

# Nechirurgická léčba karcinomu hrdla dělohy

Igor Sirák<sup>1</sup>, Denisa Pohanková<sup>1</sup>, Miroslav Hodek<sup>1</sup>, Munachiso Ndukwe<sup>2</sup>, Ivan Práznovec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Porodnická a gynekologická klinika, FN Hradec Králové

Navzdory klesající incidenci a účinné prevenci představuje karcinom hrdla dělohy v České republice nadále veliký společenský a medicínský problém. Ročně se v naší zemi diagnostikuje více než 700 případů zhoubného onemocnění hrdla dělohy, přičemž asi 300 pacientek ročně tomuto onemocnění podlehne. Mezioborová spolupráce, zkušenosti jednotlivých aplikujících odborníků (lékařů, sester, medicínských fyziků a asistentů atd.), moderní přístrojové vybavení i dostupnost inovativních léků mají obrovský dopad na stále se zlepšující prognózu našich pacientek. Přehledový článek sumarizuje aktuální postupy a doporučení v nechirurgické léčbě karcinomu hrdla dělohy.

**Klíčová slova:** karcinom hrdla dělohy, radioterapie, brachyterapie, chemoterapie, imunoterapie.

## Non-surgical treatment of cervical cancer

Cervical cancer remains a significant social and medical problem in the Czech Republic despite a decrease in incidence and effective prevention measures. Every year, over 700 cases of malignant cervix disease are diagnosed in the country, and about 300 patients die from the disease. However, interdisciplinary cooperation, the expertise of individual healthcare professionals (such as doctors, nurses, medical physicists, and assistants), modern equipment, and the availability of innovative drugs have contributed to an improving prognosis for patients. This review article highlights the current procedures and recommendations for non-surgical treatment of cervical cancer.

**Key words:** cervical carcinoma, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy, immunotherapy.

## Úvod

Cervikální karcinom je zhoubné onemocnění vycházející z buněk epitelu hrdla dělohy. V jeho etiologii hraje hlavní roli chronická infekce lidským papilomavirem (HPV). Vyvíjí se postupně, přes obvykle až roky trvající dysplastické změny, které jsou zachytitelné pouze screeningovým vyšetřením. V časných stádiích nemusí ani invazivní nádor působit žádné symptomy. Příznaky, jako je např. abnormální vaginální krvácení mezi cykly, po styku nebo v menopauze, se objevují až jako pozdní příznaky onemocnění. Bolesti podbřišku a zad či potíže s mikcí či defekací jsou typické pro již lokálně pokročilé stadium. Nádorové buňky se zprvu šíří pouze lokálně ve sliznici či stromatu děložního hrdla,

postupně však mohou postihovat děložní tělo, pochvu, parametria, případně pánevní orgány. Typickým šířením mimo dělohu je nejprve šíření lymfatickým systémem uzlin pánve, následně pak do paraaortálních uzlin retroperitonea, mediastina a levé nadklíčkové oblasti. Hematogenní diseminace je v době stanovení diagnózy spíše méně častá, ale nikoliv raritní.

V léčbě karcinomu hrdla dělohy je nutná centralizace, mezioborové rozhodování a zajištění rychlé cesty pacientek od diagnózy, přes staging, mezioborové určení léčebné strategie, až k zahájení vlastní léčby. Mezioborová konzilia by měla brát v potaz všechny faktory na straně pacientky i její onemocnění a s pacientkou konzultovat všechny

## DECLARATIONS:

### 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 18<sup>th</sup> 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(1):13-17  
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.003>  
Článek přijat redakcí: 10. 11. 2023  
Článek přijat k tisku: 30. 11. 2023

**doc. MUDr. Igor Sirák, Ph.D.**  
igor.sirak@fnhk.cz

možnosti léčebného postupu, nežádoucí účinky a možné trvalé následky. Léčba by měla být vedena zkušeným týmem odborníků, včetně gynekologa, patologa, radiologa, radiačního a klinického onkologa a psychologa.

Mezi faktory, které musí být dostupné v době rozhodování, patří v první řadě znalost přesné histologie. Pro správné určení diagnózy je nezbytné provedení biopsie z nádorového procesu a následná přesná histopatologická diagnóza, včetně průkazu HPV infekce. V případě pokročilého či metastatického onemocnění je nutná znalost exprese PD-L1 pro indikaci systémové imunoterapie. V případě rozhodování o pooperační terapii jsou důležité informace o hloubce invaze nádoru do stromatu svaloviny děložního hrdla a vzdálenost tumoru od pericervikální fascie; stav resekčních okrajů a přítomnost lymfovaskulární invaze.

Dalším nutným bodem je správné určení TNM (The Union for International Cancer Control, UICC, aktuálně 8. vydání) a FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique, aktuálně 2021) stadium onemocnění, ale také detailní popis velikosti nádorového postižení, rozsah postižení děložního hrdla i těla a případný rozsah šíření mimo dělohu, včetně postižení pochvy, parametrií a lymfatických uzlin (jejich velikost, počet i přesná lokalizace). Ke správnému určení T stadia nemoci je nezbytné provedení vyšetření pánve magnetickou rezonancí (MR), která objektivně zhodnotí výše uvedené faktory. Alternativou MR vyšetření je expertní endovaginální/transrektální gynekologické ultrazvukové vyšetření (UZ), které dovede v rukou zkušeného gynekologa zastoupit MR vyšetření v plném rozsahu. Výhodou statického MR vyšetření je větší objektivita vyšetření, relativně menší nároky na zkušenosti provádějícího odborníka, možnost snadného uchování a přeposílání 3D zobrazení i pro následná přezkoumání a měření léčebné odpovědi v čase. Výhodou UZ vyšetření oproti MR je zejména možnost dynamického vyšetření nádoru a jeho vztahu k močovému měchýři, rektosigmatu či tenkému střevu v reálném čase. Pro přesné hodnocení T stadia je pak výhodné mít k dispozici výsledek jak MR, tak i expertního UZ vyšetření, která považujeme za indikovanou již od stadia T1b výše.

Provedení rektoskopie a cystoskopie není nezbytně nutnou součástí vstupních vyšetření pro hodnocení T stadia. Jejich provedení je ale vhodné pro potvrzení IVA stadia v případě podezření na prorůstání nádoru do měchýře či rektosigmatu na MR či UZ.

Zvláštní kapitolou je přesné stanovení N stadia onemocnění, protože postižení lymfatických uzlin nádorovou metastázou pacientku automaticky řadí do vyššího stadia, kde je primárním léčebným postupem chemoradioterapie. Nejpresnější je chirurgický staging uzlin s jejich mikroskopickým vyšetřením, který je standardní součástí operační léčby časných stadií a standardně představuje systematickou pánevní lymfadenektomii. Ta není doporučena jen u stadia T1a1 a T1a2 bez lymfangioinvaze, kde by znamenala zbytečnou zátěž pacientky pooperační morbiditou. U pacientek stadia T1a1 a T1a2 bez lymfangioinvaze lze místo pánevní lymfadenektomie provést vyšetření sentinelové uzliny. Vyšetření sentinelové uzliny (bez pánevní lymfadenektomie) je však již jednoznačně doporučeno u stadia T1a1 a T1a2 s přítomností nádorové lymfangioinvaze (1).

Peroperační histopatologické vyšetření lymfatických uzlin (na zmrzlo) u časných stadií by mělo předcházet výkonu na děloze. V případě průkazu postižení uzlin peroperačně se výkon ukončuje, případně doplňuje transpozicí ovarií u mladých žen a pacientka s dělohou ponechanou in situ je směřována k definitivní chemoradioterapii (CHRT).

U pokročilých karcinomů (obvykle od stadia T1b2 výše) je doporučeno provést stagingová PET/CT vyšetření k vyloučení viabilní nádorové lymfadenopatie ještě před případným zvažováním operačním výkonem či CHRT. Nález lymfadenopatie by pak svědčil pro nevhodnost primární radikální operační léčby a jasnou volbu CHRT. Pokud by nález na PET/CT prokázal jen pánevní lymfadenopatii, bez paraaortálních či vzdálených metastáz, lze i u pacientek směřovaných k CHRT pánve provést chirurgický staging paraaortálních uzlin, k vyloučení jejich mikroskopického postižení. Výhodou PET/CT stagingu pokročilých stadií je samozřejmě i vyloučení vzdálené diseminace či duplicitních malignit, které by mohly vést ke změně léčebné strategie.

Léčebná strategie by měla být od začátku vedena tak, aby pacientka nemusela podstoupit radikální operační léčbu s následným ozařováním (1). Kombinovaná léčba nevede k lepším výsledkům oproti definitivní chemoradioterapii, ale způsobuje vyšší poléčebnou morbiditu.

## Pooperační (chemo)radioterapie

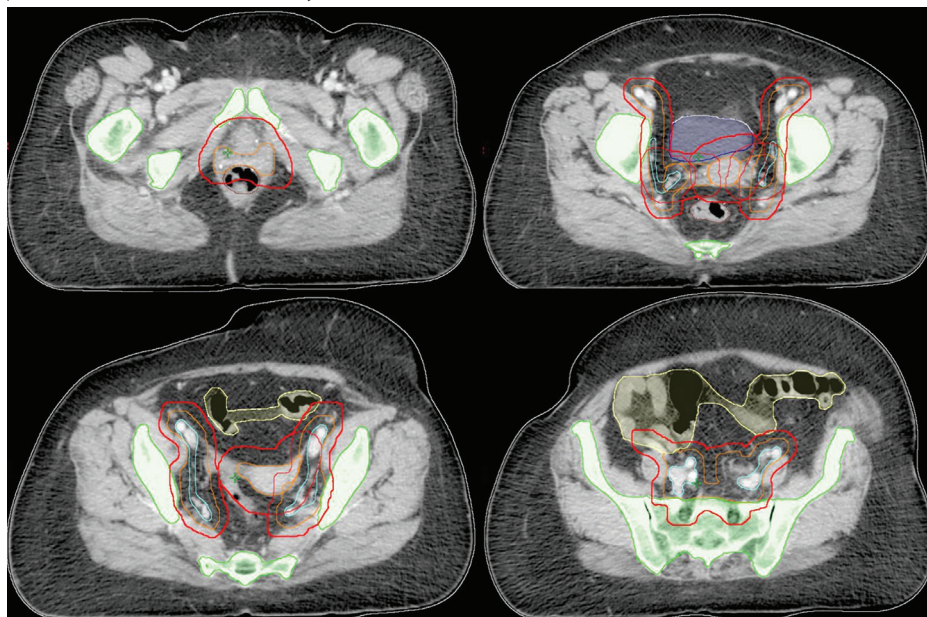
Pokud je pacientka radikálně operovaná pro časné stadium onemocnění, následuje obvykle poléčebné sledování. Pokud jsou však přítomny rizikové faktory klasifikující případ jako střední riziko pooperační recurence (kombinace velikosti nádoru s hloubkou invaze do stromatu a přítomností lymfangioinvaze), je doporučeno provedení pooperační radioterapie pánve obvykle léčebnou dávkou 45–50,4 Gy v denních 25–28 frakcích. Pokud je však radikalita hysterektomie a resekci parametrií (A-C2) vedena již se znalostí přítomnosti středního rizika, je možné pacientky pooperačně jen sledovat a vyhnout se tak kumulativní léčebné morbiditě.

Pokud jsou po radikální operaci nalezeny faktory vysokého rizika, tj. postižení lymfatických uzlin makro či mikrometastázou (pN1), pozitivní resekční okraje (R1-2) či invaze nádorů do parametrií (pT2b), je doporučeno pacientku zajistit adjuvantní radioterapií včetně konkomitantní chemoterapie s týdenní aplikací cisplatiny (40 mg/m<sup>2</sup>) či karboplatiny (AUC2).

## Definitivní (chemo)radioterapie

Lokálně (T1b3 až T4a) či regionálně (N1) pokročilá stadia onemocnění již nejsou vhodná k chirurgické léčbě a směřujeme je k definitivní chemoradioterapii. Ta sestává ze zevní radioterapie (External Beam Radiotherapy; EBRT) cílené nejen na samotné primární onemocnění (Gross Target Volume; GTV-T), ale i na oblast potenciálního mikroskopického šíření (Clinical Target Volume; CTV) do celé dělohy, proximální pochvy, parametrií a lymfatických uzlin pánve minimálně po úroveň bifurkace aorty (Obr. 1). Cílový objem zevní radioterapie případně rozšiřujeme i na paraaortální uzliny (Extended-field Radiotherapy; EFRT), a to v případě jejich postižení nebo při postižení společných ilických uzlin pánve ve snaze ozařovat uzliny o etáž výše, než je makroskopicky viditelné

**Obr. 1.** Příklad zakreslení cílových struktur pro definitivní chemoradioterapii pánve u intaktního lokálně pokročilého karcinomu hrdla dělohy



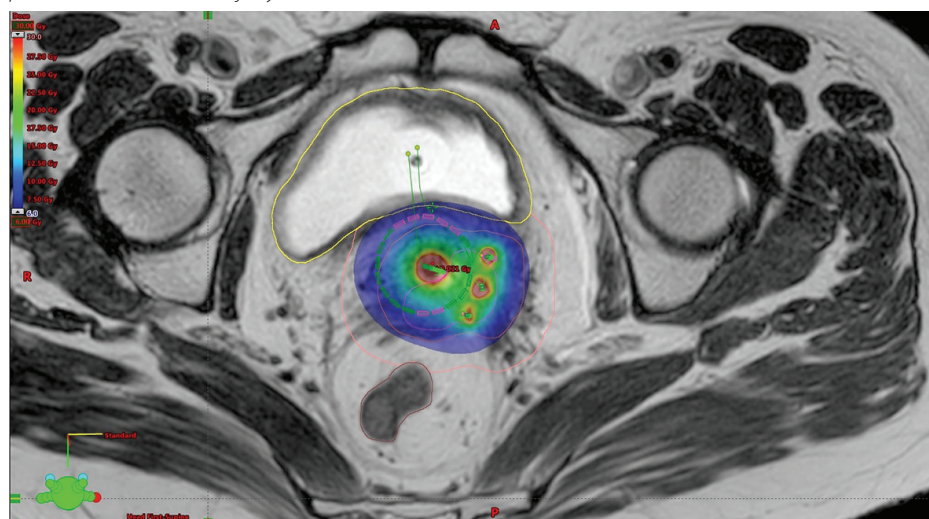
**Obr. 2.** Extended-field Volumetric Modulated Arc Therapy (EF-VMAT) na oblast pánve a paraaortálních uzlin se simultánním integrovaným boostem (SIB) na oblast neresekované lymfadenopatie



onemocnění. Tříselné uzliny ozařujeme u nádorů postihujících distální třetinu pochvy. Dávka zevní radioterapie na oblast celého CTV s bezpečnostním lemem kompenzujícím pohyby cílových struktur a nepřesnost nastavení (Planning Target Volume; PTV) se pohybuje mezi 45 a 50,4 Gy v 25–28 denních frakcích, s možností simultánního integrovaného boostu (SIB) na oblast objemné lymfadenopatie (GTV-N) až do dávky 55–60 Gy (Obr. 2). Chirurgické odstranění lymfadenopatie před CHRT není rutinně doporučováno. Konkomitantně s radioterapií aplikujeme chemoterapii s týdenní aplikací cisplatiny (40 mg/m<sup>2</sup>) či karboplatiny (AUC2), pokud to klinický stav pacientky umožňuje. Konkomitantní chemoterapie působí nejen na mikroskopické onemocnění vyskytující se mimo ozařovaný objem, ale zesiluje také synergisticky účinek samotné radioterapie.

Nezbytnou součástí CHRT je i uterovaginální brachyterapie (BRT), kterou zahajujeme obvykle ke konci EBRT. Pomocí BRT navyšujeme dávku na reziduální primární onemocnění o dalších 40–45 Gy dávkového ekvivalentu tak, že celková dávka na primární nádor dělohy činí minimálně 85–95 Gy. BRT nelze nahradit zevní radioterapií fotony, protony ani stereotaktickou RT a pacientky s pokročilým karcinomem by měly být k CHRT odesílány výhradně do center s možností BRT. State-of-the-art uterovaginální BRT dnes představuje tzv. MR navigo-

**Obr. 3.** MR adaptivní intrakavitární uterovaginální brachyterapie s intersticiálním boostem na oblast levého parametria (3 intersticiální jehly)



vaná 4D adaptivní BRT, plánovaná při každé frakci pomocí aktuálního MR vyšetření se zavedeným aplikátorem s možností aplikace intersticiálních jehel do oblastí nepokrytých intrakavitární aplikací (Obr. 3). Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 týdnů ve snaze předejít nežádoucí akcelerované repopulaci nádorových buněk.

V době poslední frakce brachyterapie lze často stále pozorovat přítomnost reziduálního makroskopického onemocnění, to však obvykle zcela vymizí v následujících týdnech a měsících. Adjuvantní chemoterapie aplikována po skončení CHRT nemá prokazatelný léčebný benefit a neměla by být rutinně aplikována (2). Definitivní hodnocení léčebné

odpovědi tak provádíme ne dříve než 3 měsíce po skončení CHRT a případnou záchrannou léčbu zvažujeme až v případě objektivní perzistence či progresu. Možnosti záchranné chirurgické léčby jsou v ozařovaném terénu velmi omezené a případný zákrok by měl být veden jen v centrech se značnou zkušeností a jen u velmi motivovaných pacientek, smířených s rizikem trvale zhoršené kvality života po záchranné operaci.

Ostatní případy perzistujícího, recidivujícího či metastazujícího onemocnění, které již nelze řešit záchrannou operací či radioterapií (např. oligometastatické onemocnění), léčíme zpravidla systémovou protinádorovou léčbou či pouze symptomaticky.

## Systémová léčba metastatického, rekurentního či perzistujícího onemocnění

### Chemoterapie

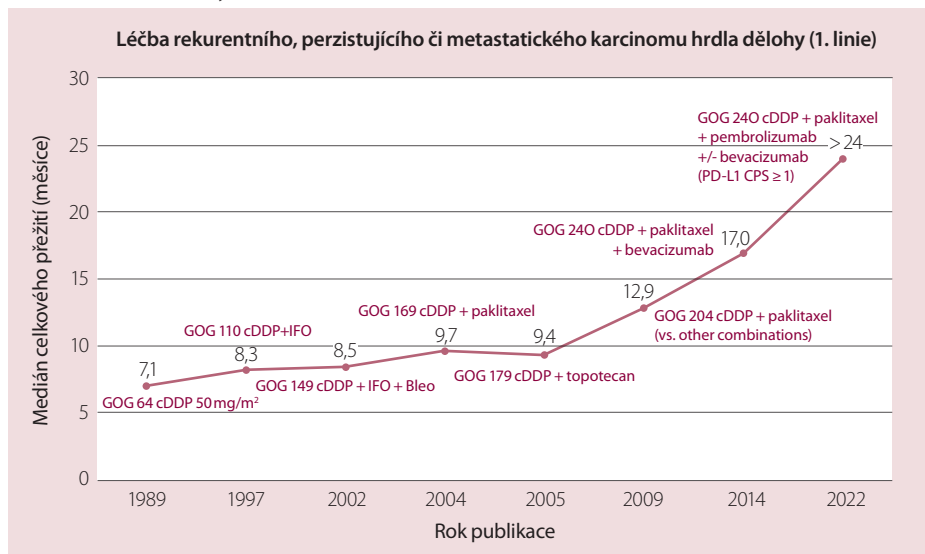
#### Cisplatina

V monoterapii dlaždicobuněčného karcinomu hrdla dělohy bylo testováno více než 60 cytotoxických látek. Nejlepších léčebných odpovědí (Response Rate; RR) bylo dosaženo cisplatinou (23 %), karboplatinou (15 %), ifosfamidem (22 %), 5-fluorouracilem (20 %), doxorubicinem (17 %), paklitaxelem (17 %) a topotecanem (19 %) (3). Cisplatina pak byla studii GOG 43 a GOG 64 (4, 5) extenzivně testována v různých dávkách a režimech podání. Tyto studie vedly k závěrům, že cisplatina je v léčbě dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu velmi efektivní při dávce 50 mg/m<sup>2</sup> nitrožilně při rychlosti podání 1 mg za minutu každé 3 týdny (q3w), a tento režim se stal standardem léčby metastazujícího a recidivujícího karcinomu hrdla dělohy na více než 10 následujících let.

#### Kombinované režimy

Po uvedení cisplatiny jako léčebného standardu bylo publikováno několik menších a nerandomizovaných klinických studií, kombinujících různá cytostatika v léčbě cervikálního karcinomu. Zejména režimy obsahující cisplatinu jeví opět vysoké frekvence léčebných odpovědí, obzvláště u dosud neléčených pacientek. V roce 1997 byly publikovány výsledky randomizované studie GOG 110, která prokázala zlepšení RR a PFS (Progression-Free Survival) po přidání ifosfamidu k cisplatině, což však nevedlo k signifikantnímu prodloužení celkového přežití (Overall Survival; OS) (6). Navzdory úspěchu kombinovaného režimu cisplatiny s ifosfamidem nepřinesla ve studii GOG 149 další intenzifikace režimu přidáním bleomycinu žádný očekávaný léčebný výsledek (7). Standardem léčby tak na další roky zůstal režim cisplatina/ifosfamid. V následujících letech prokázaly další randomizované studie (GOG 169, GOG 179, GOG 204) obdobné zlepšení RR a PFS při kombinaci cisplatiny s paklitaxelem, gemcitabinem, vinorelbinem či topotecanem ve srovnání s monoterapií cisplatinou. Obdobně jako u ifosfamidu však

**Obr. 4.** Historický vývoj systémové léčby a přežití pacientek s metastazujícím, recidivujícím či perzistujícím karcinomem hrdla dělohy



nebylo dosaženo odpovídajícího zlepšení OS (8–10). V přímém srovnání pak byly tyto kombinované režimy v parametru celkového přežití zcela srovnatelné (10), nicméně režim cisplatina/paklitaxel dosáhl dosud nejdelšího mediánu celkového přežití (12,9 měsíců) a při jednoduchosti podání a poněkud příznivějšímu profilu nežádoucích účinků se stal novým režimem první volby.

#### Karboplatina

Data pro nahrazení cisplatiny karboplatinou jsou velmi omezená. Opírají se prakticky jen o dvě studie, z nichž jedna byla značně limitována počtem pacientek (11) a druhá (pozn. prezentovaná pouze formou abstraktu na ASCO 2012) produkovala podezřele optimistické výsledky v obou ramenech, kterých nebylo dosud dosaženo žádnou předchozí studií (12). Režim karboplatina/paklitaxel se však stal navzdory absenci spolehlivých dat oblíbeným na řadě pracovišť, zejména pro nízkou toxicitu, lepší toleranci a snadnější podání ambulantní cestou. Režimy s karboplatinou jsou také častěji preferovány u pacientek, které mají krátký cisplatina-free interval, a naopak.

Velmi důležité je také zmínit, že u pacientek v horším výkonnostním stavu či u pacientek s asymptomatickým a pomalu progredujícím (např. uzlinovým či plicním) postižením může být monoterapie cisplatinou či karboplatinou velmi šetrnou a účinnou volbou, zachovávající velmi dobrou kvalitu života, navíc bez alopecie. Kombinované režimy

pak lze ponechat v záloze pro případ rychlejší či symptomatické progresse.

### Cílená terapie

První cílenou molekulou schválenou k léčbě recidivujícího či metastazujícího karcinomu hrdla dělohy byl bevacizumab, inhibitor angiogeneze, rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená k inhibici VEGF-A (vascular endothelial growth factor A). K léčbě karcinomu cervixu byl bevacizumab, v kombinaci s chemoterapií založenou na platině, schválen FDA v srpnu roku 2014 na základě publikace výsledků studie GOG 240 (13).

Nejdůležitějším zjištěním studie GOG 240 bylo, že přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg až 3 týdny k chemoterapii vede ke zvýšení frekvence léčebných odpovědí (48 % vs. 36 %,  $p = 0,008$ ) a k prodloužení přežití bez progresse (8,2 vs. 5,9 měsíců,  $p = 0,002$ ; HR 0,67 s 95% intervalem spolehlivosti 0,54–0,82) a především také k prodloužení celkového přežití (17,0 vs. 13,3 měsíců,  $p = 0,004$ ; HR 0,71 s 98% intervalem spolehlivosti 0,54–0,95). Nejlepších výsledků bylo ve studii GOG 240 dosaženo po přidání bevacizumabu k režimu cisplatina/paklitaxel, čímž došlo k prodloužení celkového přežití ze 14,3 měsíců až na 17,5 měsíců ( $p = 0,035$ ; HR 0,68 s 95% intervalem spolehlivosti 0,48–0,97), při RR až 50 % a frekvenci kompletních remisí 15 %. Přidání bevacizumabu k režimu paklitaxel/topotekan sice vedlo ke zlepšení RR z 27 % na 47 %,

ale prodloužení OS z 12,7 na 16,2 měsíců již statisticky signifikantní nebylo ( $p = 0,09$ ; HR 0,74 s 95% intervalem spolehlivosti 0,53–1,05).

Mnohem větší benefit z bevacizumabu však měly pacientky s dlaždicobuněčným a adenoskvamózním karcinomem oproti čistému adenokarcinomu. Léčba bevacizumabem byla prováděna jen 3–8% nárůstem incidence grade 3 nežádoucích účinků léčby (arteriální hypertenze, trombembolismus, pánevní píštěle), aniž by došlo ke snížení kvality života pacientek léčbou.

## Imunoterapie

Přidání pembrolizumabu, monoklonální protilátky proti PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) v dávce 200 mg à 3 týdny k chemoterapii 1. linie založené na platině +/- bevacizumabu vedlo ve studii KEYNOTE-826 k signifikantnímu prodloužení PFS i OS u pa-

cientek s karcinomem hrdla dělohy s expresí PD-L1  $\geq 1$ , měřeno pomocí CPS (Combined Positive Score) (14). CPS se počítá jako počet PD-L1 pozitivních nádorových buněk dělený počtem všech viabilních buněk  $\times 100$ . PFS pacientek léčených pembrolizumabem byl 10,4 měsíců oproti 8,2 měsícům při terapii placebem (HR 0,62; 95% CI 0,50–0,77;  $p < 0,001$ ). Celkové přežití ve dvou letech bylo 53% u pacientek léčených pembrolizumabem oproti 41,7% ve skupině s placebem (HR 0,64; 95% CI 0,50–0,81;  $p < 0,001$ ). Kombinovaná terapie cisplatina/paklitaxel + pembrolizumab +/- bevacizumab se tak stala novým léčebným standardem pro pacientky s perzistujícím, recidivujícím či metastatickým karcinomem hrdla dělohy v 1. linii, s pozitivní expresí PD-L1 receptoru. Podle zcela aktuálního sdělení na ESMO 2023 lze očekávat zařazení terapie pembrolizumabem už do první linie

ke konkomitantní chemoradioterapii lokálně pokročilých karcinomů, stadia III a IV dle FIGO klasifikace z roku 2014.

Pro druhou linii systémové terapie po selhání platiny dosud nebyla žádná jednoznačná doporučení, založená na výsledcích randomizovaných studií. Obvykle se přistupovalo k chemoterapii ifosfamidem, topotekanem či 5-fluorouracilem. V roce 2022 byla publikována studie anti PD-L1 terapie cemiplimabem v monoterapii u pacientek po selhání chemoterapie na bázi platiny. Terapie cemiplimabem vede ke zlepšení času do progresu i celkového přežití pacientek s metastatickým či recidivujícím karcinomem hrdla dělohy, po progresu na prvoliniové chemoterapii, a to nezávisle na histologii či expresi PD-L1 (15). Jedná se tedy o nový doporučený standard pro 2. linii léčby u pacientek ve stále dobrém výkonnostním stavu.

## LITERATURA

1. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guideline for the management of patients with cervical cancer – update 2023. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;33:649–666.
2. Mileskin LR, Moore KN, Barnes EH, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomized, phase III trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(5):468–482.
3. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1989;32:198–202.
4. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J*. 2003;9:425–432.
5. Bonomi P, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology study. *J Clin Oncol*. 1985;3:1079–1085.
6. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized

- trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifofamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1997;17:165–171.
7. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20:1832–1837.
8. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113–3119.
9. Long HJ, 3<sup>rd</sup>, Bundy BN, Grendys EC, Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:4626–4633.
10. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–4655.

11. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105:299–303.
12. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl 15):Abstract 5006.
13. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743.
14. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2022 385;20:1856–1864.
15. Oaknin A, Monk BJ, Polastro L, et al. Phase III EMPower-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial of cemiplimab in recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: Long-term survival analysis. *Ann Oncol*. 2022;33:suppl 7:S781.

**Onkologie**  
www.onkologiecs.cz

