

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

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

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

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

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

Imunoterapie u lokálně pokročilého CC

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

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

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

Imunoterapie u pokročilého a metastatického CC

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

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

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

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

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

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

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

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