

Systémová terapie v léčbě karcinomu děložního hrdla

Igor Sirák, Miroslav Hodek, Zdeněk Zoul

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Komplexní léčba karcinomu hrdla dělohy nutně vyžaduje mezioborovou spolupráci. Časná stadia nemoci jsou řešena radikálně adekvátním chirurgickým výkonem. Lokálně či regionálně pokročilé onemocnění léčíme definitivní chemoradioterapií s kura-tivním záměrem. Cílený chirurgický výkon či radioterapii lze efektivně využít také v paliativní léčbě rekurentního, perzistujícího či metastatického onemocnění. Systémová léčba pak může najít své uplatnění napříč stadii této nemoci, ať už s předoperač-ním, konkomitantním či paliativním záměrem. Cílem tohoto článku je poskytnout přehled využití systémové léčby v terapii karcinomu hrdla dělohy.

Klíčová slova: karcinom hrdla dělohy, systémová terapie, chemoterapie, cisplatina, bevacizumab.

Systemic therapy in the treatment of uterine cervix carcinoma

Comprehensive treatment of cervical carcinoma patients necessarily requires interdisciplinary cooperation. Early stage disease is radically solved by adequate surgical intervention. Locally or regionally advanced disease is treated by definitive chemoradiation with curative intent. Surgery and radiotherapy may be utilized effectively in the palliative treatment of recurrent, persistent, or metastatic disease. Systemic treatment has its use across most stages of this malignancy, whether in the neoadjuvant, concomitant, or palliative setting. The aim of this article is to provide the review of systemic therapy utilization in the treatment of uterine cervix carcinoma.

Key words: uterine cervix carcinoma, systemic treatment, chemotherapy, cisplatin, bevacizumab.

Systémová terapie nachází své uplatnění v léčbě většiny stadií karcinomu hrdla dělohy, ať už v předoperačním, konkomitantním či paliativním podání. Její použití je opodstatněno třicetiletými zkušenostmi oboru a zejména pak výsledky randomizovaných studií. Tento článek si klade za cíl poskytnout krátký přehled využití chemoterapie a cílené léčby v boji s karcinomem děložního hrdla.

Neoadjuvantní chemoterapie

Zatímco časná stadia FIGO IA1–IB1 jsou konsenzuálně léčena primárním radikálním chirurgickým přístupem, u stadií IB2–IIA2 stále nepanuje jednoznačný konsenzus. Většina onkologických center v USA a západní Evropě, disponujících kvalitní radioterapií, preferuje v léčbě těchto nádorů definitivní chemoradioterapii.

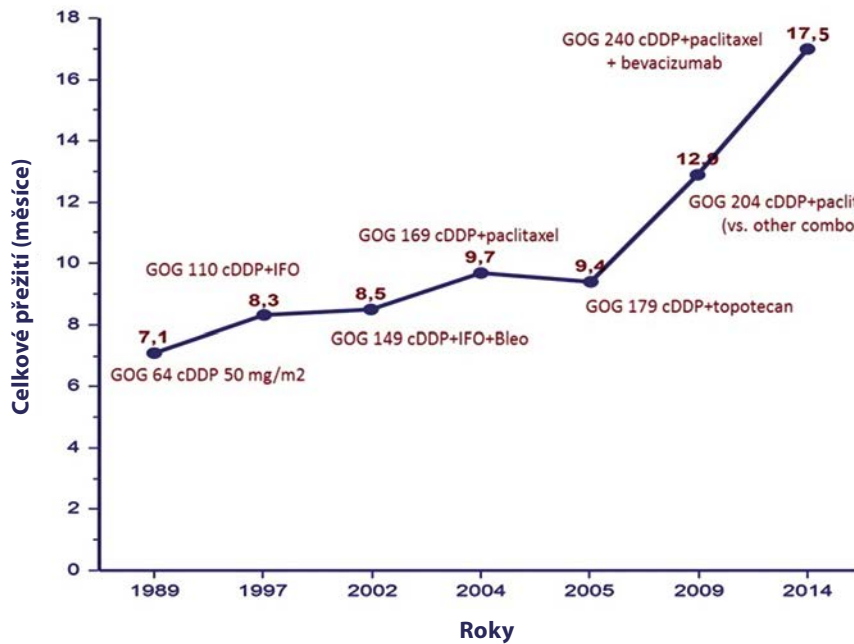
Na pracovištích s hůře dostupnou radioterapií jsou tato stadia stále léčena radikální hysterektomií, případně neoadjuvantní chemoterapií následovanou radikální hysterektomií. Cílem neoadjuvantní chemoterapie u časných bulky onemocnění je jednak předoperační redukce objemu nádorového postižení, ale zejména pak snížení rizika přítomnosti rizikových faktorů předurčujících pacientky k pooperační radioterapii (velikost nádoru, hloubka invaze, přítomnost lymfangioinvaze) či pooperační chemoradioterapii (pozitivní resekční okraj, pozitivní parametria či pozitivní lymfatické uzliny) (1). Pacientky, které musí podstoupit adjuvantní radioterapii po předchozí neoadjuvantní chemoterapii a radikální hysterektomii, jsou zatíženy nadměrným rizikem poléčebné morbidity, plynoucí z nadměrného užívání multimodální léčby.

Oproti primární radikální hysterektomii však předoperační chemoterapie nepřináší zlepšení přežití pacientek s časným karcinomem hrdla dělohy (1–4). Frekvenci léčebných odpovědí lze zvýšit dávkově denzními kombinovanými režimy předoperační chemoterapie (5). Neoadjuvantní chemoterapie však stále není na úrovni evidence-based mezinárodních doporučení vhodná pro léčbu pacientek mimo klinické studie, zejména pak postrádáme její přímé srovnání s definitivní chemoradioterapií.

Konkomitantní chemoterapie

Hned několik randomizovaných studií a dvě metaanalýzy prokázaly, že konkomitantní chemoterapie podávaná během definitivní radioterapie lokálně či regionálně pokročilého karcinomu hrdla dělohy výrazně zlepšuje celkové přežití,

Obr. 1. Historický vývoj systémové léčby a přežívání pacientek s metastazujícím, recidivujícím či perzistujícím karcinomem hrdla dělohy



i přežití bez známek nemoci ve srovnání s radioterapií samotnou (6, 7). Konkomitantní podání cytotoxické léčby zvyšuje citlivost onemocnění k radioterapii a současně zlepšuje distanční kontrolu mikroskopického šíření nemoci. V této indikaci byly napříč studii hodnoceny různé režimy chemoterapie, např. hydroxyurea vs. cisplatina/5-fluorouracil (studie GOG 85); cisplatina vs. cisplatina/5-FU/hydroxyurea vs. hydroxyurea (GOG 120); cisplatina/5FU (RTOG 90–01); cisplatina (GOG 123, NCIC); cisplatina vs. 5-FU (GOG 165). Jako vítězný režim s největší podporou dat z randomizovaných studií vzešla cisplatina v dávce 40 mg/m² aplikována 1x týdně během radioterapie, v celkovém počtu 5–6 cyklů. Dodržení dávkové denzity konkomitantní chemoterapie či její eskalace pak může mít vliv na léčebné výsledky (8–11).

Přidání cisplatinu ve stejném dávkování přineslo zlepšení přežití také u pacientek podstupujících pooperační radioterapii pro přítomnost faktorů vysokého rizika rekurence (pozitivní resekční okraje, pozitivní parametria, nebo pozitivní uzliny). U těchto pacientek tak díky výsledkům studie SWOG 8797 doporučujeme adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii (12). Podání samotné adjuvantní chemoterapie bez adjuvantní radioterapie není u karcinomu hrdla dělohy podpořeno prospektivními daty.

Paliativní chemoterapie

Systémová chemoterapie má své dominantní uplatnění zejména v paliativní léčbě rekurentní-

ho, perzistujícího či metastazujícího karcinomu hrdla dělohy, kdy nelze pomýšlet na vyléčení záchranným chirurgickým zákrokem či radioterapií. Základním předpokladem paliativní systémové léčby, tohoto nyní již nevléčitelného onemocnění, je snaha o zmírnění potíží způsobených nádorovým růstem, které nelze paliativně řešit radioterapií či chirurgicky. Od účinné paliativní systémové léčby také očekáváme oddálení progresse nádorového onemocnění a negativních příznaků s progresí spojených, případně prodloužení života pacientek, pokud možno při zachování jeho kvality.

Cisplatina

V monoterapii dlaždicobuněčného karcinomu hrdla dělohy bylo testováno celkem 58 cytotoxických látek. Pouze 21 z nich dosáhlo frekvence odpovědí (Response Rate, RR) > 15%. Nejlepších odpovědí bylo dosaženo cisplatinou (23 %), karboplatinou (15 %), ifosfamidem (22%), 5-fluorouracilem (20 %), doxorubicinem (17 %), paclitaxelem (17 %), topotecanem (19 %), a methotrexátem (18 %) (13). Cisplatina pak byla studii GOG 43 (14) a GOG 64 (15) 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/m² nitrožilně při rychlosti podání 1 mg za minutu každé 3 týdny; a že zvýšení dávky na 100 mg/m² sice vede k malému a statisticky významnému zlepšení léčebné odpovědi, ale bez odpovídajícího zlep-

šení celkového přežití (Overall Survival, OS), či přežití bez známek progresse (Progression-free Survival, PFS). Dalším důležitým zjištěním bylo, že prolongovaná infuze cisplatinu na 24 hodin nemá ve srovnání s rychlou infuzí žádný pozitivní vliv na léčebné výsledky, přesto že přináší méně nevolností a zvracení. Studie GOG 43 a GOG 64 tak stanovily cisplatinu v dávce 50 mg/m² při rychlosti podání 1 mg/min á 3 týdny novým standardem léčby metastazujícího a recidivujícího karcinomu hrdla dělohy na více než 10 následujících let.

Kombinované režimy chemoterapie

Po uvedení cisplatinu jako léčebného standardu bylo publikováno několik menších a nerandomizovaných klinických studií, kombinujících různá cytostatika v léčbě cervikálního karcinomu. Zejména režimy obsahující cisplatinu jeví se 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 po přidání ifosfamidu k cisplatině, ve srovnání s monoterapií cisplatinou. Přidání ifosfamidu k cisplatině však nevedlo k signifikantnímu prodloužení OS (16). Navzdory úspěchu kombinovaného režimu cisplatinu s ifosfamidem, nepřinesla ve studii GOG 149 další intenzifikace režimu přidáním bleomycinu žádný očekávaný léčebný výsledek (17). 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 cisplatinu s paclitaxelem, gemcitabinem, vinorelbinem či topotecanem ve srovnání s monoterapií cisplatinou. Obdobně jako u ifosfamidu však nebylo dosaženo odpovídajícího zlepšení celkového přežití (18–20). V přímém srovnání pak byly tyto kombinované režimy v parametru celkového přežití zcela srovnatelné (20), nicméně režim cisplatina/paclitaxel dosáhl dosud nejdelšího mediánu celkového přežití (12,9 měsíců) a při jednoduchosti podání a poněkud příznivějšímu profilu nežádoucích účinků se stal režimem první volby pro léčbu metastazujícího, recidivujícího či perzistujícího dlaždicobuněčného karcinomu hrdla dělohy.

Navzdory absenci signifikantního zlepšení celkového přežití v jednotlivých studiích, došlo během 20 let k pozvolnému prodloužení mediánu přežití pacientek ze 7,1 měsíců na 12,9 měsíců.

Značnou měrou k tomu přispěl omezený počet pacientek v jednotlivých ramenech k nalezení statisticky signifikantních rozdílů v celkovém přežití. Odpověď na léčbu v těchto studiích byla také výrazně ovlivněna rozsahem vstupního onemocnění, místem recidivy u rekurentního onemocnění a jeho předchozí léčbou. Onemocnění progredující v místě po předchozí radioterapii byla více rezistentní k jakékoliv cytostatické léčbě. Negativním prediktivním faktorem účinnosti léčby byla také předchozí aplikace cisplatin v rámci chemoradioterapie lokálně a regionálně pokročilých onemocnění, a také krátká doba od ukončení primární terapie do zahájení systémové léčby pro relabující onemocnění.

Karboplatina

Data pro nahrazení cisplatin karboplatinou jsou velmi omezená. Opírají se prakticky jen o dvě studie, z nichž jedna byla značně limitována počtem pacientek (21) a druhá (pozn. prezentovaná pouze formou abstraktu na ASCO 2012) produkovala podezřele optimistické výsledky v obou ramenech, kterých nebylo dosud dosaženo žádnou předchozí studií (22). Režim karboplatina/paclitaxel 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 cisplatin-free interval, a naopak.

Dosavadním standardem systémové léčby metastazujícího, recidivujícího či perzistujícího karcinomu hrdla dělohy u pacientek v dobrém výkonnostním stavu je dvojkombinace chemoterapie založené na platinovém derivátu, bez jednoznačné superiority jednoho konkrétního režimu. Léčba tak může být z části šitá na míru s ohledem na nežádoucí účinky jednotlivých režimů či na preferencích pacientek ohledně způsobu podání. Důležité je však 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 v dávce 50 mg/m² každé 3 týdny 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 progresy, případně pak máme možnost obměnit i platinový derivát. Důležité je také vědět, že žádná randomizovaná studie pro léčbu druhé linie po selhání režimů založených na platinovém derivátu neexistuje, a jistě ani v brzké době nebude. Léčba těchto pacientek je obvykle pouze symptomatická, nebo se zakládá empiricky na monoterapii cytotoxickou látkou z výše uvedených režimů.

Cílená terapie

První a prozatím také jedinou cílenou molekulou schválenou k léčbě recidivujícího či metastazujícího karcinomu hrdla dělohy je bevacizumab. 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 (23).

Studie GOG 240 je pro pokrok v léčbě karcinomu děložního hrdla přínosná hned v několika směrech. V úvodu je nutno poznamenat, že studie byla sponzorována NCI (National Cancer Institute) a probíhala na území Spojených států amerických a Španělska, celkem ve 164 centrech. V období 33 měsíců se podařilo do studie zařadit požadovaných 452 pacientek, což znamená průměrnou rychlost zařazování 1,00 pacientky na každé centrum za jeden rok. Tento údaj jen potvrzuje časovou a finanční náročnost provádění studií v této indikaci. Autoři designu studie GOG 240 si tohoto byli velmi dobře vědomi a elegantně zvolili moderní „2x2 factorial design“, při kterém lze jednou studií spolehlivě odpovědět na dvě důležité otázky najednou, aniž by bylo nutné zvýšit počet zařazených pacientek.

Otázky na které odpovídala studie GOG 240 byly: 1) zda přidání bevacizumabu k chemoterapii vede k prodloužení celkového přežití; 2) zda kombinovaný režim chemoterapie bez platiny vede k prodloužení celkového přežití. Pacientky

s metastazujícím, a neresekabilním recidivujícím či perzistujícím karcinomem děložního hrdla, ve výkonnostním stavu 0–1 dle WHO a bez předchozí chemoterapie pro rekurenci či diseminaci byly tedy rovnoměrně randomizovány do čtyř léčebných ramen. Díky této randomizaci dostala polovina pacientek (229) režim cisplatin 50 mg/m² (den 1) + paclitaxel 135 nebo 175 mg/m² (den 1) a polovina (223) režim paclitaxel 175 mg/m² (den 1) + topotekan 0,75 mg/m² (den 1–3), stejně tak dostala polovina pacientek k chemoterapii bevacizumab v dávce 15 mg/kg (den 1) (227) a polovina samotnou chemoterapii (225). Pacientky byly léčeny do progresy, toxicity či kompletní remise.

Přidání bevacizumabu k chemoterapii vedlo ve studii GOG 240 ke zvýšení frekvence léčebných odpovědí (48 % vs. 36 %, p = 0,008) a k prodloužení přežití bez progresy (8,2 vs. 5,9 měsíců, p = 0,002) a především také k prodloužení celkového přežití (17,0 vs. 13,3 měsíců, p = 0,004). Oproti tomu kombinovaný režim bez cisplatin ke zlepšení celkového přežití nevedl, naopak se jevil spíše inferiorně (medián OS 12,5 vs. 15,0 měsíců), byť tento rozdíl nebyl statisticky signifikantní (p = 0,88). Statisticky signifikantně horší však bylo přežití bez progresy pacientek léčených režimem bez cisplatin (5,7 vs. 7,6 měsíců, p = 0,008). V tomto světle zůstává kombinace cisplatin/paclitaxel stále režimem první volby, kdežto na režim paclitaxel/topotekan lze pomýšlet jen v případě kontraindikace podání platinového derivátu.

Nejlepších výsledků bylo ve studii GOG 240 dosaženo po přidání bevacizumabu k režimu cisplatin/paclitaxel, čímž došlo k prodloužení celkového přežití ze 14,3 měsíců až na 17,5 měsíců (p = 0,035), při RR až 50 % a frekvenci kompletních remisí 15 %. Přidání bevacizumabu k režimu paclitaxel/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). Studie GOG 240 tak po několika desetiletích konečně přináší prokazatelné zlepšení přežití pacientek s recidivujícím či metastazujícím karcinomem hrdla dělohy (obrázek 1).

LITERATURA

- Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 115–124.
- Gong L, Lou JY, Wang P, et al. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the management of stage IB2-IB cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117: 23–26.

- Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 362–369.
- Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.

- Robova H, Rob L, Halaska MJ, et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 49–53.
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358(9284): 781–786.
- Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent Cisplatin-based

Chemotherapy plus Radiotherapy for Cervical Cancer - a Meta-analysis. *Clinical Oncology* 2002; 14: 203–212.

8. Sirák I, Petera J, Odrážka K, et al. Význam intenzity chemoterapie v konkomitantní chemoradioterapii lokálně pokročilého karcinomu čípku děložního. *Česká gynekologie* 2006; 4: 308–311.

9. Sirák I, Petera J, Zoul Z. The Influence of Cisplatin Dose upon Survival in Concurrent Chemoradiotherapy of Locally Advanced Cervical Carcinoma with Weekly Cisplatin. *Acta Medica* 2008; 51(2): 95–99.

10. Sirák I, Kašaová L, Vošmik M, et al. Technika IMRT v léčbě gynekologických malignit. *Čes gynek* 2010; 75(3): 177–181.

11. Mell LK, Sirák I, Wei L, et al. Bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage IB-IV cervical cancer: An international multi-center phase II clinical trial (Intertecc-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97(3): 536–545.

12. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1606–1613.

13. Thigpen T. The role of chemotherapy in the management of carcinoma of the cervix. *Cancer J* 2003; 9: 425–432.

14. 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. 833–835.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Long HJ, 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.