

Terapeutski modaliteti kod uznapredovalog cervikalnog i endometrijalnog karcinoma

Referenca: Haider Mahdi, MD, MPH Therapeutic Landscapes in Advanced Cervical and Endometrial Cancers; https://www.medscape.org/viewarticle/928213_2

Prevod: Prof. Dr Aljoša Mandić, dr Tamara Maksimović, dr Dunja Kokanov-IOV

Izazovi u edukaciji

Cilj ove aktivnosti je da se poboljša razumevanje trenutnih standarda i novih strategija za lečenje uznapredovalog karcinoma grlića materice i endometrijuma. Pre nego što započnete ovu aktivnost, molimo Vas da procenite svoje kliničko znanje popunjavanjem ove kratke ankete. Ponovno odgovaranje na ova pitanja nakon aktivnosti omogućiće Vam da vidite šta ste naučili i uporedite svoje odgovore sa odgovorima Vaših kolega.

Uvod

Važan napredak se odnosi na vođenje pacijentkinja sa karcinomom grlića materice i endometrijuma.^[1] Za karcinom grlića materice, skrining programi prošireni testiranjem na humani papiloma virus (HPV) omogućavaju ranu dijagnozu i smanjili su učestalost karcinoma grlića materice i sa njim povezan mortalitet tokom poslednje dve decenije.^[2] Nažalost, ne podležu svi pacijenti skriningu kao što je preporučeno. U novije vreme, naše razumevanje perzistentne HPV infekcije kao pokretača u tumorigenezi karcinoma grlića materice otvorilo je put razvoju HPV vakcina. Vakcinacija protiv HPV-a nastavlja da se povećava i pruža mogućnost da se u velikoj meri smanji učestalost karcinoma grlića materice i njegov napredak. Uprkos velikom napretku, samo u 2020. godini u Sjedinjenim državama očekuje se približno 13.800 novih slučajeva karcinoma grlića materice, sa blizu 4300 povezanih smrtnih slučajeva. Karcinom grlića materice ostaje drugi vodeći uzrok smrti od raka kod žena dobi između 20 i 39 godina, što dovodi do 10 povremenih smrtnih slučajeva nedeljno u ovoj starosnoj grupi.^[3] Preko polovine pacijenata sa karcinomom grlića materice ima lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest pri uspostavljanju dijagnoze.^[4] Iako ukupno petogodišnje preživljavanje (OS) iznosi 91,8% kod pacijenata sa lokalizovanom bolešću, ono se drastično smanjuje na 56,3% kada su zahvaćeni regionalni limfni čvorovi i na 16,9% kod metastatskih bolesti.

U 2020. godini kod preko 65.000 žena biće dijagnostikovani karcinom materice, koji se sastoji prvenstveno od karcinoma endometrijuma, što će dovesti do preko 12.500 smrtnih slučajeva.^[3] Endometrijalni karcinomi prvenstveno pogađaju starije žene, a približno jedna trećina karcinoma endometrijuma se već proširila na regionalne limfne čvorove ili udaljena metastatska mesta u vreme uspostavljanja dijagnoze.^[5] Petogodišnje stope preživljavanja, kod lokalno uznapredovalih i metastatskih bolesti su 69,0%, odnosno 16,8%, u poređenju sa 95% samo za pacijente sa lokalizovanom bolešću. Za razliku od karcinoma grlića materice, ne preporučuje se skrining endometrijuma kod asimptomatskih žena.^[6]

Najčešći simptom u prezentaciji oboljenja je postmenopausalno krvarenje. Žene treba da se edukuju o ovom obeležju bolesti kako bi podstakle ranu dijagnozu i intervenciju.

Postoji očigledno nezadovoljstvo u vezi sa lečenjem pacijenata sa uznapredovalim karcinomom grlića materice i endometrijumom. Pacijenti sa uznapredovalom ili metastatskom bolešću imaju lošu prognozu i ograničene mogućnosti lečenja.^[4,5,7] Uprkos trenutno odobrenim režimima, recidiv bolesti je uobičajen. Ovo naglašava hitnu potrebu za efikasnijim pristupima u lečenju. Poboljšano razumevanje molekularne biologije karcinoma grlića materice i endometrija i uloga imunog sistema u tumorogenezi, pokrenuli su kliničko istraživanje novih ciljanih sredstava i imunoterapija. Ovi agensi pokazuju obećavajuću efikasnost i proširuju modalitete lečenja za pacijente sa karcinomom grlića materice i endometrijumom.

Ključni razvoj u lečenju pacijenata sa uznapredovalim karcinomom grlića materice

Trenutni standardi u lečenju

Istorijski gledano, lečenje naprednog metastatskog ili rekurentnog karcinoma grlića materice se svodilo na hemioterapiju zasnovanu na platini, mada je srednje preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) ostalo manje od 6 meseci.^[7,8] Pojava angiogeneze kao terapijske mete za karcinom grlića materice dovela je do istraživanja antiangiogenih sredstava, uključujući monoklonsko antitelo, bevacizumab, ciljano na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF). Ključno ispitivanje faze 3 GOG-240 direktno je uporedilo cisplatin/paklitaksel ili topotekan/paklitaksel sa ili bez bevacizumaba za lečenje metastatskog, prezistentnog ili rekurentnog karcinoma grlića materice i pokazalo je 2,3-mesečno poboljšanje medijane PFS (8,2 napram 5,9 meseci, HR 0,67) i 3,7-mesečno poboljšanje OS (17,0 napram 13,3 meseci, HR 0,71; jednostrani P=0,004).^[9]

Ovi podaci doveli su do odobrenja od strane FDA-a bevacizumaba 2014. godine uz trenutne smernice Nacionalne sveobuhvatne mreže za karcinom® (NCCN), navodeći bevacizumab bilo sa karboplatinom/paklitakselom ili cisplatinom/paklitakselom kao poželjnim režimom za pacijente sa početnom metastatskom bolešću ili u vreme recidiva.^[8] Iako ovaj ciljani pristup ima prihvatljiv sigurnosni profil, dodavanje bevacizumaba hemioterapiji povećava incidencu hipertenzije, tromboembolijskih događaja i gastrointestinalnih fistula kod ovih pacijenata. Nedavno završena analiza OS pokazala je trajnu korist OS u trajanju od 3,5 meseci za dodavanje bevacizumaba hemioterapiji u odnosu na samu hemioterapiju (HR 0,77; P=0.007).^[10]

Smernice Nacionalne sveobuhvatne mreže za karcinom® (NCCN) takođe uključuju bevacizumab u kombinaciji sa topotekanom/paklitakselom kao terapijsku opciju za pacijente sa uznapredovalim karcinomom grlića materice, kao i dublete hemioterapije bez bevacizumaba.^[8] Odluke o lečenju treba da se zasnju na pažljivoj proceni karakteristika pacijenta (npr. starost, komorbiditeti, prethodne terapije i rizik od perforacije creva ili fistule). Dodatne antiangiogene terapije su istražene kod pacijenata sa karcinomom grlića materice, uključujući pazopanib, sunitinib i cediranib.^[7] Ovi agensi su pokazali samo umerenu aktivnost i uglavnom povećavaju rizik od neželjenih događaja (AE).

Inhibitori imunološke kontrolne tačke

Protekla decenija je dokaz značajnog pomaka u lečenju pacijenata sa karcinomom, fokusirajući se na strategije za povećanje i stimulisanje imunog sistema u borbi protiv razvoja i napredovanja tumora.^[11] Tumori izbegavaju imunološki nadzor protiv karcinoma oštećenjem i prepoznavanjem tumorskih neoantigena ili stvaranjem imunosupresivnog mikrookruženja tumora. Glavni doprinos imunosupresiji je regulacija ko-inhibitornih signala kroz imunološke kontrolne tačke liganda i receptora. Prekomerna ekspresija proteina imunološke kontrolne tačke kao što je programirana ćelijska smrt-1 (PD-1) i njegov ligand (PD-L1), kao i citotoksični T-limfocitni antigen-4 (CTLA-4), nalaze se u raznim malignim bolestima i rezultiraju supresijom imunološkog odgovora protiv tumora. Jedan od najuspešnijih pristupa imunoterapiji je razvoj imunoloških checkpoint inhibitora, koji u suštini otpuštaju kočnicu imunološkog sistema. Checkpoint inhibitori, poboljšali su ishode kod pacijenata sa različitim vrstama tumora, uključujući melanom, karcinome pluća koji nisu sitnoćelijski i karcinom bubrežnih ćelija. Iako svi pacijenti ne reaguju na imunoterapiju, oni koji reaguju mogu doživeti trajnu korist, pojačavajući važnost odabira pacijenata.

Uspeh checkpoint inhibitora u više tumora dovelo je do istraživanja ginekoloških malignih oboljenja, uključujući karcinom grlića materice. Etiologiju karcinoma grlića materice u velikoj meri čine hronična virusna infekcija HPV-om i oštećen imuni odgovor, pružajući obrazloženje za upotrebu imunoterapijskih pristupa.^[7] Povišena regulacije PD-1 i PD-L1 relativno je česta kod karcinoma grlića materice (posebno karcinoma skvamoznih ćelija, najčešći podtip), prigušujući imuni odgovor i podstičući napredovanje tumora. Tekuće studije procenjuju monoklonska antitela koja inhibiraju imunološke kontrolne punktove kod pacijenata sa karcinomom grlića materice. Nekoliko checkpoint inhibitora sada je pokazalo obećavajuću efikasnost kod onih sa uznapredovalom bolešću (tabela 1).^[12-15]

Tabela 1. Odabrani inhibitori imunološke kontrolne tačke kod uznapredovalog karcinoma grlića materice

KEYNOTE-028 [12] KEYNOTE-158 [13] CheckMate 358 – Nivo Monotherapy [14] CheckMate 358 -Nivo + Ipi [15]							
Regimen	Pembro 10 mg/kg every 2 wks	Pembro 200 mg every 3 wks	Nivo 240 mg every 2 wks	Nivo 3 mg/kg every 2 wks + ipi 1 mg/kg		Nivo 1 mg/kg + ipi 3 mg/kg every 3 wks × 4 à nivo 240 mg every 2 wks	
Patient population	Advanced disease, PD-L1-positive	Advanced disease, PST	Advanced disease, PST	Advanced disease, no PST	Advanced disease, PST	Advanced disease, no PST	Advanced disease, PST
N	24	98	19	19	26	24	22
ORR, %	17	12,22	26,3	31,6	23,1	45,8	36,4
ORR in PD-L1-positive, %	17	14,6	NR	30,8	40,0	36,4	16,7
ORR in PD-L1-negative, %	-	0	NR	33,3	9,1	0	57,1
Median DOR, mo	5,4	Not reached	Not reached	Not reached	14,6	Not reached	9,5
12-month PFS, %	4	NR	26,3	52,6	17,9	43,5	38,1
12-month OS, %	40,0	41,4	77,5	83,5	37,5	78,0	84,7

DOR = duration of response; ipi = ipilimumab; nivo = nivolumab; NR = not reported; ORR = objective response rate; pembro = pembrolizumab, PST = prior systemic therapy.

Note: KEYNOTE-028 only enrolled patients with PD-L1-positive disease.

Pembrozilumab. Ispitivanje KEYNOTE-28 faze 1b istraživalo je bezbednost i efikasnost antitela na pembrolizumab koji blokiraju PD-1 kod pacijenata sa nizom naprednih solidnih tumora, uključujući kohortnu studiju od 24 pacijenta sa uznapredovalim PD-L1 pozitivnim karcinomom grlića materice.^[12] Preko 60% pacijenata primilo je ≥ 2 prethodne linije terapije (uključujući prethodni bevacizumab u 42%) i lečeno je pembrolizumabom od 10mg/kg svake 2 nedelje tokom 2 godine. Ukupno 17% pacijenata postiglo je delimični odgovor (PR), sa srednjim trajanjem odgovora (DOR) od 5,4 meseca. Najčešći AE bili su osip i pireksija, a nije zabeležen nijedan AE 4 stepena.

Faza 2 KEYNOTE-158 ispitivanja je ispitivala pembrolizumab kod više vrsta karcinoma, uključujući 98 pacijenata sa prethodno lečenim uznapredovanim karcinomom grlića materice.^[13] U okviru ove kohortne studije pacijenata, 84% je imalo PD-L1 pozitivne tumore, a 79% je primilo

najmanje 1 prethodnu liniju hemioterapije zbog rekurentne ili metastatske bolesti. Pacijenti su primali 200mg pembrolizumaba svake 3 nedelje. Posle medijane praćenja od 10,2 meseci, stopa objektivnog odgovora (ORR) bila je 12,2%, uključujući 3 potpuna odgovora (CR), a medijana DOR nije postignuta. Svi odgovori su se dogodili kod pacijenata sa PD-L1 pozitivnim tumorima, što je rezultiralo ORR-om od 14,6% u ovoj podgrupi. Iako je broj pacijenata sa PD-L1 negativnim tumorima bio mali, u ovoj podgrupi nisu primećeni odgovori. Pembrolizumab se dobro podnosio; najčešći AE su hipotireoidizam, smanjen apetit, umor i dijareja.

Na osnovu efikasnosti i sigurnosti pokazanih u ovom ispitivanju, FDA je 2018. godine pembrolizumab odobrila po ubrzanom postupku za rekurentni ili metastatski PD-L1 pozitivan karcinom grlića materice nakon prethodne hemioterapije.^[16] PD-L1 je važan biomarker za mnoge, ali ne i sve vrste tumora koje se leče checkpoint inhibitorom. Za karcinom grlića materice, pembrolizumab je odobren sa pratećim dijagnostičkim testom na osnovu imunohistohemije za određivanje ekspresije PD-L1. Pacijenti moraju imati kombinovani pozitivni skor (CPS) najmanje 1 da bi mogli da ispunjavaju uslove. CPS meri ekspresiju PD-L1 i na ćelijama tumora i na ćelijama imunog sistema u mikrookolini tumora.

Nivolumab. Checkpoint inhibitor ciljani PD-1 nivolumab takođe je pokazao efikasnost kod uznapredovalog karcinoma grlića materice kao monoterapija i u kombinaciji sa inhibitorom CTLA-4 ipilimumabom u ispitivanju CheckMate 358.^[14,15] Ovo ispitivanje faze ⅓ procenilo je nivolumab 240mg svake 2 nedelje kod tumora povezanih sa virusima i obuhvatilo je kohortnu studiju od 19 pacijenata sa rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice koji su primali nivolumab monoterapiju.^[14] ORR je iznosio 26,3%, stopa kontrole bolesti (DCR) 68,4%, a medijana DOR-a nije dostignuta (Tabela 1). Korist nije bila ograničena na PD-L1 pozitivne tumore, uz odgovor primećen kod pacijenata sa < 1% ekspresije tumora PD-L1. Najčešći AE povezani sa lečenjem uključuju dijareju, umor i pneumonitis.

CheckMate 358 je takođe procenio 2 različita režima kombinovanja nivolumaba i ipilimumaba.^[15] Prva grupa pacijenata primala je nivolumab od 3mg/kg svake 2 nedelje plus ipilimumab od 1mg/kg na 6 nedelja. Druga grupa je lečena nivolumabom od 1mg/kg i ipilimumabom od 3mg/kg svake 3 nedelje u trajanju od 4 doze, praćena nivolumabom od 240mg svake 2 nedelje do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. Oba leka su pokazala obećavajuću efikasnost kod pacijenata sa rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice, posebno u podgrupi pacijenata koji nisu prethodno primali sistemsku terapiju (DRR u rasponu od 31,6% do 45,8%) (Tabela 1). Pacijenti sa prethodnom sistemskom terapijom metastatske bolesti postigli su ORR od 23,1% do 36,4%. Otprilike dve trećine pacijenata imalo je PD-L1 pozitivne tumore i primećeni su odgovori bez obzira na status PD-L1. Pacijenti sa PD-L1 pozitivnim tumorima i bez prethodne terapije pokazali su ORR od 30,8% do 36,4%. Dvanaestomesečni PFC kretao se u rasponu od 43,5% do 52,6% za one bez prethodne sistemske terapije i do 17,9% do 8,1 za prethodno lečene pacijente. Incidencija AE povezanih sa lečenjem bila je 80,0% i 82,6% za

dve grupe lečenja. AE stepena $\frac{3}{4}$ prijavljeni su kod 28,9% i 37,0% pacijenata koji su primali 2 režima, retrospektivno.

Adoptivna terapija T-ćelijama

Adoptivna terapija T-ćelijama je imunoterapijski pristup u nastajanju koji uključuje infuziju alogenih ili autogenih T ćelija s ciljem izazivanja antitumorskog odgovora.^[7] T ćelije se izoluju leukoferezom, a zatim aktiviraju i proširuju in vitro. Pacijenti se podvrgavaju terapiji usporavanja limocita da bi smanjili preostale limfocite i aktivirali funkciju citokina, a zatim se prošireni limfociti ubrizgavaju zajedno sa interleukinom 2.^[17] Dok checkpoint inhibitori oslobađaju kočnice izazvane inhibitornim signalima na imuni odgovor, usvojena terapija T-ćelijama stvara nagli priliv limfocita infiltriranih u tumor (TIL) kako bi stimulisala trenutni antitumorski imunitet. Autologna TIL terapija LH-145 koristi usvojeni pristup T-ćelija i za proizvodnju je potrebno približno 22 dana. LH-145 je pokazao značajnu efikasnost kod pacijenata sa rekurentnim karcinomom grlića materice. Preferencijalno su odabrani TIL-ovi sa reaktivnošću na HPV onkoproteine da bi se povećala verovatnoća imunog odgovora. Pacijenti su takođe primali kondicionu terapiju za smanjenje limfocita pre infuzije. U 18 pacijenata sa rekurentnim karcinomom grlića materice, ORR je iznosio 28%, uključujući 2 CR. Najčešće AE $\frac{3}{4}$ stepena povezani sa LH-145 bili su hematološki (najverovatnije u vezi sa režimom kondicioniranja) i nisu zabeležene toksičnosti povezane sa infuzijom.

Tekuće ispitivanje faze 2 innovaTIL-04 dalje istražuje LN-145 kod pacijenata sa rekurentnim, metastatskim ili perzistentnim karcinomom grlića materice (Tabela 2).^[18] Početni podaci iz ove studije pokazali su ORR od 44,4%, uključujući stopu CR od 11,1% i impresivan DCR od 85,2%. Medijana DOR-a nije postignuta medijanom praćenja od 7,4 meseci. Najčešći AE stepena $\frac{3}{4}$ bili su prvenstveno hematološki, uključujući anemiju, trombocitopeniju, neutropeniju, leukopeniju i febrilnu neutropeniju. Na osnovu ovih podataka, FDA je 2019. godine načinila proboj terapije LN-145 za pacijente sa rekurentnim, metastatskim ili perzistentnim karcinomom grlića materice sa napredovanjem pre ili nakon prethodne terapije.^[7]

Ciljana terapija

Iako imunoterapijski pristupi čine velike korake u lečenju karcinoma grlića materice, antiangiogene terapije poput bevacizumaba uspostavile su važnu ulogu ciljanih sredstava i kod ovih malignih bolesti.^[7] Konjugati antitelo-lek (ADC) predstavljaju najnoviji pristup ciljanoj terapiji koji kombinuje monoklonsko antitelo sa snažnim citotoksičnim sredstvom preko cepivog linkera. Ovo poboljšava efikasnost i smanjuje ne-ciljanu toksičnost usmeravanjem citotoksične terapije posebno na tumorske ćelije. Kompleks SDC tisotumab vedotin dizajniran je da specifično cilja na tkivni faktor (TF), protein prekomerno izražen u karcinomu grlića materice koji stimuliše angiogenezu i progresiju tumora.^[19] U ispitivanju faze $\frac{1}{2}$ innovaTV 201, tisotumab vedotin 2mg/kg svake 3 nedelje proizveo je ORR od 24%, sa 4 pacijenta koji su doživeli potvrđeni PR najmanje 8 meseci (Tabela 2). Medijana PFS bila je 4,2 meseca, a šestomesečni PFS 29%.

Najčešći AE koji su se pojavili u lečenju bili su epistaksa, umor, mučnina, konjuktivitis, smanjen apetit, zatvor i periferna neuropatija. Neuropatija i AE povezani sa krvarenjem bili su realtivno česti, ali prvenstveno niskog stepena. U toku je studija faze ½ koja trenutno istražuje tusotumab vedotinn sam ili u kombinaciji sa bevacizumabom, pembrolizumabom ili karaboplatinom kod pacijenata sa početnim lečenjem ili prethodno lečenim rekurentnim ili metastatskim karcinomom grlića materice.^[20] Ova studija takođe procenjuje nedeljno doziranje tisotumab vedotina.

Tabela 2. Adoptivna terapija T-ćelijama i konjugati antitela u lečenju uznapredovalog cervikalnog karcinoma

	innovaTIL-04 [18]	innovaTV 201 [19]
Therapy	LN-145	Tisotumab vedotin
Patient population	Advanced disease, PST	Advanced disease, PST
N	27	55
ORR, %	44,4	24
CR, %	11,1	0
DCR, %	85,2	62
Median DOR, mo	Not reached	4,2
Median PFS, mo	NR	4,2

Buduće smernice za cervikalni karcinom

Kako se nova imunoterapijska sredstva i ciljane terapije nastavljaju pojavljivati kod pacijenata sa karcinomom grlića materice, postoji potreba za poboljšanjem biomarkera i prefinjenom selekcijom pacijenata. Iako je pemrolizumab jedini checkpoint inhibitor koji je trenutno odobren, čini se da je njegova korist ograničena na pacijente sa prekomernom ekspresijom PD-L1.^[13] Nasuprot tome, nivolumab, posebno u kombinaciji sa ipilimumabom, bio je efikasan bez obzira na status PD-L1 i mogao bi biti koristan za širu populaciju pacijenata.^[14,15] Dalje studje će biti potrebne kako bi se u potpunosti razjasnili biomarkeri i testovi, kao i koji pacijenti će najverovatnije imati koristi od ovih terapija. Buduće kliničke studije će ispitivati kombinaciju hemioterapije sa bevacizumabom i checkpoint inhibitorima u nastojanju da poboljšaju odgovor tumora i dugoročne ishode. Inhibicija imunološke kontrolne tačke je takođe trenutno u fazi ispitivanja u kombinaciji sa hemioterapijom u nastojanju da se poboljšaju ishodi pacijenata ranije tokom bolesti kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom grlića materice.^[21,22] Dalje, terapija T-ćelijama pokazuje obećavajuće rane rezultate. Biće zanimljivo videti da li će ovi rezultati biti vidljivi u proširenoj kohorntnoj studiji. Karcinom grlića materice je tumor vođen HPV-om i terapija T-ćelijama sa ćelijama reaktivnim na HPV može potencijalno imati obećavajuće rezultate.

S druge strane, uloga ciljane terapije se širi i postoji potreba za identifikovanjem dodatnih potencijalnih meta. TF predstavlja atraktivnu metu i sa nestrpljenjem se očekuju rezultati ispitivanja sa tisotumab vedotinom, kako u pogledu ishoda, tako i da li će pokazati sinergiju sa checkpoint inhibitorima.

Napredak u lečenju uznapredovalog endometrijalnog karcinoma

Trenutni standardi u lečenju

Brojne terapijske opcije dostupne su pacijentima sa rekurentnim ili metastatskim karcinomom endometrijuma, prvenstveno usmerenim na režime hemioterapije zasnovane na platini.^[23] Poželjni režim prema trenutnim smernicama NCCN® je karboplatin u kombinaciji sa paklitakselom. Pacijentima sa HER2-pozitivnim seroznim karcinomom materice treba razmotriti mogućnost dodavanja trastuzumaba u dvostruku hemioterapiju na bazi platine, dok oni sa endometroidnom histologijom niskog stepena mogu imati koristi od upotrebe hormonske terapije. Hormonska terapija koja se koristi kod pacijenata sa karcinomom endometrijuma uključuje tamoksifen sa medroksiprogesteron acetatom ili megestrol acetatom, inhibitore aromataze i fulvestrant. Poslednjih godina bili smo svedoci pojave novijih opcija za progresivne bolesti, uključujući bevacizumab, pembrolizumab, lenvatinib i everolimus/letrozol. Ove proširene opcije imaju potencija za poboljšanje ishoda pacijenata i pružanje individualnije nege pacijentima sa naprednim ili rekurentnim karcinomom endometrijuma.

Genomski podtipovi i biomarkeri

Poboljšano razumevanje biologije karcinoma endometrijuma istaklo je specifične podtipove bolesti koji su dobri potencijalni kandidati za ciljajnu terapiju i/ili imunoterapiju.^[24] Istraživačka mreža atlasa genoma karcinoma (TCGA) predložila je 4 genomske klasifikacija karcinoma endometrijuma: polimeraza ε (POLE) ultramutirana, hipermutirana nestabilnost mikrosatelita (MSI-H), nizak broj kopija i visok broj kopija.^[25]

- POLE ultramutirani karcinomi su relativno česti (5% do 10% karcinoma endometrijuma), vidoko imunogeni i obično imaju povoljnu prognozu.^[25]
- MSI-H tumori imaju visoku stopu genomskih mutacija povezanih sa izmenjenom ili neispravnom popravkom DNK, uključujući disfunkciju u popravci neusklađenosti. (dMMR).^[25,26] Otprilike 20% do 30% karcinoma endometrijuma pokazuje MSI-H fenotip ili gubitak MMR-a. Česte su i promene u signalizaciji PI3K/AKT/mTOR.
- Tumori sa niskim brojem kopija ili mikrosatelitski stabilni (MSS) tumori predstavljaju većinu endometrijalnih karcinoma niskog stepena i imaju srednju prognozu. ^[25,26] Ovi tumori imaju nisku stopu mutacija sa malo TP53 mutacija, ali često imaju mutacije u PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID2A ili KRAS.
- Tumori sa visokim brojem kopija ili seroznog tipa su uglavnom visokog stepena sa niskom ekspresijom receptora za estrogen i progesteron i niskim stopama mutacije. ^[25,26]

Kao što samo ime govori, ovi maligni tumori imaju velike varijacije broja kopija i česte mutacije TP53.

Iako disregulacija signalizacije kroz HER2, VEGF/VEGFR, PI3K/AKT/mTOR, RAS i druge signalne puteve može da pokreće tumorogenezu i predstavlja potencijalne mete za terapiju, ispitivanje biomarkera za ciljanu terapiju kod karcinoma endometrijuma trenutno je usmereno na prekomernu ekspresiju HER2 za upotrebu transtuzumaba kod pacijenata sa uznapreovalom fazom ili rekurentnom bolešću sa seroznom histologijom.^[23] Ispitivanje estrogenskih receptora se takođe preporučuje za stadijum III, stadijum IV i rekurentne bolesti sa endometroidnom histologijom kako bi se identifikovali pacijenti koj mogu imati koristi od uključivanja hormonalnih terapija.

Izbor pacijenata za nove imunoterapijske opcije je takođe važan, jer neće imati koristi svi pacijenti sa karcinomom endometrijuma. Do 90% karcinoma endometrijuma izražava PD-L1, koji služi kao biomarker za neke inhibitore imunološke kontrolne tačke kod odabranih vrsta tumora.^[24] Pored toga, imunogeni tumori se često odlikuju velikim mutacijskim oštećenjem, što se često može videti kod tumora sa mutiranim MSI-H/dMMR ili POLE.^[27] dMMR povezan sa neoantigenima dovodi do guste infiltracije imunih ćelija u mikrookruženje tumora, što bi pokrenula aktivan antitumorski imuni odgovor. Međutim, istovremena regulacija proteina imunološke kontrolne tačke, uključujući PD-1, PD-L1 i CTLA-4, stvara inhibitorne signale koji uravnotežuju imuni odgovor i odolevaju uklanjanju tumorskih ćelija. Ovo pruža snažno obrazloženje za upotrebu checkpoint inhibitora kod pacijenata sa dMMR i MSI-H malignim bolestima. Efikasnost pembrolizumaba kod pacijenata sa dMMR solidnim tumorima dovela je do prvog tumorsko-agnostičkog regulatornog odobrenja za ovaj PD-1 ciljani inhibitor imunološke kontrolne tačke.^[16]

Ciljana terapija

Antiangiogene terapije. Rana klinička ispitivanja pokazala su aktivnost bevacizumaba kod pacijenata sa uznapreovalim karcinomom endometrijuma, što je dovelo do ispitivanja faze 2, kao što su GOG-86P i MITO END-2 kojima se bevacizumab ocenjivao u kombinaciji sa karboplatinom/paklitakselom.^[28-30] Ispitivanje GOG-86P, koje je takođe procenjivalo kombinacije sa temsirolimusom, nije pokazalo značajnu korist na PFS za dodavanje bevacizumaba u hemioterapiju platina-dubletom.^[29] Međutim, ORR je iznosio 60%, a medijana OS je značajno povećana u poređenju sa istorijskim kontrolnim grupama iz studije GOG209 (HR 0,71; P<0,039). Ispitivanje MITO END-2 nije pokazalo značajnu korist za PFS ili OS za bevacizumab i hemioterapiju, iako je stopa 6-mesečne kontrole bolesti bila znatno veća (91% naspram 70%).^[30] Trenutne smernice NCCN® navode samo bevacizumab kao opciju nakon napredovanja u hemioterapiji ili u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine za uznapreovalu bolest.^[23]

Multi-ciljani inhibitori tirozin kinaze (TKI) lenvatinib i cediranib takođe su pokazali efikasnost kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom endometrijuma (Tabela 3.).^[31,32] Lenvatinib cilja VEGF receptor (VEGFR), receptor faktora rasta fibroblasta (FGFR), receptor faktora rasta izveden iz trombocita (PDGFR) α , RET i KIT.^[31] U jednostrukoj fazi 2 studije, lenvatinib je ispitivan kod pacijenata sa neresektibilnim karcinomom endometrijuma koji se povratio nakon 1 prethodne sistemske hemioterapije zasnovane na platini. Oralni lenvatinib 24mg jednom mesečno proizveo je ORR od 21,1% i DCR od 66,2%. Medijana DOR-a bila je 8,0 meseci, a 6-mesečna stopa PFS je OS iznosila je 41%, odnosno 74%. najčešće AE $\frac{3}{4}$ stepena bile su hipertenzija, umor/astenija i proteinurija. Cediranib je moćan inhibitor VEGFR, PDGFR i FGFR.^[32] Ispitivanje faze 2 GOG 229J istraživalo je cediranib kod 48 pacijenata sa rekurentnim ili perzistentnim karcinomom endometrijuma nakon 1 ili 2 prethodna citotoksična režima. Cediranib je pokazao umerenu aktivnost u ovoj prethodno lečenoj populaciji pacijenata (ORR 12,5%, DCR 50%). Nisu primećene toksičnosti stepena 4 ili 5, a AE su primarno bile vaskularne ili gastrointestinalne. Randomizirano ispitivanje faze 2, NRG GI102, koje upoređuje cediranib sa jednim agensom, olaparib sa jednim agensom i kombinaciju cediranib/olaparib je u toku.^[33]

Tabela 3. Multi-cilajni TKIs u endometrijalnom karcinomu

Patient population	Lenvatinib [31]	Cediranib [32]
	Pre-treated advanced disease	Pre-treated advanced disease
N	133	48
ORR, %	21,1	12,5
DCR, %	66,2	50
Median DOR, mo	8,0	NR
Median PFS, mo	5,4	3,65
Median OS, mo	10,6	12,5

Inhibitori HER2 i mTOR. Serozni karcinomi materice su agresivna varijanta karcinoma endometrijuma i često imaju neregulisanu HER2 signalizaciju, što dovodi do ispitivanja trastuzumaba u kombinaciji sa karbolpatinom/paklitakselom u ovoj podskupini pacijenata.^[34] Randomizirano ispitivanje faze 2 pokazalo je 4,6-mesečno poboljšanje medijana PFS-a dodavanjem trastuzumaba hemioterapiji (HR 0,44; P= 0,005) kod pacijenata sa HER2 pozitivnim karcinomom materice. Korist od PFS bila je konzistentna i kod pacijenata koji su bili na lečenju i kod prethodno lečenih, a kombinacija se dobro tolerisala.

Ispitivanje GOG-3007 faze 2 upoređivalo je samo hormonsku terapiju sa everolimusom (mTOR inhibitorom) i letrozolom kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom endometrijuma i pokazalo poboljšanje medijane PFS sa 3,8 na 6,3 meseca.^[35] Korist od everolimusa/letrozola od PFS-a bila je naročito evidentna kod pacijenata koji prethodno nisu primali hemioterapiju (medijana PFS: 21,6 meseci). Ova kombinacija se dobro podnosila, mada su stope anemije i hiperglikemije stepena $\frac{3}{4}$ povećane u poređenju sa samo hormonskom terapijom.

Imunoterapija kao monoterapija

Nekoliko checkpoint inhibitora pokazalo je određenu efikasnost kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom endometrijuma. [36-43] U ispitivanju faze 16 KEYNOTE-028, pembrolizumab je procenjen kod 24 pacijenta sa PD-L1 pozitivnim uznapredovalim karcinomom endometrijuma i 13% je postiglo delimičan odgovor.[36] Većina tih pacijenata imala je tumore sa pMMR(proficient MMR). Nedavna analiza pacijenata sa solidnim tumorima MSI-H ili dMMR uključenih u studiju KEYNOTE-158 obuhvatila je podatke o efikasnosti za 49 pacijenata sa prethodno lečenim uznapredovalim karcinomom endometrijuma (Tabela 4.).[37] Pacijenti su lečeni sa 200mg svake 3 nedelje tokom 2 godine ili do progresije ili neprihvatljive toksičnosti. ORR je bio visok (57,1%) i obuhvatio je 8 CR. Odgovori su takođe bili trajni, s tim da srednji DOR i srednji OS nisu postignuti trajanjem praćenja preko 1 godine. Uobičajeni AE su bili umor, pruritis, dijareja i astenija. Pembrolizumab ima tumorsko-agnostičko odobrenje za pacijente sa naprednim solidnim tumorima MSI-H ili dMMR i naveden je u trenutnim NCCN® smernicama kao opcija za uznapredovali karcinom endometrijuma.[16,23]

Tabela 4. Imunoterapija kao monoterapija ili u kombinaciji kod endometrijalnog karcinoma

	Pembrolizumab	Dostarlimab	Nivolumab	Avelumab	Durvalumab	Atezolizumab	Pembrolizumab+Lenvatinib
Trial	KEYNOTE-158 [37]	GARNET [38]	NCI-MATCH [39]	Phase 2 [40]	PHAEDRA [41]	Phase 1b [42]	KEYNOTE-146 [43]
Patient Population	MSI-H/dMMR advanced EC	MSI-H advanced EC	MSI-H advanced EC	dMMR advanced EC*	dMMR advanced EC*	Advanced EC	Unselected advanced EC
N	49	41	42	15	35	15	53
ORR, %	57,1	4,8	36	26,7	43	13	39,6
CR, %	8	4,9	7	6,7	14	0	1,9
DCR, %	NR	63,4	NR	53,3	66	26	86,8
Median DOR, mo	Not reached	Not reached	NR	NR	NR	NR	Not reached
Median PFS, mo	NR	NR	NR	4,4	NR	1,4	7,4
Median OS, mo	Not reached	NR	17,3	Not reached	NR	9,6	NR

EC = endometrial cancer.

* Ove dve studije su uključivale kohortu pacijenata sa pMMR(proficient MMR)bolešću, ali aktivnost je bila minimalna sa samo 1 objektivnim tumorskim odgovorom u svakoj pMMR kohorti.

Još jedan PD-1 inhibitor, dostarlimab (TSR-042), ocenjen je u ispitivanu GARNET faze 2, u jednoj od najvećih studija terapije checkpoint inhibitorima kod uznapredovalog karcinoma endometrijskog (Tabela 4).^[38] Pacijenti su ostvarili napredak tokom ili nakon hemioterapije zasnovane na platini i morali su primiti najmanje dve prethodne linije terapije za uznapredovalu bolest. Dostarlimab se primenjivao u jedinstvenom režimu doziranja od 500mg svake 3 nedelje u 4 doze, praćeno 1000mg na 6 nedelja. ORR je ukupno iznosilo 29,6%, ali je dostiglo 48,8% kod pacijenata sa MSI-H tumorima (u poređenju sa 20,3% kod onih sa MSS tumorima). Ukupno 85% pacijenata sa karcinomom endometrijskog MSI-H doživelo je smanjenje ukupnog opterećenja tumorom za preko 50%. DCR je bio 63% za MSI-H tumore naspram 46,8% za one sa MSS tumorima. Odgovori su bili trajni u obe kohorte, sa 50% ispitanika koji su ostali na terapiji duže od 1 godine. Dostarlimab je imao upravljiv sigurnosni profil i najčešće je bio povezan sa umorom, dijarejom i mučninom. Imuno posredovani AE stepena 3 ili viši pojavili su se samo kod 5,6% pacijenata i uključivali su povećanje alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze, hiperglikemiju, autoimunska hemolitička anemiju, kolitis i reakciju povezanu sa infuzijom.

Ispitivanje faze 2 NCI-MATCH je nacionalna precizna onkološka studija koja je pacijente sa relapsom ili refraktornom malignom bolešću svrstala u ciljanu terapiju zasnovanu na molekularnim aberacijama (Tabela 4).^[39] Subprotokol 31D ispitivao je efikasnost nivoalumaba od 3mg/kg svake 2 nedelje tokom 4 nedelje, praćen 480mg svake 4 nedelje kod pacijenata sa dMMR nekolorrektalnim karcinomom. Od 42 procenjena pacijenta, 13 je imalo karcinom endometrijskog. ORR je bilo 36%, uključujući CR kod 2 pacijentkinje sa karcinomom endometrijskog. Nivolumab se dobro podnosio; najčešće AE su bile anemija, umor, hipoalbuminemija, mučnina i osip.

Inhibitori PD-L1 takođe su pokazali aktivnost kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom endometrijskog (Tabela 4). Studija faze 2 ispitivala je avelumab kod pacijenata sa dMMR i onih sa pMMR proteinima.^[40] pMMR kohorta zatvorena je rano zbog beskorisnosti, dok je dMMR podgrupa pokazala ORR od 26,7%. PFS nakon 6 meseci bio je 40%, a odgovori su primećeni nezavisno od ekspresije PD-L1. Najčešći AE u vezi sa bilo kojim stepenom lečenja bili su umor, mučnina, hipotiroidizam, neutropenija, anemija i dijareja. AE stepena 3 uključivale su anemiju i dijareju, a nisu zabeležene toksičnosti 4. stepena.

PD-L1 inhibitor durvalumab je nedavno ispitan u fazi 2 PXAEDRA ispitivanja kod pacijenata sa naprednim ili rekurentnim karcinomom endometrijskog.^[41] Pacijentima sa MMR-ovom bolešću bilo je dozvoljeno da imaju 1 do 3 prethodne linije hemioterapije, ali nisu mogle biti tretirane kao „naivne“, dok su pacijenti sa dMMR mogli biti „naive“ u lečenju ili imati do 3 prethodne linije hemioterapije. Kao pojedinačno sredstvo, durvalumab je bio aktivan u dMMR karcinomima endometrijskog (n=35), sa ORR od 43% (uključujući 5 CR) i DCR od 66%. Stope odgovora bile su 52% kada se durvalumab davao kao prva linija terapije u poređenju sa 31% kada se primenjivao kao druga linija. Ovaj agens je pokazao minimalnu aktivnost kod pacijenata

sa pMMR (ORR 3%). Prijavljeno je malo AE povezanih sa imunološkim sistemom i oni su se pre svega sastojali od hipertireoze i hipotireoidizma.

Ispitivanje faze 1b nedavno je iznelo podatke o aktivnosti atezolizumaba kod pacijenata sa naprednim solidnim tumorima, uključujući 15 pacijenata sa rekurentnim ili metastatskim karcinomom endometrija.^[42] Korist je bila mala, sa ORR od 13%, medijanom PFS od 1,4 meseca i medijana OS od 9,6 meseci. Korist je bila značajnija kod pacijenata sa visokom ekspresijom PD-L1 (n=5), sa ORR od 40% i medijanom PFS i OS od 4,2, odnosno 38,2 meseca. Atezolizumab ima bezbedan profil kojim se ne može upravljati, bez prijavljenih stepena AE 4 ili 5 u lečenju. Najčešći bili su dijareja i umor.

Kombinovani režimi

Kombinovanje checkpoint inhibitora sa drugim imunoterapijama, ciljanim agensima ili hemioterapijom stalna je terapijska strategija za poboljšavanje efikasnosti kod različitih vrsta tumora uz nekoliko nedavnih regulatornih odobrenja. Potencijalna sinergija između ciljanih agenasa i imunoterapija nastavlja se istraživati na osnovu hipoteze da delovanje ciljanih terapija može da osnuje imunološki sistem, povećavajući na taj način imunološki odgovor izazavan imunoterapijama.^[44] Ciljani agensi mogu pojačati aktivnost imunoterapije poboljšanjem funkcije ili aktivacijom imunih ćelija, stvaranjem neoantigena ili izazivanjem infiltracije imunih ćelija u mikrookruženje tumora.

S obzirom na aktivnost lenvatinaba i pembrolizumaba kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom endometrija i obrazloženje za kombinovanje checkpoint inhibitora i ciljanih sredstava, ispitivanje KEYNOTE-146 istraživalo je ko-inhibiciju VEGF i PD-1 signalizacije kombinovanjem ova 2 agensa (Tabela 4.).^[43] Ukupno 53 pacijenta primalo je 20mg lenvatiniba oralno i 200mg pembrolizumaba svake 3 nedelje. Četvrtina pacijenata bila je PD-L1 pozitivna, 8% je imalo MSI i svi su prethodno primali sistemsku terapiju. Nedavni privremeni izveštaj pokazao je aktivnost u kombinaciji bez obzira na status PD-L1 i MSI. Lenvatinib plus pembrolizumab imao je ORR od 40%, a DCR od 87%. odgovori su bili trajni, a 65% je imalo odgovor koji je trajao najmanje 12 meseci. Najčešći AE bilo kog stepena bili su umor, hipotireoidizam, dijareja, hipertenzija, smanjeni apetit, mučnina i stomatitis. Najčešći neželjeni efekti stepena 3/4 bili su hipertenzija, sindrom primarno-plantarne eritrodizestezije i umor. Većina AE je bila podložna modifikovanju ili prekidima doze ili suportivnoj terapiji. AE povezani sa lečenjem doveli su do prekida doze kod 74% pacijenata i smanjenja doze kod 53% pacijenata.

Na osnovu ovih podataka, lenvatinib u kombinaciji sa pembrolizumabom nedavno je dobio odobrenje po ubrzanom postupku FDA za lečenje pacijenata sa prethodno lečenim uznapredovalim karcinomom endometrija koji nije MSI-H ili dMMR.^[16] Ovo predstavlja važnu opciju lečenja za pacijente sa MSS karcinomom endometrija, mada treba uzeti u obzir pažljivu procenu komorbiditeta i toksičnosti pacijenata iz prethodnih terapija, uzimajući u obzir taj režim, s obzirom na njegovu toksičnost. Pacijente treba redovno nadgledati i edukovati o

potencijalnim pojavama neželjene bolesti kako bi zaštitili kvalitet života (QoL) i izbegli nepotrebno odlaganje ili prekide lečenja.

Tekuća klinička ispitivanja nastavljaju da istražuju pristupe imunoterapijskim kombinacijama za karcinom endometrijuma, uključujući kombinacije sa hemioterapijom. Na primer, tekuće ispitivanje faze 2 procenjuje pembrolizumab sa karboplatinom/paklitakselom kod pacijenata sa uznapređovalim karcinomom endometrijuma.^[45] Ispitivanje u fazi 3 RUBY direktno upoređuje karboplatina/paklitaksel sa placebo ili dostarlimabom kod pacijenata sa rekurentnim ili primarnim uznapređovalim karcinomom endometrijuma.^[46] Slično tome, ispitivanje ATTEnd faze 3 procenjuje atezolizumab plus karbolatina/paklitaksel kod pacijenata sa uznapređovalim ili rekurentnim karcinomom endometrijuma.^[47]

Još jedno područje od interesa je potencijalna efikasnost kombinovanja checkpoint inhibitora sa inhibitorima poli (ADP-riboze) polimeraze (PARP). PARP enzimin su uključeni u saniranju prekida jednolančane DNK i mogu imati sinergijsku aktivnost sa imunoterapijom. Tekuća ispitivanja faze 2 istražuju kombinacije kao što su olaparib/durvalumab (ispitivanje DOMEc), rukaparib/atezolizumab/bevacizumab (ispitivanje EndoBARR) i niraparib/dostarlimab kod pacijenata sa rekurentnim ili metastatskim karcinomom endometrijuma.^[48-50]

Buduće smernice za karcinom endometirjuma

S obzirom na molekularne podtipove karcinoma endometrijuma koje je opisao TCGA, optimalni odabir pacijenata za terapije u nastajanju biće najvažniji za osiguravanje da pacijenti dobiju najefikasniju terapiju bez ugrožavanja sigurnosti i kvaliteta života. Trastuzumab u kombinaciji sa hemioterapijom trenutno se preporučuje pacijentima sa sa seroznim karcinomom materice sa prekomernom ekspresijom HER2, dok se oni sa tumorima MSI-H ili dMMR mogu uzeti u obzir za monoterapiju pembrolizumabom u ponovljenom lečenju druge linije. Pacijenti sa pMMR ili MSS tumorima sada imaju lenvatinib i pembrolizumab kao efikasnu terapijsku opciju. Pacijente sa POLE ultramutiranim karcinomom endometrijuma takođe treba razmotriti za imunoterapiju, iako su podaci ograničeni zbog malog broja pacijenata sa ovom mutacijom u celini i njihove ukupne odlične prognoze i ishoda. Dalje, hormonska terapija sama ili u kombinaciji sa inhibicijom mTOR-a potencijalno je obećavajuća opcija za endometroidni karcinom niskog stepena diferencijacije u ponovljenom lečenju druge linije sekvencirane terapije kroz više linija ostaje izazov, jer recidiv bolesti nakon prve i druge terapije dovodi do slabe stope odgovora i progresivno kraćih intervala bez bolesti.

Takođe će biti zanimljivo videti da li će ova terapije biti efikasnija ako se daju u prvom redu u poređenju sa hemioterapijom. Na primer, imunoterapija pembrolizumabom pokazala je obećavajuću efikasnost, sa > 50% ORR i trajnim odgovorom na karcinom endometrijuma MSI-H u drugoj liniji. Dalje, kod endometroidnog karcinoma niskog stepena, procena efikasnosti hormonske terapije letrozolom u kombinaciji sa everolimusom u poređenju sa hemioterapijom biće važna u prvom redu za napredniji stadijum ii rekurentnu bolest.

Novije, efikasnije anti-HER2 terapije poput TKI i ACD pokazale su obećavajuću aktivnost u HER2 pozitivnim solidnim utmorima poput karcinoma dojke i debeleog creva. Ove molekule treba istražiti kod HER2-pozitivnog karcinoma endometrija. Ostale obećavajuće mete poput Trop-2 su takođe pod istragom.

Zaključci

Terapije koje se pojavljuju za pacijente sa karcinomom grlića materice i endometrija koriste se našim poboljšanim razumevanjem biologije tumora i načinom na koji ovi maligni tumori komuniciraju sa svojim mikrookruženjem, posebno imunom komponentom. Optimalna upotreba ciljanih sredstava i imunoterapije zahteva pažljiv odabir pacijenata, jer neće svi pacijenti imati koristi. Ovo podvlači potrebu za efikasnim biomarkerima koji mogu voditi odabir terapije i donošenje odluke. Nuliranje pacijenata sa najvećim potencijalom za dobrobit omogućava personalizovanu negu i štiti pacijente od nepotrebnih neželjenih efekata ili neefikasnih terapija. Uloga imunoterapije inhibitorima imunoloških kontrolnih tačaka obećava kod karcinoma endometrija MSI-H. Međutim, moramo identifikovati podgrupe drugih pacijenata koji mogu imati koristi od imunoterapije. PD-L1 je održiv biomarker za upotrebu checkpoint inhibitora kod pacijenata sa karcinomom grlića materice koji se leče pembrolizumabom. Međutim, ovaj biomarker nije relevantan za svaki checkpoint inhibitor ili za svaki tip tumora, što čini važnim pravilno korišćenje testova. Da bi se odluke o lečenju bolje donosile, potreban je dodatni rad na identifikovanju i daljem usavršavanju prediktivnih biomarkera za karcinom grlića materice i karcinom endometrija. Dalje, postoji potreba da se imunoterapija postavi na prvo mesto, što bi moglo doneti više koristi.

Takođe, postoji potreba za novim, efikasnijim agensima i kombinovanim pristupima. Napredovanje bolesti tokom ili posle lečenja je nažalost često kod pacijenata sa karcinomom grlića materice i endometrija, čak i kada se koriste novije imunoterapije i ciljani agensi. Pored toga, mnoge trenutno dostupne terapije povezane sa AE koji mogu negativno uticati na kvalitet života pacijenata i dovesti do prevremenog prekida terapije. Jedinствени ciljevi će se i dalje identifikovati, a tekuća klinička ispitivanja će, nadamo se, razjasniti obećavajuće terapije za poboljšanje preživljavanja i kvaliteta života za pacijente sa uznapredovalom bolešću.

Skraćenice.

ACD = konjugat antitela i leka *engl. antibody-drug conjugate*

AE = neželjeni događaj *engl. adverse event*

CPS = kombinovani pozitivni skor *engl. combined positive score*

CR = potpuni odgovor *engl. complete response*

CTLA-4 = citotoksični T-limfocitni antigen-4 *engl. cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*

DCR = stopa kontrole bolesti *engl. disease control rate*

dMMR = disfunkcija u sanjiranju neusklađenosti *engl. dysfunction in mismatch repair*

DOR = trajanje odgovora *engl. duration of response*

EC = karcinom endometrijuma *engl. endometrial cancer*

FGFR = receptor faktora rasta fibroblasta *engl. fibroblast growth factor receptor*

HPV = humani papiloma virus *engl. human papillomavirus*

Ipi = ipilimumab *engl. ipilimumab*

MMR = popravak neusklađenosti *engl. mismatch repair*

MSI = mikrosatelitska nestabilnost *engl. microsatellite instability*

MSI-H = hipermutirana mikrosatelitska nestabilnost *engl. microsatellite instability hypermutated*

MSS = mikrosatelitski stabilan *engl. microsatellite stable*

mTOR = mehanicistička (sisarska) meta rapamicina *engl. mechanistic (mammalian) target of rapamycin*

NCCN = Nacionalna sveobuhvatna mreža za karcinom *engl. National Comprehensive Cancer Network*

Nivo = nivolumab *engl. nivolumab*

NR = nije prijavljen *engl. not reported*

NSCLC = nesitnoćelijski karcinom pluća *engl. non-small cell lung cancer*

ORR = objektivna stopa odgovora *engl. objective response rate*

OS = ukupno preživljavanje *engl. overall survival*

PARP = poli ADP-riboza polimeraza *engl. poly(ADP-ribose) polymerase*

PD-1 = programirana ćelijska smrt-1 *engl. programmed cell death-1*

PDGFR = receptor rasta izveden iz trombocita *engl. platelet-derived growth factor receptor*

PD-L1 = programirani ligand ćelijske smrti *engl. programmed cell death ligand-1*

Pembro = pembrolizumab *engl. pembrolizumab*

PFS = preživljavanje bez progresije bolesti *engl. progression-free survival*

PI3K = fosfoinozid 3-kinaza *engl. phosphoinositide 3-kinase*

POLE = polimeraza ϵ *engl. polymerase ϵ*

PR = delimični odgovor *engl. partial response*

PST = prethodna sistemska terapija *engl. prior systemic therapy*

QoL = kvalitet života *engl. quality of life*

TCGA = Atlas genoma karcinoma *engl. The Cancer Genome Atlas*

TF = faktor tkiva *engl. tissue factor*

TIL = limfocit koji infiltriše tumor *engl. tumor-infiltrating lymphocyte*

TKI = inhibitor tirozin kinaze *engl. tyrosine kinase inhibitor*

TMB = teret mutacije tumora *engl. tumor mutation burden*

VEGF = vaskularni endoteli faktor rasta *engl. vascular endothelial growth factor*

VEGFR = receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta *engl. vascular endothelial growth factor receptor*

Literatura

1. Kim M, Suh DH, Lee KH, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J Gynecol Oncol.* 2019;30:e18.
2. Chan CK, Aimagambetova G, Ukyassova T, et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination-review of current perspectives. *J Oncol.* 2019;2019:3257939.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
4. National Cancer Institute website. Cancer stat facts: cervical cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. Accessed February 26, 2020.
5. National Cancer Institute website. Cancer stat facts: uterine cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. Accessed February 26, 2020.
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387:1094-1108.
7. Cohen AC, Roane BM, Leath CA 3rd. Novel therapeutics for recurrent cervical cancer: moving towards personalized therapy. *Drugs.* 2020;80:217-227.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Cervical cancer. Version 1.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf. Accessed February 10, 2020.
9. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:734-743.
10. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet.* 2017;390:1654-1663.
11. Velcheti V, Schalper K. Basic overview of current immunotherapy approaches in cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:298-308.

12. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1- positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:4035-4041.
13. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2019;37:1470-1478.
14. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:2825-2834.
15. Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, et al. Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab in patients with recurrent/metastatic cervical cancer: results from CheckMate 358. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 5): Abstract LBA62.
16. KEYTRUDA (pembrolizumab) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; Approved 2014. Revised January 2020.
17. Stevanovic S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25:1486-1493.
18. Jazaeri AA, Zsiros E, Amaria RN, et al. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl): Abstract 2538.
19. Hong DS, Concin N, Vergot I, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer. *Clin Cancer Res*. 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2962. [Epub ahead of print]
20. Clinicaltrials.gov. Safety and efficacy of tisotumab vedotin monotherapy & in combination with other cancer agents in subjects with cervical cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03786081>. Accessed February 26, 2020.
21. Clinicaltrials.gov. Study of durvalumab with chemoradiotherapy for women with locally advanced cervical cancer (CALLA). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03830866>. Accessed February 26, 2020.
22. Clinicaltrials.gov. Study of chemoradiotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) for the treatment of locally advanced cervical cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04221945>. Accessed February 26, 2020.
23. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms. Version 5.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. Accessed February 10, 2020.
24. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76:52-63.
25. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67-73.

26. Di Tucci C, Capone C, Galati G, et al. Immunotherapy in endometrial cancer: new scenarios on the horizon. *J Gynecol Oncol*. 2019;30:e46.
27. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
28. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2259-2265.
29. Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS, et al. A phase II study of frontline paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus, or ixabepilone/carboplatin/bevacizumab in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;150:274-281.
30. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - a randomized phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2019;155:406-412.
31. Vergote I, Powell MA, Teneriello MG, et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2020. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.12.039. [Epub ahead of print]
32. Bender D, Sill MW, Lankes HA, et al. A phase II evaluation of cediranib in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2015;138:507-512.
33. Mackay H, Rimel B, Bender D, et al. NRG GY012: a randomized phase II study comparing single-agent olaparib, single agent cediranib, and the combination of cediranib/olaparib in women with recurrent, persistent or metastatic endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl): Abstract TPS5609.
34. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol*. 2018;36:2044-2051.
35. Slomovitz BM, Filiacic VL, Coleman RL, et al. GOG 3007, a randomized phase II (RP2) trial of everolimus and letrozole (EL) or hormonal therapy (medroxyprogesterone acetate/tamoxifen, PT) in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma (EC): a GOG Foundation study. Presented at: 49th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; March 24-27, 2018; New Orleans, LA. Abstract 1.
36. Ott PA, Bang YJ, Berton-Riquaud D, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol*. 2017;35:2535-2541.
37. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:1-10.
38. Oaknin A, Duska LR, Sullivan RJ, et al. Preliminary safety, efficacy, and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I/II clinical trial of the anti-

PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-H and MSS endometrial cancer. Presented at: 50th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology; March 16-19, 2019; Honolulu, HI. Abstract 33.

39. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol.* 2020;38:214-222.

40. Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:2786-2794.

41. Antill YC, Kok PS, Robledo K, et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl): Abstract 5501.

42. Fleming GF, Emens LA, Eder JP, et al. Clinical activity, safety and biomarker results from a phase Ia study of atezolizumab (atezo) in advanced/recurrent endometrial cancer (rEC). *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl): Abstract 5585.

43. Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:711-718.

44. Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. *Trends Immunol.* 2016;37:462-476.

45. Clinicaltrials.gov. Pembro/carbo/taxol in endometrial cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02549209>. Accessed February 26, 2020.

46. Clinicaltrials.gov. A study of dostarlimab (TSR-042) plus carboplatin-paclitaxel versus placebo plus carboplatin-paclitaxel in patients with recurrent or primary advanced endometrial cancer (RUBY). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981796>. Accessed February 26, 2020.

47. Clinicaltrials.gov. Atezolizumab trial in endometrial cancer - AtTEnd (AtTEnd). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03603184>. Accessed February 26, 2020.

48. Clinicaltrials.gov. Durvalumab and olaparib in metastatic or recurrent endometrial cancer (DOME). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03951415>. Accessed February 27, 2020.

49. Clinicaltrials.gov. The EndoBARR trial (Endometrial Bevacizumab, Atezolizumab, Rucaparib) (EndoBARR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694262>. Accessed February 27, 2020.

50. Clinicaltrials.gov. Study of niraparib and TSR-042 in recurrent endometrial cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03016338>. Accessed February 27, 2020.