

W ostatnich kilku latach jednym z najważniejszych osiągnięć onkologicznych było wprowadzenie do codziennej praktyki metod, które działają na układ odpornościowy pacjenta, modyfikując go do intensywnej reakcji przeciw-nowotworowej. Postęp w zakresie zrozumienia złożonych mechanizmów immunologicznego nadzoru w organizmie ludzkim, jaki dokonał się w ostatnim czasie, pozwolił opracować genialne leki. Wspomniane leki pozwoliły uzyskać bardzo istotną poprawę wyników leczenia chorych na wiele nowotworów w „nieuleczalnym” stadium, z często bardzo licznymi przerzutami. Ważne jest również to, że znalazły zastosowanie w sytuacjach ograniczonych możliwościami dotychczasowego leczenia, po nieskutecznych chemioterapiach, zabiegach operacyjnych czy radioterapii.

Immunoterapia stale się rozwija i każdy rok przynosi nowe zastosowania w kolejnych nowotworach. Bardzo cenna – z punktu widzenia chorych – jest długotrwałość korzyści leczenia, jakie mogą być następstwem immunoterapii. Odpowiedź na leczenie trwa zwykle przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach wiele lat. Istnieją pacjenci u których możemy nawet zaryzykować stwierdzenie, że zostali wyleczeni z nieuleczalnej, rozsianej choroby. Dodatkowo ważne jest także to, że wskaźniki jakości życia chorych, którzy uzyskują odpowiedź na immunoterapię, są zwykle lepsze niż u osób poddawanych tradycyjnej chemioterapii.

W 2018 roku na corocznym światowym kongresie onkologicznym American Society of Clinical Oncology ogłoszono wyniki badania II fazy KEYNOTE-158, które potwierdziło aktywność leku immunologicznego pembrolizumab w monoterapii u pacjentów z uprzednio leczonym zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Wyniki te doprowadziły do rejestracji przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków pembrolizumabu w monoterapii, w leczeniu pacjentów z nawracającym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, który progresował w trakcie lub po chemioterapii oraz wykazywał obecność liganda PD-L1 (CPS  $\geq$  1). W badaniu KEYNOTE-158 wzięło udział łącznie 98 pacjentów z zaawansowanym rakiem szyjki macicy z wcześniej leczoną chorobą. Pembrolizumab podawano w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 2 lata chyba, że wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność, lub na wniosek lekarza czy pacjenta.

Mediana wieku pacjentek wynosiła 46,0 lat (zakres od 24 do 75 lat), a około dwie trzecie z nich było w stanie ogólnym dobrym. Większość pacjentów (83,7%) miała raki PD-L1-pozytywne.

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 10,2 miesiąca, ogólny odsetek odpowiedzi dla wszystkich uczestników badania wynosił 12,2% (12 z 98 pacjentów), co obejmowało 3 pacjentów, którzy uzyskali pełne odpowiedzi i 9, którzy uzyskali odpowiedzi częściowe. Wszystkie 12 odpowiedzi dotyczyło pacjentów z chorobą PD-L1-dodatnią, a biorąc pod uwagę tylko pacjentów z guzami PD-L1-dodatnimi, ogólny odsetek odpowiedzi wzrósł do 14,6%.

Po 9 lub więcej miesiącach obserwacji, 9 z 12 pacjentów, którzy odpowiedzieli na utrzymane odpowiedzi, i średni czas trwania odpowiedzi nie został jeszcze osiągnięty. Pacjenci z guzami PD-L1-dodatnimi mieli dłuższą medianę całkowitego przeżycia niż pacjenci z guzami PD-L1-ujemnymi (11 miesięcy vs 9,4 miesiąca).

### zrób cytologię

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem była podobna do innych badań, w których 65,3% pacjentów miało zdarzenie o dowolnej klasie i 12,2% miało zdarzenie stopnia 3 lub wyższego. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w dowolnej grupie obejmowały niedoczynność tarczycy (10,2%), zmniejszenie apetytu (9,2%), zmęczenie (9,2%) i biegunkę (8,2%). Łącznie 4 pacjentów (4,1%) przerwało leczenie w wyniku działań niepożądanych. Około 25% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym, a 5 z tych pacjentów (5,1%) miało działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (2 pacjentów miało zapalenie wątroby, 2 miało ciężkie reakcje skórne, a 1 miało niewydolność nadnerczy).

Jan Sunde, MD, profesor nadzwyczajny i dyrektor oddziału onkologii ginekologicznej w Baylor College of Medicine, komentując wyniki badania KEYNOTE-158 powiedział, że rak szyjki macicy jest nowotworem o fatalnym rokowaniu w momencie rozsiewu i szansa na wielomiesięczne przeżycia u prawie 15% pacjentek po użyciu pembrolizumabu jest sukcesem i nadzieją na poprawę rokowania.

Trwające obecnie badania oceniają pembrolizumab u pacjentów z zaawansowanym rakiem szyjki macicy w połączeniu z innymi terapiami, w tym z jednoczesną chemioradioterapią i sekwencyjną chemioradioterapią (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT02635360) oraz chemioterapią i bewacyzumabem (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03367871). Trzeba cierpliwie czekać na dalsze wyniki badań, a immunoterapia jest niewątpliwie nadzieją dla chorych.

**Rzeczywistość zaskakuje. Nie daj się zaskoczyć – zrób cytologię!**

Przygotowała:  
**Magdalena Wojtkiewicz**  
*specjalista onkologii klinicznej i radioterapii*