imajo večjo selektivnost in učinkovitost v primerjavi z monoklonalnimi protitelesi, zato so primerna tudi za prenos učinkovin v/do tumorske celice. Večja specifičnost bispecifičnih konstruktov zmanjšuje neželene učinke, zmožnost endocitoze pa omogoča bolj učinkovit transmembranski prenos učinkovin.

Blokada signaliziranja, ki je pomembno za delovanje tumorskih celic in tumorjev v celoti.

Bispecifična protitelesa, ki vežejo receptorje

Ker so s tumorji povezani antigeni izraženi tudi na normalnih celicah, kar povzroča neželene učinke bispecifičnih protiteles, obstaja možnost, da kot tarča služita dva s tumorjem povezana antigena ali dva epitopa istega antigena, kar poveča specifičnost bispecifičnega konstrukta in zmanjša toksičnost. Poleg tega je pri malignih tumorjih prisotna disregulacija več proteinov, tako da lahko hkratno ciljanje kompenzatornih poti poveča učinkovitost in zmanjša možnost pojava rezistence. Možen mehanizem delovanja je tako zavora dveh s tumorjem povezanih antigenov, kar poveča terapevtski učinek s ciljanjem na različne signalne poti ali z vezavo na dva različna epitopa istega receptorja.

Na površini imunsko zmožnih celic so številni regulatorni proteini, vključno s proteini nadzornih imunskih točk, ki regulirajo aktivacijo, proliferacijo in protitumorsko delovanje imunskih celic. S stimulacijo ali zaviranjem relevantnih signalnih poti lahko zato dosežemo bolj učinkovito imunsko posredovano uničevanje tumorskih celic. Npr. bispecifični konstrukti, ki hkrati zavirajo CTLA-4 in PD-1/PD-L1, omogočajo aktivacijo imunskih celic v tumorskem mikrookolju, kar vodi v apoptozo tumorskih celic. Obetajoč pristop predstavlja tudi uporaba bispecifičnega konstrukta z agonističnim delovanjem na 4-1BB in OX40 (kostimulatorna receptorja).

Bispecifična protitelesa so lahko usmerjena proti receptorjem na imunskih celicah (limfociti T, ki infiltrirajo tumor) in na tumorskih celicah, kar aktivira protitumorsko aktivnost imunskih celic in direktno sproža apoptozo tumorskih celic.

Bispecifična protitelesa, ki vežejo citokine in receptorje

Priprava bispecifičnih protiteles, ki vežejo citokine, je omejena zaradi kratkega razpolovnega časa in visoke imunogenosti. Bodočnost je v kombinirani uporabi z drugimi učinkovinami (npr. zaviralci imunskih nadzornih točk).

Priprava bispecifičnih konstruktov proti dvema citokinoma je še v začetni fazi.

Tri- in tetraspecifična protitelesa

Kombinirana terapija, ki cilja na sinergistične poti, je pristop, ki omogoča povečanje učinkovitosti protitumorske terapije. Celice T za aktivacijo potrebujejo številne signale. Posledično so tri- in tetraspecifična protitelesa pričakovano učinkovitejša na tem področju. Trispecifična protitelesa vključujejo tri različna vezavna mesta za antigene in tetraspecifična protitelesa vključujejo štiri različna vezavna mesta za

antigene, kar omogoča učinkovitejšo povezavo celic in bolj učinkovito stimulacijo imunskih celic.

Neželeni učinki

Neželeni učinki pri uporabi bispecifičnih konstruktov so lahko resni in življenje ogrožajoči. V visokem odstotku se pojavljajo imunski neželeni učinki, kot so sindrom sproščanja citokinov in nevrotoksičnost, povezana z imunskimi celicami. Podroben opis obeh zapletov in ustrezno ukrepanje je podano v drugih prispevkih v tem zborniku. Poleg tega se pri aplikacijah nekaterih bispecifičnih konstruktov lahko pojavlja hepatotoksičnost, ki je odvisna od odmerka (angl. off target, aktivnost in toksičnost zunaj želenega cilja), okužbe in hematološki neželeni učinki. Pojavljanje imunskih neželenih učinkov je odvisno od farmakokinetičnih lastnosti bispecifičnih konstruktov, na katere lahko vplivamo s sestavo bispecifičnih konstruktov. Strategije, ki omogočajo pogojno aktivacijo celic T znotraj tumorjev in spremembe vezavne afinitete do tarč (nizka afiniteta za CD3 omogoča počasnejše naraščanje koncentracije perifernih citokinov), lahko zmanjšajo ali v celoti izničijo t. i. »on-target, off-tumor« neželene učinke.

Zaključek

Razvoj številnih učinkovitih bispecifičnih protiteles omogoča pridobivanje izkušenj glede vzorcev protiteles in prilagajanja njihove učinkovitosti. Pravilna struktura in izbira tarč sta pomembni za učinkovitost in čim manjšo toksičnost. Spreminjanje strukture bispecifičnih protiteles vpliva na njihove farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti in posledično ponuja neomejene možnosti za njihovo uporabo. Kombinacije z drugimi imunomodulatornimi učinkovinami (predvsem modulatorji imunskih nadzornih točk) dodatno vplivajo na njihovo učinkovitost.

Literatura

1. Suurs FV, Lub-de Hooge MN, de Vries EGE, de Groot DJA. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges. *Pharmacology & Therapeutics* 2019; 201: 103–119.
2. Sun Y, Yu X, Wang X, et al. Bispecific antibodies in cancer therapy: Target selection and regulatory requirements. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2023;13(9):3583e3597.
3. Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2022; 13:1035276. doi:10.3389/fimmu.2022.1035276.
4. Ordóñez-Reyes C, García-Robledo JE, Chamorro DF, et al. Bispecific Antibodies in Cancer Immunotherapy: A Novel Response to an Old Question. *Pharmaceutics* 2022; 14, 1243. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061243>.
5. Wu Y, Yi M, Zhu S, et al. Recent advances and challenges of bispecific antibodies in solid tumors. *Experimental Hematology & Oncology* 2021; 10:56. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00250-1>.

BISPECIFIČNA PROTITELESA ZA ZDRAVLJENJE LIMFOMOV: MOSUNETUZUMAB, GLOFITAMAB, EPKORITAMAB, ODRONEKSTAMAB IN PLAMOTAMAB

Milica Miljković, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Najbolj pogosta tipa B-celičnih limfomov sta folikularni limfom in difuzni velikocelični B-limfom (DVCBL). Standardno prvo zdravljenje ne-Hodgkinovih B-celičnih limfomov in zdravljenje relapsa je že 20 let enako, največkrat se uporablja kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo (rituksimab). Raziskovalci so razvili novo skupino zdravil – bispecifična protitelesa. Bispecifična protitelesa (proti CD3x proti CD20) povežejo celice T s tarčnimi celicami B z izraženim CD20, kar preko sproščanja perforina in grancimov privede do celične smrti tarčne celice. Mosunetuzumab je registrirano zdravilo za zdravljenje folikularnega limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja. Glofitamab bo v Sloveniji v kratkem na listi za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja. Epkoritamab je indiciran za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretji in nadaljnjih linijah zdravljenja. Najbolj pogosti neželeni učinki so sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, okužbe in nevtoksičnost zaradi imunskih efektorskih celic (angl. ICANS). Vsi neželeni učinki so bili zadovoljivo obvladani v raziskavah. Trenutno potekajo številne raziskave kombiniranega zdravljenja z bispecifičnimi protitelesi in kemoterapevtiki in imunomodulatorji, kar obeta možnosti ozdravitve bolnikov s folikularnim limfomom in difuznim velikoceličnim B-limfom.

Ključne besede: folikularni limfom, difuzni velikocelični B-limfom, bispecifična protitelesa.

Uvod

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo zaradi nenadzorovanega razraščanja limfatičnih celic. Nastanejo lahko iz B ali T limfocitov ali naravnih celic ubijalk. Najbolj pogosta tipa B-celičnih limfomov sta folikularni limfom (FL) in difuzni velikocelični B limfom (DVCBL). Folikularni limfom je najpogostejši predstavnik nizko malignih ne-Hodgkinovih limfomov in predstavlja okrog 20 % vseh novoodkritih primerov letno, sicer je v Sloveniji ta procent nekoliko nižji 9-10 %. Je kronična bolezen in se pogosto ponovi. Difuzni velikocelični B-limfom spada v skupino agresivnih ne-Hodgkinovih limfomov. Predstavlja približno 30 % vseh novoodkritih primerov letno in je v približno 60 % ozdravljiv. Pri standardnem prvem zdravljenju B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov in zdravljenju ponovitev le-teh se največkrat uporablja kemoterapija v kombinaciji z imunoterapijo (rituksimab). Pred kratkim pa smo za zdravljenje določenih tipov B-celičnih limfomov pričeli uporabljati novo skupino zdravil, ki so proti CD 3 x proti CD20 usmerjena bispecifična protitelesa (1).

Mehanizem delovanja

Bispecifična protitelesa (bsAb) so beljakovine, ki se lahko vežejo na dva različna antigena (vključujejo vezavni mesti za dva različna antigena). Trenutno sta poznani dve vrsti bispecifičnih protiteles: IgG podobna bispecifična protitelesa in bispecifična protitelesa, ki niso podobna IgG. Protitelesa, podobna IgG, so strukturno podobna naravnim molekulam IgG, vendar jih naravni limfociti B ne morejo sintetizirati. Bispecifična protitelesa, ki niso podobna IgG, ne vsebujejo dela Fc in so sestavljena iz dve antigen vezalnih regij Fab (za dva različna antigena) ali njunih delov (1).

Pri limfomih so zaenkrat v uporabi bispecifična protitelesa (proti CD3 x proti CD20), ki povežejo celice T s tarčnimi celicami B z izraženim CD20. Vezava obeh krakov povzroči nastanek imunološke sinapse med tarčno celico B in citotoksično celico T, kar privede do aktivacije celice T. Sledi sproščanje perforina in grancimov, kar povzroči smrt tarčne celice (1).

Bispecifična protitelesa za zdravljenje limfomov

Mosunetuzumab je registrirano zdravilo za zdravljenje folikularnega limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja. Analiza 3-letnega spremljanja bolnikov v raziskavi GO29781 poroča o učinkovitosti in varnosti pri 90 bolnikih s folikularnim limfomom in vsaj dvema predhodnima terapijama po medianem spremljanju 37,4 mesecev.

Sedemdeset bolnikov oz. 78 % je doseglo odziv, pri čemer je 54 bolnikov oz. 60 % doseglo popolni odziv oz. CR (angl. Complete Response, CR) kot najboljši odziv. Mediana trajanja odziva (angl. Duration of Response, DOR) je bila 35,9 meseca. Po 30 mesecih spremljanja je bilo še 72,7 % bolnikov, ki so dosegli popolni odziv, živih in v remisiji. Mediani čas do progressa bolezni (angl. Progression-free survival, PFS) je bil 24 mesecev (95 % IZ: 12 mesecev – ni doseženo), mediana celotnega preživetja (angl. Overall Survival, OS) ni bila dosežena. Deleža PFS in OS po 36 mesecih sta bila 43,2 % in 82,4 %. Mediani čas do naslednje terapije je bil 37,3 mesecev. Pet bolnikov je bilo ponovno zdravljenih z mosunetuzumabom, od tega so trije dosegli popolni odziv in dva stabilno bolezen (2).

Glofitamab bo v Sloveniji v kratkem na listi za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretjem ali nadaljnjih redih zdravljenja, trenutno je dostopen za četrto linijo zdravljenja v programu sočutne uporabe. Predstavljeni so bili podatki podaljšanega spremljanja bolnikov iz raziskave faze II (NCT03075696), kamor je bilo vključenih 155 bolnikov. Mediani čas spremljanja bolnikov je bil 25,8 mesecev. 33 % bolnikov je pred vključitvijo v raziskavo prejelo terapijo s celicami T s himeričnim antigenskim receptorjem (angl. Chimeric antigen receptor, CAR-T). Delež popolnega odziva pri vseh vključenih bolnikih je bil 40 %, delež celotnega odgovora (angl. Overall response rate, ORR) je bil 52 %, mediani čas trajanja popolnega odziva pa je bil 26,9 mesecev. Mediani čas do popolnega odziva je bil 42 dni. Pri 66,6 % bolnikov z doseženim popolnim odzivom ob koncu terapije niso dokazali napredovanja bolezni. Vseh 66,6 % bolnikov je ostalo živih 18 mesecev po koncu terapije (3,4).

Epkoritamab je indiciran za zdravljenje difuznega velikoceličnega B-limfoma v tretji in nadaljnjih linijah zdravljenja. V Sloveniji še ni dostopen. Njegova učinkovitost pri zdravljenju je bila dokazana v raziskavi EPCORE NHL-1, faza II. Vključenih je bilo 157 bolnikov, med njimi so bili tudi bolniki po terapiji CAR-T (39 %). Mediana časa spremljanja je bila 20 mesecev. Delež celotnega odgovora je bil 63 %, popolnega odziva pa 39 %. Mediani čas trajanja odziva pri bolnikih s popolnim odzivom še ni bil dosežen. Mediani čas do popolnega odziva je bil 2,7 mesecev (4,5).

Odronekstamab je v kliničnem preizkušanju za zdravljenje tako folikularnega limfoma kot tudi difuznega velikoceličnega B-limfoma. V raziskavo faze I je bilo vključenih 145 bolnikov s folikularnim limfomom

in difuznim velikoceličnim B-limfomom, ki so predhodno prejeli tri linije zdravljenja. Pri bolnikih, ki niso prejeli CAR-T, je bil dosežen delež celotnega odgovora 49 % in popolnega odziva 31 %. Mediani čas trajanja kompletnega odgovora (angl. Duration of complete response, DoCR) je bil 17,9 mesecev. Pri bolnikih, ki so prejeli CAR-T, je bil delež celotnega odgovora 48 % in popolnega odziva 32 % (4,5,6).

Plamotamab podobno kot odronekstamab še ni odobren za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. V registracijsko študijo faze II je bilo vključenih 60 bolnikov. Dosežen je bil delež celotnega odgovora 49 % in popolnega odziva 31 % pri bolnikih, ki niso prejeli CAR-T. Pri bolnikih po CAR-T pa je bil delež celotnega odgovora 48 % in popolnega odziva 32 %. Mediani čas trajanja kompletnega odgovora je bilo 18 mesecev (1).

Neželeni učinki zdravljenja z bispecifičnimi protitelesi

Sindrom sproščanja citokinov (CRS) nastane kot posledica aktivacije celic T s posledičnim sproščanjem citokinov. Pride do aktivacije makrofagov in endotelijskih celic, s čimer se sproži verižna reakcija z nadaljnjim sproščanjem citokinov. Pozitivna povratna zanka izzove nadaljnje sproščanje citokinov, kot so IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 in MCP (angl. Monocyte chemoattractant protein-1), s čimer se doseže vrh citokinskega viharja, kar povzroči buren imunski odgovor. Znaki in simptomi so: zvišana telesna temperatura, mrzlica, hipotenzija, tahikardija, hipoksija in glavobol. Razlikujemo štiri stopnje sindroma sproščanja citokinov, ukrepanja so različna glede na stopnjo. V terapiji se uporabljajo: antipiretiki, antibiotiki, kortikosteroid, tocilizumab in druga podporna terapija. Pri zdravljenju z mosunetuzumabom so zabeležili sindrom sproščanja citokinov vseh stopenj pri 27 % in stopnje 3 ali 4 pri 1 %, pri glofitamabu pri 63 % in pri 4 %, pri epkoritamabu pri 50 % in pri 3 %, pri odronekstamabu pri 54 % in pri 7 % ter pri plamotamabu pri 63 % in pri 5 % zdravljenih bolnikov (7).

Nevtropenije in okužbe zdravimo po priporočilih.

Sindrom nevrotoksičnosti zaradi imunskih efektorskih celic (angl. Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) je stanje, povzročeno s sproščanjem citokinov, kar posledično privede do okvare hematoencefalne bariere in nevronov. Lahko se pojavi v nekaj dneh po aplikaciji omenjene terapije, lahko pa tudi šele po nekaj tednih. Najbolj pogosti simptomi so: disgrafija, tremor, znižana pozornost, apraksija, ekspresivna afazija, zaspanost ali tremor. Lahko nastane 2 do 4 dni po hudem sindromu sproščanja citokinov ali celo neodvisno njega. Prav tako razlikujemo štiri stopnje, zdravljenje je različno glede na

stopnjo. Za zdravljenje sindroma nevrotoksičnosti zaradi imunskih efektorskih celic uporabljamo kortikosteroide, antikonvulzive, tocilizumab (v primeru pridruženega sindroma sproščanja citokinov) in v primeru neobvladljivih primerih anakinra. Pri mosunetuzumabu je bilo zabeleženih 4 % sindroma nevrotoksičnosti zaradi imunskih efektorskih celic vseh stopenj in 0 % stopnje 3 ali 4, pri glofitamabu 8 % in 3 %, pri epkoritamabu 6 % in 1 %, pri odronekstamabu 12 % in 3 %, pri plamotamabu pa še ni podatkov (7).

Zaključek

Potekajo številne raziskave kombiniranega zdravljenja z bispecifičnimi protitelesi in s kemoterapevtiki in imunomodulatorji, kar obeta možnosti ozdravitve bolnikov z difuznim velikoceličnim B-limfomom. Raziskave, ki trenutno potekajo pri refraktarnem difuznem velikoceličnem B-limfomu, so: epkoritamab v kombinaciji ali z R-DHAX (rituksimab, deksametazon, citarabin, oksaliplatin) (8) ali z GemOx (gemcitabin, oksaliplatin) (9); glofitamab v kombinaciji z R-GemOx/GemOx (10) ali s polatuzumab vedotinom (10). V prvi liniji zdravljenja difuznega velikoceličnega B-limfoma pa potekajo naslednje raziskave: mosunetuzumab v kombinaciji s CHOP (11), epkoritamab v kombinaciji z R-CHOP (12) in glofitamab v kombinaciji z R-CHOP (13).

Literatura

1. Hutchings M. The evolving therapy of DLBCL: bispecific antibodies. *Hematological Oncology* 2023;41(S1):107–111
2. Sehn LH et al. Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed and/or refractory follicular lymphoma who have received ≥ 2 prior therapies: updated analysis of a pivotal Phase II study, poster P1078, EHA 2023
3. Falchi L et al. Glofitamab monotherapy in pts with relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (LBCL): extended follow-up and landmark analyses from a pivotal Phase II study, poster 7550, ASCO 2023
4. Thiebelmont C, et al. Presented at ICML 2023. Abstract 334; 2. Jurczak W, et al. Presented at EHA 2023. Abstract P1118
5. Thiebelmont C, et al. *J Clin Oncol* 2023;41:2238–24; 4. Cheson BD, et al. *J Clin Oncol* 2014;32:3059
6. Walewski J, et al. *Hemasphere* 2023;7(Suppl):e50570ac
7. Pennisi M, Jain T, Santomasso BD, Mead E, Wudhikarn K, Silverberg ML, Batlevi Y, Shouval R, Devlin SM, Batlevi C, Brentjens RJ. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood advances*. 2020;4(4):676–86
8. Abrisqueta P, Cordoba R, Falchi L, et al. Subcutaneous epcoritamab + R-Dhax/C in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma eligible for autologous stem cell transplant: updated phase 1/2 results. *Blood*. 2022; 140(Suppl 1): 1068–1069. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158278>
9. Brody J, Wahlin BE, Phillips TJ, et al. Epcoritamab (epco) with gemcitabine + oxaliplatin (GemOx) in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ineligible for autologous stem cell transplant (ASCT) induces high response rate even in pts failing CAR T therapy. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16):7527. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.7527
10. Hertzberg M, Ku M, Catalani O, Althaus B, Simko S, Gregory GP. A phase III trial evaluating glofitamab in combination with gemcitabine plus oxaliplatin versus rituximab in combination with gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *J Clin Oncol*. 2021; 39(15): TPS7575. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.tps7575
11. Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J, et al. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 37–38. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136295>
12. Falchi L, Offner F, Belada D, et al. First-line treatment (Tx) with subcutaneous (SC) epcoritamab (epco) + R-CHOP in patients (pts) with high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): phase 1/2 data update. *J Clin Oncol*. 2022
13. Topp MS, Tani M, Dickinson M, et al. Glofitamab plus R-CHOP induces high response rates and a favorable safety profile in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from a phase Ib study. *Blood*. 2022; 140(Suppl 1): 1775–1777. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157732>

AMIVANTAMAB PRI NEDROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU

Dr. Mojca Unk, dr. med.^{1, 2}

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Kljub temu, da je bil pri odkrivanju in zdravljenju bolnikov z aktivirajočimi mutacijami gena receptorja za epidermalni rastni faktor (*EGFR*) pri napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku (NDRP) dosežen velik napredek, je zdravljenje odpornosti na zdravljenje z zaviralci *EGFR* in dejavnika mezenhimsko-epitelijskega prehodnega dejavnika (*MET*) pri sedanjem tarčnem zdravljenju neizpolnjena potreba. Amivantamab, popolnoma humano bispecifično protitelo, usmerjeno proti *EGFR* in *MET*, je odobren za zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijami v eksonu 20 gena *EGFR*, pri katerih je bolezen napredovala ob kemoterapiji s platino ali po njej. Amivantamab uporablja tri različne možne mehanizme delovanja, vključno z zavoro ligandov, razgradnjo receptorjev in aktivnostjo usmerjanja imunskih celic, kot sta od protiteles odvisna celična citotoksičnost in trogocitoza.

Uvod

Nedrobnocelični pljučni rak (NDRP) je vodilni razlog smrti zaradi raka v Sloveniji in v svetu (1-3). Razvoj v poznavanju biologije tega raka in molekularne diagnostike z uporabo sekvenciranj naslednje generacije ter razvoj na področju tarčnih zdravil so vodili v izboljšanje preživetja bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (4-6).

Klinično pomembne aktivacijske mutacije v genu *EGFR* se pojavljajo v eksonih 18-21, ki kodirajo tirozin kinazno domeno. To je heterogena skupina mutacij, ki vključujejo insercije, delecije in točkovne mutacije, ima različno pogostost, napoved poteka bolezni in odgovora na tarčno zdravljenje.

Klinična potreba ob napredovanju bolezni pri izčrpanem tarčnem zdravljenju z zaviralcem tirozin kinaze receptorja za epidermalni rastni faktor (*EGFR*-TKI) 1., 2. in 3. generacije je nerešena. Zdravljenje z

zaviralci tirozin kinaze (TKI) 1. in 2. generacije (gefitinib, erlotinib, afatinib in dakomitinib) neizogibno vodi v nastanek odpornosti s sekundarnimi mutacijami gena *EGFR*, kot so mutacije eksona 20 T790M ali nastanek od *EGFR* neodvisnih alteracij, npr. alteracije *MET* (mezenhimski endotelijski tranzicija) (7, 8). Napredovanje bolezni po zdravljenju z osimertinibom je med drugim posledica drugih molekularnih mehanizmov odpornosti, kot so mutacija C797S gena *EGFR* ali druge mutacije *EGFR*, pomnožitev *MET* kot obvodni mehanizem ("by-pass" pot), pa tudi drugih ne-*EGFR/MET* ali neznanih ali neopredeljenih mehanizmov (9).

Insercije eksona 20 gena *EGFR* predstavljajo 4-12 % mutacij *EGFR* pri nedrobnoceličnem pljučnem raku in se pojavlja pri 2-3 % vseh pljučnih adenokarcinomov (10, 11). To je heterogena skupina mutacij, ki so večinoma insercije ali duplikacije med aminokislinama 762 in 774 gena *EGFR*, ki kodira C-heliks receptorja in s tem posledično tirozin kinazno domeno *EGFR* (10, 12, 13). Za razliko od pogostih mutacij gena *EGFR*, insercije eksona 20 ne vplivajo na vezavne sposobnosti *EGFR* za adenozin 5'-trifosfat (ATP) in tudi ne povečajo afinitete za ATP-kompetitivni TKI (11, 12). Insercije 20 gena *EGFR* povzročijo preureditev strukture C-heliksa, kar vodi v nastanek toge in neprilagodljive strukture receptorja, ki zaklene *EGFR* v aktivni konformaciji brez vezave liganda (12). Zaviralci tirozin kinaze 1., 2. in 3. generacije tako niso učinkoviti (odziv na zdravljenje 0 – 8 %) (14-18). Bolnike z razsejano boleznijo zdravimo s kemoterapijo oz. kombinacijo kemoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk (19, 20). Za te bolnike je po zdravljenju s kemoterapijo na voljo le zdravljenje z amivantamabom (19).

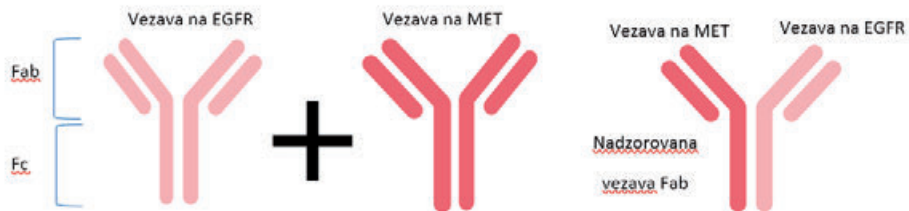
Amivantamab je bispecifično monoklonsko protitelo (mAb), ki je pri določenem deležu bolnikov z razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo gena *EGFR* učinkovita možnost sistemskega zdravljenja po izčrpanem sistemskega zdravljenju s zaviralci tirozin kinaze in predstavlja možnost sistemskega zdravljenja pri bolnikih z insercijami eksona 20 gena *EGFR* po napredovanju bolezni na platini.

Amivantamab: zgradba in mehanizem delovanja

Amivantamab je bil pridobljen iz dveh osnovnih humanih mAb, eno usmerjeno proti *EGFR* in eno proti *MET* (21). Osnovni mAb sta bili združeni z uporabo postopka za nadzorovano izmenjavo vej fragmenta protiteles, ki veže antigen (angl. antigen-binding fragment, Fab), s čimer je nastalo bispecifično protitelo z enim vezavnim mestom (tj. monovalentno) za vsak antigen (22, 23). Sinteza in zgradba amivantamaba prikazuje Slika 1. Predklinične raziskave so pokazale, da

amivantamab sproži svoje protitumorsko delovanje s tremi mehanizmi: 1) zavoro ligandov, 2) razgradnjo receptorjev in 3) usmerjanjem imunskih celic. Za učinkovitost amivantamaba ni potrebno, da se vsi trije načini delovanja pojavijo hkrati, kar razširja uporabnost z uporabo različnih protitumorskih mehanizmov.

Slika 1: Zgradba amivantamaba.



Zavora ligandov

Vezava Fab ročic amivantamaba na vsak receptor prepreči, da bi se ligandi EGFR in MET vezali na ustrezne receptorje. Raziskave *in vitro* so pokazale, da amivantamab z enim Fabom, vezanim na vsak receptor, zavira vezavo ligandov na EGFR in MET s podobno močjo kot osnovni, dvovalentni mAb (24). Zavora liganda z amivantamabom zmanjša aktivacijo receptorja, ki jo povzroči ligand. Vezava amivantamaba je zmanjšala fosforilacijo EGFR in MET, povzročeno z ligandom v celičnih linijah, z aktivacijo gena *EGFR* (L858R) in/ali pridobljeno odpornostjo (T790M) ter amplifikacijo gena *MET* (24). To je bil prvi dokaz protitumorskega delovanja amivantamaba pri bolnikih z mutacijami gena *EGFR*. Okrepljena zavora signalizacije po onkogeni poti navzdol, opažena pri amivantamabu, je lahko posledica večje nagnjenosti amivantamaba k vezavi obeh tarč, EGFR in MET, kadar sta izražena na isti tumorski celici, in sicer z navzkrižno vezavo (25, 26).

Razgradnja receptorjev

Po vezavi na EGFR in/ali MET na površini tumorskih celic amivantamab sproži internalizacijo in razgradnjo receptorjev; receptorji, vezani na protitelesa, se vgradijo v celično membrano, internalizirajo in prenesejo v lizosome, kjer se kompleks protitelesa-receptor razgradi (27). Interakcija amivantamaba z imunskimi celicami dodatno poveča izgubo receptorjev s celične površine, tako *in vitro* kot *in vivo* – glej naslednje podpoglavje (27).

Usmerjanje imunskih celic

Vezava kristalizabilnega fragmenta (Fc) amivantamaba na imunske celice povzroči več efektorskih funkcij. Ta pomemben način delovanja je odvisen od aktivacije imunskih celic z vezavo Fc amivantamaba na njihove Fc γ -receptorje (Fc γ R) na imunskih celicah (Chol slika 2) (28). Aktivnosti, ki jih sproži amivantamab, vključujejo od protitelesa odvisno celično citotoksičnost (ADCC), od protitelesa odvisno celično fagocitozo (ADCP), od protitelesa odvisno sproščanje citokinov (ADCR) in od protitelesa odvisno celularno trogocitozo (ADCT); te mehanizme povzema Tabela 1 (24, 27). Pred kratkim je bila trogocitoza opredeljena kot nova Fc-posredovana efektorska funkcija amivantamaba. Trogocitoza ali "grizenje celic" je proces, pri katerem imunske efektorske celice, kot so monociti, makrofagi in nevtrofilci, z membrane tumorskih celic odstranijo površinske beljakovine. Amivantamab je povzročil od monocitov in makrofagov odvisno zmanjšanje količine EGFR in MET s trogocitozo v celični kulturi in ksenogenih mišjih modelih (27). Domneva se, da se ta mehanizem lahko razširi tudi na okolne receptorje, kot so drugi člani družine EGFR, kar bi lahko prispevalo k zaviranju signalnih poti, ki vodijo do odpornosti na zdravljenje (27).

Učinkovitost amivantamaba

Amivantamab se je izkazal za učinkovitega v 2. redu sistemskega zdravljenja napredovalega nedrobnoceličnega pljučnega raka s prisotno insercijo eksona 20 gena *EGFR*, vedno več pa je tudi podatkov o njegovi učinkovitosti v 1. redu zdravljenja teh bolnikov. Prav tako se kaže, da bo amivantamab imel vlogo v zdravljenju bolnikov s pogostimi mutacijami gena *EGFR* po progresu na osimertinib (29-32). Tabela 1 prikazuje rezultate učinkovitosti amivantamaba pri bolnikih z *EGFR* mutiranim razsejanim nedrobnoceličnim pljučnim rakom.

Tabela 1: Pomembnejše klinične raziskave zdravljenja z amivantamabom

Raziskava	Faza	Zdravilo	Populacija	Rezultati
CHRYSLIS (29)	1	amivantamab	lokalno napredovali ali razsejani NDRP z insercijami eksona 20 <i>EGFR</i> in napredovanje bolezni ob kemoterapiji na osnovi platine ali po njej	ORR 40 %, CR 40 %, PR 36 % mDOR 11,1 m Bolniki s trajanjem odziva ≥ 6 mesecev 63 %
PAPILION (30)	3	amivantamab + karboplatin + pemetreksed vs karboplatin + pemetreksed	1.red zdravljenja bolnikov z insercijami eksona 20 <i>EGFR</i>	mPFS: 11,4 vs 6,7 m (HR 0,395; $p<0,0001$); interim mOS NE vs 24,4 m (HR 0,675; $p=0,106$)
MARIPOSA (31)	3	amivantamab + lazertinib vs osimertinib	1. red NDRP s pogostimi mutacijami <i>EGFR</i>	mPFS 23,7 vs 16,6 m (HR 0,70; $p<0,001$); trend za izboljšanje preživetja. Sopojavi lazertiniba!
MARIPOSA-2 (32)	3	amivantamab + karboplatin + pemetreksed vs amivantamab + karboplatin + pemetreksed + lazertinib vs karboplatin + pemetreksed	2. red zdravljenja bolnikov s pogostimi mutacijami <i>EGFR</i> in napredovanju bolezni na osimertinibu	mPFS: amivantamab + kemoterapija vs kemoterapija 6,3 vs 4,2 m (HR 0,48); amivantamab + kemoterapija + lazertinib vs kemoterapija 8,3 vs 4,2 m (HR 0,44). Sopojavi lazertiniba!

ORR - objektivni odziv na zdravljenje; CR - popolni odziv; PR - delni odziv; vs - versus; m - meseci; mPFS- srednji čas do napredovanja bolezni, mOS- srednje celotno preživetje; HR - razmerje tveganj

Zaključek

S svojim novim mehanizmom delovanja je bispecifično protitelo amivantamab učinkovito tako pri nedrobnoceličnem pljučnem raku in insercijami eksona 20 gena *EGFR* kot tudi pri nedrobnoceličnem pljučnem raku s pogostimi mutacijami.

Literatura

1. Zadnik V, Gašljević G, Hočevar M, et al.: Rak v Sloveniji 2020. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 71: 209-249, 2021.
3. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF and Heist RS: Lung cancer. *Lancet* 398: 535-554, 2021.
4. Reck M and Rabe KF: Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377: 849-861, 2017.
5. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al.: Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *Jama* 311: 1998-2006, 2014.
6. Swanton C and Govindan R: Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *N Engl J Med* 374: 1864-1873, 2016.
7. Gazdar AF: Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene* 28 Suppl 1: S24-31, 2009.
8. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al.: Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell* 17: 77-88, 2010.
9. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E and Tiseo M: Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 121: 725-737, 2019.
10. Arcila ME, Nafa K, Chaff JE, et al.: EGFR exon 20 insertion mutations in lung adenocarcinomas: prevalence, molecular heterogeneity, and clinicopathologic characteristics. *Mol Cancer Ther* 12: 220-229, 2013.
11. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, et al.: Diverse EGFR Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol* 13: 1560-1568, 2018.
12. Yasuda H, Kobayashi S and Costa DB: EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol* 13: e23-31, 2012.
13. Remon J, Hendriks LEL, Cardona AF and Besse B: EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treat Rev* 90: 102105, 2020.
14. Kate S, Chougule A, Joshi A, et al.: Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)* 10: 1-10, 2019.

TARLATAMAB PRI DROBNOCELIČNEM PLJUČNEM RAKU

Dr. Nina Turnšek, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Razsejani drobnocelični pljučni rak (DRP) je agresiven pljučni rak z nevroendokrino diferenciacijo in zelo slabo prognozo. Začetnim odzivom na trenutno standardno zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in zaviralcev imunskih nadzornih točk na žalost sledi hitra ponovitev in napredovanje bolezni pri veliki večini bolnikov. Trenutne možnosti sistemskega zdravljenja v kasnejših redih zdravljenja so izjemno omejene, učinkovito zdravljenje ostaja neizpolnjena potreba. Deltipodoben ligand 3 (angl. delta-like ligand 3, DLL3) je ligand, ki zavira signalno pot Notch in je zelo privlačna terapevtska tarča, saj je prekomerno izražen na površini rakavih celic drobnoceličnega pljučnega raka, obenem pa je njegova izraženost na normalnih celicah minimalna ali je sploh ni. Tarlatamab je bispecifični vključevalnik celic T, vrsta tarčne imunoterapije, ki se veže hkrati na DLL3 in na rakavo celico in ta način povzroča s T-celicami posredovano lizo tumorskih celic. S svojim mehanizmom delovanja tarlatamab predstavlja novo, zelo obetavno obliko sistemskega zdravljenja, pri kateri se nakazujejo tudi dolgotrajni odzivi na zdravljenje pri predhodno izčrpno zdravljenih bolnikih z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom.

Uvod

Drobnocelični pljučni rak (DRP) spada v skupino nevroendokrinih tumorjev, za katere je značilen izjemno agresiven biološki potencial, zaradi česar je še vedno ena izmed najbolj smrtnih oblik vseh solidnih rakov. Predstavlja okrog 15 % vseh novoodkritih pljučnih rakov, njegov nastanek pa je močno pogojen s kajenjem. Okrog 75-85 % bolnikov z drobnoceličnim pljučnim rakom je ob diagnozi odkritih v napredovalem stadiju z razširjeno boleznijo, najpogosteje z oddaljenimi zasevki v pljučih, možganih, kosteh, jetrih in nadledvičnih žlezah. Preživetja bolnikov so še vedno zelo slaba, s triletnimi preživetji okrog 6 %.

Več kot tri desetletja je kemoterapija na osnovi derivatov platine in etopozida predstavljala standardno sistemsko zdravljenje bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom. Kljub visokemu deležu

odzivov na prvotno zdravljenje so bili ti odgovori pri veliki večini bolnikov zelo kratki. Nov standard sistemskega zdravljenja bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom predstavlja kombinacija imunoterapije z zaviralcem imunskih nadzornih točk (atezolizumabom ali durvalumabom) s kemoterapijo s platino in etopozidom, ki za okrog 30 % zmanjša tveganje za smrt, vendar v nasprotju z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP) omogoča dolgotrajne odzive s pičlim podaljšanjem celotnega preživetja le pri majhni skupini teh bolnikov. Praktično pri vseh bolnikih se po primarnem zdravljenju razvije odpornost in s tem napredovanje bolezni.

Po prvem zdravljenju so terapevtske možnosti bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom še bolj omejene. Izhodi in vrsta sistemskega zdravljenja so v drugem redu vezane predvsem na časovni okvir med zaključkom prvega reda zdravljenja in časom do napredovanja bolezni. Na splošno imajo bolniki s ponovitvijo bolezni slabo prognozo s srednjim preživetjem 2-3 mesece brez nadaljnjega zdravljenja in okrog 6 mesecev v primeru odziva na drugi red sistemskega zdravljenja. Topotekan, CAV (ciklofosamid, adriamicin, vinkristin), lahko tudi taksani, irinotekan, temozolamid, so možnosti sistemskega zdravljenja po progresu na platino. Odzivi na drugi red sistemskega zdravljenja se gibljejo med 20-30 % pri bolnikih, občutljivih na platino (prosti interval po platini več kot 6 mesecev), in največ do 15 % pri bolnikih, ki so na platino odporni (prosti interval po platini manj kot 6 mesecev). V zadnjih letih sta obetavno učinkovitost v drugem redu zdravljenja pokazala amrubicin in lurbinectidin, vendar po podaljšanjem spremljanju in v klinični raziskavi faze III nista pokazala dobrobiti v celotnem preživetju. V tretjem redu standardnega zdravljenja ni.

Tarlatamab je novo bispecifično protitelo, ki vpliva na odziv imunskega sistema, tako da cilja in se veže na protein DLL3 (angl. delta-like ligand 3; DLL3), ki je specifično izražen na celicah drobnoceličnega raka pljuč in še nekaterih drugih nevroendokrinih neoplazmah; tarlatamab kaže obetavne rezultate v zgodnejših fazah kliničnih raziskav in navdaja z upanjem na novo učinkovito terapevtsko možnost pri zdravljenju razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka.

DLL3

Gen *DLL3* je eden izmed protoonkogenov, reguliranih s strani transkripcijskega faktorja ASCL1 (angl. achaete-scute homolog 1), ki je eden izmed ključnih regulatorjev nevroendokrine diferenciacije in vodi v razvoj DRP. *DLL3* kodira inhibitorni ligand, ki zavira signalno pot Notch v celicah drobnoceličnega pljučnega raka. Signalna pot Notch je

evolucijsko ohranjena pot in signaliziranje Notch pri drobnoceličnem pljučnem raku je vpleteno v številne onkogene celične procese, kot so proliferacija, nevroendokrini celična plastičnost, kemorezistenca in modulacija imunskega mikrookolja. Izraženost proteina DLL3 v zdravih celicah je nizka in večinoma omejena na Golgijev aparat in citoplazmatske vezikle. V celicah drobnoceličnega pljučnega raka je izraženost proteina DLL3 povečana, proteini so prestavljeni na površje celic drobnoceličnega pljučnega raka. Poleg slednjega je DLL3 prekomerno izražen tudi v drugih nevroendokrinih neoplazmah, kot so velikocelični nevroendokrini pljučni rak, nevroendokrini karcinomi gastroenteropankreatičnega trakta, sečnega mehurja, prostate in materničnega vratu. Visok nivo izraženosti DLL3 je povezan z bolj napredovalo boleznijo in slabim preživetjem pri teh bolnikih.

Bispecifična protitelesa z vključevalnikom celic T

Temeljni koncept tehnologije BiTE (angl. bispecific T-cell engager; BiTE) je ustvarjanje protiteles, ki se lahko vežejo hkrati tako na celico T kot na rakavo celico, na ta način pa privede celico T čim bližje rakavi celici ter ji omogoči, da le-to prepozna in napade. Bispecifična protitelesa z vključevalnikom celic T so zelo specifično zasnovana, kar jim omogoča, da ciljajo rakave celice, medtem ko pustijo zdrave celice nedotaknjene. Značilnost bispecifičnih vključevalnikov celic T je od kompleksa MHC-I neodvisna aktivacija celic T, kar lahko predstavlja prednost pri solidnih tumorjih, ki se izmikajo učinkovitemu nadzoru imunskega sistema s tem, ko zmanjšajo izražanje MHC-I na površini. Druge značilnosti, ki lahko predstavljajo prednost, vključujejo sposobnost uporabe celotnega repertoarja celic T proti katerikoli celici, ki izraža ustrezno tarčo, in sposobnost povzročiti T-celično posredovano ubijanje pri zelo nizkih koncentracijah.

Tarlatamab: zgradba in mehanizem delovanja

Tarlatamab je bispecifični vključevalnik celic T (angl. T-cell engager; TCE) z dvojno afiniteto; za protein DLL3 na tumorskih celicah in CD3 na celicah T. Molekula tarlatamaba sestoji iz dveh enovijačnih variabilnih fragmentov (scFv), povezanih s kratkim fleksibilnim vezalcem in vključuje tudi stabilno (effector functionless fragment crystalizable domain) domeno Fc, s katero se podaljša razpolovna doba v serumu. Tarlatamab je zasnovan tako, da tvori citolitično sinapso, s tem ko se simultano veže na tumorske celice in T-celice, to pa nato vodi v aktivacijo T-celic, prehodno tvorjenje citokinov in proliferacijo T-celic.

Aktivirane celice T sproščajo encime, ki tvorijo pore, kot sta perforin in grancim B, ti pa povzročajo apoptozo celic. Aktivirane celice T se prav tako razmnožujejo, s čimer se poveča število efektorskih celic T v bližini tumorja in s tem povečajo protitumorski učinek.

V predkliničnih raziskavah je tarlatamab vodil v značilno zmanjšanje tumorjev in celo popolne odzive v biološko relevantnih modelih primarnega kot tudi razsejanega drobnoceličnega pljučnega raka. Skladno s pričakovanim mehanizmom delovanja je tarlatamab spodbudil infiltracijo CD4⁺ in CD8⁺ celic T v ksenograftih tumorjev drobnoceličnega pljučnega raka (angl. patient-derived xenografts), aktivacijo celic T, tvorjenje vnetnih citokinov in sproščanje citotoksičnih granulov *in vitro*. S tarlatamabom spodbujena tvorba grancima B in citotoksičnost se je zgodila sočasno s sproščanjem citokinov, kot so interferon γ (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), dejavnik tumorske nekroze α (TNF- α) in IL-4.

Učinkovitost tarlatamaba: klinični podatki

Tarlatamab je izkazal svojo sprejemljivo prenosljivost kot tudi zelo obetavno učinkovitost v klinični raziskavi faze I, v katero je bilo vključenih 107 bolnikov z razsejanim drobnoceličnim pljučnim rakom, ki so bili predhodno zdravljeni z vsaj enim redom sistemskega zdravljenja, tretjina bolnikov pa je prejela 3 ali več redov sistemskega zdravljenja. Več kot tretjina bolnikov je ob vključitvi imela tudi stabilne možganske zasevke. Čeprav je bil objektivni odziv in trajanje le-tega med sekundarnimi cilji te raziskave, pa so bili opazovani odzivi pri 23,4 % bolnikov, med njimi tudi dva popolna odziva. Med bolniki s potrjenim odzivom je bil srednji čas do odziva 1,8 meseca (razpon 1,2-7,4 mesecev), srednji čas trajanja odziva pa kar 12,3 mesecev (95-% interval zaupanja (IZ): 6,6-14,9), kar je nakazovalo dolgotrajne odzive, kakršnih doslej pri bolnikih s predhodno zdravljenim drobnoceličnim pljučnim rakom doslej nismo poznali. Srednji čas do napredovanja bolezni je znašal 3,7 meseca (95 % IZ: 2,1-5,4), srednje celotno preživetje pa 13,2 meseca (95 % IZ: 10,5 – neevaluabilno).

V klinični raziskavi faze II je bila na enkrat večji skupini bolnikov s podobnimi vključitvenimi kriteriji kot v fazi I potrjena učinkovitost tarlatamaba v dveh odmerkih, 10 mg in 100 mg. Tarlatamab je izkazal visok delež celotnih odzivov 40 % (97,5 % IZ: 29 – 52) pri bolnikih, ki so prejeli 10 mg in 32 % (97,5% IZ: 21-44) pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg tarlatamaba. Pri 59 % (10 mg) in 58 % (100 mg) bolnikov je odgovor trajal vsaj 6 mesecev. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 4,9 meseca (95 % IZ: 2,9-6,7) v skupini, zdravljenimi z odmerkom 10 mg, in

3,9 meseca (95% IZ: 2,6-4,4) v skupini z odmerkom 100 mg. Ocenjeno celotno preživetje pri 9 mesecih pa je bilo 68 % in 66 %.

V skladu z mehanizmom delovanja je med najpogostejšimi neželenimi učinki bil sindrom sproščanja citokinov (angl. cytokine-release syndrome, CRS), pojavil se je pri dobri polovici bolnikov, praviloma med prvim ciklom, večina dogodkov pa je bila blage do zmerne stopnje. Sindrom sproščanja citokinov hude stopnje se je pojavil bistveno redkeje, pri okrog 3 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 10 mg, in okrog 6 % v skupini, ki je prejela odmerek 100 mg. Sledili so zmanjšan apetit in pireksija. Delež bolnikov, ki so zaključili zdravljenje s tarlatamabom zaradi neželenih učinkov, je bilo nizko, 3 %.

Zaključek

Tarlatamab je novo bispecifično protitelo, ki s svojim inovativnim mehanizmom delovanja omogoča visok delež dolgotrajnih odzivov pri bolnikih z razsejanim drobnoceličnim rakom pljuč po predhodnem zdravljenju in tako nedvomno predstavlja dolgo pričakovano napredek in s tem novo upanje za učinkovito možnost zdravljenja bolnikov z boleznijo, ki je doslej predstavljala enega izmed največjih terapevtskih izzivov. Dokončen odgovor bodo podali rezultati velikih randomiziranih kliničnih raziskav faze III, tako v monoterapiji kot v kombinaciji z drugimi protirakavimi zdravili, ki so v teku.

Literatura

1. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:3.
2. Dingemans A-M, Fruh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:839–53.
3. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7:100408.
4. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939.
5. Horn L, Mansfield AS, Szcżęsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
6. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. *J Thorac Oncol*. 2007 Apr;2(4):348-54.
7. Meriggi F. Second-Line Treatment Options for Small-Cell Lung Cancer: ALight at the End of the Tunnel. *Cancers* 2024, 16, 255.
8. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Tarlatamab, a First-In-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *J Clin Oncol* 2023;41:2893-903.
9. Borromeo MD, Savage TK, Kollipara RK, He M, Augustyn A, Osborne JK, et al. ASCL1 and NEUROD1 reveal heterogeneity in pulmonary neuroendocrine tumors and regulate distinct genetic programs. *Cell Rep*. 2016;16:1259–72.
10. Zhang H, Yang Y, Li X, Yuan X, Chu Q. Targeting the Notch signaling pathway and the Notch ligand, DLL3, in small cell lung cancer. *Biomed Pharmacother*. 2023;159:114248.
11. Yao J, Bergsland E, Aggarwal R, Aparicio A, Beltran H, Crabtree JS, et al. DLL3 as an emerging target for the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Oncologist*. 2022;27:940–51.
12. Tang D, Kang R. Tarlatamab: the promising immunotherapy on its way from the lab to the clinic. *Transl Lung Cancer Res*. Jun 30;12(6):1355-1357.
13. Rudin CM, Reck M, Johnson ML, Blackhall F, Hann CL, Yang JCH, et al. Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2023 Jun 24;16(1):66.
14. Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, Estrada J, Zhan J, Deegen P, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1526–37.
15. Ahn M-J, Cho BC, Filip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2063-2075.

TEBENTAFUSP V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA

doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Uvealni melanom spada med redke rake, predstavlja majhen odstotek vseh melanomov. Se razlikuje od kožnega melanoma, z nizkim tumorskim bremenom in 1-letnim preživetjem pri polovici bolnikov z metastatsko boleznijo. Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni je malo učinkovito, v primeru prisotnega genotipa človeškega levkocitnega antigena HLA-A*02:01 pa je zdravljenje s tebentafuspom izboljšalo prognozo in podaljšalo preživetje teh bolnikov.

Ključne besede: uvealni melanom, metastatska bolezen, tebentafusp, sistemsko zdravljenje

Uvod

Uvealni melanom je najpogostejši znotrajočesni rak pri odraslih, predstavlja približno 3 do 5 % vseh melanomov. Čeprav uvealni melanom nastane iz melanocitov, se razlikuje od kožnega melanoma, saj ima drugačen molekularnogenetski profil, način metastatskega razsoja in drugačno imunotumorsko mikrookolje, zaradi se česar tudi slabše odziva na sistemsko zdravljenje, vključno z zaviralci imunskih nadzornih točk. Pri polovici bolnikov z uvealnim melanomom pride do razsoja bolezni, predvsem v jetra. Prognoza teh bolnikov je zelo slaba, srednje celotno preživetje je približno eno leto. Podatkov iz kliničnih raziskav o dobrobiti preživetja s sistemskim zdravljenjem je malo.

Pri večini bolnikov se bolezen ponovi oziroma pride do progressa z metastatsko boleznijo v petih do sedmih letih po zdravljenju primarnega očesnega tumorja, srednji čas do ponovitve je približno tri leta. Metastaze pa se lahko pojavijo tudi po desetletju ali več. Kljub učinkovitemu zdravljenju primarnega melanoma je tveganje za nastanek oddaljenih metastaz pri bolnikih z uvealnim melanomom do 50 odstotkov (odvisno od genetskega podtipa). Bolniki s primarnim uvealnim melanomom in sinhronimi oddaljenimi metastazami so redki.

Večina bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom je ob postavitvi diagnoze asimptomatskih, saj je večina primerov diagnosticirana naključno med rutinskim pregledom in slikovnim preiskavami. Najpogostejša mesta metastaz uvealnega melanoma so jetra (93 %), pljuča (24 %), kosti (16 %), koža in podkožno tkivo (11 %), Metastaze v bezgavkah in možganih (5 do 6 %) so redke.

Molekularnogenetsko testiranje

Molekularna patogeneza uvealnega melanoma se razlikuje od patogeneze kožnega melanoma in drugih podtipov melanoma, vključno z melanomom veznice. Uvealni melanomi običajno vsebujejo specifične začetne mutacije v genih *GNAX*, *GN11* ali drugih delih signalne poti podenote alfa proteinov G ter sekundarne mutacije s prognostičnim pomenom v genih, kot so *BAP1*, *SF3B1* in *EIF1AX*.

Pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom je treba opraviti sekvenciranje naslednje generacije (NGS) ali profiliranjem genskega izražanja. Čeprav določene molekularnogenetske spremembe pri uvealnem melanomu nimajo terapevtske indikacije, nam lahko nekatere spremembe omogočijo vpogled v prognozo in možnosti načrtovanja kliničnih raziskav.

Bolniki, pri katerih z genotipizacijo polne krvi določimo prisotnost človeškega levkocitnega antigena HLA-A*02:01, so kandidati za zdravljenje s tebentafuspom.

Sistemsko zdravljenje metastatske bolezni

Optimalni pristop k zdravljenju metastatskega uvealnega melanoma se spreminja. Izbira zdravljenja temelji na kliničnih dejavnikih, kot so ocena genotipa HLA-A*02:01, breme tumorja, hitrost rasti in lokacija ter razpoložljivost rezultatov kliničnih raziskav.

Pred začetkom sistemskega zdravljenja pri vseh bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom opravimo genotipizacijo polne krvi na prisotnost HLA-A*02:01, ki se pojavlja pri približno 45 odstotkih bolnikov. Bolniki, pri katerih je HLA-A*02:01 pozitiven, so kandidati za zdravljenje s tebentafuspom, medtem ko se tistim, ki so negativni, ponudi drugo sistemsko zdravljenje ali lokoregionalno zdravljenje, če je indicirano..

Bolniki, pozitivni na HLA-A*02:01

Pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom, ki so pozitivni na HLA-A*02:01, je indicirano sistemsko zdravljenje s tebentafuspom, ki je v klinični raziskavi faze III izboljšal celotno preživetje (OS) v primerjavi s kemoterapijo in imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk.

Tebentafusp

Tebentafusp je bispecifični protein, ki vsebuje glikoprotein 100 peptid-HLA-A*02:01 kompleks. Deluje na celični receptor CD3 na T-limfocitih. Sestavljen je iz ciljne domene T- celičnega receptorja (TCR), združene z enoverižnim variabilnim fragmentom (scFv) anti-CD3 efektorske domene. Glikoprotein 100 (gp100) je znotrajcelični peptidni fragment, ki se prenaša in predstavlja preko kompleksa peptid- HLA-A*02:01 na površini celic uvealnega melanoma. Ko se tebentafusp veže na komplekse peptid-HLA, izražene na rakavih celicah, preko CD3 aktivira poliklonske celice T, da sprostijo citokine in citolitične mediatorje proti tarčnim celicam.

Klinične raziskave

V klinični raziskavi faze II, v katero je bilo vključenih 127 bolnikov s predhodno zdravljenim metastatskim uvealnim melanomom, je monoterapija s tebentafuspom pokazala daljše celotno preživetje v primerjavi s historičnimi kontrolami.

V klinično raziskavo faze III je bilo vključenih 378 bolnikov s HLA-A*02:01-pozitivnim, napredujočim uvealnim melanomom, ki niso bili predhodno zdravljeni s sistemskim zdravljenjem ali lokalnim zdravljenjem metastaz v jetrih. Bolniki so bili v razmerju 2:1 naključno randomizirani v skupino, ki je prejela tebentafusp, ali v skupino, ki je po izbiri preiskovalca prejela imunoterapijo s pembrolizumabom, ali ipilimumabom ali sistemsko kemoterapijo z dakarbazinom.

Zdravilo tebentafusp se predpisuje s stopnjevanjem odmerka: 20 mcg prvi dan, 30 mcg osmi dan, 68 mcg petnajsti dan in nato tedensko. Zaradi nevarnosti sindroma sproščanja citokinov (SRC) je treba prve tri odmerke zdravila tebentafusp dati v bolnišničnem okolju terciarne zdravstvene ustanove s strokovnim znanjem na področju zdravljenja sindroma sproščanja citokinov, kjer je mogoče bolnike spremljati med infuzijo in še vsaj 16 ur po zaključku zdravljenja. Bolniki, pri katerih med tretjo infuzijo ali po njej ne pride do hipotenzije stopnje ≥ 2 , ki bi zahtevala zdravniško posredovanje, lahko naslednje odmerke prejmejo ambulantno v dnevni bolnišnici, pri čemer jih po vsaki infuziji spremljamo najmanj 30 minut pred odpustom.

Pembrolizumab so bolniki prejeli intravensko v odmerku 2 mg na kilogram telesne teže do največ 200 mg na odmerek ali (če je bilo to lokalno odobreno) v fiksnem odmerku 200 mg na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla. Ipilimumab so bolniki prejeli intravensko v odmerku 3 mg na kilogram telesne teže na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla v največ štirih odmerkih. Dakarbazin so prav tako prejeli intravensko v

odmerku 1000 mg na m² površine telesa na 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla.

Pri srednjem 14-mesečnem spremljanju je tebentafusp v primerjavi s terapijo, ki jo je izbral zdravnik preiskovalec, izboljšal celotno preživetje (OS) (enoletno OS 73 % proti 59 %; srednje OS 22 mesecev proti 16 mesecem, razmerje tveganj [HR] 0,51, 95 % CI 0,37-0,71) in čas do progressa bolezni (PFS), (šestmesečni PFS 31 mesecev proti 19 mesecev; srednji PFS 3,3 mesecev proti 2,9 meseca, HR 0,73, 95 % CI 0,58-0,94). Objektivnih odzivov je bilo pri tebentafuspu več (9 % proti 5 %), vključno s popolnim odzivom pri enem bolniku. To razhajanje med deležem objektivnih odzivov na zdravljenje in rezultati OS pri tebentafuspu se pripisuje drugačni obliki odziva na zdravljenje s tem zdravilom, v primerjavi z imunoterapijo in s sistemsko kemoterapijo.

Sindrom sproščanja citokinov se je pojavil pri 89 % bolnikov, ki so prejeli tebentafusp. Vendar sta se pogostost in resnost večine toksičnosti, povezanih z zdravljenjem, zmanjšali po prvih treh do štirih odmerkih. Neželeni učinki stopnje ≥ 3 so bili izpuščaj (18 %), srbež (5 %), pireksija (4 %), utrujenost in hipotenzija (po 3 %). O smrtnih primerih, povezanih s tebentafuspom, niso poročali.

Bolniki, negativni na HLA-A*02:01

Bolnikom z metastatskim uvealnim melanomom, ki niso pozitivni na HLA-A*02:01 ali imajo obsežno ali hitro napredujočo bolezen, se priporoča vključitev v klinične raziskave, kadar koli je to mogoče.

Pri tistih bolnikih, ki klinična preskušanja zavrnejo ali ni indikacij za vključitev v le-te, odločitev o zdravljenju temelji na obsežnosti metastatske bolezni, značilnostih bolnika in željah glede zdravljenja. Optimalni pristop k zdravljenju ni določen, saj večjih randomiziranih kliničnih raziskav pri tej redki bolezni ni na voljo. Pri bolnikih z ekstrahepatično boleznijo je indicirana kombinirana imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk, s kombinacijo nivolumaba in ipilimumaba, ali z anti-PD-1 ali anti-CTLA-4 monoimunoterapijo. Pri tistih bolnikih z uvealnim metastatskim melanomom, pri katerih je dokazana mutacija v genu *BRAFV600*, prihaja v poštev kombinirano tarčno zdravljenje z zaviralcema BRAF in MEK dabrafenibom in trametinibom, vendar so te mutacije pri metastatskem uvealnem melanomu zelo redke oziroma jih praktično ni, ker je molekularna patogeneza nastanka uvealnega melanoma drugačna kot pri kožnem melanomu.

Zaključek

Pred odobritvijo zdravila tebentafusp je bilo srednje celotno preživetje bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom šest do dvanajst mesecev. Prognostični dejavniki, povezani s krajšim preživetjem, so moški spol, povišana laktatna dehidrogenaza, povišana alkalna fosfataza in povečan premer največje jetrne metastaze (≥ 3 cm). Pomembno je molekularnogenetsko testiranje za določanje tarč, saj le s tarčnim zdravljenjem lahko izboljšamo odziv na zdravljenje in podaljšamo preživetje. Tako tebentafusp pri HLA-A*02:01-pozitivnih bolnikih podaljša celotno preživetje na dve leti.

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Melanoma: uveal. V.1.2023 [cited January 30, 2024]. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Melanoma:uveal.pdf
2. Carvajal RD, Harbour JW. Metastatic uveal melanoma. UpToDate, Nov 03, 2023.
3. Gupta MP, Lane AM, DeAngelis MM, Mayne K, Crabtree M, Gragoudas ES, et al. Clinical Characteristics of Uveal Melanoma in Patients with Germline BAP1 Mutations. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Aug;133(8):881-7.
4. Lamas NJ, Martel A, Nahon-Estève S, Goffinet S, Macocco A, Bertolotto C, Lassalle S, Hofman P. Prognostic Biomarkers in Uveal Melanoma: The Status Quo, Recent Advances and Future Directions. *Cancers.* 2022; 14(1):96.
5. Middleton MR, McAlpine C, Woodcock VK, Corrie P, Infante JR, Steven NM, et al. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020 Nov 15;26(22):5869-5878.
6. Sacco JJ, Kalirai H, Kenyani J, Figueiredo CR, Coulson JM, Coupland SE. Recent breakthroughs in metastatic uveal melanoma: a cause for optimism? *Future Oncol.* 2018 Jun;14(14):1335-1338.
7. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
8. Carvajal RD, Nathan P, Sacco JJ, Orloff M, Hernandez-Aya LF, Yang J, Luke JJ, et al. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients with Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 10;40(17):1939-1948.
9. Kinsey EN, Salama AKS. Metastatic Uveal Melanoma—A Review of Current Therapies and Future Directions *Oncology & Hematology Review,* 2017;13(2):100–6.

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA Z BISPECIFIČNIMI PROTITELESI PRI UROGENITALNIH RAKIH

Mag. Tomaž Milanež, dr. med.^{1,2}

¹Sektor Internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Univerzitetni klinični center Ljubljana

Povzetek

Napredek v razvoju protiteles je privedel do sinteze bispecifičnih protiteles, ki s specifičnim ciljanjem na dva različna antigena ali dva različna epitopa istega antigena omogočajo številne možnosti terapevtske uporabe. Ta zdravila lahko preko različnih mehanizmov delujejo na procese v tumorjih, kot so angiogeneza, proliferacija, invazija in imunomodulacija. Na področju urogenitalnih rakov poteka mnogo predkliničnih in zgodnjih kliničnih raziskav z različnimi bispecifičnimi protitelesi. Za prostato specifični membranski antigen (PSMA) je najbolj uveljavljen tarčni antigen pri preskušanju bispecifičnih protiteles za zdravljenje raka prostate. Na kongresu Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) 2023 so bili predstavljeni rezultati zdravljenja z bispecifičnim protitelesom volrustomigom pri bolnikih z napredovalim svetloceličnim ledvičnim rakom. Med pomembnimi izzivi, ki spremljajo obravnavo bolnikov, zdravljenih z bispecifičnimi protitelesi, velja izpostaviti varnost.

Bispecifična protitelesa za imunsko zdravljenje raka

Bispecifična protitelesa so rekombinantne molekule, ki prepoznavajo in vežejo dva različna antigena ali dva različna epitopa istega antigena. Ciljajo lahko na različne procese v tumorjih, kot so angiogeneza, proliferacija, invazija in imunomodulacija. Poteka mnogo predkliničnih in zgodnjih kliničnih raziskav o zdravljenju raka z različnimi bispecifičnimi protitelesi. Doslej se je uporaba bispecifičnih protiteles uveljavila predvsem pri zdravljenju bolnikov s krvnimi raki, zelo intenzivno pa potekajo raziskave tudi na področju zdravljenja urogenitalnih rakov. Med izzivi, ki spremljajo uporabo bispecifičnih protiteles za zdravljenje raka, so: imunogenost protiteles, heterogenost tumorjev, slaba odzivnost na zdravljenje, odpornost proti zdravljenju in pojav sistemskih neželenih učinkov. Predklinične raziskave kažejo, da bi lahko bila učinkovita tudi

kombinacija bispecifičnih protiteles z zaviralci imunskih nadzornih točk. Nekaj kliničnih raziskav s takšno kombinacijo je v teku.

Po zgradbi lahko bispecifična protitelesa razdelimo v dve skupini: v prvi so protitelesa, ki vključujejo fragment kristalizabilne regije (angl. Fc) s katerim se protitelo veže na druge elemente imunskega sistema, v drugi pa protitelesa brez tega fragmenta. Poleg tega, da omogoča boljšo funkcionalnost, fragment Fc prispeva k topnosti, stabilnosti in čistosti bispecifičnih protiteles. Protitelesa brez fragmenta Fc zaradi svoje majhnosti lažje vstopajo v tkiva, se pa zelo hitro izločijo skozi ledvice, zaradi česar potrebujejo zelo pogosto ali kontinuirano odmerjanje. Intenzivno poteka razvoj novih strukturnih modifikacij bispecifičnih protiteles, da bi izboljšali njihove neugodne farmakokinetične parametre.

Mehanizmi delovanja

Mehanizmi delovanja bispecifičnih protiteles so odvisni od tarč posameznega protitelesa.

Bispecifični T-celični povezovalci (angl. BiTE) ciljajo na antigen, specifičen za tumor (na primer PSMA), in antigen (na primer CD3 (angl. cluster of differentiation 3)), ki se nahaja na limfocitih T, kar privede do aktivacije citotoksičnih limfocitov T in posledičnega razpada tarčne tumorske celice. K učinkovitosti protitumorskega delovanja prispeva tudi sproščanje različnih citokinov iz limfocitov T (kot so interleukin 2, interferon gama in dejavnik tumorske nekroze alfa). Zdravljenje z BiTE je obetavno tudi pri čvrstih tumorjih, kljub kompleksnejšemu mikrokolju, ki vpliva na infiltracijo z imunskimi efektorskimi celicami, njihovo aktivnost in obstojnost.

Bispecifični povezovalci naravnih celic ubijalk (angl. BiKE) pospešijo rekrutiranje teh celic v mikrokolju tumorja in njihovo aktivacijo, ki privede do uničenja tumorskih celic.

V razvoju so tudi bispecifična protitelesa, ki sočasno ciljajo na različne imunske nadzorne točke, izražene na površini iste celice ali različnih celic (na primer receptor programirane celične smrti 1 (angl. PD-1) in antigen citotoksičnih limfocitov 4 (angl. CTLA-4)).

Med mehanizmi delovanja bispecifičnih protiteles, ki ciljajo na neimunske celice v mikrokolju tumorja, velja omeniti zaviranje angiogeneze in vpliv na z rakom povezane fibroblaste preko fibroblast aktivirajočega proteina (FAP).

Varnost zdravljenja in neželeni učinki

Uspešnost zdravljenja s trenutno preskušanimi bispecifičnimi protitelesi ovirajo neželeni učinki, ki jih povzroča nespecifična aktivacija limfocitov T. Privedejo lahko do življenje ogrožajočega sindroma sproščanja citokinov. Pri razvoju teh neželenih učinkov sodelujejo naslednji mehanizmi:

- želena aktivacija limfocitov T, posredovana s tarčnim antigenom na tumorju;

- neželeno učinkovanje v odsotnosti tarčnih antigenov (zaradi agregacije, vezave FcR ali prevelike afinitete izbranega protitelesa, usmerjenega proti CD3);

- neželeno učinkovanje, posredovano s tarčnim antigenom, ki je izražen tudi na drugih celicah, ne samo na tumorskih.

Zato je treba izbrati tarčni antigen, ki je specifičen za tumorske celice, in uporabiti oblike bispecifičnih protiteles, ki preprečujejo, da bi ta delovala v odsotnosti tarčnih antigenov. Za preprečevanje sindroma sproščanja citokinov strokovnjaki priporočajo uporabo protitelesa, usmerjenega proti receptorju za interleukin 6 (tocilizumaba).

Dodatna slabost nekaterih bispecifičnih protiteles je, da sprožijo nastanek protiteles proti zdravilu, ta pa lahko zmanjšajo učinkovitost zdravljenja in povzročajo neželene učinke.

Zdravljenje raka prostate

PSMA je najbolj uveljavljen tarčni antigen pri preskušanju bispecifičnih protiteles za zdravljenje raka prostate. Za uspešno delovanje bispecifičnih protiteles pri raku prostate sta ključna ustrezno izbrana tarčna antigena: prvi mora biti specifičen za tumor (na primer PSMA), drugi pa takšen, da aktivira limfocite T (na primer CD3). PSMA je izražen tako na zdravih kot na rakavih celicah prostate, pa tudi na žilju raka prostate. Izraženost PSMA na žilju tumorja je pomembna zato, ker vezava bispecifičnih protiteles na ta antigen privede do poškodbe endotelija, kar omogoča zadosten dotok imunskih celic do tumorja in njegovo razgradnjo. Ta koncept dvojnega delovanja proti tumorju podpirajo različne predklinične raziskave. Proučujejo pa tudi druge tarče, kot so antigen prostatičnih matičnih celic (angl. PSCA), CD155 (angl. cluster of differentiation 155), receptor 2 za epidermalni rastni dejavnik (angl. HER2/neu) in beljakovino disintegrin in metaloproteinaza 17 (angl. ADAM17).

Trenutno so v preskušanjih za zdravljenje napredovalega raka prostate številne molekule: pasotuksizumab (PSMA x CD3), AMG-160 (PSMA x CD3 s podaljšanim razpolovnim časom), JNJ-63898081 (PSMA x CD3,

podoben protitelesu IgG), CC-1 (PSMA × CD3 z edinstveno zgradbo, podobno IgG, za podaljšanje razpolovnega časa in zmanjšanje imunogenosti).

Volrustomig pri svetloceličnem ledvičnem raku

Na kongresu ESMO 2023 so bili predstavljeni rezultati raziskave z volrustomigom, novim bispecifičnim protitelesom, usmerjenim proti PD-1 in CTLA-4, pri bolnikih z napredovalim svetloceličnim rakom ledvičnih celic v odmerkih 750 mg (32 bolnikov; skupina V750) in 500 mg (33 bolnikov; skupina V500). Bolniki predhodno niso bili zdravljeni z imunoterapijo ali zaviralcem tirozin kinaza receptorja za vaskularni endotelijski rastni faktor (angl. VEGFR-TKI). Mediana starost bolnikov je znašala 59 let (v skupini V750) oziroma 64 let (v skupini V500). Srednjo ali slabo oceno prognoze po modelu IMDC (angl. International Metastatic RCC Database Consortium) je pred zdravljenjem prejelo 72 % oziroma 64 % bolnikov.

Objektivni odziv na zdravljenje z volrustomigom je doseglo 48 % bolnikov v skupini V750 in 46 % bolnikov v skupni V500. Delež bolnikov s popolnim odzivom je znašal 10 % oziroma 6 %. Delež bolnikov z nadzorovano boleznijo je bil večji v skupini V750 kot v skupini V500 (90 % proti 70 %). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je v skupini V750 znašalo 12,3 mesecev v skupini V500 pa 9,7 mesecev.

Z zdravljenjem povezani neželeni dogodki (angl. TRAE) so se pojavili pri 97 % bolnikov v skupini V750 in pri 94 % bolnikov v skupini V500. TRAE tretje do četrte stopnje so se pojavili pri 63 % oziroma 42 % bolnikov. Zaradi TRAE je bilo treba zdravljenje prekiniti pri 47 % oziroma 39 % bolnikov.

Poleg številnih drugih raziskav velja posebej omeniti raziskavo za oceno kombinacije volrustomiga in lenvatiniba v prvem redu zdravljenja bolnikov z rakom ledvičnih celic, ki še poteka.

Zdravljenje urotelijskega karcinoma

Potekajo številne zgodnje raziskave z bispecifičnimi protitelesi, ki ciljajo na različne molekule na heterogeni populaciji bolnikov s čvrstimi raki, med katerimi so zastopani tudi tisti z napredovalo obliko urotelijskega karcinoma.

Zaključek

Razvoj bispecifičnih protiteles je doslej omogočil učinkovito zdravljenje predvsem bolnikom s krvnimi raki, zelo intenzivno pa potekajo raziskave tudi na področju zdravljenja urogenitalnih rakov, ki so že prinesle nekaj obetavnih rezultatov. Med izzivi velja omeniti varnost zdravljenja, pri čemer je zelo pomembna izbira optimalne kombinacije tarčnih antigenov.

Literatura

1. Heitmann JS, Pfluegler M, Jung G, Salih HR. Bispecific Antibodies in Prostate Cancer Therapy: Current Status and Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 1;13(3):549.
2. Wei J, Yang Y, Wang G, Liu M. Current landscape and future directions of bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Oct 28;13:1035276.
3. ESMO 2023: MEDI5752 (Volrustomig), a Novel PD-1/CTLA-4 Bispecific Antibody, in the First-Line Treatment of 65 Patients with Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *UroToday.com*; 2023 [cited 2024 Jan 25]. Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-kidney-cancer/147556-esmo-2023-medi5752-volrustomig-a-novel-pd-1-ctla-4-bispecific-antibody-in-the-first-line-1l-treatment-of-65-patients-pts-with-advanced-clear-cell-renal-cell-carcinoma-arcc.html>

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.

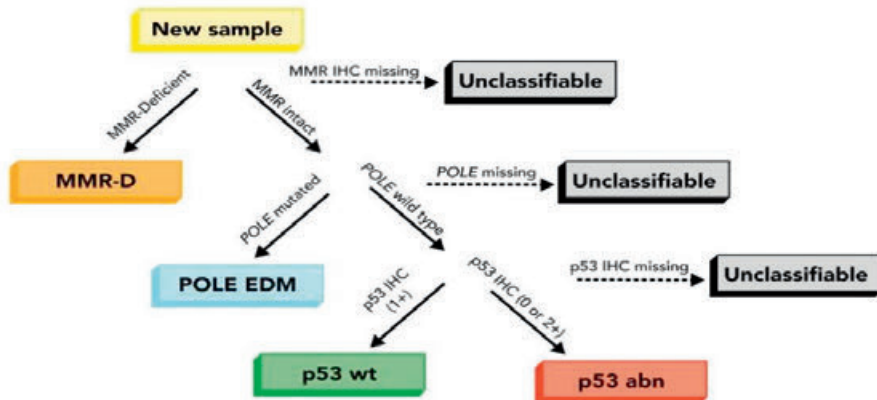
Trenutno še nimamo na voljo učinkovitega vzdrževalnega zdravljenja, ki bi lahko podaljšalo trajanje odziva na zdravljenje s kemoterapijo in bi s tem podaljšalo preživetje bolnic z metastatsko boleznijo. V zvezi s tem trenutno potekajo klinične raziskave.

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)

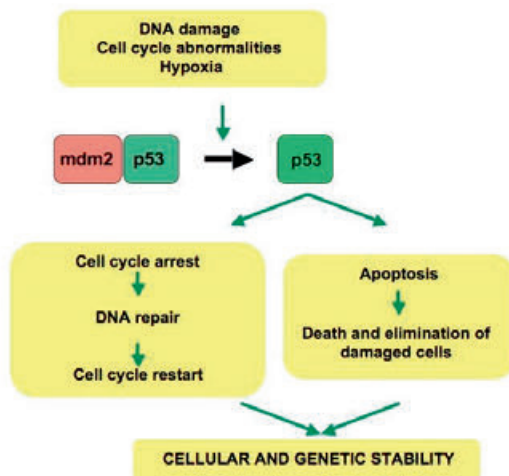


Gen *p53* predstavlja novo terapevtsko tarčo za zdravljenje raka telesa maternice, predvsem kadar gre za ohranjeno funkcijo le-tega (*p53*wt oz. divji tip *p53*). Pri raku telesa maternice ima približno 50 % bolnic *p53*wt-karcinom.

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.

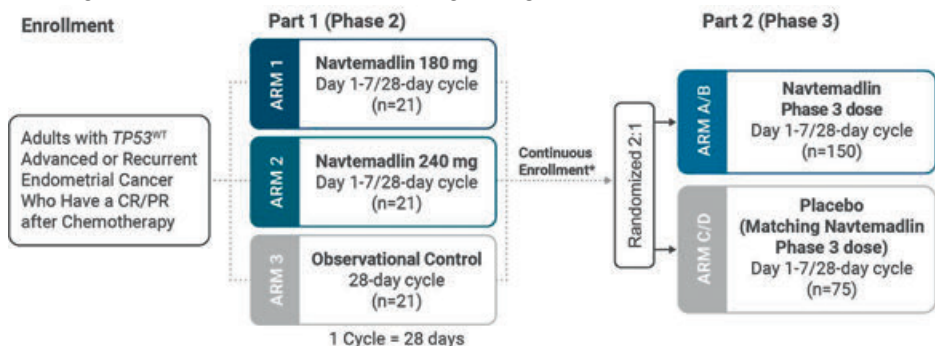
Klinični pomen zaviranja encima MDM2 z navtemadlinom

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>.

ZAVIRALCI CLDN ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju

Povzetek

Adenokarcinomi požiralnika (EC), gastroezofagealnega prehoda (GEP) in želodca so agresivni tumorji z visoko stopnjo smrtnosti. Ker so simptomi nespecifični, so EC, GEP in GC ponavadi diagnosticirani v pozni fazi in je zato napoved preživetja slaba. Standardni način zdravljenja je kemoterapija, ki temelji na preparatih platine in fluoropirimidinov. Večinoma se uporabljajo režimi, ki temeljijo na kombinaciji fluoropirimidinov in platine. Klavdini so družina tesno spojenih molekul, ki uravnavajo prepustnost, pregradne funkcije in polarnost epitelijskih plasti. Zolbetuksimab je prvi v razredu himernih monoklonskih imunoglobulinskih protiteles G1, ki se veže na CLDN18.2. Pri bolnikih z napredovalim tumorjem želodca/gastroezofagealnega prehoda in adenokarcinomom požiralnika, ki izražajo CLDN18.2, je dodajanje zolbetuksimaba k EOX v prvi liniji zdravljenja zagotovilo daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celotno preživetje v primerjavi s samim EOX. Ključne besede:

Adenokarcinomi požiralnika, adenokarcinom gastroezofagealnega prehoda, adenokarcinom želodca, klavdin, zolbetuksimab

Adenokarcinomi požiralnika (EC), gastroezofagealnega prehoda (GEP) in želodca so agresivni tumorji z visoko stopnjo smrtnosti. Ker so simptomi nespecifični, so EC, GEP in GC ponavadi diagnosticirani v pozni fazi in je zato napoved preživetja slaba. Standardni način zdravljenja je kemoterapija, ki temelji na preparatih platine in fluoropirimidinov. Večinoma se uporabljajo režimi, ki temeljijo na kombinaciji fluoropirimidinov in platine. Nove različne tarčne terapije, imunoterapija in nove kemoterapije širijo možnosti zdravljenja, vendar pa sta prvi dve skupini uporabni le za določene podskupine bolnikov glede na molekularne označevalce. Novi načini zdravljenja širijo možnosti zdravljenja bolnikov s tumorji zgornjih prebavil. Kljub tem možnostim zdravljenja le malo bolnikov preživi dve leti po začetku prve linije zdravljenja. Izboljšanje preživetja bolnikov z napredovalim rakom

GC/GEJ in EC ostaja izziv za nove raziskave in kombiniranje različnih terapevtskih pristopov, s katerimi bi lahko dodatno izboljšali izid teh bolnikov.

Klavdini so družina tesno spojenih molekul, ki uravnavajo prepustnost, pregradne funkcije in polarnost epitelijskih plasti. V normalnem zdravem tkivu je klavdin 18.2 (CLDN18.2) prisoten izključno v tesnih stikih celic želodčne sluznice. Epitopi CLDN18.2 v tesnih stikih supramolekularnega kompleksa so večinoma nedostopni intravenskimi (iv.) protitelesom. Kot posledica motene celične polarnosti, povezane z maligno transformacijo, epitopi CLDN18.2 postanejo izpostavljeni in na voljo za vezavo s ciljnim monoklonskimi protitelesi. Izražanje CLDN18.2 se vzdržuje pri želodčnih rakih in želodčnih metastazah.

Zolbetuksimab je prvi v razredu himernih monoklonskih imunoglobulinskih protiteles G1, ki se veže na CLDN18.2 in posreduje smrt tumorskih celic preko odvisnosti od protiteles celične citotoksičnosti (ADCC) in odvisna od komplementa citotoksičnosti (CDC). Zolbetuksimab se je izkazal kot učinkovito zdravilo v monoterapiji z obvladljivim varnostnim profilom v študijah, ki so vključevale predhodno zdravljenje CLDN18.2-pozitivne bolnike z napredovalim G/GEJ. Predklinični podatki so pokazali močno terapevtsko sinergijo med zolbetuksimabom in citotoksičnim zdravilom 17. Nedavno objavljeni rezultati raziskave faze IIa-MONO so pokazali, da je monoterapija z zolbetuksimabom dobro prenosljiva in ima protitumorsko delovanje pri bolnikih, ki so CLDN18.2-pozitivni z napredovalim G/GEJ. Cilj raziskave FAST je bil ocena učinkovitosti in varnosti/prenašanja zolbetuksimaba v kombinaciji z epirubicinom + oksaliplatinom + kapecitabinom (EOX) v primerjavi z EOX kot zdravilom prve izbire za bolnike z napredovalim /GEJ ali EC s pozitivnim CLDN18.2.

Randomizirana raziskava faze II (NCT01630083; „FAST“) je potekala v 49 centrih v šestih državah. Bolniki so bili randomizirani 1:1 za prejemanje EOX ali zolbetuksimaba + EOX.

Pri analizi je imelo 42 od 77 (55 %) bolnikov z zolbetuksimab + EOX in 62 od 84 (74 %) bolnikov z EOX dogodke za izračun časa do napredovanja bolezni (PFS). V splošni populaciji (popolna analiza nabora populacije) je prišlo do statistično znatnega zmanjšanja tveganja za bolnika po zdravljenju z zolbetuksimabom + EOX v primerjavi z EOX (HR, 0,44; 95 % IZ, 0,29-0,67; P <0,0005) (slika 2A). Mediana PFS je

bila 7,5 mesecev (95 % IZ, 5,6–11,3) za zolbetuksimab + EOX in 5,3 mesecev (95 % IZ, 4,1–7,1) z EOX. Zdravljenje z zolbetuksimabom + EOX je bilo povezano tudi z daljšo mediano celotnega preživetja (OS) in statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt v primerjavi z EOX 13,0 (95 % IZ, 9,7–18,7) v primerjavi z 8,3 (95 % IZ, 6,9–10,2) meseca; HR, 0,55; 95 % IZ, 0,39–0,77; $p < 0,0005$. PFS in OS pri 12, 18 in 24 mesecih sta bila številčno višja pri zolbetuksimabu + EOX kot z EOX.

V celotni populaciji sta se tako PFS [razmerje ogroženosti (HR) = 0,44; 95-% interval zaupanja (CI), 0,29–0,67; $p < 0,0005$] in OS (HR $\frac{1}{4}$ 0,55; 95 % IZ, 0,39–0,77; $p < 0,0005$) pomembno izboljšala z zolbetuksimabom + EOX v primerjavi s samim EOX. Ta pomembna korist PFS se je ohranila pri bolnikih z zmerno do močno izraženim CLDN18.2 v 70 % tumorskih celic (HR = 0,38; 95 % IZ, 0,23–0,62; $p < 0,0005$). Večina neželenih učinkov (AE), povezanih z zolbetuksimabom + EOX (slabost, bruhanje, nevtropenija, anemija) je bila stopnje 1-2. Neželeni učinki stopnje 3 na splošno niso bili bistveno povečani pri zolbetuksimab + EOX v primerjavi z EOX.

Pri bolnikih z napredujočim tumorjem želodca/gastroezofagealnega prehoda in adenokarcinomom požiralnika, ki izražajo CLDN18.2, je dodajanje zolbetuksimaba k EOX v prvi liniji zdravljenja zagotovilo daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celotno preživetje v primerjavi s samim EOX. Zolbetuksimab + EOX so bolniki na splošno dobro prenašali, neželeni učinki so bili obvladljivi. Klinična raziskava faze III za oceno klinične koristi zolbetuksimaba pri bolnikih z zmerno do močno ekspresijo CLDN18.2 v 70 % tumorskih celic.

Literatura

1. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
2. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-4997.
3. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biol*. 2017;39(7), 1010428317714626.
4. Smyth EC, Moehler M. Late-line treatment in metastatic gastric cancer: today and tomorrow. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11, 1758835919867522.
6. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
7. Ding L, Lu Z, Lu Q, Chen YH. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res*. 2013;5:367-375.
8. Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, Yang WX. Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6123-6142.
9. Turner JR, Buschmann MM, Romero-Calvo I, Sailer A, Shen L. The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;36:204-212.
10. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. claudin-18, a novel downstream target gene for the TEBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol*. 2001;21(21):7380-7390.
11. Türeci O, Koslowski M, Helftenbein G, et al. Claudin-18 gene structure, regulation, and expression is evolutionarily conserved in mammals. *Gene*. 2011;481(2):83-92.
12. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res*. 2008;14(23):7624-7634.
13. Sentani K, Oue N, Tashiro T, et al. Immunohistochemical staining of Reg IV and claudin-18 is useful in the diagnosis of gastrointestinal signet ring cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1182-1189.
14. Jun KH, Kim JH, Jung JH, Choi HJ, Chin HM. Expression of claudin-7 and loss of claudin-18 correlate with poor prognosis in gastric cancer. *Int J Surg*. 2014;12(2):156-162.
15. Sahin U, Schuler M, Richly H, et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer*. 2018;100:17-26.
16. Türeci Ö, Mitnacht-Kraus R, Wöll S, Yamada T, Sahin U. Characterization of zolbetuximab in pancreatic cancer models. *Oncoimmunology*. 2018;8(1):e1523096.
17. Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1487-1495.
18. U, Türeci O, Manikhas G, Lordick F, A Rusyn A et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma, *Ann Oncol*; 2021 May;32(5):609-619

ZAVIRALCI FGFR2 ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

Povzetek

Adenokarcinomi požiralnika (EC), gastroezofagealnega prehoda (GEP) in želodca so agresivni tumorji z visoko stopnjo smrtnosti. Ker so simptomi nespecifični, so EC, GEP in GC ponavadi diagnosticirani v pozni fazi in je zato napoved preživetja slaba. Standardni način zdravljenja je kemoterapija, ki temelji na preparatih platine in fluoropirimidinov. Večinoma se uporabljajo režimi, ki temeljijo na kombinaciji fluoropirimidinov in platine. Aberantni receptor 2 za fibroblastni rastni faktor (FGFR2) je obetavna terapevtska tarča za gastroezofagealne rake. Pomnoževanje gena *FGFR2* in čezmerno izražanje FGFR2b, spojene variante FGFR2, se pojavlja pri raku želodca in požiralnika. Bemarituzumab je prvo specifično ciljno zdravilo na prekomerno ekspresijo proteina FGFR2b pri raku želodca. Čeprav zdravljenje z bemarituzumabom ni pomembno vplivalo na izboljšano preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s placebom v celotni populaciji, lahko zdravljenje izboljša rezultate za bolnike s HER2-negativnim in prekomerno izraženim FGFR2b z adenokarcinomom želodca. Bemarituzumab v kombinaciji s kemoterapijo po shemi mFOLFOX6 se nadalje raziskuje pri bolnikih s prekomernim izražanjem FGFR2b pri predhodno nezdravljenih napredovalih adenokarcinomih želodca ali gastroezofagealnega prehoda v fazi 3 preskušanj.

Ključne besede: adenokarcinom želodca, FGFR2, bemartizumab

Uvod

Rak želodca je peti najpogostejše diagnosticiran rak in četrti vodilni vzrok smrti zaradi raka globalno. Kemoterapija z nivolumabom ali brez njega je priporočljivo zdravljenje za ljudi s HER2-negativnim rakom. Mediana celotnega preživetja za 80–85 % bolnikov, ki imajo napredovali HER2-negativni gastroezofagealni rak, je približno 12–14 mesecev, zato potrebujemo nova in učinkovita zdravila z novimi molekularnimi tarčami. Aberantni receptor 2 za fibroblastni rastni faktor (FGFR2) je obetavna terapevtska tarča za gastroezofagealne rake. Pomnoževanje gena

FGFR2 in čezmerno izražanje *FGFR2b*, spojene variante *FGFR2*, se večkrat pojavi pri raku želodca in požiralnika. V nekaj raziskavah so ugotovili, da sta obe spremembi povezani s slabo bolnikovo prognozo. Bemarituzumab (prej znan kot FPA144) je rekombinantno, afukozilirano, humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, ki se veže na zunajcelično domeno *FGFR2b*, zavira aktivacijo *FGFR2b* in ima okrepljeno od protiteles odvisno celično citotoksičnost proti tumorskim celicam, ki izražajo *FGFR2b*(18–21). Bemarituzumab je bil posebej zasnovan tako, da povzroči aktivacijo *FcγRIIIa* (znan tudi kot CD16a), kar povečana vezavno afiniteta bemarituzumaba za naravne celice ubijalke z okrepljeno od protiteles odvisnostjo celično posredovana citotoksičnost v, dokazano v predkliničnih študijah. V klinični raziskavi faze I z monoterapijo z bemarituzumabom je le-ta privedel do objektivnih odzivov pri petih (18 %) od 28 bolnikov, ki so imeli adenokarcinom želodca, odporen na kemoterapijo in visoko prekomerno ekspresijo *FGFR2b*. Glede na slabe rezultate pri bolnikih s HER2-negativnim, napredovalim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, so zasnovali randomizirano preskušanje faze II. Raziskava FIGHT je bila zasnovana za raziskovanje učinkovitosti in varnosti bemarituzumaba v kombinaciji z modificirano kemoterapijo s 5-fluorouracilom, levkovorinom in oksaliplatinom (mFOLFOX6) za prvo linijo zdravljenja odraslih s *FGFR2b*-izraženim napredovalim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda.

V randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano raziskavo faze II (FIGHT) so vključili bolnike, stare nad 18 let s HER2-negativnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, določenim *FGFR2b* in stanjem zmogljivosti 0–1 po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Vključenih je bilo 144 kliničnih mest po vsem svetu iz 17 držav. Bolniki s predhodnim zdravljenjem s katerim koli selektivnim zaviralcem poti FGF–FGFR so bili izključeni. Primerni bolniki so bili naključno dodeljeni (1:1) z uporabo randomizacije, stratificirani glede na geografsko regijo, predhodno zdravljenje s kurativnim namenom in dajanje mFOLFOX6 ob pregledu statusa *FGFR2b* bodisi bemarituzumab (15 mg/kg telesne mase) ali ustrezni placebo intravensko vsaka 2 tedna. Vsi bolniki so prejeli mFOLFOX6 (oksaliplatin 85 mg/m², levkovorin 400 mg/m² in 5-fluorouracil kot 400 mg/m² bolus, čemur sledi 2400 mg/m² v približno 46 h) intravensko vsaka 2 tedna. Bolniki so prejeli zdravljenje do napredovanja bolezni (opredeljeno z merili za oceno odziva pri solidnih tumorjih [RECIST] različica 1.1), nesprejemljive toksičnosti, preklica privolitve ali smrti. Primarni končni cilj je bilo

preživetje brez napredovanja bolezni pri populaciji, ki se je nameravala zdraviti (opredeljena kot vsi bolniki, naključno dodeljeni zdravljenju). Varnost je bila ocenjena pri vseh bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek predpisanega zdravljenja.

Med 14. novembrom 2017 in 8. majem 2020 je bilo pregledanih 910 bolnikov, 155 pa jih je bilo naključno razporejenih v bemarituzumab (n=77) ali placebo (n=78). Mediana starosti je bila 60,0 let (IQR 51,0–67,0), 44 (28 %) udeleženi je bilo žensk, (72 %) in 111 moških, 89 (57 %) Azijcev in 61 (39 %) belcev. V času primarne analize in pri medianem spremljanju 10,9 mesecev (IQR 6,3–14,2) je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni 9,5 mesecev (95 % IZ 7,3–12,9) v skupini z bemarituzumabom in 7,4 mesecev (5,8–8,4) v skupini s placebo (razmerje ogroženosti [HR] 0,68 [95 % IZ 0,44–1,04; p=0,073]. Pogosti neželeni učinki stopnje 3 ali hujši so bili zmanjšano število nevtrofilcev (23 [30 %] od 76 v skupini z bemarituzumabom proti 27 [35 %] od 77 v skupini s placebo), spremembe na roženici (18 [24 %] proti nobeni), nevtropenija (deset [13 %] proti sedmim [9 %]), stomatitis (sedem [9 %] proti enemu [1 %]) in anemija (šest [8 %] proti desetim [13 %]). O resnih neželenih dogodkih, ki so nastali med zdravljenjem, so poročali pri 24 (32 %) bolnikih v skupini z bemarituzumabom in 28 (36 %) v skupini s placebo. Resni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z mFOLFOX6, so se pojavili pri devetih (12 %) bolnikih v skupini z bemarituzumabom in pri 15 (19 %) bolnikih v skupini s placebo. Dogodki na roženici vseh stopenj (neželeni dogodki posebnega pomena) so se pojavili pri 51 (67 %) bolnikih v skupini z bemarituzumabom in osem (10 %) v skupini s placebo; o dogodkih na roženici stopnje 3 so poročali le pri 18 (24 %) bolnikih v skupini z bemarituzumab. Z zdravljenjem povezane smrti so se pojavile pri treh bolnikih v skupini z bemarituzumabom (dva zaradi zaradi sepse, eden zaradi pljučnice) in nobenem v skupini, ki je prejela placebo. V tej raziskavi faz 2 je kljub statistično pomembnem izboljšanju preživetja brez napredovanja bolezni je zdravljenje z bemarituzumabom pokazalo obetavno klinično učinkovitost. V raziskavi faze 3 preiskujejo bemarituzumab in mFOLFOX6 za dokaz statistične pomembnosti s predhodno nezdravljenimi, napredovalimi adenokarcinomi želodca ali gastroezofagealnega prehoda s prekomerno ekspresijo FGFR2b.

Bemarituzumab je prvo specifično tarčno zdravilo za prekomerno izražanje proteina FGFR2b pri raku želodca. Čeprav zdravljenje z bemarituzumabom ni pomembno vplivalo na izboljšano preživetje brez

napredovanja bolezni v primerjavi s placebom v celotni populaciji, lahko zdravljenje izboljša rezultate za bolnike s HER2-negativnim in prekomerno izraženim FGFR2b-adenokarcinomom želodca. Bemarituzumab plus mFOLFOX6 se nadalje raziskuje pri bolnikih s prekomernim izražanjem FGFR2b pri predhodno nezdravljenih napredovalih adenokarcinomih želodca ali gastroezofagealnega prehoda v fazi 3 preskušanja FORTITUDE-101 (NCT05052801) ter z mFOLFOX6 in nivolumabom v fazi 3 preskušanja FORTITUDE-102 (NCT05111626)

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–49.
2. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30: 19–33.
3. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27–40.
4. Högnér A, Moehler M. Immunotherapy in gastric cancer. *Curr Oncol* 2022; 29: 1559–74.
5. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490–99.
6. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603: 942–48.
7. Zhang J, Tang PMK, Zhou Y, et al. Targeting the oncogenic FGF-FGFR axis in gastric carcinogenesis. *Cells* 2019; 8: 637.
8. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, et al. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2015; 18: 227–38.
9. Klempner SJ, Madison R, Pujara V, et al. FGFR2-altered gastroesophageal adenocarcinomas are an uncommon clinicopathologic entity with a distinct genomic landscape. *Oncologist* 2019; 24: 1462–68.
10. Su X, Zhan P, Gavine PR, et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer* 2014; 110: 967–75.
11. Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, et al. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 727–32.
12. Pierce KL, Deshpande AM, Stohr BA, et al. FPA144, a humanized monoclonal antibody for both FGFR2-amplified and nonamplified, FGFR2b-overexpressing gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 15): e15074 (abstr).
13. Powers J, Palencia S, Foy S, et al. FPA144, a therapeutic monoclonal antibody targeting the FGFR2b receptor, promotes antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and stimulates sensitivity to PD-1 in the 4T1 syngeneic tumor model. *Cancer Res* 2016; 76 (suppl 14): 1407 (abstr).
14. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Qin S, Yamaguchi K, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study; *Lancet Oncol* 2022; 23: 1430–40

LAG-3 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

V zadnjih dveh desetletjih je bil terapevtski napredek z uporabo zaviralcev imunskih nadzornih točk z anti-PD-1/PD-L1 in anti-CTLA-4 pri solidnih rakih klinično potrjen. Eden od ključnih izzivov ostaja omejenost trajne učinkovitosti zaviralcev imunskih nadzornih točk na podskupine bolnikov, katere vzrok je odpornost proti zdravlilu. Zato so v razvoju novi zaviralci imunskih nadzornih točk in njihove različne kombinacije z namenom doseganja večje učinkovitosti, tako pri razsejanem raku kot v sklopu adjuvantnega in neoadjuvantnega zdravljenja.

Zadnji zaviralec imunskih nadzornih točk, ki je pokazal pozitivne rezultate pri razsejanem melanomu, je LAG-3 zaviralec relatlimab v kombinaciji z zaviralcem imunskih nadzornih točk anti-PD1 nivolumabom. Podatki klinične raziskave NICHE-3 kažejo visoke stopnje kompletnih patoloških odzivov kombiniranega dvotirnega zdravljenja z relatlimabom in nivolumabom, tudi pri visoko imunogenem lokalno napredujočem raku debelega črevesa (MSI-H) v neoadjuvantnem zdravljenju.

Ključne besede: zaviralci imunskih nadzornih točk, LAG-3 zaviralec relatlimab, raziskava NICHE-3

Uvod

Zaviralci imunskih nadzornih točk () so pridobili veliko pozornosti zaradi svojih impresivnih rezultatov zdravljenja predvsem pri bolnikih z napredujočim malignim melanomom, enako kot pri ostalih kožnih raki s slabo prognozo, npr. rak Merklvih celic. Odzivnost na zaviralce imunskih nadzornih točk bazira na dejstvu, da so kožni raki sami po sebi zelo imunogeni in posledično odzivni na tovrstno zdravljenje. Pri ostalih vrstah razsejanih solidnih tumorjev se je izkazalo, da niso v tako visokem deležu odzivni na zaviralce imunskih nadzornih točk, zaradi tega ker običajno niso visoko imunogeni. Majhen odstotek je tistih, ki so visoko odzivni na zdravljenje z njimi, predvsem razsejani solidni raki z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H). Pri teh vrstah razsejanih solidnih

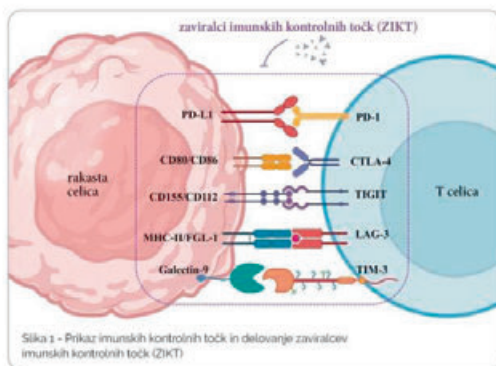
rakov lahko z zaviralci imunskih nadzornih točk dosežemo odzive od 40 do 60 %. Zaviralci imunskih nadzornih točk so se izkazali za učinkovite tudi v sklopu radikalnega zdravljenja, v dopolnilni terapiji oz. perioperativni terapiji solidnih rakov. Presenetljivo dober odziv je bil dosežen tudi pri solidnih rakih, ki izražajo PD-L1 > 1%. Glede na to, da so neoantigeni še bolj prisotni pred operacijo lokalno napredovalih solidnih rakov, se je začela učinkovitost zaviralcev imunskih nadzornih točk raziskovati že predoperativno oz. v neoadjuvantnem zdravljenju. Pri kožnih rakih je pri skoraj polovici zdravljenih dosežen kompletni odziv. Raziskujejo se različne vrste že standardnih zaviralcev imunskih nadzornih točk, razvijajo se nove ter preizkušajo se kombinacije različnih vrst onkoloških zdravil z zaviralci imunskih nadzornih točk.

LAG-3

Najbolj pogosto uporabljeni zaviralci imunskih nadzornih točk so zaviralci programirane celične smrti 1 (PD-1) in liganda 1 programirane celične smrti (PD-L1) ter zaviralci proteina 4, povezanega s citotoksičnimi T-limfociti (CTLA-4). V zadnjih dveh desetletjih je bil terapevtski napredek anti-PD-1/PD-L1 in anti-CTLA-4 pri solidnih rakih klinično potrjen. Eden od ključnih izzivov ostaja omejena trajna učinkovitost zaviralcev imunskih nadzornih točk na podskupine bolnikov zaradi odpornosti proti zdravilom. Klinični podatki na primer kažejo, da je skupna stopnja odziva anti-PD-L1 do 33 %. Odpornost na zaviralce imunskih nadzornih točk lahko razvrstimo v dve različni skupini: primarno odpornost in pridobljeno odpornost. Primarna odpornost se nanaša na skupine bolnikov, ki se nikoli ne odzovejo na zdravljenje z njimi, medtem ko se pridobljena odpornost nanaša na bolnike, ki razvijejo odpornost ali imajo ponovitev bolezni po začetnem odzivu na zdravljenje. Leta 2022 je FDA odobrila nov zaviralec, usmerjen v zaviranje imunske nadzorne točke LAG-3 (gen za aktivacijo limfocitov 3), skupaj z nivolumabom kot novo kombinirano imunoterapijo za zdravljenje razsejanega melanoma, ki prinaša nove perspektive za izboljšanje učinkovitosti zdravljenja z zaviralci imunskih nadzornih točk in premagovanje odpornosti proti zdravilom.

Gen za aktivacijo limfocitov 3 (LAG-3, CD223) je bil prvotno dokumentiran v devetdesetih letih prejšnjega stoletja. LAG-3 je zaviralni koreceptor iz družine imunoglobulinov tipa 1 in selektivno sodeluje z glavnim histokompatibilnostnim kompleksom razreda II (MHC-II) antigen predstavljajočih celic in tumorskih celic, ki posledično aktivira koinhibitorne signalne poti in sčasoma vodi do disfunkcije T-celic. Zato ima zaviranje LAG-3 in njegove imunosupresivne aktivnosti velik potencial v klinični uporabi.

Slika 1. Prikaz imunskih nadzornih točk in delovanje zaviralcev imunskih nadzornih točk (povzeto po Yu C in sodelavci)



Relatlimab in raziskava NICHE-3

Na kongresu ESMO je bila predstavljena klinična raziskava faze 2 NICHE-3. Pokazala je, da je bil pri lokalno napredovalem raku debelega črevesa z okvaro MMR (angl. deficient mismatch repair, dMMR) z uporabo kombinacije novega zaviralca imunskih nadzornih točk relatlimaba (zaviralec LAG-3) in že znanega zaviralca nivolumaba (zaviralec PD-1) pri 19 bolnikih dosežen 79-% popoln patološki odziv. Z medianim intervalom 7,4 tedna med prvim odmerkom zdravljenja in kirurško resekcijo so bili vsi bolniki operirani brez odloga. Profil imunsko pogojenih neželenih učinkov je bil v mejah že poznanega. Namreč, 74 % bolnikov je imelo imunsko pogojene neželene učinke (irAE) stopnje 1–2, najpogostejše infuzijske reakcije (32 %). Samo en bolnik je imel irAE stopnje 3 (hipertiroidizem). Štirje bolniki so imeli endokrinopatijo, zdravljeno z nadomestno terapijo; eden od teh bolnikov je imel hipotiroidizem, drugi trije pa hipofizitis s sekundarno insuficienco nadledvične žleze. Ni bilo irAE stopnje 4–5.

Zaključek

Raziskava NICHE-3 je prva, ki je dokazala učinkovitost in varnost kombinacije nivolumab/relatlimab pri raku debelega črevesa dMMR. Temelji na pozitivnih ugotovitvah iz dveh prejšnjih raziskav – raziskave NICHE-2, ki je pokazala učinkovitost neoadjuvantnega nivolumaba/ipilimumaba pri raku debelega črevesa dMMR, o kateri so poročali na kongresu ESMO 2022, ter študije faze II, ki dokazuje

obetavno aktivnost neoadjuvantnega zdravljenja z nivolumabom/relatlimabom pri melanomu. Poleg tega je zaviralec anti-PD-1 dostarlimab pokazal impresivno stopnjo popolnih odzivov pri bolnikih z rakom danke dMMR.

Literatura

1. Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Sep 19;7(1):331.
2. Jin Y, Wei J, Weng Y, Feng J, Xu Z, Wang P, Cui X, Chen X, Wang J, Peng M. Adjuvant Therapy With PD1/PDL1 Inhibitors for Human Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022 Feb 25;12:732814.
3. Topalian SL, Bhatia S, Amin A, Kudchadkar RR, Sharfman WH, Lebbé C, Delord JP, Dunn LA, Shinohara MM, Kulikauskas R, Chung CH, Martens UM, Ferris RL, Stein JE, Engle EL, Devriese LA, Lao CD, Gu J, Li B, Chen T, Barrows A, Horvath A, Taube JM, Nghiem P. Neoadjuvant Nivolumab for Patients With Resectable Merkel Cell Carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 1;38(22):2476-2487.
4. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, Goswami S, Allison JP. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discov.* 2021 Apr;11(4):838-857.
5. Morad G, Helmink BA, Sharma P, Wargo JA. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* 2021 Oct 14;184(21):5309-5337.
6. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with Pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 318-327.
7. Li Y, Ju M, Miao Y, Zhao L, Xing L, Wei M. Advancement of anti-LAG-3 in cancer therapy. *FASEB J.* 2023 Nov;37(11):e23236.
8. Yu C, Li Q, Zhang Y, Wen ZF, Dong H, Mou Y. Current status and perspective of tumor immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Aug 26;10:941750.
9. Verschoor YL, et al. Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: the NICHE-3 study. *ESMO Congress 2023, LBA31.* Najdeno 30.01.2024 na: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)03894-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03894-7/pdf)
10. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature.* 2022 Nov;611(7934):155-160.
11. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 23;386(25):2363-2376.

MUTACIJE IDH 1 IN 2 – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL - HOLANGIOKARCINOM

Doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina z naraščajočo incidenco in visoko umrljivostjo. Imajo slabo prognozo s celotnim preživetjem manj od enega leta. Nova dognanja o molekularnogenetski heterogenosti rakov biliarnega trakta in novi terapevtski pristopi omogočajo tem bolnikom daljša preživetja in boljšo kakovost življenja. Tako je tarčno zdravljenje z IDH-zaviralcem ivosidenibom eno prvih uspešnih primerov precizne medicine pri IDH-mutiranim holangiokarcinomom. Ključne besede: metastatski adenokarcinomi biliarnega trakta, tarčno zdravljenje, IDH-mutacije, ivosidenib

Uvod

Raki biliarnega trakta so redka in heterogena skupina rakov. Večina bolnikov z raki biliarnega trakta je starih 65 let ali več. Incidenca znaša približno 10.000 novih primerov na leto v Evropi (0,5 do 3 primeri na 100.000 prebivalcev) in 12.000 novih primerov na leto v ZDA (1,6 primera na 100.000 prebivalcev). Incidenca je večja v Aziji, kjer je 5,7 do 85 primerov na 100.000 ljudi. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je bilo v letu 2020 odkritih 223 novih primerov rakov biliarnega trakta. Med rake biliarnega trakta prištevamo intrahepatični holangiokarcinom, ekstrahepatični holangiokarcinom, ki ga delimo na perihilarni holangiokarcinom in distalni holangiokarcinom ter karcinom žolčnika. Intrahepatični holangiokarcinom predstavlja 15 % vseh primarnih intrahepatičnih tumorjev in je za hepatocelularnim karcinomom drugi najpogostejši primarni rak jeter.

Sistemsko zdravljenje napredovale in metastatske bolezni

Pri številnih bolnikih z raki biliarnega trakta je bolezen diagnosticirana v napredovali fazi, zato je v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, odkritega v zgodnjih stadijih pri izbranih bolnikih, in je edino potencialno kurativno zdravljenje.

Raki biliarnega trakta imajo sicer slabo prognozo, saj je srednje celotno preživetje krajše od enega leta. Petletno preživetje se giblje med 9 in 25 % pri intrahepatičnem holangiokarcinomom, 10 do 15 % pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomom ter 15 do 35 % pri karcinomom žolčnika, kar je odvisno od stadija bolezni. V zadnjih 10 letih se je prognoza bolnikov bistveno spremenila, predvsem zaradi možnosti sistemskega zdravljenja metastatske bolezni, zlasti s tarčno terapijo.

Raki biliarnega trakta so anatomsko različni in genetsko raznoliki tumorji. Celovito genomsko profiliranje z uporabo sekvenciranja naslednje generacije (NGS) je razkrilo številne potencialno uporabne aberacije, kar je spremenilo pogled na rake biliarnega trakta iz "sirot" na v "rake, bogate s tarčami".

Tarčna terapija z zaviralcem izocitrat dehidrogenaze 1 pri bolnikih z metastatskimi raki biliarnega trakta, ki imajo mutacije izocitrat dehidrogenaze 1 in 2

Mutacije v genih za izocitrat dehidrogenazo (IDH) 1 in 2 se aktivno preučujejo v različnih fazah kliničnih preskušanj. Zaviralec IDH1 ivosidenib je bil prvo tarčno zdravilo, ki je pokazalo prednost pri preživetju v randomiziranem preskušanju faze 3 pri bolnikih s holangiokarcinomi, ki imajo mutacije IDH1.

IDH 1 in 2

IDH je bistven presnovni encim za celično dihanje v ciklusu citronske kisline oziroma v Krebsovem ciklusu. Poznamo tri glavne podtipse IDH. IDH1 in IDH2 sta najpomembnejša za kataliziranje oksidativne dekarboksilacije izocitrata do ID2 in ID3, ki sta odvisna od NADP⁺ in sta najpomembnejša za kataliziranje oksidativne dekarboksilacije izocitrata do α -ketoglutarat (α -KG) in CO₂. IDH1 je lokaliziran v peroksisomih in citosolu, medtem ko je IDH2 lokaliziran v mitohondrijih. Ponavljajoče se somatske mutacije se običajno pojavijo na enem aminokislinskem ostanku IDH1 (arginin 132) in IDH2 (arginin 172 ali arginin 140). Mutacije IDH povzročijo motnje normalne katalitične aktivnosti IDH1/ 2, kar ima za posledico povečano pretvorbo α -KG v D-2-hidroksiglutarat (D-2HG), ki deluje kot ko-metabolit, ki spodbuja proliferacijo tumorjev in razvoj metastaz z več poti, kot sta metilacija DNK in aktivacija receptorjev

rastnega faktorja za žilni endotelij. Motena regulacija metilacije histonov in DNK, povzročena z D-2HG, zavira normalno celično diferenciacijo in spodbuja maligno transformacijo. IDH1-mutantni tvori heterodimer z IDH1-divjega tipa, kar utiša aktivnost divjega tipa in IDH1-mutantni tvori heterodimer z IDH1-divjega tipa, kar utiša aktivnost divjega tipa in zmanjša metilacijo DNK, s tem zavira normalno celično diferenciacijo in spodbuja maligno transformacijo. Zmanjša tudi raven α -KG. Nižja raven α -KG lahko zavira razgradnjo ob hipoksiji inducirane faktorja 1 α (HIF-1 α) in poveča angiogenezo in tumorogenezo. Ti dokazi kažejo, da z IDH-mutacijo povezana α -KG stabilizira HIF-1 α in vodi do nenormalne celične proliferacije. Mutacije IDH so pogostejše pri redkih rakah, kot si intrahepatični holangiokarcinom, gliomi, akutna mieloična levkemija, hondrosarkomi, ščitnični karcinomi, angioimunoblastni limfom celic T in drugi.

Mutacije IDH 1 in 2 pri rakah biliarnega trakta

Odkritje mutacij v izoformah IDH 1 in 2 je pomenilo velik preboj pri translacijskih raziskavah rakov biliarnega trakta. Te mutacije se pojavljajo pri približno 15-20 % intrahepatičnih holangiokarcinomov, redko pri ekstrahepatičnih holangiokarcinomih in raku žolčnika, do 3 %. Mutacije IDH1 so pogostejše od mutacij IDH2, pri čemer se vroče točke IDH1 nahajajo v ostanku arginina 132, IDH1-R132C (44 %) in IDH1-R132G (14 %). Prognostična vrednost mutacij IDH pri bolnikih z intrahepatičnim holangiokarcinomom še ni popolnoma jasna. Pri bolnikih z ekstrahepatičnimi holangiokarcinomi pa je mutacija IDH1, ki predstavlja 0,8 % (95 % CI, 0,4-1,5 %), povezana s slabo prognozo teh bolnikov.

Klinična raziskava Chlaredy

V randomizirano, s placebom kontrolirano klinično raziskavo faze III Chlaredy je bilo vključenih 185 bolnikov z napredovalim holangiokarcinomom, z dokazano mutacijo IDH1. Randomizirani so bili ali v skupino, ki je prejela zdravljenje z zaviralcem IDH1 ivosidenibom 500 mg enkrat na dan v neprekinjenih 28-dnevnih ciklih, ali placebo enkrat na dan 500 mg v neprekinjenih 28-dnevnih ciklih. Pri zdravljenju z ivosidenibom je bilo v primerjavi s placebom doseženo značilno podaljšanje časa brez progressa bolezni (PFS), (srednji PFS 2,7 mesecev proti 1,4 mesecev; HR, 0,37; $p < 0,0001$).

Bolniki, ki so prejeli ivosidenib, so imeli značilno manjši upad telesne zmogljivosti kot tisti, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov z namenom zdravljenja je bilo srednje celotno preživetje (OS) za bolnike

na ivosidenibu napram placebo 10,3 meseca (95 % IZ, 7,8–12,4 meseca; HR 0,79 [95 % IZ 0,56–1,12]; $p = 0,09$) in 7,5 meseca (95 % IZ 4,8–11,1 meseca). Po upoštevanju, da je 43 bolnikov ob napredovanju bolezni prešlo iz skupine s placebo v skupino z ivosidenibom, je bilo srednje OS za skupino s placebo 5,1 meseca (95 % HR, 3,8– 7,6 meseca; HR 0,49 [95 % HR, 0,34–0,70]; $p < 0,001$). Pri 32 odstotkih bolnikov, ki so prejeli ivosidenib, po šestih mesecih ni bilo napredovanja bolezni, po 12 mesecih pa pri 22 odstotkih bolnikov še vedno brez napredovanja; pri nobenem bolniku v skupini s placebo po šestih mesecih bolezni ni napredovala.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z ivosidenibom, so bili slabost, driska, utrujenost, kašelj, bolečine v trebuhu, ascites, anoreksija, anemija in bruhanje; večina je bila nizke stopnje.

Zdravljenje z IDH1-zaviralcem ivosidenibom je odobreno za predhodno zdravljene, lokalno napredovali ali metastatski holangiokarcinom z mutacijo IDH1, glede ravni dokazov in stopnje priporočil Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO), priporočil ESMO »Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets» (ESCAT) za molekularnogenetsko testiranje in ESMO – lestvica velikosti klinične koristi zdravljenja, verzija 1.1 (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS)) kot ESMO I, A; ESMO-MCBS 2; ESCAT: I-A.

Klinična preskušanja zaviralcev IDH1 naslednje generacije še potekajo. Določanje mutacij v genu *IDH1* je indicirano pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim intrahepatičnim in ekstrahepatičnim holangikarcinomom in se priporoča tudi pri bolnikih z neoperabilnim ali metastatskim rakom žolčnika.

Zaključek

Bolniki z raki biliarnega trakta so še vedno pogosto diagnosticirani v napredujevali fazi, v stadiju IV, ko je bolezen v večini primerov neozdravljiva. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, kot edino, ki omogoča potencialno ozdravitev. Glede na sedanje razumevanje biologije teh rakov in molekularno heterogenost podskupin teh rakov se priporoča, da se že pred začetkom sistemskega zdravljenja napredujele metastatske bolezni opravi obsežno molekularnogenetsko profiliranje, saj tako lahko omogočimo personalizirano, bolniku prilagojeno zdravljenje in s tem boljšo prognozo.

Literatura

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023.
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: hepatobiliary cancers. V.3.2023 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf. Cited January 30 th 2024.
3. Fostea RM, Fontana E, Torga G, Arkenau HT. Recent Progress in the Systemic Treatment of Advanced/Metastatic Cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 11;12(9):2599.
4. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428-444. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7. PMID: 33516341.
5. Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, Fabregat-Franco C, Verdaguer H, Tabernero, et al. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100503.
6. Salati M, Caputo F, Baldessari C, Galassi B, Grossi F, Dominici M, Ghidini M. IDH Signalling Pathway in Cholangiocarcinoma: From Biological Rationale to Therapeutic Targeting. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 9;12(11):3310.
7. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796-807. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10): e462.

MUTACIJA IDH – NOVA TERAPEVTSKA TARČA ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL IN MOŽGANSKIH TUMORJEV

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Eno od najbolj pomembnih molekularnih odkritij na področju gliomov je prišlo leta 2008. To je bila identifikacija mutacij v genih *IDH1/IDH2*, kar je spremenilo nadaljnjo klasifikacijo nevroglijskih tumorjev. Leta 2016 je v klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO, angl. WHO) prišlo do revizije gliomov stopnje II in III glede na molekularne lastnosti, zato so bili glioblastomi razdeljeni v tri skupine glede na prisotnost mutacije izocitrat dehidrogenaze (*IDH1/2*) in/ali kodelecije ročice kromosoma 1p/19q. Razvrstitev SZO iz leta 2021 je zmanjšala število več kot 15 entitet difuznih gliomov odraslega tipa, navedenih v posodobitvi iz leta 2016, na 3 tipe z boljšo biologijo in prognozo: astrocitom, *IDH*-mutiran (stopnje 2-4 po SZO); oligodendrogliom, *IDH*-mutiran in kodelecija ročice kromosoma 1p/19q (SZO stopnje 2 in 3); ter glioblastom, divji tip *IDH* (SZO stopnja 4). Glavne spremembe vključujejo omejitev diagnoze glioblastoma samo na tumorje, ki so divjega tipa *IDH*; prerazvrstitev tumorjev, predhodno diagnosticiranih kot glioblastomi z mutacijo *IDH*, kot astrocitomi z mutacijo *IDH*, stopnja 4; in zahteva po prisotnosti *IDH*-mutacij za razvrstitev tumorjev kot astrocitomov ali oligodendrogliomov.

Od odkritja pomena mutacij izocitrat dehidrogenaze (*IDH*) v patogenezi in prognozi difuznih gliomov se odločitve o zdravljenju obravnavajo ločeno za *IDH*-mutirane gliome od ostalih. Potekajo raziskave o zdravljenju z zaviralci *IDH*-mutacij, med katerimi imata ivosidenib in vorasidenib že pozitivne rezultate. Ključne besede: *IDH*-mutacija, difuzni gliomi, zaviralci *IDH1/IDH2*, ivosidenib, vorasidenib

Uvod

Eno od najbolj pomembnih molekularnih odkritij na področju gliomov je prišlo leta 2008. To je bila identifikacija mutacij v genih *IDH1/IDH2*, kar je spremenilo nadaljnjo klasifikacijo nevroglijskih tumorjev. Leta 2016 je v klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO, angl. WHO) prišlo do revizije gliomov stopnje II in III glede na molekularne lastnosti, zato so bili glioblastomi razdeljeni v tri skupine glede na prisotnost mutacije izocitrat dehidrogenaze (*IDH1/2*) in/ali kodelecije ročice kromosoma 1p/19q. Razvrstitev SZO iz leta 2021 zmanjša število več kot 15 entitet difuznih gliomov odraslega tipa, navedenih v posodobitvi iz leta 2016, na 3 tipe z boljšo biologijo in prognozo: astrocitom, *IDH*-mutiran (stopnje 2-4 po SZO); oligodendrogliom, *IDH*-mutiran in kodelecija ročice kromosoma 1p/19q (SZO stopnje 2 in 3); ter glioblastom, divji tip *IDH* (SZO stopnja 4). Glavne spremembe vključujejo omejitev diagnoze glioblastoma samo na tumorje, ki so divjega tipa *IDH*; prerazvrstitev tumorjev, predhodno diagnosticiranih kot glioblastomi z mutacijo *IDH*, kot astrocitomi z mutacijo *IDH*, stopnja 4; in zahteva po prisotnosti *IDH*-mutacij za razvrstitev tumorjev kot astrocitomov ali oligodendrogliomov. Gliomi z mutacijo izocitrat dehidrogenaze (*IDH*) so posebna vrsta primarnih možganskih tumorjev z edinstvenimi značilnostmi, prognozo, potekom in izidi zdravljenja.

Mutacija *IDH*

Izocitrat dehidrogenazna (*IDH*) družina vključuje tri izooblike: *IDH1*, *IDH2* in *IDH3*. Vse tri izooblike sodelujejo pri Krebsovem ciklusu, tako da katalizirajo oksidativno dekarboksilacijo izocitrata, in nastane α -ketoglutarat. Mutacije *IDH*, ki se pojavijo zgodaj v onkogenezi glioma, vodijo do kopičenja onkometabolita D-2-hidroksiglutarata (2-HG), ki je povezan s presnovno in epigenetsko disregulacijo, kar vodi v inhibicijo normalne celične diferenciacije in hipermetilacije in s tem v razvoj difuznega glioma.

Mutacije *IDH* so povezane z boljšimi rezultati pri gliomih nižje stopnje, vendar tudi pri gliomih visoke stopnje. Mediana celotnega preživetja za bolnike z *IDH*-mutiranim astrocitomom, WHO stopnje 3 (prej znan kot anaplastični astrocitom), je 65 mesecev v primerjavi z 20 meseci za divji tip *IDH*.

Zaviralci IDH

Leta 2013 so raziskovalci objavili predklinične podatke o prototipu zaviralca mIDH1, ki je zaviral tako biokemično kot celično proizvodnjo 2-HG. Študije *in vivo* so pokazale, da zaviranje 2-HG oslabi rast IDH-mutiranih celic glioma in indukcijo nevroglijske diferenciacije.

Prva zaviralca IDH sta bila ivosidenib (zaviralec mIDH1) in enasidenib (zaviralec mIDH2), razvita in testirana pri bolnikih s hematološkimi malignostmi z mutacijami IDH, kot je akutna mieloična levkemija (AML). Ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA) je odobrila ti zdravili za omenjeno indikacijo. Nedavno je olutasidenib pridobil regulativno odobritev tudi pri ponavljajoči se AML.

Vlogo zaviralcev IDH pri zdravljenju gliomov pa se še vedno raziskuje. Dve študiji faze I, ki sta ocenjevali ivosidenib (zaviralec mIDH1) in vorasidenib (zaviralec mIDH1/2) pri 66 oziroma 93 bolnikih, sta poročali o benignem varnostnem profilu. Rezultati so pokazali, da so imeli bolniki, zdravljeni z ivosidenibom, dolgotrajno stabilno bolezen in zmanjšano rast pri gliomih, ki kontrasta ne kopičijo (angl. non-enhancing), medtem ko je vorasidenib pokazal skupno stopnjo odziva 18 % pri gliomih, ki kontrasta ne kopičijo. Druga nedavna študija faze 1b/2 je testirala olutasidenib, selektivni zaviralec mIDH1, na 26 bolnikih s ponavljajočimi se gliomi mIDH1 (večinoma povečanimi tumorji), in poročala o prenašanju zdravila ter preliminarni klinični aktivnosti v skupini bolnikov, ki so bili predhodno intenzivno zdravljeni.

Trenutno potekata dve študiji faze 3, vorasidenib v primerjavi s placebom pri bolnikih z rezidualnimi ali ponavljajočimi se IDH-mutiranimi gliomi stopnje 2 ali 3 (NCT04164901) in študija DS-1001 pri bolnikih z gliomi stopnje 2 po SZO z mutacijo IDH1, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo in radioterapijo (NCT04458272). Te klinične študije lahko pomagajo razjasniti natančno vlogo teh terapij pri zdravljenju IDH-mutiranih gliomov in optimalen čas za terapijo.

Zaključek

Odkritje mutacij IDH je pripeljalo do pomembnega napredka v nevroonkologiji, v smislu klasifikacije in prognoze glioma ter potencialnih novih terapevtskih pristopov za te tumorje. Trenutne smernice za zdravljenje gliomov z mutacijo IDH temeljijo na študijah, izvedenih pred ero molekularne biologije, in priporočajo kirurško resekcijo, obsevanje in kemoterapijo z različnim časom zdravljenja in izbiro kemoterapije med različnimi stopnjami glioma in na podlagi dodatnih molekularnih sprememb. Področje nevroonkologije, tako kot na splošno onkologija, se premika k bolj prilagojenemu pristopu v strategijah terapije, vključno z

zaviranjem mutacij IDH z zaviralci mIDH. Študije, ki potekajo, bodo pomagale razjasniti vlogo zaviralcev IDH pri zdravljenju mIDH-gliomov z boljšim razumevanjem njihove koristi za preživetje in dolgoročne toksičnosti, ter nato vplivale na spremembo obstoječih smernic.

Literatura

1. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, et al. Classification histologique et moléculaire des gliomes [Histological and molecular classification of gliomas]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun-Jul;164(6-7):505-15. French. doi: 10.1016/j.neurol.2008.03.011. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18565348.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
4. Yen KE, Bittinger MA, Su SM, Fantin VR. Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities. *Oncogene*. 2010 Dec 9;29(49):6409-17. doi: 10.1038/ncr.2010.444. Epub 2010 Oct 25. PMID: 20972461.
5. Kizilbash SH, Giannini C, Voss JS, Decker PA, Jenkins RB, et al. The impact of concurrent temozolomide with adjuvant radiation and IDH mutation status among patients with anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol*. 2014 Oct;120(1):85-93. doi: 10.1007/s11060-014-1520-4. Epub 2014 Jul 4. PMID: 24993250; PMCID: PMC4229369.
6. Popovici-Muller J, Lemieux RM, Artin E, Saunders JO, Salituro FG, et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Mutant IDH1 Inhibitor for the Treatment of IDH1 Mutant Cancers. *ACS Med Chem Lett*. 2018 Jan 19;9(4):300-305. doi: 10.1021/acsmedchemlett.7b00421. PMID: 29670690; PMCID: PMC5900343.
7. Okoye-Okafor UC, Bartholdy B, Cartier J, Gao EN, Pietrak B, et al. New IDH1 mutant inhibitors for treatment of acute myeloid leukemia. *Nat Chem Biol*. 2015 Nov;11(11):878-86. doi: 10.1038/nchembio.1930. Epub 2015 Oct 5. PMID: 26436839; PMCID: PMC5155016.
8. Mellinghoff IK, Penas-Prado M, Peters KB, Burris HA 3rd, Maher EA, et al. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma: Results of a First-in-Human Phase I Trial. *Clin Cancer Res*. 2021 Aug 15;27(16):4491-4499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0611. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34078652; PMCID: PMC8364866.
9. de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, Van Tine BA, Levacic D, et al. Olutasidenib (FT-2102) in patients with relapsed or refractory IDH1-mutant glioma: A multicenter, open-label, phase Ib/II trial. *Neuro Oncol*. 2023 Jan 5;25(1):146-156. doi: 10.1093/neuonc/noac139. PMID: 35639513; PMCID: PMC9825299.
10. Alshiekh Nasany R, de la Fuente MI. Therapies for IDH-Mutant Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023 May;23(5):225-233. doi: 10.1007/s11910-023-01265-3. Epub 2023 Apr 15. PMID: 37060388; PMCID: PMC10182950.

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

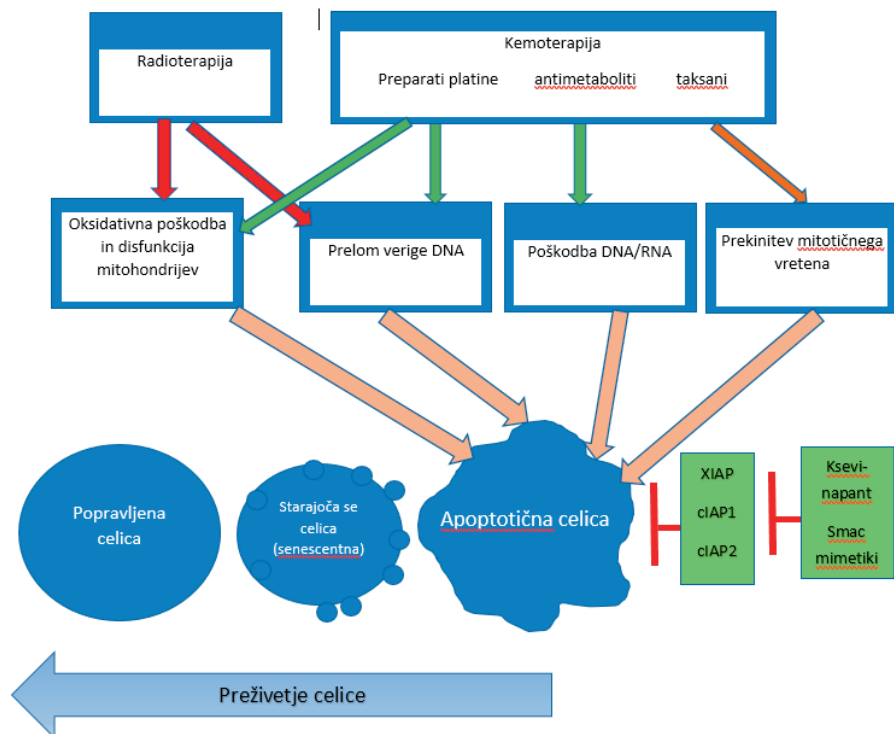
od stanja zmogljivosti bolnika in pridruženih boleznih. Pri več kot polovici bolnikov pride kljub radikalnemu zdravljenju do lokoregionalnega progressa in/ali pojava oddaljenih zasevkov. Tako radioterapija kot cisplatin povzročata okvare DNA, ki povzročijo letalne okvare rakavih celic.

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,

povzroča 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

TERANOSTIČNO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Povzetek

Teranostika je opredeljena kot uporaba enega radiofarmaka, usmerjenega proti določeni tarči, v diagnostični namen, drugega radiofarmaka, usmerjenega proti isti tarči, pa v terapevtski namen. Pri teranostičnem zdravljenju razsejanega, proti kastraciji odpornega raka prostate (angl. metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC) je tarčni receptor prostatični specifični membranski antigen (PSMA), ki je v povprečju izražen pri približno 85 % bolnikov z mCRPC. Pri raku prostate v diagnostični namen na peptidni ligand vežemo pozitronski sevalec fluor-18 (¹⁸F) (¹⁸F-DCFPyL [piflufolostat]) ali galij-68 (⁶⁸Ga) (⁶⁸Ga-PSMA-11, [gozetotid]), v terapevtski namen pa visokoenergijski β -sevalec lutecij-177 (¹⁷⁷Lu) (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [¹⁷⁷Lu-vipivotid tetraksetan] ali ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T). Teranostično zdravljenje bolnikom z mCRPC lahko podaljša življenje in tudi izboljša njegovo kakovost. Za teranostično zdravljenje so primerni bolniki, pri katerih je dokazana dokaj homogena izraženost PSMA v tumorskem tkivu in ki so zmožni ustrezno sodelovati po aplikaciji teranostične terapije.

Ključne besede: teranostika, razsejan, na kastracijo odporen rak prostate, ⁶⁸Ga-PSMA-11, ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T

Uvod

Rak prostate je drugi najpogostejši rak pri moških. Najučinkovitejše oblike zdravljenja pri bolnikih z napredovalim rakom prostate so poleg že dolgo uveljavljenega kastracijskega zdravljenja tudi antiandrogeni 2. generacije (abirateron acetat, apalutamid, darolutamid in enzalutamid) ter taksanski citostatiki. Slikovna diagnostika pri zgodnjem in napredovalem raku prostate vključuje konvencionalno slikovno diagnostiko (tj. računalniška tomografija [CT] in scintigrafija okostja) in sodobno slikovno diagnostiko, vključno s pozitronsko izsevno tomografijo (ang. positron emission tomography, PET). Teranostično zdravljenje, ki temelji na diagnostični preiskavi PET/CT, se postopoma

uveljavlja tudi pri razsejanem, proti kastraciji odpornem raku prostate (angl. metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC).

Kaj je teranostično zdravljenje raka prostate?

Teranostika (angl. theranostic; **therapeutic and diagnostic**) je v nuklearni medicini opredeljena kot uporaba enega radiofarmaka v diagnostični namen, drugega radiofarmaka, usmerjenega proti isti tarči, pa v terapevtski namen. Vektor, na katerega je vezan radionuklid, je lahko peptidni ligand ali monoklonsko protitelo. V primeru teranostičnega zdravljenja napredovalega raka prostate je tarčni receptor prostatični specifični membranski antigen (PSMA), ki je v povprečju izražen pri približno 85 % bolnikov z mCRPC. Znano je, da je pri bolj agresivnem raku prostate PSMA izražen izraziteje kot pri manj agresivnem raku. Pri raku prostate v diagnostični namen na peptidni ligand vežemo pozitronski sevalec fluor-18 (^{18}F) (^{18}F -DCFPyL [piflufolostat] ali galij-68 (^{68}Ga) (^{68}Ga -PSMA-11, [gozetotid]), v terapevtski namen pa β -sevalec lutecij-177 (^{177}Lu) (^{177}Lu -PSMA-617 [^{177}Lu -vipivotid tetraksetan] ali ^{177}Lu -PSMA-I&T). Z diagnostičnim slikanjem PET/CT pred pričetkom zdravljenja, pri katerem uporabimo ^{68}Ga -PSMA-11 ali ^{18}F -DCFPyL, prikažemo breme bolezni, ki bi ga bomo zdravili z ^{177}Lu -PSMA-617 ali ^{177}Lu -PSMA-I&T. Nekateri radionuklidi poleg sevanja, ki služi v terapevtski namen, oddajajo tudi γ -žarke ali pozitrone, ki omogočijo slikovno spremljanje radionuklida v realnem času. V primeru ^{177}Lu , pri katerem v terapevtski namen izkoriščamo visokoenergijsko β -sevanje, sočasno γ -sevanje omogoča spremljanje razporeditve ^{177}Lu -PSMA-617 v telesu in dozimetrijo. S teranostičnim zdravljenjem lahko naslovimo tudi problem heterogenosti rakavih celic, ki predstavlja največjo oviro v razvoju učinkovitih protirakavih zdravil. Medtem ko z diagnostičnim slikanjem PSMA-PET/CT lahko ugotovimo morebitno heterogeno izraženost PSMA v zasevkih raka prostate, s terapevtskim β -sevanjem lahko vplivamo tudi na rakave celice, ki PSMA ne izražajo, se pa te celice nahajajo v neposredni bližini tistih celic, ki PSMA izražajo.

Pomembnejše klinične raziskave

Pomembnejše klinične raziskave, ki so preskušale učinkovitost ^{177}Lu -PSMA-617 pri bolnikih z mCRPC, so prikazane v Tabeli 1. Ne glede na vpliv na preživetje, je zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 v vseh treh raziskavah bolnikom izboljšalo kakovost življenja. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA-617 so utrujenost, mielosupresija, suha usta in slabost.

Tabela1. Pomembnejše klinične raziskave s teranostičnim zdravljenjem pri raku prostate

Klinična raziskava	Primerjava	Izsledki
VISION (faza III) Po antiandrogenih in taksanih	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 + standardno zdravljenje vs. standardno zdravljenje	OS: 15.3. vs. 11.3 mes; HR 0.62; p<0.001 rPFS: 8.7 vs. 3.4 mes, HR 0.40; p<0.001 Izboljšana kakovost življenja
TheraP (faza II) Po antiandrogenih in docetakselu	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs. Kabazitaksel	PSA odg.: 66% vs. 37%; p<0.0001 Celokupni objektivni odgovor: 49% vs. 24% Brez razlik v preživetju ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 manj toksičen Izboljšana kakovost življenja
PSMAfore (faza III) Po antiandrogenih	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 vs. alternativni androgen	rPFS: 12.0 vs. 5.6 mes; HR 0.43; 95% CI 0.33 to 0.54 Brez razlik v preživetju Izboljšana kakovost življenja

HR: razmerje tveganj; OS: celotnoprživetje, rPFS: preživetje brez radiološkega napredovanja bolezni

Na osnovi klinične raziskave VISION je Evropska agencija za zdravila odobrila ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 za teranostično zdravljenje bolnikov z mCRPC. Akademske in retrospektivne klinične raziskave so pokazale, da sta farmakokinetika in dozimetrija ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T primerljivi. Kljub temu, da za ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T v tem trenutku nimamo tako trdnih dokazov glede učinkovitosti in varnosti kot za ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, se zdravljenje z ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T vseeno smatra kot primerna alternativa zdravljenju z ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Kdo je primeren za teranostično zdravljenje?

Za teranostično zdravljenje bolnik mora izpolnjevati določene pogoje in kriterije. Zaenkrat so za tovrstno zdravljenje primerni samo tisti bolniki z mCRPC, ki so predhodno že bili zdravljeni z antiandrogeni 2. generacije in taksanskimi citostatiki. V klinični raziskavi faze III VISION so sodelovali bolniki, pri katerih je standardiziran nivo privzema (SUV) diagnostičnega radiofarmaka (⁶⁸Ga-PSMA-11) v tumorskem tkivu bil večji kot v jetrih. Bolniki z zasevki v mehkih tkivih, ki PSMA niso izražali, v raziskavi niso mogli sodelovati. V raziskavi VISION so mehko-tkivni zasevki bili definirani kot: (i) patološke bezgavke, večje kot 2,5 cm, (ii) zasevki v čvrstih organih, večji kot 1 cm, in (iii) kostni zasevki z mehko-tkivno komponento, večjo kot 1 cm. V raziskavi TheraP so bili kriteriji strožji. Bolniki so morali v vsaj v eni leziji imeti maksimalni SUV 20 in v vseh merljivih lezijah maksimalni SUV več kot 10. Čeprav je sedaj znano, da ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nudi večjo korist bolnikom z večjim privzemanjem

radiofarmaka, imajo od tovrstnega zdravljenja korist tudi bolniki z manj intenzivno izraženostjo PSMA v tumorskem tkivu. Zato je za zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 danes v širši uporabi kriterij izraženosti PSMA, ki je bil uporabljen v raziskavi VISION.

Prve dni po aplikaciji ^{177}Lu -PSMA-617 bolnik v okolico oddaja potencialno škodljivo sevanje na dva načina: (i) iz telesa in (ii) preko izločenega urina. Varovanje pred sevanjem v bolnišnici in v domačem okolju mora biti v skladu z ustrezno nacionalno zakonodajo. Relativne kontraindikacije za zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 so: (i) pričakovana življenjska doba manj kot 3 mesece, (ii) stanje splošne zmogljivosti ECOG (angl. Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 3 , (iii) neobvladljiva urinska inkontinenca oziroma obstrukcija urotrakta, (iv) neobvladana psihiatrična bolezen ali druge hude pridružene bolezni, (v) akutna okužba in (vi) huda mielosupresija.

Zaključek

Možnosti zdravljenja bolnikov z mCRPC so vse večje. Teranostično zdravljenje bolnikom lahko podaljša življenje in tudi izboljša njegovo kakovost. Za tovrstno zdravljenje morajo biti izpolnjeni določeni kriteriji in pogoji, kot sta na primer dokaj homogena izraženost PSMA v tumorskem tkivu in ustrezno sodelovanje bolnika po aplikaciji terapije. V kratkem bo teranostično zdravljenje za bolnike z mCRPC na voljo tudi v Sloveniji.

Literatura

1. Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on ^{177}Lu -PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. *J Clin Oncol.* 2022;40(31):3664-66. doi: 10.1200/JCO.22.01865.
2. Garje R, Hope TA, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on ^{177}Lu -PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(3):132-5. doi: 10.1200/OP.22.00753.
3. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS, et al. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(8):534-50. doi: 10.1038/s41571-022-00652-y.
4. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023 Jul;50(9):2830-45. doi: 10.1007/s00259-023-06255-8.
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103. doi: 10.1056/NEJMoa2107322.
6. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797-804. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3

PREMAGOVANJE HORMONSKE REZISTENCE PRI NAPREDOVALEM LUMINALNEM RAKU DOJK: SERD, KAPIVASERTIB

Doc. dr. Domen Ribnikar, dr. med¹, Nataša Snoj Šarvari, dr. med.¹

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Rak dojk je heterogena bolezen, vendar pa je kar 80 % tumorjem skupno to, da izražajo estrogenske receptorje (ER). Velika večina ER-pozitivnih tumorjev je vsaj v začetku odvisna od aktivacije ER z estrogenom. Aktiviran ER sproži proliferacijo in preživetje tako zdravega tkiva dojke kot tudi tumorskih celic, zaradi transkripcije genov, odgovornih za preživetje celice (genomska regulacija), kot tudi aktivacije celičnih signalnih poti (ne-genomska regulacija). Zaradi pomembnosti ER in njegove osi pri karcinogenezi ostajajo zaviranje estrogena in antiestrogeni osnova zdravljenja ER-pozitivnega raka dojk že več desetletij. Žal se pojavlja hormonska rezistenca, to je odpornost na zaviranje estrogena in ER. Vzroka za hormonsko rezistenco sta: izguba ER ali aktivacija ER, ki je neodvisna od liganda. Hormonska rezistenca je pogostejša pri invazivnem lobularnem karcinomu v primerjavi z invazivnim duktalnim karcinomom. Med zdravila za premagovanje hormonske rezistence sodijo: zaviralci od ciklina odvisne kinaze 4 in 6 (CDK4/6), selektivni zaviralci ER (SERD), med katerimi so novejši oralne oblike (elacestrant), alpelizib, everolimus in kapivasertib.

Uvod

Rak dojk je heterogena bolezen, vendar pa je kar 80 % tumorjem skupno to, da izražajo estrogenske receptorje (ER).

Kancerogeneza je odvisna od ER

Velika večina ER-pozitivnih tumorjev je vsaj v začetku odvisna od aktivacije ER z estrogenom. Aktiviran ER sproži proliferacijo in preživetje tako zdravega tkiva dojke kot tudi tumorskih celic, zaradi transkripcije genov, odgovornih za preživetje celice (genomska regulacija), kot tudi aktivacije celičnih signalnih poti (ne-genomska regulacija).

Genomska regulacija

Ko se estrogen veže na ER, se ER dimerizira in vstopa v jedro. Tam veže koaktivator (CoA), tako nastali kompleks aktivira transkripcijo genov, odgovornih za preživetje celice.

Aktivacija celičnih signalnih poti

Estrogen, vezan na ER, stimulira celični cikel, saj sproži izražanje MYC in ciklina D1, poveča transkripcijo rastnih faktorjev, ki so pomembni za razvoj žleznega tkiva, vključno s TGF α , IGF-1, amfiregulinom in EGF.

Zaradi pomembnosti ER in njegove osi pri kancerogenezi ostajajo zaviranje estrogena in antiestrogeni osnova zdravljenja ER-pozitivnega raka dojk že več desetletij.

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje zgodnjega ER-pozitivnega raka dojk

Selektivni modulatorji ER (SERM)

SERM (na primer tamoksifen) tekmujejo z estrogenom za vezavo na ER. Delujejo mešano; tako agonistično kot tudi antagonistično.

Selektivni zaviralci ER (SERD)

SERD (na primer fulvestrant) sprožijo razgradnjo ER in blokirajo transkripcijsko aktivnost ER ter pomembno zavirajo gibljivost ER znotraj jedra.

Zaviralci aromataze (AI)

AI blokirajo pretvorbo androgenov v estrogene in s tem zmanjšajo sistemsko raven estrogena pri pomenopavznih bolnicah.

Hormonska rezistenca

V ožjem pomenu je hormonska rezistenca odpornost proti zaviranju estrogena, širše pa tudi odpornost proti zaviranju ER. Vzrok za hormonsko rezistenco je lahko: izguba ER (le v 10 % primerov pridobljene rezistence) ali aktivacija ER, ki je neodvisna od liganda. Od liganda neodvisna aktivacija ER lahko nastopi zaradi: mutacij ER s pridobitvijo funkcije, spremenjenih interakcij ER s koaktivatorji ali korepresorji ali prek vključevanja kompenzacijskega preklopa med ER in receptorji za rastne faktorje ter onkogenimi signalnimi potmi.

Hormonska rezistenca pri lobularnem raku v primerjavi z duktalnim rakom

Za invazivni lobularni rak dojk (ILC) je značilna izguba E-kadherina, kar vodi v disociativno rast ILC. Retrospektivne raziskave so pokazale, da je pri ILC tamoksifen manj učinkovit kot AI. Tamoksifen naj bi deloval kot agonist ER v celicah ILC. Prav tako naj bi se z ER reguliran transkriptom razlikoval med ILC in invazivnim duktalnim rakom dojk (IDC). Zato se

lahko mehanizmi hormonske rezistence razlikujejo pri ILC v primerjavi z IDC. Pri ILC so tako še posebej pomembni mehanizmi hormonske rezistence, povezani s FGFR1, WNT4 in presnovo lipidov. Pogostnost pojava mutacij v genih *PIK3CA*, *PTEN*, *AKT1*, *ERBB2*, *ARID1A* in *FOXA1*, ki so prav tako povezane s hormonsko rezistenco, je večja pri ILC kot pri IDC. Mutacije v genih *ERBB2* in *AKT1* so bile povezane z večjim tveganjem za zgodnje oddaljene ponovitve. Spremembe v NF1, ki povzročajo izgubo funkcije, so pogostejše pri razsejanih ILC, ki so odporni proti hormonskemu zdravljenju.

Premagovanje hormonske rezistence

CDK4/6-ciklin D1-odvisna inaktivacija Rb in zaviralci CDK4/6
Aktivacija ER poteka tudi preko CDK4/6-ciklin D1-odvisne inaktivacije Rb in sprostitve faktorjev transkripcije E2F. Zato je občutljiva na zaviranje CDK4/6. Dodajanje zaviralcev CDK4/6 (palbociklib, ribociklib, abemaciclib) antiestrogenom bistveno podaljša čas do napredovanja bolezni (PFS) in celotno preživetje (OS) v primerjavi z antiestrogeni samimi pri bolnikih z ER-pozitivnim HER2-negativnim rakom dojk.

Mutacija ESR1 in novejša zdravila iz skupine SERD

Eden izmed najpomembnejših molekularnih mehanizmov hormonske rezistence je mutacija v domeni za vezavo liganda (LBD) na genu, ki kodira ER, imenovanem *ESR1*. Povzroči stalno aktivacijo ER, za katero ni potreben estrogen. Posledica je rezistenca teh tumorjev na AI in tamoksifen.

Rezistenca, povzročena z mutacijo LBD na genu *ESR1*, lahko premaga fulvestrant, prvo zdravilo iz skupine SERD, ki je bilo registrirano za zdravljenje raka dojk. Njegova glavna slabost je slaba biorazpoložljivost po oralnem vnosu, zaradi česar je potrebna intramuskularna aplikacija velike količine zdravila, če želimo doseči odmerke, ki bodo učinkoviti tudi pri mutaciji *ESR1*.

Elacestrant

Novejša zdravila iz skupine SERD so učinkovitejša in imajo predvidljivo farmakokinetiko tudi po oralnem vnosu.

V randomizirani raziskavi faze 3 EMERALD je svojo učinkovitost in varnost pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim ER-pozitivnim, HER2-negativnim rakom dojk dokazal prvi izmed oralnih SERD elacestrant. Bolniki so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno linijo hormonskega zdravljenja, vključno z zaviralci CDK4/6. Čas do napredovanja bolezni (PFS) je bil značilno daljši pri bolnikih, zdravljenih

z elacestrantom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s standardnim hormonskim zdravljenjem (HR = 0,70; 95 % CI, 0,55 do 0,88; p=0,002). Ta razlika je bila še bolj očitna pri bolnikih, katerih tumorji so imeli mutacijo ESR1, takih je bilo 47,8 % (HR = 0,55; 95 % CI 0,39 do 0,77; p=0,0005). V podanalizi se je elacestrant izkazal kot učinkovitejši od fulvestranta. Najpogostejši neželeni učinki so bili slabost, bruhanje in zmanjšanje apetita, ki pa so bili znatno pogostejši pri bolnikih, zdravljenih z elacestrantom, v primerjavi s standardnim hormonskim zdravljenjem. Elacestrant je tako indiciran za zdravljenje lokalno napredovalega in metastatskega raka dojk pri pomenopavznih bolnicah in moških, ki imajo ER-pozitiven HER2-negativen tumor z dokazano aktivacijsko mutacijo ESR1 in so predhodno prejeli vsaj eno linijo hormonskega zdravljenja, vključno z zaviralci CDK4/6.

Kamizestrant

V raziskavi faze 2 SERENA-2, ki je primerjala kamizestrant in fulvestrant pri postmenopavznih ženskah z napredovalim rakom dojk in vsaj eno predhodno linijo hormonskega zdravljenja, je kamizestrant izboljšal PFS. Izboljšanje je bilo neodvisno od predhodnega zdravljenja z zaviralci CDK4/6, mutacije ESR1 in prisotnosti visceralnih zasevkov.

Amcenestrant in giredestrant

Zaenkrat v kliničnih raziskavah še nista dokazala večje učinkovitosti od standardnega hormonskega zdravljenja.

Prekomerna aktivacija PI3K poti

Prekomerna aktivacija te poti se pojavi pri približno polovici ER-pozitivnih, HER2-negativnih rakah dojk zaradi aktivirajočih mutacij v genih *PIK3CA* in *AKT1* ter inaktivirajočih sprememb v genu *PTEN*. Aberantna aktivacija poti PIK3, ki nastane zaradi mutacij, je vzrok za pridobljeno rezistenco na pomanjkanje estrogena.

Alpelizib

Alpelizib je zaviralec produkta PIK3CA in se v kombinaciji s fulvestrantom uporablja za zdravljenje bolnikov z napredovalim ER-pozitivnim rakom dojk, ki imajo mutacijo gena *PIK3CA*. V raziskavi SOLAR-1 je bil čas do napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih, zdravljenih z alpelizibom in fulvestrantom, 11,0 mesecev, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in fulvestrantom, pa 5,7 mesecev. Pri približno tretjini bolnikov, zdravljenih z alpelizibom, se pojavi hiperglikemija gradusa 3 in 4. Pogosta neželena učinka zdravljenja sta še izpuščaj in driska.

Everolimus

Everolimus je zaviralec mTORC1, ki je del signalne poti PI3K. V kombinaciji z eksemestanom se uporablja za zdravljenje metastatskega ER-pozitivnega raka dojk, ne glede na mutacijo gena *PIK3CA*. V raziskavi BOLERO-2 je bil čas do napredovanja bolezni (PFS) pri bolnikih, zdravljenih z everolimusom in eksamestanom, 6,9 mesecev, pri bolnikih, zdravljenih s placebom in eksamestanom, pa 2,8 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja z everolimusom so stomatitis, anemija, dispneja, hiperglikemija, utrudljivost in pnevmonitis.

Kapivasertib

AKT je prav tako pomembna tarča signalne poti PI3K-AKT-PTEN. Kapivasertib je mala molekula, ki zavira vse tri oblike AKT. Je oralno zdravilo, ki je v raziskavi faze 3 CAPItello v kombinaciji s fulvestrantom pri bolnikih z metastatskim ER-pozitivnim HER2-negativnim rakom dojk izboljšalo čas do napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi s fulvestrantom samim. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 7,2 mesecev v skupini bolnikov, ki so prejeli kapivasertib v kombinaciji s fulvestrantom, in 3,2 meseca v skupini, ki je prejela placebo v kombinaciji s fulvestrantom. (HR = 0,60; 95 % CI 0,51 do 0,71; $p < 0,001$). Pri 40,8 % bolnikov, ki so imeli mutacije v poti AKT, pa je bila ta razlika 7,2 meseca proti 3,1 mesecu v prid kamizestranta (HR = 0,50; 95 % CI, 0,38 do 0,65; $p < 0,001$). Bolniki so bili predhodno zdravljeni z aromataznim zaviralcem z ali brez CDK4/6 zaviralca. Najpogostejša hujša neželena učinka sta bila izpuščaj in driska.

Indikacijo kamizestranta za zdravljenje ER-pozitivnega HER2-negativnega, napredovalega raka dojk pri bolnikih z dokazano mutacijo v poti AKT je že potrdila ameriška FDA (Food and Drug Administration).

Zaključek

Značilnosti raka dojk za občutljivost in rezistenco na hormonsko zdravljenje delijo tudi drugi hormonsko odvisni raki, kot sta rak prostate in endometrija. Kljub številnim znanim mehanizmom rezistence še vedno pri več kot polovici hormonsko rezistentnih metastatskih rakih dojk mehanizem rezistence ni znan. Do sedaj so bile raziskave, ki so primerjale biopsije pred zdravljenjem in po njem, redke. Brez dvoma so zaviralci CDK4/6 spremenili zdravljenje ER-pozitivnega raka dojk. Zato je sedaj ključno vprašanje, kako premagati rezistenco na zaviralce CDK4/6, ki jo med drugim pospešujejo amplifikacija FGFR1, spremembe v genu *PTEN* in mutacije ERBB2.

Prav tako predstavlja velik izziv pri zdravljenju hormonsko rezistentnega raka dojk heterogenost mutacij, ki povzročajo rezistenco, znotraj tumorja. Potencialno uspešni mehanizmi premagovanja rezistence so tako lahko: a) prvo zdravljenje z najučinkovitejšimi zdravili, saj s tem dosežemo največje zmanjšanje tumorskega bremena, b) ugotavljanje pridobljene rezistence v ctDNA (cirkulirajoči DNA) preden se ta pokaže klinično in zdravljenje, usmerjeno proti zaznamim genomskim spremembam, c) zdravljenje, usmerjeno proti spečim ER-pozitivnim celicam raka dojk, da preprečimo oddaljen razsoj bolezni.

Literatura

1. Hanka AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2020;37(4):496-513.
2. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2058-70.
3. Barot SV, Ali A. Oral Selective Estrogen Receptor Degradable for Breast Cancer: Two Decades in the Making. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2023 [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/do/oral-selective-estrogen-receptor-degraders-breast-cancer-two-decades-making>.
4. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *JCO* 2022;40(28):3246-56.

PRIKAZI KLINIČNIH PRIMEROV

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA UVEALNEGA MELANOMA S TEBENTAFUSPOM: KLINIČNI PRIMER PRVE APLIKACIJE TEBENTAFUSPA V SLOVENIJI

Rozala Arko, dr. med., Karla Berlec, dr. med., Alja Drobnič, dr. med.,
Marko Boc, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Uvealni melanom je redka bolezen, kjer maligne celice za razliko od kožnega melanoma izvirajo iz uvealnih melanocitov. V primerjavi s kožnim malignim melanomom ima uvealni melanom nizko mutacijsko breme in zaradi tega je zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk pri njem manj učinkovito. Pri bolnikih z metastatskim uvealnim rakom, ki so pozitivni na humani levkocitni antigen (HLA) A*02:01, je v Sloveniji od decembra 2023 na voljo imuno-spodbujajoč monoklonski T-celični receptor proti rakastim celicam (ImmTAC) – bispecifični protein tebentafusp. Naš klinični primer opisuje bolnico z metastatskim uvealnim melanomom, ki je kot prva v Sloveniji v decembru 2023 pričela zdravljenje z tebentafuspom.

Ključne besede: metastatski maligni melanom, HLA-A*02:01, imuno-spodbujajoč monoklonski T-celični receptor proti rakastim celicam (ImmTAC) – bispecifični protein tebentafusp, sindrom sproščanja citokinov

Uvod

Uvealni melanom predstavlja od 3 do 5 % vseh melanomskih rakov. Srednje preživetje bolnikov z metastatskim uvealnim malignim melanomom je približno eno leto. Ker gre za redko obliko melanomskega raka, je število bolnikov z uvealnim melanomom, vključenih v raziskave, majhno, posledica tega je pomanjkanje podatkov glede učinkovitosti sistemskega zdravljenja pri uvealnem melanomu. Raziskava faze III IMCgp100-202 je pokazala, da je zdravljenje s tebentafuspom pri bolnikih z metastatskim uvealnim melanomom s prisotnim antigenom

HLA-A*02:01 učinkovito in da z njim lahko pomembno podaljšamo srednje celotno preživetje teh bolnikov (1). Pri zdravlju tebentafusp gre za kratko dvajsetminutno tedensko intravensko aplikacijo. Kot pri ostalih bispecifičnih proteinih tudi pri tebentafuspu obstaja visoko tveganje za sindrom sproščanja citokinov (angl. cytokine release syndrome, CRS), zato prve tri aplikacije potekajo hospitalno, in sicer po eskalacijski shemi: 1. dan 20 ug, 8. dan 30 ug in 15. dan 68 ug. Če ob prvih treh aplikacijah ni pomembnejšega CRS, potem lahko kasnejše aplikacije potekajo ambulantno. CRS je najpogostejši neželeni učinek tebentafuspa, pojavi se pri 89 % bolnikov. Kaže se s povišano telesno temperaturo, mrzlico, hipotenzijo, bruhanjem, glavobolom ter hipoksijo. Najpogosteje v 84 % se pojavi znotraj prvih nekaj ur po aplikaciji in pri prvih treh aplikacijah. Večinoma gre za neželene učinke stopnje 1 in 2 (12 % in 76 %), redko se pojavijo v hujši obliki stopnje 3 (0,8 %), stopnje 4 in 5 (smrti) niso zabeležili. Od najpogostejših zabeleženih nezaželenih učinkov so ob CRS višje stopnje (≥ 3) beležili hipoksijo, tahikardijo, angino pectoris, atrijski flutter in disfunkcijo levega ventrikla. Od drugih neželenih učinkov katerekoli stopnje opisujejo še izpuščaj (83 %, st. ≥ 3 18 %), povišano telesno temperaturo (76 %), srbečico (69 %), slabost (43 %), utrujenost (41 %), suho kožo (29 %), bruhanje (26 %), glavobol (22 %), povišanje AST, ALT (19, 18 %) ter drisko (13 %) (3).

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je bil glede na visoko stopnjo tveganja za CRS pripravljen protokol za prepoznavo CRS ter navodila za ukrepanje: Standardni postopek uporabe tebentafuspa.

Klinični primer

64-letna bolnica je 29. 9. 2022 v okviru diagnostičnih preiskav zaradi kognitivnega upada opravila MR glave, na katerem so naključno ugotovili intraokularni tumor desno. 29. 11. 2022 je bila operirana, narejena je bila enukleacija. Oddaljeni razsoj bolezni so izključili. Histopatološki izvid enukleiranega zrkla je potrdil, da gre za melanom žilnice premera 16 mm in največje debeline 11 mm, stadij pT3b. Ekstraskleralnega širjenja ni bilo videti, zato dodatna brahiradioterapija ni bila potrebna, bolnica je nadaljevala s sledenjem.

Na kontrolnem UZ trebuha 4. 10. 2023 so bile pri bolnici ugotovljene številne okrogle spremembe premera od 1 do 3,5 cm, ki so imele videz zasevkov. Z UZ-vodeno aspiracijsko biopsijo je bilo potrjeno, da gre za zasevke uvealnega melanoma. Zamejitvene CT-preiskave (CT glave, prsnih organov in trebušnih organov s kontrastnim sredstvom) so potrdile številne hipervaskularne lezije v jetrih, zasevkov drugje ni bilo videti. Ob prvem pregledu v ambulantni internističnega onkologa je bila napravljena

tipizacija HLA, ki je pokazala, da ima bolnica prisoten alel HLA-A*02:01. Po predstavitvi na konziliju in odobritvi zdravljenja s strani zavarovalnice je bolnica pričela z zdravljenjem s tebentafuspom.

Bolnica je prvo aplikacijo tebentafuspa v odmerku 20 µg prejela 19. 12. 2023 dopoldne, in sicer brez premedikacije. Približno 8 ur po aplikaciji je pri bolnici prišlo do akutne zmedenosti, zaradi česar je bil postavljen sum na z imunskimi efektorskimi celicami povezano nevrotoksičnost (ICANS). Še v času dežurstva je opravila CT glave in nato naslednji dan še MR glave, nobena od preiskav ni potrdila ICANS. Ob tem je bila bolnica ves čas vitalno stabilna, zaradi blage hipotenzije smo jo prehodno hidrirali, prejela je kortikosteroid deksametazon 10 mg, sprva na 6 h prvi dan, nato na 12 h, skupno 3 dni zapored. Bolnično stanje se je postopoma normaliziralo. Pred odpustom odvzeta kri za interleukin-6 je pokazala blago povišano vrednost 9,4 ng/l (referenčna vrednost je do 7 ng/l). 21. 12. 2023 je bila odpuščena v domačo oskrbo.

Pred drugo aplikacijo, kot velewa protokol, je bolnica prejela premedikacijo s paracetamolom 1 g iv. in deksametazonom 4 mg iv. Drugo aplikacijo v odmerku 30 µg je prejela 28. 12. 2023. Sama aplikacija je znova potekala brez neželenih učinkov, v popoldanskem času pa je prišlo do reakcije s povišano telesno temperaturo, bolečinami v hrbtu in hipotenzijo. Dodatno je prejela paracetamol in hidracijo, težave so izzvenele in se niso več ponovile.

Tretjo aplikacijo tebentafuspa je prejela 4. 1. 2024, kot tudi naslednje jo je prejela v odmerku 68 µg ob premedikaciji s paracetamolom 1 g iv. in deksametazonom 4 mg iv. Tudi pri tretji aplikaciji je več ur po zaključeni aplikaciji prišlo do reakcije s povišano telesno temperaturo, bolečino v hrbtu ali hipotenzijo. Reakcije so vedno izzvenele po aplikaciji paracetamola 1 g in ustrezni hidraciji. Pri vsaki naslednji aplikaciji je bila reakcija manj izrazita.

Bolnica je do časa nastanka tega prispevka skupno prejela šest aplikacij tebentafuspa. V laboratorijskih izvidih smo opažali, da so se vrednosti patološkega hepatograma izboljšale, prav tako je bila v upadu patološko povišana vrednost laktat dehidrogenaze (LDH). Kontrolne CT-preiskave ima bolnica naročene 28. 2. 2024.

Zaključek

Zdravljenje s tebentafuspom v prihodnosti obeta izboljšanje preživetja bolnikov z metastatskim uvealnim melanomom. Sama aplikacije le-tega zaradi velike verjetnosti za sindrom sproščanja citokinov vsekakor predstavlja za nas izziv. Za lažje prepoznavanje ter zdravljenje CRS smo pripravili protokol **Standardni postopek uporabe tebentafuspa**, s pomočjo katerega smo vodili našo prvo bolnico skozi prve aplikacije zdravila.

Literatura

1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ et.al; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1196-1206.
2. Reberšek M. Sistemsko zdravljenje metastatskega uvealnega melanoma. In: Boc M, Mesti T, ur. Zbornik prispevkov: 19. šola malignega melanoma: Maligni melanom in ostali kožni raki - Standardi in perspektive; marec 2023; Ljubljana, Slovenija. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana; 2023. p. 125–129.
3. Boc M. Standardni postopek uporabe tebentafuspa. Interni dokument: Onkološki inštitut Ljubljana. December 2023.

KONJUGAT PROTITELO-ZDRAVILO TRASTUZUMAB-DERUKSTKAN PRI ZDRAVLJENJU HER2-POZITIVNEGA RAKA ŽELODCA

Lucija Bogdan, dr.med.,¹ doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Metastatski adenokarcinom želodca ima neugodno prognozo, pogosto ga odkrijemo v napredovalih stadijih. Pri izbiri zdravljenja metastatske bolezni imajo pomembno vlogo biološki označevalci. V 1. redu HER2-pozitivno bolezen zdravimo s kemoterapijo s fluoropirimidini in oksaliplatinom ter trastuzumabom. Novost pri zdravljenju metastatskega HER2-pozitivnega adenokarcinoma želodca je konjugat protitelo-zdravilo trastuzumab-derukstekan, ki zaradi napredne zgradbe in mehanizmov delovanja predstavlja nadgradnjo predhodno uporabljenih zdravil. V članku je predstavljen primeru bolnice, ki je v 3. redu zdravljenja metastatskega HER2-pozitivnega raka želodca prejela trastuzumab-derukstekan.

Ključne besede: trastuzumab derukstekan, rak želodca, konjugat protitelo-zdravilo

Uvod

Rak želodca je tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi raka na svetu. Pri zgodnjem raku so bolniki neredko asimptomatski, klinična slika lokalno napredovale in metastatske bolezni je nespecifična. Tozadevno 60 % bolnikov ob diagnozi ni primernih za zdravljenje z namenom ozdravitve. Najpogostejši histološki tip je adenokarcinom (90 %). Laurenova klasifikacija deli adenokarcinom na difuzni, inetestinalni in mešani. Klasifikacija The Cancer Genome Atlas (TCGA) ga deli na štiri molekularne podtipе: EBV-pozitiven, visoko mikrosatelitsko nestabilen (MSI-H), genomsko stabilen (GS) in kromosomsko nestabilen (CIN). V zadnjih letih smo na področju zdravljenja raka želodca deležni številnih novosti, ki vključujejo pomembnejšo vlogo bioloških označevalcev in inovativnih zdravil.

Zdravljenje metastatskega adenokarcinoma želodca

Osnova 1. reda zdravljenja je kemoterapija s fluoropirimidini (kapecitabin, 5-fluorouracil, S1 – tegafur/gimeracil/oteracil) in oksaliplatinom (FOLFOX). Dokazan prediktivni učinek imajo trije biološki označevalci: HER2 (receptor 2 za epidermalni rastni faktor), MSI-H (visoka mikrosatelitska nestabilnost), PD-L1 (ligand 1 za receptor programirane celične smrti 1). Izraženost PD-L1 določamo z imunohistokemijo, izrazimo pa s kombinirano pozitivno oceno (angl. combined positive score, CPS) – razmerjem med številom PD-L1-pozitivnih tumorskih in imunskih celic ter številom vseh celic, pomnoženo s 100. Zaviralce imunskih nadzornih točk v kombinaciji s FOLFOX uporabljamo pri zdravljenju HER2-negativnega PD-L1-pozitivnega metastatskega raka želodca in gastroezofagealnega prehoda (nivolumab pri $CPS \geq 5$, pembrolizumab pri $CPS \geq 1$). Režimi zdravljenja v drugi in kasnejših linijah so ramucirumab-paklitaksel, ramucirumab, FOLFIRI (5-fluorouracil-leukovorin-irinotekan), takasani ali irinotekan v monoterapiji, trifuridin/tipiracil, pembrolizumab pri MSI-H boleznih.

HER2-pozitiven adenokarcinom želodca

Signalna pot HER2

Receptor HER2 je transmembranski tirozin kinazni receptor iz družine receptorjev za epidermalne rastne dejavnike. Vezava ligandov nanj sproži aktivacijo signalnih poti, vključenih v proliferacijo, preživetje, migracijo in diferenciacijo. Amplifikacija HER2 je povezana z nastankom številnih rakov, najpogosteje raka dojke ali želodca (17,9 %). Pomnoženost proteina HER2 določamo z imunohistokemijo, rezultat 3+ pomeni močno pozitivno reakcijo, ob zmerno pozitivni reakciji 2+ izraženost proteina HER2 opredelimo s fluorescenčno *in situ* hibridizacijo (FISH).

1. red zdravljenja

Bolnike s HER2-pozitivnim rakom želodca v 1. redu zdravimo po shemi FOLFOX + trastuzumab. Novost pri HER2-pozitivni bolezni s $CPS \geq 1$ je kombinacija FOLFOX + trasutuzumab+pembrolizumabom. V raziskavi KEYNOTE-811 je dodatek pembrolizumaba standardnemu zdravljenju podaljšal preživetje do napredovanja bolezni, nakazano je bilo izboljšanje preživetja.

2. red zdravljenja

Konjugat protitelesa in zdravila trastuzumab-derukstekan (T-DXd) predstavlja novo možnost zdravljenja bolnikov z metastatskim ali napredovalim HER2-pozitivnim rakom želodca in ezofagofastričnega

prehoda po progresu na zdravljenju, ki je vključevalo trastuzumab. Rezultati študije faze 2 DESTINY-Gastric02 kažejo na 42-% odziv na zdravljenje in približno 50-% 1-letno celotno preživetje.

Konjugat protitelo-zdravilo trastuzumab-derukstekan

T-DXd je kombinacija humaniziranega anti-HER2 IgG monoklonskega protitelesa, ki je prek razcepljivega veznika na tetrapeptidni bazi vezan na derivat eksamestana, zaviralca topoizomeraze I. Na eno protitelo anti-HER2 je vezano 8 molekul DXd (Slika 1), kar je povezano z visoko antitumorsko učinkovitostjo. Vezava T-DXd na receptor HER2 sproži od protitelesa odvisno celično citotoksičnost. Po vstopu v celico se zaradi prekinitve vezi sprosti citostatik, ki z okvaro DNA povzroči apoptozo. Ker derukstekan dobro prehaja celično membrano, deluje citotoksično na tumorske celice v okolici (angl. bystander killing effect).

Najpogostejši neželeni učinki T-DXd so gastrointestinalni (slabost, bruhanje, driska, zaprtost) in hematološki (nevtropenija, anemija, trombocitopenija). Pogosta neželena učinka gradusa 1-2 sta utrujenost (58,4 %) in alopecija (35,4 %). Pogosto je povišanje transaminaz. Slabost se pojavlja pri 72,2 % bolnikov, bruhanje pa pri 40,1 %. Priporočljiva je antiemetična profilaksa z deksametazonom, zaviralcem receptorja 5-HT3 (5-hidroksitriptaminskega), in pri bolnikih z individualnimi zaviralci receptorja NK-1 (neurokinin-1). Redko so potrebne prilagoditve odmerka T-DXd.

Infuzijska reakcija na trastuzumab-derukstekan se kaže z vročino ali mrzlico, lahko tudi slabostjo, bruhanjem, glavobolom, vrtoglavico, hipotenzijo, zadihanostjo. Pred aplikacijo T-DXd je potrebna profilaksa z antihistaminikom in kortikosteroidom.

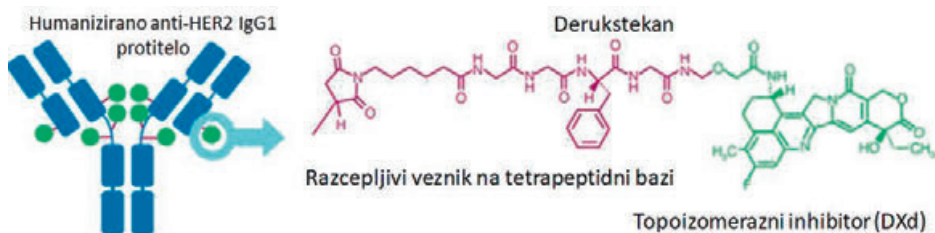
Nevtropenija je najpogostejši hematološki neželeni učinek (približno 40 %). Zaradi manj kot 10-% tveganja za febrilno nevtropenijo primarna profilaksa z G-CSF ni indicirana.

Kardiotoksičnost trastuzumab-derukstekana se kaže z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF). LVEF je treba določiti pred uvedbo zdravljenja in med njim v 3-4 mesečnih intervalih. V primeru kongestivnega srčnega popuščanja, upada LVEF za 20 % ali na vrednost pod 40 %, je potrebna stalna prekinitev zdravljenja.

Intersticijska bolezen pljuč (angl. interstitial lung disease, ILD) ali intersticijski pnevmonitis je najnevarnejši neželeni učinek. Pojavnost ILD v analizi študij, ki so vključevale različne vrste rakov, je bila 15, 8 %, večinoma gradus 1-2, v 2,2 % gradus 5. Srednji čas do pojava je znašal 5,5 mesecev.

Pri ILD/pnevmonitisu trastuzumab-derukstekan za stalno prekinemo, ponovna uvedba je možna v primeru popolne remisije simptomov pri gradusu 1. ILD/pnevmonitis gradusa ≥ 2 je vedno treba zdraviti s kortikosteroidi.

Slika 1: Struktura trastuzumab-derukstekana (povzeto po Nakagawa K in sodelavci)



Klinični primer

Bolnica se je pri starosti 59 let zdravila zaradi limfoma želodca MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) stadija II.X.B.E z 9 cikli COP (ciklofosamid, vinkristin, metilprednizolon), eradikacijo *Helicobacter pylori* in obsevanjem ostanka. Ima arterijsko hipertenzijo, je po poškodbi kolena in po histerektomiji z adnektomijo zaradi miomov. Aprila 2021 smo pri bolnici odkrili adenokarcinom korpusa želodca, stadija pT4a N2 (4/24). Po totalni gastrektomiji je dopolnilno prejela 6 ciklov S1+oksaliplatin. Ob oksaliplatinu je imela težave z mravljinčenjem. Februarja 2023 je prišlo do razsoja bolezni v jetra. Iz predhodnih vzorcev smo donarčili biološke označevalce. Tumor je HER2 3+, pMMR (angl. proficient mismatch repair). V 1. redu je prejela 8 ciklov kapecitabina in trastuzumaba, brez oksaliplatina zaradi nevropatije med adjuvantnim zdravljenjem. Septembra 2023 smo ob progresu v jetrih uvedli 2. red zdravljenja z ramucirumabom in paklitakselom. Zaradi nevropatije je po 3. ciklu nadaljevala z ramucirumabom v monoterapiji. Decembra 2023 se je stanje zmogljivosti poslabšalo, PS (angl. performance status) je bil 2, vrednosti tumorskih označevalcev in jetrnih encimov so porastle. Zaradi kliničnega in laboratorijskega progressa smo uvedli 3. red zdravljenja s trastuzumab-derukstekanom. Neposredno po prvi aplikaciji je dobila bolečine v hrbtu, ki so spontano izzvenele, imela je težave s slabostjo. Po 3 ciklih se je klinično stanje izboljšalo, tumorski označevalci so v upadanju, vrednosti jetrnih encimov so normalne.

Zaključek

V zadnjih letih smo deležni pomembnega napredka na področju specifičnega sistemskega zdravljenja metastatskega raka želodca. Konjugat zdravilo-protitelo transtuzumab- derukstekan predstavlja nadgradnjo dosedanjega zdravljenja HER2-pozitivne bolezni, ki učinkovito zavira HER2-signalno pot po pojavu odpornosti proti trastuzumabu. V teku so raziskave, ki T-DXd neposredno primerjajo s kemoterapijo 2. reda, preučujejo nove kombinacije zdravljenja in odpirajo nove možnosti za bolnike z metastatskim rakom želodca.

Literatura

1. Lordick F, Carneiro S, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Oct; 33(10): 1005-1020.
2. Choi S, Park S, Kim H, et al. Gastric Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2022 Feb 24;10(3):543.
3. Chenzhe M, Xiao W, Jiwu G, et al. Challenges and future of HER-2 positive gastric cancer therapy. *Frontiers in Oncology*. 2023; 13.
4. Rogers JE, Yamashita K, Sewastjanow-Silva M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Gastric Adenocarcinoma: Expanding Therapy of a Recognized Target. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 27;15(21):5180.
5. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, et al. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practise of breast cancer. *ESMO Open*. 2022 Aug; 7 (4).
6. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (15):9504.

TERANOSTIČNO ZDRAVLJENJE – NOV PRISTOP V ZDRAVLJENJU NAPREDOVALEGA RAKA PROSTATE

Daša Bosilj, dr. med.¹, Tina Pavlin, dr. med.^{2,3}, izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.^{2,3}

¹ Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

² Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Teranostika je sorazmerno nova veja nuklearne medicine, ki tako v diagnostične kot tudi v terapevtske namene uporablja vektorje, usmerjene proti specifičnim tarčam na rakavih celicah (tj. male molekule ali monoklonska protitelesa), na katere so vezani radionuklidni ligandi za zdravljenje (1). Lutecij-177 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [¹⁷⁷Lu-vipivotid tetraksetan] ali ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T) predstavlja novo možnost zdravljenja napreduvalnega raka prostate. Gre za majhno molekulo, na katero je vezan beta-sevalec, lutecij, kompleks se z visoko afiniteto veže na za prostato specifični membranski antigen (angl. *Prostate Specific Membrane Antigen* – PSMA). V nadaljevanju je predstavljen primer bolnika z rakom prostate, odpornim proti kastraciji, ki je po več linijah predhodnega sistemskega zdravljenja bil zdravljen z omenjeno terapijo v Innsbrucku v Avstriji. Primer bomo podkrepili s teoretično podlago.

Predstavitev primera

57-letni bolnik, brez pridruženih bolezni in z negativno družinsko anamnezo je leta 2014 zbolel s primarno razsejanim adenokarcinomom prostate, Gleason 7 (4+3), izhodiščni PSA > 5000 mcg/L, z velikim bremenom bolezni v kosteh in retroperitonealnih bezgavkah. V oktobru 2014 mu je bil uveden 1. red sistemskega zdravljenja z degareliksom, vendar se je že po nekaj mesecih razvila odpornost proti kastraciji. V aprilu 2015 je bil ob razvoju odpornosti proti kastraciji uveden 1. red zdravljenja, degareliksu je bil priključen enzalutamid, ki ga je bolnik prejemal štiri leta, do oktobra 2019. Ob razvoju proti kastraciji odporne bolezni je bolniku bila uvedena tudi podporna terapija z denosumabom. V oktobru 2019 je bil slikovno in laboratorijsko potrjen progres, zato je bilo sistemsko zdravljenje menjano z abirateron acetatom (2. red

zdravljenja), učinek katerega je bil pričakovano kratkotrajen, do aprila 2020, ko je bilo bolniku uvedeno sistemsko zdravljenje z docetakselom (3. red zdravljenja). Med sistemskim zdravljenjem z docetakselom ter dolgotrajno podporno terapijo z denosumabom se je pri bolniku razvila osteonekroza čeljustnice, ki je bila zdravljena z dolgotrajno antibiotično terapijo in operacijo. Sistemsko zdravljenje z docetakselom je bolnik prejemal intermitentno približno 12 mesecev, v aprilu 2021 je bilo uveden nov, 4. red sistema zdravljenja s kabazitakselom. Prejel je 19 aplikacij, ki jih je prenašal brez večjih neželenih učinkov, vendar je bil v januarju 2023 ponovno zabeležen slikovni in laboratorijski progres. Z bolnikom smo se začeli dogovarjati glede novega zdravljenja z lutecijem-177, v vmesnem času pa je prejel še V. red zdravljenja s karboplatinom. Bolnik je tekom večletnega zdravljenja tudi večkrat bil obsevan v predel simptomatskih skeletnih zasevkov. S sekvenciranjem naslednje generacije nismo dokazali zarodnih ali somatskih mutacij, tumor je bil mikrosatelitsko stabilen. Bolnik tako ni bil kandidat za zdravljenje z zaviralci poli-ADP-riboza polimeraze (zaviralci PARP) in imunoterapijo.

Napoten je bil na PSMA PET/CT, ki se v Sloveniji izvaja na Oddelku za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Preiskavo je opravil v marcu 2023. Izvidi slikovne preiskave so pokazali visoko breme bolezni v skeletu ter bezgavkah, predvsem retroperitonealno, vsi zasevki pa so imeli visoko ekspresijo PSMA (max SUV tudi do 91). Po odobritvi zdravljenja s strani ZZSZ je bil napoten na radionuklidno zdravljenje v Innsbruck v Avstrijo, prvo aplikacijo je prejel v začetku maja 2023, izhodiščni PSA ob začetku zdravljenja z ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T je znašal 291 mcg/L. Bolnik je od maja 2023 do januarja 2024 skupno prejel 6 aplikacij ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T po približno 7,4MBq v 6-tedenskih razmakih, ob premedikaciji z ondasetronom. Ob prejetju terapije je opravljal laboratorijske kontrole na 2 tedna. Po vsaki aplikaciji ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T je opravljal tudi slikovne preiskave z enofotonsko izsevno računalniško tomografijo (SPECT), ki so pokazale intenzivno kopičenje ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T v tumorskih žariščih. Nadir PSA je bil dosežen po 3. aplikaciji, znašal je 30 mcg/L. Dva tedna po zadnji aplikaciji je bil bolnik na kontrolnem pregledu na Onkološkem inštitutu Ljubljana, subikteričen, v laboratorijskih preiskavah je izstopal izrazito patološki hepatogram z znakiolestaze ter pancitopenije, PSA je bil višji kot ob začetku zdravljenja z lutecijem. Opravili smo nujni CT, ki je v primerjavi z izhodiščnim PSMA PET/CT pokazalolestazo zaradi povečanja depozitov/karcinoze v hepatoduodenalnem ligamentu ter progres bolezni v kosteh z nastankom novih osteolitičnih zasevkov.

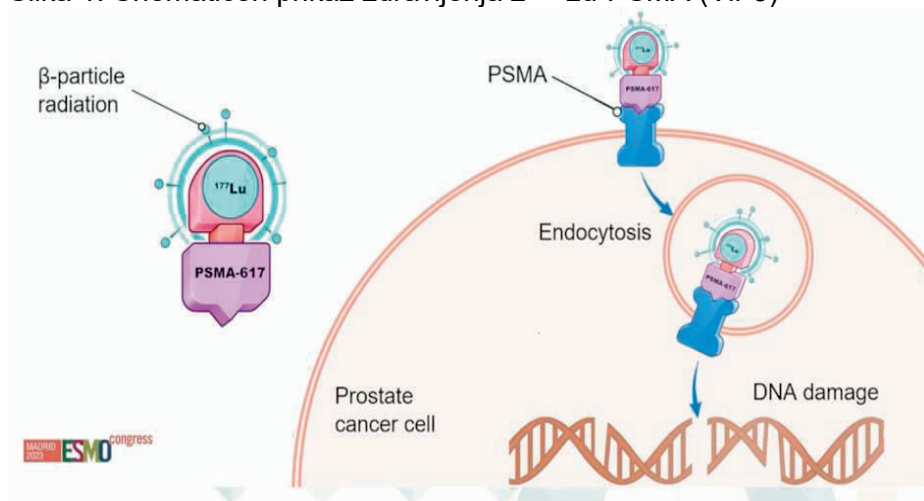
Teoretične osnove

PSMA predstavlja tip III membranskega proteina, ki se nahaja v celicah številnih organov, kot so prostata, žleze slinavke, proksimalni ledvični tubuli, mukoza duodenuma in v kriptah kolona. Biološka funkcija PSMA ni povsem znana. Pri večini bolnikov z razsejanim rako prostate, odpornim proti kastraciji, zasevki izražajo PSMA, visoka izraženost PSMA receptorja pa je povezana s slabšim preživetjem (1).

Potem ko se ^{177}Lu -PSMA (bodisi ^{177}Lu -PSMA-617 ali ^{177}Lu -PSMA-I&T) veže na površino rakave celice, ki izraža PSMA, pride do internalizacije radiofarmaka v citoplazmo, kar privede do apoptoze z dvojnovijačnimi zlomi DNK v jedru. Majhen domet beta žarkov, ki znaša le 2 mm, pripomore k manjšemu vplivu sevanja na okolna tkiva. Raziskave so pokazale, da je pri ^{177}Lu -PSMA-617 absorbirana doza na celo telo in žleze slinavke višja, manjša pa je doza na ledvice v primerjavi z ^{177}Lu -PSMA-I&T, absorbirana doza na tumorsko tkivo je primerljiva (1).

Zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA vključuje slikovno diagnostiko s pozitronsko izsewno tomografijo in z računalniško tomografijo PSMA (PSMA PET-CT), z uporabo pozitronskega sevalca galija-68 za opredelitev razsežnosti bolezni. Sledi pričetek zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA, posamezna aplikacija vsebuje 7,4 GBq, aplicira se na 6 tednov, skupno bolnik prejme do šest aplikacij. Po vsaki prejeti aplikaciji sledi slikanje s SPECT ali CT in scintigrafijo s tehnecijem-99m. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, suha usta, anemija, trombocitopenija, slabost, bolečine v sklepih in mišicah, poslabšanje ledvične in jetrne funkcije, glavoboli, vrtoglavica ter hujšanje. Del neželenih učinkov gre pripisati vplivu lutecija na druga tkiva, ki vsebujejo receptorje PSMA (2).

Slika 1: Shematičen prikaz zdravljenja z ^{177}Lu -PSMA (Vir 3)



Zgoraj opisano zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA je bilo odobreno na podlagi klinične raziskave **VISION**. Gre za prospektivno, randomizirano raziskavo faze 3, vključevala pa je bolnike, ki so predhodno prejeli vsaj en red zdravljenja z antiandrogenom ter vsaj en red sistemskega zdravljenja s taksani. Za zdravljenje z ^{177}Lu -PSMA-617 so bolniki morali imeti vsaj eno PSMA- pozitivno metastatsko lezijo in nobene PSMA-negativne lezije – bolniki so za določitev statusa PSMA opravili izhodiščni PSMA-PET z galijem(^{68}Ga -PSMA-11). Bolniki v eksperimentalni skupini so prejeli ^{177}Lu -PSMA-617, 4 aplikacije, v primeru dobrega odziva so dodali še dve aplikaciji, v razmaku 6 tednov. Bolniki v obeh skupinah so lahko prejeli antiandrogene druge generacije, denosumab, zolendronsko terapijo ali glukokortikoide. Izsledki raziskave so pokazali signifikantno in klinično pomembno podaljšano preživetje pri bolnikih, zdravljenih z ^{177}Lu -PSMA (15,3 vs 11,3 mesecev) ter podaljšan čas do radiološkega napredovanja bolezni (8,7 vs 3,4 mesecev) (4).

TheraP je bila prospektivna multicentrična klinična raziskava faze 2, ki je vključevala bolnike z rakom prostate, odpornim proti kastraciji, po zdravljenju z docetakselom. Vključeni bolniki so morali imeti vsaj eno PSMA-pozitivno metastatsko lezijo in nobene PSMA-negativne lezije. Bolniki so bili randomizirani v skupino, zdravljeno s kabazitakselom (20 mg/m² vsake 3 tedne, maksimalno 10 ciklov), in skupino, zdravljeno z ^{177}Lu -PSMA-617 (8,5 GBq, nato ob vsaki aplikaciji na šest tednov

zmanjševanje za 0,5 GBq, skupno šest ciklov). Triletno sledenje je pokazalo ugoden odziv na zdravljenje, s padcem PSA za več kot 50 % pri 66 % bolnikov, zdravljenih z ^{177}Lu -PSMA-617, in 37 % bolnikov, zdravljenih z kabazitakselom. Ob tem so bolniki ob zdravljenju z lutecijem imeli manj neželenih učinkov gradusa 3 ali 4, 33 vs 53 %. Preživetje je bilo primerljivo (19,1 mesecev pri ^{177}Lu -PSMA in 19,6 pri kabazitakselu) (5).

PSMAfore je bila prospektivna, multicentrična raziskava faze 3. Potekala je pri bolnikih z rakom prostate, odpornim proti kastraciji, naivnih na taksane. V kontrolni skupini so bolniki bili zdravljeni z menjavo antiandrogena (po izboru onkologa), v eksperimentalni skupini z ^{177}Lu -PSMA-617 (7,4 GBq, šest aplikacij na šest tednov). Bolniki, zdravljeni z ^{177}Lu -PSMA-617, so imeli daljši čas do radiološkega napredovanja bolezni kot bolniki, zdravljeni z antiandrogenom (12,02 mesecev v primerjavi z 5,59 mesecev), pogosteje so dosegli popolni odziv na zdravljenje (21,1 % vs 2,7 %), in imeli manj neželenih učinkov (gradus ≥ 3 neželenih učinkov 33,9 % vs 43, %) (10). Trenutno potekajo nove raziskave, ki preučujejo ^{177}Lu -PSMA pri hormonsko občutljivih bolnikih (PSMAddition, Bullseye) (3).

^{177}Lu -PSMA ima pomembno novo terapevtsko vlogo pri zdravljenju raka prostate, zaradi svoje visoke specifičnosti delovanja in nizkega profila neželenih učinkov. Ker je PSMA hkrati slikovni označevalec in tarča za zdravljenje, omogoča bolj učinkovito in personalizirano zdravljenje in sledenje. Z bodočimi raziskavami bo njegova optimalna uporaba še bolj jasna.

Literatura

1. Abou D, Benabdallah N, Jiang W, Peng L, Zhang H, Villmer A, et al. Prostate Cancer Theranostics - An Overview. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Feb 3];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290246/>
2. Lutetium-177 PSMA Therapy for Prostate Cancer (Pluvicto) [Internet]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.uchicagomedicine.org/cancer/types-treatments/prostate-cancer/treatment/lutetium-177-psma-therapy-for-prostate-cancer>
3. ESMO 2023: PSMAfore Phase 3 Trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in Taxane-Naive Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. [cited 2024 Feb 3]. Available from: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2023/esmo-2023-prostate-cancer/147587-esmo-2023-psmafore-phase-3-trial-of-177lu-lu-psma-617-in-taxane-naive-patients-with-mcrpc.html>
4. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jun 23 [cited 2024 Feb 3]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2107322>
5. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Buteau JP, Joshua AM, et al. Overall survival with [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024 Jan 1;25(1):99–107.

ZDRAVLJENJE BOLNICE Z METASTATSKIM UROTELNIM KARCINOMOM LEDVIČNEGA MEHA S SODOBNIMI ONKOLOŠKIMI ZDRAVILI – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Dr. Mičo Božič, dr. med.¹, Tanja Ovčariček, dr. med.¹

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Preživetje bolnikov z napredovalim urotelnim karcinomom je slabo, s pričakovanim srednjim celotnim preživetjem (OS) med 12 in 15 mesecev. Desetletja je bila osnova sistemskega onkološkega zdravljenja kemoterapija na osnovi platine. V zadnjih letih je tudi na tem področju prišlo do razvoja z uvedbo imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralcev tirozin kinaza receptorja oz. receptorjev za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR) in konjugatov protitelo-zdravilo. V prispevku predstavljamo klinični primer bolnice z napredovalim urotelnim karcinomom, ki je med sistemskim onkološkim zdravljenjem prejela zdravila iz vseh zgoraj omenjenih skupin.

70-letna bolnica s Hashimotovim tiroiditisom in z recidivnim neinvazivnim urotelnim karcinomom sečnega mehurja nizkega gradusa, po več transuretralnih resekcijah in intravezikalnih aplikacijah BCG, mitomicina ter doksorubicina, je imela zaradi invazivnega urotelnega karcinoma ledvičnega meha (levo) visokega gradusa opravljeno nefroureterektomijo (levo), stadij pT3N0. Po operativnem posegu je prejela dopolnilno kemoterapijo po shemi gemcitabin/cisplatin (4 kroge). Po 10-mesečnem intervalu brez ponovitve bolezni je bil odkrit recidiv v ledveni loži (levo) in več tumorjev v sečnem mehurju.

Zaradi hitre ponovitve bolezni (<1 leto) po zaključku zdravljenja na osnovi platine je prejela sistemsko onkološko zdravljenje 1. reda z imunoterapijo z zaviralcem imunskih nadzornih točk nivolumabom. Po 4 mesecih zdravljenja so evalvacijske CT-preiskave pokazale napredovanje bolezni z vraščanjem tumorja sečnega mehurja v vijugo tankega črevesja, patološke bezgavke (v mediastinumu, retroperitoneju in iliakalno) in suspektno karcinozo peritoneja.

Zdravljenje z imunoterapijo se je zapletlo s poslabšanjem Hashimotovega tiroiditsa in nastankom miksedema. Zaradi bolečinske simptomatike je bil tumor sečnega mehurja paliativno obsevan.

Zaradi slabega uspeha dotedanjega sistemskega onkološkega zdravljenja je bila izvedena genotipizacija tumorja s sekveniranjem naslednje generacije, ki je odkrilo mutacijo (Y373C) v genu za receptor tipa 3 za fibroblastni rastni dejavnik (FGFR3), ki je prediktivni biološki označevalec za zdravljenje z erdafitinibom. FGFR so receptorske tirozin kinaze, ki so vključene v celične procese proliferacije, preživetja in migracije; pomembne so za fiziološke procese embrionalnega razvoja in angiogeneze. Genetske spremembe v genih za FGFR so prisotne pri ~20 % napredovalih ali metastatskih urotelnih karcinomih sečnega mehurja, še bolj pogoste so pri neinvazivnih urotelnih karcinomih in luminalno papilarnem podtipu urotelnega karcinoma. Erdafitinib je selektiven zaviralec receptorskih tirozin kinaz FGFR (vseh 4 podtipov), njegova klinična učinkovitost in varnost sta bili potrjeni s kliničnima raziskavama faze II (BCL2001) in faze III (THOR). Nedavno objavljena klinična raziskava faze III je v primerjavi s kemoterapijo po izboru raziskovalca pokazala tako podaljšanje napredovanja brez ponovitve bolezni (PFS; 5,6 vs. 2,7 mesecev; razmerje tveganj (HR) = 0,58) kot OS (12,1 vs. 7,8 mesecev; HR = 0,64) ter boljši objektivni odziv na zdravljenje (ORR; 45,6 vs. 11,5 %). Skoraj vsi zdravljeni bolniki (98,5 %) so imeli neželene učinke, 45,9 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (gradusa 3 in 4), med slednjimi so bili najpogostejši: palmarno-plantarna disestezija, stomatitis, oniholiza in hiperfosfatemija. Bolnica je erdafitinib prejela v okviru sočutne uporabe, s slednjim je bil dosežen popoln odziv na zdravljenje, pri tem je bilo zaradi hude prizadetosti nohtov (oniholiza oz. onihodistrofija, gradus 3) potrebno zdravljenje prehodno prekiniti in v nadaljevanju znižati odmere. Po 20 mesecih zdravljenja je prišlo do oligoprograsa z nastankom novega skeletnega zasevka v distalnem femurju, ki je bil paliativno obsevan, zaradi dobre sistemske remisije smo zdravljenje z erdafitinibom nadaljevali. Po 28 mesecih je bilo zdravljenje z erdafitinibom ukinjeno zaradi napredovanja bolezni v skelet proksimalne tibije in bezgavke (iliakalne, ingvinalne), tudi tokrat je bil skeletni zasevek obsevan.

Ob napredovanju bolezni je bilo uvedeno sistemsko onkološko zdravljenje 3. reda z enfortumab-vedotinom (EV), ki je odobreno za zdravljenje urotelnega karcinoma, ki je napredoval po zdravljenju na

osnovi platine in/ali imunoterapije z zaviralci imunskih nadzornih točk. Enfortumab-vedotin je konjugat monoklonskega protitelesa, usmerjenega proti nektinu 4, in citotoksičnega zdravila monometil auristatin E, ki okvari funkcijo mikrotubulov. Klinična raziskava faze 3 (EV-301) je potrdila podaljšanje PFS (5,6 vs. 3,7 mesecev; HR = 0,62) in OS (12,9 vs. 9,0 mesecev; HR = 0,70) ob zdravljenju z enfortumab-vedotinom v primerjavi s kemoterapijo po izboru raziskovalca. ORR je znašal 40,6 % (vs. 17,9 %). Skoraj vsi zdravljeni bolniki (93,9 %) so imeli neželene učinke, 51,4 % bolnikov je imelo hude neželene učinke (gradusa 3 in 4), med slednjimi so bili najpogostejši: makulopapularni izpuščaj, utrudljivost, nevtropenija in periferna nevropatija. Pri obravnavi bolnikov je treba spremljati vrednosti krvne glukoze zaradi možnosti nastanka hiperglikemije; tudi pri bolnici je bilo zdravljenje z enfortumab-vedotinom enkrat zamaknjeno zaradi hiperglikemije. Z zdravljenjem je bil dosežen popoln odziv, bolnica tako trenutno prejema enfortumab-vedotin že 5 mesecev.

Opisani klinični primer prikazuje sistemsko onkološko zdravljenje bolnice z napredujočim urotelnim karcinomom ledvičnega meha s: kemoterapijo, imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk, zaviralci tirozin kinaza receptorja FGFR in konjugati protiteleso-zdravilo. Kljub relativno slabemu uspehu kemoterapije in imunoterapije je bilo zdravljenje s sodobnima onkološkima zdraviloma erdafitinibom in enfortumab-vedotinom uspešno. Sodobna onkološka zdravila pa prinašajo tudi vedno nove izzive obvladovanja vse bolj raznolikih neželenih učinkov.

Literatura

1. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;33(3):244-258.
2. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, Servetto A, Belli S, Santaniello A, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev.* 2023;115:102530.
3. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1961-1971.
4. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125-1135.

KONJUGAT ZDRAVILA IN PROTITELESA V ZDRAVLJENJU BOLNICE Z RAKOM DOJK, KI JE ZA ZDRAVLJENJE RAZSEJANE BOLEZNI PREJELA ŠTEVILNE LINIJE PREDHODNE TERAPIJE

Kaja Cankar, dr. med.¹, Katja Dejanović, dr. med.¹,

Erika Matos, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Predstavitev primera

Danes 70-letna bolnica je bila v maju 2005 zdravljena zaradi zgodnjega raka dojk. Bila je operirana, opravljena je bila kvadrantektomija desno in biopsija varovalnih bezgavk. Histopatološki izvid je pokazal, da gre za invazivni duktalni karcinom, gradusa 1, velik 2 cm, ER 70 %, PR 80 %, HER2 je bil imunohistokemično ocenjen kot 2+, gen HER2 pomnožen. Odstranjene so bile tri bezgavke, v eni najdene izolirane tumorske celice. Prejemala je dopolnilno hormonsko zdravljenje z zaviralcem aromataze, skupno 5 let, in bila dopolnilno obsevana (TD 50 Gy in dodatno obsevana na ležišče tumorja, 10 Gy). Ob redni kontroli je bila v novembru 2013 ugotovljena rezistenca v predelu prsnice desno in povečane bezgavke v desni supraklavikularni loži. Citološka punkcija bezgavke na vratu je potrdila zasevek adenokarcinoma, hormonsko neodvisen, HER2-pozitiven, radiološke preiskave pa skeletni zasevek v predelu prsnice. Od januarja do junija 2014 je prejemala prvo linijo zdravljenja za razsejano bolezen, kombinacijo docetaksela in trastuzumaba, skupno prejela 7 ciklov. Prejemala je tudi zoledronsko kislino. Nadaljevala je z vzdrževalnim zdravljenjem s trastuzumabom in zaviralcem aromataze, glede na izhodiščno hormonsko odvisno bolezen. Radiološka ocena učinka zdravljenja v junija 2014 je pokazala stabilno bolezen v prsnici, klinično pa smo ugotavljali popolno remisijo v področju desne supraklavikularne lože. Ob progresu bolezni v mehkih tkivih, skeletu in pljučih v decembru 2014 je bila uvedena druga linija zdravljenja z

lapatinibom in ekzemestanom. Ob uvedbi zdravljenja lapatiniba je imela nekaj težav z diarejo (gradus 2) in luščenjem kože po dlaneh (gradus 1). Glede maligne bolezni je bila brez simptomov. Po enem letu zdravljenja z omenjeno terapijo je bil dokazan progres bolezni v mehkih tkivih in razsoj bolezni v jetra. Laboratorijsko smo ugotavljali blag porast alkalne fosfataze, gamaGT, aminotransferaz (vse gradus 1) in porast tumorskega označevalca Ca 15-3 (43 kU/L), ki je bil prej ves čas v normalnem območju (<30 kU/L). Decembra 2015 je pričela zdravljenje s tretjo linijo sistemskega zdravljenja s kombinacijo trastuzumaba in kapecitabina, prejela je tri cikle omenjene terapije, nato pa je bila sistemska terapija ob laboratorijskem, kliničnem in radiološkem progresu bolezni v jetrih zamenjana za doksorubicin v tedenskih odmerkih. Tega je prejemala od marca 2016 do julija 2016. Dosežena je bila stabilna bolezen, nato pa je nadaljevala z vzdrževalnim zdravljenjem z trastuzumabom in tamoksifonom, ki ga je prejemala vse do septembra 2020. V vmesnem času je zaradi oligoprograsa zasevka v predelu prsnice področje obsevala (maj 2019, april 2020). Ob nadaljnjem progresu zasevka v mehkih tkivih nad prsnico je pričela zdravljenje pete linije s trastuzumab-emptanzinom (TDM-1), ki ga je prejemala do junija 2021. Z zdravljenjem smo takrat prenehali zaradi neželenih učinkov (difuzen pojav pajkastih nevusov, refraktarna anemija, pozitivni hematesti blata ob negativnem endoskopskem izvidu). Najboljši odziv na zdravljenje je bil stabilna bolezen. Junija 2021 je nadaljevala s trastuzumabom v kombinaciji s paklitakselom (6. linija), ki smo ga uvedli ob nakazanem kliničnem progresu v predelu prsnice. Zdravljenje je prejemala do oktobra 2021. Slikovno in klinično smo ugotavljali delni odziv na zdravljenje, vendar smo z zdravljenjem morali prekiniti zaradi hude kožne toksičnosti, bolnica je imela zaplete s paronihijo, potrebovala je antibiotično zdravljenje, odpadli so ji praktično vsi nohti (gradus 3). Kot vzdrževalno zdravljenje je nato do aprila 2022 prejemala fulvestant in trastuzumab. S slikovno diagnostiko smo ponovno potrdili lokoregionalni progres bolezni. Ponovno je bila predstavljena radioterapevtom z vprašanjem o možnostih dodatnega lokalnega zdravljenja z obsevanjem, ki pa zaradi že dosežene maksimalne tolerančne doze za kožo, rebra in mehka tkiva ni bilo možno. Svetovana je bila menjava sistemskega zdravljenja. Aprila 2022 je pričela s 7. linijo sistemskega zdravljenja s trastuzumab-derukstekanom (T-Dxd), zaradi povišanih vrednosti transaminaz (gradus 2) v odmerku 75 %. Že po dveh aplikacijah se je mehkotktivni zasevek nad prsnico izrazito zmanjšal, pomembnih neželenih učinkov ob uvedenem zdravljenju nismo ugotavljali. Septembra 2023 je bil na kontrolni CT-preiskavi ponovno

opisan progres bolezní lokalno, brez napredovanja bolezní drugje. Ker je bilo lokalno zdravljenje z obsevanjem že izčrpano, smo bolnici, glede na mnenje konzilija, predstavili možnost lokalnega zdravljenja z elektrokemoterapijo. Postopek je bil izveden oktobra 2023, ob aplikaciji bleomicina. Ob dobrem nadzoru bolezní drugje smo nadaljevali z enakim sistemskim zdravljenjem, T-DXd. V decembru 2023 je imela opravljene kontrolne slikovne preiskave za oceno učinka zdravljenja, lokalno gre za stabilno bolezen, vidna pa so področja ploščatih konsolidacij obojestransko, relativno simetrična, v teh področjih vidne tudi majhne nodularne spremembe, lahko zasevki, drugo. Ves čas zdravljenja razsejane bolezní je v dobrem stanju zmogljivosti, 0-1, krajša obdobja ocene splošnega stanja zmogljivosti 2 (angl. performance statut, po WHO), predvsem na račun neželenih učinkov zdravljenja. Opravlja redne preglede srčne funkcije (UZ srca), ki je ves čas v mejah normale.

Dokazi za sprejete odločitve glede sistemskega zdravljenja

Glede na podatke raziskave avtorja Grinde T. in sodelavcev je pričakovano preživetje z razsejanim HER2-pozitivnim+ rakom dojk v zadnjem desetletju drastično naraslo. Za bolnike, ki so za metastatsko boleznijo zboleli leta 2013, je poročano pričakovano srednje preživetje 58,0 mesecev, v primerjavi z 39,1 meseci za bolnike, ki so zboleli leta 2008. Za zbolele v kasnejših letih srednje celotno preživetje ni bilo doseženo. Prispevek nekaterih novih zdravil, med njimi je tudi T-DXd, v navedeni raziskavi še ni zajet. Predstavljena bolnica prejema zdravljenje za metastatsko bolezen že 11 let.

Učinkovitost T-DXd

T-DXd je konjugat zdravila in protitelesa (ADC) in predstavlja revolucionaren pristop k zdravljenju bolnic z rakom dojk, saj ponuja nov princip delovanja zdravil. Gre za usmerjeno dostavo citotoksičnih zdravil v tumorske celice in hkrati omogoča manjšo toksičnost za zdrava tkiva. Rezultati raziskave DESTINY-Breast02 potrjujejo učinkovitost zdravila tudi pri že predhodno obsežno zdravljenih bolnicah. V primerjavi s kemoterapijo po izboru onkologa zdravljenje s T-DXd podaljša srednji čas celotnega preživetja (mOS) za 12,7 mesecev (39,2 mesecev v primerjavi z 24,5 meseci), srednji čas do napredovanja bolezní (mPFS) pa za 10,9 mesecev (17,8 mesecev proti 6,9 meseci). Čas do prvega oligoprograsa pri naši bolnici je znašal 17 mescev. Uporaba T-DXd je povezana z edinstvenimi neželenimi učinki. Potrebno je skrbno spremljanje bolnikov ter nenehno izobraževanje o strategijah za njihovo preprečevanje in obvladovanje. O pljučni toksičnosti so v raziskavi

DESTINY-Breast02 in DESTINY-Breast03 poročali v 10 oziroma 10,5 %, večinoma gradusa 1 ali 2.

Načrt nadaljnjega zdravljenja

Na zadnjem CT-slikanju naše bolnice vidne spremembe po pljučih ne izključujejo možnosti pljučne toksičnosti ob zdravljenju, bolnica na dihalih sicer nima znakov bolezni. V luči tega, je ob naslednji kontroli, predvidena menjava sistemskega zdravljenja. Možnosti so naslednje: kombinacija pertuzumaba, trastuzumaba s kemoterapijo, na primer vinorelbinom (učinkovitost in varnost kombinacije raziskana v raziskavi VELVET), eribulinom, derivati platine. Druga možnost je zdravljenje s tukatinibom v kombinaciji s trastuzumabom in kapecitabinom (na podlagi rezultatov HER2CLIMB). Raziskav o učinkovitosti kombinacije s tukatinibom po zdravljenju s T-DXd nimamo, prav tako je bolnica že prejemale kombinacijo s kapecitabinom, zato si od te kombinacije obetamo manjšo dobrobit.

Literatura

1. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* 2021.6(3):100114.
2. Di Prata C, Mascherini M, Ross AM, Silvestri B, Kis E, Odili J, et al. Efficacy of Electrochemotherapy in Breast Cancer Patients of Different Receptor Status: The INSPECT Experience. *Cancers (Basel)* 2023. 8;15(12):3116.
3. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023.27;401(10390):1773-1785.
4. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022.24;386(12):1143-1154.
5. Perez EA, López-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Easton V, Kamber J, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res* 2016.13;18(1):126.
6. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022.33(3):321-329.T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loria Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;33(3):244-258.
7. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, Servetto A, Belli S, Santaniello A, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev.* 2023;115:102530.

RAK TELESA MATERNICE: VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE Z NAVTEMADLINOM, ZAVIRALCEM MDM2 –PREDSTAVITEV KLINIČNEGA PRIMERA

Ana Geltar, dr. med.,¹ Dr. Erik Škof, dr. med.²

¹Enota internistične onkologije, Univerzitetna klinika Golnik

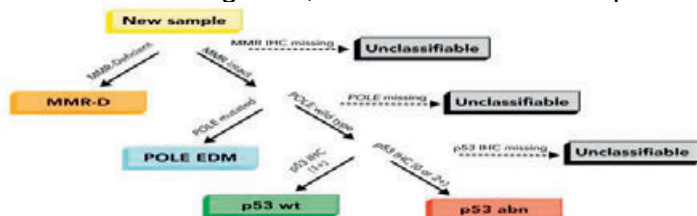
²Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Rak maternice je najpogostejši ginekološki rak v razvitih državah in predstavlja 7 % vseh ženskih rakov. Opisana je rast incidence in z njo povezane smrtnosti. Verjetnost ponovitve pri napredovali bolezni (stadij III) ali pri agresivnem podtipu (gradus 3/ neendometroidni tip) v petih letih je do 50 %. Prognoza v primeru ponovitve bolezni ali pri primarno metastatski bolezni je slaba, s petletnim preživetjem približno 17 %. Prvo linijo sistemskega zdravljenja karcinoma endometrija predstavlja kemoterapija na osnovi platine in taksanov s pričakovanim odzivom na zdravljenje med 50 in 70%. Trajanje odgovora je kratko – 13 mesecev (GOG 209).

Trenutno še ne obstaja učinkovito vzdrževalno zdravljenje, ki bi lahko podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni po koncu zdravljenja s kemoterapijo, potekajo pa klinične raziskave na tem področju. Nova molekularna opredelitev raka telesa maternice omogoča usmerjeno zdravljenje bolezni (slika 1).

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



Znano je, da je pri molekularnem tipu raka telesa maternice dMMR (angl. deficient mismatch repair) pri zdravljenju metastatske bolezni učinkovita imunoterapija z zaviralci imunskih nadzornih točk (PD-1, PD-L1) (KEYNOTE 158, GARNET). Pomembno novost predstavlja tarčno zdravljenje usmerjeno na gen *p53*.

Predstavitev kliničnega primera

60-letna bolnica, brez znanih pridruženih bolezni, je bila zaradi krvavitve iz nožnice obravnavana v Splošni bolnišnici Brežice. Opravili so abrazijo maternice. Histološko je bil ugotovljen endometrijski skvamozni karcinom, v pregledanem tkivu zmerno diferenciran (gradus 2). Imunohistokemično je bila prisotna izguba izražanja gena *PMS2* (skupina MMR-proteinov), divji tip *p53*, proliferacijski indeks (Ki67) 60 %. Estrogenski receptorji so bili pozitivni v 60 %, progesteronski receptorji pa v 10 %.

Ob ugotovljeni maligni bolezni je bila gospa v nadaljnji obravnavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Vaginalni ultrazvok je pokazal dve tumorski formaciji v maternici. Na CT abdomna so bile vidne patološke bezgavke v mali medenici. Predviden je bil operativni poseg (histerektomija z obojestransko adnektomijo ter pelvično limfadenektomijo).

V vmesnem času je bila gospa dvakrat sprejeta na ginekološki oddelek Onkološkega inštituta Ljubljana zaradi obilne krvavitve iz nožnice. Obakrat so naredili tamponado, prejela je več enot koncentriranih eritrocitov. Za oceno preraščanja in mesta krvavitve je gospa opravila MR medenice s kontrastnim sredstvom, ki je pokazal obsežno, centralno nekrotično tumorsko formacijo (9,5 cm x 6,2 cm) v maternici, s preraščanjem celotnega materničnega vratu, z vraščanjem v parametrije, v steno mehurja, najverjetneje pa tudi v oba ovarija in rektosigmo. Opisane so bile tudi številne patološke bezgavke v medenici (levo obturatorno in ob skupnem iliakalnem žilju). CT prsnega koša s kontrastnim sredstvom ni pokazal znakov za razsoj bolezni v prsni koš. Stadij je bil ocenjen kot FIGO (vsaj) III C.

Gospa je bila predstavljena na ginekološko-onkološkem konziliju, kjer so proces ocenili kot tehnično inoperabilen ob obilni ginekološki krvavitvi. Predlagano je bilo zdravljenje z obsevanjem. Po opravljenem neradikalnem obsevanju (10 frakcij s skupno dozo 30 Gy) je bilo, glede na histološki tip raka in pozitivne hormonske receptorje, uvedeno hormonsko zdravljenje z letrozolom. Po dobrih treh mesecih se je zopet pojavila ginekološka krvavitev, ugotovljen je bil progres bolezni. Opravljena je bila radikalna histerektomija z obojestransko

adneksektomijo, z makroskopskim ostankom (R2 resekcija). Histološki izvid je pokazal dediferenciran karcinom endometrija, kar je pojasnilo neodzivnost na hormonsko zdravljenje. Pooperativno je nato prejela 6 ciklov kemoterapije po shemi paklitaksel/karboplatin. Evaluacijski CT abdomna je pokazal kompletno remisijo bolezni.

Na tej točki bi se pri naši bolnici zdravljenje, glede na trenutne smernice, zaključilo.

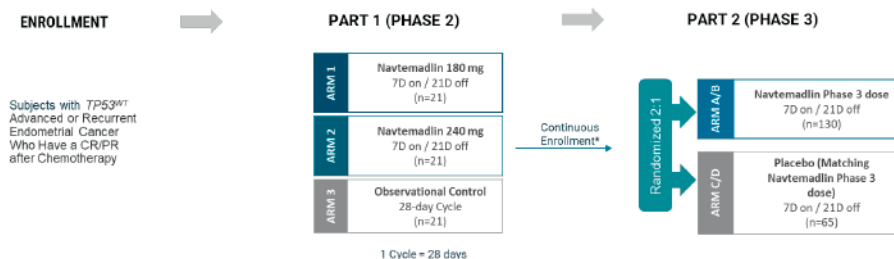
V vmesnem času smo pričeli s sodelovanjem v multicentrični klinični raziskavi KRT-232-118. Gre za študijo faze 2/3, ki preučuje uporabo navtemadlina, zaviralca MDM2, kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnicah z napredovalim rakom endometrija ali s ponovitvijo bolezni, z divjim tipom p53, ki so se odzvale na predhodno kemoterapetsko zdravljenje (kompletna remisija ali delni odgovor) (Slika 2 – shematski prikaz raziskave KRT-232-118)

Slika 2: Shematski prikaz raziskave KRT-232-118: Phase 2/3 Study of Navtemadlin as Maintenance Therapy in TP53wt Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: (EU CT Number: 2022-502196-31-00)

KRT-232-118
Protocol Amendment 1

Kartos Therapeutics, Inc

Figure 1: Study Schema



Abbreviations: CR = complete response; D = Day; PR = partial response; WT = wild type.

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

MDM2 (angl. Mouse double minute 2) je glavni negativni regulator tumor supresorskega gena p53 in igra ključno vlogo pri ohranjanju nizkih vrednosti proteina p53 v zdravih celicah. Pri bolnicah z rakom endometrija je pogosto povečana izraženost MDM2 zaradi inaktivacije gena p14, ki je kritični modulator znotrajcelične ravni MDM2. Zaviranje MDM2 s pomočjo navtemadlina obnovi aktivnost proteina p53, da sproži

apoptozo poškodovanih, rakavih celic. Bistveno pri tem je, da gen *p53* ni okvarjen (status divjega tipa *p53* oz. *p53wt*). Predhodno zdravljenje s kemoterapijo poveča število poškodovanih rakavih celic, s čimer je učinek zdravljenja z zaviralcem MDM2 povečan.

Glede na izpolnjevanje vseh potrebnih kriterijev je bila gospa, po prejetih obširnih informacijah in privolitvi, kot prva bolnica nasploh oktobra 2023 vključena v raziskavo. Izmed treh skupin, ki so vključevale polni in polovični odmerek navtemadlina ter kontrolo, je bila bolnica uvrščena v skupino, ki prejema polni odmerek navtemadlina (240 mg 7 dni v 28-dnevnem ciklusu). Ⓞ tem je do sedaj imela blage neželene učinke, ki so se kazali v obliki utrujenosti, slabosti in bruhanja, ki so nekaj dni po prenehanju jemanja zdravila izzveneli. Kontrolna CT-slikanja abdomna, ki jih je gospa glede na protokol študije opravljala vsakih 6 tednov, so zaenkrat pokazala vztrajanje kompletne remisije bolezni.

Zaključek

Trenutno so v fazi razvoja številni zaviralci MDM2 za različne vrste rakov. Klinične izkušnje kažejo, da lahko ta zdravila učinkovito modulirajo kopičenje *p53* in transkripcijsko aktivnost v tumorskih celicah pri ljudeh, pri čemer so toksičnosti za normalna tkiva sprejemljive. Do sedaj objavljeni rezultati študij faze 1 kažejo obetavno aktivnost tudi pri akutni mieloični levkemiji, pravi policitemiji in sarkomu. Študija KRT-232-118 ima potencial za uveljavitev navtemadlina kot novega pristopa vzdrževalnega zdravljenja pri bolnicah z recidivnim ali napredovalim rakom endometrija.

Literatura

1. A. Oaknin, T. J. Bosse, C. L. Creutzberg et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33: 860-77. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009.
2. Concin, N., De Giorgi, U., Van Gorp, T., et al. Trial in progress: A phase 2/3 study of navtemadlin as maintenance therapy in patients with advanced or recurrent endometrial cancer (EC) who responded to chemotherapy (ENGOT-En21 and GOG-3089). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05797831>.
3. Verstovsek S, Al-Ali HK, Mascarenhas J, et al. BOREAS: a global, phase III study of the MDM2 inhibitor navtemadlin (KRT-232) in relapsed/refractory myelofibrosis. *Future Oncology* 2022; 18: 4059–69. DOI: 10.2217/fon-2022-0901. PMID: 36416118.
4. Pellot Ortiz KI, Rechberger JS, Nonnenbroich LF, Daniels DJ, Sarkaria JN. MDM2 Inhibition in the Treatment of Glioblastoma: From Concept to Clinical Investigation. *Biomedicines* 2023; 11: 1879; 1-19. doi: 10.3390/biomedicines11071879.

MOSUNETUZUMAB V MONOTERAPIJI PRI REFRAKTARNEM FOLIKULARNEM LIMFOMU – KLINIČNI PRIMER

Kristina Levpušček, dr. med.^{1,2}, dr. Tanja Južnič Šetina, dr. med.^{1,2},
Milica Miljković, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Folikularni limfom je indolentni ne-Hodgkinov B-celični limfom, pri katerem so ponovitve bolezni pogoste. Pri bolnikih, ki so prejeli vsaj dve liniji predhodnega sistemskega zdravljenja, je indicirano zdravljenje z mosunetuzumabom v monoterapiji. Slednje je proti CD20/CD3 usmerjeno bispecifično protitelo, ki poveže celice T s tarčnimi celicami in s tem povzroči celično smrt. Opisan klinični primer je prvi primer uporabe mosunetuzumaba v monoterapiji pri refraktarnem folikularnem limfomu v Sloveniji. Z zdravilom smo dosegli popolno remisijo bolezni, nadalje je indicirano klinično sledenje.

Ključne besede: folikularni limfom, mosunetuzumab, klinični primer

Klinični primer

65-letna bolnica brez pridruženih bolezni si je v letu 2019 zatipala povečane bezgavke v dimljah, kasneje tudi na vratu obojestransko. V aprilu 2020 je bila narejena ekscizija bezgavke na vratu. Histopatološko je bil potrjen folikularni limfom nizkega gradusa, s sledečim imunofenotipom: CD20 +, PAX-5+, bcl-2+, bcl-6+, CD10+ in CD3-, CD5-, Cyclin D1- in CD23-. Dokazali smo translokacijo bcl-2.

Ob prvem pregledu pri onkologu internistu je bolnica zanimala klasično B-simptomatiko. V kliničnem statusu smo beležili povečane bezgavke v vseh perifernih bezgavčnih ložah, laboratorijski izvidi so bili brez odstopanj. Histopatološka preiskava kostnega mozga je pokazala 5-% infiltracijo s folikularni limfom. PET-CT je pokazal številne metabolične aktivne limfomske infiltrate v bezgavkah nad in pod prepono ter v skeletu, primarni stadij bolezni IV.A.E. Indicirano je bilo klinično sledenje. Februarja 2021 je bil ugotovljen progres na vratu, citološko je bil potrjen folikularni limfom, CD20+. Bolnica je prejela paliativno obsevanje (RT) vratu. Aprila 2021 je bila predčasno pregledana zaradi novonastalega

nočnega potenja. Na CT-preiskavi je bil viden progres limfomskih infiltratov na primarnih lokalizacijah ter splenomegalija. Citološko je bil ponovno potrjen folikularni limfom, CD20+. Uveden je bil 1. red kemoterapije po shemi R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in metilprednizolon). Bolnica je med zdravljenjem navajala bolečine pod levim rebrnim lokom, zato je prejela RT vranice s celotno dozo 8 Gy. V avgustu 2021 je bila po petih cikli kemoterapije 1. reda hospitalizirana zaradi obsežnega levostranskega plevralnega izliva, citološko ponovno dokazan folikularni limfom, CD20+. Uveden je bil 2. red kemoterapije po shemi enkrat R-bendamustin in dvakrat G-bendamustin. Dosežena je bila remisija bolezni. Bolnica je decembra 2021 nadaljevala zdravljenje z avtologno transplantacijo krvotvornih matičnih celic. Kontrolni PET-CT je pokazal popolno remisijo. Indicirano je bilo vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom, ki ga je bolnica zaradi dolgotrajne nevtropenije pričela prejemati aprila 2022. V decembru 2022 je bila ugotovljena ponovitev bolezni. PET-CT je pokazal metabolično aktivne bezgavke na vratu desno, v loži desne ključnice, desni pazduhi, aortokavalno in ob iliakalnem žilju. Uvedeno je bilo zdravljenje z mosunetuzumabom, ki ga je bolnica prvič prejela marca 2023. Prvi cikel je prejela v treh odmerkih, in sicer prvi, osmi in petnajsti dan. Od neželenih učinkov smo prvi dan pri bolnici beležili zaspanost, petnajsti dan je postala febrilna, prisoten je bil izpuščaj v predelu vratu. Opisani neželeni učinki so se uvrstili v sindrom sproščanja citokinov 1. stopnje (CRS). Bolnica je vse naslednje aplikacije mosunetuzumaba prejemala ambulantno, ob čemer je bila brez težav. Kontrolni PET-CT je po 10 aplikacijah pokazal popolni odziv na zdravljenje. Zadnjo 11. aplikacijo je bolnica prejela v oktobru 2023, s čimer je bilo zaključeno zdravljenje.

Razprava

Folikularni limfom je najpogostejši predstavnik indolentnih ne-Hodgkinovih limfomov, ki nastane zaradi nenadzorovanega razraščanja malignega kлона B-limfocitov. Povprečna starost ob diagnozi je 60 do 65 let. Zanj je značilna difuzna limfadenopatija, pogosto splenomegalija in v 70-90 % prizadetost kostnega mozga. Večino bolnikov odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni in kot taka velja za neozdravljivo. Izbira zdravljenja folikularnega limfoma je odvisna od bolnikovega splošnega stanja, starosti, pridruženih bolezni, simptomov in stadija (1).

Pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim folikularnim limfomom, ki so predhodno prejeli vsaj dva reda kemoterapije, je ena od možnosti zdravljenje s mosunetuzumabom v monoterapiji. Slednje je humanizirano bispecifično protitelo, usmerjeno proti CD20/CD3, ki

poveže celice T s tarčnimi celicami. Sočasna vezava na CD20 na celicah B in CD3 na celicah T povzroči aktivacijo slednjih. Prične se sproščanje perforina in grancimov, kar povzroči celično smrt celic B. Učinkovitost in varnost mosunetuzumaba v monoterapiji pri zdravljenju folikularnega limfoma so preverili v registracijski raziskavi faze II (GO29781). V raziskavi je sodelovalo 90 bolnikov, mediana starost je bila 60 let. Bolniki so morali predhodno prejeti vsaj dve liniji sistemskega zdravljenja, vključno z monoklonskim protitelesom proti CD20 in alkilirajočim citostatikom. Mediano število prejetih ciklov je bilo osem, čas opazovanja pa 18 mesecev. Popolno remisijo (CR) je doseglo 60 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja so bili sindrom sproščanja citokinov, nevtropenija, hipofosfatemija, hiperglikemija in anemija. Diagnoza sindroma sproščanja citokinov je v raziskavi temeljila na klinični sliki, na podlagi katere je bilo uvedeno podporno zdravljenje s tocilizumabom in/ali kortikosteroidi. Raziskava je pokazala dobro klinično učinkovitost in varnost zdravila, zato je bil mosunetuzumab aprila 2022 s strani Evropske agencije za zdravila odobren kot terapija 3. reda za zdravljenje refraktarnega folikularnega limfoma (2).

V decembru 2023 so bili objavljeni posodobljeni rezultati registracijske raziskave (GO29781) po treh letih spremljanja bolnikov po zaključenem zdravljenju z mosunetuzumabom. Po srednjem spremljanju 37,4 mesecev je 70 bolnikov (78 %) doseglo odziv, pri čemer je 54 bolnikov (60 %) doseglo popolno remisijo (CR). Srednje trajanje odziva (DOR) je bilo 35,9 mesecev. Po 30 mesecih spremljanja je bilo 72,7 % bolnikov, ki so dosegli CR, živih in v remisiji. Čas trajanja brez napredovanja bolezni (PFS) in celotno preživetje (OS) po 36 mesecih sta bila 43,2 % in 82,4 %. Pet bolnikov s ponovitvijo folikularnega limfoma je prejelo ponovno zdravljenje z mosunetuzumabom, od katerih so trije dosegli CR. Deplecija celic B in s tem povezana večja dovzetnost za okužbe, ki je bila zaznana po 2. ciklusu aplikacije, je po 18 mesecih izzvenela. Rezultati raziskave so bili skladni s prvotnimi (3).

Zaključek

Opisan klinični primer je prvi primer uporabe mosunetuzumaba v monoterapiji pri bolnici z refraktarnim folikularnim limfomom v Sloveniji. Dosežena je bila popolna remisija bolezni. Pri bolnici je predvideno nadaljnje redno spremljanje ter v primeru ponovitve bolezni ponovna uvedba zdravljenja z mosunetuzumabom. Trenutno potekajo dodatne raziskave uporabe mosunetuzumaba v kombinaciji s kemoterapevtiki in imunomodulatorji, ki obetajo možnosti ozdravitve.

Literatura

1. Jezeršek Novaković B, Boltežar L, Eberl A, Gašljević G, Grčar-Kuzmanov B, Jagodic M, Južnič Šetina T et al. Priporočila za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2024 (citirano 15.01.2024). Dostopno na: <https://www.onko-i.si/priporocila>.
2. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1055-1065.
3. Schuster S, Sehn LH, Bartlett NL et al. Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥ 2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. San Diego, California: 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 2023 (citirano 15.01.2024). Dostopno na: <https://www.onclive.com/view/mosunetuzumab-monotherapy-continues-to-demonstrate-durable-responses-in-patients-with-relapsed-refractory-follicular-lymphoma-after-2-prior-therapies>

UPORABA SACITUZUMAB-GOVITEKANA PRI PREDHODNO MOČNO ZDRAVLJENI BOLNICI Z RAZSEJANIM TROJNO NEGATIVNIM RAKOM DOJK

Nina Privšek¹, dr. med., doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar^{2,3}, dr. med.

¹Oddelek za onkologijo Univerzitetni klinični center Maribor

²Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo

³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

Trojno negativni rak dojk (TNRD) je patološko in molekularno heterogena skupina raka dojk, ki jo označuje imunohistokemična (IHK) odsotnost estrogenskih (ER) in progesteronskih (PR) receptorjev ter normalna IHK izraženost proteina oz. gena *HER2* (angl. human epidermal growth factor 2). Značilen je agresiven potek, prognoza razsejane bolezni je slaba, s srednjim preživetjem okrog 14 mesecev. V prispevku predstavljamo primer bolnice z razsejanim rakom dojk, ki smo jo po več redih zdravljenja s klasično kemoterapijo zdravili s sacituzumab-govitekanom (konjugatom monoklonskega protitelesa in citostatika) in dosegli 9-mesečno stagnacijo bolezni.

Predstavitev primera

Sedaj 69-letna bolnica je bila leta 2004, v starosti 50 let, operirana (mastektomija in disekcija pazdušnih bezgavk) zaradi raka desne dojke. Histološki izvid je pokazal trojno negativni invazivni duktalni karcinom stadija pT2pN1cM0. Prejela je 6 ciklov adjuvantne kemoterapije z antraciklini (shema EC: (epirubicin, ciklofosamid)). V letu 2012 je imela mastektomijo in biopsijo varovalne bezgavke zaradi raka leve dojke (stadij pT3pN0(ITC)cM0), histološko invazivni lobularni karcinomom, luminalni-A podtip (ER 100 %, PR 30 %, HER2 2+, MIB 1-2 %). Opravljeno genetsko testiranje ni pokazalo morebitnih zarodnih mutacij v genih za ogroženost za raka dojk. Med dopolnilnim hormonskim zdravljenjem (1,5 let letrozol, 4,5 let tamoksifen) smo v novembru 2018 pri asimptomatski bolnici, v splošno odlični kondiciji (PS po WHO 0), zaznali porast tumorskega označevalca CA 15-3. Zamejitvena diagnostika je pokazala karcinozo plevre z manjšim plevralnim izlivom

levo in nejasno 7-mm lezijo v jetrih. Histološka verifikacija plevre je potrdila zasevek lobularnega karcinoma, ki je transformiral v trojno negativno obliko (ER < 1 %, PR 0 %, HER2 2+, MIB 15 %). V sklopu zdravljenja metastatske bolezni je do 2023 prejela več redov zdravljenja:

- 1. red kapecitabin (28. 1. 2019 – 21.9.2019) – najboljši odziv: delni odziv
- 2. red vinorelbin (24. 9. 2019 – 9. 9.2 020) – najboljši odziv: delni odziv

Oktobra 2020 je UZ srca pokazal mejno znižan iztisni delež levega prekata (LVEF 47-50 %), bila je asimptomatska, uvedena je bila terapija srčnega popuščanja.

- 3. red tedenski paklitaksel (17. 11. 2020 – 4. 5. 2021) – najboljši odziv: delni odziv, terapija prekinjena zaradi utrujenosti gradus 3
- 4. red gemcitabin/cisplatin (15. 11. 2021 – 9. 3.2 022) – najboljši odziv: stagnacija

Dne 16. 12. 2022 je opravila kontrolni UZ srca, ki je pokazal normalni iztisni delež levega prekata.

- 5. red pegiliran-doksorubicin (14. 12. 2022 – 3. 3. 2023) – najboljši odziv: progres bolezni, terapijo je težko prenašala.

Ob ponovnem progresu bolezni (progres karcinoze plevre levo, kronični plevralni izliv in najverjetneje karcinoza perikarda z minimalnim perikardialnim izlivom) smo v marcu 2023 uvedli 6. red zdravljenja s sacituzumab-govitekanom. Ob prvem ciklusu je prišlo do febrilne nevtropenije, zaradi česar je nadaljnje terapije prejemala ob sekundarni profilaksi ravnega dejavnika za granulocitno vrsto, odmerki smo reducirali na 75 %. Od drugih neželenih učinkov smo beležili alopecijo (gradus 2), slabost (gradus 2), anemijo (gradus 1), recidivantna vnetja sečil in žrela ter stopnjujočo se utrujenost, zaradi katerih smo po 3. ciklu opustili B aplikacijo terapije. Ob zabeleženih stagnaciji na kontrolnem CT julija 2023 in prisotni utrujenosti gradusa 3 smo naredili terapevtsko pavzo. Kontrolni CT v decembru 2023 je kazal progres karcinoze plevre in plevralnega izliva, na novo je bila opisana cirkumferentna zadebelitev srednjega dela požiralnika, ki je bolnici povzročala težave s požiranjem. Opravljena je bila ezofagogastroduodenoskopija z biopsijo spremembe požiralnika, histološki izvid je pokazal sluznični zasevek raka dojke. Dne 15. 12. 2023 smo reinducirali zdravljenje s sacituzumab-govitekanom v znižanem odmerku, evalvacija učinka zdravljenja je predvidena po 3. ciklu.

Diskusija

Zdravljenje bolnic s trojno negativnim rakom dojk po več predhodnih redih zdravljenja predstavlja izziv, saj so študije, ki bi vključevale močno predhodno zdravljene bolnice, redke, odzivi na zdravljenje ob vsakem naslednjem citostatiku manjši (10-15 %), čas do progressa pa krajši.

Prikazana bolnica s trojno negativnim rakom dojk je imela v marca 2023 že 4 leta razsejano bolezen in bila zdravljena s petimi linijami kemoterapije za metastatsko bolezen. Ob ponovnem progressu se nam zdravljenje s citostatikom, ob pričakovanem nizkem deležu odzivov, ni zdel najprimernejši. Kot dobri terapevtski možnosti sta se ponujala na novo odobrena konjugata protitelo-zdravilo – sacituzumab-govitekan in trastuzumab-derukstekan. Oba sta v registracijskih študijah izkazala višji in konstanten delež odzivov na zdravljenje (ORR) ne glede na linijo zdravljenja, ob sprejemljivi toksičnosti. Sacituzumab-govitekan je bil preučevan v študijah IMMU-132-01 in ASCENT (1), v obeh dosegel boljši ORR kot kontrolna citostatska skupina (33-35 % vs 5 %), pri dodatni tretjini bolnikov pa stabilno bolezen. V študiji ASCENT, kjer je bil primerjan z monokemoterapijo po izbiri zdravnika (eribulin, vinorelbin, kapecitabin ali gemcitabin), sta bila pri skupini bolnic brez možganskih zasevkov, v skupini s SG daljša čas do napredovanja bolezni (PFS) (5,6 mesecev vs 1,7 mesecev) in celotno preživetje (OS) (12,1 meseca vs 6,7 mesecev). Trastuzumab-derukstekan je bil v študiji DESTINY Breast-04 (2) preučevan pri bolnicah z nizkim HER2-statusom, definiranim kot imunohistokemični status HER2 1+ in 2+. Dobrobit zdravljenja je bila pri bolnicah s hormonsko negativnimi receptorji dosežena v skoraj 80 % (ORR 50 % + stabilna bolezen 30 %). PFS (8,5 meseca vs. 2,9 meseca) in OS (16,8 meseca vs 8,3 meseca) sta bila statistično značilno daljša od kontrolne skupine.

Upoštevajoč:

- smernice zdravljenja razsejanega trojno negativnega raka dojk,
- profil toksičnosti, ki je po naši oceni med zdraviloma primerljiv,
- dejstvo, da je bilo v podskupini z negativnimi hormonskimi receptorji v študiji DESTINY-breast-04 zgolj 58 bolnic, kar lahko vpliva na končno statistično analizo, in
- karakteristike naše bolnice – predhodno zabeležen znižan iztisni delež levega prekata, ki se je ob terapiji normaliziral in prejeta polna doza antraciklinov, smo se ob progressu bolezni odločili za sacituzumab-govitekan, za katerega smo menili, da ponuja najboljše razmerje varnosti in učinkovitosti.

Literatura

1. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. (citirano 21.1.2024). Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. (citirano 25.1.2024). Dostopno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2203690>

PRIKAZ PRIMERA: BOLNICA Z RAZSEJANIM RAKOM DOJK Z ZASEVKI V CENTRALNEM ŽIVČNEM SISTEMU

Neža Režun, dr. med.¹, doc. dr. Erika Matos, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Opis primera

Leta 2015 je takrat 34-letna gospa prvič imela obravnavo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zaradi obojestransko lokalno napredovalega raka dojke. Gospa je bila do tedaj zdrava, imela je redne menstruacije, urejeno družino, dva otroka. Patohistološki izvid debeloigelnje biopsije tumorja desne dojke je pokazal invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, ER 90 %, PR 1-2 %, MIB-1 20-30 %, HER2- pozitiven (IHK 3+). Patohistološki izvid debeloigelnje biopsije tumorja leve dojke je bil podoben: invazivni duktalni karcinom, slabo diferenciran, ER 100 %, PR 10 %, MIB-1 20 %, HER2-pozitiven (IHK 3+). Obojestransko so bili citološko potrjeni zasevki v pazdušnih bezgavkah. Gospa je bila z mamarnega konzilija napotena na zdravljenje k internistu onkologu. Oddaljeni zasevki s CT-slikanjem vratu, prsnega koša in trebuha niso bili potrjeni, okvare v genih *BRCA1/2* niso bile dokazane. Gospa je v sklopu predoperativnega zdravljenja prejela 4 cikle kemoterapije z antraciklini (shema FEC-100) in nato nadaljevala s trastuzumabom in docetakselom, 4 cikle. Odziv na predoperativno zdravljenje je bil zelo dober, zdravljenje je potekalo brez neželenih učinkov gradusa 3 ali več. Junija 2016 je bila narejena obojestranska mastektomija z ohranitvijo kožnega pokrova ter obojestranska limfadenektomija pazdušnih bezgavk, vstavljena sta bila tkivna razširjevalca. Patohistološki izvid pooperativno desno: zelo dober odziv na predoperativno zdravljenje z 10-% ostankom bolezni v dojki, območje regresivnih sprememb 5 cm, 0/19 pozitivnih pazdušnih bezgavk, v 5 vidne regresivne spremembe. Patohistološki izvid pooperativno levo: zelo dober odziv na predoperativno zdravljenje z manj kot 10-% ostankom bolezni v dojki, 0/17 pozitivnih bezgavk, v 16 vidne regresivne spremembe. V sklopu dopolnilnega zdravljenja je nadaljevala s trastuzumabom do skupnega trajanja eno leto, uvedeno je bilo dopolnilno hormonsko zdravljenje z goserelinom in tamoksifenom,

dopolnilno je bila obsevana na področju prsne stene in regionalnih bezgavk levo in desno, 25 frakcij, 50 Gy. Po zaključenem zdravljenju s trastuzumabom je nadaljevala s kombiniranim hormonskim zdravljenjem.

Julija 2019, dobri dve leti po zaključenem zdravljenju s trastuzumabom, tri leta po operaciji, še na dopolnilnem hormonskem zdravljenju, je gospa doživela epileptičen napad. Slikovne preiskave (CT in MR glave) so potrdile dva zasevka v centralnem živčnem sistemu (zasevek levo parietalno in v ponsu z obsežnim vazogenim okolnim edemom). Uvedeno je bilo zdravljenje z levetiracetamom in deksametazonom. Razsoj zunaj centralnega živčnega sistema ni bil dokazan. Pri bolnici je bila opravljena hipofrakcionirana stereotaktična radiokirurgija (SRS) obeh zasevkov v centralnem živčnem sistemu (avgust 2019), uvedeno je bilo zdravljenje s kombinirano anti-HER2-terapijo (trastuzumab in pertuzumab), nadaljevala je z goserelinom, namesto tamoksifena smo bolnici predpisali letrozol. Predlagali smo ji ovariektomijo, vendar se za poseg ni odločila.

Kontrolni MR glave (junij 2020) je pokazal regres obeh predhodno vidnih metastaz, ob tem pa pojav limfangiokarcinomatoze v zadnji možganski kotanji. Gospa je bila ob tem brez simptomov, v stanju zmogljivosti 0 po lestvici WHO. Od spremljajočih zdravil je prejela samo bupropion in levetiracetam. Dokumentacija bolnice je bila obravnavana na konziliju za možganske tumorje, ki je svetoval lokalno obsevanje zadnje možganske kotanje. Obsevana je bila v oktobru, prejela je 10 frakcij, TD 30 Gy. Ob odsotnosti odkazanega systemskega razsoja je nadaljevala z enakim systemskim zdravljenjem. Zdravljenje je prenašala dobro, navajala je le nekaj psihičnih težav v smislu nižje razpoloženjske lege ter suho, drobno luščečo kožo po rokah in nogah s številnimi bolečimi drobnimi razpokami predvsem po prstih rok.

Januarja 2022 se je bolnica zaradi glavobolov, dvojnega vida ter nestabilnosti pri hoji zglasila na pregled predčasno. Ob pregledu je bila prisotna ataksija. Narejen je bil MR glave, ki je potrdil progres karcinoze mening infratentorialno. Predstavljena je bila radioterapevtom z vprašanjem ponovnega obsevanja zasevkov v centralnem živčnem sistemu. Glede na to, da je bolnica že bila obsevana in je bil učinek predvsem drugega obsevanja kratkotrajen, se za obsevanje niso odločili. Gospe smo ponovno uvedli deksametazon, nadaljevala je z levetiracetamom. Simptomi so se ob tem umirili, a niso povsem izzveneli. Zasevki zunaj centralnega živčnega sistema tudi tokrat niso bili dokazani. Gospe smo predlagali menjavo systemskega zdravljenja, uvedli smo zdravljenje s trastuzumab-emtanzinom. Prejela je 5

odmerkov, klinično je bila ob tem stabilna. Kontrolni MR glave (junij 2022) je pokazal napredovanje karcinoze mening cerebelarno, metastazo posteriorno v mezencefalonu ter meningealni zasevek v olfaktornem sulku desno. Konzilij je predlagal paliativno obsevanje cele glave. Obsevana je bila julija 2022, prejela je 10 frakcij, TD 25 Gy. Za čas obsevanja smo zdravljenje s T-DM1 prekinili, nato pa z zdravljenjem nadaljevali.

V maju 2023 je kontrolni MR glave pokazal ponovni progres bolezni v centralnem živčnem sistemu, nevroloških izpadov ob tem nismo opažali, prisoten pa je bil kognitivni upad (upočasnen govor in razmišljanje), najverjetneje kot posledica obsevanja cele glave. Konzilij za možganske tumorje je bil mnenja, da glede na že prejeto dozo sevanja dodatno obsevanje zasevkov v centralnem živčnem sistemu ni več možno.

Gospe smo 13. 6. 2023 uvedli zdravljenje s kombinacijo tukatiniba, trastuzumaba in kapecitabina. Pred uvedbo zdravljenja smo opravili genotipizacijo gena *DPYD*, ki je pokazala dobro sposobnost presnavljanja 5-fluorouracila. Konec oktobra 2023 (4 mesece po uvedbi te kombinacije zdravil) je kontrolni MR pokazal stabilno bolezen v centralnem živčnem sistemu. Zdravljenje je prenašala brez neželenih učinkov gradusa 3 ali več. Od drugega ciklusa dalje je navajala občasne težave z vidom, ki jih je opisala kot težave pri izostritvi slike. Težava ni bila stalna, poslabšala se je ob utrujenosti in večji telesni obremenitvi. Glavobolov ni imela. Oftalmolog s pregledom in opravljenimi meritvami ni odkril nepravilnosti. Težave se niso stopnjevale. Tudi koža na dlaneh in podplatih je ostala enaka, predvsem na prstih rok je vztrajalo drobno, suho luščenje.

Gospa se še vedno redno ukvarja s športom, dnevno kolesari, sama zdravljenje ocenjuje kot dobro prenosljivo. V februarju 2024 ima predvideno kontrolno slikanje glave.

HER-2 pozitiven rak dojk in zasevki v centralnem živčnem sistemu

Centralni živčni sistem je predilekcijsko mesto za razsoj pri bolnicah s HER2-pozitivnim rakom dojk. Do razsoja v centralni živčni sistem pride pri 1 od 3 bolnic s HER2-pozitivnim rakom dojk. Pri približno 10 % je centralni živčni sistem prvo in edino mesto razsoja. Srednje preživetje bolnic z zasevki v centralnem živčnem sistemu HER2-pozitivnega raka dojk po podatkih iz prospektivne raziskave »registHER« je 26,3 mesecev. V to raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so bili zdravljeni s trastuzumabom, drugih zdravil anti-HER2 pa v tistem obdobju še ni bilo na voljo. Preživetje bolnic z zasevki v leptomeningah je po podatkih iz literature še slabše, od 4 tedne do 4 mesece, 1-letno preživetje 20 %.

Sistemsko zdravljenje zasevkov raka dojk v centralnem živčnem sistemu

Večina sistemskih zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje raka dojk, slabo prehaja preko hematoencefalne bariere, zato smo z izbiro zdravil pri bolnikih z zasevki v centralnem živčnem sistemu omejeni. Raziskava HER2CLIMB je preučevala učinkovitost dodatka tukatiniba h kapecitabinu in trastuzumabu pri bolnikih s HER2-pozitivnim, razsejanim rakom dojk, po več linijah sistemskega zdravljenja, dovoljeni so bili tudi stabilni zasevki v centralnem živčnem sistemu. 48 % vseh vključenih bolnikov je imelo zasevke v centralnem živčnem sistemu.

V skupini, ki je prejela tukatinib, je bil delež bolnikov brez napredovanja bolezni po dveh letih višji kot v kontrolni skupini (51 % proti 40 %). Srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) je za celotno skupino bolnikov znašal 7,6 mesecev za skupino s tukatinibom in 4,9 mesecev za skupino s placebom (razlika statistično pomembna, HR: 0,57, 95 % CI: 0,47-0,70, $p < 0,00001$). Srednje celotno preživetje (mOS) po 29,6 mesecih spremljanja je bilo 24,7 mesecev v skupini s tukatinibom in 19,2 mesecev v skupini, ki je prejela placebo, prav tako statistično pomembno daljši (HR: 0,73, 95 % CI: 0,59-0,90, $p=0,004$). Ločena, v naprej predvidena analiza učinkovitosti tukatiniba pri bolnikih z zasevki v centralnem živčnem sistemu je potrdila učinkovitost zdravila tudi za to podskupino bolnikov. mPFS je za bolnike, zdravljene s tukatinibom, znašal 9,9 mesecev (95 % CI, 8,4-11,7 mesecev), za primerjalno skupino pa 4,2 meseca (95 % CI, 3,6-5,7 mesecev), razlika je bila statistično pomembna. Statistično pomembno daljše je bilo tudi mOS (21,6 mesecev proti 12,5 mesecev; 95 % CI, 18,1-28,5 vs. 11,2-16,9). Zdravilo je bilo učinkovito tako za bolnike s stabilnimi kot tudi aktivnimi zasevki v centralnem živčnem sistemu.

Učinkovitost zdravljenja s tukatinibom pri predstavljeni bolnici

Bolnica, ki jo predstavljamo, živi z razsejanim rakom dojk, z zasevki v centralnem živčnem sistemu že skoraj 4 leta, kar je precej dlje, kot je pričakovano preživetje glede na podatke iz literature, še posebej ob dejstvu, da ima zasevke po leptomeningah. Tukatinib prejema že 7 mesecev, zdravljenje prenaša dobro, prisotne neželene učinke, ki so nizkega gradusa, zaenkrat brez težav obvladujemo.

Dileme glede sistemskega zdravljenja

Ali bi se pri bolnici z razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk, z zasevki v centralnem živčnem sistemu, lahko odločili tudi za drugo vrsto sistemskega zdravljenja? Ena od novih možnosti zdravljenja bolnikov z

razsejanim HER2-pozitivnim rakom dojk je trastuzumab-derukstekan (T-DXd). Eksplorativna analiza treh raziskav, ki so preučevale učinkovitost T-DXd pri tej podvrsti rak dojk, je potrdila učinkovitost zdravila tudi pri bolnikih z zasevki v centralnem živčnem sistemu. Pri bolnikih s stabilnimi zasevki v centralnem živčnem sistemu je mPFS znašal 12,3 meseca, pri bolnikih z aktivnimi pa 18,5 mesecev. Strokovnjaki pa poudarjajo, da gre za eksplorativno in da nimamo še podatkov o mOS. Zato menijo, da so ti podatki manj trdni. Po drugi strani pa več manjših, tudi prospektivnih raziskav potrjuje učinkovitost T-DXd pri tej populaciji bolnikov. Ena najodmevnejših je, sicer manjša, a prospektivna avstrijska raziskava TUXEDO-1.

Literatura

1. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 13;382(7):597–609.
2. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Annals of Oncology*. 2022 Mar;33(3):321–9.
3. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, Anders C, Bachelot T, Bedard PL, et al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases. *JAMA Oncology*. 2022 Dec 1;
4. Zimmer AS, Van Swearingen AED, Anders CK. HER2-positive breast cancer brain metastasis: A new and exciting landscape. *Cancer Reports*. 2020 Sep 3;
5. Dodati referenco za TUXEDO-1 v vancouver stilu: Bartsch, R., Berghoff, A.S., Furtner, J. et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 28, 1840–1847 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8>

NOVA ZDRAVILA ZA TARČNO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA Z INSERCIJO V EKSONU 20 GENA EGFR – KLINIČNI PRIMER

Aleksandra Sokolova, dr. med.¹, Loredana Mrak, dr. med.²

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

²Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergije Golnik, Enota za internistično onkologijo

Insercije v eksonu 20 gena za receptor za epidermalni rastni dejavnik (*EGFR* ex20ins) sodijo med redke mutacije *EGFR* in jih najdemo pri 1-2 % bolnikov z neploščatoceličnim nedrobnoceličnim pljučnim rakom, pogostejše pri nekadilcih in ženskah (1). Od pogostih mutacij gena *EGFR* (L858R in delecije v eksonu 19) se razlikujejo v tem, da se običajno ne odzovejo na zdravljenje s klasičnimi zaviralci *EGFR* in imajo zato slabšo prognozo. Trenutno osnovo zdravljenja bolnikov z mutacijo *EGFR* ex20ins predstavlja kemoterapija (kemoterapijo), s srednjim preživetjem od 16 do 24 mesecev (2). Z namenom tarčnega zdravljenja teh bolnikov je bilo v zadnjih letih razvitih več zdravil z usmerjenim delovanjem na *EGFR* ex20ins, med katerimi sta najbolj proučevana amivantamab in mobocertinib (tabela 1). V nadaljevanju predstavljamo klinični primer bolnice z razsejanim adenokarcinomom pljuč z mutacijo *EGFR* ex20ins.

Pri 59-letni bolnici, nekadilki, s pridruženo arterijsko hipertenzijo in supraventrikularno tahikardijo na terapiji z antiaritmiki (bisoprolol, propafenon) je bil ugotovljen primarno razsejan adenokarcinom levega spodnjega pljučnega režnja s prisotno mutacijo *EGFR* ex20ins (p.H773dup) in izraženostjo PD-L1 0 %. Klinični stadij je bil cT3 N3 M1c z zasevki v pljuči, skeletu in možganih (2 zasevka). Bolnica je pred diagnozo navajala nekaj mesecev trajajoč suh dražeč kašelj, dispnejo ob naporu in hujšanje, kasneje pa še novonastali glavobol in slabost z bruhanjem, zaradi česar je bil uveden deksametazon 4 mg/12 ur. Stanje zmogljivosti po lestvici WHO (PS po WHO) je bilo 1.

Glede na razsejan adenokarcinom pljuč s prisotno mutacijo *EGFR* ex20ins, za katerega trenutno ni na voljo tarčnih zdravil v 1. redu zdravljenja, je bilo pri bolnici uvedeno sistemsko zdravljenje 1. reda s

kombinacijo kemoterapije (karboplatin in pemetreksed) in zaviralca imunskih nadzornih točk (pembrolizumab – dodan ob 2. ciklusu po ukinitvi deksametazona). Sočasno s pričetkom sistemskega zdravljenja je bilo opravljeno tudi stereotaktično obsevanje obeh možganskih zasevkov. Radiološko je bil dosežen delni odgovor obsevanih možganskih zasevkov in stagnacija zasevkov zunaj centralnega živčevja. Štiri mesece od uvedbe sistemskega zdravljenja je bilo ugotovljeno napredovanje bolezni v pljučih in jetrih, ob tem je bolnica navajala blago poslabšanje kašlja in dispneje ob naporu, PS po WHO je bil 1.

V 2. redu je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje z mobocertinibom v sklopu sočutne uporabe zdravila. Mobocertinib je selektivni zaviralec *EGFR* ex20ins, ki je imel v klinični raziskavi faze 1/2 pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine, delež objektivnih odzivov (ORR) 28 %, srednji čas do napredovanja bolezni (mPFS) 7,3 meseca in srednje celotno preživetje (mOS) 24 mesecev, najpogostejša neželena učinka sta bila driska in izpuščaj (3). Po negativnih rezultatih mobocertiniba v raziskavi faze 3 v 1. redu zdravljenja je bil le ta nedavno umaknjen z globalnega tržišča (4). Pred uvedbo mobocertiniba je bil pri bolnici zaradi nevarnosti podaljšanja dobe QTc ukinjen antiaritmik propafenon. Kljub temu je kmalu po uvedbi prišlo do podaljšanja dobe QTc 1. stopnje, kar pa je po nekajdnevni prekinitvi zdravljenja izzvenelo in se po ponovni uvedbi ni ponovilo. Zdravljenje je bilo še dvakrat prekinjeno zaradi driske, slabosti in mukozitisa (vsi neželeni učinki 2. stopnje), bolnica je nato nadaljevala z znižanim 75-% odmerkom mobocertiniba. Ob prvi radiološki oceni po dveh mesecih je bilo ugotovljeno napredovanje bolezni v pljučih, jetrih, obeh nadledvičnicah in možganih (številni novi zasevki). Ponovila se je nevrološka simptomatika (slabost z bruhanjem, glavobol, nestabilnost pri hoji), zato je bil ponovno uveden deksametazon, PS po WHO je bil 1.

V 3. redu sistemskega zdravljenja je bil uveden amivantamab, bolnica pa je bila zdravljena tudi z obsevanjem cele glave. Amivantamab je bispecifično monoklonsko protitelo, usmerjeno proti EGFR in receptorju dejavnika mezenhimske-epitelijskega prehoda (MET). V klinični raziskavi faze 1 so imeli bolniki z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NDRP) z mutacijo EGFR ex20ins, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine, ob zdravljenju z amivantamabom ORR 40 %, mPFS 8,3 meseca in mOS 22,8 meseca (5). Na podlagi teh rezultatov je bil amivantamab odobren za zdravljenje napredovelega nedrobnoceličnega pljučnega raka z mutacijo EGFR ex20ins v 2. ali kasnejšem redu zdravljenja, torej po zdravljenju s kemoterapijo na

osnovi platine. Ob zdravljenju z amivantamabom je imela bolnica ob prvi aplikaciji infuzijsko reakcijo 2. stopnje, ki je po ustrezni terapiji popolnoma izzvenela in se ob ustrezni nadaljnji premedikaciji ni več ponovila. Ob 2. ciklusu se je pojavil akneiformni izpuščaj po lasišču in obrazu 2. stopnje (slika 1), ki se je po uvedbi topikalnega kortikosteroida in antibiotika izboljšal, tako da prekinitev zdravljenja ni bila potrebna. Oba neželena učinka sta opisana kot najpogostejša neželena učinka pri zdravljenju z amivantamabom. Pri bolnici zdravljenje z amivantamabom žal ni bilo uspešno, saj je bilo po 2 mesecih zdravljenja ugotovljeno napredovanje bolezni v pljučih, na plevri in v desni ledvici, sicer brez poslabšanja simptomatike in telesne zmogljivosti.

Glede na še vedno dobro stanje zmogljivosti je bilo uvedeno sistemsko zdravljenje 4. reda, kemoterapija s karboplatinom in gemcitabinom. Že po 1. ciklusu pa je pri bolnici prišlo do pomembnega poslabšanja z upadom telesne zmogljivosti in izrazito slabim prenašanjem kemoterapije, zato je bilo zdravljenje zaključeno. Bolnica je nadaljevala s podpornim in paliativnim zdravljenjem in v letu dni od postavljene diagnoze umrla zaradi nadaljnjega napredovanja bolezni.

Kljub velikemu napredku na področju zdravljenja razsejanega pljučnega raka v zadnjih 20 letih se prognoza bolnikov z mutacijo EGFR ex20ins ni izboljšala. Z amivantamabom se odpirajo možnosti tarčnega zdravljenja za te bolnike, ostaja pa nadaljnja potreba po izboljšanju razumevanja biologije te bolezni in temu prilagojenega zdravljenja.

Tabela 1. Klinične razskave z amivantamabom in mobocertinibom pri napredovalem nedrobnoceličnem pljučnem raku z mutacijo EGFR ex20ins (2-5)

Zdravilo	Klinična raziskava	ORR	mPFS	mOS
Amivantamab	Crysalis, faza 1	40 %	8,3 mes.	22,8 mes.
Amivantamab	Papillon, faza 3; amivantamab + kemoterapijo s platino proti kemoterapijo s platino v I. redu	73 % proti 47 %	11,4 mes. proti 6,7 mes. (HR 0,40)	še ni podatka
Mobocertinib	faza 1/2	28 %	7,3 mes.	24 mes.
Mobocertinib	EXCLAIM-2, faza 3; mobocertinib proti kemoterapijo s platino v I. redu	32 % proti 30 %	9,6 mes. za obe skupini	ni podatka

Slika 1. Akneiformni izpuščaj ob amivantamabu



Literatura

1. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Apr;34(4):339-357.
2. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions [Internet]. Vol. 389, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2023. p. 2039–51.
3. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JCH, Riely GJ, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion–Positive Metastatic Non–Small Cell Lung Cancer [Internet]. Vol. 7, *JAMA Oncology*. American Medical Association (AMA); 2021. p. e214761.
4. Jänne PA, Wang BC, Cho BC, Zhao J, Li J, Hochmair MJ, et al. 507O EXCLAIM-2: Phase III trial of first-line (1L) mobocertinib versus platinum-based chemotherapy in patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion (ex20ins)+ locally advanced/metastatic NSCLC [Internet]. Vol. 34, *Annals of Oncology*. Elsevier BV; 2023. p. S1663–4.
5. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study [Internet]. Vol. 39, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO); 2021. p. 3391–402.

ZDRAVLJENJE IDH1 ASTROCITOMA – PRIKAZ PRIMERA

Blaž Tomič, dr. med.¹, doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Pri 46-letnem gospodu so leta 2020 diagnosticirali glioblastom, po novi klasifikaciji WHO gre za astrocitom z mutacijo IDH, ki kaže invazivno rast in hitro progresijo. Zdravljenje se prične s čim večjo resekcijo, ki še ne prizadene nevrološke funkcije, pri tem si kirurg lahko pomaga s fluorescentnimi barvili. Poleg radioterapije in kemoterapije je pri diagnostiki in obravnavi pomembna genotipizacija tumorja, kjer lahko določamo metilacijo promotorja MGMT, mutacijo IDH1 ali IDH2 in kodelecijo 1p/19q. V nadaljevanju je prikazan klinični primer bolnika, kjer je bila dokazana mutacija IDH1.

Ključne besede: IDH-mutiran astrocitom, metilacija promotorja MGMT, mutacija IDH1, ivosidenib, klinični primer

Uvod

IDH mutirane astrocitome delimo po klasifikaciji WHO iz leta 2021 na gradus 2, 3 ali 4, pri razvrščanju upoštevamo histologijo in molekularnogenetske lastnosti tumorja. Po novi klasifikaciji so glioblastomi popolnoma ločena entiteta in so IDH-nemutirani. Skupna lastnost IDH-nemutiranih glioblastomov ter IDH-mutiranih astrocitomov je hitra invazivna rast in hiter progres bolezni. Za klasifikacijo je torej bistvena določitev mutacije IDH1 ali IDH2, na podlagi katere lahko uvedemo tudi tarčno zdravljenje z ivosidenibom ali vorasidenibom. Določitev lahko opravimo z imunohistokemičnim barvanjem za mutacijo R132H ali z sekvencioniranjem DNK.

Če je mogoče, se zdravljenje prične s čim večjo resekcijo, ki še ne prizadene nevrološke funkcije, pri tem si kirurg lahko pomaga s fluorescentnimi barvili. Poleg radioterapije in kemoterapije je pri obravnavi glioblastoma pomembna genotipizacija tumorja. Raziskave kažejo, da prisotnost kodelecije 1p/19q povečuje občutljivost tumorja na kemoterapijo in radioterapijo.

Prognostično napovedno vrednost ima tudi epigenetska metilacija promotorja MGMT:

- MGMT-metiliran promotor: mediano preživetje 23 mesecev, 2-letno preživetje 49 %.
- MGMT-nemetiliran promotor: mediano preživetje 13 mesecev, 2 letno preživetje 12 %.

Prikaz primera

Pacient M. M., moški star 46 let, je bil leta 2020 diagnosticiran z glioblastomom, po novi klasifikaciji WHO iz leta 2021 gre za IDH-mutiran astrocitom. Zdravljenje se je pričelo z operativno redukcijo tumorja julija 2020, nato radioterapijo in kemoterapijo do oktobra 2020 (temozolamid, prejel je 60 Gy), sledilo je še deset ciklov kemoterapije s temozolamidom. Do progressa je prišlo avgusta 2021 in uvedeno je bilo sistemsko zdravljenje po shemi PCV z lomustinom. Po progressu aprila in maja 2022 je bil opravljen poseg z delno resekcijo tumorja. V oktobru 2022 je bil uveden temozolamid po gosti shemi, ki ga je pacient prejemal do progressa decembra 2023. Pacientovi simptomi vključujejo težave z govorom, pisanjem, računanjem, slabšo kontrolo desne strani telesa ter počasno in okorno hojo. PS po WHO je 2, pridružene bolezni vključujejo žariščno epilepsijo, pljučno embolijo, globoko vensko trombozo, stanje po preboleli pljučnici (legionelni) ter insuficienco nadledvičnih žlez.

Pri našem pacientu so poleg metiliranega promotorja MGMT ugotovili tudi mutacijo IDH1 R132H, zaradi česar je konzilij ob progressu decembra 2023 priporočal zdravljenje z ivosidenibom. Ivosidenib je zaviralec mutiranega gena *IDH1* z mutacijo R132. Z zaviranjem preprečuje pretvorbo α -ketoglutarata v 2-hidroksiglutarat, s čimer prepreči zaviranje celične diferenciacije in rast tumorskih celic. Zdravilo je indicirano za zdravljenje AML, IDH- mutiranega astrocitoma ter holangiokarcinoma, če pri tumorjih ugotovijo prisotnost mutiranega *IDH1*. Kontraindikacije za zdravljenje z ivosidenibom so preobčutljivost na zdravilo, prirojeno podaljšan QTc, podaljšan QTc >500 ms, anamneza nenadne srčne smrti v družini, družinska anamneza aritmij z izvorom v prekatih, sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4 ter sočasna uporaba z dabigatranom.

Pacient mora opraviti EKG pred pričetkom zdravljenja, nato opravlja redne kontrole krvi in kontrolo QTc v EKG. V primeru podaljšanja intervala QTc v EKG se odločamo glede na dolžino QTc intervala:

- QTc >480 do 500 ms. Korigirati je potrebno elektrolite ter prilagoditi zdravila, ki podaljšujejo QTc. Zdravljenje prekinemo ter ga ponovno uvedemo, ko je QTc <480 ms. Dva tedna enkrat tedensko spremljamo EKG.
- QTc >500 ms. Korigirati je potrebno elektrolite ter prilagoditi zdravila, ki podaljšujejo QTc.
- Zdravljenje prekinemo ter ga ponovno uvedemo v odmerku 250 mg, ko je QTc <480 ms oziroma je razlika v QTc v primerjavi z izhodiščnim EKG manjša za <30. Dva tedna enkrat tedensko spremljamo EKG. Ponovno lahko uvedemo ivosidenib 500 mg, če ugotovimo in odpravimo drug vzrok za podaljšanje QTc.
- Podaljšan QTc z znaki in simptomi aritmije. Ukinemo zdravilo in ga ponovno ne uvajamo.

Zaključek

Pri gospodu je bilo zdravljenje z ivosidenibom ravnokar uvedeno, prognozo pacienta lahko ocenimo na podlagi raziskav. Mellinghof et al. je opravil raziskavo, ki je zajela 66 pacientov z IDH-mutiranim gliomom. Glede na MR ob progresu so jih razdelili v skupino, ki je kopičila kontrast v T2-obteženi sekvenci (angl. enhancing glioma, n = 31), ter tisto, ki ni kopičila kontrasta (angl. nonenhancing glioma, n = 35). Obe skupini so zdravili z ivosidenibom, ugotavljali so razlike v odzivu na zdravljenje:

- V skupini pacientov, ki ni kopičila kontrasta, je imelo 87,7 % skupine SD, 1 pacient je imel PR. V skupini pacientov s kopičenjem kontrasta je SD doseglo 45,2 % skupine.
- V skupini pacientov, ki ni kopičila kontrasta, je bil PFS 13,6 mesecev (95 % CI, 9,2 do 33,2 mesecev). V skupini pacientov s kopičenjem kontrasta je bil PFS 1,4 mesece (95 % CI, 1,0 do 1,9 mesecev).

Glede na zadnje MR-slikanje, ki ga je gospod opravil decembra 2023, gre pri gospodu za tumor, ki kopiči kontrast v T2-obteženi sekvenci. Ker so bili v študijo vključeni tudi bolniki, pri katerih je bil dosežen dober odziv na zdravljenje kljub klasifikaciji v to skupino, je zdravljenje z ivosidenibom indicirano. Pri gospodu je stanje stabilno, terapijo dobro prenaša.

Literatura

1. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3398-3406. doi: 10.1200/JCO.19.03327. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530764; PMCID: PMC7527160.
2. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Feb;34(2):127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36372281.
3. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii93-101. doi: 10.1093/annonc/mdu050. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24782454.
4. Lasocki A, Gaillard F. Non-Contrast-Enhancing Tumor: A New Frontier in Glioblastoma Research. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 May;40(5):758-765. doi: 10.3174/ajnr.A6025. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948373; PMCID: PMC7053910.
5. Tibsovo, INN-ivosidenib. Povzetek glavnih značilnosti zdravila. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/anx_158820_sl.pdf. 4.2.2024.
6. Berger TR, Wen PY, Lang-Orsini M, Chukwueke UN. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: A Review. *JAMA Oncol*. 2022;8(10):1493–1501. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2844
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PMID: 34185076; PMCID: PMC8328013.
8. Mier-García JF, Ospina-Santa S, Orozco-Mera J, Ma R, Plaha P. Supramaximal versus gross total resection in Glioblastoma, IDH wild-type and Astrocytoma, IDH-mutant, grade 4, effect on overall and progression free survival: systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2023 Aug;164(1):31-41. doi: 10.1007/s11060-023-04409-0. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561356.

PRIMER BOLNICE S PRIMARNIM MEDIASTINALNIM LIMFOMOM B

Anja Žižek, dr. med., Matej Panjan, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

34-letna bolnica je imela januarja 2021 diagnosticiran primarni mediastinalni limfom B (PMBL) stadija IVBX, IPI 3. Zdravljena je bila s 6 cikli R-DA-EPOCH do maja 2021, dosežena je bila popolna remisija. R-DA-EPOCH je eden od režimov, ki pri PMBL glede na smernice ESMO (1) prihaja v poštev v prvem redu zdravljenja. Gre za bolj intenziven režim kot sicer pogostejše uporabljeni R-CHOP, ki je prav tako možen v 1. redu zdravljenja. Konsolidacijsko obsevanje mediastinuma v primeru popolnega metabolnega odziva po R-DA-EPOCH ni potrebno.

Novembra 2021 je imela prvo ponovitev, zato je bila načrtovana avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Ponovitev PMBL je manj pogosta kot pri difuznem velikoceličnem limfomu B (DVCBL) in povezana s slabo prognozo. Avtologna PKMC je pri bolnikih, ki so je zmožni, standardni 2. red zdravljenja, kot 1. red pa ni indicirana niti v primeru negativnih prognostičnih dejavnikov. Ker je imela bolnica januarja 2022 po 3 cikli R-DHAP progres, avtologna PKMC ni bila izvedena.

Kot terapija 3. reda je bila načrtovana terapija s celicami CAR-T. CAR-T pomeni velik korak naprej v zdravljenju limfomov nasploh, saj omogoča ozdravitev bolnikov po več predhodnih redih zdravljenja. V študiji TRANSCEND-001 je bilo vključenih 269 bolnikov z velikoceličnimi B limfomi, od katerih jih je 97 % imelo vsaj 2 liniji predhodnega zdravljenja. Vsaj delni odziv s CAR-T terapijo "Lisocel" je bil dosežen v 73 %, popoln odziv pa v 53 %. Najpogostejša neželena učinka gradusa 3 ali več sta bila nevtropenija in trombocitopenija. Od 14 bolnikov s PMBL v študiji jih je 7 doseglo kompletno remisijo. V podobni študiji sta od 5 bolnikov s PMBL 2 dosegla kompletno remisijo s trajanjem odziva več kot 3 in 6 let (2,3). Bolnica je do CAR-T premostitveno prejela 1 cikel brentuksimab-vedotina in 2 cikla R-IGEV. CAR-T terapijo "Tisacel" je prejela marca 2022.

Maja 2022 je nato prišlo do progressa, zato je bila načrtovana alogenična PKMC. V retrospektivni študiji je Le Calvez s kolegi analiziral 33 bolnikov s PMBL po alogenični PKMC, ki so imeli pred PKMC mediano 3 linije

zdravljenja. 2-letno preživetje je bilo 48 %, po 4 letih pa je bila živa tretjina pacientov (4). Pri bolnici je še pred izvedbo PKMC po 2 ciklih terapije 4. reda CBVPP junija 2022 prišlo do progressa. Uvedena je bila terapija polatuzumab-bendamustin-venetoklaks, s čimer je bil septembra 2022 po 3 ciklih dosežen popoln odziv, zato je bila novembra 2022 izvedena nesorodna alogenična PKMC.

Februarja 2023 je prišlo do nove ponovitve. Kot zdravljenje so bila znižana imunosupresivna zdravila in uveden 6. red v kombinaciji brentuksimab-vedotin in nivolumab. Učinkovitost tega režima je dokazala študija Checkmate-436, ki je vključevala 30 pacientov s PMBL po avtologni PKMC ali vsaj 2 redoma sistemskega zdravljenja. Vključeni so terapijo prejeli 3 tedne do progressa bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Študija je pokazala učinkovitost tega zdravljenja, saj je 73 % vključenih doseglo vsaj delni odziv, 43 % popolno remisijo, 2-letno preživetje pa je bilo 75-%.

Po 5. ciklu terapije brentuksimab-vedotin je prišlo do več avtoimunskih zapletov. Pojavili so se tiroiditis, imunska trombocitopenija, avtoimska hemolitična anemija in hemofagocitni sindrom. Uveden je bil deksametazon po protokolu za hemofagocitni sindrom in tocilizumab, po čemer je prišlo do izboljšanja stanja. V študiji Checkmate-436 je imelo 53 % bolnikov z zdravljenjem povezane neželene učinke gradusa 3 ali 4, od katerih je bila najpogostejša nevtropenija, pogosta pa je bila tudi trombocitopenija.

Na zadnjem PET-CT novembra 2023 ima bolnica popolno remisijo, ob zadnji kontroli januarja 2024 pa je prisotna nevtropenija in trombocitopenija.

Literatura

1. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology*. 2016 Sep 1;27:v91–102.
2. Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, Goff SL, Vanasse DA, McIntyre L, et al. Long-Term Follow-Up of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3805–15.
3. Fakhri B, Ai W. Current and emerging treatment options in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2021 Oct 8;12:20406207211048959.
4. Le Calvez B, Tessoulin B, Renaud L, Botella-Garcia C, Srour M, Le Gouill S, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with primary mediastinal B cell lymphoma: a SFGM-TC and LYSA study. *Acta Oncol*. 2022 Nov;61(11):1332–8.

UČINKOVITO OBVLADOVANJE TUMORJA JE KLJUČNO ZAČNITE Z ZDRAVILOM XTANDI



XTANDI je prvo in edino peroralno zdravilo z dokazano učinkovitostjo v prvem redu zdravljenja, ki je indicirano za zdravljenje rHORP, nrKORP z velikim tveganjem in rKORP brez simptomov ali z blagimi simptomi.^{1,2}

rHORP = razsejani hormonsko občutljiv rak prostate; nrKORP = nerazsejani proti kastraciji odporen rak prostate; rKORP = razsejani proti kastraciji odporen rak prostate

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Lokalni kontaktni naslov za prijavo neželenih učinkov: farmakovigilanca.sl@astellas.com. Za vse dodatne informacije o zdravilih podjetja Astellas se obrnite na: medinfo.AB@astellas.com

Datum priprave: februar 2024, XTD_2022_0166_AB

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila XTANDI (enzalutamid).

2. Mottet N et al. European Association of Urology 2021.

 **Xtandi**TM
enzalutamid



Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana

[illegible][illegible]

* spontana poročila po prihodu zdravila na trg

* Ozrednoteno z orko standardno poročevalca MedDRA (SMQ) »konvulzije«, vključno s konvulzijami, konvulzijami grand mal, kompleksnimi parcialnimi napadi, parcialnimi napadi in epileptičnim statusom. To vključuje redke primere konvulzij z zapleti, ki so

† Ovrednoteno s SWQG »miokardni infarkt« in »druga ishemična srčna bolezen«, vključno z naslednjimi prednostnimi izrazi, zabeleženimi pri vsaj dveh bolnikih v randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah 3. faze: angina pektoris, bolezen koronarnih arterij, miokardni infarkt, akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, nestabilna angina pektoris, ishemijski miokardni in arteriosklerozni koronarni arterij.

1. Vključuje vse prednostne izraze z besedo »zlom« v kosteh.

[illegible]



**ZDRAVILO ENHERTU JE ODOBRENO
IN RAZVRŠČENO ZA ZDRAVLJENJE
ODRASLIH BOLNIKOV Z NAPREDOVALIM
HER2-POZITIVNIM ADENOKARCINOMOM
ŽELODCA ALI GASTROEZOFAGEALNEGA
PREHODA, KI SO PRED TEM ŽE PREJELI
SHEMO NA PODLAGI TRASTUZUMABA.^{1,2}**



DOVOLI SI VERJETI

Lynparza®
olaparib 
tablete 100 mg
tablete 150 mg

**Prvi in edini zaviralec PARP odobren za
4 različne lokalizacije tumorjev¹⁻⁵**



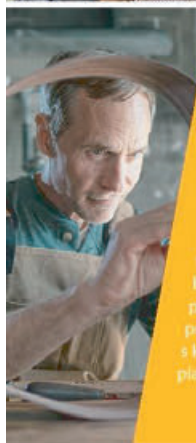
RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje napredovelega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).^{1,2,5}



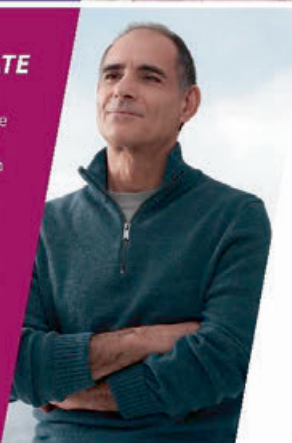
RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odobren za zdravljenje, pri bolnikih z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojke.^{1,4,5}



RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvega reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.^{1,2}



RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odobren za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.^{1,4}



NDRP

TESTIRAJTE NA RET.
ZDRAVITE Z ZDRAVILOM
RETSEVMO.

KJER SE SREČATA NATANČNOST IN MOČ

Deluje na **RET**
alterirane rake.

RET = preizporejen med transfekcijo
(rearranged during transfection);
NDRP = neuroendokrine rak pljuč
(non-small cell lung cancer)



Retsevmo[®] ▼
selberkatinib

224

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE
Z VELIKIM TVEGANJEM ZA PONOVI TEV BOLEZNI
PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD¹

ONA POTREBUJE VSE

upanje
tega sveta

IN ŠE VEČ



DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE


Verzenios
abemaciclib

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti
zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Lilly

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA. Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA.** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicikla. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg lektoro (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije** Zgodnji rak dojke Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi biopsijskimi, pri katerih obstaja velika tveganja za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopauzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadoliberna LH-RH-1 (nižnjim hormone-releasing hormone). Napredovali ali metastatski rak dojke Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fuvestranom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopauzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LH-RH. **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicikla je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke** Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojave nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojave nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpušči odmerke zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame o predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciciklom prekinitve v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN. SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holestaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicikla znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicikla dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnejši zaviralci CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicikla dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicikla dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajajo močnejši zaviralci CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicikla nadležati ob natečajnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicikla znižati na 50 mg enkrat na dan ali prenehati dajati abemacicikla. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicikla povečati na odmerek, kakršni je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3–5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilaganje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicikla bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. Način uporabe Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tableto pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Pri bolnicah, ki so prejele abemacicikl, so poročili o nevropteniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevroptenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevroptenije sepe s smrtnim izidom je prišlo pri <1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicikla. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolijski ogroženi (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciciklom. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Diszka je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroi, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicikla. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, pomanjkanje laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, kot kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitis je morda potrebno prilaganje odmerka abemacicikla. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Abemacicikl se primarno presnavja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicikla in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicikla. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciciklom se je treba izogibati. Če je močan zaviralec CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicikla zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar ji je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (ključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicikla. Abemacicikl in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v laccih, in sicer katiónski o ganski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalec MAT1. In vivo lahko pride do medsebojnega ce ovanja abemacicikla in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemacicikl zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki** Najpogostejši neželeni učinki so diszka, okužbe, nevroptenije, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. Zelo pogosti okužbe, nevroptenija, levkopenija, anemija, trombotična, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, dispepsija, omotica, diszka, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaji, aritmija, utrujenost, povečana vrednost amin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze. Pogosti: povečano znojenje, venska tromboza, ILD/pnevmonitis, dispneja, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost. Občasni: febrilna nevroptenija. **Rok uporabnosti** 3 leta. **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland BV, Papendrechtweg 83, 3528BJ Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018 Datum zadnjega podaljšanja: 23. junij 2023 Datum zadnje revizije besedila: 9.11.2023. **Režim izdaje:** R4/Spe: - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Pomenbno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si prebršite združeno Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0268, 5.2.2024, Samo za strokovno javnost.

ZDRAVILNO BAVENCIO JE INDICIRANO!

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC),
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalnim ali metastatskim urolojskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala,
- v kombinaciji z aksamitinom za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalnim karcinomom ledvičnih celic (KLC).

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli neželeni učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Literatura 1: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio, december 2022



SA-AVE-00010, 11/2023

Skrupen povzetek glavnih značilnosti zdravila Bavencio 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerikoli dognemnem neželeni učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Sestava: 1 ml koncentrata vsebuje 20 mg avelumaba. Avelumab je humano monoklonsko protitelesko IgG1, usmerjeno proti imunomodulatornemu proteoliznemu ligandu PD-L1 celicne površine, ki je pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim karcinomom Merklvih celic (KMC). Zdravilo Bavencio je indicirano kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje v prvi liniji za odrasle bolnike z lokalno napredovalnim ali metastatskim urolojskim karcinomom (UK), ki jim po kemoterapiji na osnovi platine bolezen ni napredovala. Zdravilo Bavencio je v kombinaciji z aksamitinom indicirano kot zdravilo prve izbire za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalnim karcinomom ledvičnih celic (KLC). **Odmernjevanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Bavencio v monoterapiji je 800 mg, ki se daje intravensko, v obliki 60 minutnega infundiranja, na vsaka 2 tedna. Dajanje zdravila Bavencio naj se nadaljuje v skladu s priporočnim načrtom do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolnike je treba pred prvimi 4 infuzijami zdravila Bavencio premedicirati z antihistaminikom in paracetamolom. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolnike je treba spremljati zaradi pojava znakov in simptomov neželenih učinkov, povezanih z infundiranjem, vključno s piskolico, mrzlico, pordečenjem, hipotenzijo, dispnojo, bolečinami v prsih, bolečinami v trebuhu in utrujenostjo. Pri neželenih učinkih 3. ali 4. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti in avelumab trajno ukiniti. Pri neželenih učinkih 1. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba hitrost infundiranja zmanjšati za 50 % hitrosti prvotnega infundiranja. Pri bolnikih z neželenimi učinki 2. stopnje, povezanih z infundiranjem, je treba z infundiranjem začasnó prekiniti, dokler se neželeni učinki ne vrnejo na 1. stopnjo ali izboljšajo, nato pa z infundiranjem nadaljevati s 50 % počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri ponovnem pojavu neželenih učinkov 1. ali 2.

stopnje, povezanih z infundiranjem, lahko bolnik avelumab prejema še naprej, ob natančnem spremljanju, po ustrezni spremembi hitrosti infundiranja in premedicaciji s paracetamolom in antihistaminikom. Pri sumu na imunsko pogojene neželeni učinke je treba z ustrezno oceno potrditi njihovo etiologijo ali izključiti druge vzroke. Na podlagi resnosti neželenega učinka je treba uporabiti avelumab odložit in bolniku dati kortikosteroide. **Interakcije:** Studij medsebojnega delovanja z avelumabom niso izvedli. Avelumab se primarno presnavlja po kataboličnih poteh, zato se ne pričakuje, da bi prišlo do farmakokinetičnega medsebojnega delovanja avelumaba z drugimi zdravili. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki avelumaba so bili utrujenost (30,0 %), navzea (23,6 %), driska (18,5 %), zaprtost (18,1 %), zmanjšan apetit (17,6 %), reakcije, povezane z infundiranjem (15,9 %), bruhanje (15,6 %) in zmanjšanje telesne mase (14,5 %). Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3. so bili anemija (5,6 %), hipertenzija (3,9 %), hiponatremija (3,6 %), dispneja (3,5 %) in bolečine v trebuhu (2,6 %). Resni neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in učinki, povezani z infundiranjem. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Pakiranje:** Velikost pakiranja je 1 steklena viala z 10 ml koncentrata v skati. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Imetnik dovoljenja za promet: Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska.

Datum zadnje revizije besedila: februar 2022

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.zavp.si ali na drugo: safety.easterneurope@merckgroup.com.

Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, e-pošta: info@merck.si



PRVI IN EDINI V EU ODOBREN ZAVIRALEC PD-(L)1 ZA ZDRAVLJENJE RAKA V OBLIKI PODKOŽNE INJEKCIJE^{1,2}

Možnost hitrejšega odmerjanja atezolizumaba za vas in vaše bolnike²

Zdravilo TECENTRIQ SC je zdaj v EU odobreno
v vseh indikacijah za intravensko zdravlilo
TECENTRIQ, med drugim za nekatere vrste pljučnega
raka, raka jeter, mehurja in dojke²

TECENTRIQ® SC
subkutani atezolizumab

Zdravilo TECENTRIQ SC nudi prednosti za bolnike, zdravstvene delavce/negovalce in celoten zdravstveni sistem²⁻⁶

Bolniki

Bolnikom omogoča, da prejmejo
zdravljenje v približno 7 minutah,
za večino injekcij se porabi
od **4 do 8 minut**, medtem ko
intravensko dajanje zdravila
TECENTRIQ traja od 30 do 60 minut^{2,3}

Zdravstveni delavci

Večina zdravstvenih delavcev
(75–90 %) je menila, da lahko
zdravilo TECENTRIQ SC osebju
prihrani čas, da je **priročno**, bili so
zadovoljni z zdravljenjem, odmerjanje
se jim je zdelo **preprosto**³

Zdravstveni sistem

Pri uporabi subkutanih
farmacevtskih oblik so se pokazali
pomembni stroškovni in časovni
prihranki,⁵ bolnikom pa nudijo
možnosti zdravljenja **zunaj**
bolnišnice⁵

Indikacija še ni krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Reference: 1. Roche (2024). NASLOV: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2024-01-16> (datum dostopa: januar 2024)
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq: https://www.ema.europa.eu/si/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf
3. Burotto M et al. Presented at ESMO 2023, Madrid, Spain, 20–24 October 2023 (Poster 1447)
4. Burotto M et al. Ann Oncol 2023;34(8):693–702
5. McCloskey C et al. Pharmaceutics Open. 2022;23:1–34
6. Bittner B et al. 2018;32(5):425–440



KISQALI - EDINI ZAVIRALEC CDK4/6, KI

**SIGNIFIKANTNO PODALJŠA
ŽIVLJENJE (OS > 5 LET)***

v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze
ali fulvestrant) **in redih zdravljenja**.^{1,4}

in

**IZBOLJŠA ALI OHRANJA
KAKOVOST ŽIVLJENJA**⁶⁻⁸

RAZVRŠČENO ✓ Za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega **HR+ HER2-** raka dojk v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom, kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje.

UPORABITE PREIZKUŠENO OROŽJE

in dosežite **podaljšano preživetje** pri bolnikih z BRAF+ melanomom stadija IV

ali **možnost ozdravitve** pri bolnikih z BRAF+ melanomom stadija III s kombinacijo zdravil **TAFINLAR + MEKINIST**.^{3,4**}

SKRITI
SOVRAG



PRIPOJNICE
5-LETNIMI PODATKI
končnih študij Loxo 14 za bolnike z lokalno napredovalim
in napredujočim melanomom s mutacijo BRAF.

235



abbvie

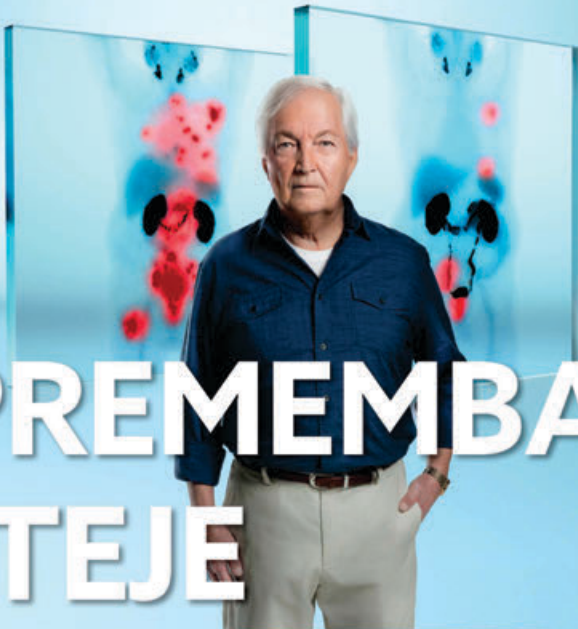
The logo for Abbvie, a pharmaceutical company, is displayed. It consists of the word "abbvie" in a white, lowercase, sans-serif font, centered within a dark blue rectangular background.



PLUVICTO®

lutecijev (^{177}Lu) vipivotid tetraksetan

Na voljo
slovenskim
bolnikom
od aprila
2024.



SPREMEMBA, KI ŠTEJE

PRVO in EDINO tarčno radioligandno zdravljenje, usmerjeno proti PSMA, ki značilno podaljša preživetje in ob tem ohrani kakovost življenja dlje v primerjavi s standardno terapijo pri bolnikih s PSMA-pozivnim mKORP.¹⁻⁵

Literatura:

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje. 2. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. 3. Sartor O et al. N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-1103. Supplementary appendix. 4. Fizazi K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. Abstract. 5. Fizazi K et al. Annals of Oncology 2021; 32(Suppl 5): S626-S677. Abstract.

PSMA – za prostate specifičen membranski antigen. **mKORP** – metastatski na kastracijo odporen rak prostate.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA PLUVICTO®

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Pluvicto 1000 MBq/ml raztopina za injiciranje/infundiranje. **Sestava:** En ml raztopine vsebuje 1000 MBq lutecijevega (¹⁷⁷Lu) vipivotrid tetraksetana ob datumu in uri umiranja. Skupna količina radioaktivnosti na vialo z enim odmerkom je 7400 MBq ± 10 % ob datumu in uri aplikiranja. Lutecij 177 razpade na stabilni hafnij 177 s fizikalnim razpolovnim časom 6,647 dneva z izdajanjem beta minus sevanja z največjo energijo 0,498 MeV (79 %) in sevanjem fotonov (γ) z energijo 0,208 MeV (11 %) in 0,113 MeV (6,4 %). **Indikacija:** Zdravilo Pluvicto je v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT) skupaj z antiandrogeni (zaviralci androgenih receptorjev) ali brez njih indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, PSMA pozitivnim (s prisotnim za prostaticimi specifičnim membranskim antigenom), metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), in sicer za bolnike, ki so še prejeli antiandrogeno in kemoterapijo s taksanom. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Pluvicto smejo aplicirati samo osebe, pooblašene za ravnanje z radiofarmaki v za to namenjenih kliničnih prostorih. Bolnike, ki so primerni za zdravljenje, je treba identificirati s pomočjo silikona za odkrivanje prisotnosti PSMA. Priporočeni režim zdravljenja z zdravilom Pluvicto je 7400 MBq i.v. 1x na 6 tednov (±1 teden) do skupno 6 odmerkov, razen v primeru napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Bolniki, pri katerih ni bila opravljena kirurška kastracija, morajo v času zdravljenja nadaljevati z medicamentno kastracijo z GnRH. Zdravilo Pluvicto je že pripravljena raztopina za injiciranje/infundiranje in je namenjeno samo za enkratno uporabo. Aplikirati jo je mogoče intravensko kot injekcijo z uporabo injekcijske brizge za enkratno uporabo z nameščeno zaščito za brizgo (skupaj z injekcijsko erpalko ali brez nje), kot infuzijo z gravitacijsko metodo (skupaj z infuzijsko erpalko ali brez nje) ali kot infuzijo iz viala (skupaj s peristaltično infuzijsko erpalko). Za navodila glede načina priprave in metod intravenskega apliciranja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pred začetkom zdravljenja in med njim je treba izvajati hematološke preiskave (hemoglobin, število levkocitov, absolutno število nevtrofilcev, število trombocitov), preiskave ledvične funkcije (kreatinin v serumu in izračunan očistek kreatinina [CLcr]) ter preiskave jetrne funkcije (alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, alkalna fosfataza, albumin v serumu, celokupni bilirubin v krvi). **Prilagojen odmerki:** Za obvladovanje hudih ali nevzdržnih neželenih učinkov je v nekaterih primerih trebačasno prekiniti odmerjanje (podaljšati odmerni interval za 4 tedne, s 6 tednov na 10 tednov), znižati odmerek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Pluvicto. Če odlog zdravljenja zaradi neželenega učinka traja več kot 4 tedne, je treba zdravljenje ukiniti. Odmerek zdravila Pluvicto je mogoče enkratno znižati za 20 %, znižanega odmerka pa se ne sme ponovno zvišati. Če pri bolniku pride do nadaljnjih neželenih učinkov, zaradi katerih bi bilo treba odmerjanje še znižati, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede sprememb odmerjanja v primeru neželenih učinkov, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Posebne skupine bolnikov:** Za bolnike, ki so stari 65 let ali več, za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic z izhodiščnim očistkom kreatinina (CLcr) ≥50 ml/min po Cockcroft-Gaultovi formuli in za bolnike z okvaro jeter, ni priporočeno posebno prilagajanje odmerkov. Za bolnike z zmerno do hudo okvaro ledvic z izhodiščnim CLcr <50 ml/min ali končne ledvične odpovedi zdravljenje z zdravilom Pluvicto ni priporočeno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter uporabe zdravila Pluvicto niso proučevali. Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja raka prostate z izražanjem PSMA. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Tveganje zaradi izpostavljenosti sevanju:** Izpostavljenost zdravilu Pluvicto prispeva k skupni dolgoročni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju, kar je povezano s povečanim tveganjem za razvoj raka. Pri bolnikih, medicinskem osebju in osebah v istem gospodinjstvu je treba poskrbeti za kar najmanjše izpostavljanje sevanju v času zdravljenja in po njem v skladu z dobro prakso varstva pred sevanjem v ustanovi, predpisanimi postopki za obravnavo bolnikov in navodili, ki jih mora bolnik upoštevati za nadaljnjo zaščito pred sevanjem doma. **Priprava bolnika:** Bolnike je treba spodbujati k povečanju peroralnega vnosa tekočin in jim naročiti, naj karseda pogosto urinirajo, da zmanjšajo izpostavljenost sečnega mehurja sevanju, zlasti po izpostavljenosti visoki radioaktivnosti, na primer pri zdravljenju z radionuklidom. **Po zadržanem postopku:** Zdravnik specialista nuklearne medicine ali drug zdravstveni delavec mora bolniku pred odpustom razložiti potrebna pravila za zaščito pred sevanjem, ki jih mora ta upoštevati, da zmanjša izpostavljenost drugih oseb sevanju. Poleg nacionalnih, lokalnih in institucionalnih predpisanih postopkov in predpisov velja vsakokrat po prejemu zdravila Pluvicto upoštevati še naslednja splošna priporočila za bolnike: omejitev tesnih stikov (na razdalji manj kot 1 meter) z drugimi ljudmi, in sicer za 2 dni z vsemi ljudmi v istem gospodinjstvu in za 7 dni z otroki in nosečnicami, odpoved spolnim aktivnostim za 7 dni, spanje v ločeni spalnici, in sicer naj bolnik 3 dni spi v drugi spalnici kot vsi drugi člani gospodinjstva, 7 dni v drugi spalnici kot otroci in 15 dni v drugi spalnici kot nosečnice. **Plodnost:** Sevanje lutecijevega (¹⁷⁷Lu) vipivotrid tetraksetana lahko deluje toksično na moške spolne člene in spermatogenezo. Če želi bolnik po zdravljenju imeti otroke, je priporočljivo genetsko svetovanje. Z bolniki se je mogoče pred zdravljenjem pogovoriti o možnosti krioprezervacije sperme. **Kontracepcija pri moških:** Za bolnike moškega spola velja priporočilo, naj ne zaplodijo otroka in naj pri spolnih odnosih uporabljajo kondom v času zdravljenja z zdravilom Pluvicto in še 14 tednov po prejemu zadnjega odmerka. **Nosečnost:** Zdravilo Pluvicto ni namenjeno za uporabo pri ženskah. Vsi radiofarmaki, vključno z zdravilom Pluvicto, lahko škodujejo plodu, če jih prejema nosečnica. **Vsebnost natrija:** To zdravilo vsebuje do 3,9 mmol (86,75 mg) natrija na vialo, kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Klinični študiji medsebojnega delovanja niso izvajali. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo Pluvicto ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): anemija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija, suha usta, navzea, obstopacija, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu, okužba sečil, utrujenost, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/100): pancitopenija, omotičnost, glavobol, disgezija, suho oko, vrtoglavica, akutna okvara ledvic, periferni edemi, zvišana telesna temperatura.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko.

Dodatne informacije in literatura: Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana.

Način/režim izdajanja zdravila: H.

Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila: junij 2023.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.



9 789617 092585