

Imunoterapie v léčbě karcinomu děložního hrdla a endometria

prof. MUDr. Michal Zikán, Ph.D. Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Souhrn: Karcinom děložního hrdla je celosvětově čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen a má za následek více než 300 000 úmrtí na celém světě. V pozadí tohoto nádoru stojí perzistující infekce vysoce rizikovými podtypy lidského papilomaviru a interakce virových onkoproteinů E5, E6 a E7 s hostitelskými faktory. Jde o onemocnění, kterému lze do značné míry předcházet, a v řadě zemí s vysokými příjmy, kde jsou zavedeny efektivní programy očkování a screeningu, se skutečně začíná jednat o vzácné onemocnění. Tento nádor je však stále zabijákem žen v zemích s nízkými a středními příjmy, kde je diagnostikován častěji v pokročilých stádiích. Mezi takové země – alespoň z pohledu karcinomu děložního hrdla – patří i Česká republika.

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, endometrium, chemoterapie, cílená antiangiogenní léčba, imunoterapeutika

Možnosti léčby karcinomu děložního hrdla zahrnují chirurgické zákroky, radioterapii, chemoterapii a cílenou antiangiogenní léčbu. Nádory zachycené v pozdním stadiu mají vysoké riziko recidivy, které se může pohybovat až v desítkách procent. Recidivující nádor, který nelze chirurgicky odstranit, má infaustní prognózu, medián přežití se pohybuje kolem jednoho roku, při použití cílené antiangiogenní terapie v kombinaci s paliativní chemoterapií kolem 15 měsíců. Nově se v léčbě recidivujícího nebo primárně metastatického karcinomu děložního hrdla začala uplatňovat i další cílená léčba v podobě imunoterapie – s využitím vakcinace proti onkogenním typům HPV, checkpoint inhibitorů nebo kombinace některé z metod imunoterapie a chemoterapie v klasické formě či v podobě konjugátů s protilátkami.

Karcinom endometria je šesté nejčastější nádorové onemocnění u žen. Incidence stoupá s věkem, před 40. rokem věku je velmi vzácný, medián věku při diagnóze je 63 let. Jeho vznik je spojován u nejčastějších forem především s relativním nebo absolutním nadbytkem estrogenů. Na rozdíl od karcinomu děložního hrdla bývá u většiny žen zachycen v časných stádiích, zejména díky časné symptomatice v podobě postmenopauzálního špinění či krvácení.

Pozdní stadia onemocnění, některé histotypy a zejména recidivující nádor však opět představují prognosticky velmi nepříznivé onemocnění s mediánem přežití u recidivujícího nádoru bez možnosti chirurgické léčby nebo radioterapie kolem 12 měsíců.

Recentně se v léčbě právě recidivujícího karcinomu endometria uplatňuje imunoterapie, i jako alternativa chemoterapie.

Imunoterapie karcinomu děložního hrdla

Vakcinace, při níž se cílí na onkoproteiny HPV, je velkým příslibem. Výhodou této léčby je, že specificky cílí na dysplastické nebo maligní buňky, které exprimují HPV onkoproteiny [1, 2, 3]. Vakcíny jsou vyvíjeny především proti nejčastějším dvěma onkogenním typům – HPV 16 a 18. Některé terapeutické vakcíny prokázaly schopnost zasáhnout i preinvasivní léze. Vakcíny jsou založeny na virových či bakteriálních vektorech i na peptidové nebo proteinové bázi [4]. V tuto chvíli probíhají studie nižších fází s využitím terapeutických vakcín jak samostatně, tak např. v kombinaci s konjugáty nebo checkpoint inhibitory.

Data z klinických studií vyšších fází máme k dispozici především pro checkpoint inhibitory v léčbě primárně metastatického nebo recidivujícího nádoru. Látky z této skupiny inhibují některé z hlavních brzd imunitní odpovědi vůči nádoru – receptor PD-1 (programované buněčné smrti 1), jeho ligand PD-L1, PD-L2 nebo CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4) [68, 74]. PD-L1 je exprimován na povrchu antigen prezentujících buněk a tumor infiltrujících lymfocytů (TIL) a předpokládá se, že hraje roli v iniciaci a perzistenci HPV infekce tím, že potlačuje aktivitu T lymfocytů. V normální tkáni děložního hrdla je pozorován jen zřídka, a to i v případě, že sousedí s dysplastickými (cervikální intraepiteliální neoplazie, CIN) nebo nádorovými buňkami [5]. FDA schválila k použití v indikaci karcinomu děložního hrdla dva checkpoint inhibitory, které jsou zaměřeny na PD-1/PD-L1: pembrolizumab, který je účinný u PD-L1 pozitivních karcinomů děložního hrdla, a nivolumab, který se používá k léčbě metastazujícího a recidivujícího karcinomu děložního hrdla [6].

CTLA-4 jako další z možných cílů regulace imunitní odpovědi zasahuje do regulace imunitního systému tím, že negativně reguluje aktivaci T buněk, a tím brání T lymfocytům reagovat na nádorové buňky a spouštět procesy protinádorové imunity [81, 82]. Nepřekvapí tedy, že blokáda CTLA-4 prokazatelně umožňuje organismu překonat imunitní supresi spojenou s HPV podmíněnými nádory. Ipilimumab, lidská monoklonální protilátka proti CTLA-4, vyvolává významnou aktivaci imunitního systému v periferní krvi, i když nebyla zaznamenána významná odpověď nádoru na tuto léčbu [83]. Avšak podání ipilimumabu po primární chemoradioterapii vedlo k větší odpovědi nádoru na léčbu, což naznačuje, že tato potenciální kombinace může poskytnout žádoucí imunologickou podporu pacientkám s vysokým rizikem recidivy onemocnění [7].

Kombinace inhibitorů receptorů PD-1 a CTLA-4, jako jsou právě nivolumab a ipilimumab, prokázala významný klinický účinek u recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla, a to bez ohledu na PD-L1 status nádoru. Nežádoucí účinky (NÚ) této kombinace byly zvládnutelné a neodlišovaly se od NÚ známých ze studií s jednotlivými látkami [8].

Inhibitor PD-L1 cemiplimab se stal prvním imunoterapeutikem, lékem se statisticky a klinicky významným přínosem pro přežití u recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního

hrdla, který progredoval po první linii léčby založené na platině. Léčba cemiplimabem ve druhé linii vedla k 27% poklesu rizika úmrtí v důsledku progresu nádoru u spinocelulárních karcinomů v randomizované studii fáze III (EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9). Medián OS v této skupině byl 11,1 měsíce s cemiplimabem ve srovnání s 8,8 měsíce s chemoterapií (HR: 0,73; $p = 0,00306$) [9].

FDA přijal žádost o zrychlené schválení pro balstilimab, anti-PD-1 protilátku, k léčbě pacientek s recidivujícím nebo primárně metastatickým karcinomem děložního hrdla s progresí onemocnění během chemoterapie nebo po ní. Balstilimab je plně humánní monoklonální imunoglobulin G_4 (IgG₄), který je navržen tak, aby blokoval PD-1 s jeho ligandy PD-L1 a PD-L2 [10]. Balstilimab je nyní zkoušen v klinických studiích jako monoterapie a v kombinaci s anti-CTLA-4 protilátkou zalifrelimabem. Výsledky rozsáhlé (155 pacientek) jednoramenné studie fáze II hodnotící bezpečnost a protinádorovou aktivitu balstilimabu v kombinaci se zalifrelimabem po dobu až 2 let u předléčených pacientek ukázaly (pro tento nádor) významnou míru odpovědi (včetně kompletní) – 8,8 %, délku trvání odpovědi (9,3 měsíce) a celkového přežití (OS) v 6 měsících (69 %) a ve 12 měsících (52,7 %), se zvládnutelnou toxicitou. Klinický přínos byl největší u pacientek s PD-L1 pozitivními nádory, ale efekt byl patrný i u PD-L1 negativních nádorů [11].

Podle závěrů randomizované, dvojité zaslepené studie fáze III KEYNOTE-826, prezentovaných na konferenci Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) v roce 2021, zlepšilo podání pembrolizumabu společně s chemoterapií PFS i OS u pacientek s perzistujícím, recidivujícím nebo metastatickým karcinomem děložního hrdla bez ohledu na expresi PD-L1 nebo současně užívání bevacizumabu. Tato zjištění ukazují, že pembrolizumab s chemoterapií a bevacizumabem nebo bez něj může být novým standardem léčby této formy onemocnění [12].

U pacientek s recidivujícím/pokročilým karcinomem děložního hrdla prokázal toripalimab (humanizovaný IgG₄ specifický pro lidský receptor PD-1) v kombinaci se současnou chemoradioterapií slibnou protinádorovou účinnost v retrospektivní studii: z 25 zařazených pacientů mělo 23 objektivní odpovědi (16 kompletních a 7 částečných), s šestiměsíčním trváním odpovědi u 92 % pacientek. Toripalimab měl navíc tolerovatelný bezpečnostní profil, což naznačuje, že by mohl být potenciální terapeutickou možností pro tuto populaci [13].

Tremelimumab (plně humánní monoklonální protilátka proti CTLA-4) a durvalumab (anti-PD-L1 protilátka) v kombinaci s metronomickým perorálním vinorelbinem u recidivujícího cervikálního karcinomu byl zkoumán v multikohortové studii fáze I/II MOVIE. Fáze II studie splnila svůj primární cíl, tj. míru klinického přínosu: objektivní míra odpovědi byla 41,4 % [14].

Průběžné výsledky korejské studie fáze II naznačily účinnost kombinace pembrolizumabu s terapeutickou DNA vakcínou GX-188E (tirvalimogentera plasmidem) u pacientek s pokročilým karcinomem děložního hrdla, HPV 16 nebo 18 pozitivních. Kombinace pembrolizumabu a GX-188E přinesla odpověď u 42 % hodnocených pacientek; u 15 % byla odpověď kompletní a u 27 % částečná. NÚ související s léčbou byly snadno zvládnutelné [15].

Imunoterapie karcinomu endometria

Současným standardem léčby pro první linii pokročilého/recidivující karcinomu endometria je kombinace karboplatiny a paklitaxelu. Obdobně jako u karcinomu děložního hrdla však v současné době neexistuje žádný standard pro léčbu v dalších liniích při progresi po léčbě platinovým derivátem [16]. Míra odpovědi na léčbu monochemoterapií (především ifosfamidem, docetaxelem, doxorubicinem, weekly paklitaxelem) a hormonální léčbu se pohybuje v rozmezí od 8 do 24 %, s OS kratším než 1 rok [17, 18]. Jakkoli může být zřejmě opakovaná léčba platinovým derivátem u některých pacientek účinná – především při dlouhém intervalu do progresu, obdobně jako u ovariálního karcinomu –, je potřeba nových terapeutických možností zjevná.

Karcinom endometria není homogenní onemocnění. Projekt Atlas genomu nádorů (The Cancer Genome Atlas, TCGA) popsal nejméně čtyři molekulární podtypy karcinomu endometria: polymeráza ϵ (POLE) – ultramutovaný, mismatch repair deficientní (dMMR), s nespecifickým molekulárním profilem (NSMP) a p53 mutovaný.

První dva podtypy jsou spojeny s lepší prognózou. Až 30 % endometriálních karcinomů je dMMR. Deficit mismatch repairu působí hromadění chyb v oblastech repetitivní DNA (v sekvencích nazývaných mikrosatelity), čímž dochází k hromadění řady mutací, v jejichž důsledku vzniká řada nových (nádorových) antigenů, které jsou cílem imunitní reakce, což je dááno do souvislosti s příznivou odpovědí takových nádorů na imunoterapii [19].

Imunoterapie, zejména použití checkpoint inhibitorů, představuje v současnosti nejmodernější terapii u mnoha solidních nádorů včetně karcinomu endometria. Nově rozpoznávaný význam imunoterapie u karcinomu endometria ilustruje i fakt, že FDA schválil ve zrychleném řízení imunoterapii pro předléčené pacientky s recidivujícím karcinomem endometria: pembrolizumab pro dMMR nádory v roce 2017 a kombinaci pembrolizumabu s lenvatinibem pro nádory bez deficitu mismatch repairu v roce 2019 [20, 21]. Kromě toho v roce 2021 Evropská léková agentura (EMA) schválila kombinaci pembrolizumabu a lenvatinibu pro předléčené pacienty a dostarlimab pro dMMR endometriální karcinomy [22, 23].

Monoterapie pembrolizumabem byla zkoumána v pěti studiích, z nichž jedna byla fáze Ib a čtyři fáze II. Celkem zahrnuly 150 pacientek [24–28]. Pembrolizumab byl podáván v dávce 10 mg/kg každé 3 týdny s výjimkou studií KEYNOTE-158 a NCT02899793, kde byla použita jednotná dávka 200 mg každé 3 týdny.

Ve studii fáze II KEYNOTE-158 (NCT02628067) bylo zařazeno 79 pacientek s dMMR karcinomem endometria. Objektivní léčebná odpověď (ORR) byla 48 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 36,7–59,6 %), DCR (disease control rate, zahrnuje kompletní i parciální odpověď a stabilní onemocnění) dokonce 83,5 %. Medián PFS byl 13,1 měsíce (95% CI: 4,3–34,4), mediánu OS nebylo dosaženo (NR; 95% CI: 27,2–NR). Zajímavé je, že u karcinomu endometria byl zaznamenán největší podíl kompletních odpovědí ze všech zkoumaných nádorů (19). Obdobných výsledků bylo dosaženo i v dalších menších studiích fáze II [25, 26].

V pilotní studii fáze II NCT02899793 bylo 24 pacientek s dMMR karcinomem endometria léčeno pembrolizumabem, přičemž

bylo dosaženo ORR u 58 % z nich (95% CI: 36,6–77,9). U pacientek s Lynchovým syndromem byla odpověď zaznamenána ve 100 % případů, u sporadických nádorů ve 44 % ($p = 0,024$). Všechny pacientky s Lynchovým syndromem ($n = 6$) žily i po třech letech, zatímco u sporadických pacientek ($n = 18$) bylo tříleté PFS 30 % ($p = 0,017$) a tříleté OS 43 % ($p = 0,043$). Bylo zaznamenáno 6,8 % NÚ $\geq$ G3 [27].

V multikohortě fáze Ib studie KEYNOTE-028 (NCT02054806) byly pacientky s lokálně pokročilými nebo metastazujícími solidními nádory pozitivními na PD-L1. Primárním cílem byla ORR; sekundárními cíli byly bezpečnost, PFS a OS. Do analýzy účinnosti bylo zařazeno 23 pacientek s endometriálním karcinomem, přičemž ORR činila 13,0 % [28].

Kombinace pembrolizumabu v dávce 200 mg každé 3 týdny a lenvatinibu v dávce 20 mg denně byla hodnocena ve třech studiích, do nichž byly zařazeny předléčené pacientky s karcinomem endometria. Proběhly dvě studie fáze Ib/II zkoumající ORR (24 týdnů po zahájení léčby) a studie fáze III s PFS a OS jako primárními cíli. Celkem bylo do všech studií zařazeno 542 pacientek.

Ve studii fáze Ib/II KEYNOTE-146/Study111 (NCT02501906) bylo zařazeno 108 pacientek. Studie prokázala 24týdenní ORR (primární endpoint) 38,0 % (95% CI: 28,8–47,8), v rozmezí od 36,2 % (26,5–46,7) u pacientek mismatch repair proficientních po 63,6 % (95% CI: 30,8–89,1) u dMMR nádorů. DCR byla 84,7 % (95% CI: 77,1–90,5) u všech žen, 84 % (95% CI: 75–90,8) u proficientních nádorů a 90,9 % (95% CI: 58,7–99,8) u dMMR karcinomů. mPFS byl podobný v celé skupině (7,4 měsíce; 95% CI: 5,3–8,7) a u proficientních nádorů (7,4 měsíce; 95% CI: 5,0–7,6) a dosáhl 18,9 měsíce u pacientek s dMMR nádory (95% CI: 4–NR). mOS činil 16,7 měsíce v celé skupině (95% CI: 15–NR), 16,4 měsíce u proficientních nádorů (95% CI: 13,5–25,9) a nedosáhl limitu u pacientek s dMMR nádory. U 69,4 % žen se vyskytly NÚ $\geq$ G3, nejčastěji hypotyreóza (47,6 %). Bylo hlášeno 6 úmrtí souvisejících s léčbou [29]. Tato studie vedla FDA k udělení označení průlomové terapie pro tuto léčbu a k registraci pro použití kombinace pembrolizumabu a lenvatinibu u předléčených pacientek s nádorem bez defektu mismatch repairu.

Studie KEYNOTE-775/Study 309 (NCT03517449) byla fáze III, měla potvrdit výsledky KEYNOTE-146. Do studie bylo randomizováno 827 žen, které dostávaly lenvatinib 20 mg a pembrolizumab 200 mg každé 3 týdny ($n = 411$) oproti léčbě dle výběru lékaře (doxorubicin nebo weekly paklitaxel, $n = 416$). V celé skupině byla ORR 32 % (v rameni s imunoterapií) vs. 15 % (v rameni s chemoterapií), mPFS 7,2 vs. 3,8 měsíce (HR: 0,56) a mOS 18,3 vs. 11,4 měsíce (HR: 0,62). V kohortě mismatch repair proficientních nádorů byla ORR 30 vs. 15 %, mPFS byl 6,6 vs. 3,8 měsíce (HR: 0,6; 95% CI: 0,50–0,72; $p < 0,0001$) a mOS 17,4 vs. 12 měsíců (HR: 0,68; 95% CI: 0,56–0,84; $p = 0,05$). NÚ $\geq$ G3 byly pozorovány u téměř 89 % pacientů v rameni s lenvatinibem/pembrolizumabem (nejčastěji hypertenze) a u 72,7 % v rameni s chemoterapií, přičemž 30,8 % žen přerušilo

podávání pembrolizumabu, 18,7 % přerušilo podávání lenvatinibu a 14 % přerušilo podávání pembrolizumabu i lenvatinibu [30].

Dalším ze zkoumaných checkpoint inhibitorů v léčbě karcinomu endometria byl nivolumab. Jako monoterapie byl testován ve studii fáze II JapicCTI-163212 na japonské populaci. V této studii bylo léčeno 22 pacientek ve skupině endometriálního karcinomu. Nivolumab byl podáván v dávce 240 mg každé 2 týdny. ORR byla 23 % (95% CI: 11–38), mPFS 3,4 měsíce (95% CI: 2,0–5,4). DCR byla 68,2 %, přičemž nebyla pozorována žádná kompletní odpověď. Podobná ORR byla zaznamenána mezi PD-L1 pozitivními a negativními pacienty; žádná odpověď u 6 pacientek s mismatch repair proficientními nádory. Obě pacientky s dMMR nádory na léčbu odpověděly [31].

Nivolumab byl také testován v kombinaci s kabozantinibem ve studii fáze II NCT03367741. Zařazeny byly pacientky s recidivujícím endometriálním karcinomem po alespoň jedné linii chemoterapie s platinovým derivátem, zařazeny byly i pacientky s karcinosarkomem nebo ženy s progresí po předchozí léčbě imunoterapií. Celkem bylo randomizováno 76 žen k léčbě nivolumabem (240 mg každé 2 týdny 4 cykly, následně 480 mg každé 4 týdny) + kabozantinib 40 mg denně (rameno A; $n = 36$) nebo monoterapii nivolumabem (rameno B; $n = 18$). mPFS činil 5,3 měsíce (95% CI: 3,5–9,5) v rameni A a 1,9 měsíce (95% CI: 1,6–3,8) v rameni B. ORR byla 25 % v rameni A a 16,7 % v rameni B. DCR byla 69,4 % v rameni A, 27,8 % v rameni B. Průměr (47,2 %), zvýšení transamináz (44,4 %), únava (38,9 %) a nevolnost (30,6 %) byly nejčastějšími NÚ [32].

Velmi perspektivní léčbou se na základě dostupných dat jeví podání dostarlimabu. Ve studii fáze I/II GARNET byl podáván 103 pacientkám s mismatch repair proficientním nádorem a 142 ženám s dMMR nádorem. Všechny trpěly pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem. Dostarlimab byl podáván v dávce 500 mg každé 3 týdny 4 dávky a poté 1 000 mg každých 6 týdnů. Výstupem byl průkaz významného klinického účinku – ORR: 44,7 % (95% CI: 34,9–54,8) u dMMR nádorů a 13,4 % (95% CI: 8,3–20,1) u mismatch repair proficientních nádorů. DCR byla 57,3 % (dMMR) a 35,2 %. NÚ byly zaznamenány u 63,5 % žen s dMMR a 71,7 % pacientek s mismatch repair proficientním nádorem, z toho 13,5, resp. 19,3 % představovaly závažné NÚ [33].

Závěr

Data o účinnosti imunoterapie v léčbě dvou prognosticky nepříznivých onemocnění – metastatického nebo recidivujícího karcinomu děložního hrdla a endometria – rychlým tempem přibývají. Do klinické praxe již bylo zahrnuto užití pembrolizumabu u obou nádorů, ať již samostatně, nebo v kombinacích. Na základě určení molekulárního typu nádoru je pak u karcinomu endometria možné využít nejen pembrolizumab, ale také na základě solidních dat dostarlimab v léčbě dMMR nádorů. V budoucnu je třeba očekávat větší uplatnění kombinované léčby, u karcinomu děložního hrdla pak i uplatnění terapeutických vakcín.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura