

Imunoterapie v léčbě pokročilých a recidivujících stadií karcinomu děložního hrdla

Helena Kolářová¹, Monika Náležinská^{1,2}, Josef Chovanec^{1,2}

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie Masarykova onkologického ústavu, Brno

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

I přes rozpoznanou etiopatogenezi, primární prevenci a národní screeningový program zůstává pokročilý a metastatický cervikální karcinom (CC) významným klinickým problémem s limitovanými možnostmi léčebného ovlivnění. Imunoterapeutika – checkpoint inhibitory vstupují do léčebného portfolia u pacientek s inoperabilními lokálně pokročilými stadii a u pacientek s progredujícím, metastatickým a rekurentním cervikálním karcinomem. Přináší potřebnou naději v kohortě křehkých obtížně léčitelných pacientek. Včlenění imunoterapie v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu do první linie systémové léčby a v monoterapii v druhé linii léčby navazující na chemoterapii založené na platině vedlo k signifikantnímu prodloužení celkového přežití pacientek s CC.

Klíčová slova: gynekologická onkologie, cervikální karcinom, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Current status of immunotherapy for the patients with advanced, metastatic and recurrent cervical cancer

Despite the identified etiopathogenesis, primary prevention and national screening program, advanced and metastatic cervical cancer remains a significant clinical problem with limited treatment options. Immunotherapeutics – checkpoint inhibitors enter the treatment portfolio in patients with inoperable locally advanced stages and bring the necessary hope in patients with progressive, metastatic and recurrent cervical cancer in the cohort of fragile, difficult-to-treat patients. The inclusion of immunotherapy in combination with chemotherapy with or without bevacizumab in first-line systemic therapy and in second-line therapy monotherapy following platinum-based chemotherapy resulted in a significant prolongation of overall survival of patients with CC.

Key words: gynecologic oncology, cervical carcinoma, immunotherapy, checkpoint inhibitors.

Úvod

V souhrnném sdělení se věnujeme systémové terapii u pacientek s pokročilým, metastatickým a recidivujícím karcinomem čípku děložního, kde nově vstupují do léčebného managementu imunoterapeutika – checkpoint inhibitory, jež podstatně zlepšila prognózu obtížně léčitelných pacientek.

Karcinom čípku děložního (CC) je onemocnění s rozpoznanou etiopatogenezi, fungující

primární prevencí (HPV vakcinace) a sekundární prevencí – národní screeningový program. Teoreticky by mělo postupně dojít k eradikaci tohoto onkologického onemocnění v souladu s plánem WHO. Celosvětově můžeme pozorovat dramatickou redukci v incidenci CC ve vysokopříjmových zemích. Oproti tomu v zemích rozvojových bez opatření proti přenosu HPV viru a bez screeningu zůstává CC jednou z významných příčin úmrtí žen

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(5):315-317

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.065>

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 23. 9. 2024

MUDr. Helena Kolářová

helen.kolarova@mou.cz

(obvykle se udává celosvětově 4. příčina úmrtní žen). Celosvětově se udává, že za rok zemře přibližně 350 000 žen v souvislosti s CC, z toho více než 90 % v nízkopříjmových zemích (1).

V České republice je za rok 2021 incidence CC 13,87/100 000 žen za rok, což odpovídá 739 nových onemocnění za rok. Mortalita v roce 2021 byla 5,65/100 000 žen za rok, v absolutních číslech zemře 301 žen za rok v souvislosti s CC (2). I přes výše uvedené možnosti primární a sekundární prevence je více než polovina pacientek diagnostikována ve stadiu FIGO IIB a vyšším (FIGO – mezinárodní klasifikace v gynekologické onkologii, v současné době platí aktualizace z roku 2018, stadium IIB popisuje šíření karcinomu mimo cervix dělohy do parametří), což jsou inoperabilní stadia dle soudobých guidelines. CC metastazuje predilekčně lymfogenně.

Checkpoint inhibitory vstupují do léčebného portfolia v gynekologické onkologii pozvolna, a je to právě pokročilý a rekurentní CC, a dále pokročilý endometriální adenokarcinom (EC), kde se imunoterapie zatím uplatňuje. U karcinomu ovaria je situace složitá pro nízkou imunogenicitu a vysoce imunosupresivní prostředí. U gynekologických malignit se imunoterapeutika obvykle kombinují s konvenční chemoterapií nebo s cílenou léčbou (3).

Nežádoucí účinky imunoterapie vykazují jisté odlišnosti od dosud známých nežádoucích účinků konvenční protinádorové terapie. Označují se jako immune-related adverse events (irAEs) a probíhají pod obrazem autoimunitní zánětlivé reakce, nejčastěji jako dermatitis, průjmy a kolitida, endokrinopatie: thyreoitida, hypofyzitida, záněty nadledvin, hepatitida, myokarditida, pneumonitida. V managementu nežádoucích účinků se postupuje dle závažnosti, obvykle je nutné přerušit léčbu ICs a podávání kortikoidů.

Obecně platí, že pokud účinek ICs nastane, je zpravidla dlouhotrvající.

Imunoterapie u lokálně pokročilého CC

Lokálně pokročilá inoperabilní stadia zahrnují stadia FIGO IIB–IVA. Standardní léčbou v této klinické situaci je konkomitantní zevní chemoradioterapie následovaná brachyterapií. Tato léčba je podávána i pacientkám

s nižším stadiem FIGO, které by vzhledem k celkovému stavu a komorbiditám neprofitovaly z operační zátěže.

Klinická studie **KEYNOTE-A18** hodnotila efektivitu podání pembrolizumabu k standardní chemoradioterapii ve dvouramenném placebem kontrolovaném designu u pacientek s lokálně pokročilým onemocněním s výsledkem prodloužení parametrů intervalu do progresu (PFS – progression free survival) a celkového přežívání (OS – overall survival). V tuto chvíli je podání pembrolizumabu ke standardní chemoradioterapii schváleno americkou FDA (Food and Drug Administration) a prochází revizním procesem u Evropské lékové agentury (EMA – European Medicines Agency). V blízké budoucnosti tedy pembrolizumab přibude k chemoradioterapii u lokálně pokročilých inoperabilních stadií CC (4).

Imunoterapie u pokročilého a metastatického CC

Riziko recidivy u časných stadií CC se pohybuje mezi 16–30 %, u lokálně pokročilého onemocnění stoupá až k 70 %. Maximum relapsů CC se objevuje v prvních dvou letech od diagnózy a 50–60 % pacientek má recidivu onemocnění mimo pánev. Pacientky, které jsou primárně diagnostikovány v metastatickém stadiu, jsou výjimečně kurabilní a výjimečně u nich bylo popsáno dlouhodobé přežívání, obvykle tam, kde se jednalo o oligometastatické resekabilní onemocnění (5).

Standardní terapeutický protokol u pokročilého a metastatického CC zahrnuje podání chemoterapie založené na cisplatině, obvykle v kombinaci s paklitaxelem. Od roku 2014 se do kombinace přidává bevacizumab pro svou antiangiogenní účinnost (na základě výsledků klinické studie GOG 240 (6)). Popsaný režim vedl k prodloužení OS. Stejně účinná je kombinace bevacizumab, karboplatina a paclitaxel, při srovnatelném riziku gastrointestinálních fistulací či perforací (7, 8).

Pembrolizumab v monoterapii v klinické studii fáze II KEYNOTE-158 zaznamenal odpověď na léčbu ve 14,3 % pacientek s PD-L1 pozitivním CC, které měly v historii jednu nebo více linií chemoterapie a progredovaly při nebo po chemoterapii. Podání pembrolizu-

mabu v monoterapii je schváleno FDA, u EMA schvalovací proces zatím neproběhl (9).

Pembrolizumab v kombinaci s chemoterapií založené na platině s nebo bez bevacizumabu je režim, který byl prověřován v klinické studii KEYNOTE-826. Jednalo se o klinickou studii fáze III dvojitě zaslepenou. Přidáním pembrolizumabu byl zlepšen parametr PFS na 10,4 měsíců z 8,2 měsíců a celkové přežívání (OS) z 16,5 měsíce na 28,6. Podmínkou podání je přítomnost receptorů, tzv. PD-L1 abilita, vyjadřuje se jako CPS a jeho hodnota má být ≥ 1 (10, 11).

Combined Positive Score (CPS) je metoda hodnocení exprese PD-L1 (programmed death-ligand 1). Vypočítá se jako poměr mezi počtem PD-L1 pozitivních buněk (nádorových buněk, lymfocytů a makrofágů) a celkovým počtem viabilních nádorových buněk vynásobený 100. Například, pokud je ve vzorku 10 PD-L1 pozitivních buněk na 100 nádorových buněk, CPS bude 10. CPS umožňuje zohlednit nejen expresi PD-L1 na nádorových buňkách, ale také na dalších imunitních buňkách v okolí nádoru, což dává širší pohled na imunitní prostředí nádoru. Vyšší CPS může indikovat lepší odpověď na léčbu pembrolizumabem. CPS je tedy klíčovým nástrojem pro personalizaci léčby pacientek s karcinomem čípku děložního, umožňující vybrat ty pacientky, kteří pravděpodobně nejvíce využijí benefity imunoterapie. Ve skupině pacientek s CPS < 1 byl efekt přidání pembrolizumabu k chemoterapii minimální (10, 11).

Pembrolizumab v této indikaci je registrován k podávání v České republice.

BEATcc klinická studie fáze III u pacientek s metastatickým onemocněním FIGO IVB, nebo s perzistujícím či rekurentním CC byly náhodně zařazeny v poměru 1:1 k podávání bevacizumabu s platinovým derivátem a paklitaxelem **s nebo bez atezolizumabu**. Přítomnost PD-L1 v nádoru nebyla vyšetřována. Medián PFS u pacientek v rameni s atezolizumabem byl prodloužen z 10,4 měsíců na 13,7 a medián parametru OS z 22,8 měsíců na 32,1 měsíců v porovnání se standardní terapií. Tato kombinace zatím nebyla schválena EMA (12). Autoři studie doporučují tento režim jako prvoliniovou terapii pro pacientky s uvedeným stadiem onemocnění CC.

Imunoterapeutika ve druhé linii léčby CC

Cemiplimab v monoterapii byl prověřován v klinické studii fáze 3 GOG 3016/ENGOT-cx9 (EMPOWER Cervical-1). Pacientky byly randomizovány do ramene s cemiplimabem v monoterapii a v druhém rameni dostávaly chemoterapii dle výběru investigátora. Cemiplimab prokázal statisticky významné zlepšení parametru OS oproti rameni s chemoterapií: prodloužení na 12,0 měsíce oproti 8,5 měsíců bez ohledu na PD-L1. Tyto výsledky vedly ke schválení cemiplimabu v monoterapii u pacientek s progredujícím, rekurentním nebo metastatickým onemocněním progredujícím při nebo po chemoterapii založené na platině (13). Cemiplimab v této indikaci je registrován v České republice.

Pro úplnost ještě dodáváme informace o konjugátu monoklonální protilátky a cytostatika (nepatří mezi checkpoint inhibitory) – tisotumab vedotin (TV), který vykazuje

slibný a trvalý účinek u pacientek s rekurentním nebo metastatickým CC. Nyní probíhá klinická studie fáze III innovaTV301/ENGOT-cx12/GOG-3057, která randomizuje pacientky s recidivujícím nebo metastatickým OC do ramene s monoterapií TV nebo do ramene s chemoterapií dle výběru investigátora. V rameni s TV se prokazuje o 30 % redukce rizika úmrtí na CC než v rameni s chemoterapií. Parametr OS je jeví signifikantně prodloužený z 9,5 měsíce na 11,5 měsíce. TV v současné době prochází schvalovacím procesem EMA, je registrován FDA v USA (14). TV má významnou oční toxicitu, která musí být monitorována.

Závěr

Checkpoint inhibitory zásadně mění prognózu obtížně léčitelné skupiny pacientek s progredujícím, rekurentním či

metastatickým CC, a to zcela analogicky jako dříve u jiných obtížně léčitelných malignit: melanomu, renálního karcinomu či nemalobuněčného karcinomu plic. Oproti konvenční chemoterapii, ke které spinoculární karcinomy obecně vykazují nízkou senzitivitu, jsou jistou nadějí v jinak křehkém klinickém stavu pacientek s CC. Terapii ICs v podmínkách České republiky vede klinický onkolog, pembrolizumab je hrazen v kombinaci s chemoterapií (zahrnující platinový derivát + paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu v léčbě perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla s expresí PD-L1 s CPS více nebo rovno 1 u dospělých pacientek s výkonnostním stavem 0–1 dle ECOG, které nebyly dříve léčeny systémovou chemoterapií pro rekurentní nebo metastatické onemocnění a současně nejsou vhodné ke kurativní léčbě (operační léčba a/nebo radioterapie).

LITERATURA

1. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Současné epidemiologické trendy novotvarů. [online]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
2. Manso L, Ramchandani-Vaswani A, Romero I, et al. SEOM-GEICO Clinical Guidelines on cervical cancer (2023). Clin Transl Oncol. 2024; Aug 31. doi: 10.1007/s12094-024-03604-3. Epub ahead of print. PMID: 39215938.
3. UpToDate. Principles of cancer immunotherapy. [online]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-cancer-immunotherapy>.
4. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024;403(10434):1341-1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9. Epub 2024 Mar 20. PMID: 38521086.
5. Kim JY, Kim JY, Kim JH, et al. Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):741-747. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.070. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22898382.
6. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet. 2017;390(10103):1654-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28756902; PMCID: PMC5714293.
7. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015;33(19):2129-2135. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25732161.
8. Redondo A, Colombo N, McCormack M, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 2020;159(1):142-149. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.026. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32763109.
9. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1470-1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943124.
10. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. J Clin Oncol. 2023;41(36):5505-5511. doi: 10.1200/JCO.23.00914. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37910822.
11. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.
12. Oaknin A, Gladiéff L, Martínez-García J, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10421):31-43. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4. Epub 2023 Dec 1. PMID: 38048793.
13. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555. doi: 10.1056/NEJMoa2112187. PMID: 35139273.