



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής: Καθηγητής Ευάγγελος Τέρπος

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ :

ΠΕΜΠΡΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Pembrolizumab in endometrial cancer. What do we stand?

Όνοματεπώνυμο: Αραβαντινού- Φατώρου Αικατερίνη

Ειδικευόμενη Ιατρός Α Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. Λαϊκό

Αριθμός Μητρώου: 20180636

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια ΜΔΕ: Ζαγουρή Φλώρα

Παθολόγος Ογκολόγος

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Θεραπευτικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών του ΕΚΠΑ.

ΑΘΗΝΑ, 2021



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής: Καθηγητής Ευάγγελος Τέρπος

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ :

ΠΕΜΠΡΟΛΙΖΟΥΜΑΜΠΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Pembrolizumab in endometrial cancer. What do we stand?

Όνοματεπώνυμο: Αραβαντινού- Φατώρου Αικατερίνη

Ειδικευόμενη Ιατρός Α Παθολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. Λαϊκό

Αριθμός Μητρώου: 20180636

Τριμελής επιτροπή:

Επιβλέπουσα: Ζαγουρή Φλώρα, Παθολόγος -Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Θεραπευτική Κλινικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών του ΕΚΠΑ

Γκόγκα Ελένη: Παθολόγος Ογκολόγος, Καθηγήτρια- Διευθύντρια Α Παθολογικής Κλινικής ΓΝΑ Λαϊκό, Ιατρική Σχολή Αθηνών ΕΚΠΑ

Γαβριατοπούλου Μαρία: Παθολόγος Ογκολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια στη Θεραπευτική Κλινική, Αλεξάντρας, Ιατρικής Σχολής Αθηνών του ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ, 2021

Στη μαμά μου.....

«Αν ήταν να με ρωτήσουν ποιος δρόμος πάει στον ουρανό θα τους απαντούσα ο πιο δύσκολος....»

Νικος Καζαντάκης

Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών του ΕΚΠΑ με τίτλο «ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ» στη Θεραπευτική Κλινική του ΓΝΑ Αλεξάντρα.

Το θέμα της διπλωματικής εργασίας αφορά τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας και συγκεκριμένα της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με κακρίνο ενδομητρίου. Για εμένα έχει ιδιαίτερη αξία καθώς αποτελεί ανερχόμενο τομέα με ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον και αφορά την ειδικότητα της Παθολογικής- Ογκολογίας την οποία θα ακολουθήσω.

Η εκπόνηση αυτής της διπλωματικής δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την παρουσία όλων όσων με στήριξαν στην επιλογή μου και συνέβαλαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση της για αυτό και θα ήθελα να τους εκφράσω την αμέριστη μου ευγνωμοσύνη μου.

Αρχικά , την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου Κυρία Φλώρα Ζαγουρή για τη μοναδική ευκαιρία που μου έδωσε να εμβαθύνω στον τόσο ιδιαίτερο, μοναδικό και μαγευτικό συνάμα κλάδο της ανοσοογκολογίας. Η ενθάρρυνση της καθ όλη τη διάρκεια μελέτης και συγγραφής της παρούσας διπλωματικής μελέτης ήταν καταλυτική στο να αγαπήσω ένα ανερχόμενο και ανεξεύνητο παθοφυσιολογικό και θεραπευτικό τομέα του γυναικολογικού καρκίνου και παράλληλα να εντριφίσω σε αυτόν. Η συνεργασία μας και οι ώρες που περάσαμε μαζί αποτελεί για μένα παράδειγμα και κινητήριο δύναμη για τη μελλοντική άσκηση αυτής της δύσκολης και απαιτητικής ειδικότητας που έχω επιλέξει.

Φυσικά , τίποτα από όλα αυτά δεν θα είχε ξεκινήσει εάν η Κυρία Γκόγκα δεν είχε φυτέψει μέσα μου το πάθος για την ειδικότητα της Παθολογικής -Ογκολογίας. Η καθοδήγηση της , από το προπτυχιακό επίπεδο, ήταν καταλυτική στο να ακολουθήσω με πείσμα και αφοσίωση τα όνειρα μου και να μην τα εγκαταλείπω παρά τις όποιες δυσκολίες μου. Για αυτούς τους λόγους καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου δείχνει θα ήθελα πραγματικά να την ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου.

Επιπλέον, θα ήταν μεγάλη παράλειψη εάν δεν ευχαριστησούσα τους πολυαγαπημένους μου Επιμελητές Παθολόγους Ογκολόγους την κυρία Θεοχάρη και τον Κύριο Ζιώγα για την πολύτιμη συνδρομή τους στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης , ιδιαίτερα σημαντική ήταν και η συμβολή της Επιμελήτριας Βασιλικής Γεωργακοπούλου , με την οποία μάλιστα μας συνδέει και μια στενή φιλία , η οποία ήταν δίπλα μου να με καθοδηγεί , να με προτρέπει και να με καθησυχάζει σε όλη το χρονικό διάστημα που απαιτήθηκε για την εκπόνηση της εργασίας.

Ιδιαίτερα πολύτιμη και υποστηρικτική , φυσικά, ήταν και είναι η παρουσία και η συμβολή του πατέρα μου όχι μόνο στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος αλλά και σε όλη μου τη ζωή. Με καθοδήγησε στο να αγωνίζομαι , να διεκδικώ, να προσπαθώ και να μην εγκαταλείπω ποτέ τα όνειρα μου και να βαδίζω πάντα ατενίζοντας το μέλλον.

Ευχαριστώ , πολύ , τις πολυαγαπημένες μου φίλες Κωνσταντίνα, Ειρήνη και Ευαγγελία που με στήριξαν υπομονετικά.

Τέλος , το πιο μεγάλο ευχαριστώ το οφείλω στη μαμα μου Αθανασία , η οποία με την παρουσία της και την απρόσμενη απουσία της διαμόρφωσε όλα όσα είμαι σήμερα...

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος- Ευχαριστίες:	σελ. 4-5
Περίληψη :.....	σελ. 8
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα :.....	σελ. 9
Περιεχόμενα :.....	σελ. 8
Εισαγωγή :.....	σελ 10-18
Επιδημιολογικά στοιχεία:.....	σελ .10
Προδιαθεσικοί παράγοντες :.....	σελ 10-11
Διάγνωση :.....	σελ 12
Σταδιοποίηση:.....	σελ 12
Γονιδιακή ταξινόμηση :.....	σελ 13-14
Πρόγνωση :.....	σελ 14
Θεραπεία :	σελ 14-15
Ανασοποιητικό σύστημα και καρκίνος :	σελ 15-16
Μηχανισμός δράσης της ανοσοθεραπείας:.....	σελ 16
Αναγκαιότητα βιοδεικτών :.....	σελ 17
Βιοδείκτες και ανοσοθεραπεία στον καρκίνο ενδομητρίου.....	σελ.17-18
Υλικά – μέθοδοι :.....	σελ. 19-20
Αποτελέσματα :.....	σελ 21-29
Στάδια βιβλιογραφικής ανασκόπησης :.....	σελ. 21
Σύνολο δημοσιευμένων κλινικών μελετών για την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης :.....	σελ. 21-29
Συζήτηση :.....	σελ.30-40
Κλινικές μελέτες σε εξέλιξη για την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης στον καρκίνο ενδομητρίου :	σελ.30-37
Βιοδείκτες :.....	σελ. 37-38
Έκφραση PDL-1 και PD-1	σελ. 37-38
Ογκοί με μη λειτουργικό σύστημα επιδιόρθωσης γενετικού υλικού :....	σελ. 38-40

Συμπεράσματα :.....σελ. 41-42

Βιβλιογραφικές αναφορές :.....σελ. 43-49

Παράρτημα :.....σελ 50

Περίληψη

Εισαγωγή : Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί ιδιαίτερα συχνό καρκίνο στις προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ανοσοθεραπεία και ιδιαίτερα η πεμπρολιζουμάμπη έχει παρατείνει τη συνολική επιβίωση σε διάφορους τύπους καρκίνων. Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου.

Υλικά – Μέθοδοι : Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA. Τα άρθρα, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, ανευρέθησαν στη βάση δεδομένων MEDLINE και ClinicalTrials.gov. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες λέξεις- κλειδιά και συνδυασμούς των όρων " endometrial cancer" και "humanized monoclonal antibodies".

Αποτελέσματα : Συνολικά, 5 κλινικές μελέτες(99 ασθενείς) πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα ερευνητική εργασία. Η πεμπρολιζουμάμπη φαίνεται να αποτελεί μια αποτελεσματική και ασφαλή θεραπευτική επιλογή για τον προχωρημένο-μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου. Επιπλέον, διάφορες μελέτες, οι οποίες αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι σε εξέλιξη.

Συζήτηση- Συμπεράσματα : Η χορήγηση της στον καρκίνο του ενδομητρίου φαίνεται να προσφέρει σημαντικά κλινικά οφέλη. Ωστόσο, αποτελεί αναγκαιότητα η αναζήτηση προβλεπτικών βιοδεικτών μέσω της διεξαγωγής μεγάλων τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών κλινικών μελετών για την εύρεση των ασθενών , οι οποίοι θα λάβουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος.

Abstract

Purpose: Immunotherapy and specifically pembrolizumab have shown great results in a variety of cancer types. This is the first systematic review of the literature to synthesize all the available data and to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab in endometrial cancer.

Methods: This study was performed in accordance with the PRISMA guidelines. Eligible articles were identified by a search of MEDLINE and ClinicalTrials.gov databases, using a predefined combination of the terms "endometrial cancer", "humanized monoclonal antibodies"

Results: Overall, 5 articles (99patients) were eligible. Pembrolizumab seems to be an effective and safe therapeutic option for the management of advanced/ metastatic endometrial cancer. Results of ongoing trials either with pembrolizumab alone or in combination with other treatments are expected to update this statement.

Conclusion: Pembrolizumab seems to show clinical activity in endometrial cancer. However, it is unquestionable the need for large Phase III clinical trials in order to verify these results and discover predictive biomarkers.

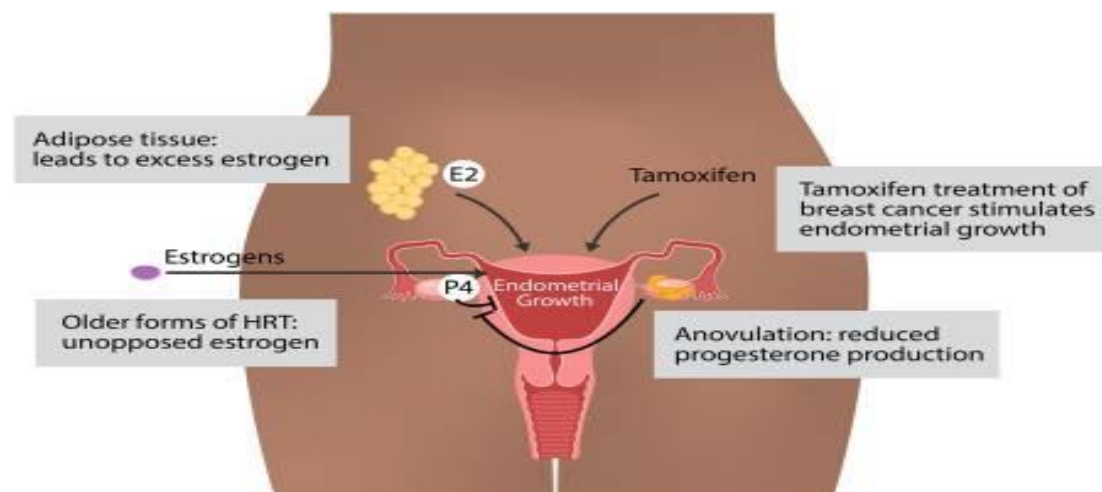
Εισαγωγή

Επιδημιολογικά στοιχεία:

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί, παγκοσμίως, τον 6^ο πιο συχνό καρκίνο στο γυναικείο φύλο και το 15^ο και στα δύο φύλλα.(Bray *et al*, 2018) Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Έρευνας του καρκίνου, η Ελλάδα κατείχε την 6η θέση στην Ευρώπη όσο αφορά τη συχνότητα εμφάνισης με 21.5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πλυθυσμό. (Bray *et al*, 2018) Πιο συγκεκριμένα, με βάση τα παραπάνω στατιστικά στοιχεία, αποτελεί τον 5ο συχνότερο καρκίνο στον ελληνικό πλυθυσμό και τον 10ο πιο θανατηφόρο. (Bray *et al*, 2018) Το πιο αξιοσημείωτο στοιχείο είναι το γεγονός ότι στην Ελλάδα ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τον 4ο καρκίνο με τη μεγαλύτερη θνητότητα μεταξύ των ηλικιών 20 έως 59 ετών. (Bray *et al*, 2018)

Προδιαθεσικοί παράγοντες:

Η αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου.(Colombo *et al*, 2016, Creasman W. *et al*,1993) Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη ασκούν, εκ διαμέτρου, αντίθετες δράσεις στον ενδομήτριο ιστό. Η οιστρογονική διέγερση προάγει τον πολλαπλασιασμό, ενώ η προγεστερονική αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και συμβάλλει στη διαφοροποίησή του. Επομένως, η ενδογενής αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων (Εικόνα 1) ή εξωγενής χορήγηση με ορμονικές θεραπείες όπως λχ η ταμοξιφαίνη (Εικόνα 1) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου (Rodriguez *et al*, 2019)

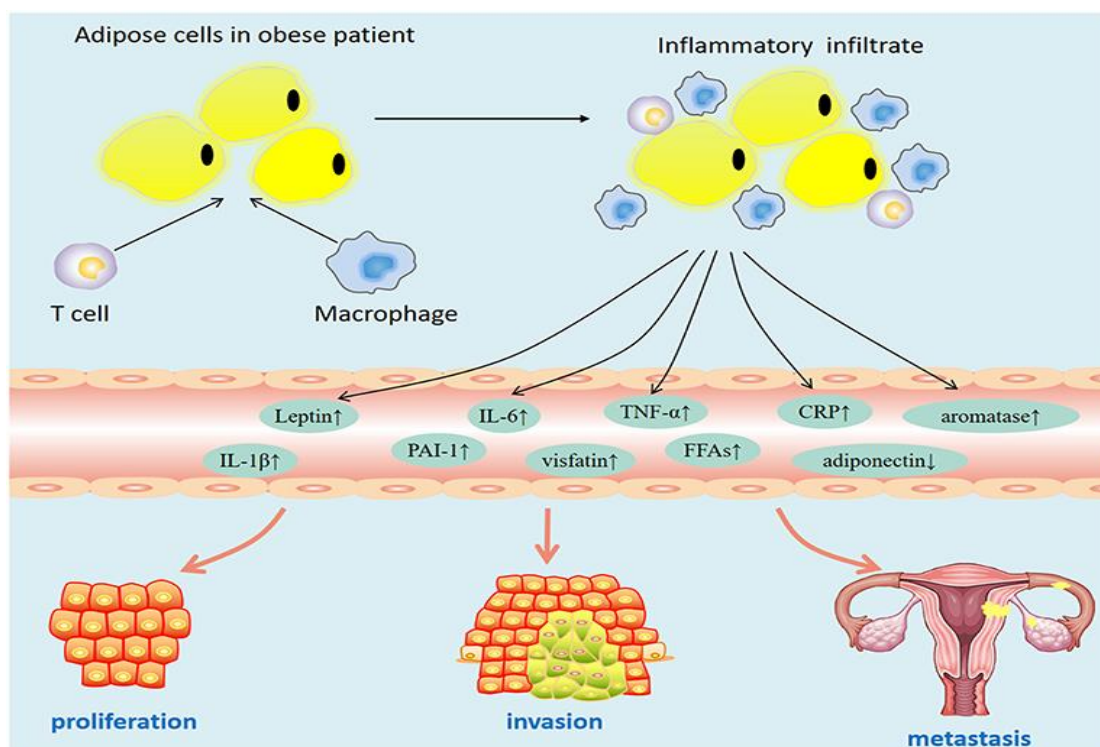


Εικόνα 1: μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν σε αυξημένη ενδογενής η εξωγενώς παραγωγή οιστρογόνων

Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm Cancer*. 2019 Jun;10(2-3):51-63.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο συνεισφέρουν στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της συγκεκριμένης νόσου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. (Yang X and Wang J , 2019) Οι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται είναι οι εξής : η παχυσαρκία συνοδεύεται από αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (υπερινσουλιναίμια), διαταρχή του μεταβολισμού των λιπιδίων(αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης), υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία. Όλες οι παραπάνω διαδικασίες οι οποίες φαίνονται και στην εικόνα 2 προάγουν ένα χρόνια φλεγμονώδες πρότυπο το οποίο συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου. (Yang X and Wang J, 2019) Επιπλέον, όλοι οι προαναφερόμενοι παράγοντες ,μέσω ποικιλοτρόπων μοριακών μηχανισμών, οδηγούν στην εκσεσημασμένη διέγερση του ενδομήτριου ιστού και κατά συνέπεια στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.(Yang X and Wang J, 2019)

Η υπογονιμότητα και πιο συγκεκριμένα το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η εμφάνιση του οποίου φαίνεται να τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου, έχουν μελετηθεί ως επιπλέον προδιαθεσικοί παράγοντες. (Barry JA *et al* ,2014) Η πρώιμη εμμηναρχη, η όψιμη εμμηνόπαυση, το σύνδρομο Lynch και HNPCC καθώς και το οικογενειακό ιστορικό έχουν περιγραφεί, με βάση τη βιβλιογραφία, ως επιπλέον παράγοντες κινδύνου. (Barry JA *et al* ,2014, Win AK *et al*, 2015)



Εικόνα 2: Ο ρόλος του μεταβολικού συνδρόμου στην ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου

Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019 Aug 8; 9:744.

Διάγνωση:

Καμία μέθοδος δεν είναι ενδεδειγμένη για την πρόωμη ανίχνευση του καρκίνου του ενδομητρίου σε ασυμπτωματικές γυναίκες. (Colombo *et al*, 2016) Η πιο σημαντική μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης αποτελεί η παρατήρηση και η αναφορά συγκεκριμένων συμπτωμάτων όπως η κοιλιακή αιμόρροια, η οποία αποτελεί το συχνότερο πρωτοεμφανιζόμενο σύμπτωμα. (Colombo *et al*, 2016, Densclag *et al*, 2010)

Σταδιοποίηση:

Η σταδιοποίηση του καρκίνου ενδομητρίου κατά FIGO, αποτελεί την πιο διαδομένη μέθοδο σταδιοποίησης (Edge SB *et al*, 2010) Με βάση τη συγκεκριμένη ταξινόμηση ο καρκίνος του ενδομητρίου σταδιοποιείται σε τέσσερα στάδια.

Στο στάδιο 1 κατατάσσονται οι όγκοι οι οποίοι εντοπίζονται στο σώμα της μήτρας και δεν έχουν επεκταθεί πέραν αυτής. Στο στάδιο 2 οι όγκοι εξαπλώνονται και στον τράχηλο της μήτρας. Οι όγκοι, οι οποίοι έχουν επεκταθεί εκτός και του τραχήλου της μήτρας, σε διαφορετικό τμήμα ή τμήματα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος όπως στα άνω 2/3 του κόλπου, στις σάλπιγγες, στις ωοθήκες, στους λεμφαδένες της περιοχής αυτής και στους ιστούς πέριξ της μήτρας εντάσσονται στο στάδιο 3. Στο στάδιο 4 ανήκουν οι όγκοι οι οποίοι είτε κατά συνέχεια ιστού είτε αιματογενώς έχουν εξαπλωθεί σε άλλα όργανα. (Edge SB *et al*, 2010)

Γονιδιακή ταξινόμηση:

Ωστόσο, με βάση το πρόγραμμα του γονιδιακού Ατλαντα του καρκίνου προτάθηκε μια διαφορετική ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου, η οποία βασίζεται στο μοριακό προφίλ του όγκου. (Kandoth C *et al*, 2013)

Η συγκεκριμένη ταξινόμηση περιλαμβάνει 4 διαφορετικές υπο ομάδες: 1) όγκους με μεταλλάξεις στα POLE γονίδια 2) όγκους με μικροδοφυρφορική αστάθεια 3) όγκοι με χαμηλό αριθμό μεταλλάξεων 4) όγκοι με υψηλό αριθμό μεταλλάξεων. (Kandoth C *et al*, 2013)

Η ανάλυση του γονιδιώματος του όγκου οδήγησε στη συσσώρευση της γνώσης μας σχετικά με τα μοριακά σηματοδοτικά μονοπάτια. Αυτό αποτέλεσε το έναυσμα για τη διεξαγωγή κλινικών μελετών βασισμένες στο γονιδιακό υπόβαθρο του όγκου. (Murali R *et al*, 2014) Με αυτό τον τρόπο η μοριακή ανάλυση γίνεται ένα απαραίτητο εργαλείο για την περαιτέρω διαστρωμάτωση των ασθενών.

Η ανάπτυξη αυτής της στρατηγικής συμβάλλει στην αναζήτηση και εύρεση των ασθενών εκείνων που θα ωφεληθούν από συγκεκριμένες – στοχευμένες θεραπείες (Murali R *et al*, 2014) Αυτό συμβάλλει στον καλύτερο προσδιορισμό των διάφορων

προγνωστικών υποομάδων και καθορισμό των περαιτέρω θεραπευτικών επιλογών. (Tahkounk *et al*, 2015)

	POLE ULTRAMUTATED (7%)	MSI HYPERMUTATED (28%)	COPY NUMBER LOW (39%)	COPY NUMBER HIGH (26%)
GENE ALTERATION	100% mutation in the exonuclease of POLE	MLH1 promoter methylation, few mutation in TP53 and CTNNB1	MSS Unusual high frequency of CTNNB1 mutations (52%)	Frequent TP 53 mutations (90%) Low PTEN mutation (11%)
MUTATION RATE	Very high mutation rate	High mutation rate	Increased PR expression	Amplification of oncogenes ERB2 and MYC
HISTOTYPE	10% endometrioid	About 25% of endometrioid	About 50% of endometrioid	94% serous 12% endometrioid (G1-G2 5%; G3: 24%)
PROGNOSIS	Very good prognosis (even in G3 tumors)	Intermediate prognosis	Intermediate prognosis	Bad prognosis

Εικόνα 3: γονιδιακή ταξινόμηση καρκίνου ενδομητρίου

(Kandoth, C., McLellan, M., Vandin, F. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Nature 502, 333–339 (2013).

Πρόγνωση:

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης ανεξαρτήτως στάδιου νόσου των ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου μεταξύ 2008-2014 ήταν 81.1%. Φυσικά, το ποσοστό αυτό επηρεάζεται από την εξαιρετικά καλή πρόγνωση των σταδίων 1 και 2. Με μία πιο ενδελεχή προσέγγιση, μπορούμε να διαπιστώσουμε ότι το αντίστοιχο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με τοπικά εντοπισμένη, τοπικά προχωρημένη και μεταστατική νόσο ήταν 94.5%, 68.6%, 16.3% αντίστοιχα. Με ασφάλεια μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η πρόγνωση για την προχωρημένη νόσο παραμένει ιδιαίτερα πτωχή και συγκεκριμένα λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς με λεμφαδενικές εντοπίσεις και λιγότεροι του ¼ των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις επιβιώνουν στα 5 έτη. (Morrow CP. et al, 2015)

Θεραπεία:

Η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπινγεκτομή, ακόμα και στη μεταστατική νόσο, αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία. (Barlin *et al*, 2010, Amanta F. *et al*, 2005) Ύστερα από τη χειρουργική εκτομή, οι ασθενείς διαστρωματώνονται με βάση κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά όπως το στάδιο του όγκου, το βαθμό διαφοροποίησης, το μέγεθος του όγκου και την ηλικία σε ασθενείς χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου για υποτροπή. (Lachance JA *et al*, 2008)

Ασθενείς με χαμηλό στάδιο και υψηλής διαφοροποίησης όγκο εντάσσονται στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου (Morrow CP. et al, 1993) και τίθενται σε παρακολούθηση καθώς η πιθανότητα υποτροπής είναι χαμηλή και η επικουρική ακτινοθεραπεία δεν έχει ένδειξη. (Karolewski *et al*, 2006)

Ασθενείς μέτριου κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με όγκο υψηλής διαφοροποίησης, που διηθεί όμως πάνω από το 50% του μυομητρίου ή ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης, που διηθεί κάτω από το 50% του μυομητρίου. Οι ασθενείς μέτριου κινδύνου για τον περαιτέρω καθορισμό των θεραπευτικών επιλογών ταξινομούνται επιμέρους σε δύο υπο ομάδες : χαμηλού μέτριου κινδύνου και υψηλού μέτριου κινδύνου. (Karolewski *et al*, 2006)

Οι ασθενείς με χαμηλό -μέτριο κίνδυνο για υποτροπή τίθενται σε παρακολούθηση ενώ οι υψηλού- μέτριου κινδύνου λαμβάνουν επικουρική ακτινοθεραπεία (Keys HM *et al*, 2004) με τη μορφή ενδοκοιλιακής βραχυθεραπείας, λόγω της μειωμένης τοξικότητας της έναντι της κλασσικής ακτινοθεραπείας (McCloskey *et al*, 2010, Nout RA *et al*, 2014))

Τέλος, υψηλού κινδύνου θεωρούνται όλοι οι ασθενείς με στάδιο 3 ή 4 ανεξάρτητα ιστολογικού τύπου και με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών οι ασθενείς αυτοί είναι υποψήφιοι να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη χωρίς την προσθήκη της ακτινοθεραπείας καθώς ο συνδυασμός δεν φαίνεται να επιμυκύνει το διάστημα επανεμφάνισης της νόσου. (Matei D *et al*, 2019, D. Miller.V *et al*, 2012, Fleming GF, 2007)).

Οι θεραπευτικές μας επιλογές για τους ασθενείς που εμφανίζουν πρόοδο νόσου με το κλασσικό χημειοθεραπευτικό σχήμα είναι περιορισμένες (Maxley *et al*, 2010)

Επιπλέον, οφείλουμε να λάβουμε υπόψιν μας την πολυπλοκότητα του συγκεκριμένου καρκίνου και τις διάφορες υποομάδες. (Dowdy SC, 2014)

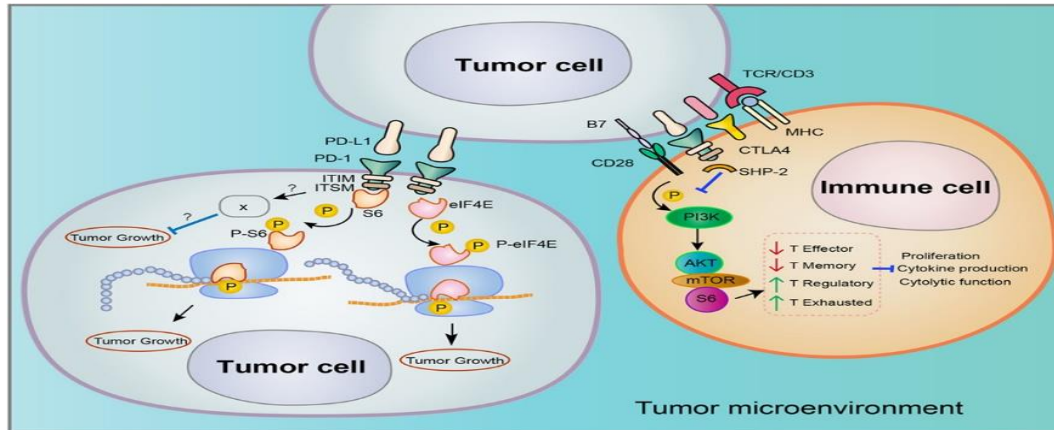
Δεδομένου της κακής πρόγνωσης των σταδίων 3 και 4 και των ελάχιστων θεραπευτικών μας επιλογών είναι επιτακτική ανάγκη η εύρεση νέων και αποτελεσματικών θεραπειών είτε ως μονοθεραπείες είτε σε συνδυασμούς για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του ενδομητρίου.

Ανοσοποιητικό σύστημα και καρκίνου:

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού, ιδιαίτερα των Τ-Λεμφοκυττάρων έχει μελετηθεί, ποικιλιτρόπως, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία και παρουσιάζεται, αναλυτικά, στην εικόνα 4.

Ο υποδοχέας της πρωτεΐνης του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου PDL-1 εκφράζεται στα Τ-λεμφοκύτταρα και προσδένεται στους υποδοχείς PDL-1 και PDL-2 που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα. (Pardoll DM, 2012) Η σύνδεση αυτή αναστέλλει τη φυσιολογική ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης του

οργανισμού έναντι των καρκινικών κυττάρων και προάγει τη διαφυγή τους από το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν διάφορους μηχανισμούς που μπορούν να δραπέτεύσουν από την επαγρύπνηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Sun Z *et al*, 2015, Tombe JM. *et al*, 2012, Vinay DS. *et al*, 2015)



Εικόνα 4: αλληλεπίδραση καρκινικών κυττάρων και T-λεμφοκύτταρα

(Yao H, Wang H, Li C, Fang JY, Xu J. Cancer Cell-Intrinsic PD-1 and Implications in Combinatorial Immunotherapy. Front Immunol. 2018 Jul 30; 9:1774.)

Μηχανισμός δράσης ανοσοθεραπείας και πεμπρολιζουμάμπης:

Η πρωτεΐνη του προγραμματισμένου θανάτου -1 (PD-1) και ο υποδοχέας της πρωτεΐνης του προγραμματισμένου θανάτου -1 (PDL1) αποτελούν μόρια στόχων των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι θεραπείες αυτές αναστέλλουν τη σύνδεση τους και έχουν οδηγήσει σε σπουδαία θεραπευτικά αποτελέσματα σε διάφορους τύπους καρκίνου. (Alsaab HO,2017, Brahmer JR *et al*, 2012)

Η πεμπρολιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα PD1 και αναστέλλει την σύνδεση του με τον υποδοχέα PDL1 προάγοντας με αυτό τον τρόπο την αναγνώριση και τη διέγερση της ανοσιακής απάντησης μέσω της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων. Αναλυτικά περιγράφεται ο μηχανισμός δράσης στην Εικόνα 5.

Μέχρι τώρα έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του μελανώματος, του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, του καρκίνου κεφαλής και τραχηλού, του καρκίνου του ουροθηλίου, του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, του καρκίνου του νεφρού σε συνδυασμό με αξιτινίμπη, του καρκίνου εκ κυττάρων Merkel, του ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος και για όλους τους υπότυπους των καρκίνων με αυξημένη μικροδορυφορική αστάθεια.(Keytruda FDA historal approval) Όσον αφορά τις αιματολογικές κακοήθειες έχει έγκριση μόνο για το Λέμφωμα Hogdkin και για τους ασθενείς με μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα που δεν χρήζουν κυτταρομειωτικής θεραπείας. (Keytruda FDA historal approval)

Βιοδείκτες στη χορήγηση ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του ενδομητρίου :

Διάφορα ερωτήματα εγείρονται στην επιστημονική κοινότητα ως προς την αξία της έκφρασης του PDL-1 σαν προβλεπτικό βιοδείκτη. Η υψηλή έκφραση του PDL-1, πιθανώς, να συσχετίζεται με την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία παρόλο που όγκοι οι οποίοι χαρακτηρίζονται από χαμηλή έκφραση φαίνεται επίσης να ανταποκρίνονται (Ansell SM et al,2015, Larkin J et al,2015, Topalian SL et al, 2014).

Συμφωνα με την ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου με βάση το πρόγραμμα του γονιδιακού Ατλαντα του καρκίνου υπάρχουν συγκεκριμένα δύο υποομάδες (μεταλλάξεις στα POLE γονίδια και οι όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια), οι οποίοι χαρακτηρίζονται από ένα ιδιαίτερα ανοσογονικό μικροπεριβάλλον και εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό τους υποδοχείς που σχετίζονται με τα σημεία ελέγχου της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. (Kandoth C *et al*, 2013)

Θα παρουσιάσουμε αναλυτικά στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση τη σημαντικότητα της έκφρασης του συγκεκριμένου βιοδείκτη στον καρκίνο του ενδομητρίου αλλά και τους διάφορους περιορισμούς που εμφανίζει στην ευρέως χρήση του.

Είναι αξιοσημείωτο, επίσης, ότι η πεμπρολιζουμάμπη έχει εγκριθεί από τον Οκτώβριο, 2015 ως δεύτερη γραμμή θεραπεία για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, οι οποίοι είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου με το κλασσικό χημειοθεραπευτικό σχήμα βασισμένο στη φθοριουρακίλη. Προυπόθεση για τη χορήγηση της αποτελούσε οι όγκοι αυτοί να χαρακτηρίζονται από υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια. (Marcus et al, 2019)

Περίπου ένα χρόνο αργότερα έλαβε έγκριση για χορήγηση σε όλους τους όγκους με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) και μη φυσιολογική λειτουργία του συστήματος επιδιορθωσης του γενετικού υλικού (MMR cancers). (Marcus et al, 2019) Οι όγκοι με βλάβη του συστήματος επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού και υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια αποτελούν το 2% με 4% των συνολικών όγκων (Cortes-Ciriano I *et al*, 2017) Η έγκριση αυτή βασίστηκε σε σύνολο πέντε κλινικών μελετών, μη τυχαιοποιημένες, οι οποίες συμπελιμβανάνε σύνολο 149 ασθενείς με 15 διαφορετικούς υπότυπους καρκίνων στους οποίους συμπεριλαμβάνονται και ο καρκίνος ενδομητρίου(Marcus et al, 2019) Η πεμπρολιζουμάμπη με αυτόν τον τρόπο έγινε το πρώτο φαρμακακο, το οποίο εγκρίνεται με βάση την έκφραση ενός συγκεκριμένου βιοδείκτη για τη θεραπεία πολλαπλών υπότυπων καρκίνου ανεξάρτητα της πρωτοπαθούς εστίας. (Marcus et al, 2019)

Από όλα, λοιπόν, τα παραπάνω άγεται εύλογα το συμπέρασμα ότι η πεμπρολιζουμάμπη, πιθανώς να αποτελεί μια καλή επιλογή στη θεραπευτικής μας φερέτρα για τον καρκίνο ενδομητρίου. Δεδομένου ότι, αυξάνει τη συνολική επιβίωση σε διάφορους υπότυπους

καρκίνων, ότι αποτελεί ένα σχετικά ασφαλές φάρμακο καθώς και ότι συγκεκριμένοι υπότυποι του καρκίνου του ενδομητρίου εμφανίζουν ιδιαίτερα μεγάλη ανοσογονικότητα θα παρουσίαζε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να περιγράψουμε το σύνολο των βιβλιογραφικών δεδομένων για την ασφαλεία και την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου φαρμάκου στον καρκίνο του ενδομητρίου. Επιπλέον, μείζονος σημασίας είναι η ανεύρεση συγκεκριμένων βιοδεικτών προκειμένου να ανευρευθούν οι ασθενείς οι οποίοι θα λάβουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος.

Υλικά και Μέθοδοι

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η οποία πραγματοποιήθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, PRIMA .(Liberati *et al*, 2009)

Όλες οι κλινικές μελέτες, που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης αναζητήθηκαν στη βάση δεδομένων PUBMED και <https://www.clinicaltrials.gov/> .

Πραγματοποιήσαμε ενδεδειγμένη έρευνα στη βάση δεδομένων PUBMED με βάση τον αλγόριθμο [endometrial cancer] OR [endometrial cancers] OR [endometrial carcinoma] OR [endometrial carcinomas] OR [endometrial neoplasms] OR [endometrial neoplasms] AND [humanized monoclonal antibodies].

Θα παρουσιάσουμε αναλυτικά τα κριτήρια ένταξης στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση. Αρχικά, συμπεριλάβαμε άρθρα, τα οποία είχαν δημοσιευθεί μέχρι 30 Ιουνίου 2020.

Όλα τα επιλεγμένα άρθρα ήταν δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα . Συμπεριλήφθηκαν μόνο κλινικές μελέτες που είχαν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους άνω των 18 ετών χωρίς να υπάρχει περιορισμός στον αριθμό των συμμετεχόντων. Βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και μεμονωμένα περιστατικά που περιγραφόνταν στη βιβλιογραφία δεν εντάχθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία.

Στη συνέχεια δύο ερευνητές ανεξάρτητοι μεταξύ τους πραγματοποίησαν την κατάλληλη βιβλιογραφική ανάζητηση και συνέλεξαν τα κατάλληλα δεδομένα. Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε πίνακα του προγράμματος Excel.

Επιπλέον, ελέγξαμε τις βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που είχαμε συλλέξει προκειμένου να εντοπίσουμε επιπλέον άρθρα ή περιλήψεις συνεδρίων, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια για την ένταξη στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Όλα τα προαναφερθέντα στάδια παρουσιάζονται αναλυτικά στην Εικόνα 4.

Όλες οι μελέτες που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης στους ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι σε μελέτες με πολλαπλές κοορτές ασθενών ελήφθησαν μόνο τα δεδομένα που αφορούσαν τους ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου.

Για κάθε μελέτη ,την οποία συμπεριλάβαμε, καταγράψαμε τα ακόλουθα δεδομένα :

1. Όνομα του πρώτου συγγραφέα
2. Έτος δημοσίευσης

3. Φάση της κλινικής δοκιμής (1-2-3-4)
4. Αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών
5. Στάδιο της νόσου (προχωρημένο- μεταστατικό)
6. Συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία : % ασθενών με πλήρη ανταπόκριση, % ασθενών με μερική ανταπόκριση , % ασθενών με σταθερή νόσο, % ασθενών με πρόοδο νόσου, μέση συνολική επιβίωση σε μήνες, διάστημα ελευθέρης νόσου σε μήνες
7. Μελέτη και ανάλυση βιοδεικτών

Αποτελέσματα

Με βάση τη στρατηγική αναζήτησης που ακολουθήσαμε ανακτήθηκαν, σύνολο, 92 άρθρα. Από το σύνολο των 92 άρθρων, 70 δεν σχετίζονταν με το θέμα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ενώ 20 αποτελούσαν ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας. Εφόσον, όπως προαναφέραμε, αξιολογήσαμε τις βιβλιογραφικές αναφορές για επιπλέον δημοσιευμένα άρθρα ή περιλήψεις συνεδρίων συμπεριλάβαμε επιπλέον 3, κατάλληλες κλινικές μελέτες.

Συνολικά, συμπεριλήφθησαν δεδομένα από 5 κλινικές μελέτες, οι οποίες είχαν ενσωματώσει σύνολο 99 ασθενείς (Marabelle et al, 2020, Ott PA et al 2017, Le DT et al 2017, Fader AN et al, 2016, Asaokay et al, 2015).

Όλα τα προαναφερθέντα στάδια παραθέτονται αναλυτικά στην εικόνα 6

Όπως μπορούμε να συμπεράνουμε από την εικόνα 7, τρεις από τις πέντε κλινικές δοκιμές αποτελούσαν κλινικές μελέτες με πολλαπλές κοορτές ασθενών, που δεν συμπεριλάμβαναν μόνο ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου αλλά ασθενείς με διάφορους υπότυπους καρκίνων.

Επιπλέον, τέσσερις μελέτες ήταν φάσης 2 και μόνο μία μελέτη ήταν φάσης 1. Καμία από τις μελέτες δεν ήταν τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης 3.

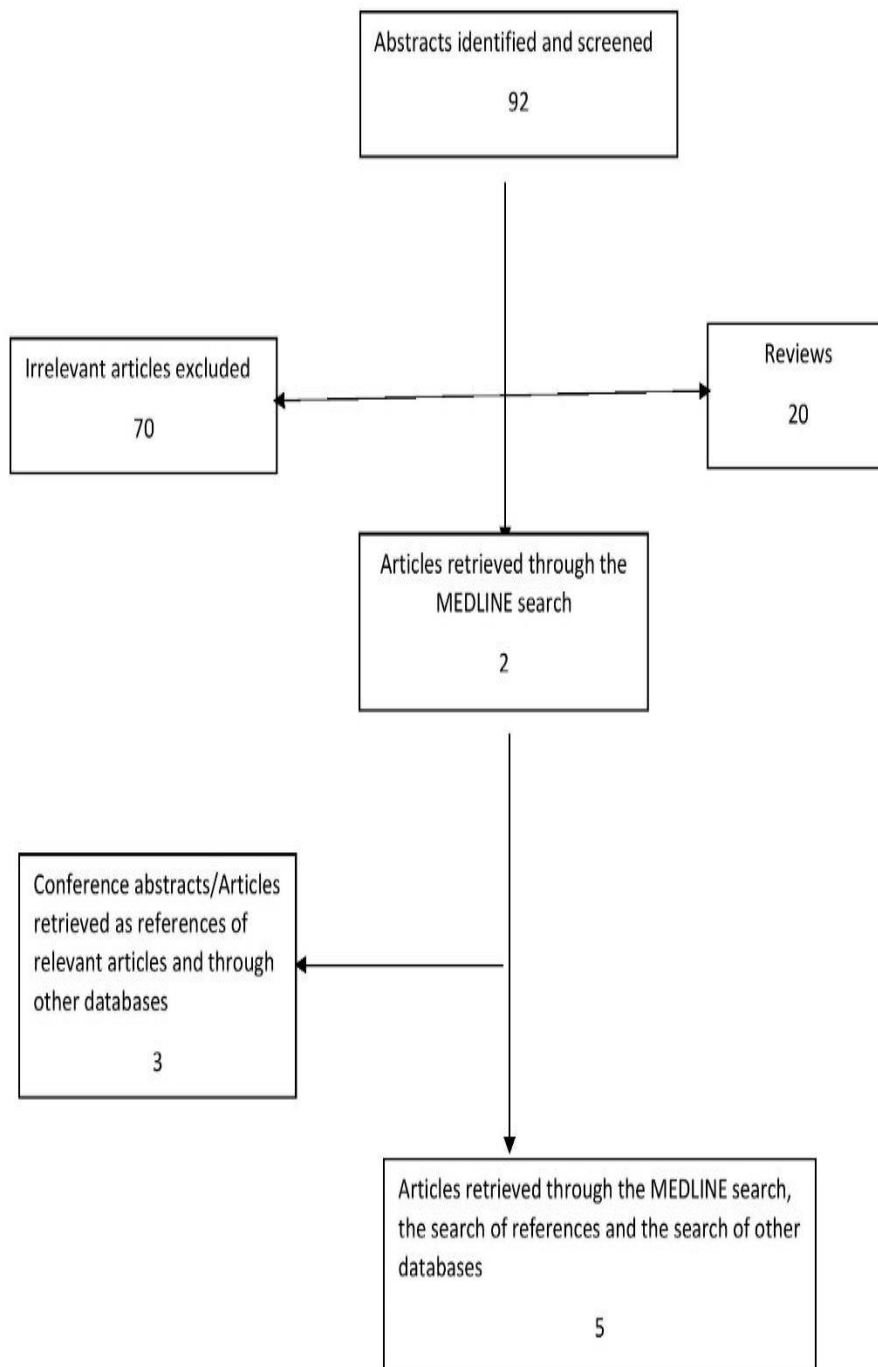
Οι τρεις, προαναφερόμενες, κλινικές μελέτες μελετούσαν την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε όγκους με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια ή/και μη λειτουργικό σύστημα επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού (Ott PA et al 2017, Le DT et al 2017, Fader AN et al, 2016). Δύο κλινικές μελέτες συμπεριέλαβαν μόνο ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου.

Όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι εντάχθηκαν στις πέντε προαναφερθέντες κλινικές μελέτες είχαν θετική κυτταρολογική ή ιστολογικά ταυτοποιημένο προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου. Είχαν λάβει, τουλάχιστον, μία καθιερωμένη συστηματική θεραπεία και είχαν εμφανίσει με βάση τα RECIST 1.1 κριτήρια πρόοδο νόσου.

Το σύνολο των κλινικών δοκιμών που μελετούσαν την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης στον καρκίνο ενδομητρίου παραθέτονται αναλυτικά στην εικόνα 7.

Οι ιστικές βιοψίες των όγκων χαρακτηρίστηκαν με βάση την έκφραση του PDL-1, τη σωστή ή μη λειτουργία του συστήματος επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού και την ύπαρξη ή μη μικροδορυφορικής αστάθειας.

Πενήντα ασθενείς, από το σύνολο των 99 που συμπεριλήφθησαν, έλαβαν την προκαθορισμένη δόση της πεμπρολιζουμάμπης, δηλαδή 200mg/3 εβδομάδες ενώ 49 ασθενείς έλαβαν το συγκεκριμένο φάρμακο σε δόση 10mg/kg σωματικού βάρους κάθε δύο εβδομάδες.



Εικόνα 6: στάδια βιβλιογραφικής ανασκόπησης.

Author	Study year	No of patients	Cancer Type	Compound	Phase	Clinical Response	Adverse Events
Ott et al. Keynote028	2017	24	Advanced - Metastatic	Pembrolizumab	1b	PR :3 SD:3 ORR:13% PFS:19% OS:68.8% mPFS:1.8mont mos :4.3 months	Fatigue [20.8%] Pruritus [16.7%] Pyrexia [12.5%] Decrease appetite [12.5%] Asthenis [8.3%] Arthralgia [8.3%]
Marabelle et al Keynote 158	2018	49	Advanced- metastatic	Pembrolizumab	2	PR:20 CR:8 ORR:57.1% Mpfs:25.7% Mos: Not reached	Fatigue Diarroia
Dung T le. et al	2016	15	Advanced- metastatic	Pembrolizumab	2	PR :5 SD :3 ORR:53% CR:3 PFS: Not reported OS: not reported	Pruritus: [36%] Fatigue: [25%] Diarrhea: [23%] Thyroid disease: [21%] Arthritis: [17%] Nausea vomiting: [13%]
Fader et al	2016	9	Recurrent- persistent	Pembrolizumab	2	PR: 4 CR :1 ORR: 56%	
Dung T le et al	2015	2	Metastatic	Pembrolizumab	2	PR :1 CR :1	

Εικόνα 7: κλινικές δοκιμές που μελετούν την ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης στον προχωρημένο-μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου

Η ανταπόκριση των όγκων στην ανοσοθεραπεία αξιολογήθηκε με αξονική η μαγνητική τομογραφία ανά 2 μήνες εφόσον δεν υπήρχαν σαφές ενδείξεις προόδου νόσου.

Για την ανταπόκριση των όγκων στην ανοσοθεραπεία εφαρμόστηκαν τα RECIST 1.1 κριτήρια.

Το συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης αναφερόνταν στις τέσσερις από τις πέντε κλινικές δοκιμές και κυμαίνονταν μεταξύ 13% και 57%. Ο αριθμός των ασθενών , οι οποίοι εμφάνισαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση ήταν μεταξύ 1 και 8 και 1 και 20 αντίστοιχα. Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης υπολογίστηκε μόνο σε μία κλινική δοκιμή και ήταν 68.8%.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης, μόνο μία μελέτη και συγκεκριμένα η Keynote-158 κατέγραψε τις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία αποκλειστικά και μόνο στους ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου. (Marabelle *et al*, 2020) Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν βάση του συστήματος CTCAE.

Πιο αναλυτικά, δεκατρείς ασθενείς από το σύνολο των 29 (54.2%) ανέφεραν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το φάρμακο. Οι πιο συχνές ήταν η αδυναμία- καταβολή (20.8%), ο κνησμός (16.7%), ο πυρετός (12.5%) και η μειωμένη όρεξη (12.5%). Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι μόνο τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια σταδίου 3 ενώ σε κανένα ασθενή δεν παρουσιάστηκε ανεπιθύμητη ενέργεια σταδίου 4. Επιπλέον, κανένας ασθενής δεν αναγκάστηκε να διακόψει τη θεραπεία λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας. (Marabelle *et al*, 2020)

Συγκεκριμένα, η Keynote-158 ήταν μία μελέτη, μη τυχαιοποιημένη, φάσης 2 με συνολικά 11 κοορτές που ενσωμάτωσε σύνολο 233 ασθενείς με 27 διαφορετικούς τύπους καρκίνων με μοναδικό κοινό χαρακτηριστικό την ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας. Πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου. (Marabelle *et al*, 2020)

Όπως παρατηρούμε, από τον παρακάτω πίνακα (εικόνα 8), ο καρκίνος ενδομητρίου εκπροσωπούσαν από τους περισσότερους ασθενείς. (Marabelle *et al*, 2020)

Από το σύνολο των 233 ασθενών, παρατήρηθηκε πλήρης ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση σε 27 και 57 ασθενείς αντίστοιχα. Η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων υπολογίστηκε στο 34.3% ενώ μείωση στο αρχικό μέγεθος του όγκου παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών με τον καρκίνο του ενδομητρίου να κατέχει την πρώτη θέση εφόσον από τους 47 ασθενείς ,οι 37 είχαν πάνω από 30% μείωση στο αρχικό μέγεθος του όγκου. (Marabelle *et al*, 2020)

Πρωτοπαθής εστία	Αριθμός ασθενών
Καρκίνος ενδομητρίου	49
Καρκίνος στομάχου	24
Χολλαγειοκαρκίνωμα	22
Καρκίνος παγκρέατος	22
Καρκίνος λεπτού εντέρου	19
Καρκίνος ωοθηκών	15
Καρκίνος εγκεφάλου	13
Σάρκωμα	9
Νευροενδοκρινής όγκοι	7
Καρκίνος τραχήλου μήτρας	6
Καρκίνος προστάτη	6
Καρκίνος επινεφριδίων	5
Καρκίνος μαστού	5
Καρκίνος θυροειδούς	5
Καρκίνος ουροθηλίου	5
Μεσοθηλίωμα	4
Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα	4
Καρκίνος νεφρού	3

Εικόνα 8: ιστολογικοί τύποι καρκίνων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη Keynote-158(Marabelle *et al*, 2020)

Σχετικά με την ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης, 151 ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία ,ενώ 34 ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια grade 3 έως grade 5 και ένας ασθενής κατέληξε λόγω πνευμονίτιδας σχετιζόμενη με την ανοσοθεραπεία. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτου grade ήταν η κούραση (14.6%), ο κνησμός (12.9%), η διάρροια (12%) και η μυϊκή αδυναμία (10.7%).(Marabelle *et al*, 2020)

Όπως παρατηρούμε από την εικόνα 8, συμπεριλήφθησαν συνολικά 49 ασθενείς με προχωρημένο/ μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου. (Marabelle *et al*, 2020)

Συνολικά, παρατηρήθηκαν 8 πλήρεις ανταποκρίσεις (16.3%) και 20 μερικές ανταποκρίσεις (40.8%). Η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων ήταν 57.1% με 95% όρια αξιοπιστίας 42.2% έως 71.2%. Το μέσο διάστημα ελευθέρως νόσου και η μέση συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκαν. (Marabelle *et al*, 2020)

Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	-

Εικόνα 9: συνολικό ποσοστό ανταποκρίσεων , αντικειμενικής ανταπόκρισης , μέσου διαστήματος ελεύθερας νόσου και μέσης συνολικής επιβίωσης στη μελέτη Keynote 158

(Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. 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 Jan 1;38(1):1-10.)

Θα αναφερθούμε, επιπλέον, σε μία άλλη μελέτη φάσης 1β, μη τυχαιοποιημένη, η οποία δημοσιεύθηκε το 2017 και ενσωμάτωσε 473 ασθενείς. Περιλάμβανε πολλαπλές κοορτές ασθενών, με διάφορους ιστολογικούς τύπους καρκίνων. Αφορούσε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με έκφραση PDL-1 >1% στον ιστό του όγκου. (Ott PA *et al*, 2017)

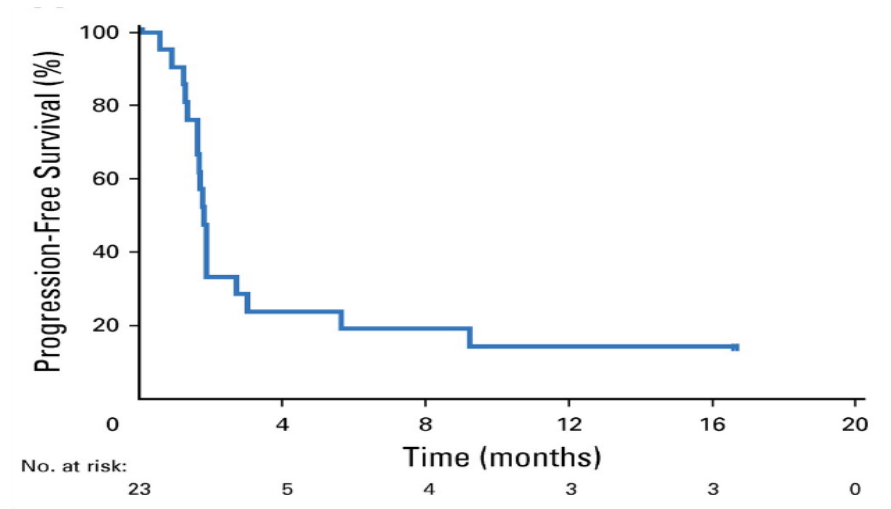
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1 ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ασφάλεια, η διάρκεια της ανταπόκρισης, η συνολική επιβίωση και το διάστημα ελευθέρως νόσου. (Ott PA *et al*, 2017)

Συνολικά, η μελέτη ενσωμάτωσε 24 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου και 23 συμπεριλήφθησαν στην τελική ανάλυση. Από το σύνολο, 15

ασθενείς (62.5%) είχαν λάβει τουλάχιστον δύο συστηματικές θεραπείες για την προχωρημένη νόσο και είχαν εμφανίσει προοδο νόσου.

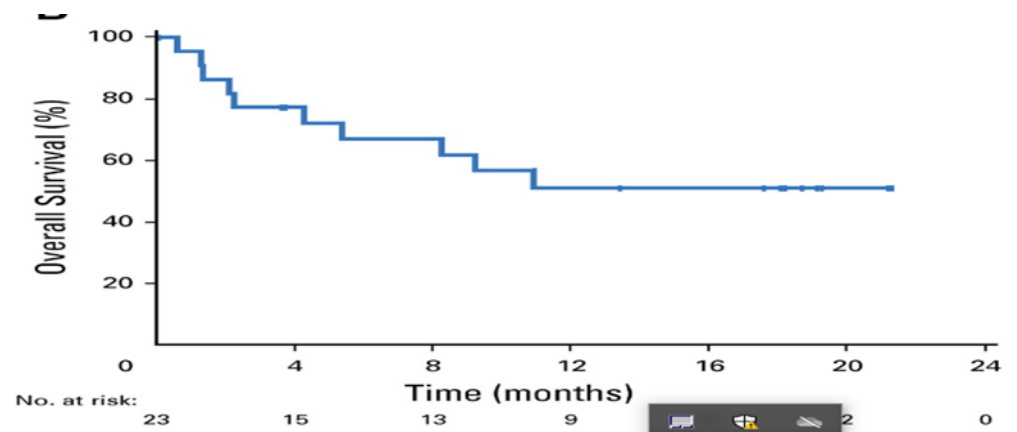
Τρεις από τους 23 ασθενείς εμφάνισαν επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση (13.0%) (95% όρια αξιοπιστίας, 2.8% έως 33.6%), ενώ η μέση διάρκεια αντικειμενικής ανταπόκρισης δεν επιτεύχθη. Επιπλέον, τρεις ασθενείς είχαν σταθερή νόσο (13.0%) με μέση διάρκεια 24.6 βδομάδες. Ένας ασθενής με μερική ανταπόκριση παρουσίαζε μετάλλαξη στο γονίδιο POLE. (Ott PA *et al*, 2017)

Στις παρακάτω εικόνες φαίνεται το διάστημα ελεύθερας νόσου και η συνολική επιβίωση κατά Kaplan-Meier σε διάστημα παρακολούθησης 2 έτη.



Εικόνα 10: διάστημα ελεύθερας νόσου σε διάστημα παρακολούθησης 16 μηνών, Keynote 028

(Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS *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 Aug 1;35(22):2535-2541.)



Εικόνα 10: συνολική επιβίωση σε χρονικό διάστημα 20 μηνών

(Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS *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*. 2017Aug1;35(22):2535-2541.)

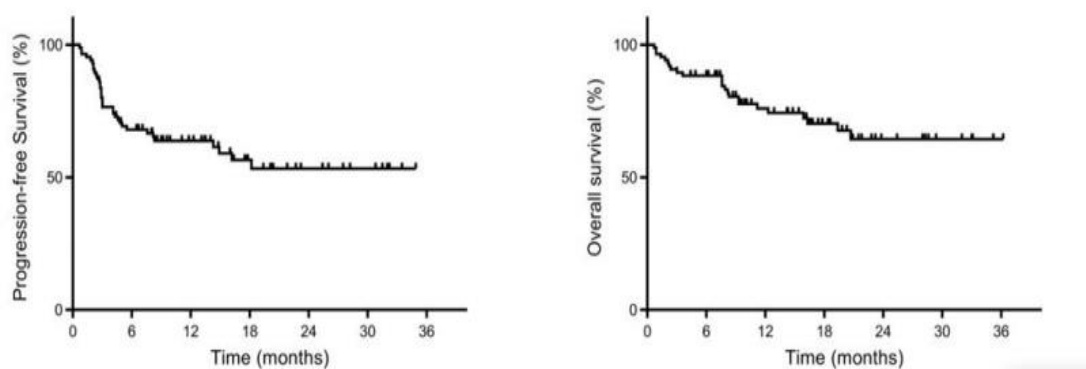
Το μέσο διάστημα ελευθέρως νόσου για τους 23 ασθενείς, οι οποίοι συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση ήταν 1.8 μήνες με (95% CI, 1.6 με 2.7 μήνες), ενώ στους 6 και στους 12 μήνες αντίστοιχα ήταν 19.0% και 14.3%, αντίστοιχα. Το μέσο διάστημα συνολικής επιβίωσης δεν επιτεύχθη (4.3 μήνες) ενώ η συνολική επιβίωση στους 6 και 12 μήνες ήταν 67.0% και 51.0%, αντίστοιχα.

Συνολικά, δεκατρείς ασθενείς (54.2%) παρουσίασαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Οι πιο συχνές ήταν η αδυναμία-καταβολή(20.8%), ο κνησμός(16.7%), το εμπύρετο(12.5%) και η μειωμένη όρεξη (12.5%), οι οποίες εμφανίστηκαν σε $\geq 10\%$ των ασθενών. Grade 3 ανεπιθύμητη ενέργεια παρουσιάστηκε σε τέσσερις ασθενείς, ενώ grade 4 δεν συνέβη σε κανεναν ασθενή. Επίσης, κανένας ασθενής δεν σταμάτησε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. (Ott PA *et al*, 2017)

Η 3^η κλινική δοκιμή, η οποία συμπεριλήφθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία, αφορούσε τη μελέτη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ασθενείς με όγκους και μη λειτουργικό σύστημα επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού. (MMR Cancers). (Le DT *et al*, 2017)

Η μελέτη ήταν φάσης 2, μη τυχαιοποιημένη και συμπεριλάμβανε 86 ασθενείς με 12 διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους καρκίνου. (Le DT *et al*, 2017)

Η αντικειμενική ανταπόκριση του συνόλου των όγκων ήταν, 53% ενώ συνολικά παρατηρήθηκαν 18, 28, και 20 πλήρης ανταποκρίσεις, μερικές ανταποκρίσεις και σταθερές νόσου αντίστοιχα. (Le DT *et al*, 2017) Μάλιστα, 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση και ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη δύο χρόνια αργότερα. (Le DT *et al*, 2017) Το διάστημα ελεύθερης επιβίωσης και η συνολική επιβίωση που παρατηρήθηκε στη μελέτη για το σύνολο των 12 όγκων παραθέτονται στην εικόνα 11



Εικόνα 11: διάστημα ελευθέρως νόσου και συνολικής επιβίωσης σε 86 ασθενείς με 12 διαφορετικούς τύπους καρκίνων που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη

(Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS *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 Aug 1;35(22):2535-2541.)

Το προφίλ τοξικότητας της πεμπρολιζουμάμπης ήταν παρόμοιο με αυτό που έχει ξανααναφερθεί. (Le DT *et al*, 2017) Συγκεκριμένα, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ο κνησμός(36%), η αδυναμία- καταβολη(25%), η διάρροια(23%), η θυροειδοπάθεια (21%), η αρθρίτιδα (17%), η ναυτία και οι έμετοι(13%).(Le DT *et al*, 2017)

Αναλυτικότερα, συμπεριλήφθησαν 15 ασθενείς με μεταστικό/προχωρημένο καρκίνο ενδομητρίου και σε αυτούς παρατηρήθηκε αντικειμενική ανταπόκριση 53% (95% όρια αξιπιστίας 42% έως 64%).(Le DT *et al*, 2017) Ο αριθμός των πλήρων ανταποκρίσεων ήταν 3, των μερικών ανταποκρίσεων 5 και 3 ασθενείς εμφάνισαν σταθερή νόσο. (Le DT *et al*, 2017).

Η 4^η κλινική δοκιμή αφορούσε μία σχετικά μικρή κλινική μελέτη φάσης 2, μη τυχαιοποιημένη η οποία δημοσιεύθηκε ως περίληψη συνεδρίου. (Fader AN *et al*, 2016) Συμπεριλάμβανε μόνο ασθενείς με προχωρημένο- μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου , οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον δύο συστηματικές θεραπείες. (Fader AN *et al*, 2016) Επιπλέον, και σε αυτή τη μελέτη οι όγκοι είχαν βλάβη στο σύστημα επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού. (Fader AN *et al*, 2016)

Συμμετείχαν συνολικά, 9 ασθενείς. (Fader AN *et al*, 2016) Η συνολική ανταπόκριση ήταν 56% (95% ΟΑ21%–86%,). Από τους 9 ασθενείς παρατήθηκε 1 πλήρης ανταπόκριση και 4 μερικές ανταποκρίσεις. (Fader AN *et al*, 2016) Το κλινικό όφελος, δηλαδή το σύνολο ήταν των μερικών- πλήρων ανταποκρίσεων και της σταθερής νόσου, ήταν 88.9% (αριθμός ασθενών = 8). (Fader AN *et al*, 2016) Η συνολική επιβίωση σε 12 μήνες ήταν 89%, ενώ η μέση συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθη. (Fader AN *et al*, 2016)

Όσο αφορά τις δύο ασθενείς που εμφάνισαν πρόοδο νόσου, η μία είχε μόνο μία αύξηση στη μεταστατική νόσο του ήπατος και του περιτόναιου με μερική ανταπόκριση των πνευμονικών μεταστάσεων. (Fader AN *et al*, 2016) Για αυτό το λόγο παρέμεινε στη θεραπεία με πεμπρολιζουμάμιο και 6 μήνες αργότερα ήταν ασυμπτωματική. (Fader AN *et al*, 2016) Πρίν τη συμμετοχή της στη συγκεκριμένη κλινική δοκιμή είχε υποβληθεί σε τρία χειρουργεία και είχε λάβει τρεις γραμμές συστηματικής θεραπείας. Παρέμεινε χωρίς περαιτέρω υποτροπή της νόσου για επιπλέον 17 μήνες. (Fader AN *et al*, 2016) Το συνολικό προφίλ τοξικότητας παρέμεινε ίδιο με τα προαναφερθέντα χωρίς grade 4 ή και grade 5 ανεπιθύμητες ενέργειες. (Fader AN *et al*, 2016)

Τελευταία άλλα όχι λιγότερο σημαντική κλινική δοκιμή, η οποία συμπεριλήφθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία αφορούσε μία μελέτη, η οποία δημοσιεύθηκε στο μεγαλύτερο ιατρικό περιοδικό το 2015. (Asaoka Y *et al*, 2015) Πρόκειται για μία μελέτη φάσης 2,μη τυχαιοποιημένη, η οποία αποτελούνταν από τρεις κοορτές με σύνολο 41 ασθενείς. (Asaoka Y *et al*, 2015) Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία ήταν η

αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου και το διάστημα ελευθέρως νόσου. (Asaoka Y *et al*, 2015)

Στην κοορτή A συμπεριλήφθησαν ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και φυσιολογική λειτουργία τους συστήματος επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού ενώ οι κοορτές B και Γ αποτελούνταν από καρκίνο του παχέος εντέρου και καρκίνους με διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους πχ ενδομήτριο χωρίς δυσλειτουργία του συστήματος επιδιόρθωσης. (Asaoka Y *et al*, 2015)

Συνολικά, οι 7 ασθενείς στην κοορτη Γ που αξιολογήθηκαν παρουσίασαν 1 πλήρη ανταπόκριση και 4 μερικές ανταποκρίσεις, ενώ η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων ήταν 71% με (95% Ο.Α 29%-90%). (Asaoka Y *et al*, 2015)

Μόνο 2 ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου συμπεριλήφθησαν και παρατηρήθηκε μία πλήρη και μία μερική ανταπόκριση. (Asaoka Y *et al*, 2015)

Συζήτηση

Η πεμπρολιζουμάμπη, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα ανικαρκινικά φάρμακα αποτελεί, αναντίρρητα, μία από τις πιο σημαντικές θεραπευτικές μας επιλογές σε διάφορους ιστολογικούς τύπους καρκίνου. (Robert C et al, 2015, Gandhi L et al, 2018)

Εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον Οργανισμό Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών το Σεπτέμβριο του 2014 για τη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος ενώ ένα χρόνο αργότερα ακολούθησε η έγκριση της ως δεύτερης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, οι οποίοι είχαν λάβει πλατινούχο σκεύασμα και είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η έκφραση του PDL-1 $\geq 1\%$. (Garon EB et al, 2015). Πλέον, όπως ήδη αναφέραμε, έχει λάβει πολλαπλές εγκρίσεις για διάφορους τύπους καρκίνου και ανεξάρτητα και σε συνάρτηση με την έκφραση του PDL-1.

Αποτελεί υψίστης σημασίας ειδικά στη σύγχρονη κλινική πρακτική οι θεραπευτικές μας απόφασεις να καθοδηγούνται από το μοριακό προφίλ του όγκου. Συγκεκριμένα, στον καρκίνο του ενδομητρίου η χορήγηση της πεμπρολιζουμάμπης έχει άμεση σχέση με τη μοριακή ταξινόμηση του όγκου και την έκφραση διαφορετικών γονιδίων ή την ύπαρξη διαφορετικών μεταλλάξεων.

Στην εικόνα 12 έχουν καταγραφεί όλες οι κλινικές μελέτες, οι οποίες βρίσκονται στη βάση δεδομένων clinical.trials.gov, είναι σε εξέλιξη και διερευνούν την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές επιλογές στον καρκίνο του ενδομητρίου.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αποκτήσει η συγχορήγηση πεμπρολιζουμάμπης και λενβατινίμπης. Η λενβατινίμπη εντάσσεται στην κατηγορία των φαρμάκων που αναστέλλει τη δράση των τυρροσινικών κινασών και μέσω αυτού του μηχανισμού αναστέλλει τη δράση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF), του υποδοχέα του παράγοντα ανάπτυξης των ινοβλαστών (FGF) και του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα αιμοπεταλίων (PDGF), PDGF α , KIT και RET. (Makker V et al, 2019).

Η μελέτη Keynote 146 είναι μία κλινική δοκιμή φάσης 1β-2, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού πεμπρολιζουμάμπης και λενβατινίμπης σε ασθενείς με συγκεκριμένους συμπαγείς όγκους, όπως ο καρκίνος του ενδομητρίου.

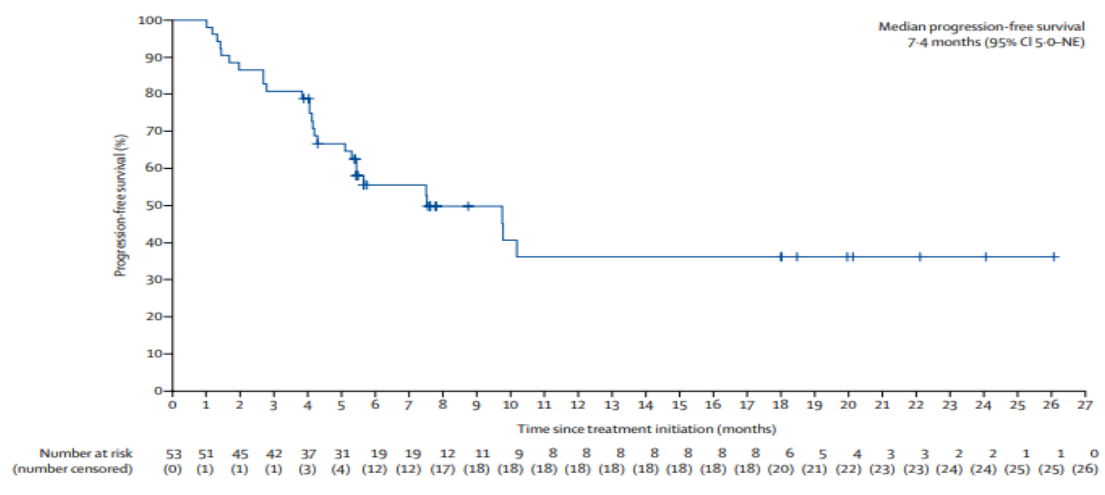
Οι ασθενείς έλαβαν 20mg λενβατινίμπης από το στόμα ημερησίως και πεμπρολιζουμάμπη 200 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες.

Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων.

Clinical trial	Phase	Estimated population	Population	Primary endpoints	Arms/Combinations	Estimated completion day
NCT03835819 (www.clinicaltrials.gov)	2	MSS Recurrent/ Persistent EC	35	ORR,PFS	Single arm, with mirvetuximab	2023
NCT02899793 (www.clinicaltrials.gov)	2	Ultramutated /Hypermutated Recurrent EC	25	OTRR,Safety	Single arm, pembrolizumab alone	2028
NCT03932409 (www.clinicaltrials.gov)	1	High Risk EC	20	Number of patients receiving three cycles	Single arm, with radiation and paclitaxel	2023
NCT02549209 (www.clinicaltrials.gov)	2	Advanced or recurrent EC	46	ORR,PFS	Single arm with carbo/taxol	2019
NCT04014530 (www.clinicaltrials.gov)	1-2	dMMR EC	47	Safety and ORR	Sequential Assignment/ with ataturen	2023
NCT04214067 (www.clinicaltrials.gov)	3	Early Stage, high intermediate risk Dmmr EC	168	RFS	Two arms/ pembrolizumab with or without Radiation	2024
NCT03884101 (www.clinicaltrials.gov)	3	Advanced or recurrent EC	720	PFS,OS	Two arms/ pembrolizumab with lenvatinib versus paclitaxel and carbo	2023
NCT03192059 (www.clinicaltrials.gov)	2	Refractory,Recurrent/,Persistent EC	43	ORR	Single Arm/ with radiation and immunomodulatory cocktail	2022
NCT04197219 (www.clinicaltrials.gov)	2	Recurrent EC	26	ORRR	Single arm, with axitinib	2026
NCT02630823 (www.clinicaltrials.gov)	1	High risk, advanced stage EC	10	Safety	Single arm, with standard of care	2020
NCT03276013 (www.clinicaltrials.gov)	2	Advanced, Recurrent, Metastatic EC	48	PFS	Single arm, with doxorubicin	2020
NCT03517449 (www.clinicaltrials.gov)	3	Advanced EC	780	PFS,OS	Two arms, lenvatinib and pembrolizumab versus physician's choice	2023
NCT02646748 (www.clinicaltrials.gov)	1	Advanced or Metastatic EC	159	Safety	Single arm. With itacinib	2020
NCT02501096 (www.clinicaltrials.gov)	1/2	Metastatic EC	357	ORR,MTD, DLT	Single arm, pembrolizumab with lenvatinib	2020

Εικόνα 12: Κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της πεμπρολιζουμάμπης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό στον καρκίνο του ενδομητρίου.

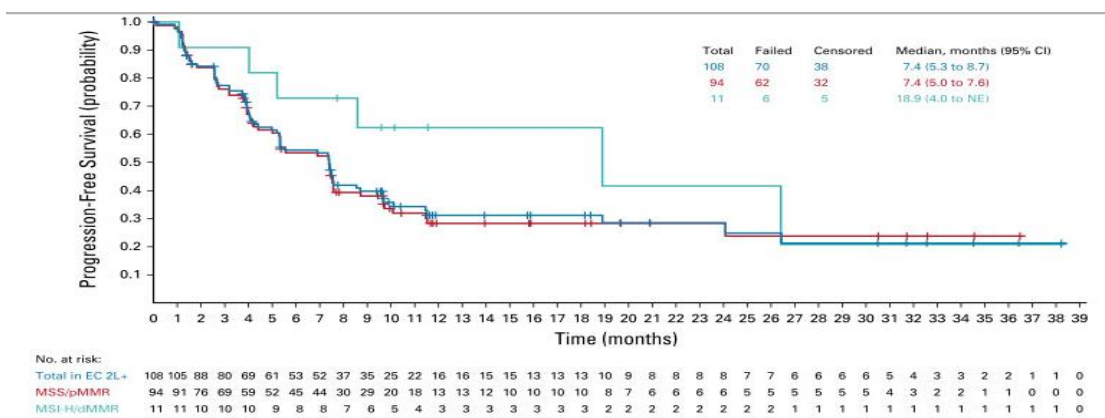
Σε μία ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης, τα αποτελέσματα για τον καρκίνο του ενδομητρίου παρουσίασαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και ήταν αρκετά υποσχόμενα. Πιο αναλυτικά, από το Σεπτέμβριο του 2015 έως τον Ιούλιο του 2017 συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 54 ασθενείς και στην ενδιάμεση ανάλυση 53. Στο μέσο χρονικό διάστημα των 13.3 μηνών υπολογίστηκε η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων. Συγκεκριμένα, με βάση τους ερευνητές, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης υπολογίστηκε στο 39.6% και ενδεικτικά αναφέρουμε ότι σε 1 ασθενή παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση, σε 20 μερική ανταπόκριση και σε 25 σταθερή νόσος. (Makker V. et al, 2019)



Εικόνα 13: διάστημα ελευθέρως νόσου στους 13.3 μήνες

(Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, Di Simone C, Hyman DM, Stepan DE, Dutcus CE, Schmidt EV, Guo M, Sachdev P, Shumaker R, Aghajanian C, Taylor M. 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 May;20(5):711-718.)

Εν συνεχεία, στους 24 μήνες, με αριθμό συμμετεχόντων ασθενών 108, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης δηλαδή η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων υπολογίστηκε στο 38% (95%O.A 28.8%-47.8%) (Makker V et al, 2020).



Εικόνα 14: διάστημα ελεύθερας νόσου στους 24 μήνες

(Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-2992)

Όσον αφορά την ασφάλεια του θεραπευτικού σχήματος, 105 /108 ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια οποιουδήποτε grade. Grade 3 ή 4 ανεπιθύμητη ενέργεια εμφάνισε το 69.4%. Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτου grade ήταν η υπέρταση (61.1%), η διάρροια (52.8%), η κούραση (51.9%), η μειωμένη όρεξη (47.2%), και ο υποθυρεοειδισμός (44.4%).(Makker V *et al*,2020).

Είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο το γεγονός ότι, με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, ο συνδυασμός λενβατινίμης και πεμπρολιζουμάμης οδηγήθηκε σε ταχεία έγκριση από τον FDA σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου, οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία και είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου. (Agora *et al*,2020)

Με βάση τον πίνακα που παραθέτουμε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες, φάσης 3, αξιολογούν το θεραπευτικό αυτό συνδυασμό έναντι της κλασσικής χημειοθεραπείας. Κάθε μελέτη αναμένεται να ενσωματώσει πάνω από 700 ασθενείς.

Πρωτεύων καταληκτικό σημείο και των δύο είναι το διάστημα ελευθέρως νόσου και η συνολική επιβίωση ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι η ασφάλεια του θεραπευτικού αυτού συνδυασμού. Τα τελικά αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών αναμένονται το 2023.

Μείζονος θεραπευτικής σημασίας έχει αποτελέσει η ανακάλυψη ότι όγκοι όπως, το μελάνωμα και ο μη μικροκυτταρικό καρκίνος του πνεύμονα, με υψηλό αριθμό μεταλλάξεων προάγουν έντονη ανοσογονικότητα, παράγοντας νεοαντιγόνα, τα οποία παρουσιάζονται στα Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας και οδηγούν στην ενεργοποίηση των Τ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (Schumacher *et al*, 2015).

Διάφορες μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν συσχετίσει την προαναφερθείσα διαδικασία με καλύτερη ανταπόκριση του όγκου. Η θεωρία αυτή βασίζεται ότι όσο πιο πολλά νεοαντιγόνα παράγουν τόσο πιο ανοσογονικό προφίλ διαθέτουν με αποτέλεσμα αυτό να καθιστά πιο δυνατή τη δράση της ανοσοθεραπείας και συγκεκριμένα των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PD-1.(Uryvaev A *et al*, 2018, Schumacher *et al*, 2015).

Η συγκεκριμένη μοριακή ανάλυση αποτελεί τον ακρογωνιαίό λιθο για το σχεδιασμό κλινικής μελέτης, μη τυχαιοποιημένης, φάσης 2, η οποία είναι σε εξέλιξη και αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης πεμπρολιζουμάμης σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου και γονιδίωμα με υψηλό αριθμό μεταλλάξεων. (NCT02899793). Πρωτεύων καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελεί η αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου. Η μελέτη αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Δεκέμβριο, 2020.

Η χορήγηση επικουρικής ακτινοθεραπείας, όπως προαναφέραμε, είναι υψίστης σημασίας για την μείωση του κινδύνου υποτροπής του καρκίνου του ενδομητρίου σε ασθενείς με μέτριου ή υψηλού κινδύνου όγκους για υποτροπή. Για αυτό το λόγο,

τελευταία αλλά όχι λιγότερο σημαντική κλινική δοκιμή την οποία θα αναφέρουμε είναι η NCT04214067. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη μελέτη, φάσης 3, η οποία αξιολογεί τη σημασία της προσθήκη της πεμπρολιζουμάμπης στην επικουρική ακτινοθεραπεία. Η μελέτη αυτή ενσωματώνει 168 ασθενείς με πρόσφατο διεγνωσθέν καρκίνου ενδομητρίου μέτριου η υψηλού κινδύνου για υποτροπή με εσφαλμένο σύστημα επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η σύγκριση του διαστήματος ελευθέρως νόσου στο χρονικό διάστημα των τριών ετών. Τα αποτελέσματα της φαίνονται ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και αναμένεται να ανακοινωθούν το 2024.

Η κλινική μελέτη είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς έχει αποδειχθεί από διάφορα μοντέλα *in vivo* και *in vitro* ότι τα ακτινοβολημένα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν διάφορους παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους διεγείρουν την ενεργοποίηση των T- λεμφοκυττάρων. (Levy A, et al 2013, Young KH, et al 2016) Φαίνεται, λοιπόν, με βάση αυτό το μηχανισμό ότι πιθανώς η ακτινοβολία και η ανοσοθεραπεία να έχουν συνεργική δράση.

Μελέτη φάσης 2, μη τυχαιοποιημένη, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη και αναμένουμε τα αποτελέσματα της το 2023, εξετάζει τόσο την αποτελεσματικότητα αλλά κυρίως την ασφάλεια του συνδυασμού της πεμπρολιζουμάμπης με τη μιρβετιξουμάμπη. (NCT03835819).

Η μιρβετιξουμάμπη ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων, τα οποία προσδένονται σε υποδοχείς του φυλλικού οξέος και εκφράζονται σε μεγάλη βαθμό σε διάφορα καρκινικά κύτταρα συμπεριλαμβανομένου και τα καρκινικά κύτταρα του ενδομητρίου. (Lee EK et al, 2019, Fernández M, et al 2017) Τα συγκεκριμένα φάρμακα δεν ασκούν άμεση αντικαρκινική δράση, απλά δρουν σαν σηματοδότες προκειμένου να αναγνωρισθούν τα καρκινικά κύτταρα από τα αντικαρκινικά φάρμακα και συγκεκριμένα την πεμπρολιζουμάμπη διευκολύνοντας με αυτόν τον τρόπο τη δράση τους. (Lee EK et al, 2019)

Διαφορετικά φάρμακα με τον ίδιο μηχανισμό δράσης έχουν εγκριθεί για πληθώρα αιματολογικών κακοηθειών και πλέον συμπεριλαμβανομένου και της μιρβετιξουμάμπης βρίσκονται υπό διερεύνηση για διάφορους τύπους συμπαγών όγκων συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του ενδομητρίου. (Lee EK et al, 2019)

Η συγκεκριμένη μελέτη αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2023 και να ενσωματώσει 35 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνου ενδομητρίου με όγκους, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από υψηλό αριθμό μεταλλάξεων και μικροδορυφορική αστάθεια. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης αποτελεί η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων και το διάστημα ελευθέρως νόσου στους 6 μήνες.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθούμε στο γεγονός ότι η παρουσία υψηλού αριθμού μεταλλάξεων στον καρκινικό ιστό, αυξάνει την ανοσογονικότητα του όγκου

και σε συνδυασμό με ποικίλλους άλλους μηχανισμούς αυξάνουν και την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας. (Howitt BE. et al, 2015)

Με βάση το μηχανισμό δράσης των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων που προαναφέραμε βρίσκεται σε εξέλιξη κλινική δοκιμή (NCT02899793) φάσης 2, μη τυχαιοποιημένη, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με υποτροπιάζων καρκίνο ενδομητρίου στους οποίους ανιχνεύεται υψηλός αριθμός μεταλλάξεων. Θα συμπεριλάβει 25 ασθενείς, στους οποίους θα πραγματοποιηθεί, επιπλέον, ανάλυση του γονιδιώματος του όγκου. Πρωταρχικά καταληκτικά σημεία της μελέτης είναι η συχνότητα αντικειμενικής ανταπόκρισης των όγκων στους 24 μήνες και η συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η συγκεκριμένη κλινική μελέτη είναι ιδιαίτερα σημαντική και τα αποτελέσματα της που θα ανακοινωθούν το 2028 αναμένεται να απαντήσουν σε ιδιαίτερα καίρια ερωτήματα τα οποία αφορούν τη μελέτη της σημαντικότητας των υπάρχοντων βιοδεικτών, την ανακάλυψη νέων, αλλά και την περαιτέρω κλινική τους συσχέτιση προκειμένου να ανιχνευθούν οι ομάδες ασθενών που θα λάβουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος.

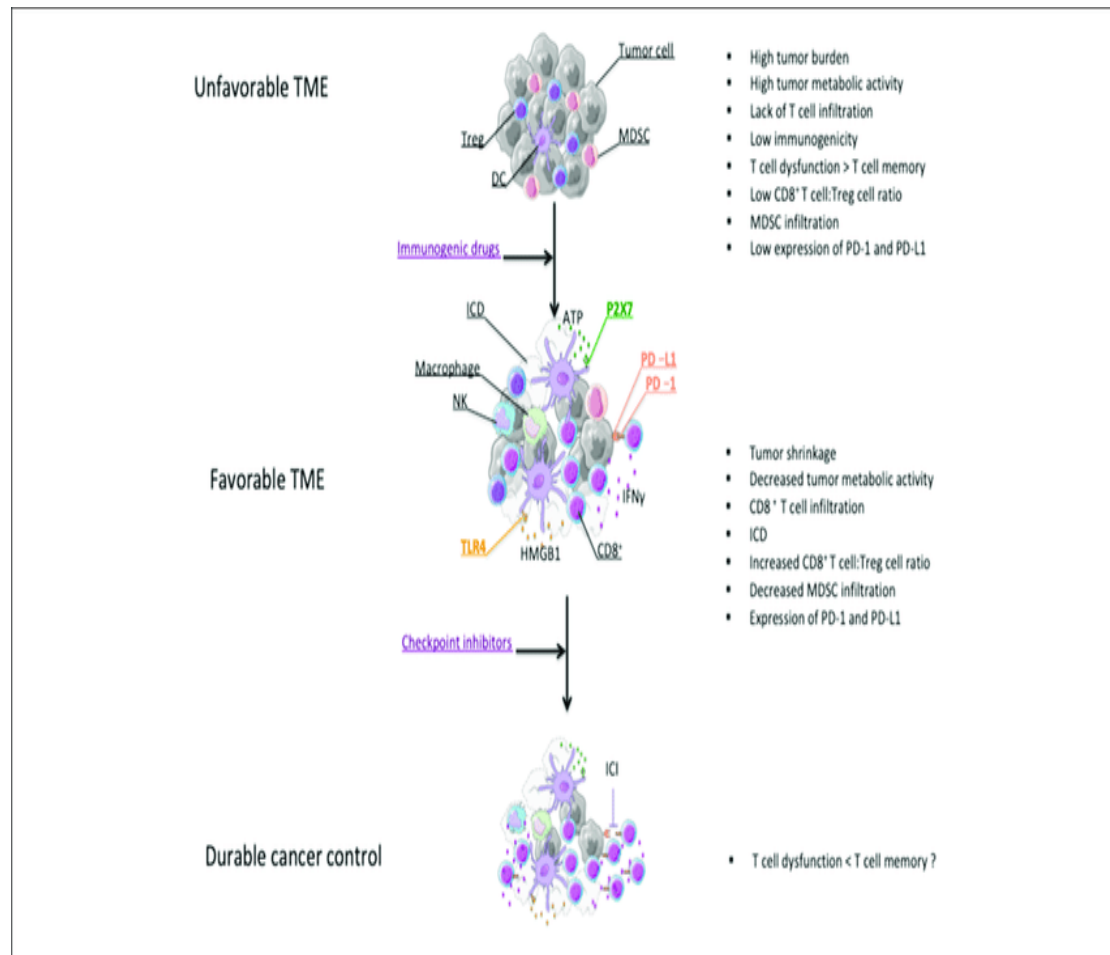
Πρόσφατα δεδομένα από προκλινικές και κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας έναντι μονοθεραπείας πιθανώς να προσφέρουν ένα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. (Ramakrishnan *et al*, 2008)

Γενικά, έχουν προταθεί δύο πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί, οι οποίοι συσχετίζονται με τη συνεργική δράση της χημειοθεραπείας και της ανοσοθεραπείας. (Ramakrishnan *et al*, 2008). Ο πρώτος μηχανισμός αφορά τη συστηματική δράση των παραπάνω θεραπειών ενώ ο δεύτερος αφορά τη δράση τους στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η χορήγηση χημειοθεραπευτικών σχημάτων αναστέλλει τη λειτουργία των T-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων και των μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων και διεγείρει την ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων μέσω της αυξημένης παραγωγής νεοαντιγόνων. (Rivera *et al*, 2019) Τα προαναφερθέντα κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι κύτταρα που φυσιολογικά αποτρέπουν την αυτοανοσία καταστέλλοντας τη λειτουργία του ανοσοποιητικού. (Rivera *et al*, 2019) Η αδρανοποίησή τους έχει ως αποτέλεσμα τη δυνατότητα ενεργοποίησης των λειτουργιών των T-λεμφοκυττάρων.

Όπως παρατηρούμε, η χημειοθεραπεία προκαλεί αναδιαμόρφωση των καρκινικών κυττάρων και αυξημένη διαπερατότητα του όγκου με αποτέλεσμα την αύξηση της συσσώρευσης των T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, αφενός αυξάνοντας τον αριθμό μεταλλάξεων στα κακοήθη κύτταρα και αφετέρου διεγείροντας τον κυτταρικό θάνατο των καρκινικών κυττάρων οδηγεί στην παραγωγή νεοαντιγόνων, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν την περαιτέρω ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού

συστήματος και διευκολύνουν τη δράση της ανοσοθεραπείας. (Rivera et al, 2019) , (Ramakrishnan et al, 2008) (Emens LA, et al, 2015)

Ωστόσο, η επίδραση της ασκείται και σε τοπικό επίπεδο , στο περιβάλλον του όγκου. (εικόνα 15)



Εικόνα 15: επίδραση χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία στο μικροπεριβάλλον του όγκου

(Rivera Vargas T, Apetoh L. Can Immunogenic Chemotherapies Relieve Cancer Cell Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors? Front Immunol. 2019 May 29; 10:1181.)

Δεδομένου, ότι πολλές συστηματικές και τοπικές δράσεις της χημειοθεραπείας είναι όμοιες με αυτές της ακτινοθεραπείας διάφορες μελέτες είναι σε εξέλιξη με διάφορους συνδυασμούς της χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας. Θα παραθέσουμε αυτές που αφορούν τον καρκίνο ενδομητρίου με τους παραπάνω συνδυασμούς.

Η κλινική μελέτη φάσης 2 (NCT03276013), μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη, συμπεριέλαβε 48 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου στους οποίους χορηγήθηκε ο συνδυασμός πεμπρολιζουμάμπης και δοξουροβουκίνης.

Πρωταρχικό καταλήκτικό σημείο ήταν το διάστημα ελευθέρως νόσου στους 6 μήνες και δευτερεύων το διάστημα ελευθέρως νόσου στους 6 μήνες σε διάφορες υποομάδες

ασθενών, το διάστημα ελευθέρως νόσου στα 3 χρόνια και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εκτός από την προαναφερθείσα κλινική μελέτη άλλη μία μελέτη φάσης 2 (NCT02549209), μη τυχαιοποιημένη, η οποία διερευνά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού πεμπρολιζουμάμπης και καρβοπλατίνας με πακλιταξέλη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο ενδομητρίου. Η συγκεκριμένη μελέτη έχει ολοκληρωθεί και αναμένονται τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της. Πρωτεύων καταληκτικό σημείο είναι η αντικειμενική ανταπόκριση των όγκων και δευτερεύων η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του συγκεκριμένου συνδυασμού.

Η μελέτη φάσης 1 (NCT03932409), μη τυχαιοποιημένη, δοκιμάζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συνδυασμού πεμπρολιζουμάμπης, καρβοπλατίνας -πακλιταξέλης και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου, αρχικού σταδίου, οι οποίοι είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπή.

Αρχικά, οι ασθενείς θα λάβουν 3 κύκλους πεμπρολιζουμάμπης και κατόπιν θα υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή. Στη συνέχεια θα λάβουν ακτινοθεραπεία με τη μορφή βραχυθεραπείας και ακολούθως 3 κύκλους πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνα πακλιταξέλη.

Η μελέτη αυτή θα ενσωματώσει μικρό αριθμό ασθενών (20) και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2023. Πρωτεύων καταληκτικό σημείο είναι το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι θα ολοκληρώσουν 3 κύκλους του συνολικού σχήματος ενώ στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία είναι η συνολική επιβίωση κλινικά και φυσικά η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του συνδυασμού.

Τέλος, άλλη μία φάσης 1, NCT02630823, επίσης, μη τυχαιοποιημένη, με μικρό αριθμό συμμετεχόντων (10) είναι σε εξέλιξη. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς θα λάβουν 2 δόσεις πεμπρολιζουμάμπης προεγχειρητικά και στη συνέχεια θα υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή. Ακολούθως, θα λάβουν συνδυασμό πεμπρολιζουμάμπης και χημειοθεραπείας με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνα. Μόνο οι ασθενείς οι οποίοι είναι κατάλληλοι θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία και αυτό με βάση την απόφαση του κύριου ερευνητή. Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο είναι η ασφάλεια και δευτερεύων το διάστημα ελευθέρως νόσου σε διάστημα παρακολούθησης 2 ετών.

Βιοδείκτες

Όπως έχει φανεί από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση η πεμπρολιζουμάμπη αναμένεται να διαδραματίσει καίριο ρόλο τόσο στη θεραπεία του προχωρημένου/μεταστατικού καρκίνου του ενδομητρίου όσο και σε διάφορους άλλους τύπους συμπαγών όγκων. Όπως προαναφέραμε, έχει ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία διάφορων ιστολογικών υποτύπων με συγκεκριμένο βιολογικό προφίλ.

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, στα οποία αναφερθήκαμε εκτενώς, αναμένονται τα επόμενα χρόνια και παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Για αυτό το

λόγο είναι ύψιστης σημασίας, η μελέτη και η ανάλυση προβλεπτικών βιοδεικτών που πρόκειται να καθορίσουν τις υποομάδες των ασθενών που θα λάβουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος.

Θα παραθέσουμε, αναλυτικά, τους υπάρχοντες βιοδείκτες αλλά και τις διάφορες κατευθύνσεις που θα κινηθεί η βασική και η κλινική έρευνα τα επόμενα χρόνια.

Έκφραση προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου -1 (PDL-1)

Αρχικά, η ανίχνευση και ο προσδιορισμός της έκφρασης του PDL-1, μέσω ανοσοιστοχημείας, φαίνεται ένας αρκετά κατάλληλος βιοδείκτης. Ωστόσο, η ευρέως χρήση του και η περαιτέρω εξατομίκευση στους ασθενείς για κάθε ιστολογικό τύπο παρουσιάζει συγκεκριμένους περιορισμούς.

Πιο συγκεκριμένα, ο προσδιορισμός αλλά και το όριο που χρησιμοποιούν οι ερευνητές για να ορίσουν την παρουσία ή απουσία έκφρασης παρουσιάζει ποικιλομορφία ακόμη και σε όγκους με τον ίδιο ιστολογικό τύπο. (Patel SP *et al*, 2015) Για παράδειγμα, σχετικά με το μελάνωμα διάφορες μελέτες έχουν δείξει μέσο όρο έκφρασης από 38% έως και 100%. (Patel SP *et al*, 2015) Αντίστοιχα, κάθε μελέτη χρησιμοποιεί διαφορετικό όριο (1%, 5%, 10%) για να ορίσει την παρουσία του υποδοχέα. (Patel SP *et al*, 2015) Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται σχεδόν σε όλους τους συμπαγείς όγκους, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μέτρια ή υψηλή έκφραση. (Patel SP *et al*, 2015)

Ένας, επιπλέον, παράγοντας, ο οποίος καθιστά δυσχερή την ευρέως χρήση του PDL-1 ως προβλεπτικό βιοδείκτη είναι ότι η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού είναι μια δυναμική διαδικασία δηλαδή εξελίσσεται στο χρόνο και δεν είναι στατική. (Vinay *et al*, 2015) Αυτό, πρακτικά, σημαίνει ότι η έκφραση του μπορεί να τροποποιείται είτε με τις διάφορες αλληλεπιδράσεις των κυττάρων είτε με την περαιτέρω συσσώρευση μεταλλάξεων στα καρκινικά κύτταρα, οι οποίες μπορούν να αυξάνουν ή να μειώνουν το επίπεδο έκφρασης. (Vinay *et al*, 2015)

Ακόμα και σε όγκους στους οποίους υπάρχει σχετικά μεγαλύτερη επιστημονική παρατήρηση και εμπειρία με τη χρήση της ανοσοθεραπείας όπως ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, ο καρκίνος νεφρού, ο ουροθηλιακός καρκίνος και το μελάνωμα ο PDL-1 δεν χρησιμοποιείται, απαραίτητα, ως προβλεπτικός βιοδείκτης (Chay Y.K *et al*, 2016, Xu F *et al*, 2015, Swaika *et al* 2015, Mukherji *et al*, 2016)

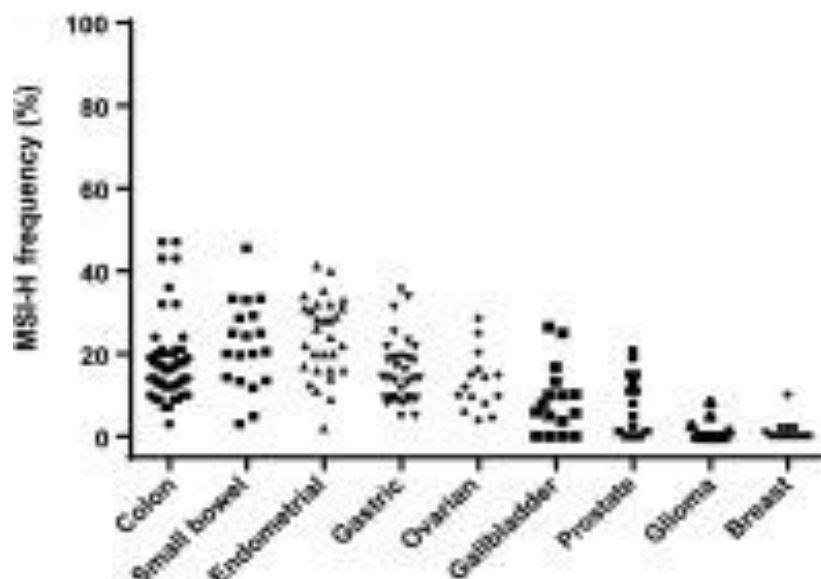
Συνεπώς, δεν αποτελεί ασφαλές συμπέρασμα για τον καρκίνο ενδομητρίου ότι μόνο οι ασθενείς με υψηλή έκφραση του PDL-1 θα λάβουν το μέγιστο όφελος ούτε ότι ασθενείς με χαμηλή έκφραση δεν θα επωφεληθούν καθόλου από τη λήψη ανοσοθεραπείας.

Όγκοι με εσφαλμένο σύστημα επιδιόρθωσης γενετικού υλικού (MMR cancer) και μικροδορυφορική αστάθεια :

Δεδομένου ότι με την γονιδιακή ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου, οι όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια αποτελούν μία εκ των τεσσάρων κατηγοριών, η ύπαρξη της μπορεί να τροποποιεί τις πιθανές θεραπευτικές επιλογές μας. (Murali *et al*, 2014)

Στην παθοφυσιολογία του καρκίνου συμπεριλαμβάνεται το γεγονός ότι οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού δεν λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο όπως στα φυσιολογικά κύτταρα. (Iopon Y *et al*, 1993) Με άλλα λόγια, τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν επιγενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια , τα οποία είναι υπεύθυνα για την ακρίβεια του αναδιπλασιασμού και της αντιγραφής του γενετικού υλικού. Η δυσλειτουργία, αυτή, προκαλεί τη συσσώρευση επίκτητων μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό. (Iopon Y *et al*, 1993) Ιδιαίτερα ευάλωτες είναι οι θέσεις του γενετικού υλικού, οι οποίες βρίσκονται στο τέλος, περιέχουν επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες βάσεων και ονομάζονται μικροδορυφόροι. (Schlötterer, C *et al*, 2000) Οι γενετικές τροποποιήσεις σε αυτές τις περιοχές προκαλούν μεταβολές στο μήκος την επαναμαζόμενη μικροδορυφορική αστάθεια. (Thibodeau SN *et al*, 1993)

Στην εικόνα 16 απεικονίζονται οι πιο συχνοί καρκίνοι με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια. Όπως παρατηρούμε, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του λεπτού εντέρου και του ενδομητρίου εμφανίζουν μικροδορυφορικά αστάθεια σε μεγαλύτερο ποσοστό. Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζει περίπου στο 40% με 50%. (Le DT *et al*, 2017)



Εικόνα 16: συχνότητα μικροδορυφορικής αστάθειας σε συμπαγείς όγκους

(Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, *et al*, Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.)

Διάφορες μελέτες έχουν συσχετίσει την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας ως κακό προγνωστικό δείκτη στον καρκίνο ενδομητρίου. Ωστόσο, μία μετανάλυση 23

μελετών έδειξε ότι δεν σχετίζεται με το διάστημα ελεύθερης νόσου ή με τη συνολική επιβίωση. (Diaz-Padilla I. *et al*, 2013)

Παρακάτω , θα αναφερθούμε αναλυτικά στο γιατί είναι τόσο σημαντική η παρουσία ή μη μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του ενδομητρίου και γιατί σχετίζεται με τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας.

Αρχικά, η διήθηση του όγκου από λεμφοκύτταρα θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως καλός προγνωστικός δείκτης σε διάφορους υπότυπους καρκίνων. (Ogino S. *et al*, 2009) Συγκεκριμένα, στον καρκίνο του ενδομητρίου η χαμηλή παρουσία λεμφοκυττάρων στον όγκο έχει συσχετιστεί με πιο προχωρημένο στάδιο νόσου. (Čermáková P. *et al*, 2014)

Οι όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια χαρακτηρίζονται από μεγάλη παρουσία λεμφοκυττάρων (Alexander J. *et al*, 2001), η διέγερση των οποίων προκαλεί σε μεγάλο βαθμό ανοσιακή απάντηση (Dolcetti R. *et al*, 1999) Με βάση τη γονιδιακή αλληλούχιση νέας γενιάς του γενετικού υλικού, οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από υψηλό αριθμό μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό (Timmermann B *et al*, 2010) με συνέπεια την παραγωγή τροποποιημένων και ανενεργών πρωτεϊνών. (Jang B. *et al*, 2004) Οι πρωτείνες με τη σειρά τους παρουσιάζονται μέσω του μείζονος συμπλέγματος ανοσομπατοτητας στα T-Λεμφοκύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται και επιτίθεται με τη σειρά τους στα καρκινικά κύτταρα.

Επιπλέον, τα κύτταρα των όγκων με μικροδορυφορική αστάθεια εκφράζουν σε μεγαλύτερο βαθμό μεταλλαγμένα γονίδια, τα οποία με τη σειρά τους κωδικοποιούν πρωτείνες που δρουν ως αναστολείς του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού, όπως πχ ο PD-1. (Llosa NJ. *et al*, 2015) Τόσο τα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο όσο και τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό τις πρωτείνες PD-1 και PDL-1, αντίστοιχα, ευοδώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη δράση της ανοσοθεραπείας.

Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι, ιδιαίτερα, συχνός στις ανεπτυγμένες χώρες με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στις προεμμηνοπαυσιακές και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο με όλες τις εκφάνσεις του, το σύνδρομο πολυκυστικό ωοθηκών, το οικογενειακό ιστορικό

Οι περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές για τον μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου, που δεν ανταποκρίνεται στο κλασσικό χημειοθεραπευτικό σχήμα καθώς και η αυξημένη συχνότητα του σε νεώτερες ηλικίες καθιστούν επιτακτική ανάγκη την εύρεση νέων θεραπειών.

Η στόχευση του προγραμματισμένου κυταρικού θανάτου-1 μέσω της πεμπρολιζουμάμπης έχει βελτιώσει το προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με διάφορους υπότυπους καρκίνων, όπως το μελάνωμα και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα ενώ πρόσφατα εγκρίθηκε για τη χορήγηση σε καρκίνους με μικροδορυφορική αστάθεια ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εστία.

Με βάση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, τα οποία συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση, η πεμπρολιζουμάμπη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματική και ασφαλής για την αντιμετώπιση του προχωρημένου/μεταστατικού καρκίνου του ενδομητρίου.

Ωστόσο, οφείλουμε να τονίσουμε ότι τα αποτελέσματα στηρίζονται σε σχετικά μικρές μελέτες, μη τυχαιοποιημένες και όχι διπλά τυφλές.

Διάφορες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη και αναμένεται να ολοκληρωθούν τα επόμενα χρόνια. Τα αποτελέσματα τους παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον και πρόκειται να προσφέρουν λύσεις σε διάφορα κλινικά διλήμματα.

Προκειμένου να μπορούμε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης στον προχωρημένο/μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου είναι απαραίτητο η διενέργεια μεγάλων κλινικών μελετών φάσης 3, τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών. Τόσο η σωστή επιλογή των ασθενών όσο και η περαιτέρω διαστρωμάτωση τους είναι ιδιαίτερα σημαντική.

Επιπλέον, μέσω της διενέργειας μελετών με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων θα είναι εφικτή η περαιτέρω ανίχνευση και ο προσδιορισμός προβλεπτικών βιοδεικτών.

Ο προσδιορισμός του PDL-1, της ύπαρξης ή μη μικροδορυφορικής αστάθειας, η αύξηση του ορίου μεταλλάξεων του όγκου, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων που διηθούν

τον όγκο και η παραγωγή νεοαντιγόνων είναι πιθανοί βιοδείκτες που χρήζουν περαιτέρω συσχέτισης με το κλινικό αποτέλεσμα.

Η μελέτη των βιοδεικτών είναι πολύτιμη για τον εντοπισμό των συγκεκριμένων υποομάδων των ασθενών που θα λάβουν το μέγιστο θεραπευτικό όφελος από τη χορήγηση της ανοσοθεραπείας.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Swaika, W.A. Hammond, R.W. Joseph Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy *Mol. Immunol.*, 67 [2015], pp. 4-17
- Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol.* 2001 Feb;158(2):527-35.
- Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol.* 2017 Aug 23; 8:561.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505.
- Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9.
- Arora S, Balasubramaniam S, Zhang W, Zhang L, Sridhara R, Spillman D et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res.* 2020 Oct 1;26(19):5062-5067.
- Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373[20]:1979.
- Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2010 Jul;118(1):14-8.
- Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014 Sep-Oct;20(5):748-58.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2455-65.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory.

Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73

Chae YK, Pan A, Davis AA, Raparia K, Mohindra NA, Matsangou M, et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer*. 2016 Sep;17(5):350-361.

Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up *International Journal of Gynecologic Cancer* 2016;26:2-30.

Corpus Uteri. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.403.

Cortes-Ciriano I, Lee S, Park WY, Kim TM, Park PJ. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers. *Nat Commun*. 2017 Jun 6;8:15180.

Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 71 (4 Suppl): 1467-70, 1993.

D. Miller, V. Filiaci, G. Fleming, R. Mannel, D. Cohn, T. Matsumoto et al. Late-Breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472-80.

Denschlag D, Ulrich U, Emons G. The diagnosis and treatment of endometrial cancer: progress and controversies. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Aug;108(34-35):571-7.

Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, Matias-Guiu X, Vilar E, Muggia F, Garcia-Donas J. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):154-67.

Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, Russo A, Guidoboni M, Capozzi E, Vecchiato N, Macrì E, Fornasarig M, Boiocchi M. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol*. 1999 Jun;154(6):1805-13.

Dowdy SC. Improving oncologic outcomes for women with endometrial cancer: realigning our sights. *Gynecol Oncol*. 2014;133[2]:370-374.

Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015 May;3(5):436-43.

Fader AN, Diaz LA, Armstrong DK, Tanner EJ, Uram J, Eyring A, et al. Preliminary results of a phase II study: PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, recurrent or persistent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2016; 141:206–7.

Fast Stats: An interactive tool for access to SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Available at . Accessed: 20 November 2020 στην ιστοσελίδα <https://seer.cancer.gov/faststats>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com.gr>

Fernández M, Javaid F, Chudasama V. Advances in targeting the folate receptor in the treatment/imaging of cancers. *Chem Sci.* 2017 Dec 18;9(4):790-810.

Fleming GF. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2983-90.

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 May 31;378(22):2078-2092.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28.

Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of Polymerase e–Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1319–1323.

Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature.* 1993 Jun 10;363(6429):558-61.

Jung B, Doctolero RT, Tajima A, Nguyen AK, Keku T, Sandler RS, Carethers JM. Loss of activin receptor type 2 protein expression in microsatellite unstable colon cancers. *Gastroenterology.* 2004 Mar;126(3):654-9

Kandoth, C., McLellan, M., Vandin, F. et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 502, 333–339 (2013).

Karolewski K, Kojs Z, Urbanski K et al. The efficiency of treatment in patients with uterine-confined endometrial cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 27(6), 579-584 (2006).

Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in

intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004 Mar;92(3):744-51.

Keytruda FDA historal approval. Εύρεση στις 10 Οκτωβρίου 2020 στην ιστοσελίδα <https://www.drugs.com/history/keytruda.html> Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com.gr>

Lachance JA, Darus CJ, Rice LW. Surgical management and postoperative treatment of endometrial carcinoma. *Rev Obstet Gynecol.* 2008 Summer;1(3):97-105.

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34.

Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 Jul 28;357(6349):409-413.

Lee EK, Liu JF. Antibody-drug conjugates in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):694-702.

Levy A, Chargari C, Cheminant M, Simon N, Bourgier C, Deutsch E. Radiation therapy and immunotherapy: implications for a combined cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Mar;85(3):278-87.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis GP et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009;6: e1000100

Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, Blosser RL, Fan H, Wang H, Luber BS, Zhang M, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Sears CL, Anders RA, Pardoll DM, Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov.* 2015 Jan;5(1):43-51

Makker V, Rasco D, Vogelzang NJ, Brose MS, Cohn AL, Mier J, Di Simone C, Hyman DM, Stepan DE, Dutcus CE, Schmidt EV, Guo M, Sachdev P, Shumaker R, Aghajanian C, Taylor M. 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 May;20(5):711-718.

Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-2992

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. 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 Jan 1;38(1):1-10.

Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Jul 1;25(13):3753-3758.

Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, Moxley KM, Kim YM, Powell MA, O'Malley DM, Spirtos NM, Small W Jr, Tewari KS, Richards WE, Nakayama J, Matulonis UA, Huang HQ, Miller DS. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2317-2326.

McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK, Odunsi K, Rodabaugh K, Singhal P, Lele S, Jaggernauth W. Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol*. 2010 Mar;116(3):404-7.

Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40 (1): 55-65, 1991.

Moxley KM, McMeekin DS: Endometrial carcinoma: A review of chemotherapy, drug resistance, and the search for new agents. *Oncologist* 15:1026-1033, 2010

Mukherji D, Jabbour MN, Saroufim M, Temraz S, Nasr R, Charafeddine M et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression in Muscle-Invasive Bladder Cancer Cystectomy Specimens and Lymph Node Metastasis: A Reliable Treatment Selection Biomarker? *Clin Genitourin Cancer*. 2016 Apr;14(2):183-7.

Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):e268-78.

Nout RA, Smit VT, Putter H, et al.: Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375 (9717): 816-23, 2010

Ogino S, Nosho K, Irahara N, Meyerhardt JA, Baba Y, Shima K, Glickman JN, Ferrone CR, Mino-Kenudson M, Tanaka N, Dranoff G, Giovannucci EL, Fuchs CS. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res*. 2009 Oct 15;15(20):6412-20.

Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS 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 Aug 1;35(22):2535-2541.

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12[4]:252-264.

Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015 Apr;14(4):847-56

Ramakrishnan, R., Antonia, S. & Gabrilovich, D.I. Combined modality immunotherapy and chemotherapy: a new perspective. *Cancer Immunol Immunother* 57, 1523–1529 (2008).

Rivera Vargas T, Apetoh L. Can Immunogenic Chemotherapies Relieve Cancer Cell Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors? *Front Immunol*. 2019 May 29; 10:1181.

Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32.

Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm Cancer*. 2019 Jun;10(2-3):51-63.

Schlötterer, C. Evolutionary dynamics of microsatellite DNA. *Chromosoma* 109, 365–371 [2000].

Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348[6230]:69-74.

Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.

Sun, Z., Fourcade, J., Pagliano, O., Chauvin, J. M., Sander, C., and Kirkwood, J. M. [2015]. IL10 and PD-1 cooperate to limit the activity of tumor-specific CD8+ T cells. *Cancer Res*. 75, 1635–1644.

Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al.: A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 113 (2): 299-310, 2015.

Taube JM, Anders RA, Young GD, Xu H, Sharma R, McMiller TL et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med*. 2012 Mar 28;4(127):127ra37.

Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993 May 7;260(5109):816-9.

Timmermann B, Kerick M, Roehr C, Fischer A, Isau M, Boerno ST, Wunderlich A, Barmeyer C, Seemann P, Koenig J, Lappe M, Kuss AW, Garshasbi M, Bertram L, Trappe K, Werber M, Herrmann BG, Zatloukal K, Lehrach H, Schweiger MR. Somatic mutation profiles of MSI and MSS colorectal cancer identified by whole exome next generation sequencing and bioinformatics analysis. *PLoS One*. 2010 Dec 22;5(12):e15661.

Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020-30.

Uryvaev A, Passhak M, Hershkovits D, Sabo E, Bar-Sela G. The role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as a predictive biomarker of response to anti-PD1 therapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer or metastatic melanoma. *Med Oncol*. 2018 Jan 31;35(3):25

Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, Lichtor T, Decker WK, Whelan RL, Kumara HMCS, Signori E, Honoki K, Georgakilas AG, Amin A, Helferich WG, Boosani CS, Guha G, Ciriolo MR, Chen S, Mohammed SI, Azmi AS, Keith WN, Bilsland A, Bhakta D, Halicka D, Fujii H, Aquilano K, Ashraf SS, Newsheen S, Yang X, Choi BK, Kwon BS. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35

Win AK, Reece JC, Ryan S: Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 125 (1): 89-98, 2015.

Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb;15(2):213-22.

Xu F, Xu L, Wang Q, An G, Feng G, Liu F. Clinicopathological and prognostic value of programmed death ligand-1 (PD-L1) in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):14595-603.

Yang X, Wang J. The Role of Metabolic Syndrome in Endometrial Cancer: A Review. *Front Oncol*. 2019 Aug 8; 9:744.

Yao H, Wang H, Li C, Fang JY, Xu J. Cancer Cell-Intrinsic PD-1 and Implications in Combinatorial Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018 Jul 30; 9:1774.

Young KH, Baird JR, Savage T, Cottam B, Friedman D, Bambina S, Messenheimer DJ, Fox B, Newell P, Bahjat KS, Gough MJ, Crittenden MR. Optimizing Timing of Immunotherapy Improves Control of Tumors by Hypofractionated Radiation Therapy. *PLoS One*. 2016 Jun 9;11(6):e0157164.

Čermáková P, Melichar B, Tomšová M, Zoul Z, Kalábová H, Spaček J, Doležel M. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res.* 2014 Oct;34(10):5555-61.

Αναζήτηση με clinical trials. Gov. Εύρεση στις 25 Ιουνίου 2020 στην ιστοσελίδα <https://www.clinicaltrials.gov/>. Αναζήτηση στον δικτυακό τόπο: <http://www.google.com.gr>.

Συνομογραφίες- Γλωσσάριο όρων :

- i. ALK: anaplastic lymphoma kinase positive, κινάση αναπλαστικού λεμφώματος
- ii. CR: complete response πλήρη ανταπόκριση
- iii. DLT: dose limited toxicity, δόση με περιορισμένη τοξικότητα
- iv. EC: Endometrial Cancer, καρκίνος ενδομητρίου
- v. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα
- vi. FDA: Food and Drug Administration, Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α
- vii. HER-2: human epidermal growth factor receptor 2, υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα
- viii. mDOR: median Duration of Response, μέση διάρκεια ανταπόκρισης
- ix. MMR cancers :mismatch repair deficiency, όγκοι με μη λειτουργικό σύστημα επιδιόρθωσης
- x. mOs: median Overall Survival, μέση συνολική επιβίωση
- xi. mPFS: median Progression Free Survival, μέσο διάστημα ελευθέρως νόσου
- xii. MSI-H: high microsatellite instability, υψηλή μικροφορυροφική αστάθεια
- xiii. MSS: microsatellite stable, όγκοι χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια
- xiv. MTD: maximum tolerated dose, μέγιστη ανεκτή δόση
- xv. ORR: objective response rate, αντικειμενική ανταπόκριση
- xvi. OS: overall survival, συνολική επιβίωση
- xvii. OTRR: objective tumor response rate, αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου
- xviii. PD-1 :υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου θανάτου-1
- xix. PDL-1 :συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1
- xx. PDL-2 :συνδέτης του υποδοχέα προγραμματισμένου θανάτου 1
- xxi. PFS: progression free survival, διάστημα ελευθέρως νόσου
- xxii. PR: partial response, μερική ανταπόκριση
- xxiii. RFS: recurrence free survival, διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου
- xxiv. SD: stable disease, σταθερή νόσο