

Cervixcarcinoom en state of the art behandeling 2025 bij gelokaliseerde en gemetastaseerde ziekte

1-12-2025

Jacqueline Tromp, internist-oncoloog



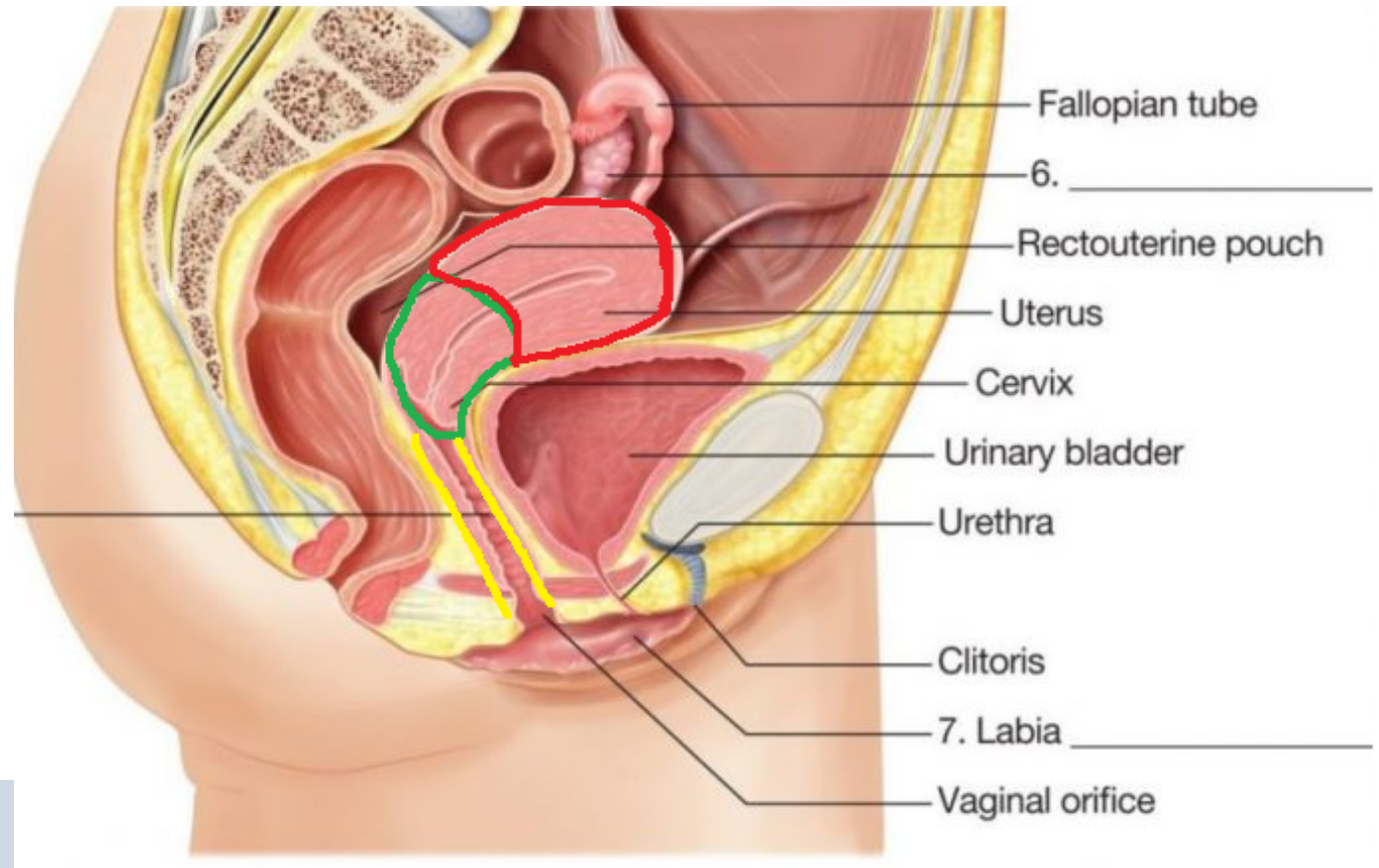
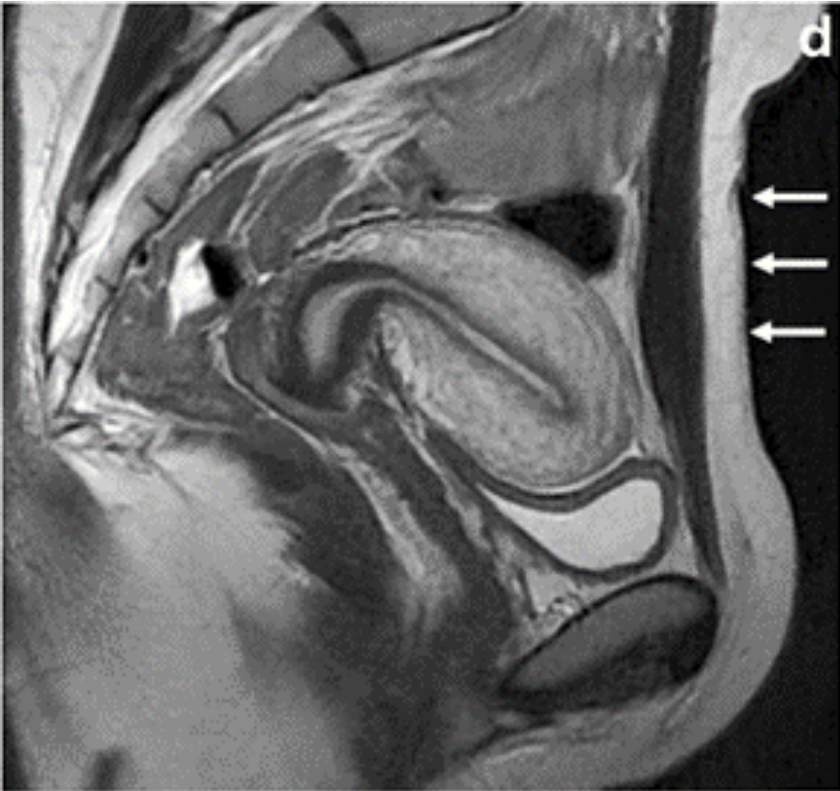


- Primaire behandeling cervixcarcinoom
- Behandeling gemetastaseerd cervixcarcinoom
- Vragen

Normale anatomie



- Groen=cervix (baarmoederhals)
- Rood=corpus uteri (baarmoederlichaam)
- Geel=vagina





Baarmoederhalskanker in Nederland

Trends en cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie



1:134

vrouwen krijgt
baarmoederhals-
kanker (cervixcarci-
noom) gedurende
haar leven

1:466

vrouwen overlijdt
aan cervixcarcinoom

Op 1-1-2021 waren
er van de **4.112**
vrouwen die in de
periode 2016-2020
de diagnose cervix-
carcinoom hebben
gekregen, nog
3.355 in leven

In 2020 overleden
229 vrouwen aan
de gevolgen van
cervixcarcinoom



Baarmoederhalskanker in Nederland

Trends en cijfers uit de Nederlandse Kankerregistratie

In 2020 werd bij
795 vrouwen
cervixcarcinoom
vastgesteld

Dat is een incidentie
van **9:100.000**
vrouwen

De 5-jaars relatieve
overleving van
vrouwen waarbij
cervixcarcinoom
werd vastgesteld
was **74%** (2012-2016)

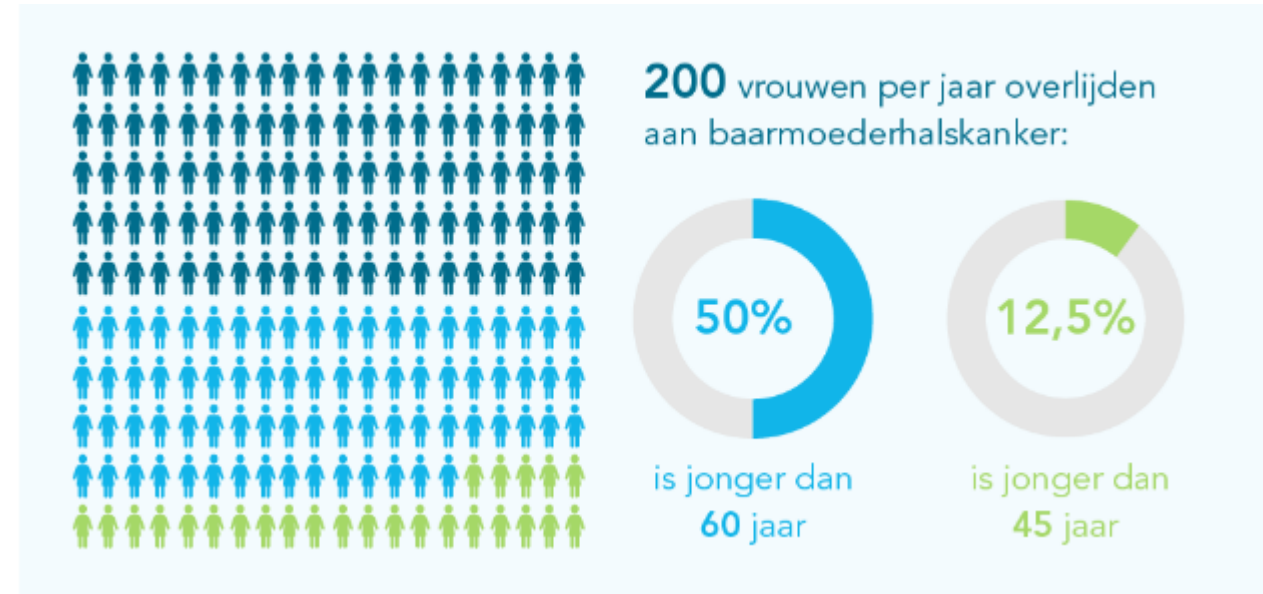
Dit overlevingscijfer is gecorrigeerd voor de verwachte sterfte in de Nederlandse populatie, waarbij rekening wordt gehouden met geslacht, leeftijd en kalenderjaar.

Het cervixcarcinoom kan ontstaan uit langdurige besmetting met het humaan papillomavirus (HPV). Daarom wordt er bij vrouwen tussen de 30 en 60 jaar gescreend op aanwezigheid van dit virus in het
bevolkingsonderzoek baarmoederhalskanker



Cervixcarcinoom

- Piekincidentie 35-45jaar
- HPV geassocieerd
- 51% vroeg stadium → chirurgie
- Lokaal gevorderd → CRT



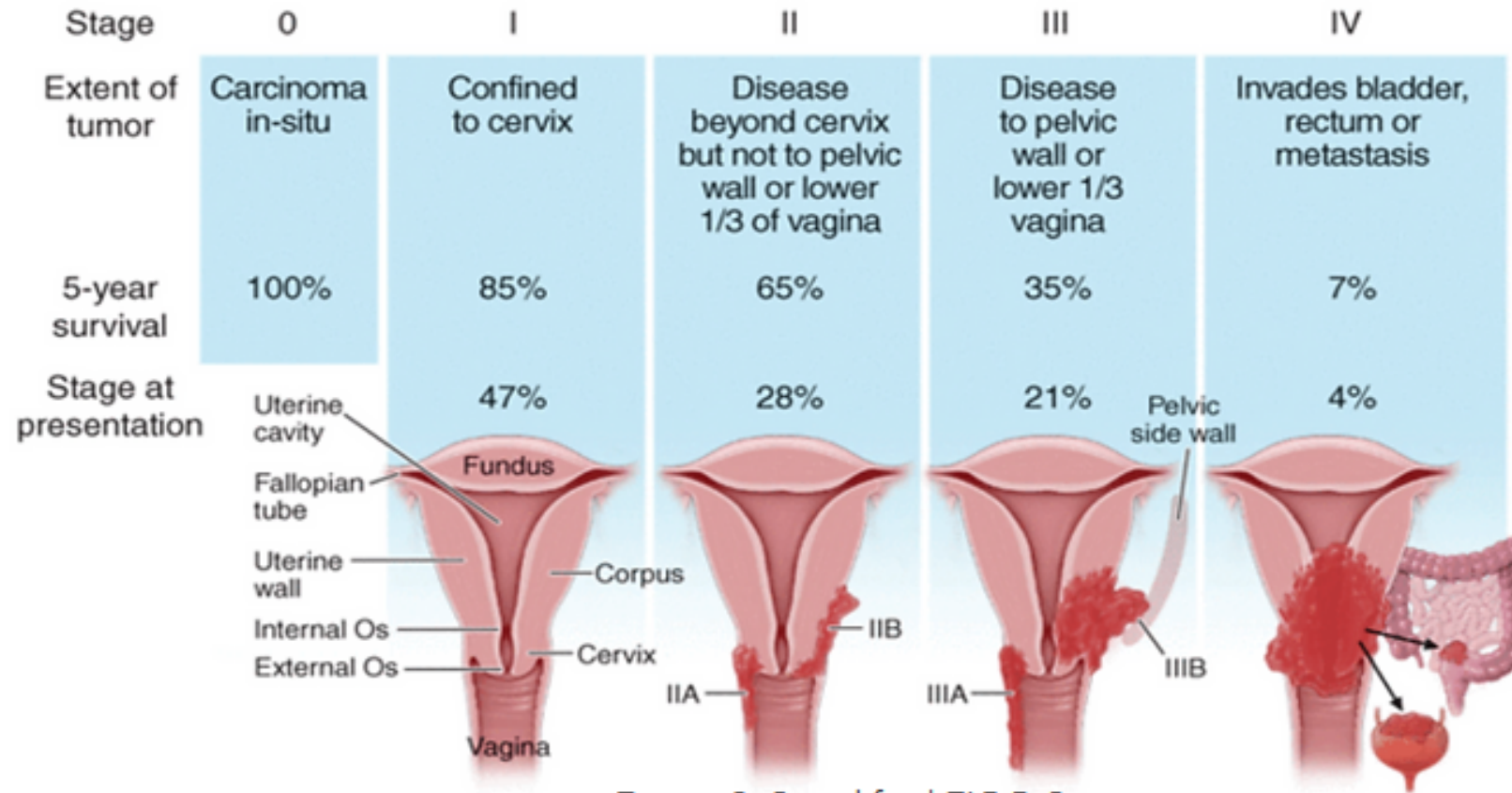


Cervixcarcinoom - pathologie

- Adenocarcinoom
- Plaveiselcelcarcinoom



Tumorstadia cervixcarcinoom





Primaire behandeling



Primaire behandeling

- Chirurgie
 - Stadium IB1, IB2 en IIA1
- Radiochemotherapie
 - Bij stadium IB3 >6 cm, stadium IIA2 en stadium IIB wordt primaire chemoradiotherapie aanbevolen.
 - Stadium IIIA/IIIB/IIIC/IVA



Postoperatieve behandeling

Postoperatieve radiotherapie op basis van de Sedlis-criteria (tenminste twee van drie factoren: LVSI, invasiediepte $>1/3$ (of ≥ 15 mm) en tumordiameter ≥ 4 cm).

Postoperatieve radiochemotherapie bij positieve klieren, en/of parametriumgroei en/of positieve resectievlakken.



1^e lijn lokaal gevorderd cervixcarcinoom

- Standaardbehandeling is radiochemotherapie
 - Veranderingen tav radiotherapie
 - Cisplatine 40mg/m²
- 5-jaars OS 60%



Recente nieuwe ontwikkelingen lokale behandeling

- Interlace studie
- KEYNOTE-A18



INTERLACE

- Bestudeert de waarde van inductiebehandeling met 6 wekelijkse giften carboplatine AUC2 en paclitaxel 80 mg/m²



Discussie

- Investigator initiated studie
- Lange inclusie periode
- Patiënten vooral in de UK geïnccludeerd
- Aantal te includeren patiënten verlaagd
- Relatief 'betere' populatie
- Radiotherapie in studie is niet up to date



cieBOM advies

Positief advies, maar veel op de studie aan te merken



KEYNOTE-A18

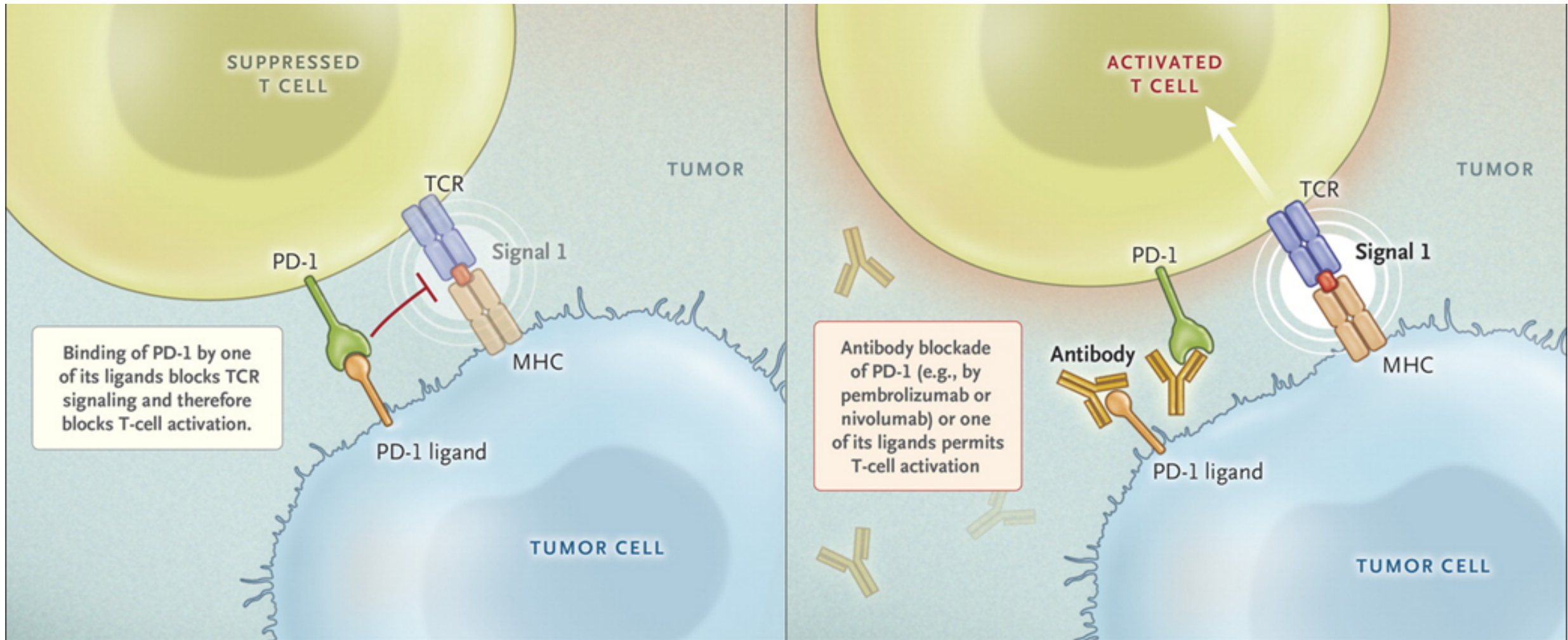
Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial

Lancet 2024; 403: 1341-50



Immunotherapie

- Tumoren beschermen zich tegen T-cellen door ze te inactiveren.
- Checkpointremming: door deze remmende eiwitten te blokkeren, wordt de T cel geactiveerd.
 - Anti-PD-1 = bv nivolumab, pembrolizumab
 - Anti-PD-L1 = bv atezolizumab, avelumab, durvalumab
 - Anti-CTLA4 = bv ipilimumab
- Daardoor kunnen de T cellen gemuteerde eiwitten in kankercellen als lichaamsvreemd herkennen.





Werkt dit bij alle tumoren?

- Hoge responskans bij tumoren met veel mutaties (hoge TMB), zoals mismatch-repair-deficiënte tumoren (MMRd).
- Nauwelijks correlatie met PD-1 of PD-L1 expressie in tumor.
- Combined Positive Score: CPS is the ratio of the number of all PD-L1-expressing cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages) to the number of all tumor cells.



Bijwerkingen checkpointremmers (CPI)

Onthoud: **Omgekeerde prednison**

Omgekeerde prednison

- Auto-immuun toxiciteit
- Kunnen ook na vele maanden behandeling optreden
- Vaak mild, maar soms levensbedreigend
- Meest voorkomend: huiduitslag, thyreoiditis
- Relatief frequent en ernstig: colitis, hepatitis
 - Algoritmen voor behandeling



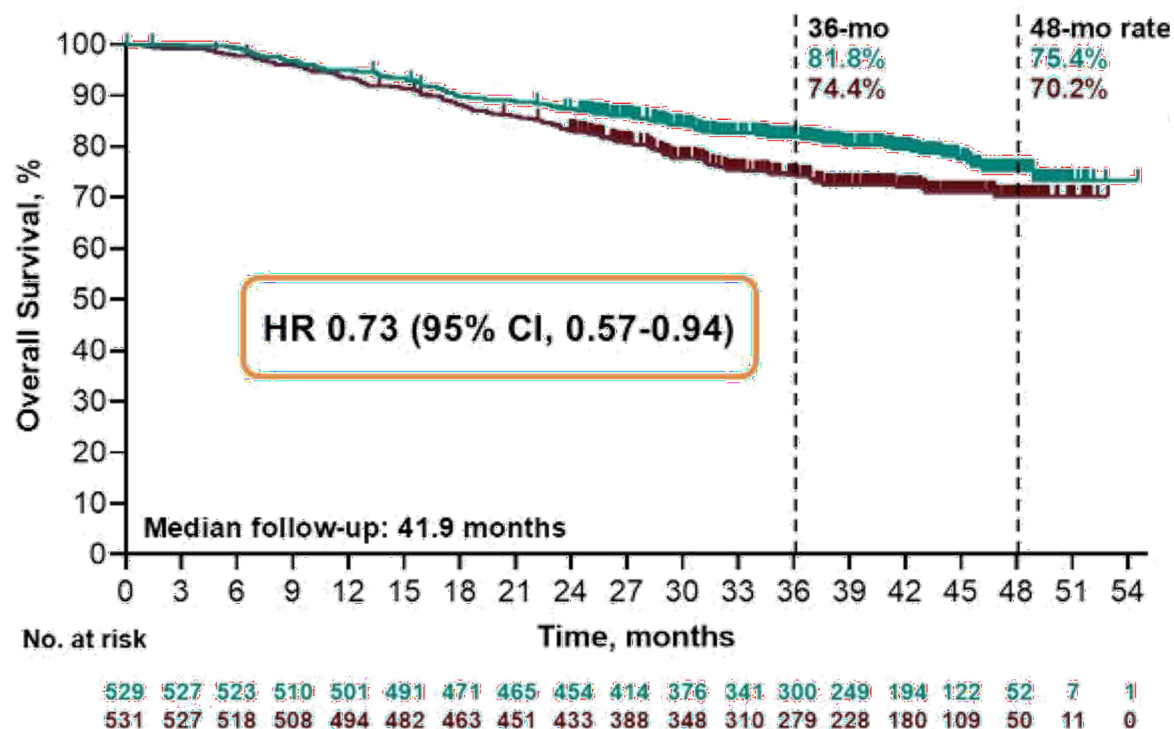
KEYNOTE-A18

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

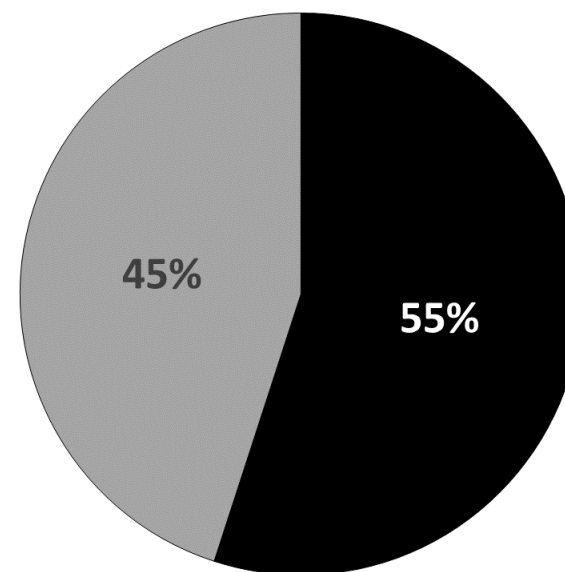
Lancet 2024; 403: 1341-50



KN-A18: F3 RCT CRT $\pm$ $\approx$ 2jr pembrolizumab (n=531/529) adjuvant, inclusie PD-L1 status onafh, maar ca 95% PD-L1 CPS>1



Data cutoff date: January 7, 2025.



- T3-4aN+, FIGO 2009 $\geq$ III
- T1b2-2bN+, FIGO 2009 $\leq$ III

FIGO 2014 stage		
IB2 to IIB	95/459	0.92 (0.62-1.38)
III to IVA	152/601	0.64 (0.46-0.88)



Chemoradiatie met pembrolizumab

Kuurmedicatie/ behandelingschema, ondersteunende medicatie, zo nodig medicatie, thuismedicatie en hydratatie per kuur dag:

Chemotherapie + immuuntherapie (Tabel 1)

Medicatie	Dosering	Toedieningswijze	1x per week																								
			Cyclus	1				2				3				4				5				6			
			Week	1				2				3				4				5				6			
			Dag	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Cisplatine	1 dd 40 mg/m ²	Intraveneus		✓				✓				✓				✓				✓				✓			
Pembrolizumab	Zie tabel 2	Intraveneus		✓																							
Ondersteunende medicatie																											
Prehydratie KCl MgSO ₄	20 mmol 1,5 gram	Intraveneus		✓				✓				✓				✓				✓				✓			
Posthydratie KCl MgSO ₄	20 mmol 1,5 gram	Intraveneus		✓				✓				✓				✓				✓				✓			
Furosemide	20mg (+2-3kg) 40mg (+3-5kg)	Oraal		✓				✓				✓				✓				✓				✓			
Anti-emetica	Matig emetogeen	Intraveneus/ oraal		✓				✓				✓				✓				✓				✓			
Anti-emetica	Matig emetogeen	Oraal			✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓

Vervolg: Immuuntherapie (Tabel 2)

Medicatie		Dosering	Toedieningswijze	1x 6 weken																
				Cyclus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
				Week	1	7	13	19	25	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91
Pembrolizumab	< 65 kg = 200 mg 65-90 kg = 300 mg > 90 kg = 400 mg	Intraveneus			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓



Conclusies lokale behandeling cervixcarcinoom

- Chirurgie bij kleine tumoren
- Primaire radiotherapie bij grotere tumoren
- Adjuvante radiotherapie
 - op basis van de Sedlis-criteria
- Adjuvante radiochemotherapie
 - bij positieve klieren, en/of parametriumgroei en/of positieve resectievlakken.
- Nieuwe ontwikkelingen bij patiënten die behandeld worden met chemoradiotherapie
 - Interlace studie: neoadjuvant carboplatin en paclitaxel
 - KEYNOTE-A18: bij chemoradiatie immunotherapie, bij grote tumoren T3 en T4.



Gemetastaseerd cervixcarcinoom

- 1ste lijn: Carboplatin, paclitaxel, pembrolizumab en evt bevacizumab
- Geen standaard 2^{de} lijn, maar in de praktijk wordt er wel wekelijks cisplatin of gemcitabine of carboplatin paclitaxel gegeven
- Nieuwe ontwikkelingen:
 - Veel studies met ADCs (Antibody Drug Conjugates)



Cervixcarcinoom; Casus 1

Patiënte B 38 jaar

Voorgeschiedenis:

Mei 2023: plaveiselcelcarcinoom cervix met metastasen lymfeklieren (inclusief supraclaviculair en axillair)



Cervixcarcinoom; Casus 1

Patiënte B 38 jaar

Voorgeschiedenis:

Mei 2023: plaveiselcelcarcinoom cervix met metastasen lymfeklieren (inclusief supraclaviculair en axillair)

April 2023: start carboplatin-paclitaxel-pembrolizumab

Januari 2025: FU: geen meetbare ziekte, in totaal 29 cycli pembrolizumab gehad

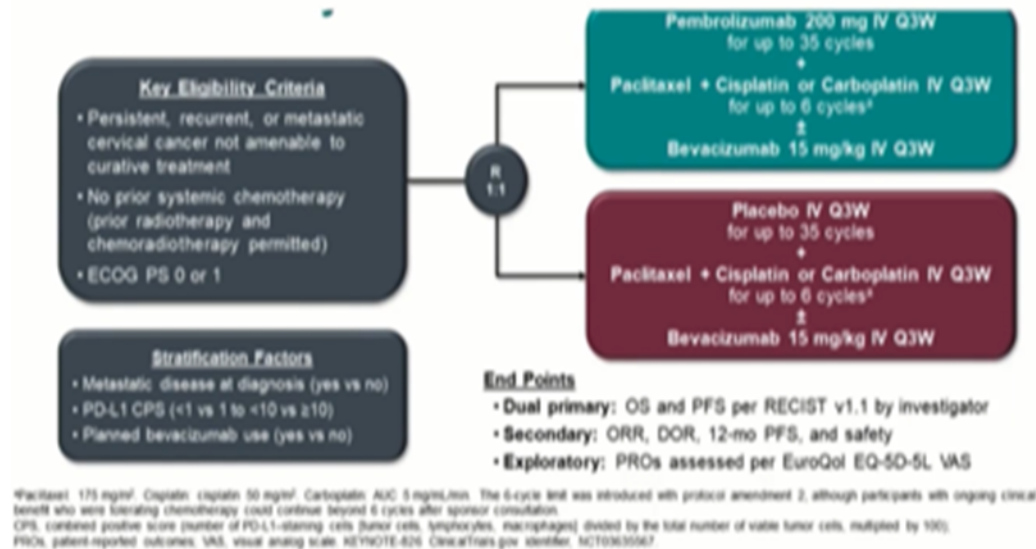
Van 19 t/m 28 februari 2025 Uitwendige radiotherapie, curatief schema

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

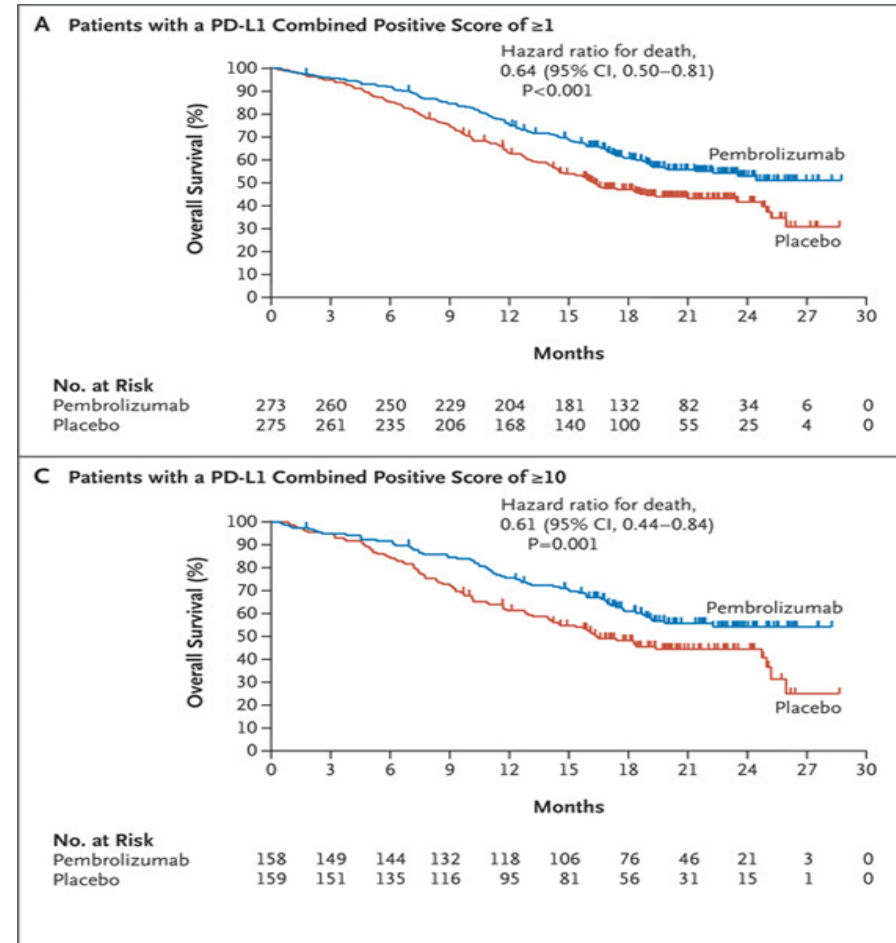
N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso, M.V. Caceres, K. Hasegawa, R. Shapira-Frommer, K.S. Tewari, P. Salman, E. Hoyos Usta, E. Yañez, M. Gümüş, M. Olivera Hurtado de Mendoza, V. Samouëlian, V. Castonguay, A. Arkhipov, S. Toker, K. Li, S.M. Keefe, and B.J. Monk, for the KEYNOTE-826 Investigators*

September 18, 2021
DOI: 10.1056/NEJMoa2112435



KEYNOTE 826 PEMBROLIZUMAB CERVIXCARCINOOM

Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer



Geschatte 2
jaarsoverleving was 53,0%
vs 41,7%.



Cervixcarcinoom; Casus 2

Patiënte D 41 jaar

Voorgeschiedenis:

2019 Plaveiselcarcinoom van de cervix stadium 1B1 waarvoor vaginale trachelectomie

November-2020: naar lymfklier gemetastaseerd cervixcarcinoom waarvoor start behandeling in studie verband met tisotumab vedotin



Antibody-drug conjugates (ADC)

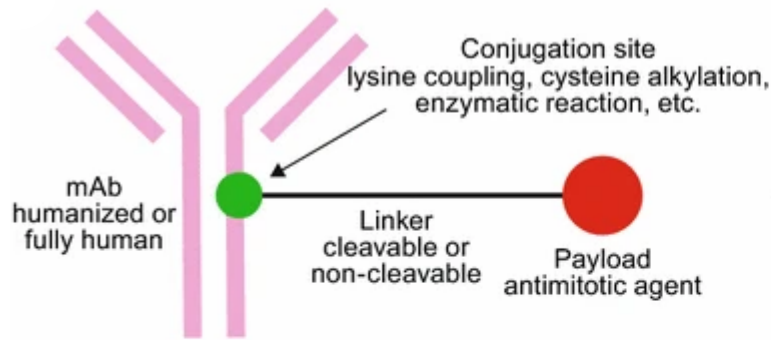


“Raket met kernkop”

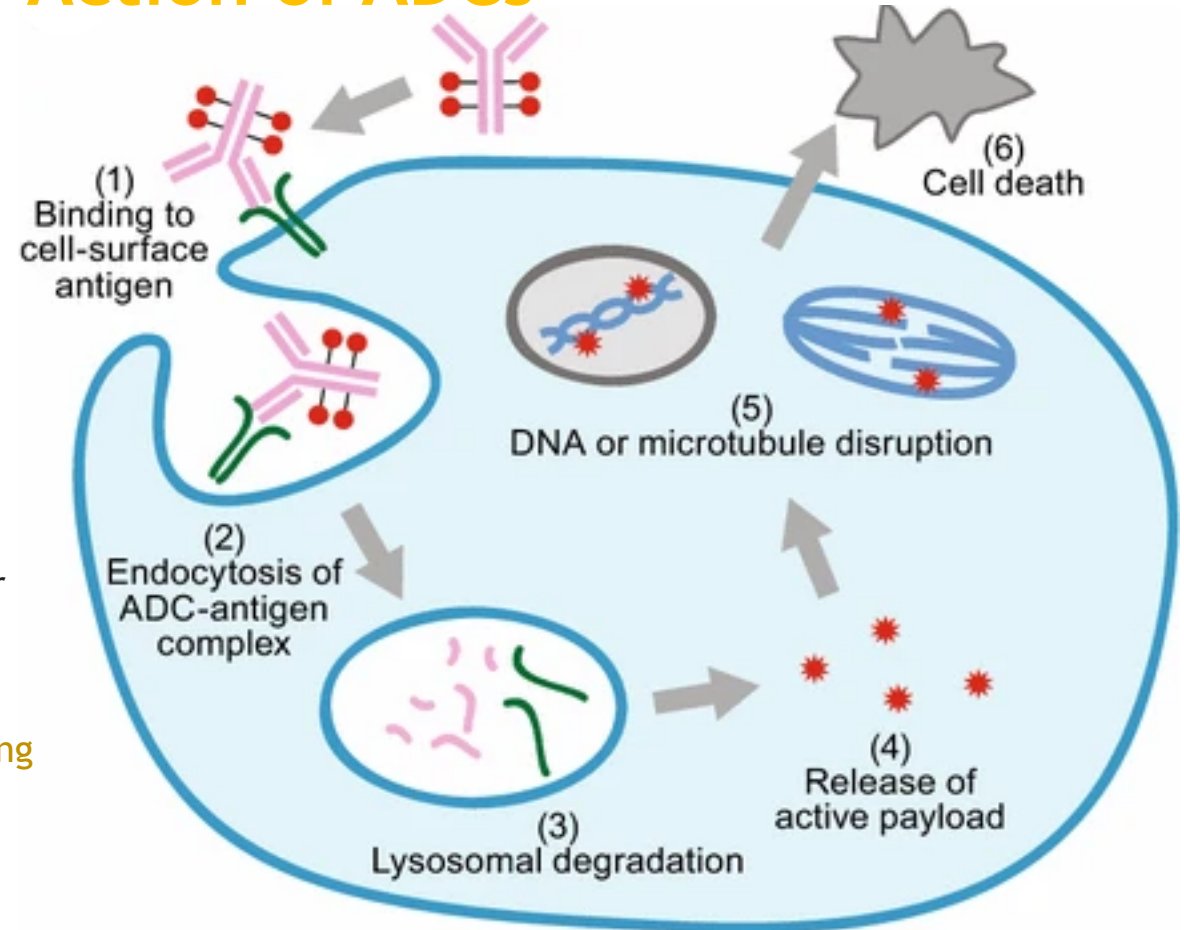
- Raket = antilichaam gericht op tumorantigeen.
- Kernkop = toxisch middel dat na internalisatie in de tumor vrijkomt.
- Linkereigenschappen:
 - Stabilisatie ADC in bloedbaan.
 - Permeabiliteit celmembraan.
 - Cleavage na internalisatie.



Mechanism of Action of ADCs



- **Step1:** The ADC binds to its target cell-surface antigen receptor to form an **ADC-antigen complex**
- **Step 2:** **Endocytosis** of the complex
- **Step 3:** The internalized complex undergoes **lysosomal processing**
- **Step 4:** The **cytotoxic payload is released** inside the cell
- **Step 5:** The released **payload binds to its target**
- **Step 6:** **Tumor Cell death**





Kenmerken van payload in ADC

- Vaak al decennia geleden ontwikkeld.
- Vanwege systemische toxiciteit nooit in de kliniek gekomen.
- Voorbeelden: emtansine, vedotin, govitecan, deruxtecan.



Cervixcarcinoom; Casus 2

Patiënte D 41 jaar

Voorgeschiedenis:

2019 Plaveiselcarcinoom van de cervix stadium 1B1 waarvoor vaginale trachelectomie

November-2020: naar lymfklier gemetastaseerd cervixcarcinoom waarvoor start behandeling in studie verband met tisotumab vedotin, laatste behandeling juni 2022 (25 kuren gehad)

November-2025: FU: geen meetbare ziekte



Cervixcarcinoom

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer

I. Vergote, A. González-Martín, K. Fujiwara, E. Kalbacher, A. Bagaméri, S. Ghamande, J.-Y. Lee, S. Banerjee, F.C. Maluf, D. Lorusso, K. Yonemori, E. Van Nieuwenhuysen, L. Manso, L. Woelber, A. Westermann, A. Covens, K. Hasegawa, B.-G. Kim, M. Raimondo, M. Bjurberg, F.M. Cruz, A. Angelergues, D. Cibula, L. Barraclough, A. Oaknin, C. Gennigens, L. Nicacio, M.S.L. Teng, E. Whalley, I. Soumaoro, and B.M. Slomovitz, for the innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 Collaborators*

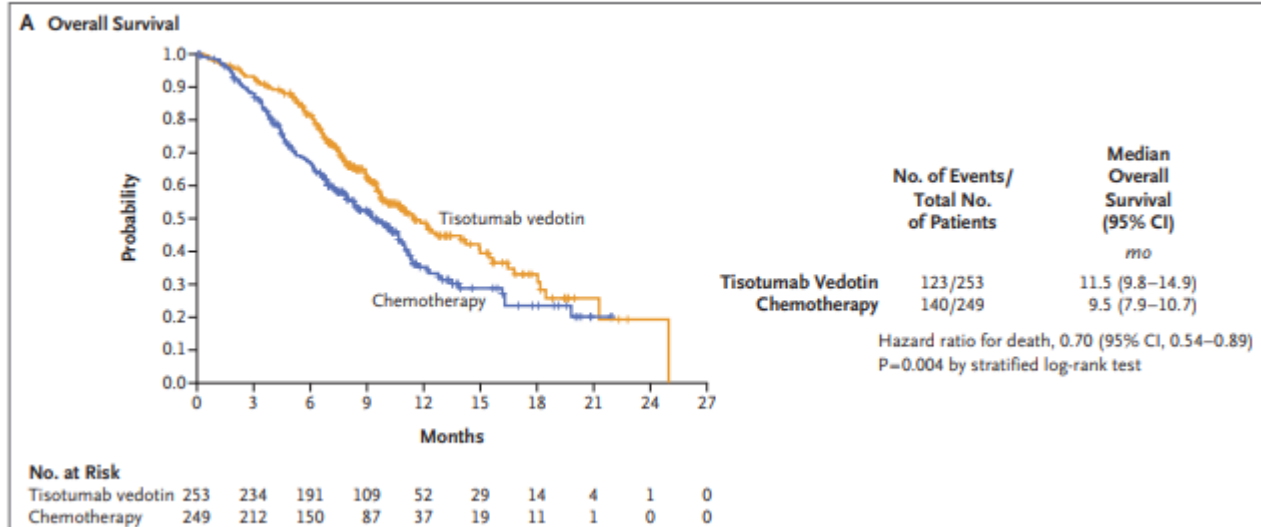


Table 2. Adverse Events That Occurred during the Treatment Period.*

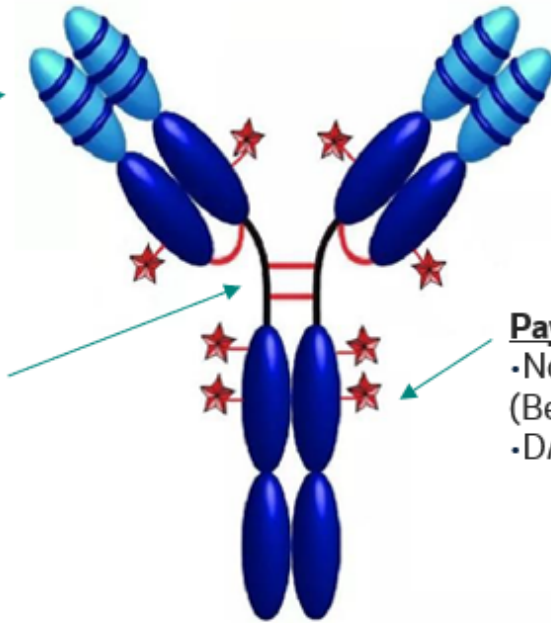
Event	Tisotumab Vedotin (N=250)		Chemotherapy† (N=239)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
number of patients (percent)				
Any event	246 (98.4)	130 (52.0)	237 (99.2)	149 (62.3)
Nausea	83 (33.2)	1 (0.4)	96 (40.2)	5 (2.1)
Conjunctivitis	78 (31.2)	0	1 (0.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	71 (28.4)	7 (2.8)	6 (2.5)	0
Epistaxis	65 (26.0)	0	6 (2.5)	0
Constipation	62 (24.8)	3 (1.2)	39 (16.3)	0
Alopecia	61 (24.4)	0	7 (2.9)	0
Decreased appetite	59 (23.6)	2 (0.8)	42 (17.6)	1 (0.4)
Anemia	58 (23.2)	21 (8.4)	125 (52.3)	66 (27.6)
Diarrhea	54 (21.6)	4 (1.6)	36 (15.1)	3 (1.3)
Vomiting	44 (17.6)	4 (1.6)	44 (18.4)	3 (1.3)
Pyrexia	42 (16.8)	1 (0.4)	50 (20.9)	2 (0.8)
Asthenia	40 (16.0)	5 (2.0)	38 (15.9)	5 (2.1)
Keratitis	39 (15.6)	5 (2.0)	0	0
Abdominal pain	34 (13.6)	10 (4.0)	23 (9.6)	4 (1.7)
Dry eye	33 (13.2)	0	1 (0.4)	0
Urinary tract infection	33 (13.2)	11 (4.4)	38 (15.9)	17 (7.1)
Fatigue	32 (12.8)	9 (3.6)	39 (16.3)	10 (4.2)



TROP2 ADC- Sacituzumab Tirumotecan (MK-2870)

Trop-2 antibody
High affinity

Linker
•Relatively stable in blood circulation
•Tripeptide linker
•Non-site specific
Cleavable



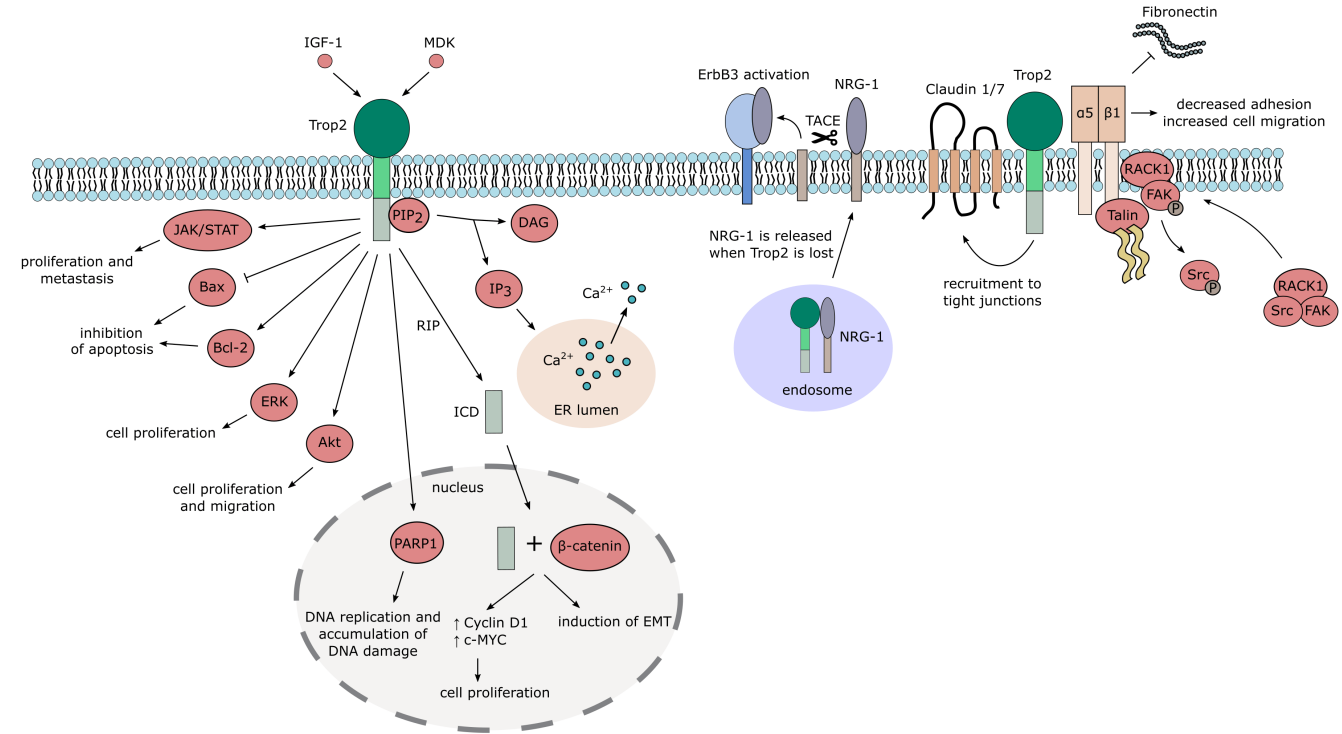
Payload
•Novel Topo I inhibitor
(Belotecan derivative)
•DAR = 7.4

- MK-2870 is an investigational **antibody drug conjugate (ADC)** being evaluated in late-stage clinical trials for various cancers
- **MK-2870 showed encouraging antitumor activity and manageable toxicity** in phase 1/2 studies of patients with solid tumors



Trophoblast Cell-surface Antigen 2 (TROP2)

- Trophoblast cell-surface marker (TROP2) is a transmembrane glycoprotein originally identified in human placental tissue
- TROP2 exhibits **differential expression** in many normal tissues, but it is **highly expressed** by a variety of tumors
- TROP2 may play a role in tumor progression given the involvement in several molecular pathways associated with cancer development
- The main signaling pathways mediated by TROP2 are:
 - Calcium signaling
 - PI3K/AKT
 - JAK/STAT
 - ERK1/2-MAPK
 - β -catenin





Study Design

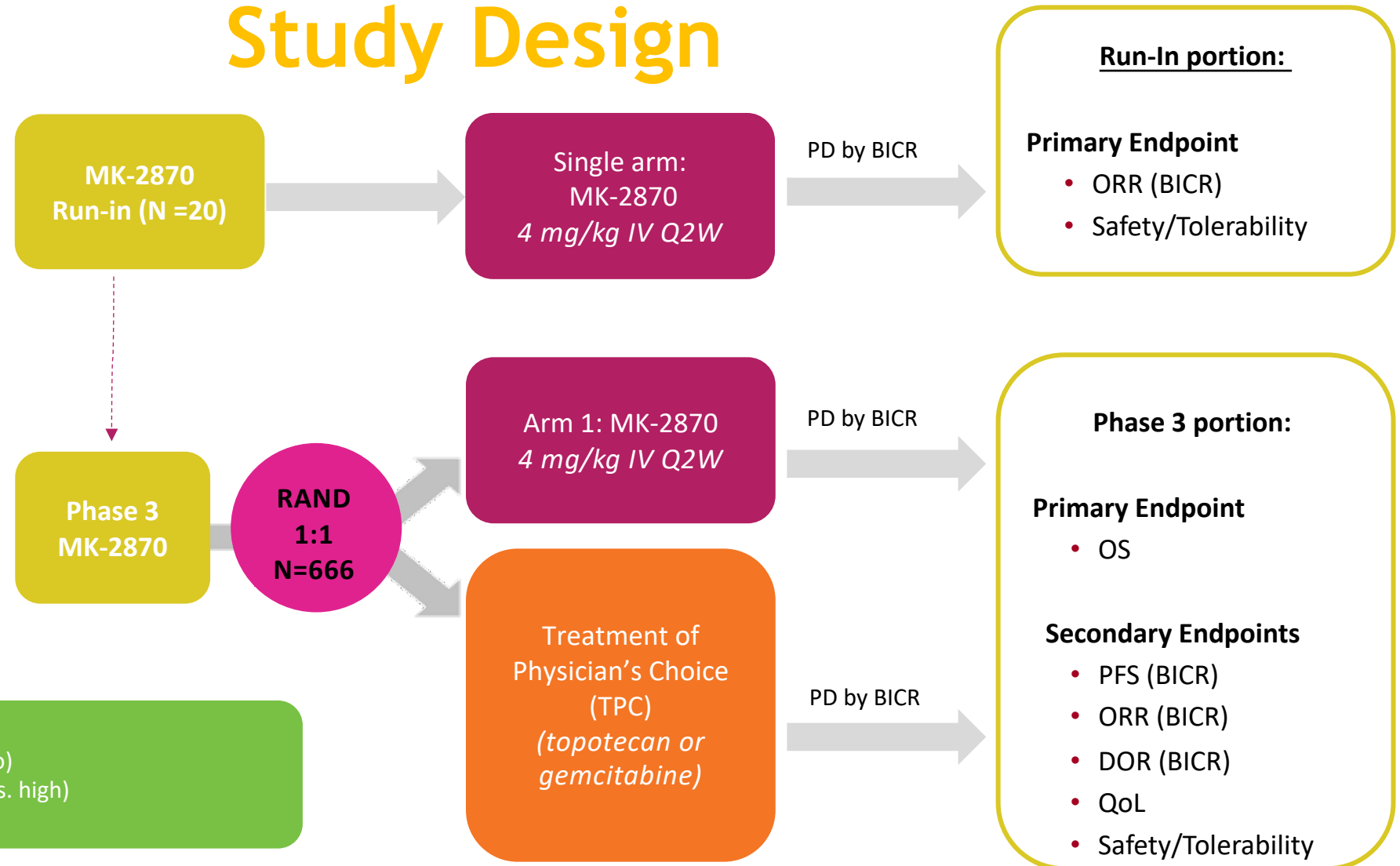
Key Eligibility Criteria:

Recurrent or metastatic cervical cancer that:

- ✓ Has progressed on or after 1 prior line of systemic platinum doublet treatment (with or without bevacizumab)
- AND
- ✓ Has received anti-PD-1/anti-PD-L1 therapy as part of prior cervical cancer regimens

Stratification: 3 Factors

- ❖ Prior use of bevacizumab (yes vs. no)
- ❖ TROP2 expression (low + medium vs. high)
- ❖ Selection of TPC (TV vs other TPC)



Treatment-Related AE Summary

Treatment-related AEs, n (%)	Sac-TMT 4 mg/kg N = 153	
Any AE	148 (96.7)	
Grade 3 or 4	81 (52.9)	
Led to treatment discontinuation	3 (2.0)	
Serious	24 (15.7)	
Led to death	0	
Occurring in ≥15% of participants	Any grade	Grade 3 or 4
Anemia	118 (77.1)	40 (26.1)
Decreased neutrophil count	63 (41.2)	24 (15.7)
Decreased WBC count	57 (37.3)	12 (7.8)
Nausea	49 (32.0)	3 (2.0)
Stomatitis	43 (28.1)	2 (1.3)
Vomiting	33 (21.6)	2 (1.3)
Alopecia	29 (19.0)	0
Decreased appetite	28 (18.3)	2 (1.3)
Urinary tract infection	26 (17.0)	2 (1.3)
Increased alanine aminotransferase	23 (15.0)	0
Decreased platelet count	23 (15.0)	4 (2.6)



Conclusies gemetastaseerd cervixcarcinoom

- Carboplatin, paclitaxel, pembrolizumab en evt bevacizumab
- Nieuwe ontwikkelingen:
 - Veel studies met ADCs, maar nog niet in de praktijk

Vragen??



TNM	Omschrijving	FIGO stadium
Tis	Carcinoma in situ	-
T1	Beperkt tot de cervix uteri	I
T1A	Invasief carcinoom dat alleen middels microscopisch onderzoek kan worden gediagnostiseerd, met maximale invasiediepte ≤5 mm	IA
T1A1	Invasiediepte ≤3 mm	IA1
T1A2	Invasiediepte >3 mm en ≤5 mm	IA2
T1B	Alle andere gevallen van stadium I	IB
T1B1	Afwijking met invasiediepte >5 mm en ≤2 cm in diameter	IB1
T1B2	Afwijking >2 cm en ≤4 cm in diameter	IB2
T1B3	Afwijking >4 cm in diameter	IB3
T2	Tumoruitbreiding in bovenste 2/3 van de vagina of in het parametrium, maar niet reikend tot de bekkenwand.	II
T2A	Betrokkenheid bovenste 2/3 vagina, maar geen infiltratie van het parametrium	IIA
T2A1	Tumordiameter ≤4 cm	IIA1
T2A2	Tumordiameter >4 cm	IIA2
T2B	Tumorinfiltratie in het parametrium	IIB
T3	Tumoruitbreiding in het onderste 1/3 deel van de vagina en/of in het parametrium tot aan de bekkenwand en/of gevallen met hydronefrose of een niet-functionerende nier (dit geldt niet als de nierafwijking door een andere afwijking veroorzaakt wordt), en/of lymfadenopathie pelvien of para-aortaal.	III
T3A	Tumor tot in onderste 1/3 vagina (zonder tumoruitbreiding tot aan de bekkenwand)	IIIA
T3B	Tumoruitbreiding tot aan de bekkenwand en/of hydronefrose	IIIB
N1	Betrokkenheid pelviene en/of para-aortale lymfklieren (met toevoeging 'r' en 'p')	
N1	Metastasen pelviene lymfklieren	IIIC1
N1	Metastasen para-aortale lymfklieren	IIIC2
T4	Tumorinfiltratie van het slijmvlies van de blaas (PA bewezen, dus niet bij alleen bulleus oedeem) of het rectum	IVA
M1	Afstandsmetastasen (inclusief betrokkenheid supraclaviculaire en mediastinale lymfklieren of lymfklieren op afstand, en intraperitoneale uitbreiding, maar niet de pelviene serosa (=T4A), ovarium (=T4A) of vagina (=T2A of T3A))	IVB