

Nové možnosti léčby u karcinomu děložního hrdla

Lucie Mouková

Oddělení gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Primární léčba u karcinomu děložního hrdla je v časných stádiích operační. V adjuvanci, u primárně inoperabilních pacientek či v případě pokročilých stadií karcinomu je volena radioterapie. V případě recidiv či progredujících nádorů je prognóza i přes aplikaci chemoterapie nepříznivá. V současné době je u pacientek s metastatickým, rekurentním či perzistujícím karcinomem schválena aplikace biologické léčby bevacizumabem. Ve fázi výzkumu je imunoterapie.

Klíčová slova: karcinom děložního hrdla, bevacizumab, systémová terapie, imunoterapie.

New Treatment Options for Cervical Cancer

Primary treatment for cervical cancer is surgery in the early stages. In the adjuvant, in primary inoperable patients or in the case of advanced stages of cancer, radiotherapy is chosen. In case of recurrences or progressive tumours, the prognosis is unfavourable despite chemotherapy. Currently, biological treatment with bevacizumab is approved in patients with metastatic, recurrent or persistent cancer. Immunotherapy is in the research phase.

Key words: uterine cervix carcinoma, bevacizumab, systemic treatment, immunotherapy.

Úvod

Na vzniku karcinomu děložního hrdla se cca v 99 % podílí lidský papillomavirus s vysokým onkogenním potenciálem (Human Papillomavirus, HPV). Dle histopatologie jsou nejvíce zastoupeny spinocelulární karcinomy (75 %) a adenokarcinomy (20 %). V České republice se incidence pohybuje 16/100 000 žen. Zavedením organizovaného cervikálního screeningového programu s možnou vakcinací proti HPV infekci se očekává pokles incidence těchto nádorů. V časných stádiích je prognóza velmi příznivá. V I. stadiu je 5leté přežití 80–100 %, ve II. stadiu 50–70 %, ve III. stadiu 30–40 %, ve 4. stadiu 5–10 %. Časná stadia jsou většinou klinicky němá. Postupně dochází ke krvácení, výtokům, bolestivosti při pohlavním styku, postupně mohou vznikat bolesti propagující do zad, pelvalgie. Při šíření na okolní tkáň mohou vznikat různé fistulace,

krvácení z pochvy, gastrointestinální obtíže se sklonem k obstrukci, útlakem ureterů dochází ke vzniku hydronefrózy, infiltrací močového měchýře dochází k hematurii až nemožnosti spontánního močení. Dále klinické obtíže vychází z lokalizace případných metastáz – postižením plic dušnost, postižením jater hepatopatie, postižením lymfatických uzlin lymfedémy. Ve velmi pokročilých stádiích dochází k metastazování do mozku. Karcinom děložního hrdla se šíří zejména lokálním prorůstáním do okolních tkání, dále lymfogenně, méně často hematogenně. Časná stadia jsou řešena operačně dle rozsahu postižení. Hranicí operability je stadium T2b s postižením parametří. Zde je volbou kombinovaná radioterapie zevní s brachyterapií, obvykle doplněna o aplikaci cisplatiny v malých dávkách. K metastazujícím a recidivujícím stavům přistupujeme individuálně. Aplikuje se spíše chemoterapie

systémově (1, 2). Metastatický karcinom je primárně diagnostikován u 5 % žen, recidivy byly popsány u 15–61 % žen. Vznikají nejčastěji v prvních dvou letech léčby (4, 5). Cílem paliativní léčby je prodloužení života a potlačení klinických obtíží. Nově je zařazena do terapeutického managementu i cílená léčba bevacizumabem. V Evropské unii je přípravek registrován na základě studie GOG 240 od 12. ledna 2005 (3, 5, 6). Od 1. 10. 2017 byla stanovena v České republice dočasná úhrada. Od 1. 10. 2020 je schválena trvalá úhrada bevacizumabem v kombinaci s cisplatinou a paklitaxelem. V případě kontraindikace podání cisplatiny je plná úhrada bevacizumabu v kombinaci s topotekanem a paklitaxelem. Indikační skupinou jsou ženy s metastatickým, rekurentním či perzistentním karcinomem děložního hrdla, kde již není indikována léčba operační a radioterapie. Léčba bevacizuma-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lucie Mouková, Ph.D., moukova@mou.cz
Odd. gynekologické onkologie, Klinika operační onkologie, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(3): 119–122
Článek přijat redakcí: 21. 12. 2020
Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2021

bem se ukončuje při progresi či netoleranci léčiva. Pokud je nutno odstoupit od určité složky chemoterapie, je možné při dobré toleranci v bevacizumabu pokračovat (4, 5, 6). V současné době ve fázi výzkumů probíhají imunoterapeutické studie. Zkoumají se terapeutické vakcíny, využití checkpoint inhibitorů, jejich kombinace a další.

Biologická léčba

Bevacizumab je rekombinantní monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). VEGF se podílí na mitogenezi, angiogenezi a stimulaci endotelií. U karcinomů a high grade prekanceróz děložního hrdla byla prokázána nadměrná exprese onkogenních HPV podtypů, která zvyšuje hypoxií indukovaný faktor HIF-1a a expresi VEGF (6, 7, 8). Dle SUKL je doporučená dávka bevacizumabu 15 mg na kg tělesné hmotnosti. Aplikuje se intravenózně v infuzi v intervalech 3 týdny. Kontraindikací je hypersenzitivita na účinnou látku, dále pak těhotenství. K nežádoucím účinkům patří únavy, astenie, vznik průjmu, bolesti břicha. Bylo popsáno zvýšené riziko vzniku gastrointestinální perforace a píštěle, gastrointestinálně – vaginální píštěle. U pacientek s karcinomem děložního hrdla předcházela anamnesticky radioterapie. K dalším nežádoucím účinkům patří komplikace při hojení ran. Aplikace bevacizumabu by měla následovat až po 28 dnech od operační léčby. V průběhu léčby bevacizumabem je nutno pravidelně sledovat krevní tlak vzhledem k vyšší incidenci hypertenze. Léčba zvyšuje riziko vzniku proteinurie, trombembolie, městnavého srdečního selhání, krvácení v souvislosti s nádorem, či může přispět ke vzniku aneurysmat. Ke vzácným komplikacím patří např. syndrom zadní reverzibilní encefalopatie, osteonekróza čelisti a další. U žen ve fertilním věku by měla po dobu léčby a ještě 6 měsíců po ní být podávána antikoncepce. Taktéž není doporučeno po dobu léčby kojení (4, 5).

Studie GOG 240 sledovala účinnost a bezpečnost u karcinomu děložního hrdla v randomizované, otevřené multicentrické fázi III. Tewari a kol. publikoval výsledky studie, kde bylo celkem 452 karcinomů děložního hrdla. Pacientky byly zařazeny do 4 ramen – 229 pacientek dostaly režim cisplatina 50 mg/m² (1.

nebo 2. den) + paclitaxel 135 nebo 175 mg/m² (1. den) a u 223 pacientek byl aplikován režim paclitaxel 175 mg/m² (1. den) + topotekan 0,75 mg/m² (1–3 den). Tyto skupiny byly poté rozděleny na poloviny, kde část měla paralelně s chemoterapií aplikován bevacizumab v dávce 15 mg/kg (den 1) (227 žen) a polovina bez bevacizumabu pouze samotnou chemoterapii (225 žen). Léčba byla ukončována při progresi, toxicitě či kompletní remisi. Ve studii došlo k 348 úmrtím, která splnila předem specifikovaný limit pro konečnou analýzu. Skupiny léčené chemoterapií s bevacizumabem nadále vykazovaly významné zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinami léčenými samotnou chemoterapií. Celkové přežití u pacientek s přetrvávajícím, rekurentním či metastazujícím karcinomem děložního hrdla se pohybovalo ve skupině kombinace chemoterapie s bevacizumabem 16,8 měsíců versus 13,3 měsíců ve skupinách se samostatnou chemoterapií (HR 0,77 (95 % CI 0,62–0,95); p = 0,007). Konečné celkové přežití u pacientů, kteří nebyli dříve léčeni radioterapií na oblast pánve, bylo 24,15 měsíců oproti 16,8 měsíců (HR 0,64 (95 % CI 0,37–1,10); p = 0,11). Postprogresní OS se významně nelišil mezi skupinou léčenou chemoterapií s bevacizumabem (8,4 měsíců) a skupinou léčenou samotnou chemoterapií (7,1 měsíců; 0,83 (0,66–1,05); p = 0,06). Fistulace u pacientek po radioterapii v anamnéze se vyskytla u 32 žen (15 %) z 220 pacientů ve skupinách s chemoterapií spolu s bevacizumabem oproti 3 ženám (1 %) z 220 ve skupinách se samostatnou chemoterapií. Statisticky ve studii byl horší výsledek přežití bez progresu pacientek léčených režimem bez cisplatiny (5,7 vs. 7,6 měsíců). Celkové přežití žen s pokročilým karcinomem děložního hrdla bylo vlivem biologické léčby cca o 4 měsíce více (6, 7, 8, 9, 10).

Další světové studie se zabývaly **inhibitory tyrozinkinázy**. Sunitinib inhibuje VEGFR, PDGFR, c-KIT, FLT-3. Pazopanib inhibuje VEGFR, PDGFR, c-KIT. Oba tyto inhibitory jednoznačně neprokázaly významný přínos v počtu odpovědí, PFS nebo OS u pokročilého karcinomu děložního čípku. Brivanib inhibující VEGFR a FGFR je stále ve fázi výzkumu (11).

Imunoterapie

Do popředí zájmu se stále více dostává imunologická léčba. Ve fázích multicentrických

studií probíhají výzkumy zaměřené na samotné **terapeutické vakcíny** proti karcinomu děložního hrdla, či na kombinace terapeutických vakcín s checkpoint inhibitory. Vakcíny se aplikují injekční formou. V experimentálních systémech zaměřených na proteiny HPV-16 E6 a/ nebo E7 byly popsány různé formy vakcín proti HPV, jako je vektorová, peptidová, proteinová, deoxyribonukleová kyselina (DNA), chimérové/ in vivo adjuvantní pulsní virové vakcíny proti částicím (virus like particles, VLP) a vakcíny na bázi buněk. Dendritické buňky jsou nejúčinnější antigen prezentující buňky při navození aktivace a proliferace naivních T buněk. CD8 cytotoxické T lymfocyty jsou hlavními efektorovými buňkami v nádorové imunoterapii. DNA vakcíny umožní hostitelským imunitním buňkám rozpoznat xenoantigeny a hrát ústřední roli v protinádorové odpovědi (12, 13). Jako živé bakteriální vektory byly ve výzkumných projektech použity *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Salmonella enterica* a BCG. *Listeria monocytogenes* má schopnost replikovat se v cytosolu antigen prezentujících buněk a infikuje monocyty a makrofágy, což umožňuje zpracovat a prezentovat bakteriální peptidové antigeny oběma hlavními histokompatibilními cestami komplexní I. a II. třídy. Tím dochází ke vzniku silné imunitní odpovědi zprostředkované CD8 a CD4 T buňkami (11).

Cytokiny vykazují schopnost stimulovat imunitní systém. Předpokládá se, že IFN-β nebo IFN-γ, interleukin IL-2 a IL-12 přispívají k proliferaci specifických populací leukocytů zapojených do protinádorové imunity. Cytokiny IFN-α, IFN-β, nebo IFN-γ, tumor nekrotizující faktor TNF-α, IL-6 a IL-12 regulují některé povrchové molekuly, jako je molekula mezibuněčné adheze 1 (ICAM-1), CD40, B7-1 a B7-2 a třídy I a II MHC (major histocompatibility complex). Bylo prokázáno, že interferony typu I přímo indukují apoptózu nádorových buněk a posilují protinádorové imunitní odpovědi prostřednictvím stimulace dendritických buněk (12, 13, 14).

V klinických studiích byl prokázán efekt **monoterapeutické vakcinace** spíše proti těžkým prekancerózám děložního hrdla, než proti samotnému karcinomu (15).

Basu a kol. publikoval studii u pokročilého karcinomu děložního čípku užitím **vakcín**

ADXS11-001 a ISA101. ADXS11-001 je atenuovaná vakcína obsahující *Listeria monocytogenes* – listeriolysin O (LLO). Skládá se ze zkráceného, nehemolytického fragmentu LLO spojeného s lidským HPV-16 E7 (tLLO-HPV-16 E7) (16). Studie fáze II hodnotila bezpečnost a účinnost ADXS11-001, podávaného s cisplatinou nebo bez ní, u pacientek s rekurentním či refrakterním karcinomem děložního čípku po předchozí chemoterapii a/nebo radioterapii. Celkové přežití 12 měsíců bylo cca u 35 % karcinomů (38 ze 109 pacientek) (16). Na základě těchto výsledků je plánována fáze III studie u pokročilého karcinomu děložního čípku. ISA101 je zaměřena na E6 a E7 a skládá se z devíti překrývajících se dlouhých E6 peptidů a čtyř E7 peptidů, které jsou předkládány dendritickým buňkám a indukují odpovědi CD4 a CD8 T-buněk podle HLA tříd I a II (17).

Checkpoint inhibitory hrají důležitou roli v imunitní reakci. U karcinomu jsou cytokiny, jako je IFN- γ vylučovány nádorovými antigen-specifickými T buňkami, které rozpoznávají nádorové buňky a vedou nádorové buňky a okolní makrofágy k expresi PD-L1 (programmed death ligand-1), čímž potlačují CD8 T buňky a eliminaci nádoru (18, 19). Předpokládá se, že léčiva blokující tuto cestu PD-1/PD-L1 by byla přínosná (19). K blokátorům inhibiční molekuly cytotoxického T lymfocytárního antigenu 4 řadíme ipilimumab či tremelimumab. Mezi blokátory receptoru programované buněčné smrti PD1 patří nivolumab a pembrolizumab. Blokaci ligandu PDL1 způsobuje avelumab, durvalumab a atezolizumab (20). PD-L1 je exprimován na povrchu nádorových buněk děložního čípku, antigen prezentujících buněk a lymfocytů infiltrujících nádor. Dle Menga a kol. byla exprese PD-1 v nádorovém stromatu karcinomu děložního čípku pozorována u 60,82 % (59/97) pacientek (21). Feng a kol. uvádí expresi PD-1 u 46,97 % karcinomů (31/66) (22). Mezache a kol. detekovali v histologické analýze expresi PD-L1 u 80 % spinocelulárních karcinomů děložního hrdla (23).

Na PD-1/PD-1 inhibitory byla zaměřena studie **KEYNOTE-028** (studie fáze Ib) a **KEYNOTE-158** (studie fáze II), které zkoumaly pembrolizumab u recidivujících a inoperabilních cervikálních karcinomů. Ve studii **KEYNOTE-028** byl pembrolizumab podáván v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny po dobu 24

měsíců, či do potvrzení progresu, nesnesitelné toxicity, úmrtí nebo odvolání souhlasu pacientkou. Klíčová kritéria způsobilosti zahrnovala pokročilý karcinom dlaždicových buněk děložního čípku, selhání předchozí systémové léčby, ECOG PS 0–1 a exprese PD-L1 v > 1 % nádorových nebo stromálních buněk. Ve studii bylo celkem 24 žen s mediánem věku 42 let. Anamnesticky bylo v souboru 22 pacientek, které podstoupily předchozí radioterapii a 15 pacientek absolvovalo dvě nebo více linií chemoterapie, včetně bevacizumabu. Ve studii 4 pacientky (17 %) dosáhly částečné odpovědi a 3 pacientky (13 %) měly neměnný stav nemoci. Medián trvání odpovědi u 4 pacientek, které dosáhly částečné odpovědi, byl 5,4 měsíců. Nežádoucí účinky související s léčbou se vyskytly u 18 pacientek (75 %) – vyrážka (21 %), horečnatý stav (17 %). U 5 pacientek byly nežádoucí účinky 3. stupně související s léčbou (kolitida, Guillain-Barré syndrom). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s léčbou 4. stupně nebo úmrtí (24).

Ve studii **KEYNOTE-158** byl pembrolizumab podáván v dávce 200 mg/kg každé 3 týdny. Odpověď byla u 12,2 % případů. Účinky léku byly závislé na expresi PD-L1 (25).

Následně byla provedena studie fáze I–II **CheckMate 358** s použitím nivolumabu. V této studii byl nivolumab v dávce 240 mg/kg podáván každé 2 týdny u HPV pozitivních nádorů. Celková odpověď byla u 26,3 % případů (26).

Z dalších checkpoint inhibitorů byl zkoumán účinek ipilimumabu po chemoradioterapii u pacientek s onemocněním stadia IB2–IIB nebo stadia IIIB–IVA s postiženými lymfatickými uzlinami. V této studii pacientky dostávaly standardní chemoradioterapii s intravenózní aplikací ipilimumabu jednou za 3 týdny po dobu 12 týdnů. Maximální tolerovaná dávka ipilimumabu byla 10 mg/kg. Při mediánu sledování 12 měsíců nebyly hlášeny žádné závažné pozdní toxicity a jednoletá DFS činila 74 %. U sekvenčního ipilimumabu nebyl zjištěn žádný rozdíl v hladinách CD4 a CD8 T-buněk ani v expresi CTLA-4. Samotná chemoradioterapie zvýšila expresi ICOS a PD-1 (27, 28).

Imunitně podmíněné nežádoucí účinky checkpoint inhibitorů mají charakter autoimunitních nemocí. Nejvíce je popisováno poškození střev, plic, kůže, muskuloskeletálního systému, endokrinních orgánů a jater.

Jeich četnost se pohybuje mezi 5–40 %. Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků je nejvíce během prvních 12 týdnů léčby. Dle literatury byly popsány i po 6 měsících od ukončení léčby. Na základě těchto zkušeností byla vypracována doporučení, jak imunitně nežádoucí účinek hodnotit a jak postupovat dle stupně toxicity, které pak rozhodují o případném přerušení či ukončení léčby. K nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkům patří imunitně podmíněná kolitida s vodnatými průjmy. Bývá doprovázena dyspepsií, gastrointestinálními obtížemi dolního typu s možným krvácením. Imunitně podmíněná plicní toxicita se vyskytuje u 2–5 % pacientů a může vést až k ohrožení života. Průběh bývá ovlivněn současně probíhajícími dalšími plicními nemocemi. K hlavním příznakům patří suchý kašel, dušnost a hypoxie. Imunitně podmíněná kožní toxicita se projevuje až u 45 % pacientů. K charakteristickým projevům patří makulopapulózní exantém či svědění kůže, vitiligo, postižení slizniční mukózy, vznik puchýřů, psoriázy, kazuisticky i rozvoj Sweetova syndromu, bulózního pemfigu, pyoderma gangrenosum. Vznik epidermální toxické nekrolýzy je indikací k ukončení léčby. K pozdním nežádoucím účinkům checkpoint inhibitorů patří imunitně podmíněné endokrinní dysfunkce, zahrnující hypofyzitidu, dysfunkci štítné žlázy, primární adrenální insuficienci, hypogonadismus a diabetes 1. typu. Imunitně podmíněná hepatotoxicita mívá zejména abnormality v jaterních testech. V klinickém obraze dominuje zvýšená únava, nauzea, rozvoj ikteru, svědění kůže a edém. Imunitně podmíněná myokarditida se vyskytuje vzácně. K hlavním projevům patří zvýšená únava, dušnost a bolesti na hrudi. K velmi vzácným nežádoucím účinkům checkpoint inhibitorů řadíme imunitně podmíněnou neurotoxicitu. Může docházet k závažným stavům např. k syndromu Guillain-Barré, myastenii gravis a encefalitid. V rámci imunitně podmíněných muskuloskeletálních nežádoucích účinků bývají revmatické projevy různého stupně – od nespecifických muskuloskeletálních obtíží, lumbagií a atralgií až k projevům revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, vaskulitidy a myositidy (20, 29, 30, 31).

Geneticky modifikovanými metodami jsou v rámci výzkumů na povrchu T buněk

uměle exprimovaný antigen-specifické receptory (32).

Ve fázi mezinárodních výzkumů je pozornost soustředována i na **onkolytickou viroterapii**, která využívá přirozené cytotoxické účinky viru a imunostimulační potenciál (28,

33). Z virů je zkoušen herpes virus, adenovirus a virus spalniček (28).

Závěr

U pokročilých progredujících a metastatických stadií nemoci karcinomu děložního hrdla

byla dosavadní onkologická léčba limitující stran délkou a kvalitou života. Zařazením biologické léčby bevacizumabem se podařilo prodloužit život cca o 4 měsíce. Kombinované možnosti imunoterapie ve fázi výzkumů nám slibují lepší zítřky.

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

- Cibula D, Petruželka L, et al. Nádory děložního hrdla: Onkogynekologie, Praha: Grada, 1. vydání 2009: 393–456.
- Šlampa P, et al. Radiační onkologie v praxi. Brno: MOÚ, 2007: 118–126.
- www.ema.europa.eu/en/documents/overview/avastin-e-par-summary-public_cs.pdf.
- http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0028397&tab=prices.
- Správní řízení SUKLS71238/2020, rozhodnutí ze dne: 27. 7. 2020, Souhrn údajů o přípravku Avastin ze dne 25. 2. 2020.
- Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390(10103): 1654–1663.
- Zikán M. Využití bevacizumabu (Avastin) v léčbě recidivujícího karcinomu děložního hrdla. *Onkologie* 2017; 11(5): 264–268.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306–94.
- Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.
- Siráč I, Hodek M, Zoul Z. Systémová terapie v léčbě karcinomu děložního hrdla. *Onkologie* 2017; 11(2): 78–78.
- Vora C, Gupta S. Targeted therapy in cervical cancer, *ESMO Open* 2019; 3: e000462.
- Kagabu M, Nagasawa T, Fukagawa D, et al. Immunotherapy for Uterine Cervical Cancer. *Healthcare* 2019; 7(3): 108.
- Cheng-Tao L, Caho-Nin W, Chyong-Huey L. Immunotherapy for advanced or relapsed cervical cancer. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 2013; 2(1): 3–7.
- Li Y, Liu S, Margolin K, Hwu P. Summary of the primer on tumor immunology and the biological therapy of cancer. *J Transl Med* 2009; 7: 11.
- Liu C, Lu J, Tian H, et al. Increased expression of PDL1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity. *Mol. Med. Rep.* 2017; 15: 1063–1070.
- Basu P, Mehta A, Jain M, et al. A Randomized Phase 2 Study of ADXS11–001 Listeria monocytogenes-Listeriolysin O Immunotherapy with or without Cisplatin in Treatment of Advanced Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018; 28: 764–772.
- Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients with Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 67–73.
- Jonathan A, Trujillo RF, Sweis RB, et al. T Cell-Inflamed versus Non-T Cell-Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6(9): 990–1000.
- Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; Barretos Cancer Hospital; Baylor College of Medicine; Beckman Research Institute of City of Hope; Buck Institute for Research on Aging; Canada's Michael Smith Genome Sciences Centre; Harvard Medical School; Helen, F. Graham Cancer Center & Research Institute at Christiana Care Health Services; et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017; 543: 378–384.
- Suchý D. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky inhibitorů kontrolních bodů, *Klin Farmakol Farm* 2019; 33(3): 20–24.
- Meng Y, Liang H, Hu J, Liu S et al. PD-L1 Expression Correlates with Tumor Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Cervical Cancer. *J. Cancer* 2018; 9: 2938–2945.
- Feng Y C, Ji W L, Yue N, et al. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag. Res.* 2018; 10: 105–113.
- Mezache L, Paniccia B, Nyinawabera A, et al. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod. Pathol.* 2015; 28: 1594–1602.
- Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, Ott A, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 4035–4041.
- Schellens J H M, Marabelle A, Zeigenfuss S, et al. Pembrolizumab for previously treated advanced cervical squamous cell cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(15).
- Hollebecque A, Meyer T, Moore KN, et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(15).
- Mayadev J, Brady WE, Lin YG, et al. A phase I study of sequential ipilimumab in the definitive treatment of node positive cervical cancer: GOG 9929. *J Clin Oncol* 2017; 35(15): 5526.
- Van Vloten JP, Workenhe ST, Wootton SK, et al. Critical Interactions between Immunogenic Cancer Cell Death, Oncolytic Viruses, and the Immune System Define the Rational Design of Combination Immunotherapies. *J. Immunol.* 2018; 200: 450–458.
- Lakomý R, Poprach A. Nežádoucí účinky moderní imunoterapie a jejich řešení v klinické praxi. *Klin Onkol* 2015; 28(4): 45103–45114.
- Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicity in 2018. *JAMA* 2018; 320(16): 1702–1703.
- Noha AW, Alshawwa A, Suarez-Almazor ME. Adverse Events in Cancer Immunotherapy. In: Naing, J. Hajjar (eds.). *Immunotherapy, Advances in Experimental Medicine and Biology*, 995.
- June CH, Sadelain M, Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 64–73.
- Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 2016; 107: 1373–1379.