

Imunoterapie v gynekologické onkologii

Monika Náležinská¹, Radek Lakomý², Josef Chovanec¹

¹Oddělení gynekologické onkologie, Kliniky operační onkologie, Masarykův onkologický ústav a LF MU v Brně

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU v Brně

Imunoterapie cílí na několik zásadních problémů v rozpoznávání nádorových buněk imunitním systémem, jsou to: antigen-prezentující dendritické buňky, cytotoxické T lymfocyty a nádorové mikroprostředí. Imunoterapie vstupuje do terapeutického portfolia ke stávajícím léčebným modalitám gynekologické onkologie (onkologická chirurgie, konvenční chemoterapie, radio-terapie a cílená léčba) od 90. let 20. století. Má svá specifika ohledně projevu léčebné odpovědi, spektra nežádoucích účinků a identifikace pacientek, které budou z léčby profitovat. Pro navození efektivní odpovědi na imunoterapeutika je třeba především vysoká mutační nálož v nádorových buňkách a infiltrace nádorové tkáně cytotoxickými T lymfocyty (TIL). Obecně lze postulovat, že z imunologického pohledu jsou gynekologické malignity charakteristické nízkou mutační náloží a vysoce imunosupresivním nádorovým mikroprostředím (s výjimkou některých hypermutovaných endometriálních karcinomů a cervikálního karcinomu). Z tohoto důvodu se v klinických studiích ukázalo jako výhodnější kombinovat dosud známé modalitty: radioterapii, konvenční chemoterapii, cílenou léčbu a imunoterapeutika. Nejlepší výsledky byly zatím popsány ve studiích s pokročilým karcinomem endometria užitím kombinace antiangiogenního preparátu lenvatinibu s checkpoint inhibitorem pembrolizumabem.

Klíčová slova: gynekologická onkologie, chemoterapie, imunoterapie, checkpoint inhibitory.

Imunotherapy in gynaecological oncology

Immunotherapy slowly enters the tool box of therapeutical methods in gynae-oncology, together with radical surgery, chemotherapy, radiotherapy and targeted agents. Surgical methods are curable in early clinical stages of gynae-malignancies, whereas advanced stages there require combination attitude involving the above mentioned methods. The goal of immunotherapy is to re-instal the cancer immunity cycle, whereas the major players are dendritic cells, cytotoxic T cells and the highly immunosuppressive tumour microenvironment, with the blocators of immune checkpoints, such as programmed cell death protein 1 (PD-1) and of its ligands (PD-L1) or cytotoxic T-cell lymphocyte associated antigen 4 (CTL-4). There is a sound reason to use checkpoint inhibitors (CPI) in gynae-malignancies preferably in combinations, as we summarize in the review article. As postulated in completed clinical trials, the best results in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) is the use of combination: CPI (pembrolizumab) together with antiangiogenic agent lenvatinib in advanced endometrial carcinoma.

Key words: gynae-oncology, immunotherapy, checkpoint inhibitors, chemotherapy.

Úvod

V léčbě zhoubných nádorů zevních a vnitřních rodidel je vedoucí terapeutickou modalitou u časných stadií onkochirurgie. U pokročilých stadií není léčba pouze v rukou onkologů, ale v rukou mnoha členů multioborového týmu (klinický onkolog, radioterapeut, intervenční radiolog, nutricionista, psycholog, paliativní lékař atd.), ideálně na jednom centralizu-

jícím pracovišti. V přehledovém sdělení budou prezentovány výsledky klinických studií, jak byly publikovány a/nebo předneseny na odborných sympoziích, konferenci Evropské společnosti pro gynekologickou onkologii (ESGO) a Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO) v uplynulých pěti letech.

Obecně můžeme imunoonkoterapii definovat jako souhrn takových postupů, kte-

ré vedou k navození a/nebo posílení všech složek imunitního systému tak, aby byl schopen nádorové buňky rozpoznat a zničit. Simplifikovaně se jedná o kaskádu pochodů mezi přirozenou a adaptivní imunitou, na jejímž konci je specifický cytotoxický T lymfocyt, který selektivně ničí pouze nádorovou buňku, a to nezávisle na generačním cyklu. Tyto pochody objasněné z reakcí proti mikrobiálním

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Monika Náležinská, monika.nalezinska@mou.cz

Oddělení gynekologické onkologie Kliniky operační onkologie,
Masarykův onkologický ústav a LF MU v Brně, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(3): 105–111

Článek přijat redakcí: 21. 12. 2020

Článek přijat k publikaci: 18. 2. 2021

agens však v rámci nádorové imunologie nefungují. Nefungují na všech úrovních včetně nádorového mikroprostředí, které se rovněž čile spolupodílí na dobrých životních podmínkách pro proliferaci a „úspěch“ nádoru v organismu. Příčiny tzv. imunotolerance vůči nádorovým buňkám jsou v současné době formulovány v tzv. imunoeditační terorii 3E (eliminace, ekvilibrium – rovnováha, escape – únik). Čímž byla korigována původní Burnetova hypotéza o hypotéze imunitního dohledu (1). V aktivaci imunitního systému k boji proti imunitně nevýrazným nádorovým buňkám ale nepřispívají jenom tzv. imunoterapeutika posledních desetiletí. Všechny dosud známé pilíře onkologické léčby vedou k destrukci nádorových buněk (chirurgická onkologie – zejména elektrokoagulační metody, radioterapie s popsáním abskopálním efektem, konvenční chemoterapie), problém tkví v uchopení zničených nádorových buněk mechanismy přirozené imunity (NK buňky, dendritické buňky) a vystavení antigenů z usmrcených nádorových buněk na svých površích tak, aby se spustila kaskáda dějů adaptivní imunity. Jestli dojde k výše popsanému jevu (vystavení nádorových antigenů na povrchu antigen-prezentujících buněk a aktivace cytotoxických T lymfocytů), závisí na tom, zda se jednalo o tzv. imunologickou buněčnou smrt (immunology cell death – ICD). Z nových prací vyplývá, že to, zda se bude jednat o imunogenní buněčnou smrt, souvisí s typem podnětu (tzv. induktor ICD), který k buněčné smrti vedl (2). Mezi induktory ICD patří některá cytostatika (antracykliny, oxaliplatina, cisplatina, cyklofosfamid, bortezomib), UV C záření, radioterapie a vysoký hydrostatický tlak (využívá se v přípravě vakcín na bázi dendritických buněk) (2). Nejstarší z metod onkologické léčby – radioterapie, popisuje tzv. abskopální efekt, kdy na základě rozpadu ozářených nádorových buněk (ICD) dojde k regresí ložisek mimo ozařované pole vlivem indukované imunitní reakce. Tohoto efektu se využívá v synergii s imunomodulační léčbou (3). Velmi zjednodušeně řečeno, právě sem cílí moderní imunoterapeutika, aby posílila signalizaci z antigen-prezentujících buněk (dendritické buňky) a odblokovala děje umožňující infiltraci nádorové tkáně specifickými cytotoxickými T lymfocyty a umožnila jim dokončit svůj cytotoxický účinek.

Obecně platným faktem v imunoterapii je nástup a trvání léčebné odpovědi: pokud imunoterapie vyvolá dobrý léčebný efekt, má tento obvykle dlouhé (měsíce a roky) trvání. Hodnocení léčebné odpovědi nelze aproximovat na RECIST kritéria, s efektem imunoterapie souvisejí pojmy tzv. atypické léčebné odpovědi (pseudoprogrese, disociovaná odpověď, hyperprogrese). Ve srovnání s konvenčními terapeutickými modalitami má imunoterapie rovněž odlišné spektrum nežádoucích účinků. Zároveň platí, že výskyt některých nežádoucích účinků je asociován s příznivým efektem imunoterapie, resp. tyto účinky jsou neoddělitelné. Klinické studie v gynekologické onkologii se soustřeďují na identifikaci efektivních kombinací imunoterapie s ostatními léčebnými modalitami u jednotlivých diagnóz.

Imunoonkoterapie

Imunoonkoterapie má terapeutické cíle v nádorových buňkách a kaskádách dějů protinádorové imunity. S respektem k faktu, že nádorová buňka má své origo v buňce těla „vlastní“, ani takto cílená terapie se neobejde bez nežádoucích účinků. Didakticky a v souladu s fakty obecné imunoonkologie se rozlišuje imunoterapie pasivní a aktivní (1).

Pasivní imunoterapie

Při pasivní imunoterapii jsou organismu dodávány imunitně činné elementy, které mají rychlý, avšak spíše krátkodobý účinek, bez nutnosti aktivní účasti imunitního systému pacienta (1). Do této skupiny patří hotové nádorově specifické T lymfocyty (**adoptive cellular therapy – ACT**), a jejich účinnější varianta: T lymfocyty s chimerickými antigenními receptory: **CAR**). Dále se v odborné literatuře popisují tzv. tumor infiltrující lymfocyty (**TILs**). TILs je možné extrahovat z chirurgicky odstraněného tumoru nebo jeho části, *in vitro* amplifikovat a vytvořit substanci, která suspendovaná je znovu aplikovaná těmto pacientovi. Bohaté zkušenosti s touto terapií jsou u melanomu (4, 5). Z oboru gynekologické onkologie byla publikována studie japonských autorů z roku 1995 (4, 6), kdy TILs byly aplikovány pacientkám s karcinomem ovaria jako konsolidační terapie po operaci a po dokončení I. linie chemoterapie v režimu

paclitaxel/karboplatina. Overall survival (OS) po 3 letech byl v rameni s TILs 100 % oproti 54,5 % v rameni bez TILs. Avšak tyto výsledky se nepodařilo v dalších podobně designovaných studiích zopakovat. Příčinou neúspěchu byla jednak heterogenita vlastního tumoru, malé množství skutečně využitelných TILs a to, že jsou TILs vyčerpané. V experimentálních studiích s maximálně desítkami pacientek byly vytvořeny populace CAR s antigenními receptory u ovariálního karcinomu a u cervikálního karcinomu.

Druhou skupinou pasivních imunoterapeutik jsou monoklonálních protilátek. V soudobém vnímání moderní protinádorové léčby se řadí monoklonální protilátky do cílené léčby. Na tomto místě je zařazujeme zejména proto, že jsou součástí kombinovaných režimů prověřovaných současným výzkumem v gynekologické onkologii. Jedná se především o **bevacizumab** (protilátka proti receptorům vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF)) s efektem proti nádorové neoangiogenezi a neovaskularizaci. Bevacizumab má bohaté zastoupení v terapeutických režimech jak samostatně (sekvenčně), tak v kombinacích s konvenční chemoterapií (konkomitantně) a s cílenou léčbou (inhibitory PARP). Bevacizumab se podává ve formě i.v. infuze, má dlouhý biologický poločas (asi 20 dnů), což umožňuje podávání 1x za týden nebo až 1x za 3 týdny. Prvním onemocněním, kde byl zaveden do léčby v gynekologické onkologii, byl pokročilý ovariální karcinom. Tradičně se uvádí mnoho studií, kde byl prokázán jeho efekt na prodloužení doby do progrese (GOG 218, ICON 7, OCEANS, GOG 213, AURELIA). V současnosti ho v indikaci karcinom tuboovariálního origa a primární peritoneální karcinom podáváme adjuvantně v případě suboptimálního pooperačního rezidua po debulking operaci. Další indikací je paliativní podávání obvykle při II. recidivě v kombinaci s konvenčním chemoterapeutikem v monoterapii (nejčastěji s platinovým derivátem nebo s paklitaxelem). Bevacizumab patří do porfolia paliativní chemobioterapie pokročilého a/nebo metastazujícího karcinomu čípku děložního (GOG 240). V rámci klinických studií je zapojen do kombinačních režimů spolu s cílenou terapií (inhibitory PARP a s konvenční chemoterapií). Inhibice neo-

INZERCE

vaskularizace má nežádoucí účinky spojené s ovlivněním hojení operačních ran, s rizikem zvýšeného pooperačního krvácení a s případy perforace nebo píštělí gastrointestinálního traktu především u malignit lokalizovaných v dutině břišní a v pánvi. Dále byl zaznamenán zvýšený výskyt hypertenze všech stupňů a zvýšená incidence tromboembolických nežádoucích účinků (1). V současné době se v klinických studiích používá i další inhibitor VEGF receptorů – **lenvatinib**.

Aktivní imunoterapie

Nástup účinku aktivní imunoterapie je pomalejší, avšak vyvolaná reakce přetrvává delší dobu a měla by pacienta chránit dlouhodobě (1). Historicky za první protinádorovou vakcinaci je v jistém smyslu považováno i očkování proti viru hepatitidy B (virus participuje v etiopatogenezi hepatocelulárního karcinomu) v 80. letech 20. století (1). První pokusy o aktivní imunoterapii se snažily vyvolat nespecifickou lokální nebo nespecifickou systémovou **stimulaci imunitního systému** pacienta, a to pomocí bakterií vyvolávajících zánět (*BCG – Bacillus Calmette – Guérin, nebo Corynebacterium parvum*). Nejpodrobnější zkušenosti byly s topickou aplikací živé vakcíny BCG (podávání do kůže předloktí pacientek s karcinomem ovaria). Oslabené mykobakterie vyvolávaly aktivaci antigen prezentujících buněk, zároveň byl očekávaný adjuvantní stimulační účinek na T-lymfocyty. BCG vakcíny byly pro neprokázaný klinický účinek opuštěny. V soudobé gynekologické onkologii je aktivní imunoterapie zastoupena v těchto případech: 1. profylaktické **vakcíny proti HPV viru**, 2. terapeutické **vakcíny na bázi dendritických buněk** (klinické studie), 3. blokátory kontrolních bodů imunitní reakce – **check point inhibitory** (klinické studie – užití v monoterapii a v kombinaci s ostatními léčebnými modalitami).

Profylaktické vakcíny proti HPV viru

Kauzální etiopatogenetický vztah mezi infekcí lidským papilomavirem (human papilloma virus – HPV) a cervikální neoplázií předpokládá již v roce 1975 Harald zur Hausen. Tento objev byl v roce 2008 oceněn Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu. Principem účinku HPV vakcíny je schopnost organismu tvořit

paměťové buňky a protilátky proti předložené struktuře – virus like partikulí (prázdná kapsida vytvořená z kapsidových proteinů L1). Kapsidy jsou pouze napodobeninou zevní antigenní struktury viru, nehrozí tak žádné nebezpečí vyvolání nemoci způsobené samotným virem (7). Současné vakcíny jsou profylaktické, chrání před infekcí HPV virem. Vakcíny nejsou terapeutické, virovou DNA inkorporovanou do DNA buňky nemohou imunitní reakce zaměřené na povrchové struktury buněk nijak identifikovat. U cervikálního karcinomu v současnosti probíhá klinická studie fáze II (VACCIBODY VB C 002) zkoumající výsledek podávání anti HPV 16 vakcíny s checkpoint inhibitorem – atezolizumab. Pro podrobnější informace odkazujeme na sdělení MUDr. Moukové L., Ph.D. v tomto čísle.

Vakcíny na bázi dendritických buněk

Dendritické buňky (dendritic cells – DC) jsou nejúčinnější antigen-prezentující buňky, které indukují specifickou protinádorovou odpověď. Jsou hlavním spojovacím článkem mezi antigenně nespecifickou a specifickou částí imunitního systému. Původem pocházejí z kostní dřeně a v periferní krvi tvoří méně než 1 % ze všech krevních buněčných elementů. Nové techniky *in vitro* kultivace umožnily jejich přípravu z buněk progenitorových – z monocytů (8). Ve většině tkání se DC vyskytují v nezralém stavu, kdy na svém povrchu nemají molekuly nezbytné k aktivaci T lymfocytů. Nezralé DC předávají informace o skladbě vnitřního prostředí a upozorňují na hrozící nebezpečí. Vyskytují se v periferních tkáních a přicházejí s antigenem do kontaktu brzy po jeho průniku do organismu. Další funkcí dendritických buněk je fagocytóza odumřelých buněk zdravých tkání, antigenní materiál zpracují a vystaví na svém povrchu. Specifické T lymfocyty, které takový peptid rozeznají, nejsou aktivovány, ale jsou buď zcela utlumeny, nebo se z nich vytvoří regulační T lymfocyt. Takto se nezralé dendritické buňky podílejí na zachování tolerance vůči vlastním tkáním. Pokud se dendritická buňka setká s potenciálně nebezpečným podnětem (mikrobiální agens, buňka maligně transformovaná), dochází k její maturaci (akcentace zpracování a vystavení antigenů). Antigenní štěpy jsou spolu s molekulami hlavního histokompatibilního systému I. a II. třídy vystaveny

na povrchu DC a předloženy T lymfocytům. Během procesu maturace produkují DC řadu cytokinů, jimiž modulují vznikající imunitní odpověď (IL-1, IL-6, TNF α , IL-12). Maturující DC se přesouvají do lymfatických uzlin, kde se setkávají s lymfocyty (9).

Při výrobě vakcíny se dendritické buňky a progenitorové buňky – monocyty získávají procesem leukaferézy. Při *in vitro* kultivaci jsou dendritické buňky pomnoženy, v dalších *in vitro* procesech maturovány a exponovány lyzáty nádorových buněk (z nádoru téhož pacienta) (4, 10), čili se jedná o vysoce personalizovanou vakcínu. Nebo jsou DC kultivovány v přítomnosti nádorových antigenů či peptidů získaných z univerzálních buněčných kultur nádorových tkání. K usmrcení nádorových buněk je možné užít např. vysoký hydrostatický tlak (high hydrostatic pressure – HHP). Ošetření nádorových buněk HHP vede k rychlé translokaci imunogenních peptidů na buněčný povrch, což má důležitý vliv na fenotypickou a funkční maturaci DC (2). Výše popsaný proces výroby vakcíny byl využit v klinické studii SOTIO u karcinomu tuboovariálního origa a primárního peritoneálního karcinomu, a to jak v adjuvantním podávání – maintenance therapy po I. linii chemoterapie s paklitaxelem a karboplatinou, tak u recidivujícího karcinomu ovaria, výsledky se očekávají v následujícím roce. Vakcíny se podávají obvykle intradermálně (možné je i intranodální podání pod UZ kontrolou), obvyklá dávka je 2–4 miliony zralých DC naložených nádorovým antigenem (8).

Účinek personalizované DC vakcíny byl ověřován v klinické studii autorů Tanyi a Kandalaf, kteří prokázali delší interval do progresu (jednalo se o malé počty pacientek) a pokračují v dalším výzkumu (kombinace personalizované vakcíny s bevacizumabem, cyklofosfamidem, CPI) (4). Účinnost kombinace DC vakcíny a CPI byla prověřena na myších modelech, kazuisticky byla publikována v r. 2008 (anti CTL-4 u pacientky dříve vakcinované s přetrvávající regresí tumoru) (11).

Blokáda kontrolních bodů imunitní reakce – check point inhibitory (CPI) – imunoterapeutika v užším smyslu

Obecná podstata mechanismu účinku CPI souvisí se zachováním homeostázy mezi

hrozícím nebezpečím na straně jedné a obrannými mechanismy na straně druhé, a to v rovině imunitních kaskád proti infekčnímu agens. Když je infekční agens zlikvidováno, je další antiinfekční reakce již nepotřebná, resp. nadbytečná a imunitní systém tuto reakci zastavuje, využívá k tomu např. inhibiční molekulu CTLA-4 (*cytotoxic T-lymfocyte antigen 4*) a inhibiční molekulu PD-1 (*programmed cell death 1*). Její ligandy PD-L1 a PD-L2 se vyskytují na povrchu dendritických buněk, makrofágů, T i B lymfocytů, nefyziologicky je exprimují rovněž některé nádory. Čím déle imunitní reakce trvá, tím se množství inhibičních molekul zvyšuje, až inhibiční signály převládnu nad aktivními a cytotoxické T lymfocyty jsou inaktivovány nebo dokonce zabíjeny (i navzájem) (1).

Nádorové mikroprostředí je charakteristické akcentací inhibičních signálů. Účinek CPI umožňuje obnovení funkce cytotoxických T lymfocytů a zesílení imunitních reakcí proti nádorovým tkáním (1). Imunoterapie s využitím CPI zásadním způsobem změnila léčebné možnosti a prognózu celé řady onkologických onemocnění, v našich podmínkách je běžně součástí léčebných schémat u maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic a u renálního karcinomu.

V současné době není žádný CPI schválený Evropskou lékovou komisí (EMA – European Medicines Agency) pro léčbu gynekologických malignit. V USA Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA – Food and Drug Administration) schválil podávání CPI u pokročilého cervikálního karcinomu a u hypermutovaných endometriálních karcinomů.

CPI v terapii ovariálního karcinomu

CPI v monoterapii u ovariálního karcinomu neprokázaly přesvědčivý efekt (12). Příčinou tohoto faktu je nízká imunogenita ovariálního karcinomu, resp. méně než 2 % ovariálních karcinomů mají přítomnou mikrosatelitovou instabilitu, což je prediktor potenciálního účinku CPI (13). Např. v poměrně početné studii fáze II KEYNOTE 100 (pembrolizumab v monoterapii) bylo dosaženo ORR maximálně 20 %. Kombinace CPI (avelumabu) s chemoterapií ve studii JAVELIN Ovarian 200 prezentovaná na kongresu ESGO 2019 neprokázala terapeutický efekt ve smyslu prodloužení PFS. Kombinace CPI a standard-

ní chemoterapie (paklitaxel s karboplatinou) v adjuvantním režimu ve studii JAVELIN 100 byla zastavena pro neúčinnost ve smyslu prodloužení intervalu do progresu. Tím byly klinické studie zkoumající efekt CPI v monoterapii u karcinomu ovaria zastaveny a opuštěny.

Kombinace CPI, antiangiogeního preparátu a chemoterapie je součástí studie NRG-GY009 u pacientek s platina rezistentní recidivou a ve studii ATALANTE u pacientek s platina senzitivní recidivou.

Studie IMagyn050 (K. N. Moore et al.) zahrnuje 1301 pacientek s nově diagnostikovaným dosud neléčeným karcinomem ovaria klinického stadia III/IV, buď s reziduálním onemocněním po cytoredukčním výkonu nebo po neoadjuvantní chemoterapii s intervalovou operací. Pacientky byly randomizovány k přidání atezolizumabu nebo placeba ke standardnímu paklitaxelu s karboplatinou. Medián sledování činil 20 měsíců v obou ramenech a nebylo prokázáno zlepšení doby do progresu. Data o celkovém přežívání jsou nezralá a finální výsledky se očekávají v roce 2023, nicméně v první interim analýze signifikantní benefit přidání atezolizumabu prokázán nebyl (Moore et al, ESMO virtual 2020).

Kombinace CPI a inhibitoru PARP zkoumá studie TOPACIO (niraparib + pembrolizumab v klinické studii fáze II) u pacientek s platina rezistentní recidivou karcinomu ovaria. Klinická studie ANITA kombinuje platinový derivát s inhibitorem PARP v rameni s/nebo bez atezolizumabu u pacientek s platina senzitivní recidivou karcinomu ovaria. Dále v současné době probíhají klinické studie fáze III kombinující CPI a PARP inhibitor u pacientek po I. linii chemoterapie s/nebo bez bevacizumabu (JAVELIN ovarian PARP 100, FIRST, DUO-O, ATHENA, BGOG, KEYLYNK-001), ve kterých je zahrnuto přes 4000 pacientek.

Kombinace dvou imunoterapeutik u pacientek s recidivujícím karcinomem ovaria probíhá ve studii NRG GY003: ipilimumab + nivolumab. Klinická studie INeOV kombinuje neoadjuvantní podávání chemoterapie s anti PD-L1 a anti CTLA 4, na které navazuje chirurgický výkon – interval debulking surgery a po něm pokračuje maintenance terapie s uvedenou kombinací.

Závěrem je nutno přiznat, že imunoterapie u ovariálního karcinomu zůstává výzvou

a vzhledem k výše uvedenému (nízká imunogenita a vysoká heterogenita nádorů, velmi výrazně imunosupresivní nádorové mikroprostředí) bude součástí kombinovaných terapeutických režimů, včetně kombinace s ostatními typy aktivních imunoterapeutik (vakcíny, TILs, kombinace s jinými CPI).

CPI v terapii endometriálního karcinomu

Nový pohled na karcinom endometria na základě imunohistochemie a analýzy DNA, resp. z molekulárního pohledu umožňuje tuto kohortu stratifikovat na 4 podskupiny bez ohledu na histopatologický typ tumoru. 1. podskupina jsou tumory s vysokým zastoupením mikrosatelitové nestability, 2. skupina jsou tumory s mutací POLE. Pro obě tyto skupiny je typická přítomnost TILs (tumor infiltrating lymphocytes) jako biomarker pro potenciální účinek CPI.

3. a 4. podskupina jsou typy tumorů nízké imunogenity, které se označují jako low copy number a serous like, u kterých nejsou přítomny TILs, a kde je třeba v terapii přidat k CPI do kombinace další preparát (resp. modalitu léčby: chemoterapie, radioterapie, PARPi) k potenciaci účinku.

Mezi lety 2017–2019 byly publikovány výsledky více než deseti klinických studií s využitím CPI v monoterapii u karcinomu endometria prokazující efekt – ORR (overall response rate – ORR) mezi 27–71 % u MMR (mismatch repair) deficientních tumorů. Např. studie GARNET (14) s podáváním pembrolizumabu. Na základě těchto výsledků byl úřadem FDA pembrolizumab schválen pro podávání u vysoce předléčených pacientek s recidivujícím MSI high karcinomem endometria.

Ve studii autorů Makker V et al. publikované v Lancet Oncol 2019 byl užít lenvatinib a pembrolizumab u pacientek s pokročilým karcinomem endometria, a tato kombinace měla významný efekt u všech subtypů karcinomu. Navíc se prokázalo, že pokud terapie fungovala, jednalo se o dlouhotrvající efekt. Na základě těchto faktů byl lenvatinib a pembrolizumab schválen k podávání u pokročilého karcinomu endometria v USA rozhodnutím FDA v září 2019. V současné době v evropských centrech probíhá klinická studie fáze III s ramenem bez chemoterapie, kde je podáván **lenvatinib a pembrolizumab**, v kontrolním

rameni dostávají pacientky standardní chemoterapii (paklitaxel, karboplatina), zařazovány jsou pacientky s karcinomem endometria klin. stadia III a IV nebo s recidivujícím karcinomem endometria bez předchozí chemoterapie nebo radioterapie (ENGOT-en9/A-AGO).

CPI v terapii cervikálního karcinomu

Vzhledem ke své virogenní etiopatogenezi je cervikální karcinom slibným a atraktivním substrátem pro imunoterapii. U pacientek s cervikálním karcinomem byly publikovány 4 klinické studie s CPI v monoterapii, kde ORR oscilovalo mezi 8 % a 28 %. Nauman et al. publikoval v r. 2019 výsledky studie fáze I/II CheckMate 358 testující nivolumab u pacientek s karcinomem čípku, kde ORR byl 26,3 % a u karcinomu pochvy, resp. vulvy 20 %. Ve studii KEYNOTE-158 byly získány podobné výsledky, na jejichž základě FDA schválila pembrolizumab v monoterapii v léčebném schématu u pacientek s recidivujícím a/nebo metastatickým karcinomem čípku s progresí při/ po chemoterapii. Opět se zde projevil efekt CPI v monoterapii, tzn. pokud pacientka zareaguje na tuto léčbu, je odpověď obvykle dobrá a dlouho trvající.

Co se týká kombinálního podání, pak v současné době v Evropě probíhá studie BEATcc: ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/COG1084 s ramenem s konvenční kombinací cisplatiny, paklitaxelu a bevacizumabu (efekt prokázáný studií GOG#240) v kontrolním rameni a s ramenem, kde je k uvedené léčbě (tax/CBDCA, bev) přidán atezolizumab. V podobném designu probíhá studie FERMATA a studie KEYNOTE-826.

Kombinace nivolumab a ipilimumab u rekurentního/metastatického karcinomu čípku děložního prokazovala ORR mezi 27–41 % v závislosti na aplikačním režimu) jako studie Checkmate-358 (15). Dále v současné době probíhá studie fáze II u pacientek s recidivujícím karcinomem cervixu, kombinující vakcínu proti HPV 16 a CPI, viz výše.

CPI v terapii chemorezistentní maligní gestační trofoblastické nemoci (GTN – gestational trophoblastic neoplasia)

Účinek pembrolizumabu v léčebné chemorezistentní GTN byl popsán Secklem v 2017, kdy popisoval kazuistiku pacientky s kom-

pletní remisi, stejný výsledek pak publikoval i Slomovitz (22). V současné době probíhá studie francouzských autorů TROPHIMMUN, fáze II s avelumabem u chemorezistentní GTN, první výsledky u 6 pacientek byly prezentovány na kongresu ESMO 2018 (u 3 pacientek došlo k době prezentace výsledků ke kompletní remisi, u 3 zbylých křivka poklesu hCG vykazovala významnou dynamiku hodnot směrem k nízkým hodnotám). NCCN doporučuje pembrolizumab ke zvážení do terapie u pacientek s chemorezistentní GTN.

Nežádoucí účinky imunoterapie

Imunoterapie má za cíl překonat imunotoleranci vůči nádoru. To může být doprovázeno nežádoucími účinky charakteru porušení tolerance k vlastním nenádorovým tkáním. Vznikají poté nežádoucí účinky, které připomínají autoimunitní onemocnění (immune related adverse effect – imunitně podmíněné vedlejší účinky – irAE). Jedná se o zcela jiný typ nežádoucích účinků, který vychází z vlastní podstaty léčby (16). irAE jsou pro imunoterapii typické a obecně se dělí na orgánově specifické a orgánově nespecifické. Z hlediska časového se pak irAE dělí na časné a pozdní. Nežádoucí autoimunitní reakcí může být postižen jakýkoliv orgán (17). Na druhou stranu byly publikovány observace, že rozvoj nežádoucího vedlejšího účinku je doprovázený lepší a déletrvající léčebnou odpovědí (18). Pravděpodobně se ale jedná o neoddělitelnost léčebného a nežádoucího účinku v rámci organismu, kdy je nádorová tkáň svým původem tělu „vlastní“. Nejvíce poznatků z oblasti irAE je zdokumentováno u pacientů s maligním melanomem, nemalobuněčným karcinomem plic a renálním karcinomem, tedy u diagnóz, kde se moderní imunoterapie aplikuje v léčebných schématech přibližně celé desetiletí (17). Žádný z imunoterapeutik není bez potenciálu irAE vyvolávat, vyšší nárůst irAE je v případě kombinací imuno-onkologických preparátů. Četnost irAE v rámci publikovaných klinických studií kolísá (30–50 %), je dána typem a dávkou léčiva, užíváním v kombinacích, délkou užívání, nemocí samotnou a v neposlední řadě i dispozicemi a komorbiditami pacienta (16). Nástrojem pro hodnocení závažnosti příznaků toxicity jsou kritéria obecné terminologie pro nežádoucí účinky (common terminology criteria for ad-

verse events – CTCAE). Koncept zvládání nežádoucích účinků stojí na pěti základních pilířích: prevence, vstupní vyšetření, detekce, léčba a monitorace (19). Hlavní léčebnou metodou je imunosuprese – terapie kortikoidy.

V klinické praxi je časté, že původně nevýrazné a nejednoznačné symptomy hodnocené jako toxicita mírného stupně, nevypovídají nic o jejich potenciálním závažném dopadu a původně nízký stupeň toxicity může mít fatální následky (16). Klinickým příkladem jsou různé periferní neuropatie, které ale vzácně mohou probíhat až pod obrazem paralýzy podobné Guillainovu-Barrého syndromu. Neurotoxicita na úrovni CNS může probíhat pod obrazem encefalitidy, např. inflamace bazálních ganglií (20). Dalším příkladem původně nevýrazných potíží je lymfocytární myokarditida, která nemusí mít žádný klinický korelát, ale může se vyvíjet až do rychle progresujícího kardiogenního šoku (21).

Svá specifika má endokrinní toxicita. Její nástup může být opožděný a trvání dlouhodobé až celoživotní. Nejčastěji bývá postižena štítná žláza, hypofýza a nadledviny. Opět původně nevýrazné symptomy mohou vyústit v život ohrožující stavy, jako je nadledvinová krize nebo diabetes mellitus 1. typu s ketoacidózou. Základem terapie u endokrinopatií je suplementace chybějící funkce – tedy dlouhodobá hormonální substituce, protože imunitně podmíněné endokrinopatie jsou často ireverzibilní (16).

Pro vzácné nežádoucí účinky platí, že se obvykle vyskytují spolu s imunotoxicitou jiných orgánových soustav (kožní, jaterní, střevní) a při jejich zvládnutí je důležitá spolupráce se specialistou příslušného oboru (kardiolog, neurolog, endokrinolog).

Závěr

Imunoterapeutika ve své nejmodernější podobě – checkpoint inhibitory vstupují do léčebných protokolů gynekologických malignit postupně, v evropských podmínkách zatím pouze v rámci klinických studií. Lze předpokládat, že budou obdobně mocným pilířem v portfoliu léčebných metod u pokročilých klinických stadií tak, jako se tomu stalo u maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic a renálního karcinomu. Z imunologického pohledu jsou gynekologické ma-

lignity charakteristické nízkou mutační náloží a vysoce imunosupresivním nádorovým mikroprostředím (s výjimkou některých hypermutovaných endometriálních karcinomů a cervikálního karcinomu). Z tohoto důvodu se v klinických studiích ukázalo jako výhodnější

kombinovat dosud známé modalitty: radioterapii, konvenční chemoterapii, cílenou léčbu a imunoterapeutika. Nejlepší výsledky byly zatím popsány ve studiích s pokročilým karcinomem endometria užitím kombinace antiangiogenního preparátu lenvatinibu s inhibi-

torem kontrolního bodu pembrolizumabem. Dalším obecně platným faktem v imunoterapii je nástup a trvání léčebné odpovědi: pokud imunoterapie vyvolá dobrý léčebný efekt, má tento obvykle dlouhé (měsíce a roky) trvání.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Zavadová E, et al. Onkologická imunologie. Praha: Mladá fronta, a. s., 2015: 15–131s.
2. Fučíková J, Bartůňková J, Spíšek R. Význam imunogen-
ní buněčné smrti v protinádorové imunitě. Klin Onkol 2015; 28(Suppl. 4): 4S48–4S55.
3. Chlachula L. Radioterapie, imunoterapie, abskopální efekt. Nová cesta? Onkol Revue 2020; 7 (Spec. vyd.): 16–18.
4. Kandalaft L. [Internet]. [Athens (Greece)]: ESGO; [2019] [cited 2020 Dec 9] Available from: <https://eacademy.esgo.org/esgo/player/webcast/291882?opener=%2Fesgo%2F2020%2Ffe-module-immunotherapy>. Pdf. English.
5. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res. 2011; 17(13): 4550–4557.
6. Fujita K, Ikarashi H, Takakuwa K, Kodama S, Tokunaga A, Takahashi T, Tanaka K. Prolonged disease-free period in patients with advanced epithelial ovarian cancer after adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes. Clin Cancer Res. 1995; 1(5): 501–507.
7. Hebeck G, Ondruš J, Dvořák V. Atlas kolposkopie. 1. vydání. Praha: Maxdorf, 2011: 37–45.
8. Klener P, jr., Klener P. Principy systémové protinádorové léčby. Praha: Grada, a. s., 2013: 97–141.
9. Brtnický T, et al. Aktivní buněčná imunoterapie karcinomu ovaria pomocí dendritických buněk. Ceska Gynekol 2012; 77(3): 215–220.
10. Sarivalasis A, Boudousquie C, Balint K, Stevenson BJ, Gannon PO, Iancu EM, Rossier L, Martin Lluesma S, Mathevet P, Sempoux C, Coukos G, Dafni U, Harari A, Bassani-Sternberg M, Kandalaft LE. A Phase I/II trial comparing autologous dendritic cell vaccine pulsed either with personalized peptides (PEP-DC) or with tumor lysate (OC-DC) in patients with advanced high-grade ovarian serous carcinoma. J Transl Med. 2019; 17(1): 391.
11. Hodi FS, et al. CTLA-4 antibody blockade accomplishes the durable regression of previously vaccinated advanced ovarian carcinoma. PNAS 2008; 105: 3005–3010.
12. Marth Ch. [Internet]. [Athens (Greece)]: ESGO; [2019] [cited 2020 Dec 9] Available from: <https://eacademy.esgo.org/esgo/player/webcast/291882?opener=%2Fesgo%2F2020%2Ffe-module-immunotherapy>. Pdf. English.
13. Paujade-Lorain E. [Internet]. [Athens (Greece)]: ESGO; [2019] [cited 2020 Dec 9] Available from: <https://eacademy.esgo.org/esgo/player/webcast/291882?opener=%2Fesgo%2F2020%2Ffe-module-immunotherapy>. Pdf. English.
14. Oaknin A. Recurrent cervical cancer – The medical oncologist perspective. Presented at ESMO. Oct. 22 2018.
15. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. J Clin Oncol. 2019; 37(31): 2825–2834.
16. Lakomý R, Poprach A, Kazda T. Management imunitně podmíněné endokrinopatie při protinádorové léčbě checkpoint inhibitory. Klin Onkol 2020; 33(1): 15–19.
17. Fiala O, Šorejs O, Šustr J, Finek J. Nežádoucí účinky a efekt imunoterapie. Klin Onkol 2020; 33(1): 8–10.
18. Rogado JM, Sánchez-Torres, et al. Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD1 antibodies in cancer patients. European Journal of Cancer 2019; 109(3): 21–27.
19. Kyllarová A, Kubeček O, Trojanová P, et al. Toxicita imunoterapie. Onkologie 2017; 11(2): 83–87.
20. Kopecký J. Neurotoxická a imunoterapie. Klin Onkol; 33(1): 11–14.
21. Spisarová M. Toxicita imuno-onkologické léčby – myokarditida. Klin Onkol; 33(1): 20–22.
22. Huang M, Slomovitz B, et al. Complete Serologic Response to Pembrolizumab in a Woman With Chemoresistant Metastatic Choriocarcinoma J Clin Oncol 2017; 35(27): 3172–3174.