

Současná komplexní léčba karcinomu hrdla děložního

Current complex treatment for cervical cancer

Soumarová R., Havlík J.

Onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Východiska: Karcinom čípku děložního v posledních letech jeví klesající incidenci i mortalitu, přesto zůstává závažným celospolečenským problémem. Důvodem je zejména jeho výskyt v mladších věkových kategoriích a poměrně náročná léčba pokročilejších stadií. Léčba časných stadií je dominantně v rukou gynekologů, v léčbě pokročilejších stadií je v současnosti standardem moderní léčba zářením v kombinaci s léčbou systémovou. Kontroverznější je indikace a postavení neoadjuvantní systémové léčby před operačním výkonem a před radioterapií. Kromě chemoterapie se zvyšuje role imunoterapie u metastatického onemocnění. Lepší onkologické výsledky přináší i přidání imunoterapie k léčbě zářením u lokálně pokročilého onemocnění. **Cíl:** Tento článek shrnuje současné především nechirurgické léčebné postupy a nastiňuje směr v léčbě karcinomu hrdla děložního.

Klíčová slova

časný karcinom hrdla děložního – lokálně pokročilý karcinom hrdla děložního – zevní radioterapie – brachyterapie – pembrolizumab

Summary

Background: Cervical cancer has shown declining incidence and mortality in recent years, yet it remains a serious societal problem. This is mainly due to its prevalence in younger age groups and the relatively difficult treatment of advanced stages. Treatment of the early stages is predominantly in the hands of gynecologists, while modern radiation therapy combined with systemic therapy is now the standard treatment for advanced stages. More controversial is the indication and position of neoadjuvant systemic therapy before surgery or radiotherapy. In addition to chemotherapy, the role of immunotherapy in metastatic disease is increasing. The addition of immunotherapy to radiation therapy in locally advanced disease also improves oncological outcomes. **Aim:** This article summarizes current primarily nonsurgical therapies and outlines directions in the treatment of cervical cancer.

Key words

early cervical cancer – locally advanced cervical cancer – external beam radiotherapy – brachytherapy – pembrolizumab

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Renata Soumarová,
Ph.D., MBA

Onkologická klinika
FN Královské Vinohrady
Šrobárova 1150/50
100 34, Praha
e-mail: renata.soumarova@fnkv.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 1. 2025

Přijato/Accepted: 3. 4. 2025

doi: 10.48095/ccko2025185

Úvod

Poslední zveřejněná data z roku 2022 ukazují pokles jak incidence, tak i mírný pokles mortality karcinomu hrdla děložního (graf 1) [1]. Počet nově diagnostikovaných případů na 100 000 žen činí 14,1 (průměrný počet nových případů v absolutních číslech je 760 žen ročně), přičemž mortalita se udává 5,4) [1]. Ačkoliv k zachytu onemocnění ve stadiu I dochází až u 40 % případů, stále platí, že více než 40 % žen potřebuje komplexní onkologickou léčbu, ať už s kurativním, nebo s paliativním záměrem (graf 2). Léčebné modalit jsou voleny dle aktuálních doporučení s ohledem na výkonnostní stav pacientky a pokročilost onemocnění. Nezastupitelnou úlohu při volbě léčebné strategie má multidisciplinární tým.

Léčba časného stadia onemocnění

Terapie časných stadií karcinomu hrdla děložního (I–IIA) spočívá v chirurgické léčbě a je v rukou gynekologů, resp. onkogynekologů. Za časná se považují klinická stadia do IB2 včetně, jistou šedou zónu

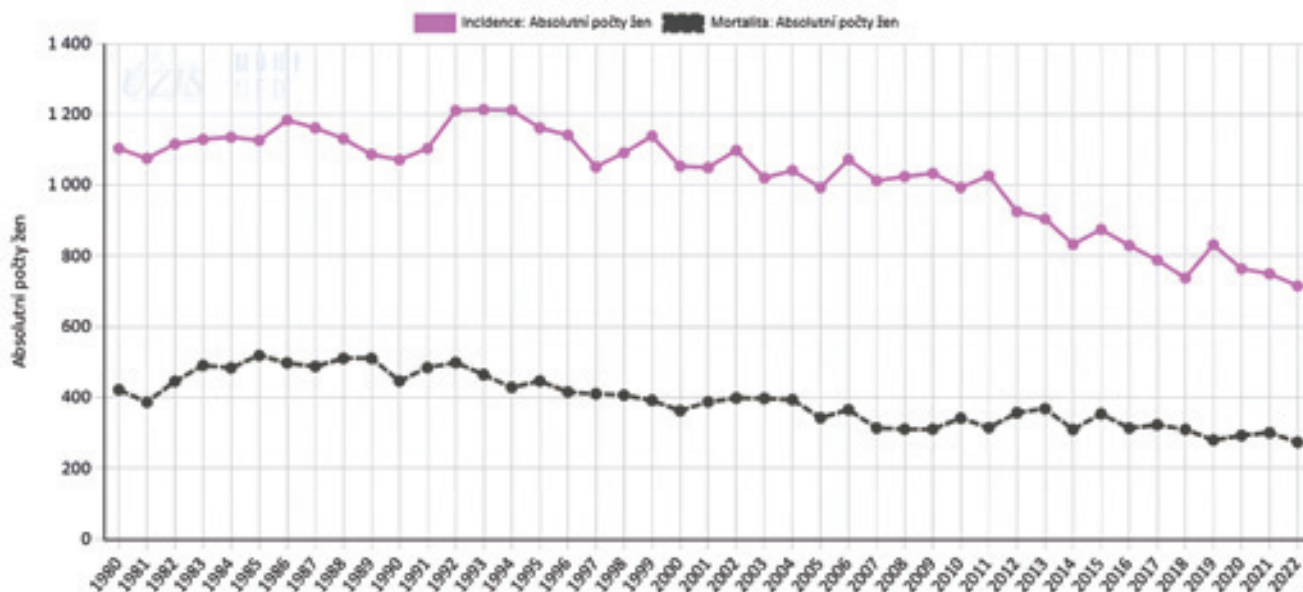
představují pacientky ve stadiu IB3 a IIA, kde je léčebná strategie volena s ohledem na komorbiditu pacientky, její věk a zejména i s ohledem na její přání. Samostatnou skupinu tvoří pacientky mladého věku, které si přejí podstoupit fertilitu zachovávající výkon, kdy je rozsah výkonu značně individualizován s ohledem na velikost a přesnou lokalizaci nádoru v hrdle děložním. Pokud si pacientka operaci nepřeje nebo pokud z důvodu komorbidit či jakýchkoliv jiných příčin není možné operační výkon provést, je metodou volby dle aktuálních standardů primární kombinovaná radioterapie [2].

Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) před operací prokazuje výhody pro snížení míry metastáz v lymfatických uzlinách a infiltrace parametřií, zlepšuje přežití bez progresu u pacientek s invazí do pánevních lymfatických uzlin (přibližně 35 % pacientů ve stadiu IB2–IIB). NACT také snižuje objem nádoru a potřebu adjuvantní radioterapie [3]. Je vhodná zejména při fertilitu zachovávajících výkonech [4].

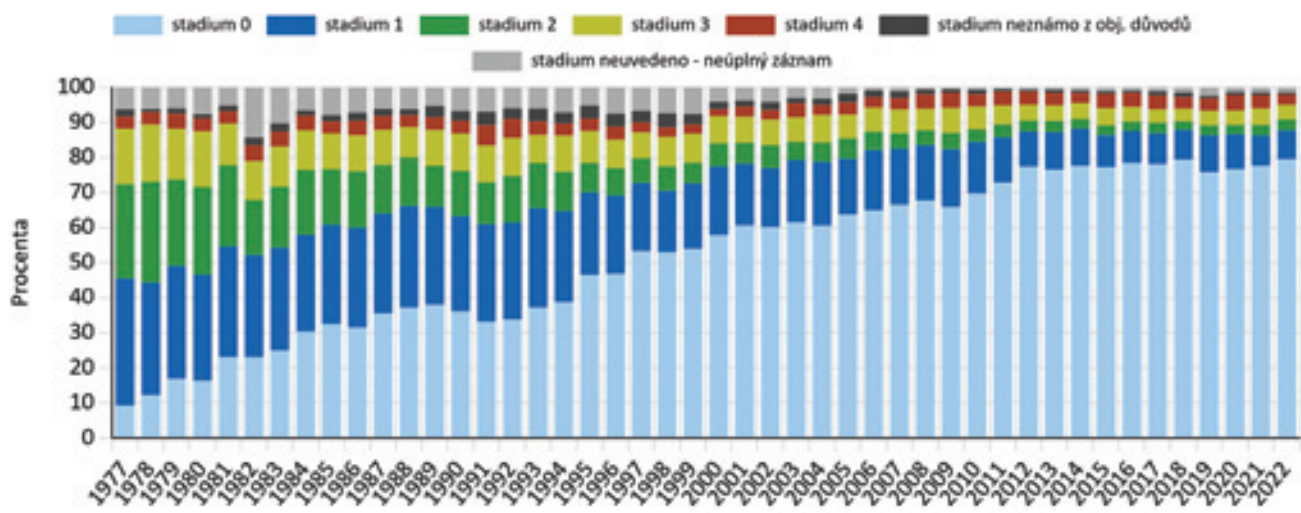
Na našem pracovišti ve FN Královské Vinohrady probíhá ve spolupráci

s Gynekologicko-porodnickou klinikou i aplikace neoadjuvantní chemoterapie před plánovaným radikálním operačním výkonem. Indikována je cestou onkogynekologického multidisciplinárního týmu, a to u pacientek s nádory T1b2 a T2a. Režim chemoterapie se liší v závislosti na histologickém typu nádoru. U spinocelulárních karcinomů se používá kombinace cisplatina (den 1: 75 mg/m²) + ifosfamid (den 2: 2 g/m² s maximální možnou dávkou 3 g, preventivně je současně podáván uromitexan ve třech dávkách po 800 mg). Aplikace probíhá v intervalu 10–12 dní a pacientkám se podávají tři cykly. U adenokarcinomů probíhá aplikace cisplatiny (75 mg/m²) v kombinaci s adriamycinem (35 mg/m²), a to během jednoho dne. Schéma je stejné, tedy tři cykly s intervalem 10–12 dní. Po neoadjuvantní chemoterapii je proveden restaging (klinické gynekologické vyšetření a zobrazovací vyšetření – expertní ultrazvuk či magnetická rezonance) a cestou multidisciplinárního týmu je zhodnocen efekt neoadjuvantní léčby a předpoklad operability.

Incidence a mortalita. Aplikované filtry: (incidence N = 44038, mortalita N = 16 884) Typ zhoubného nádoru: ZN hrdla děložního (cervicis uteri) (C53) Pohlaví: ženy Kraj: celá ČR Rozsah: 1980–2022 Výpočetní metoda: Absolutní počty žen Zdroj dat: incidence: NOR, mortalita: ČSÚ, korekce dle NOR



Obr. 1. Graf. 1. Incidence a mortalita karcinomu hrdla děložního [1].
NOR – národní onkologický registr, ZN – zhoubný nádor



Graf. 2. Podíl a výskyt klinických stadií karcinomu hrdla děložního u nově diagnostikovaných pacientek [1].

Léčba pokročilého onemocnění

U pokročilého karcinomu hrdla děložního (IIB–IVA) je zlatým standardem kombinovaná chemoradioterapie. Zásadní poznatky přinesla zejména studie EMBRACE II [5,6], které se účastnilo více než 1 000 pacientek a která prokázala efektivitu kombinace zevní radioterapie s brachyterapií za potenciace chemoterapií. Použití radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) vede k výraznému zlepšení terapeutického výsledku a zároveň minimalizuje nežádoucí účinky na okolní zdravé tkáně. IMRT umožňuje precizní cílení na nádorovou tkáň a zároveň šetří kritické struktury, jako jsou močový měchýř, rektum nebo střevní kličky, což vede i k poklesu výskytu dysurických či dyspeptických nežádoucích účinků. EMBRACE II jednoznačně potvrdila benefit použití cisplatiny jako potenciační chemoterapie při kombinaci s radioterapií. Její podání zlepšuje účinky ionizujícího záření a zvyšuje šanci na dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi. Optimální dávkování cisplatiny je klíčové pro zajištění vyváženého terapeutického efektu a minimalizace toxicity, zejména v oblasti ledvin a hematopoetického systému. Obvyklá dávka je 40 mg/m². Pokud není možné zvolit jako konkomitanci cisplatinu, nejčastěji z dů-

vodu špatné funkce ledvin a elevace renálních parametrů, je možné použít alternativní schémata, přičemž nejčastěji je volena karboplatina. Při podávání cisplatiny je nezbytné průběžné monitorování renálních parametrů, hladiny elektrolytů či krevního obrazu, ale je nutné monitorovat i další projevy toxicity, jako jsou např. ototoxicita či neurotoxicita.

EMBRACE II prokázala benefit i z užití obrazem řízené radioterapie (image guided radiation therapy – IGRT), která je dalším klíčovým prvkem pro zajištění přesnosti cílení záření během terapie, a to právě i v kombinaci s IMRT. Díky technice IGRT může radioterapeut modifikovat cílové objemy a zvolit ozařovací plán tak, aby byla dodána co největší dávka záření na struktury postižené nádorem, avšak s maximálním šetřením zdravých tkání. Mezi kritické orgány patří zejména močový měchýř, rektum či střevní kličky. IGRT však reflektuje i dynamické změny, ke kterým může dojít změnou anatomických poměrů vzniklých v průběhu terapie. Nejčastěji se může jednat o váhový úbytek, edém tkání, event. i s přesunem okolních tkání, což může vést k nutnosti přeplánování původního ozařovacího plánu.

Využitím výše uvedeného dochází nejen ke zvýšení účinnosti léčby, ale i ke zvýšení kvality života jak během léčby, tak po jejím skončení.

Nové možnosti léčby lokálně pokročilého karcinomu hrdla děložního

Výsledky zejména dvou recentních studií Keynote A18 a INTERLACE mění pohled na léčbu lokálně pokročilého onemocnění.

Studie Keynote A18

Zlatým standardem v léčbě pokročilého karcinomu hrdla děložního zůstává kombinovaná chemoradioterapie. Efekt této léčebné strategie byl prokázán již v roce 1999 [7] a od té doby vyšla řada negativních studií, které chtěly tento přístup překonat s použitím intenzifikované nebo indukční či konsolidační chemoterapie [8–14].

Podánilo se to až ve studii Keynote A18, která zkoumala kombinaci chemoradioterapie s imunoterapií, konkrétně s podáním pembrolizumabu. Studie byla koncipována tak, že pacientky byly randomizovány v poměru 1 : 1 do dvou skupin, v experimentálním rameni byl podáván pembrolizumab v kombinaci se standardní chemoradioterapií včetně brachyterapie, v kontrolním rameni bylo podáváno placebo ke konkomitantní chemoradioterapii. Studie se zúčastnilo přes 1 000 pacientek (529 v experimentálním rameni, 531 v kontrolním rameni) a zařazeny byly pacientky s nádorem

Tab. 1. Charakteristika populace patientek studie INTERLACE – rozdělení do klinických stadií, srovnání [16].

FIGO klasifikace 2008			FIGO klasifikace 2018		
stadium	indukční CHT + CHRT	CHRT	stadium	indukční CHT + CHRT	CHRT
IB1	2 (1 %)	2 (1 %)	I a II	128 (51 %)	126 (50 %)
IB2	19 (8 %)	23 (9 %)			
IIA	17 (7 %)	14 (6 %)			
IIB	178 (71 %)	176 (70 %)			
IIIB	26 (10 %)	30 (12 %)	IIIB a IVA	22 (9 %)	16 (6 %)
IVA	8 (3 %)	5 (2 %)			
			IIIC	100 (40 %)	108 43 %)

FIGO – mezinárodní federace gynekologie a porodnictví, CHT – chemoterapie, CHRT – chemoradioterapie

hrdla děložního v klinickém stadiu (dle klasifikace FIGO 2014) IB2–IIB s uzlinovým postižením a dále pak III–IVA bez ohledu na uzlinové postižení. Z pohledu histologického vyšetření byly zahrnuty pacientky jak se skvamózním karcinomem, tak s adenokarcinomem, tak s adenoskvamózním karcinomem. Zároveň se muselo jednat o první linii léčby – pacientky nesměly být předlčeny žádnou systémovou terapií (ani chemoterapií, ani imunoterapií) a nepodstoupily operační výkon ani radioterapii pro toto onemocnění.

Podání pembrolizumabu bylo rozděleno do dvou fází. V první fázi bylo podáváno 200 mg pembrolizumabu v 3týdenním intervalu v celkovém počtu pěti cyklů. Tato aplikace probíhala současně s radikální kombinovanou chemoradioterapií (tedy kombinace teloradioterapie potencované konkomitantním podáním cisplatiny v dávce 40 mg/m² s následující brachyterapií). Po pěti cyklech následovala tzv. udržovací fáze, ve které byl podáván pembrolizumab v dávce 400 mg v šestitýdenních intervalech, a to do celkového počtu 15 cyklů. Jako primární cíle byly zvoleny přežití bez progresu (progression free survival – PFS) a celkové přežití (overall survival – OS). Medián sledování činil 17,9 měsíce. Míra PFS po 24 měsících byla 68 % ve skupině s pembrolizumabem oproti 57 % ve skupině s placebem, přičemž tento rozdíl byl vyhodnocen jako statisticky významný. Poměr rizik (hazard ratio HR) pro progresi onemocnění nebo úmrtí byl

0,70 (95% CI 0,55–0,89; p = 0,002), čímž byl splněn primární cíl. OS po 24 měsících bylo 87 % ve skupině s pembrolizumabem a 81 % ve skupině s placebem. Tato data nedosáhla statistické významnosti. V druhé předem specifikované průběžné analýze při mediánu sledování 29,9 měsíce studie prokázala statisticky významné zlepšení OS, HR 0,67 (95% CI 0,50–0,90). Odhadované OS ve 36 měsících bylo 83% ve skupině s pembrolizumabem a 75% ve skupině placebo. Míra výskytu nežádoucích příhod stupně 3 nebo vyšší byla 78 % ve skupině pembrolizumab a chemoradioterapie a 70 % ve skupině placebo s chemoradioterapií [15]. Pembrolizumab přidáný ke standardní chemoradioterapii tak signifikantně zlepšuje PFS i OS u patientek s nově diagnostikovaným vysoce rizikovým lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního. Největší přínos z léčby byl pozorován u patientek s onemocněním stadia III–IV dle FIGO 2014. Pro OS byl poměr rizik (95% CI) 0,57 (0,39–0,83), pro PFS 0,57 (0,43–0,76).

Studie INTERLACE

Změnu v zažitých standardech kombinované chemoradioterapie nemusí přinášet pouze kombinace s imunoterapií, ale také recentně velmi diskutovaná indukční chemoterapie, jejíž účinnost a bezpečnost byla předmětem studie INTERLACE [16]. Ta byla určena pro pacientky s lokálně pokročilým karcinomem hrdla děložního – dle FIGO klasifikace 2008 byla zahrnuta klinická stadia

IB1 (s uzlinovým postižením), IB2, IIA, IIB, IIIB a IVA. Ze studie tedy byly vyloučeny pacientky stadia IIIA a s postižením paraaortálních uzlin – ty byly dle FIGO klasifikace 2008 považovány za vzdálené metastázy. Uzlinové postižení v paraaortální oblasti bylo definováno jednak anatomicky – lymfatické uzliny nad bifurkací aorty, jednak kritérii pozitivitu lymfatických uzlin: histologická verifikace a/nebo FDG-avidita na PET/CT vyšetření a/nebo velikost 15 mm nebo větší na CT nebo MR. Z hlediska histologického typu byly zahrnuty pacientky jak se skvamózním karcinomem, tak s adenokarcinomem, tak s adenoskvamózním karcinomem.

Indukční chemoterapie sestávala z karboplatiny v dávce AUC 2 a paklitaxelu v dávce 80 mg/m². Aplikace probíhala v týdenním intervalu v celkovém počtu šesti cyklů, pak plynule navazovala kombinovaná chemoradioterapie (medián do zahájení byl 7 dní). Teloradioterapií byla dodána celková dávka 40,0–50,4 Gy ve 20–28 frakcích s konkomitantní potenciací cisplatinou v dávce 40 mg/m². Následovala brachyterapie, se kterou byla celková minimální ekvivalentní dávka (2 Gy EQD) kombinované léčby stanovena na 78 Gy do bodu A. Trvání radioterapie přitom nemělo přesáhnout dobu 50 dní.

Po mediánu sledování 67 měsíců byla 5letá míra PFS 72 % ve skupině s indukční chemoterapií a chemoradioterapií oproti 64 % ve skupině s chemoradioterapií samotnou (HR 0,65; 95% CI

0,46–0,91; $p = 0,013$). Pětileté OS bylo 80 % ve skupině s indukční chemoterapií a chemoradioterapií oproti 72 % ve skupině s chemoradioterapií samotnou (HR 0,60; 95% CI 0,40–0,91; $p = 0,015$).

Nežádoucí účinky stupně 3 a vyšší byly zaznamenány u 147 (59 %) pacientek ve skupině s indukční chemoterapií a chemoradioterapií oproti 120 (48 %) pacientkám ve skupině s chemoradioterapií samotnou.

Z výše uvedených výsledků lze usuzovat, že indukční chemoterapie u pacientek s karcinomem hrdla děložního může významně zlepšit PFS i OS, avšak za cenu vyšší toxicity. Před standardizováním tohoto léčebného schématu je však nezbytné zdůraznit některé aspekty této studie.

Ze studie byly vyloučeny pacientky v klinickém stadiu IIIA a s paraaortálním uzlinovým postižením – tedy v klinickém stadiu IVB. Tato selekce byla autory studie odůvodněna pochybami o kurativním potenciálu léčby u těchto pacientek [16]. V klinické praxi se však s paraaortální lymfadenopatií setkáme u pacientek relativně často a ze studijní populace tak arteficiálně ubyla nezanedbatelná část pacientek s nádorem hrdla děložního. Jedná se o skupinu pacientek, u kterých zejména by mohla mít indukční chemoterapie největší význam, protože se jedná o prognosticky mnohem méně příznivou skupinu pacientek než pacientky v klinickém stadiu IIA dle FIGO klasifikace 2008.

U pacientek v počátečních stádiích onemocnění se pak nabízí otázka, zda by nebyly indukční chemoterapií vystaveny zbytečně vysoké toxicitě. Je třeba vzít v potaz i možné dlouhodobější projevy toxicity této intenzivnější kombinované léčby, neboť každý jeden cyklus chemoterapie s sebou nese zvýšené riziko nežádoucích účinků, nezávisle na tom, zda se jedná o indukční chemoterapii či jiný druh chemoterapie.

Nelze opomenout, že ve studii EMBRACE II [5,6], ze které vyplývají současné obecně přijímané doporučení pro kombinovanou chemoradioterapii, jsou využívány mnohem modernější techniky a přístupy, než jaké byly používány v rámci kombinované radioterapie ve studii INTERLACE. V ní byla ob-

razem řízená adaptivní brachyterapie (image-guided adaptive brachytherapy – IGABR) použita jen u 30 % pacientek, IMRT byla použita jen u 40 % pacientek v obou ramenech [17]. Je tak možné, že kdybychom dnes srovnávali indukční chemoterapii se samotnou kombinovanou chemoterapií provedenou podle EMBRACE II, výsledky by pro INTERLACE nemusely být až tak příznivé, zejména i s ohledem na potenciální toxicitu chemoterapie.

EMBRACE II zahrnuje i pacientky s paraaortálním postižením, u kterých je standardně doporučováno zahrnout retroperitoneální oblast do ozařovaného pole tak, aby bylo záření cíleno právě i na paraaortální lymfadenopatii [5,6]. Radioterapie je pak sice spojena s vyšší mírou gastrointestinální toxicity (pacientky si stěžují zejm. na nauzeu), ta je však farmakologicky poměrně dobře zvládnutelná. Dodržením protokolu EMBRACE II tak lze naplnit kurativní potenciál i u pacientek s postižením paraaortálních uzlin, o kterém měli autoři studie INTERLACE při jejím designování pochybnosti.

Pokud bychom srovnali populaci pacientek studie Keynote A18 a INTERLACE, zjistili bychom, že ve studii INTERLACE byly zahrnuty relativně méně rizikové pacientky – nezúčastnily se jí pacientky s paraaortálním uzlinovým postižením a pánevní lymfadenopatii mělo „pouze“ 43 % pacientek.

Jak Keynote A18, tak INTERLACE mají potenciál zlepšit PFS i OS. S ohledem na finanční náročnost imunoterapie může být přidání pembrolizumabu problematické pro nízkopříjmové a středně příjmové země, a užití indukční chemoterapie, která využívá poměrně široce dostupná cytostatika, tak může být vhodnější alternativou. V těchto zemích lze předpokládat i horší dostupnost moderních radioterapeutických technik, a předřazení indukční chemoterapie by tak mohlo být způsobem, jak zlepšit kontrolu onemocnění a dlouhodobou odpověď.

Léčba metastatického a recidivujícího onemocnění

Léčba generalizovaného onemocnění záleží na počtu a lokalizaci metastáz, na předchozí terapii i celkovém stavu pacientek.

U oligometastatického onemocnění je možné zvažovat lokálně ablativní metody, včetně operačního řešení a radioterapie dle stavu pacientky s potenciací chemoterapií nebo bez ní. V případě mnohočetné diseminace je možné podat již v první linii kombinační léčbu: chemoterapie + cílená léčba (antiangiogenní léčba) + imunoterapie. Bevacizumab musí být podán vždy se zvážení všech rizik a kontraindikací, největším rizikem zůstává možnost vzniku písktělí. Pembrolizumab může být přidán do kombinace, je-li splněna podmínka ohledně statusu PD-L1, a to kombinované pozitivní skóre (combined positive score – CPS) rovno 1 nebo větší. Zároveň musí být jako chemoterapie použita kombinace cisplatiny a paklitaxelu. Kombinační léčbě nesmí předcházet jiná systémová chemoterapie pro rekurentní či metastatické onemocnění a pacientka není kandidátkou na kurativní operační léčbu či radioterapii. Za předpokladu splnění uvedených podmínek má podání cílené léčby i imunoterapie stanovenou úhradu, a to na základě studie Keynote 826 [18], která prokázala statisticky významné prodloužení PFS i OS v celé zkoumané populaci. V předem specifikované průběžné analýze tato studie prokázala statisticky významná zlepšení OS (HR 0,64; 95% CI 0,50; 0,81; $p = 0,0001$) a PFS (HR 0,62; 95% CI 0,50; 0,77; $p < 0,0001$) u pacientek, jejichž nádory exprimovaly PD-L1 s CPS ≥ 1 , randomizovaných do ramene léčeného pembrolizumabem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj v porovnání s placebem v kombinaci s chemoterapií s bevacizumabem nebo bez něj.

Ve skupině, která obdržela bevacizumab i pembrolizumab, dosáhl medián PFS 15,2 měsíce oproti 10,2 měsíce ve skupině, která obdržela bevacizumab v kombinaci s placebem. Obdobně bylo prodlouženo i OS, jehož medián v pembrolizumabové skupině dosáhl 37,6 měsíce oproti 22,5 měsíce v rameni s placebem [19]. Tento příznivý efekt pembrolizumabu byl zaznamenán i u pacientek, u kterých byl bevacizumab kontraindikován, a pacientky tak dostávaly pouze trojkombinaci léčiv, nicméně v případech, kde neexistují relevantní kontraindikace pro podání bevacizu-

mabu, zůstává úplný kombinační režim doporučovaným standardem [19].

Alternativou výše uvedené léčby v první linii metastatického či recidivujícího onemocnění je monoterapie – je možné použít cisplatinu, karboplatinu, paklitaxel a jiné [2]. Je určena pro pacientky, u kterých je výše uvedená kombinovaná léčba kontraindikována, zejména z důvodu špatného celkového výkonnostního stavu. Na paragraf 16 lze u pacientek MSI-H/dMMR zažádat o zvýšenou úhradu pembrolizumabu na základě studie Keynote 158 [20], která zkoumala účinek pembrolizumabu v monoterapii u širokého spektra nádorů, nejen gynekologických. U všech pacientek s nádorem hrdla děložního, které byly léčeny pembrolizumabem, byl medián PFS 2,1 měsíce, avšak pro pacientky MSI-H/dMMR byl medián PFS 7,4 měsíce. Medián OS byl 9,4 měsíce (95% CI 7,7–13,1 měsíce) v celkové populaci.

V případě progresu u pacientek, které byly předléčeny chemoterapií na bázi platinového derivátu, ale nikoliv imunoterapií, lze v druhé linii požádat na paragraf 16 o schválení cemiplimabu. Indikace vychází ze studie ENGOT-cx9 [21], která porovnávala bezpečnost a účinnost cemiplimabu s různými režimy chemoterapie (režim chemoterapie byl volen investigátorem a použita cytotatika byla např. pemetrexed, vinorelbin, gemcitabin aj.). Z publikovaných dat byl zřejmý pozitivní efekt cemiplimabu na celkové přežití – v rameni s cemiplimabem dosáhl medián OS 11,1 měsíce u pacientek se spinocelulárním karcinomem a 13,3 měsíce u pacientek léčených pro adenokarcinom, zatímco v kontrolní skupině s chemoterapií byl medián OS 8,8 měsíce u spinocelulárního karcinomu a 7,0 měsíce u adenokarcinomu. Účinnost u adenokarcinomů, které jsou svým histotypem nepříznivým prognostickým markerem, je tak ještě vyšší než u frekventnějších spinocelulárních karcinomů. Nehledě na histotyp však není v této indikaci stanovena úhrada.

U recidivujícího onemocnění záleží na předchozí terapii a místě relapsu. Pacientkám s centrální recidivou po předchozí radioterapii lze nabídnout salvage pánevní exenteraci. V případě paraor-

tální lymfadenopatie je alternativou radioterapie této oblasti (pokud ozářena nebyla).

Závěr

Léčba karcinomu hrdla děložního je stále předmětem mnoha studií. Několik posledních let přineslo zásadní změny zejména v oblasti radioterapie, kdy byl studií EMBRACE II jednoznačně prokázán přínos technik IGRT a IMRT. Použití těchto technik zevní radioterapie společně s brachyterapií plánovanou na podkladě magnetické rezonance by mělo být standardem. U vysoce rizikových pacientek imunoterapie prokázala další zlepšení výsledků. Neoadjuvantní chemoterapie před chemoradioterapií pak může být zejména při menší dostupnosti radioterapie určitou alternativou. Pro metastatická či recidivující onemocnění byla přelomová registrace kombinační léčby zahrnující jak cílenou antiangiogenní léčbu, tak imunoterapii. Důležitým pravidlem však zůstává, že právě i díky širší paletě možných léčebných strategií musí být brán vždy zřetel na každou jednu pacientku individuálně, tak aby přínos léčby převýšil veškerá rizika, která s sebou konkrétní léčba přináší. Všechny pacientky je nutné řešit na multidisciplinárních týmech a v onkogynekologických centrech, které disponují optimální chirurgickou i radioterapeutickou technikou.

Do budoucna je vhodné se zaměřit na odhalení správných prediktivních biomarkerů, které by dokázaly lépe předpovědět léčebnou odpověď individuálně u každé pacientky.

Literatura

- SVOD. Epidemiologie zhoubného novotvaru hrdla děložního (C53). Národní onkologický registr České republiky. [online]. Dostupné z: <https://www.svod.cz/res/file/karty-diagnoz/c53.pdf>.
- Linkos. Zhoubný novotvar hrdla děložního (C53). [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/asd-15-zhoubny-novotvar-hrdla-delozniho-c53/>.
- Shirali E, Yarandi F, Behtash N et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer: a review article. J Obstet Gynecol Cancer Res 2018; 3(2): 87–91.
- Robova H, Rob L, Charvat M et al. Neoadjuvant chemotherapy in early stage cervical cancer before fertility sparing surgery. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (Suppl 3): 710–711. doi: 10.1136/ijgc-00009577-200610001-00389.
- Radiation Therapy Oncology Group. EMBRACE II: a prospective, multi-center, phase III trial of image-guided in-

- tensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin for locally advanced cervical cancer. Lancet Oncol 2020; 21(5): 637–646. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30297-3.
- Pötter R, Tanderup K, Kirisits C et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol 2018; 9: 48–60. doi: 10.1016/j.ctro.2018.01.001.
- National Institutes of Health. NCI issues clinical announcement on cervical cancer: chemotherapy plus radiation improves survival. [online]. Dostupné z: <https://www3.scienceblog.com/community/older/archives/B/nih478.html>.
- Duska LR, Randall LM. Progress in the treatment paradigms for locally advanced cervical cancer. Lancet 2024; 404(10462): 1494–1496. doi: 10.1016/S0140-6736(24)002101-9.
- DiSilvestro PA, Shamshad A, Craighead PS et al. Phase III randomized trial of weekly cisplatin and irradiation versus cisplatin and tirapazamine and irradiation in stages IB2, IIA, IIB, IIIB, and IVA cervical carcinoma limited to the pelvis: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2014; 32(5): 458–464. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4265.
- Mileshkin 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, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24(5): 468–482. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00147-X.
- Monk BJ, Toita T, Wu X et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24(12): 1334–1348. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5.
- Leath CA, Deng W, Mell LK et al. Incorporation of triapine (T) with cisplatin chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced cervical and vaginal cancer: results from NRG-GY006, a phase III randomized trial. Gynecol Oncol 2025; 195: 122–133. doi: 10.1016/j.ygyno.2025.03.007.
- Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003; 39(17): 2470–2486. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00425-8.
- da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiation versus chemoradiation for locally advanced cervical cancer: a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2019; 37(33): 3124–3131. doi: 10.1200/JCO.19.00674.
- Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. 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(10434): 1341–1350. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9.
- McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIg INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet 2024; 404(10462): 1525–1535. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01438-7.
- ESMO. A short-course of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy significantly improves survival in patients with locally advanced cervical cancer. [online]. Dostupné z: <https://www.esmo.org/>

oncology-news/a-short-course-of-induction-chemotherapy-followed-by-chemoradiotherapy-significantly-improves-survival-in-patients-with-locally-advanced-cervical-cancer.

18. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(20): 1856–1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435.

19. Lorusso D, Colombo N, Dubot C et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study. *Ann Oncol* 2025; 36(1): 65–75. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.002.

20. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsat-

ellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(1): 1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.

21. Oaknin A, Monk BJ, de Melo AC et al. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial. *Eur J Cancer* 2025; 216: 115146. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115146.