

NOVI BIOMARKERI ZA PRIMJENU USMJERENOG LIJEČENJA IMUNOTERAPIJOM U KARCINOMU ENDOMETRIJA

Kolovrat, Doris

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:519370>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Doris Kolovrat

NOVI BIOMARKERI ZA PRIMJENU USMJERENOG LIJEČENJA IMUNOTERAPIJOM

U KARCINOMU ENDOMETRIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Doris Kolovrat

NOVI BIOMARKERI ZA PRIMJENU USMJERENOG LIJEČENJA IMUNOTERAPIJOM

U KARCINOMU ENDOMETRIJA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Emina Babarović, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Elvira Mustać, dr.med.

2. Doc.dr.sc. Ita Hadžisejdić, dr.med.

3. Prof.dr.sc. Ivana Marić, dr.med.

Rad sadrži 50 stranica, 0 slika, 4 tablice i 82 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Emini Babarović na iznimnom strpljenju i uloženom vremenu i trudu.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na potpori i motivaciji.

Popis skraćenica i akronima

ACS – engl. American Cancer Society; Američko društvo za rak

CA 125 – karcinom antigen 125

CTL – engl. cytotoxic T- lymphocyte, citotoksični T-limfocit

CTNN B1 – engl. Cadherin Associated Protein Beta 1

DNA – engl. deoxyribonucleic acid; deoksiribonukleinska kiselina

FIGO – franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; Međunarodno udruženje ginekologa i opstetričara

HER2 – engl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

ITM – indeks tjelesne mase

KE – karcinom endometrija

KRAS – engl. Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

LVSI – engl. lymphovascular space invasion; limfovaskularna invazija

MPA – medroksiprogesteron acetat

MSI – engl. microsatellite instability; mikrosatelitna nestabilnost

MSS – engl. microsatellite stability; mikrosatelitna stabilnost

PCOS – engl. polycystic ovary syndrome; sindrom policističnih jajnika

PD-1 – programmed death-1; protein programirane smrti-1

PD-L1 – programmed death ligand-1; ligand proteina programirane smrti-1

PIK3CA – engl. Phosphatidylinositol- 4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

POLE – engl. polymerase epsilon exonuclease domain; polimeraza epsilon egzonuklearna domena DNA

PTEN – engl. Phosphatase and Tensin Homolog

RH – Republika Hrvatska

SHBG – engl. sex hormon binding globuline; globulin koji veže seksualne hormone

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TCGA – engl. The Cancer Genome Atlas Research Network; Mreža za istraživanje genoma raka

TILs – engl. tumor infiltrating lymphocytes; limfocitni infiltrati u tumorskom mikrookolišu

TME – engl. tumor microenvironment; tumorski mikrookoliš

TP53 – gen tumor supresorskog proteina 53

Sadržaj:

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija.....	1
1.2. Etiologija.....	3
1.3. Klasifikacija.....	5
1.3.1. Kliničko-patološka klasifikacija, dualistička.....	5
1.3.2. Histološka klasifikacija.....	7
1.3.3. Molekularna klasifikacija.....	8
1.4. Klinička slika.....	10
1.5. Dijagnostika.....	11
1.6. Prognostički čimbenici.....	14
1.7. Trenutne metode liječenja.....	16
1.8. Praćenje.....	19
2. SVRHA RADA.....	20
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	21
3.1. Uvod u imunoterapiju.....	21
3.2. Izbjegavanje imunološkog nadzora, tumorski mikrookoliš i biomarkeri.....	22
3.3. Dosadašnji rezultati u liječenju karcinoma inhibicijom kontrolnih točaka.....	25
3.4. Dosadašnji rezultati imunoterapije kod KE.....	30

3.5. Nuspojave imunoterapije.....	31
4. RASPRAVA.....	32
5. ZAKLJUČAK.....	34
6. SAŽETAK.....	35
7. SUMMARY.....	36
8. LITERATURA.....	37
9. ŽIVOTOPIS.....	47

Preliminarne stranice

Broj preliminarnih stranica (7)

1. UVOD

Karcinom endometrija (KE) je zloćudna novotvorina podrijetla epitelnih stanica endometrija. KE najčešća je zloćudna novotvorina ženskog spolnog sustava i četvrti najčešći karcinom kod žena u zemljama razvijenog svijeta. Dok za brojne zloćudne novotvorine drugih sijela bilježimo pad incidencije i mortaliteta, KE u proteklom desetljeću bilježi porast ne samo u incidenciji, nego i porast mortaliteta širom razvijenog svijeta. Biološka raznolikost tumora nije prepoznata u trenutnim klasifikacijskim sustavima, što onemogućava provođenje istraživanja i planiranje adekvatne adjuvantne terapije za pacijentice, odnosno kreiranje individualizirane terapije. Danas znamo da će jedan broj pacijentica biti neadekvatno liječen, odnosno prema trenutno korištenim klasifikacijama i algoritmima biti će svrstane u kategoriju „premalo“ tretiranih, a druge će biti u kategoriji „previše“ tretiranih i biti će nepotrebno izložene radio i/ili kemoterapiji. Stoga je integracija novih spoznaja u nove klasifikacije i algoritme nužna za stvaranje optimalnih dijagnostičkih protokola i prognostičkih skupina. Nova klasifikacija sadrži nova saznanja o genetičkoj podlozi KE, gdje su klinički interes posebno privukle POLE-ultramutirane i MSI-hipermutirane podskupine zbog obilja limfocita koje infiltriraju tumor te visoke stope PD-1/PD-L1 ekspresije. Farmakološka supresija PD-1/PD-L1 puta navodi se kao potencijalni korak ka individualiziranom, ciljanom liječenju uznapredovalih/rekurentnih KE.

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Prema zadnjem izvješću Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine, KE je četvrti najčešći karcinom kod žena u Republici Hrvatskoj (RH), odmah iza raka dojke, debelog crijeva i želuca te predstavlja 6-7% svih karcinoma u žena (1).

Broj oboljelih od malignih bolesti u stalnom je porastu, kako u RH tako i u svijetu. U proteklom desetljeću incidencija KE bilježi porast od 2,4%. Kao najčešći razlog ovog porasta navodi se kombinacija više čimbenika kao što su produženje ljudskog vijeka, povećana pristupnost predisponirajućih čimbenika (npr. pretilost), ali i suvremenija dijagnostika kao i njena dostupnost. Nažalost ono što zabrinjava jeste činjenica da mortalitet svejedno raste i to 1,9% godišnje (2).

Analizirajući pojavnost KE na svjetskoj razini, najveće stope incidencije zabilježene su u visoko razvijenim zemljama, kao što su države Sjeverne Amerike i države Sjeverne i Istočne Europe, dok su najniže stope incidencije zabilježene u državama Zapadne Afrike, odnosno niže razvijenim zemljama (3).

Rizik nastanka KE povećava se sa starosnom dobi. Najčešće je dijagnosticiran kod žena u peri i postmenopauzi. Prosječna dob pacijentica kreće se od 55 do 65 godina, s time da najveći broj slučajeva KE nastaje u žena iznad 55. godine života (4). U posljednjih 10 godina, statistike pokazuju sve veći broj pacijentica ispod 50 godina dijagnosticiranih s KE. Ta činjenica ne iznenađuje previše znajući da i broj mlađih žena s metaboličkim sindromom raste. Naime najvažnije sastavnice u metaboličkom sindromu su pretilost, dijabetes mellitus tip 2, i hiperinzulinemija (10).

Samo 1-8% svih KE pojavljuje se u žena mlađih od 40 godina, a mali broj pojedinačnih slučajeva prijavljen je u žena mlađih od 30 godina, s time da je najmlađa pacijentica sa Cowdenovimsindromom imala samo 14 godina (5-9). U posljednje vrijeme, zapažen je trend javljanja KE kod mlađih žena čiji je indeks tjelesne mase (ITM) iznad 30 (4, 10).

KE relativno rano daje simptome i najčešće se dijagnosticira dok je karcinom još ograničen na maternicu što je jedan od glavnih razloga njegove dobre prognoze te 5-godišnjeg preživljenja 70-95% (2, 10).

1.2. ETIOLOGIJA

Mehanizam nastanka KE nije u potpunosti razjašnjen, međutim poznati su brojni rizični faktori koji se mogu povezati s većom učestalošću ovog tumora.

Kao glavni rizični čimbenik navodi se neoponirani estrogen, odnosno sva stanja u kojem imamo prekomjernu stimulaciju endometrija estrogenom, bilo endogeno proizvedenim ili egzogeno unesenim u tijelo. Estrogen djeluje na endometrij iznimno proliferativno i ako nema oponirajućeg djelovanja progesterona, tada imamo prekomjerni rast, odnosno produženu proliferaciju epitelnih stanica endometrija koje mogu rezultirati nastankom karcinoma (11).

Bitan izvor endogenog estrogena čini masno tkivo. Masno tkivo se ponaša kao pravi endokrini organ i pomaže u perifernoj konverziji androstendiona u estron, što se naziva ekstraglandularna aromatizacija (10, 13). Stoga žene čiji je ITM iznad 30, odnosno pretila žene, imaju veći rizik od nastanka KE od žena normalne tjelesne mase (10). Neka istraživanja navode da je rizik u pretilih žena čak 10 puta veći (10). Osim veće incidencije KE, pretila žene imaju i veću stopu mortaliteta što se pripisuje brojnim komorbiditetima koje prate pretilost, ali i većim brojem komplikacija nakon kirurškog zahvata.

Kao značajan izvor egzogenog estrogena spominje se sve češće uvođenje čiste estrogenske nadomjesne terapije kod žena u peri i postmenopauzi, te terapija Tamoksifenom koja traje duže od 5 godina. Tamoksifen je lijek iz skupine selektivnih modulatora estrogenskih receptora. Ovaj lijek reducira sekundarni rizik od raka dojke, no istovremeno djeluje proliferativno (pro-estrogeno) na endometrij. Stoga se ženama koje u terapiji koriste Tamoksifen preporučuju redovite ginekološke kontrole. Jedna studija dokazala je dvostruko veći rizik razvoja KE kod pacijentica koje su u terapiji imale Tamoksifen u usporedbi s onima koje su dobivale placebo; RR 2.30 na 1,000 žena u usporedbi s RR 0.91 na 1,000 (14).

Manjak progesterona, a time i relativni višak estrogena također predstavlja rizični faktor. Anovulatorni ciklusi koji su češći u doba perimenopauze su karakterizirani izostankom ovulacije i manjkom produkcije progesterona. Klinički važno stanje koje je obilježeno anovulatornim ciklusima je sindrom policističnih jajnika (engl. polycystic ovary syndrome, PCOS). Velik broj žena s PCOS je pretilo. Naime, osim navedenih hormonalnih promjena u ovih žena utvrđene su i značajne metaboličke promjene, prvenstveno smanjena osjetljivost na inzulin i hiperinzulinemija koje rezultiraju pretilošću. Inzulin zbog svoje strukturne i funkcionalne sličnosti hormonu rasta djeluje iznimno proliferativno, te dodatno povisuje proizvodnju androgena u jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi što rezultira hiperandrogenizmom s posljedičnom pretvorbom i neizravno smanjenjem jetrene proizvodnje globulina koji veže seksualne hormone (engl. sex hormon binding globuline, SHBG) ostvaruje povećanu razinu cirkulirajućih estrogena (17-19).

Reproduktivni faktori od velikog su značaja. Što je žena ranije dobila menarhu i kasnije ušla u postmenopauzalno razdoblje te nije rađala, to su njene šanse oboljenja od KE veće. Odnosno, duže vrijeme izloženosti estrogenu i veći broj menstrualnih ciklusa kroz koji je endometrij prolazio, pridonose većem riziku nastanka KE. Upravo to objašnjava činjenicu da žene starije dobi imaju veću vjerojatnost oboljenja. Žene s PCOS često boluju od neplodnosti, pa uz gore navedene imaju još jedan dodatni rizični čimbenik za nastanak KE.

Iako većina KE nastaje spontano, genetska predispozicija zabilježena je u oko 10% slučajeva. Najčešći genetički sindrom povezan s KE je Lynch sindrom, odnosno nasljedni nepolipozni kolorektalni karcinom. Osobe s Lynch sindromom imaju povećani rizik razvoja KE, rizik se povećava s dobi i iznosi od 40% do najviše 60% do 70. godine života. Po pravilu, KE s genetskom predispozicijom se razvije 10-20 godina prije sporadičnog (13, 15).

Pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza na druge tumore koji su povezani s estrogenom (npr. karcinom dojke ili jajnika) također predstavljaju rizične čimbenike. Zračenje zdjelice, zbog nekog drugog primarnog tumora je važan rizični čimbenik za nastanak KE.

Uočena je veća incidencija KE u bijele rase, pretpostavlja se zbog veće stope pretilosti, češćeg propisivanja estrogenske nadomjesne terapije te manjeg broja trudnoća, odnosno većeg broja menstrualnih ciklusa kroz reproduktivno razdoblje. No, iako rjeđe obolijevaju,

Afroamerikanke imaju puno slabiju prognozu i za 10% veći mortalitet u usporedbi s KE u bijelih žena dijagnosticiranim u istom stadiju (13, 17). Nije jasno iz kojeg razloga se javljaju ove razlike u prognozi između rasa.

S druge strane, pušenje i kombinirana peroralna kontracepcija djeluju protektivno na endometrij. Dužina razdoblja korištenja kontracepcije u korelaciji je sa smanjenjem rizika od ove zloćudne bolesti, a istraživanja su pokazala kako zaštitni učinak traje i do 10 godina (17).

Intrauterini ulošci (spirale) koji otpuštaju progestagene lokalno, smanjuju rizik za malignu transformaciju endometrija. Koriste se za liječenje hiperplazije endometrija i ranih stadija KE kod mlađih žena koje još planiraju trudnoću (17).

1.3. KLASIFIKACIJA

1.3.1. KLINIČKO- PATOLOŠKA KLASIFIKACIJA, DUALISTIČKA

Bokhmanova klasifikacija čini tradicionalnu i osnovnu podjelu KE koja se temelji na njihovim kliničkim, endokrinološkim i epidemiološkim karakteristikama (20). Prema ovoj klasifikaciji KE dijelimo u dva tipa, tip 1 i tip 2 tumore.

Tip 1 tumori čine 70-80% svih KE, ovisni su o estrogenu pa kao glavne faktore rizika imaju sva stanja povezana sa hiperestrogenizmom. Osnova rasta im je hiperplastični endometrij. Ovi

tumori su visoko osjetljivi na progestagene, imaju pretežno plitku invaziju u miometriju, te nizak potencijal limfogenih metastaza. Stoga se često dijagnosticiraju u ranoj kliničkoj fazi bolesti (FIGO I i II) (2,11). Mikroskopski, radi se o endometrioidnom adenokarcinomu endometrija i njegovim varijantama. Patohistološki ovi tumori su najčešće dobro diferencirani i povezani sa povoljnom prognozom, iako se u 10-15 % slučajeva mogu pojaviti recidivi bolesti (22).

Tip 2 tumori čine preostalih 20-30% KE, estrogen su neovisni, češći su kod žena u postmenopauzi i kod žena normalne tjelesne mase. Osnova rasta im je atrofični endometriju, pokazuju nisku osjetljivost na progestagene, često duboku invaziju u miometriju i visok potencijal limfogenih metastaza. Stoga se često dijagnosticiraju u uznapredovaloj kliničkoj fazi bolesti (FIGO III i IV) (2,11). Mikroskopski su to slabije diferencirani histološki tipovi adenokarcinoma endometrija (serozni i klarocelularni) koji imaju lošiju prognozu i češće recidiviraju u odnosu na tumore tipa 1 (22).

Tip 1 i tip 2 tumori razlikuju se i po genetskim mutacijama. Tip 1 tumori češće su povezani s mutacijama gena PTEN (engl. Phosphatase and Tensin Homolog), KRAS (engl. Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog), CTNNB1 (engl. Cadherin Associated Protein Beta 1) i PIK3CA (engl. Phosphatidylinositol- 4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) te s mikrosatelitnom nestabilnošću (engl. Microsatellite Instability, MSI). Nasuprot tome, tip 2 tumore karakterizira mutacija TP53 (engl. Tumor Protein p53) gena i amplifikacija HER2 (engl. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) gena. Inaktivacija PTEN gena smatra se ranim događajem u patogenezi tip 1 KE i vidi se u 80% slučajeva. Mutacija TP53 gena je također rana mutacija koja se može naći u 90% KE tipa 2 (22).

1.3.2. HISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) klasificira KE po njihovim histopatološkim karakteristikama te je analizom uočila devet podskupina: endometrioidni, mucinozni, serozni intraepitelni, serozni, karcinom svijetlih stanica, neuroendokrini, miješoviti, nediferencirani i dediferencirani (21). (Tablica 1.)

Tablica 1. Histološka klasifikacija KE, SZO

Histološki tip i podtipovi

Endometrioidni adenokarcinom
<ul style="list-style-type: none">• s pločastom diferencijacijom• sekretorni tip• viloglandularni tip
Mucinozni adenokarcinom
Serozni intraepitelni karcinom endometrija
Serozni karcinom
Karcinom svijetlih stanica
Neuroendokrini tumor
<ul style="list-style-type: none">• Neuroendokrini tumori niskog gradusa -karcinoid• Neuroendokrini tumori visokog gradusa -neuroendokrini karcinom malih stanica -neuroendokrini karcinom velikih stanica
Miješoviti adenokarcinom
Nediferencirani karcinom
Dediferencirani karcinom

Endometrioidni karcinom endometrija je najčešći histološki tip i čini 80% svih KE, pa često ovu klasifikaciju dijelimo na endometrioidne i ne-endometrioidne karcinome. Ne-endometrioidne KE predstavljaju agresivnije histološke podskupine, od čega je serozna podskupina najzastupljenija (2,22).

Zbog snažne korelacije između kliničko-patološke klasifikacije i histološke, slobodno možemo reći da endometrioidni KE čine prototip tip 1 tumora a serozni KE prototip tip 2 tumora.

1. 3. 3. MOLEKULARNA KLASIFIKACIJA

Novije metode analize genoma, odnosno metode sekvencioniranja nove generacije, omogućile su nam bolji uvid u razumijevanje genotipa KE. The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) studija analizirala je 373 slučaja KE, pretežno endometrioidne, serozne i mješovite histološke tipove. Integrirajući mutacijski spektar, promjene broja kopija gena i MSI analizu, istraživači su predložili 4 molekularne podskupine: 1) ultramutirani tumori s velikim brojem somatskih mutacija unutar egzonuklearne domene DNA polimeraze epsilon (engl. polymerase epsilon exonuclease domain, POLE), 2) hipermutirani tumori mikrosatelitnom nestabilnošću, često povezani s metilacijom MLH1 promotora i mutacijama KRAS i PTEN gena, 3) tumori s mikrosatelitskom stabilnošću (engl. Microsatellite Stability, MSS), odnosno tumori s malim brojem alteracija kopija i manjim brojem mutacija (engl. *Copy number low*) u kojih su česte CTNNB1 mutacije i 4) tumori nalik seroznima, s velikim brojem alteracija kopija, karakterističnom mutacijom TP53 i visokom stopom drugih mutacija (engl. *Copy number high*) (23-26).

U prve tri skupine češće se radi o endometrioidnom histološkom tipu KE, dok se u četvrtoj podskupini češće radi o ne-endometrioidnim histološkim tipovima poput seroznog karcinoma, no u manjem postotku u ovu skupinu ulaze i endometrioidni karcinomi. Što se tiče zastupljenosti, POLE pozitivni tumori čine 16%, tumori s MSI čine 46%, *Copy number low* podskupina 24%, a tumori nalik seroznima čine 14% svih KE (26).

TCGA klasifikacija je interesantna jer pruža uvid u nove karakteristike KE koje bi mogle postati važne za ciljanu terapiju. Tako su primjerice prve dvije molekularne podskupine KE (POLE i MSI) obilježene gušćim limfocitnim infiltratom u tumorskom mikrookolišu (engl.

Tumor Infiltrating Lymphocytes, TIL) što vjerovatno pridonosi većem stvaranju tumor specifičnih neo-antigena i većoj ekspresiji PD-1 i PD-L1 molekula koje su potencijalne mete novih lijekova (27).

Dualistički model po Bokhmanu svakako pojednostavljuje klasifikaciju KE, ali ne uzima u obzir svu heterogenost ove bolesti. Ograničenja ovog modela uključuju morfološke i molekularne aspekte. Naime, histološki se neki slabo diferencirani tumori teško mogu klasificirati, te se dijagnoza može razlikovati i ovisiti o liječniku patologu, o njegovom iskustvu i edukaciji. Na molekularnoj razini također može doći do preklapanja jer iako su neke mutacije gena uobičajene i češće u jednom tipu tumora ipak se ne radi o specifičnim genetskim promjenama koje se isključivo nalaze u jednoj vrsti tumora.

Precizna klasifikacija je ključna u odabiru odgovarajuće strategije liječenja. Nova, molekularna TCGA klasifikacija ne pokušava izbaciti dualističku klasifikaciju, već samo nadopuniti podatke za lakšu klasifikaciju specifičnih podvrsta KE, kao što je siva zona između ne-endometrioidnih tumora i endometrioidnih tumora visokog gradusa.

Ova nova klasifikacija još uvijek nije ušla u kliničku primjenu zbog financijskih razloga, no dovela je do otvaranja nekih novih pitanja i intenzivnijeg istraživanja uloge imunološkog sustava u KE, koja do sada nije bila predmet studija.

Integracija nove klasifikacije sa starom nam otvara vrata razvitku usmjerene personalizirane terapije za specifične podvrste KE. Primjerice, brojne žene s endometrioidnim KE gradusa 3 bi imale izvrsnu prognozu samo s kirurškom terapijom, a po trenutno korištenim algoritmima izlažemo ih nepotrebno adjuvantnom onkološkom liječenju radio i kemoterapijom, koji mogu imati razne toksične posljedice. Stoga, TCGA klasifikacija predlaže uvođenje testiranja na POLE i TP53 mutacije da bi se žene sa slabo diferenciranim tumorima klasificirale u POLE mutiranu skupinu tumora koja ima izvrsnu prognozu i nije im potrebno dodatno onkološko

liječenje i u drugu skupinu koju čine žene sa tumorima koji imaju mutaciju TP53 gena. Ova druga skupina povezana je sa izuzetno lošom prognozom i u ovih žena je svakako potrebno dodatno onkološko liječenje i agresivniji terapijski pristup.

Razumijevanje genotipa KE vjerojatno će predstavljati prekretnicu u razvoju novih terapijskih strategija.

1.4. KLINIČKA SLIKA

Glavni simptom KE je abnormalno krvarenje iz vagine; nepravilno i/ili produljeno kod žena koje još imaju redovite menstrualne cikluse ili postmenopauzalno krvarenje.

Postmenopauzalno krvarenje definiramo kao vaginalno krvarenje godinu dana nakon prestanka redovitih menstrualnih ciklusa. Krvarenje je obično bezbolno; u početku može biti oskudno, ali se može pojaviti i kao profuzna hemoragija (28, 29). U većini slučajeva se javlja rano, dok je tumor još ograničen na maternicu što je jedan od razloga rane dijagnoze i općenito dobre prognoze KE. Karcinom endometrija ćemo potvrditi kod 25% krvarenja u postmenopauzi, stoga svakom krvarenju moramo pristupiti ozbiljno i tražiti uzrok (28).

Kao najčešći uzrok krvarenja iz vagine spominje se hiperplazija endometrija koja predstavlja promjene endometrijskih žlijezda i strome kao rezultat neoponirane estrogenske stimulacije kroz duži period (11). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, na temelju njihovih promjena u arhitekturi i citologiji one se klasificiraju u četiri skupine, jednostavne ili složene, bez atipije ili s atipijom epitela. Vjerojatnost da se hiperplazija endometrija razvije u karcinom iznosi za jednostavnu hiperplaziju 1% u razdoblju kroz 10 godina, za složenu hiperplaziju 3%, za jednostavnu hiperplaziju s atipijom epitela 8% i za složenu hiperplaziju s atipijom epitela 29% (30, 31).

KE ima četiri načina širenja- lokalno, limfogeno, hematogeno i jajovodom (transtubarno).

Lokalno, *per continuitatem* se širi u vrat maternice te prodire u miometriju, serozu i ulazi u

peritonejsku šupljinu. Limfogeno dolazi do zdjeličnih, paraaortalnih i ingvinalnih limfnih čvorova, hematogeno u pluća, jetru i kosti, a transtubarno se implantira na jajnik i zdjelični peritoneum (11).

Napredovanjem bolesti i širenjem KE van maternice, pojavljuju se simptomi pritiska zbog povećanja materničnog trupa, zdjelična bol, gastrointestinalni i urinarni problemi, odnosno javljaju se simptomi proširenosti bolesti poput bljedoće, iznemoglosti, teškoća pri mokrenju, opstipacije i ostalih (11, 29).

U RH ne postoji Nacionalni program ranog otkrivanja KE (15). Preporuke Američkog udruženja za rak (engl. American Cancer Society, ACS) je educirati sve žene starije od 65 godina na rane simptome KE, te naglasiti važnost godišnjih ginekoloških pregleda i nakon prestanka menstrualnih ciklusa, odnosno ulaska u postmenopauzalno razdoblje.

1.5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza se postavlja skupljanjem anamnestičkih podataka, fizikalnog i ginekološkog pregleda, metodom frakcionirane kiretaže i histeroskopije, ultrazvuka, slikovnih metoda (CT, MR) te laboratorijske obrade (11, 29).

Dobra anamneza, osobna i obiteljska, s točno ciljanim pitanjima s kojima dobijemo uvid u rizične čimbenike predstavlja temelj dijagnostike. Zatim slijede fizikalni i ginekološki pregledi koji često nisu od pretjeranog značaja u ranoj fazi karcinoma dok u uznapredovaloj fazi bimanualnim ginekološkim pregledom možemo ustanoviti povećan i fiksiran trup maternice, te znakove širenja i infiltracije karcinoma u jajnik i/ili vrat maternice.

Najbitnije je procijeniti izvorište ginekološkog krvarenja koji je najčešći razlog dolaska žene u ginekološku ordinaciju. Papa-test, kao standardni citološki test, otkriva postojeći KE u najviše 50% slučajeva, najčešće zbog stenoze cervikalnog kanala kod nekih žena, te slabijeg

razlikovanja endocervikalnih od endometrijskih stanica koje često i degeneriraju (11, 28, 29, 32). *Uterobrush* s druge strane, također jedan od oblika ginekološke citološke dijagnostike, ima osjetljivost i do 95% (33).

Frakcionirana kiretaža je prije bila zlatni standard postavljanja dijagnoze. Zahvat se provodi u lokalnoj anesteziji, gdje kiretom dobiveno tkivo sluznice endometrija šaljemo na patohistološku obradu (11, 34).

Danas histeroskopija s biopsijom zauzima prvo mjesto u dijagnostici KE. Razlog tome je optička kontrola koju histeroskop ima a time i bolja preglednost šupljine maternice te uzimanje bioptata s promijenjenih dijelova endometrija (11).

Ultrazvuk može poslužiti kao dobro pomoćno sredstvo kod kliničke sumnje na razvoj karcinoma (11). Procjenjujemo debljinu i strukturu endometrija, pojavu cista, polipa i nazočnosti endometrijske tekućine. Suspektna je debljina endometrija iznad 5 mm (11,35). Obojenim i trodimenzionalnim ultrazvukom možemo detektirati nepravilnosti vaskularizacije te invaziju karcinoma u miometriju (11). *Color doppler* nam dodatno služi za diferenciranje hiperplazije od karcinoma procjenom promjene otpora protoku krvi. Kada je postavljena dijagnoza sigurna, preporučuje se napraviti slikovne metode, odnosno CT ili MR abdomena i zdjelice zbog boljeg opisa stupnja lokoregionalne proširenosti.

Laboratorijska obrada uključuje kompletnu krvnu sliku i biokemijske testove procjene funkcije jetre i bubrega te serumske vrijednosti tumorskog biljega CA-125 (15). Tumorski biljeg CA-125 je visoko osjetljiv marker ali nije specifičan. Nalazimo ga povišenog tek u uznapredovalim stadijima karcinoma endometrija. Klinički se pokazao korisniji u praćenju odgovora na terapiju (11).

Definitivna dijagnoza postavlja se nakon kirurškog određivanja proširenosti bolesti (surgical staging), tzv. *kirurški staging* koji podrazumijeva patohistološku analizu materijala dobivenog

nakon histerektomije, adneksotomije i zdjelične i paraaortalnelimfadenektomije te citološku analizu slobodne tekućine abdomena (32, 36).

Za određivanje stupnja proširenosti bolesti trenutno koristimo FIGO klasifikaciju (franc. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) objavljenu 2009. godine, koja KE dijeli na 4 stadija (36). (Tablica 2.)

Tablica 2. Određivanje stupnja proširenosti tumora prema FIGO klasifikaciji

FIGO	Kirurško- patološki nalaz
0	Prisutnost primarnog tumora se ne može procijeniti
	Nema dokaza postojanja primarnog tumora
	<i>Carcinoma in situ</i>
I	Tumor ograničen na tijelo maternice
	IA bez miometrijske invazije ili s invazijom manjom od polovine debljine miometrija IB invazija \geq polovine debljine miometrija
II	Tumor invadira stromu vrata maternice, ali se ne širi izvan maternice
III	Tumor se širi izvan maternice, ali ne i izvan zdjelice
	IIIA prodor u serozu i/ili adneksa
	IIIB zahvaćanje vagine i/ili parametrija
	IIIC metastaze u zdjelične i/ili paraaortalnelimfne čvorove IIIC1 metastaze u zdjelične limfne čvorove IIIC2 metastaze u paraaortalne limfne čvorove \pm pozitivni zdjelični limfni čvorovi
IV	Tumor invadira sluznicu mjehura i/ili crijeva, sa ili bez postojanja udaljenih metastaza
	IVA invadira sluznicu mjehura ili crijeva Nema udaljenih metastaza
	IVB udaljene metastaze uključujući ingvinalne i ostale intraabdominalne limfne čvorove

1.6. PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

Klinički stadij bolesti (stupanj proširenosti), histološki gradus i histološki podtip KE su glavni prognostički čimbenici u žena oboljelih od KE.

Najvažniji prognostički čimbenik je FIGO klinički stadij bolesti. Viši FIGO stadij bolesti je u snažnoj korelaciji s nižom stopom preživljenja te kraćim vremenom dopojave recidiva bolesti. Petogodišnje preživljavanje bolesnica liječenih zbog KE za FIGO stadij I je 70-95%, za stadij II 66-70%, za stadij III 35-44%, a za stadij IV 14-20% (11).

Što je tumor višeg histološkog gradusa, odnosno slabije diferencijacije, to je veća vjerojatnost dublje invazije miometrija, odnosno veća je mogućnost limfogenog i hematogenog širenja, te postojanja udaljenih metastaza.

Histološki stupanj se određuje prema odnosu solidne i žljezdane komponente u tumoru, što još nazivamo i arhitekturalni gradus, te prema izgledu i veličini jezgara, broju i veličini nukleola i izgledu kromatina u patohistološkoj slici, što nazivamo nuklearni gradus.

Arhitekturalni i nuklearni gradus prikazani su u Tablicama 3 i 4 (11, 37-39).

Po preporuci FIGO-a u određivanju zrelosti tumora primjenjuju se oba kriterija. Izražena nuklearna atipija, može podići razinu ukupnog histološkog stupnja za jednu vrijednost, tj. ako je ona izražena, tumor dijagnosticiran kao gradus I ili II u arhitekturalnom stupnju prelazi u gradus II odnosno III (37).

Tablica 3. Podjela gradusa prema udjelu solidne i žljezdane komponente

Gradus	Udio neskvamozne solidne komponente
I	manje od 5%
II	6-50%
III	više od 50%

Tablica 4. Podjela gradusa prema izgledu jezgara

Gradus	Izgled jezgre, kromatina i broj mitoze
I	Ovalne i izdužene jezgre, raspršen kromatin s mjerljivim nukleolima, malo mitoze
II	Imaju karakteristike između gradusa I i II
III	Nepravilne, polimorfne jezgre, grubo granularnog kromatina s velikim eozinofilnim nukleolima, brojne mitoze

Navedena podjela po gradusu vrijedi za endometrioidnihistološki tip i njegove varijantete mucinozni histološki podtip KE, dok ostale podtipove smatramo karcinomima visokog gradusa (gradus III).

Endometrioidni tumori općenito imaju bolju prognozu od ne-endometrioidnih. Većina endometrioidnih karcinoma je dobro diferencirana, s visokom razinom pozitivnih estrogenskih i progesteronskih receptora u tumorskim stanicama, te u trenutku dijagnosticiranja s minimalnom miometralnom invazijom. Također, karakteristično se javljaju u mlađih žena i ranije daju simptome, dok je KE još ograničen na maternicu.

Histološki podtipovi s najlošijom prognozom su serozni i karcinom svijetlih stanica. Ovi histološki podtipovi su rjeđi i najčešće se dijagnosticiraju kod starijih žena. Glavni razlog njihove loše prognoze je njihovo agresivno biološko ponašanje, a već i mali tumori ograničeni na endometrij ili s plitkom invazijom miometrija mogu davati udaljene metastaze i biti široko rasprostranjeni u trbušnoj šupljini (11).

Dodatni prognostički čimbenici su dob bolesnica i status limfnih čvorova. Naime, kod starijih pacijentica pronalazimo pretežno lošije histološke podtipove karcinoma, koji su višeg gradusa, kasnije daju simptome, te se dijagnosticiraju u višim stadijima bolesti. Starije bolesnice općenito su lošijeg zdravstvenog stanja s više komorbiditeta te znatno slabijeg odgovora na terapiju, pogotovo adjuvantnu.

Rizični čimbenici za pojavu limfogenih metastaza su veća dubina invazije miometrija, zahvaćanje endocervikalne strome i postojanje limfovaskularne invazije (engl. lymphovascular space invasion, LVSI) u tumoru. Tako, samo 1% bolesnica s tumorom bez invazije miometrija ima metastaze u limfnim čvorovima zdjelice, dok je kod bolesnica s KE koji duboko invadiraju miometrij čak 25% limfnih čvorova zahvaćeno tumorom (38, 40).

1. 7. TRENUTNE METODE LIJEČENJA

Temeljno liječenje tumora endometrija jest kirurško. Standardni postupak je totalna histerektomija s bilateralnom salpinogo-ooforektomijom (32). Tijekom kirurškog zahvata, dobiveni materijali odnose se u patohistološki laboratorij gdje patolog procjenjuje makroskopske i mikroskopske karakteristike tumora od kojih je najvažnija procjena invazije tumora u miometrij. Nalaz intraoperativne biopsije određuje opseg daljnjeg kirurškog zahvata. Ako patolog procijeni da je invazija tumorskog tkiva veća od ½ debljine miometrija, uz zdjeličnu limfadenektomiju, indicirano je uraditi i paraaortalnu limfadenektomiju.

Ishod početnog liječenja najviše ovisi o zahvaćenosti limfnih čvorova u trenutku postavljanja dijagnoze, dok se daljnje planiranje liječenja karcinoma provodi prvenstveno s obzirom na FIGO stadij bolesti i histološki gradus tumora (41). Ostali čimbenici koji se uzimaju u obzir kod planiranja strategije liječenja za izlječenje i smanjenje rizikarecidivabolesti su dob pacijentice iznad 60 godina, pozitivna LVSI, tumor veličine iznad 2 cm te invazija donjeg uterinog segmenta (32).

Osim kirurgije, u liječenju se još koriste adjuvantna radioterapija, kemoterapija i hormonska terapija. Zračenje u liječenju KE primjenjuje se preoperativno ili postoperativno, brahiterapijski ili perkutano te kombinacijom navedenih metoda. Vaginalna brahiterapija KE se provodi pomoću posebno napravljenih vaginalnih odlijeva unutar kojih se stavlja

radioaktivni izvor zračenja. Njena glavna prednost je neposredna blizina karcinomu, no to podrazumijeva i kolateralno, nepotrebno zračenje okolnih struktura, prvenstveno mokraćnog mjehura i debelog crijeva te moguće komplikacije. Komplikacije su češće što je doza zračenja veća (11). Kemoterapija se provodi s kombinacijom cisplatina, doksorubicin, paklitaksel, ili kombinacijom cisplatina, doksorubicin (32). Hormonska terapija djeluje dobro na tumore s pozitivnim progesteronskim i estrogenskim receptorima. Među hormonskim agensima koji se trenutno koriste u kliničkoj praksi najpopularniji su progestini (najčešće medroksiprogesteron acetat, MPA) i inhibitori aromataze (26, 32). U liječenju se također koristi Tamoksifen, a kombinacija MPA i Tamoksifena može se davati u naizmjeničnim ciklusima. Kao najčešća komplikacija hormonske terapije spominje se tromboembolija zbog čega je preporuka nadzirati faktore koagulacije kod pacijentica tijekom terapije (11).

Potreba za adjuvantnom terapijom pacijentica s niskim i umjerenim rizikom, odnosno FIGO I i II dok je KE još ograničen na maternicu, jako je diskutabilna tema među stručnjacima. Za sada ni jedna studija nije potvrdila značajnu korist adjuvantne terapije. Naime, preživljenje bolesnica liječenih samo kirurškim zahvatom je jako dobro (41). Limfadenektomiju kod FIGO IA stadija možemo izostaviti i samo pratiti pacijenticu, dok stadiji IB i II zahtijevaju kompletnu zdjeličnu limfadenektomiju s mogućnošću uklanjanja i paraaortalnih limfnih čvorova (32). Terapija zračenjem je najčešće primjenjivana, a ona dokazano smanjuje incidenciju lokalnih recidiva, ali na stopu preživljenja nema utjecaja (41, 42). Kod visoko rizičnih pacijentica u stadiju bolesti FIGO II (visok gradus tumora, pozitivna LVSI, invazija miometrija više od pola debljine stijenke) u obzir dolazi i kemoterapija (42). Ako je operacijski zahvat kontraindiciran, najčešće zbog općeg lošeg stanja pacijentice, primjenjuje se hormonska terapija u kombinaciji s radioterapijom (32).

S druge strane adjuvantna terapija za žene s uznapredovalim stadijem bolesti, često je propisivana, brzo nakon podvrgavanja citoredukcijskoj operaciji (41). Kod bolesnica koje su u

trenutku postavljanja dijagnoze bile inoperabilne, nakon propisane radioterapije i/ili kemoterapije, preporuka je učiniti ponovnu procjenu operabilnosti (32). Kemoterapija se smatra terapijom izbora no odluka za primjenu nije jednostavna, znajući njenu potencijalnu štetnost i citotoksičnost (32, 41). Većina ginekoloških onkologa ipak zagovara multimodalnu terapiju koja kombinira sistemne povoljne učinke kemoterapije i poboljšanu lokalnu kontrolu recidiva vaginalnom brahiterapijom. Predložena kombinacija kemoterapije i radioterapije nije pokazala bolje rezultate od samostalne primjene kemoterapije (43).

Pacijentice s rekurentnim KE su iznimno heterogena skupina što otežava njihovo liječenje. U tu grupu spadaju pacijentice s izoliranim vaginalnim relapsima, no spadaju i pacijentice s proširenom bolesti gdje je palijativno liječenje jedina opcija (41). Pristup liječenja je iznimno individualan, a u obzir prilikom planiranja strategije liječenja se uzimaju: opće stanje pacijentice i komorbiditeti, mjesto recidiva i proširenost bolesti, ranije primjenjivana terapija, te vremenski period od prethodnog liječenja do sadašnjeg relapsa.

Za solitarne recidive KE, bez diseminacije bolesti, koji su lokalizirani u području koje nije bilo prethodno zračeno temelj liječenja je radioterapija. Ako se recidiv pojavio na mjestu koje je prethodno zračeno jedina opcija liječenja je kirurška resekcija. Kemoterapija i hormonska terapija su jedine dostupne mogućnosti liječenja kod inoperabilnih recidiva i kod diseminirane bolesti. Preživljavanje ovih bolesnica je vrlo loše. Hormonska terapija se dobro tolerira pa se stoga primjenjuje kod pacijentica s diseminiranom bolesti i brojnim komorbiditetima ukoliko su tumorske stanice pozitivne na hormonske receptore (32, 41).

Navedene strategije liječenja odnose se na endometrioidne tipove KE, dok ne-endometrioidni zahtijevaju radikalnije mjere. Primarno liječenje ne-endometrioidnog karcinoma također je kirurško nakon čega slijedi procjena proširenosti bolesti. Kirurško liječenje i samo praćenje propisano je kod FIGO IA stadija bez invazije miometrija, dok FIGO IA stadij s invazijom

miometrija i FIGO IB zahtijevaju barem jedan oblik adjuvantne terapije. Preostalim stadijima kemoterapija predstavlja osnovu liječenja, s ili bez radioterapije (32).

1.8. PRAĆENJE

Bolesnice liječene od KE moraju se redovito kontrolirati kod ginekološkog onkologa te kod kliničkog onkologa. U prvoj godini praćenja, kontrole je potrebno obavljati svaka tri mjeseca u prve dvije godine praćenja, a nakon toga dva puta godišnje do pete godine. Kontrole se sastoje od općeg kliničkog pregleda i ginekološkog pregleda koji uključuje i transvaginalni ultrazvuk. Preporuka je napraviti vaginalnu citologiju jednom u godini, a ostale dijagnostičke procedure ovisno o kliničkoj indikaciji (32).

2. SVRHA RADA

Karcinom endometrija najčešća je zloćudna novotvorina ženskog spolnog sustava u zemljama razvijenog svijeta s porastom incidencije od 2,4% i mortaliteta 1,9% godišnje. Biološka raznolikost tumora nije prepoznata u trenutnim klasifikacijskim sustavima, što onemogućava provođenje istraživanja i planiranje adekvatne adjuvantne terapije za pacijentice, odnosno kreiranje individualizirane terapije, te stoga određeni broj pacijentica pripada kategorijama premalo ili previše tretiranih.

Svrha rada je dati pregled spoznaja novomolekularne klasifikacije i heterogenosti tumorskog mikrookoliša u različitim molekularnim tipovima KE kao mali korak u razumijevanju biološke raznolikosti ove bolesti. Istraživanje i razumijevanje mutacija u različitim podtipovima KE, te razumijevanje tumorskog mikrookoliša vodi nas k novim potencijalnim metama lijekova i prema individualiziranoj terapiji oboljelih žena. Cilj ovog rada je upoznati trenutna dostignuća primjene imunoterapije kod drugih malignih bolesti i njegovo potencijalno značenje u liječenju KE, te prikazati načine na koji imunoterapija utječe na tijek bolesti.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. UVOD U IMUNOTERAPIJU

Imunoterapija je vrsta terapije koja na direktan ili indirektan način koristi imunološki sustav u borbi protiv raka. Konvencionalne terapije tumora usmjerene su na uništenje tumorskih stanica, dok je imunoterapija usmjerena na jačanje i/ili manipulaciju prirodnih antitumorskih mehanizama vlastitog imunološkog sustava (44). Osnovna pretpostavka imunoterapije je imunogeničnost tumora, odnosno aktivacija stanične imunosti nakon prepoznavanja tumorskih stanica kao stranih. S druge strane, nastanak i progresija tumora rezultat je sposobnosti samog tumorada izbjezne imunološki nadzor (45). U nazad nekoliko godina, imunoterapija je postala sastavni dio liječenja velikog broja pacijenata s različitim diseminiranim zloćudnim bolestima koji primjenom standardne terapije nisu imali zadovoljavajuće rezultate. Iako većina zemalja razvijenog svijeta koristi ovaj oblik liječenja, Hrvatska tek odnedavno uvodi određene lijekove u postupnike liječenja (46).

Trenutno postoje četiri oblika imunoterapije- terapijsko cijepljenje, adoptivna stanična terapija, bipotentna antitijela T-stanica i blokada imunoloških kontrolnih točaka (47).

Terapijsko cijepljenje djeluje na aktivno stvaranje antitumorskog imunološkog odgovora kod domaćina i na preventivan način stvara dugotrajnu imunološku obrambenu memoriju. Karakterizira ih i visoka specifičnost te niska pojavnost nuspojava. Najpoznatiji oblik terapijskog cijepljenja protiv raka je HPV cijepljenje. Adoptivna imunoterapija predstavlja oblik pasivne imunoterapije koji ne stvaraju dugotrajnu memoriju već nude trenutnu, kratkoročnu zaštitu. Ona uključuje primjenu *in vitro* proizvedenih komponenti imunološkog sustava koje su prethodno izolirane iz krvi i/ili koštane srži. Prvenstveno se pod ovim oblikom liječenja misli na vanjsku primjenu citokina. Adoptivna imunoterapija zasad nije pokazala značajne rezultate u onkološkom liječenju. Treći oblik liječenja su bipotentna antitijela koja induciraju spajanje citotoksičnih T-stanica i ciljane stanice raka, što rezultira lizom tumorskih

stanica. Četvrti oblik liječenja, odnosno inhibicija kontrolnih točaka s imunomodulatornim monoklonskim antitijelima, trenutno daje iznimno pozitivne rezultate u imunoterapiji raznih karcinoma. Sama spoznaja da je rezultat i aktivnog i pasivnog oblik imunoterapije smanjen zbog sposobnosti tumora da izbjegne imunološki odgovor, dovodi do pomaka fokusa s poticanja imunološkog odgovora na blokiranje inhibitora našeg adekvatnog imunološkog odgovora (47).

Glavna pitanja koja se postavljaju kod imunoterapije KE su koje pacijentice liječiti, kako ovu terapiju integrirati s drugim oblicima liječenja i kako kombinirati različite oblike imunoterapije.

3.2. IZBJEGAVANJE IMUNOLOŠKOG NADZORA, TUMORSKI MIKROOKOLOLIŠ I BIOMARKERI

Našem imunološkom sustavu razmjerno je lakše prepoznati prodor patogena u organizam, te je sama imunološka reakcija na njega brža i intenzivnija od reakcije na tumorske stanice. Vanjski patogen predstavlja u potpunosti različito antigeno tijelo našem organizmu i samim time je lakše uočen od strane našeg imunološkog sustava. Nasuprot tome, tumorske stanice potječu od vlastitih genetski promijenjenih stanica te su našem imunološkom sustavu sličnije i teže prepoznatljive. Tumorske stanice nisu u potpunosti antigenski različite od normalnih stanica, te u njihovim interakcijama može doći do fiziološkog mehanizma imunološke tolerancije što omogućava preživljavanje tumorskih stanica. Upravo te preživjele tumorske stanice u interakcijama s normalnim stanicama stvaraju tumorski mikrokoliš (engl. tumor microenvironment, TME). Zbog svojih metaboličkih specifičnosti i normalnih imunoloških stanica u svom sastavu od kojih neke imaju i regulatorne funkcije, TME dodatno suprimira protu tumorski imunološki odgovor i tako osigurava proliferaciju i progresiju tumorskih

stanica. Moglo bi se reći da su tumorske stanice preživjele jer su ostale nevidljive i tako izbjegle imunološkom nadzoru (48, 49).

Postoji mnoštvo dokaza koji potvrđuju da je imunološki TME jedinstven i složen te da može imati presudnu ulogu u promicanju karcinogeneze i održavanju rasta malignih stanica.

KE se smatra imunogeničnim tumorom. Naime, imunološki sustav prisutan je i aktivan i u normalnom endometriju i u tumorskom tkivu. Imunološki sustav normalnog endometrija ima dualističku funkciju; mora biti sposoban da osigura zaštitu od spolno prenosivih patogena, a s druge strane dovoljno tolerantan da omogući razvoj alogenog fetusa (26, 47)

Karcinomi izbjegavaju imunološki odgovor pomoću regulacije naviše (engl. up-regulation) molekula imunološke kontrolne točke, kao što su protein programirane smrti 1 (PD-1, programmed death-1) i ligand proteina programirane smrti 1 (PD-L1, programmed death ligand-1), koji djeluju kao negativni regulatori efektorskih T-stanica (50, 51). Kad se PD-1 ekspimiran na citotoksičnim T-limfocitima (engl. cytotoxic T- lymphocyte, CTL) vezuje na PD-L1 izražen na stanicama karcinoma, potiskuje se antitumorski imuni odgovor posredovan CTL-om. Ova saznanja usmjerila su znanstvenike na pomak fokusa od same tumorske stanice prema TME odnosno prema regulacijskim molekulama u njegovom sastavu (47, 48). Naviše reguliran u mnogim tumorima i njihovom mikrookruženju, PD-1 igra kritičnu ulogu u imunološkom izbjegavanju tumora, što predstavlja atraktivnu metu za terapijsku intervenciju. Aktivacija PD-1 receptora, nakon koje slijedi vezanje s njegovim ligandom, dovodi do inhibicije T-stanica, te stoga regulacija naniže (engl. down-regulation) kao odgovor T-stanica (26).

Tim se pristupom postiže inhibicijainhibicijskih regulatornih mehanizama („inhibicija inhibicije“), odnosno postiže se aktivacija ili reaktivacija T-limfocita koji mogu djelovati protiv tumorskih stanica (48). Imunoterapija je postala centar interesa kod liječenja raka svojim nedavnim uspjehom u terapiji solidnih tumora blokirajući os PD-1 / PD-L1. Lijekovi

koji blokiraju ove molekule, nazvani inhibitorima kontrolnih točaka, obnavljaju anti-tumorski imunitet, što dovodi do regresije tumora.

Ispitivanje monoklonalnih protutijela je zamišljeno za ispitivanje hipoteze da POLE-ultramutirani i MSI tumori više reagiraju na blokadu PD-1 u odnosu na MSS tumore zbog velikog somatskog mutacijskog opterećenja, što rezultira stvaranjem neoantigena, izraženijim limfocitnim infiltratom i konačno prekomjernom ekspresijom PD-1 i PD-L1 (47, 52).

U studiji koju su provodili Howitt i suradnici, uspoređivana je zastupljenost limfocita koji infiltriraju tumore (engl. Tumor Infiltrating lymphocytes, TILs) i ekspimiranost PD-1 u tri podvrste KE, a to su POLE, MSI i MSS. POLE-ultramutirani i MSI tumori pokazali su značajno veći broj CD3 + (44,5 prema 21,8) i CD8 + (32,8 prema 13,5) TIL u usporedbi s MSS podskupinom tumora. Nadalje, u POLE i MSI tumorima PD-1 je bio prekomjerno ekspimiran u TIL (81% prema 28%) i peritumoralnim limfocitima (90% prema 28%) u usporedbi s MSS tumorima (27).

Visoka razina TIL-a povezana je s povoljnom prognozom kod različitih malignih oboljenja, uključujući melanom, karcinom jajnika, debelog crijeva, pluća, bubrega i prostate, što sugerira da infiltracija limfocita igra aktivnu ulogu u kontroli bolesti (26).

S obzirom na visoku stopu PD-1 / PD-L1 ekspresije u KE i već pokazanu učinkovitost inhibicije PD-L1 / PD-1 u mnogim vrstama raka, PD-L1 je postao zanimljiv i aktualan biomarker u recentnim istraživanjima (26, 47). U normalnom imunološkom sustavu, PD-1 je molekula kontrolne točke na T-stanicama koja ima vitalnu ulogu u ograničavanju adaptivnih imunoloških odgovora i sprečavanju autoimunih reakcija. U bolesnika s rakom, ekspresija PD-1 vrlo je visoka na T-stanicama TME. PD-L1, njegov primarni ligand, varijabilno se izražava na stanicama tumora i stanicama koje predstavljaju antigen unutar tumora, pružajući snažan inhibitoryni utjecaj unutar tumorskog mikrookoliša. Iako se ekspresija PD-L1 na tumorima često smatra negativnim prognostičkim čimbenikom, ona je jasno povezana s

pozitivnim ishodom za liječenje protutijela koja blokiraju PD-1 / PD-L1 i koristi se za odabir pacijenata za ovu terapiju (53).

Ispitivanje inhibitora imunoloških kontrolnih točaka u bolesnika s metastatskim i rekurentnim POLE i MSI podskupina KE može predstavljati obećavajuću alternativu tradicionalnim citotoksičnim adjuvantnim terapijama.

3.3. DOSADAŠNJI REZULTATI U LIJEČENJU KARCINOMA INHIBICIJOM KONTROLNIH TOČAKA

Učinkovitost mehanizama terapije novih imunomodulatornih lijekova potvrđena je u brojnim studijama za različite tipove tumora. Najznačajnije rezultate imunoterapije inhibicijom kontrolnih točaka imamo zabilježene kod liječenja nesitnostaničnog karcinoma pluća (NSCLT, non small cell lung tumors), melanoma, raka bubrega te kod tumora mokraćnog mjehura. U kliničkoj praksi najčešće upotrebljavani lijekovi s potvrđenom učinkovitosti su atezolizumab, durvalumab (anti PD-L1), ipilimumab (anti CTLA-4), nivolumab i pembrolizumab (anti PD-1) (44, 48). Najčešće indikacije za njihovu primjenu su diseminirani i rekurentni karcinomi kod kojih smo istrošili sve trenutne terapijske opcije. Nakon što su u brojnim istraživanjima dokazali svoju učinkovitost, indikacije za njihovu primjenu su proširene te su danas često primjenjivani sami ili u kombinaciji s drugim adjuvantnim terapijama kao prva ili druga linija adjuvantnog liječenja. Znatno je u fazi kliničkog ispitivanja i još nisu odobreni za terapijsku primjenu.

NSCLT je dugo vremena smatran slabo imunogeničnim tumorom nakon brojnih, ne tako uspješnih pokušaja imunomodulacije s terapijskim cijepljenjem BCG-om i pasivne imunizacije interferonom ili interleukinom-2. Zbog toga iznenađuju rezultati inhibicije kontrolnih točaka s monoklonskim antitijelima (45). U imunoterapiji NSCLT-a danas poznajemo 4 imunomodulatorna lijeka s iznimno dobrim rezultatima: nivolumab,

pembrolizumab, ipilimumab i atezolizumab (45). Navedeni lijekovi prvenstveno su propisivani kod bolesnika kojima su istrošili sve mogućnosti liječenja, no zbog studijski dokazanog poboljšanja kvalitete života i produljenja života bolesnika, indikacije za njihovo propisivanje su proširene. U kliničkoj studiji Checkmate-017 iz 2015. godine u fazi III istraživanja primjene nivolumaba nasumično su podijelili pacijente s NSCLT u dvije grupe: jedni su kao terapiju dobivali nivolumab, a drugi standardnu kemoterapiju docetakselom. Medijan preživljenja prve skupine bio je 9,2 mjeseca a standardne kemoterapije 6 mjeseci, odnosno 3,2 mjeseca kraće. Rezultati ove studije doveli su do registracije nivolumaba za drugu liniju liječenja NSCLT-a (54). U kliničkoj studiji KEYNOTE-010 iz 2016. godine, 1034 pacijenta s NSCLT sudjelovao je u istraživanju djelotvornosti pembrolizumaba. Pacijenti su podijeljeni u tri grupe; prva grupa pacijenata svaka tri tjedna dobivala je 2 mg/kg pembrolizumaba, druga grupa također pembrolizumab ali u dozi 10 mg/kg, a treća standardnu kemoterapijsku dozu docetaksela 75 mg/M². Medijan preživljenja za prvu grupu bio je 10.4 mjeseca, za drugu 12.7 mjeseci a za treću 8.5 mjeseci. Osim toga, pacijenti koji su dobivali pembrolizumab kao terapiju, prijavili su manji broj nuspojava (48). Rezultati ove studije doveli su do registracije pembrolizumaba za drugu liniju liječenja NSCLT-a (55). U studiji iz 2016. godine u kojoj je sudjelovalo 1225 pacijenata s NSCLT-om, uspoređivana je djelotvornost atezolizumaba i standardne druge linije kemoterapije NSCLT-a. Rezultati studije su pokazali da je medijan preživljenja pacijenata koji su dobivali atezolizumab bio 13.8 mjeseci u usporedbi s 9.6 mjeseci pacijenata koji su dobivali standardnu drugu liniju kemoterapije, što je dovelo do registracije atezolizumaba za drugu liniju liječenja NSCLT-a (56).

Trenutno se provodi klinička studija Checkmate-227 koja istražuje kombinacije nivolumaba i ipilimumaba naspram standardne kemoterapije, kako bi što bolje uočili prednosti imunoterapije i postavili je u prvu liniju liječenja uznapredovalog NSCLT. Najveći uspjeh

imunoterapije zabilježen kod NSCLT-a je registracija ipilimumaba koji u kombinaciji s paklitaxelom i karboplatinom predstavlja prvu liniju liječenja novootkrivenog NSCLT-a (45).

Melanom dijagnosticiran u diseminiranoj fazi, uz radioterapiju i kemoterapiju, u posljednje vrijeme kao nove terapijske opcije uvodi imunoterapiju inhibitorima kontrolnih točaka (anti CTLA-4, anti PD-1) (57). U primjeni su trenutno 3 lijeka: ipilimumab, pembrolizumab i nivolumab, bilo samostalno ili u kombinaciji međusobno ili s drugim kemoterapijskim lijekovima. Ipilimumab je prvi lijek uveden u terapiju metastatskog melanoma koji je dao značajnije rezultate, većina pacijenata koji su u remisiji 3 godine od početka terapije će ostati u remisiji i njihovo stanje neće progredirati (29,58). U kliničkoj studiji Checkmate-037, faza III primjene nivolumaba, istraživana je korisnost nivolumaba u odnosu na standardnu kemoterapiju kod pacijenata koji su progredirali na ipilimumab. Ukupni odgovor na terapiju nivolumabom je imalo 32% u odnosu na 11% na standardnu kemoterapiju, te značajno nižu stopu nuspojava. Rezultati studije omogućili su registraciju nivolumaba kao drugu liniju liječenja melanoma (59,60). U kliničkoj studiji KEYNOTE-002, faza II primjene pembrolizumaba, istraživala je korist pembrolizumaba u odnosu na standardnu kemoterapiju kod pacijenata koji su progredirali na terapiju ipilimumabom. Uključeno je bilo 540 pacijenata, te su dokazali znatno višu stopu stabilne bolesti bez progresije (61). Značajna klinička studija za pembrolizumab je KEYNOTE-006 studija, u kojoj faza III istraživanja uspoređuje djelovanje pembrolizumaba i ipilimumaba kod prethodno neliječenog uznapredovalog melanoma. Studija je uključivala 834 pacijenata, podijeljena nasumično u 3 skupine. Prva skupina dobivala je 10 mg/kg pembrolizumaba svaka 2 tjedna, druga istu dozu svaka 3 tjedna, a treća grupa je dobivala ipilimumab 3mg/kg svaka 3 tjedna. Stopa odgovora je bila značajno viša kod pembrolizumaba, prva grupa je imala stopu odgovora 33,7%, druga 32,9%, dok je treća grupa imala stopu odgovora 11,9%. U istoj studiji dokazana je i viša stopa

preživljenja kod pacijenata s pembrolizumabom (62). U terapiji uznapredovalog melanom, spominje se i primjena kombinacije ipilimumaba i nivolumaba (63).

Čak 30% bolesnika s karcinomom bubrega dobije dijagnozu kad je bolest već inoperabilna i/ili metastatska, odnosno kad kemoterapija, radioterapija i hormonsko liječenje ostaju jedine terapijske opcije (64). Karcinom bubrega razmjerno je otporan na trenutnu adjuvantnu terapiju, te brojne kliničke studije testiraju nove terapijske mogućnosti, uključujući i imunoterapiju. U kliničkoj praksi liječenja metastatskog raka bubrega, značajne rezultate u postizanju dugotrajne remisije pokazuju rekombinanti citokini interferon-alfa i interleukin-2, te bevacizumab, kao oblik pasivne imunoterapije. Od monoklonskih protutijela čija je funkcija inhibicija imunoloških kontrolnih točaka, kod liječenja metastatskih karcinoma bubrega, nivolumab se spominje kao jedini lijek trenutno u terapijskoj primjeni (64, 65). U kliničkoj studiji Checkmate-025 iz 2015. godine, faza III istraživanja primjene nivolumaba, podijelila je 821 pacijenta s metastatskim karcinomom bubrega koji su prethodno bili liječeni, u 2 grupe: jedni su dobivali nivolumab 3mg/kg, a drugi everolimus 10mg oralno. Stopa odgovora na terapiju za prvu grupu je bila 25%, a za drugu 5%, dok je medijan preživljenja prve grupe bio 25.0 mjeseci naspram 19.6 mjeseci druge grupe. U istoj studiji 19% pacijenata prijavilo je teže nuspojave liječenja nivolumabom u usporedbi s 37% pacijenata koji su bili liječeni s everolimusom. Rezultati ove studije doveli su do registracije nivolumaba kao drugu liniju liječenja metastatskog karcinoma bubrega (66, 67).

Liječenje uznapredovalog karcinoma mokraćnog mjehura, dugo vremena kao jedinu terapijsku opciju imao je kemoterapiju s platinom čija stopa odgovora je bila niskih 10% (68). Nedavna istraživanja uvidjela su da upravo ova vrsta karcinoma ima veliko mutacijsko opterećenje što sugerira da bi mogli imati koristi od imunoterapije inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka (69). Kod imunoterapije karcinoma mokraćnog mjehura trenutno navodimo više lijekova; atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab i avelumab. Upravo ti

lijekovi navode se kao trenutna druga linija liječenja uznapredovalog karcinoma mokraćnog mjehura. Nakon studije koja je potvrdila jednak medijan preživljenja ali s manje nuspojava kod pacijenata, atezolizumab je registriran u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma mokraćnog mjehura nakon ili tijekom progresije karcinoma na kemoterapiju platinom. Daljnja istraživanja dokazala su nižu stopu nuspojava kod pacijenata s atezolizumabom, od pacijenata na standardnoj kemoterapiji. Trenutno se provode brojna istraživanja s kojima bi atezolizumab potencijalno mogao postati prva linija liječenja metastatskog karcinoma mokraćnog mjehura (70, 71). U kliničkoj studiji KEYNOTE-45, faza III u kojoj su istraživali razliku stope preživljenja pembrolizumab naspram kemoterapije (taksani ili vinflunini) kod 542 prethodno liječenih pacijenata medijan ukupnog preživljenja bio je 10.3 mjeseca u pembrolizumab skupini u odnosu na 7.4 mjeseca u skupini pacijenata koja je dobivala kemoterapiju (72). Dodatni lijekovi koji su pokazali sličnu aktivnost i sigurnost za korištenje u drugoj liniji liječenja metastatskog karcinoma mokraćnog mjehura su nivolumab, darvalumab i avelumab, a svi utječu na PD-1 /PD- L1 put (73).

Osim navedenih karcinoma, inhibitori kontrolnih točaka daju pozitivne rezultate i u ginekološkim tumorima. U imunoterapiji karcinoma jajnika trenutno se spominju 3 lijeka: nivolumab, avelumab i pembrolizumab (47, 74). U kliničkoj studiji iz 2015. godine, faze II istraživanja primjene nivolumaba, korišten je nivolumab kao druga linija liječenja kod 20 pacijentica s epitelnim tumorima jajnika koje su prethodno bile rezistentne na kemoterapiju platinom. Ukupna stopa odgovora iznosila je 15% a stabilno stanje bez progresije bolesti je dokazano kod 45% bolesnica (75). Također u jednoj studiji iz 2015. godine, korišten je avelumab (anti-PD-L1) kod pacijentica s epitelnim tumorom jajnika prethodno rezistentnim na kemoterapiju platinom. Rezultati su pokazali ukupnu stopu odgovora od 9.7% i stabilno stanje bez progresije bolesti od 44.4%. Ista studija potvrdila je manje nuspojava avelumaba u odnosu na prethodnu drugu liniju liječenja (76). U nadolazećim studijama, istraživana je

razlika pembrolizumaba kod pacijentica s uznapredovalim rekurentnim karcinomom jajnika u drugoj liniji liječenja u odnosu na standardnu kemoterapiju. Studije su pokazale skromne rezultate; ukupne stope odgovora i stabilno stanje bez progresije bilo je neznatno bolje kod pembrolizumaba (77).

3.4. DOSADAŠNJI REZULTATI IMUNOTERAPIJE KOD KE

Prvi lijekovi koji su u imunoterapiji KE dali rezultate bili su monoklonalna antitijela koja blokiraju PD-1 / PD-L1 os. Podskupine KE koji su dokazali veliku ekspresiju tog puta su POLE i MSI podskupine, što znači da bi upravo ovi tumori bili odlični kandidati koji bi mogli imati najviše koristi od ove terapije. Trenutno indikacija za njihovu primjenu su isključivo uznapredovali stadiji KE i rekurentni oblici kad drugih dostupnih oblika liječenja nema. Samo 25% svih uznapredovalih i/ili rekurentnih KE spadaju u MSI podskupinu, a samo 1% u POLE podskupinu. Stoga su istraživanja otežana zbog malog uzorka bolesnica (24).

Dva lijeka koja su trenutno najviše istražena su pembrolizumab i nivolumab. Mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji s ostalim adjuvantnim terapijama, najčešće kemoterapijom.

Klinička studija KEYNOTE-028 istraživala je djelotvornost i sigurnost pembrolizumaba kod 75 pacijentica s uznapredovalim oblikom MSI podskupine KE koje su prethodno liječene standardnim protokolima. Pembrolizumab je davan u dozi od 10 mg/kg svaka dva tjedna, do maksimalno 24 mjeseca. Uočena je parcijalna stopa odgovora kod 13% , dok je drugih 13% pacijentica imalo stabilno stanje bez progresije u prosječnom trajanju od 24.6 tjedna. U istoj studiji, polovica pacijentica je prijavilo samo blage nuspojave kao što su mučnina i svrbež, što ga čini sigurnim lijekom za upotrebu (79).

Trenutne studije smatraju da bi kombinacija pembrolizumaba i standardne adjuvantne terapije imala bolje rezultate od pembrolizumaba samostalno (80).

Najznačajnija studija od njih je faza II studija koja istražuje djelotvornost kombinacije

pembrolizumaba, paklitaksela i karboplatine kod 46 pacijentica s uznapredovalim KE. Rezultati studije još nisu objavljeni (81). Klinička studija koja je istraživala djelovanje nivolumaba, uključila je 2 pacijentice s rekurentnim KE koje su prethodno liječene standardnim protokolom liječenja no bez poboljšanja. Prva pacijentica imala je POLE-ultramutirani, a druga MSI podtip KE. Pacijenticama je nivolumab davan u dozi od 3 mg/kg svaka 2 tjedna, 6 tjedana nakon posljednje kemoterapije. Svega 5 tjedana nakon davanja lijeka, obje pacijentice bilježe normalne razine CA-125, a nakon 5 mjeseci, CT-om im je potvrđena znatna regresija intraabdominalnih i zdjelčnih metastaza. Godina dana je prošla od početka terapije nivolumabom i pacijentice imaju stabilnu bolest bez progresije. Studija još traje i pacijentice su monitorirane. Ista studija je potvrdila sigurnost lijeka, gdje su kao jedinu nuspojavu pacijentice prijavile blagu mučninu (82).

Rezultati imunoterapije ginekoloških tumora razmjerno su skromni, te bolesnice treba što više uključivati u kliničke studije.

3.5. NUSPOJAVE IMUNOTERAPIJE

Imunoterapija i posljedično povećanje imunogenosti, osim pozitivnih rezultata, ima brojne nuspojave čije rano prepoznavanje je od presudne važnosti za zdravlje pacijenata. Nuspojave se manifestiraju u obliku autoimunih reakcija/bolesti i upala. Dosadašnje studije su pokazale da pacijentice većinom dobro podnose ovu vrstu liječenja. Od prijavljenih nuspojave najčešće navode mučninu i svrbež kože (44).

Najčešće su zahvaćeni koža, gastrointestinalni i endokrini sustav te jetra. Također treba spomenuti i pneumonitis, koji iako se rijetko pojavljuje, može izazvati iznimno ozbiljne posljedice. Većina nuspojava se javlja unutar prva 3 mjeseca od početka terapije. Kožne nuspojave javljaju se prve, nakon 2-3 tjedna liječenja. Nakon kožnih, slijede gastrointestinalne smetnje, najčešće nakon 6-7 tjedana, uglavnom kao kolitis i proljev, dok

jetrene bolesti i endokrinopatije uglavnom dijagnosticiramo nakon 9 tjedna. Najčešće autoimunosne komplikacije endokrinog sustava su tireoiditis i hipofizitis (44). Određene farmaceutske tvrtke svojim pacijentima su uručile kartice koje sadrže njihove osobne podatke, naziv lijeka koji koriste i najvažnije informacije o mogućim nuspojavama i smjernice u liječenju kako bi medicinsko osoblje što ranije došlo do dijagnoze (44). Kod pojave blažih nuspojava, nije preporučeno ukidati terapiju imunomodulatornih lijekova već samo pojačati nadzor nad pacijentima. Iznimka su bolesnici s neurološkim, hematološkim i kardiološkim nuspojavama, koji zahtijevaju ozbiljniji pristup. Teže nuspojave kao što su pneumonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, zahtijevaju prekid terapije i brzu primjenu kortikosteroida (prednizolon, metilprednizolon) (57, 78). Od velikog je značaja naglasiti pacijentu kako je prijavljivanje nuspojava obavezno i da to najčešće ne vodi do trajnog prekida liječenja, odnosno da većina bolesnika nakon oporavka nastavlja s terapijom (44).

4. RASPRAVA

Iako se izlječenje kod većine pacijentica kojima je dijagnosticiran KE kad je bolest ograničena na maternicu rutinski postiže kirurškim liječenjem, pacijentice s uznapredovalim stadijem bolesti i pacijentice s rekurentnim KE, zahtijevaju adjuvantnu terapiju. Većina pacijentica ne reagira dobro na standardnu adjuvantnu terapije i nema zadovoljavajuće kliničke rezultata što je i poticaj za istraživanje novih terapijskih pristupa. Individualizirana imunoterapija kod ovih pacijentica ima ogroman potencijal za poboljšanje prognoze.

Nova, molekularna klasifikacija privukla je klinički interes s dvije podskupine: POLE-ultramutirani i MSI-hipermutirani zbog uočene visoku stope PD-1 / PD- L1 ekspresije. Farmakološka inhibicija puta PD-1 / PD-L1 omogućava reaktivaciju imunološkog odgovora usmjerenu protiv tumora, odnosno smanjuje tumorom induciranu imunološku supresiju. Lijekovi koji blokiraju ove molekule, nazvani inhibitorima kontrolnih točaka,

obnavljaju anti-tumorski imunitet i dovode do regresije tumora. Ova hipoteza je dokazana u drugim vrstama karcinoma kao što su NSCLT, melanoma i karcinoma bubrega te mokraćnog mjehura. Imuno-onkološko liječenje navedenih karcinoma ima znatno veći uzorak pacijenata koji bi od ove vrste terapije imali koristi, te puno više studija provedenih u usporedbi s KE. Istraživanja su dokazala da samo 25% svih uznapredovalih/rekurentnih KE spadaju u MSI podskupinu tumora i samo 1% u POLE podskupinu KE što zbog malog uzorka ispitanika otežava istraživanja.

Dva lijeka koja se trenutno koriste u imuno-onkološkom liječenju KE su pembrolizumab i nivolumab, oba monoklonska protutijela na PD-1 limfocitni receptor.

Istraživanje djelotvornosti pembrolizumaba uključilo je 75 pacijentica. Nakon uvođenja terapije pembrolizumaba, 13% pacijentica ima parcijalnu stopu odgovora, dok drugih 13% ima stabilno stanje bez progresije u prosječnom trajanju od 24.6 tjedana.

Trenutne studije ukazuju da bi kombinacija pembrolizumaba i standardne adjuvantne terapije imala bolje rezultate od pembrolizumaba samostalno.

Istraživanja djelotvornosti nivolumaba uključilo je 2 pacijentice. Nakon uvođenja terapije nivolumaba, pacijentice su imale stabilnu bolest bez progresije, normalizaciju tumorskog markera te regresiju intraabdominalnih i zdjeličnih metastaza. Bitno je napomenuti da niti jedna pacijentica nije prijavila teže nuspojave tijekom liječenja, odnosno da su se oba lijeka pokazala sigurnija za primjenu od trenutnih terapijskih protokola.

Rezultati studija imunoterapije ginekoloških tumora razmjerno su skromni, te su potrebne veće kliničke studije s većim brojem bolesnika.

5. ZAKLJUČAK

Nova, molekularna klasifikacija privukla je klinički interes s dvije podskupine: POLE-ultramutirani i MSI-hipermutirani zbog visoke stope PD-1 / PD- L1 ekspresije. Farmakološka inhibicija puta PD-1 / PD-L1 omogućava reaktivaciju imunološkog odgovora protiv tumora, odnosno smanjuje tumorom induciranu imunološku supresiju. Ova hipoteza je dala uspješne kliničke rezultate u drugim vrstama karcinoma kao što su NSCLT, melanom i kod karcinoma bubrega te mokraćnog mjehura.

Dva lijeka koja su trenutno u fazi istraživanja u imuno-onkološkom liječenju KE su pembrolizumab i nivolumab, oba monoklonska protutijela na PD-1 limfocitni receptor. Navedeni lijekovi su dali zadovoljavajuće preliminarne rezultate i predstavljaju obećavajuću alternativu tradicionalnim citotoksičnim adjuvantnim terapijama.

Rezultati imunoterapije KE razmjerno su skromni, te su potrebne veće kliničke studije s većim brojem bolesnika. Značajan problem je mali uzorak pacijentica koje bi imale koristi od ove vrste terapije.

6. SAŽETAK

Karcinom endometrija (KE) najčešća je zloćudna novotvorina ženskog spolnog sustava i četvrti najčešći karcinom kod žena u zemljama razvijenog svijeta. U proteklom desetljeću incidencija KE bilježi porast od 2,4% i mortaliteta 1,9% godišnje. Ovaj neuspjeh u prevenciji i liječenju dijelom počiva na činjenici slabog razumijevanja heterogenosti i biološke raznolikosti ove zloćudne bolesti. The Cancer Genome Atlas Research Network nudi novu klasifikaciju KE kojom definira četiri podskupine karcinoma na temelju njihovih genetskih karakteristika. Integracija njihovih saznanja u postojeću klasifikaciju čini se nužna za stvaranje optimalne dijagnostičke i prognostičke klasifikacije. Ultramutirani tumori s velikim brojem somatskih mutacija unutar egzonuklearne domene DNA polimeraze epsilon (engl. polymerase epsilon exonuclease domain, POLE) i hipermutirani tumori s mikrosatelitnom nestabilnošću (engl. microsatellite instability, MSI), dvije su podskupine KE koji pokazuju visoku stopu ekspresija proteina programirane smrti 1 (engl. programmed death-1, PD-1) i njegova liganda (engl. programmed death ligand-1, PD-L1). Farmakološka inhibicija puta PD-1 / PD-L1 omogućava reaktivaciju imunološkog odgovora protiv tumora, odnosno smanjuje tumorom induciranu imunološku supresiju. Ova hipoteza je dala uspješne kliničke rezultate u drugim vrstama malignih bolesti kao što su nesitnostanični karcinomi pluća, melanom, karcinoma bubrega i mokraćnog mjehura. Nivolumab i pembrolizumab, oba monoklonska protutijela na PD-1 limfocitni receptor, dali su zadovoljavajuće preliminarne rezultate u imunoterapiji KE i znatno manju citotoksičnost od standardne adjuvantne terapije.

Ključne riječi: Imunoterapija; Karcinom endometrija; Inhibitori kontrolnih točaka; PD-1; PD-L1

7. SUMMARY

Endometrial cancer (ED) is the most common malignancy of the female reproductive system and the fourth most common cancer in women in the developed world. In the past decade, the incidence of ED has increased by 2.4% and mortality by 1.9% per year. This failure in prevention and treatment rests in part on the fact of a poor understanding of the heterogeneity and biodiversity of this malignancy. The Cancer Genome Atlas Research Network provides a new classification of ED which defines four subgroups of cancers based on their genetic characteristics. The integration of their knowledge into the existing classification seems necessary to create an optimal diagnostic and prognostic classification. Ultramutated tumors with a large number of somatic mutations within the polymerase epsilon exonuclease domain (POLE) and hypermutated tumors with microsatellite instability (MSI) are two subgroups of the ED with significant expression of PD-1 (programmed death-1) and its ligand PD-L1 (programmed death ligand-1). Pharmacological inhibition of the PD-1 / PD-L1 pathway enables reactivation of the immune response against the tumor and therefore reduces tumor-induced immune suppression. This hypothesis has shown successful clinical outcomes in other types of malignancies such as non-small cell lung cancers, melanoma, kidney, and bladder cancers. Nivolumab and pembrolizumab, both monoclonal antibodies to the PD-1 lymphocyte receptor, give solid preliminary results in ED immunotherapy and significantly lower cytotoxicity than standard adjuvant therapy.

Keywords: Checkpoint inhibitors; Endometrial cancer; Immunotherapy; PD-1; PD-L1

8. LITERATURA

- (1) Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017., Bilten 42, Zagreb, 2020.
- (2) Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 268–78.
- (3) Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978–2013; *Journal of the National Cancer Institute.* 2018; 110(4): 354–361.
- (4) Aune D, Navarro Rosenblatt D, Vingeliene S, Abar L, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1635-8.
- (5) Crissman JD et al. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol.* 1981; 57(6):699–704.
- (6) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, et al. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(4): 504–8.
- (7) Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol.* 1987; 42(5): 320-2.
- (8) Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. A report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1989; 8(3): 201–313.

- (9) Baker WD, Soisson AP, Dodson MK. Endometrial cancer in a 14-year-old girl with Cowden syndrome: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(4):876–878.
- (10) Zagaria ME. Risk Factors for Endometrial Cancer: Obesity, Hypertension, and Diabetes. *US Pharm.* 2014;39(9):30-34.
- (11) Šimunić V. *Ginekologija*. 2.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
- (12) Moore K, Brewer M. Endometrial Cancer: Is This a New Disease?. *American Society of Clinical Oncology.* 2017; 37: 435-42.
- (13) Freeman MK. Endometrial Cancer: Updates in Pharmacotherapy. *US Pharm* 2010;35(9): 4-7.
- (14) Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-- 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(4):272-82.
- (15) Smjernice za provođenje dijagnostičkih pretraga prije početka liječenja onkološkog bolesnika- Kliničke preporuke Hrvatskog društva za internističku onkoogiju HLZ-a; *LiječVjesn.* 2018; 140:92–105.
- (16) Hill HA, Coates RJ, Austin H, Correa P, Robboy SJ, et al. Racial differences in tumor grade among women with endometrial cancer. *GynecolOncol.* 1995; 56(2):154-63.
- (17) Cancer.org [Internet]. American Cancer Society: Women at increased endometrial cancer risk. [ažurirano 4.11.2013.; citirano 3.2.2014]. Dostupno na: www.cancer.org/cancer/endometrialcancer/detailedguide/endometrial-uterine-cancerdetection
- (18) Troisi R, Potischman N, Hoover RN, Siiteri P, et al. Insulin and Endometrial Cancer. *American Journal of Epidemiology.* 1997; 146(6): 476- 86.

- (19) Nan MU, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F, et al. Insulin resistance: A significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 125(3): 751-7.
- (20) Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15(1): 10–17.
- (21) Kurman RJ. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th edition. Lyone: IARC; 2014.
- (22) Albertini F, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C, et al. Pathology of endometrioid carcinoma. *Bull Cancer.* 2012;99(1):7-12.
- (23) Levine D. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497(7447): 67-73.
- (24) Piulats J, Guerra E, Gil-Martin M, Gatus S, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017; 145(1); 200-7.
- (25) Talhouk A, McAlpine J. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic Oncology Research and Practice.* 2016; 3(1):14.
- (26) Gargiulo P, Berardi S, Califano D, et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermutated Endometrial Cancers: New candidates for checkpoint blockade immunotherapy?. *Cancer Treatment Reviews.* 2016; 48: 61-8.
- (27) Howitt B, Shukla S, Sholl L, Ritterhouse L, et al. Association of Polymerase e–Mutated and Microsatellite- Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol.* 2015; 9(1): 1319.

- (28) Gambrell RD, Castaneda TA, Ricci CA. Management of postmenopausal bleeding to prevent endometrial cancer. *Maturitas*. 1978; 1(2):99–106.
- (29) Begum J, Samal R. A Clinicopathological Evaluation of Postmenopausal Bleeding and Its Correlation with Risk Factors for Developing Endometrial Hyperplasia and Cancer: A Hospital-Based Prospective Study. *J Midlife Health*. 2019; 10(4): 179–83.
- (30) Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. New WHO classification for endometrial Hyperplasia; *Geburtdhilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(2):135-6.
- (31) Lacey J, Chia V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009; 63(1):39–44.
- (32) Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka maternice. Hrvatsko onkološko društvo, Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo; 2013.
- (33) Fujiwara H, Miyamoto M, Nakamura K, Kaneta Y, et al. Evaluation of endometrial cytology: cytohistological correlations in 1,441 cancer patients. *Oncology* 2014;88(2):86-94.
- (34) Li X, Yang X, Yang Y, Ye H, et al. Value of hysteroscopy and dilatation and curettage in diagnosis of endometrial cancer. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015; 50(2):120-4.
- (35) Artner A, Bosze P, Gonda G. The Value of Ultrasound in Preoperative Assessment of the Myometrial and Cervical Invasion in Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1994; 54(2): 147-151.
- (36) Haller H, Krašević M, Mamula O, Kovač D, i sur. Analiza prognostičkih čimbenika i načina liječenja u bolesnica s rakom endometrija u prvom FIGO stadiju. *Gynaecol Perinatol*. 2004;13(4):149–154.

- (37) Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 70(2):209-262.
- (38) Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, et al. Predictors of Final Histology in Patients With Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 95(3):463-8.
- (39) Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, et al. Assessment of endometrialsampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *Br J Cancer.* 2014; 110(3):609-15.
- (40) Roguz S, Krowiranda K, Michalski T, Binkiewicz A. Histological grading of endometrial carcinoma, Clinical and patomorphological analysis. *Ginekol Pol.* 2015;86:340-5.
- (41) Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, Fujiwara K, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012; 379(9823): 1352–60.
- (42) Cowan M, Strauss JB, Barber EL, Matei D, et al. Updates on adjuvant chemotherapy and radiationtherapy for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019; 31(1):31–7.
- (43) Matei D, Filiaci V, Randall M, Mutch D, Steinhof M, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J.* 2019; 380(24):2317–26.
- (44) Pavlović-Ružić I, Zahirović D, Pavlović S, Belac Lovasić I. Tumor immunotherapy side effects- early recognition and management. *Libri Oncol.* 2017;45(2-3):78–80.
- (45) Ostojčić J. Prognostičko značenje izraženosti proteina NEDD9 u transbronhalnim biopatima u bolesnika s karcinomom pluća. Doktorski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; Zagreb, 2018.
- (46) Grgić M. Immunotherapy of solid tumors. *Libri Oncol.* 2017;45(2-3):37.

- (47) Longoria T, Eskander R. Immunotherapy in endometrial cancer – an evolving therapeutic paradigm. *Gynecologic Oncology Research and Practice*. 2015, 2(1):11.
- (48) Juretić A, Bašić-Koretić M; Klinička imunoterapija raka blokadom molekularnih interakcija negativne povratne sprege. *Liječ Vjesn*. 2017;139(5-6):168–72.
- (49) Juretić A. Cancer immunotherapy: mechanism of action. *Libri Oncol*. 2017;45(2-3):38–42.
- (50) Sharpe A, Pauken K. The Diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol*. 2017; 18(3): 153–67.
- (51) Topalian S, Drake C, Pardoll D. Immune Checkpoint Blockade; A Common Denominator Approach to Cancer Therapy; *Cancer Cell*. 2015; 27(4):450–61.
- (52) Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, Ritterhouse LL, Watkins JC et al. Association of Polymerase ϵ -Mutated and Microsatellite-Unstable Endometrial Cancers With Neoantigen Load Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1319-23.
- (53) Balar A, Weber J. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66(5): 551–64.
- (54) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Eberhardt WE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J*. 2015; 373(2):123–35.
- (55) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016; 387(10027):1540–50.

- (56) Park K, Barlesi F, Ciardiello F, Pawel JV, Gadgeel S, Hida T, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl_9): 44.
- (57) Herceg D, Štulhofer Buzina D, Čeović R, Dotlić S, Ilić I, i sur. Kliničke preporuke hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnika/ca oboljelih od melanoma kože. *Liječ Vjesn.* 2016; 138:22–29.
- (58) Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(17):1889–94.
- (59) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4):375–84.
- (60) Larkin J, Lao CD, Urba WJ, McDermott DF, Horak C, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015; 1(4):433–40.
- (61) Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE- 002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8):908–18.
- (62) Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J.* 2015; 372(26):2521–32.
- (63) Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J.* 2013; 369(2):122–33.

- (64) Juretić A, Šarić N, Bišof V, Bašić-Koretić M, Hudolin T. Imunoterapija raka bubrega. *Med Vjesn.* 2005; 37(1-4): 47-52.
- (65) Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer.* 2008; 113(2):293–301.
- (66) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1803–13.
- (67) Cella D, Grunwald V, Nathan P, Doan J, Dastani H, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):994-1003.
- (68) Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FA, Salhi Y, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010; 28(11):1850–5.
- (69) Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013; 500(7463):415–21.
- (70) Dreicer R, Hoffman-Censits J, Flaig T, Grande E, Balmanoukian A, et al. Atezolizumab in platinum-treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol.* 2016; 34(15_suppl); 4515.
- (71) Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, Giannatempo P, Mariani L, et al. Second-line single agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016; 27(1):49–61.

- (72) Necchi A, Bellmunt J, Vaughn D, De Wit R, Fradet Y, et al. Pembrolizumab vs Investigator's Choice of Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer: phase 3 KEYNOTE-045 study. *European Journal of Cancer* 2017; 72; 52.
- (73) Massard C, Gordon MS, Sharma S, Rafii S, Wainberg ZA, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(15_suppl); 4502.
- (74) Pakish J, Jazaeri A. Immunotherapy in Gynecologic Cancers: Are We There Yet?. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(10): 59.
- (75) Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(34); 4015-22.
- (76) Disis ML, Patel MR, Pant S, Hamilton EP, et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5(3):393-401.
- (77) Varga A, Piha-Paul S, Ott P, Mehnert J, Johnson E, et al; Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1 positive advanced ovarian cancer: interim results from a phase Ib study. *J Clin Oncol*. 2015; 33(15_suppl): 5510.
- (78) Brahmer J, Lacchetti, Thompson J. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018; 14(4):247-9.
- (79) Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2535-41.

(80) Piluats JM, Matias- Guiu X. Immunotherapy in Endometrial Cancer: In the Nick of Time. Clin Cancer Res. 2016; 22(23): 5623-5.

(81) Clinicaltrials.gov [Internet]. Pembro/Carbo/Taxol in Endometrial Cancer.[ažurirano 11.3.2019;citirano 16.6.2020]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02549209>

(82) Santin A, Bellone S, Buza N, Choi J, et al. Regression od Chemotherapy-Resistant Polymerase (POLE) Ultra- Mutated and MSH6 Hyper- Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab. Clin Cancer Res. 2016; 22(23): 5682-7.

9. ŽIVOTOPIS

Doris Kolovrat rođena je 12.7.1993. u Splitu. U Trogiru stječe osnovnoškolsko i gimnazijsko srednjoškolsko obrazovanje. Studij Medicina na Medicinskom Fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisala je 2014. godine.

Tijekom studija, aktivna je članica studentskih udruga FOSS i CroMSIC te predstavnica studija medicine Studentskog zbora. Sudjelovala je na dvije internacionalne razmjene studenata; rujan 2018. godine Recife, Brazil, odjel Infektologije i zaraznih bolesti te rujan 2019. godine Bangkok, Tajland, odjel Pedijatrije.

Kao aktivni sudionik, sudjelovala je na 3. studentskom kongresu Hitne medicine i 2. kongresu o *Psihotraumi* s međunarodnim sudjelovanjem s radovima: *Septic Shock Caused by Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome- A Case Report*; *PTSP* i njemu udruženi psihijatrijski komorbiditeti kod veterana koji se liječe od *PTSP*-a.