

UPLATNĚNÍ CHEMOTERAPIE VE STRATEGII LÉČBY POKROČILÉHO CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU

THE ROLE OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED CERVICAL CANCER

KALÁBOVÁ R.

ODDĚLENÍ GYNEKOLOGICKÉ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn: Pokročilá stadia nádorů děložního čípku představují i v současné době převažující část zjištěných případů onemocnění. Léčebné výsledky jsou v těchto případech i přes dosažené pokroky v oblasti radioterapie neuspokojivé. Snaha o jejich zlepšení vedla k začlenění chemoterapie do léčebných protokolů cervikálního karcinomu. Byla provedena řada studií ověřujících efektivitu podané chemoterapie a to ve formě adjuvantního a neoadjuvantního podání. Jejich výsledky nepřinesly zásadní změnu ve smyslu zlepšení dosažených sledovaných parametrů. Za nejefektivnější je v současné době považována konkomitantní aplikace. Současným léčebným standardem pokročilých nádorových procesů je weekly aplikace cis DDP. Paclitaxel patří mezi perspektivní látky s radiopotenciačním efektem. Efektivita jeho podání byla ověřena v klinických studiích u nádorů CNS, hlavy a krku, plic a rekta. V současné době probíhá pod záštitou NCI několik studií fáze I/II ověřujících toleranci a toxicitu aplikovaného paclitaxelu.

Klíčová slova: karcinom děložního čípku, radioterapie, chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie

Summary: Even at present progression stages of cervical carcinoma outnumber the diagnosed cases of the disease. In these cases, therapeutical results are dissatisfactory despite the progress in the field of radiotherapy. In effort to achieve an improvement, chemotherapy has been included into chemotherapeutical protocols of cervical carcinoma. A series of studies have been performed, testing the effectiveness of the chemotherapy applied in both adjuvant and neoadjuvant way. Their results have not provided an essential change as far as the improvement of the observed parameters is concerned. The concomitant application is being considered the most efficient. The present therapeutical standard for progression tumor processes is a weekly application of cis DDP. Paclitaxel ranks among the most prospective substances with a radio enhancing effect. The effectiveness of its application has been tested in clinical studies of tumors of CNS, head and neck, lungs and rectum. At present, several studies of I/II phases, testing the tolerance and toxicity of the applied paclitaxel are being performed under the auspices of NCI.

Key words: cervical carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy

1. ÚVOD

Karcinomy děložního čípku jsou šestým nejčastějším nádorovým procesem u žen. Podle údajů Národního onkologického registru bylo v ČR v roce 1997 hlášeno 1055 nových případů onemocnění. Incidence na 100.000 žen byla 19,6 a mortalita 7,8 na 100.000 žen.

Nejlépe léčitelná jsou iniciální stadia choroby. Faktem je, že pouze 35-37 % žen přichází v počátcích onemocnění, zbytek tvoří pokročilé nádorové procesy. Léčebné výsledky jsou v těchto případech stále neuspokojivé. Pětileté přežití klesá z 80-90 % u stadia Ib, na 50-60 % u stadia IIB a dále na 33,7 % u stadia IIIb. U stadia IVA se pětileté přežití udává kolem 17 % a u stadia IVb 9,4 %.^(1,2)

Příčinou selhání konvenční léčby jsou lokální recidivy onemocnění a vzdálený metastatický proces, jejichž výskyt narůstá se stadiem choroby.

Základní léčebnou metodou pokročilých nádorů děložního čípku je radioterapie. Její účinnost je však limitována řadou biologických faktorů. Mezi nejdůležitější patří vysoký počet klonogenních buněk v nádoru, primární radiorezistence nádorových buněk, reparační schopnost postradiačně poškozených buněk, akcelerace buněčné repopulace v období mezi frakcemi záření, vliv hypoxie buněk na zvýšení radiorezistence atd. Léčebné výsledky zhoršuje rovněž přítomnost nádorových buněk mimo ozařované pole.⁽³⁾

Výzkum v oblasti radioterapie vedl k zavedení řady moderních postupů, zahrnujících užití intersticiální brachyradioterapie (BRT), high dose - rate BRT, neutronového záření, užití hypoxie, hypertermie, různé formy frakcionace záření atd. Žádná z těchto metod však prozatím neznamenala zásadní zlom z hlediska dlouhodobého přežití pacientek.⁽⁴⁾

Snaha o zlepšení léčebných výsledků vedla k začlenění chemoterapie do léčebných protokolů. Na základě zkušeností získaných při léčbě pokročilých a recidivujících cervikálních nádorů byla vyčleněna skupina cytostatik s prokázaným protinádorovým efektem. Léčebná odpověď je udávána u holoxanu 29 %, mitomycinu 23 %, cisplatinu 23-25 %, paclitaxelu 17 %, metotrexátu 18 %, doxorubicinu 16 %, karboplatiny 15 %, docetaxelu 8 % atd. Nejnověji byl efekt pozorován i při podání topotecanu a gemcitabinu.^(5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)

Kombinace chemoterapie a radioterapie vychází ze znalosti jejich účinků na úrovni buněčného cyklu a z logické snahy dosáhnout tímto způsobem zlepšení efektu prováděné léčby. Většího využití metody bylo dosaženo v souvislosti se zavedením nových cytostatik a s laboratorním ověřením jejich radiopotenciačního efektu.

Při použití vhodné kombinace chemo a radioterapie dochází k jejich vzájemnému ovlivnění a k řadě interakcí, které můžeme zjednodušeně rozdělit do několika skupin:

- 1) interakce na úrovni biochemické a molekulární
- 2) zmenšení nádorové masy a tím odstranění hypoxické buněčné frakce
- 3) prevence tvorby rezistentních klonů buněk
- 4) prostorová spolupráce
- 5) ochrana okolních zdravých tkání před poškozením zářením
- 6) nezávislé ničení nádorových buněk - adice, supraadice, subadice, antagonismus⁽³⁷⁾

2. VÝVOJ METOD CHEMO - RADIOTERAPIE

Výrazný rozvoj kombinační léčby nastal v sedmdesátých letech. Na základě zkušeností se chemoterapie začlenila do

standardního léčebného postupu formou adjuvantní, neoadjuvantní a nejnověji konkomitantní aplikace.

2.1. Adjuvantní podání chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie byla po počátečním nadšení odsunuta do pozadí zájmu. Počty provedených prací zabývající se možnostmi léčby u pokročilých nálezů jsou malé, většinou s nízkým počtem pacientek. Jejich výsledky jsou proto rozporné. Jako efektivnější se neprokázala ani kombinace cytostatik. Podání dvou, eventuelně tří preparátů nepřineslo zvýšení léčebného efektu, pozorováno bylo zvýšení toxicity léčby. K nejčastěji používaným kombinacím patří cisplatina/5-fluorouracil, cisplatina/metotrexát, cisplatina/holoxan, holoxan/5-fluorouracil, holoxan/karboplatina, bleomycin/holoxan/cisplatina atd. V případech pokročilých nádorů je efekt chemoterapie podané následně po ukončení kurativní radioterapie značně omezen v důsledku postradiačních změn v oblasti primárního tumoru. Za oprávněné je její podání považováno v případech vzdáleného metastatického procesu, kdy je dosahováno dočasné stabilizace, eventuelně regrese nádorové masy a zlepšení kvality života. (12,13,14,15, 16)

Podání chemoterapie u primárně operabilních pokročilých nálezů bylo hodnoceno větším počtem prací, většina z nich však byla opět prováděna na malých počtech pacientek s problematickým srovnáním dosažených výsledků. K adjuvantní léčbě byly indikovány pacientky po radikální hysterektomii a pánevní lymfadenektomii stadia Ib - IIa (bulky disease) za přítomnosti rizikových faktorů (histopatologicky prokázané postižení lymfatických uzlin, stromální invaze postihující 65 % cervikální tkáň, pozitivita resekční linie, lymfatická a cévní invaze, nádor větší než 4 cm). Oprávněnost adjuvantní léčby je v těchto případech podložena literárními údaji. Uváděné pětileté přežití je v případech postižení lymfatických uzlin 40-55 %, při prokázané cévní a lymfatické invazi 30-70 % a při postižení parametrií 50 %. (17)

Morrow a kol. v roce 1980 neprokázali zásadní význam adjuvantně provedené chemoterapie u sledované rizikové skupiny pacientek. Ve shodě s předchozími zkušenostmi tak potvrdili zlepšení lokálních výsledků léčby (lokální kontrola) bez zásadních změn v oblasti přežití. Následně provedená studie Wertheim a kol. z roku 1985 srovnávala dvě skupiny pacientek s rizikovými faktory s provedenou adjuvantní chemoterapií a radioterapií. Výsledky nepotvrdily rozdíl skupin ve sledovaných klinických parametrech. Studie Killackey a kol. z roku 1993 srovnávající obdobné soubory nemocných sice prokázala určité slibné výsledky, hodnocení však bylo provedeno na malém počtu pacientek. (17,18)

Z nových cytostatik byl zjištěn efekt u paclitaxelu a gemcitabinu v kombinaci s cisplatinou u pokročilých, recidivujících a perzistentních nálezů. V obou případech je uváděn synergistický efekt s cisplatinou. Burnett a kol. 2000 uvádí léčebnou odpověď ve sledované skupině s aplikovanou chemoterapií cisplatina/gemcitamin 31,1 % v porovnání se skupinou kontrolní 17,8 %, kde byla aplikována cisplatina v monoterapii.

Papadimitriou et al 1999 sledoval u skupiny 34 pacientek s metastatickým a recidivujícím onemocněním efekt kombinace cisplatin s paclitaxelem. Zjištěná léčebná odpověď byla 28 % při lokální recidivě choroby a 58 % u vzdáleného metastatického procesu. (19,20)

2.2. Neoadjuvantní podání chemoterapie

Značná pozornost byla věnována neoadjuvantní aplikaci chemoterapie a to jak v případech operabilních, tak u pokročilých primárně inoperabilních nálezů.

V letech 1988-1997 bylo publikováno deset randomizovaných studií fáze III u pokročilých nádorů děložního čípku. Ve všech byla podána chemoterapie s cisplatinou. Srovnáním skupiny pacientek s aplikovanou neoadjuvantní chemoterapií se skupinou léčenou samotnou radioterapií nebyl ve většině prokázan signifikantní rozdíl ve sledovaných parametrech.

Ve dvou studiích Souhami a kol. a Tattershall a kol. bylo zjištěno zhoršení přežití pacientek s vyšším procentem následných komplikací. Možným vysvětlením těchto nepříznivých výsledků je zvažovaná zkřížená rezistence mezi cisDDP a radioterapií, akcelerace repopulace klonogenních nádorových buněk a vliv opoždění základní léčebné metody nebo negativní vliv toxicity na průběh radioterapie. (21)

Nejčastěji užitými režimy byla kombinace cisplatina/bleomycin/vincristin, cisplatina/holoxan/bleomycin, cisplatina/bleomycin, cisplatina /holoxan, cisplatina/vincristin, cisplatina/holoxan/paclitaxel atd. (22,23,24,25,26,27)

Namkong et al 1995 prokázal benefit neoadjuvantní předoperační chemoterapie především u karcinomů stadia IIa. Ve skupině devadesáti dvou pacientek podaná chemoterapie snížila počet pánevních uzlinových metastáz. Autor pozoroval prodloužení přežití pacientek a snížení recidiv onemocnění v porovnání s kontrolní skupinou bez aplikované chemoterapie. (28)

Lay Ch. et al 1997 ve své práci potvrdil význam DNA flow cytometrie jako prognostického faktoru chemosenzitivity. DNA index vyšší než 1,3 byl spojen s vyšší klinickou odpovědí než DNA index nižší. (29)

Sardi et al 1997 v randomizované studii specifikoval význam neoadjuvantní chemoterapie pro různé pokročilé nálezy. U stadia Ib1 se neprokázal signifikantní rozdíl ve srovnávaných skupinách (neoadjuvantní a kontrolní) ani z hlediska operability, ani z hlediska přežití. Minimální rozdíly byly v histopatologických nálezech z operačních preparátů. Ve skupinách stadia Ib2 došlo ke zvýšení operability se signifikantně vyšší negativitou v okrajích resektátů ve skupině s podanou chemoterapií. Tento jev byl hodnocen jako příznivý prognostický faktor z hlediska přežití sledované skupiny. V případech pokročilejších nálezů stadia IIb - IIIb se aplikace neoadjuvantní chemoterapie neprokázala jako efektivní z hlediska umožnění operability u primárně inoperabilních nálezů. Výsledkem byla vyšší toxicita bez efektu na délku přežití. (30, 31)

Předchozí uvedené práce se týkají především nejčastějšího histologického typu **spinocelulárního karcinomu**. Výskyt adenokarcinomů je uváděn v rozmezí 5-20 % s tendencí k nárůstu výskytu. Léčebné výsledky jsou v těchto případech spojeny s horší prognózou v souvislosti s uváděnou nižší radiosenzitivitou a tendencí k rychlejšímu lymfatickému šíření. Malý počet prací potvrdil zlepšení výsledků u skupiny s podanou neoadjuvantní chemoterapií a to ve skupině operabilních i inoperabilních případů. (32,33)

2.3. Intraarteriální aplikace neoadjuvantní chemoterapie

Zásadní změnu nepřinesla ani intraarteriální aplikace neoadjuvantní chemoterapie.

Novější práce věnované problematice pokročilých procesů stadia III a IV nezjistily signifikantní rozdíly mezi sledovanými skupinami, Onishi et al 2000 zjistil po dvou a pětiletém hodnocení výsledků 54,5 % a 44,5 % ve skupině s intraarteriální aplikací a 74,5 % a 50,0 % ve skupině léčené samotnou kombinovanou radioterapií. Závažným faktem bylo poměrně vysoké procento gastrointestinálních a hematologických komplikací provázející intraarteriální aplikaci. Jedna z novějších prací hodnotí výsledky u pacientek stadia Ib-IIIb poměrně kladně se zvýšením operability v důsledku výrazné cytoredukce. Pětileté přežití u skupiny po aplikované chemoterapii bylo 80,0 % a u kontrolní skupiny 59,6 %. (34,35,36)

2.4. Konkomitantní podání chemoradioterapie

Nejnovější metodou je konkomitantní, tedy současná aplikace obou léčebných modalit.

Teoretickou výhodou jsou nejen faktory vzájemného ovlivnění, ale rovněž absence časové prodlevy zabraňující vzniku zkřížené rezistence. Nedochozí k oddalování léčby v důsledku výrazné toxicity podané chemoterapie, často komplikující průběh u neoadjuvantní formy podání. Východiskem se staly dob-

ré zkušenosti při léčbě ostatních nádorových lokalit, především u epitelálních nádorů hlavy a krku, jícnu a rekta. (37,38,39,40)

Jedním z prvních cytostatik použitých v sedmdesátých letech byla hydroxyurea. Stehman a kol. publikoval v roce 1988 výsledky srovnání efektu konkomitantní chemoradioterapie s hydroxyureou a srovnání s midonidasolem. Výsledky 3,5letého sledování byly ve skupině s podanou hydroxyureou lepší než ve skupině kontrolní. Vzhledem ke značné hematotoxicitě léku však nedošlo k zavedení preparátu do standardních léčebných režimů.

Nejčastěji podávanými cytostatiky se stala cisplatina a fluorouracil a to v různých schématech aplikovaných v monoterapii i kombinacích. V roce 1994 byly zveřejněny výsledky randomizované studie Gynecologic Oncology Group (GOG) protokol 110. Zhodnocením tří režimů užitých ve studii cisplatina v monoterapii, cisplatina/holoxan, cisplatina/dibromdulcitol byla jako nejefektivnější hodnocena kombinace cisplatina/holoxan se zjištěnou léčebnou odpovědí 33 %. (65)

V únoru 1999 byly zveřejněny výsledky pěti randomizovaných studií. viz tab. 1

Tři studie se týkaly terapie inoperabilních a dvě studie operabilních nádorů děložního čípku. Závěrem uvedeného prohlášení je konstatování pozitivního významu aplikace konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou u rizikových pacientek s pokročilým nádorem čípku děložního. Období bez příznaků onemocnění (DFI) bylo signifikantně delší u skupin s aplikovanou cisplatinou. Ve sledovaných skupinách je uváděno snížení úmrtnosti o 30-50 %. Kombinace dvou a více cytostatik se neprokázala jako efektivnější, bylo pozorováno zvýšení toxicity.

Aplikace cisplatinu jedenkrát týdně v konkomitanci s radioterapií je na základě těchto zkušeností považována za současný léčebný standard u pokročilých forem onemocnění. Podstata radiosenzibilizačního efektu platiny spočívá v deficitu oprav poruch nukleových kyselin vzniklých po ozáření. Podobný efekt byl prokázán i u analoga platiny karpoplatinu. Efekt se zvyšuje při opakované aplikaci cytostatika. (41,42,43,44,45,46,47,21)

Tab. 1: Přehled studií, které se staly východiskem pro NCI konsensus - únor 1999.

protokol		počet pacientů	RT/CHT metody	stage	celkové přežití	follow up
1. GOG 85 1986-1990	I.	177	Z+BRT5-FU/DDP	IIB-IVA	67 %	8,4r.
	II	191	Z+BRTHU		57 %	
2. GOG 120 1992 - 1997	I	177	Z+BRTDDPW	IIB-IVA	65 %	2,9r.
	II	173	Z+BRT5-FU/DDP/HU		65 %	
	III	176	Z+BRTHU		47 %	
3. GOG 123 1992 - 1997	I	183	Z+BRTDDPW +oper.	IB2	83 %	3,0r.
	II	186	Z+BRT +oper.		74 %	
4. RTOG 9001 1990 - 1997	I	195	Z+BRT5-FU/DDP	IB2-IVA	75 %	3,6r.
	II	193	Z+BRT		63 %	
5. SWOG 8797 1992 - 1996	I	127	Z 5-FU/DDP	IA2-IIA	87 %	3,6r.
	II	116	Z		77 %	

Z - zevní radioterapie; BRT – brachyradioterapie; W - aplikace 1x týdně (weekly)

3. VÝZNAM PACLITAXELU V KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPII SOLIDNÍCH NÁDORŮ

Paclitaxel patří mezi novější cytostatika. Preklinické studie provedené v 90. letech prokázaly jeho radiopotenciační efekt. Výsledky prací provedených na buněčných kulturách astrocytomu, leukémie, karcinomu ovaria, karcinomu mammy, cervixu, melanomu, karcinomu plic, pankreatu, hlavy a krku a dalších, potvrdily supraaditivní nebo aditivní efekt cytostatika se zářením. V porovnání s ostatními dříve testovanými preparáty

jsou uváděny výrazně lepší výsledky. Mechanismy vedoucí k tomuto efektu jsou značně složité a některé dosud nejsou zcela objasněny. Velký význam se přikládá synchronizaci buněčného cyklu, schopnosti indukce apoptózy a s tím související reoxygenaci nádorových buněk. Paclitaxel navozuje synchronizaci nádorových buněk do G2/M fáze, v níž je prokazatelně vyšší citlivost k radioterapii. Tento stav je závislý na koncentraci preparátu a délce expozice buněk. Při koncentraci 30 nm začíná po expozici trvající 1 hodinu buněčná synchronizace po čtyřech hodinách a po dvaceti čtyřech hodinách dosahuje maxima. Nízké kontinuální hladiny preparátu navozují indukci apoptózy trvající dle údajů dva dny. Radioterapie provedená v intervalu devět až dvacet čtyři hodin po expozici vyvolává signifikantní zvýšení radiačně indukované apoptózy. Odstraněním odumřelých buněk je dosaženo reoxygenace nádoru a tím zvýšení citlivosti k ozáření. S těmito mechanismy dále souvisí uváděná inhibice neoangiogeneze nádorových ložisek.

Výsledky studií na buněčných liniích cervikálního karcinomu byly hodnoceny opatrněji, uváděn je maximálně aditivní efekt preparátu.

Kromě uváděných mechanismů je zvažována celá řada dalších významných faktorů. V experimentu to jsou biologické odlišnosti buněčných linií, koncentrace a trvání expozice paclitaxelu, technické faktory související s laboratorními podmínkami atd.

V klinických podmínkách se mohou uplatňovat vlivy individuální související s histologickým typem nádoru, vlivy radiačních technik a řada dalších dosud nezjištěných faktorů. (48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59)

Experimentální práce na buněčných kulturách se staly východiskem klinických studií ověřujících radiopotenciační efekt paclitaxelu u řady solidních nádorů. Největší zájem byl věnován problematice nádorů mozku, hlavy a krku, jícnu a plic. Zpočátku byly používány klasické třítýdenní aplikační režimy s dávkou 175 - 225 mg/m², nověji týdenní aplikace většinou vzestupných dávek cytostatika.

Randomizované studie fáze I a II u nádorů CNS a NSCLC ověřily maximálně tolerovatelnou dávku a limitující toxicitu u jednotlivých lokalit. Zajímavým zjištěním byla nižší hematologická toxicita v porovnání s klasickým režimem, ačkoliv celková dávka při týdenních intervalech tuto klasickou dávku překračovala. Ve studii s astrocytomem bylo dosahováno za tři týdny až 750 mg/m² a u NSCLC 180 mg/m². Limitujícími faktory byla v prvním případě neurotoxicita, ve druhém slizniční toxicita. Léčebné odpovědi byly u těchto prognosticky nepříznivých stavů velmi slibné.

Některé práce se opíraly o experimentální zjištění významu prodlouženého podávání nízkých dávek cytostatika k navození radiosenzibilizačního efektu. Koncentrace paclitaxelu 1-10 nmol/l vyvolávají dle těchto prací požadovaný efekt u většiny buněčných linií.

Rosenthal a kol. hodnotí závěry tří studií fáze I provedených u pokročilých nádorů plic, hlavy a krku a glioblastoma multiforme. Podstatou studie bylo hodnocení efektivity kontinuální 24hodinové aplikace paclitaxelu po dobu standardní radioterapie. Léčba byla velmi dobře tolerovaná a nebyla zjištěna žádná limitující toxicita do dávky 6,5 mg/m² na den. (60,61,62,63, 64)

4. PACLITAXEL V TERAPII CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU

Počty prací hodnotící efektivitu paclitaxelu u nádorů děložního čípku jsou na rozdíl od ostatních nádorových lokalit poměrně malé. Výsledky preklinických studií hodnocení radiosenzibilizačního efektu jsou rozporné, diskrepance může souviset s heterogenitou buněčných linií a řadou dosud neobjasněných mechanismů.

Slibné výsledky studií u ostatních nádorových procesů a dobré zkušenosti s léčbou paclitaxelem u ostatních gynekologických nádorů, především karcinomů ovaria, vedly k započítání klinických studií.

Tab. 2: Studie fáze I paclitaxel (TAX) + cisplatina (cDDP)

protokol	počet pacientek	schéma	RT	odpověď
Chen a kol. 1997	16 pac.	TAX 10 mg/m ² /t vzest. dávka à 10 mg/m ² inf. 3h	Z	RR 93 %
		DDP 50 mg/m ² à 21 dní		
Pignata a kol. 2000	18 pac.	TAX 40 mg/m ² /t vzest. dávka à 5 mg/m ² inf. 3h	Z	RR 92,3 %
		DDP 40 mg/m ² /t		

Tab. 3: Přehled v současnosti probíhajících studií.

STUDIE FÁZE I	
GOG - 9403	Ca cervicis uteri st. IVa, IVb
	Ca corporis uteri st. III, IV
	Ca ves. urin.
	Ca vaginae recidiva
	Režim: TAX 20 mg/m ² vzest. dávka +Z +BRT sledování serové koncentrace paclitaxelu.
UCCRC 8270, NCI - G97 - 1156	pokročilé formy Ca cervicis uteri
	Ca corporis uteri
	Ca ves. urin.
	Ca vaginae
	Ostatní pánevní malignity
	Režim: sk 1: Vinorelbin W + Z (vzest. dávka do stanovení MTD) sk 2: Vinorelbin W + TAX W +Z (vzest. dávka TAX do stanovení MTD)
UTSMC - T92 - 0249, NCI - T92 - 0249D	Ca cervicis uteri st. IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb meta paraaort. LU
	Režim: oper. + TAX vzest dávka, kontin infuze + Z
STUDIE FÁZE I/II	
GOG - 9804	Ca cervicis uteri st. Ib, IIa, IIb, IIIb, IVa. meta paraaort. LU
	Režim: TAX inf. 1 hod. vzest. dávka + DDP den 1, 8,15,22,29,36 + Z + BRT
GOG - 9803	Ca cervicis uteri st. Ib2, IIa, IIIb, IVa
	Režim: TAX inf. 1 hodiny vtst. dávka + DDP den 1,8,15,22,29,36 +Z + BRT

TAX - paclitaxel, W – weekly, Z - zevní radioterapie, BRT - brachyradioterapie

Kudělka a kol. 1996 hodnotí ve studii fáze II efektivitu a toleranci podané dávky paclitaxelu 250 mg/m² aplikovanou ve třítydenním intervalu za podpory G-CSF. U skupiny 26 pacientek s pokročilým a recidivujícím onemocněním bylo zjištěno 21 % léčebných odpovědí.⁽⁷⁾

McGuire a kol. 1996, GOG protokol 76-S hodnotí podobnou skupinu 52 pacientek s podanou dávkou 170 mg/m² v případě předcházející radioterapie s intervalem podání tři týdny. Limitující toxicitou bez použití růstových faktorů byla neutropenie, zjištěný počet odpovědí byl 17 %.⁽⁶⁾

Costa a kol. 1997 použil kombinaci paclitaxel 175 mg/m² a cisplatina v dávce 60 mg/m² v intervalu dvacet jedna dní u 27 pacientek s lokálně pokročilým nálezem. Konečné hodnocení konstatuje přijatelnou toxicitu s výsledky CR 55,5 %, PR 22,2 %, SD 3,7 %, PD 18,5 %. Dvouleté přežití v této skupině činilo 44 %. GOG skupina potvrdila na základě zjištěných výsledků podání paclitaxelu jako efektivní v případech pokročilých cervikálních nálezů.

Zjištěné výsledky a dobré zkušenosti s týdenní aplikací paclitaxelu u ovarálních nádorů se staly východiskem využití této aplikační formy v konkomitantním podání s radioterapií u pokročilých a recidivujících cervikálních karcinomů.

De Paolo a kol. 1998 ověřoval význam paclitaxelu v monoterapii v dávce 40 mg/m² s aplikací 1x týdně po dobu standardní radioterapie (50 Gy ve 28 frakcích zevní ozáření a dvě frakce brachyradioterapie Cs 137). Výsledkem této pilotní studie provedené na 14 pacientkách je zjištění uspokojivých výsledků u prognosticky nepříznivé skupiny. U 7 pacientek bylo dosaženo CR a u 2 pacientek PR. Nebyla zaznamenána závažná hematotoxicita, medián přežití byl 14 měsíců.^(66,67,68)

Další dvě studie fáze I z roku 1997 a 2000 hodnotí toleranci paclitaxelu ve vzestupných dávkách v kombinaci s cisplatinou. Obě práce uvádějí jako maximální tolerovanou dávku (MTD) paclitaxelu v tomto režimu 50 mg/m² týdně.^(69,70) Viz tab. 2.

Na posledním kongresu ASCO 2001 byla zveřejněna studie fáze II využívající radiosenzibilizační efekt kombinace paclitaxelu s karboplatinou. Retrospektivní hodnocení skupiny patnácti pacientek léčených v letech 1994 až 1998 kombinací těchto cytostatik po předchozím selhání radioterapie prokázalo 33 % léčebných odpovědí a přežití sedmáct měsíců. Z komplikací se jako nejzávažnější projevila myelosuprese.

Sangruchi a kol. u skupiny třinácti pacientek použil paclitaxel 90 mg/m² v infuzi trvajících jednu hodinu s týdenní aplikací po dobu zevní radioterapie. Uváděné výsledky jsou 92 % léčebných odpovědí, přežití třicet dva týdnů, tolerance režimu

byla hodnocena jako velmi dobrá. Výhodné je ambulantní podání terapie. Nepříjemnou komplikací byla závažná diarhoea st. 4 která se objevila u 12 % pacientek.^(71,72,73)

Efektivita kombinace uvedených cytostatik byla rovněž sledována u pacientek s pokročilým a recidivujícím karcinomem děložního těla. Ve skupině 30 pacientek byla kombinace paclitaxel 175 mg/m² a karboplatina AUC 5 - 7 aplikována s následnou radioterapií a bylo dosaženo slibných výsledků s nižší toxicitou v porovnání s klasickou kombinací cisplatina a doxorubicin.

V současné době probíhá pod záštitou NCI několik studií fáze I a I/II, ověřujících toleranci a toxicitu konkomitantní chemoradioterapie různých aplikačních forem a kombinací s paclitaxelem u pokročilých cervikálních nálezů. Cílem studií je stanovení MTD paclitaxelu při postupném zvyšování dávky preparátu.^(74,75) Tab. 3

5. ZÁVĚR

Léčba pokročilých nádorových procesů je pro pacienty náročná, ekonomicky nákladná a především méně efektivní než řešení počátečních stadií chorob. Je proto nutné klást důraz na záchytnost časných nádorových procesů. Efektivita screenin-

gových vyšetření pro detekci prekancerů v oblasti čípku děložního, byla jednoznačně prokázána. Dokladem toho jsou nízké incidence cervikálního karcinomu v zemích s rozvinutým screeningovým programem např. skandinávské země. Přes dosažené úspěchy v léčbě pokročilých nádorů děložního čípku představuje toto onemocnění stále závažný medicínský a socioekonomický problém. Hledání nových možností v oblasti modernizace přístrojového vybavení a optimalizace

léčebných plánů zahrnující použití radiosenzibilizátorů tedy představují jednu z cest ke zlepšení léčebných výsledků u našich pacientek.

V MOÚ probíhá v současné době studie hodnotící toleranci a do budoucna i efektivitu konkomitantní chemoradioterapie s paclitaxelem a srovnání se standardním režimem s cisplatinou. Design studie zahrnuje konvenční kombinovanou radio-

Literatura

1. Journal of Epidemiology and Biostatistics: Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. Vol. 3, No1, 1998, 5 - 34
2. Kolcová V., Geryk E., Jehová M.: Zhojbné novotvary. Česká republika a vybrané státy, Galén 1999, 37
3. Omura G. A.: Chemotherapy for Cervical Cancer. *Seminars in Oncology* 21, (February) 1994, 1, 54-62
4. Alberts D. S., Garcia D., Mason-Lidil N.: Cisplatin in Advanced of the Cervical Cancer. *Seminars in Oncology*, 18, 1991, 1, Suppl 3 (February), 11-24
5. Thigpen T., Vance R., Khansur T., Malamud F.: The Role of Paclitaxel in the Management of Patients With Carcinoma of the Cervix. *Seminars in Oncology* 24, 1997, Suppl. 2 (February), 41 - 46
6. McGuyre W. P., et al.: Paclitaxel Has Moderate Activity in Squamous Cervix Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 14, 1996, 3, 792-795
7. Kudelka A. P., et al.: Activity in Advanced or Recurrent Squamous Cell Cancer of the cervix. *Clinical Cancer Resear* 2, 1996, 1285-1288
8. Thigpen T., Vance R. B., Khansur T.: The Platinum Compounds and Paclitaxel in the Management of Carcinoma of the Endometrium and Uterine Cervix. *Seminars in Oncology* 22, V, Suppl. 12 (October) 1995, 67-75
9. Bookman M. A., Blessing J. A., Hanjani P., et al.: Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic oncology Group. *Gynecologic Oncology* 77, 2000, 446 - 449
10. Schilder J. R., Blessing J. A., et al.: Evaluation of Gencytidine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 76, 2000, 204 - 207
11. Kudelka A. P., et al.: Preliminary Report of the Activity of Docetaxel in Advanced or Recurrent Squamous Cell Cancer of the Cervix. *Anticancer Drugs* 7, 1996, 398 - 401
12. Thigpen J. T., et al.: The role of Ifosfamid and Systemic Therapy in the Management of Carcinoma of the Cervix. *Seminars in Oncology* 23 1996, suppl. 6, 56 - 64
13. Cervellino J. C., et al.: Cisplatin and Ifosfamid in Patients With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Acta Oncologica* 34, 1995, 257 - 259
14. Murad A. M., et al.: Phase II Trial of Bleomycin, Ifosfamid and Carboplatin in Metastatic Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 12, 1994, 55 - 59
15. Fanning J., et al.: Cisplatin, 5-Fluorouracil and Ifosfamid in the Treatment of recurrent or Advanced Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 56, 1995, 235 - 238
16. Stornes et al.: A Phase II Trial of Ifosfamide, 5-Fluorouracil and Leuko-vorin in Recurrent Uterine Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 55, 1994, 123 - 125
17. Killackey M. A., Boardman I., et al.: Adjuvant Chemotherapy and Radiation in Patients with Poor Prognostic Stage Ib/Ia Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 49, 1993, 377 - 379
18. Curtin J. P., Hoskins J. W., et al.: Adjuvant Chemotherapy versus Chemotherapy plus Pelvic Irradiation for High - Risk Cervical Cancer Patients after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy (RH - PLND) : A Randomized Phase III Trial. *Gynecologic Oncology* 61, 1996, 3 - 10
19. Burnett A. F., Roman L. D., et al.: A Phase II Study of Gencytidine and Cisplatin in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Gynecologic Oncology* 76, 2000, 63 - 66
20. Papadimitriou C. A., Sarris K., et al.: Phase II Trial of Paclitaxel and Cisplatin in metastatic and Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. *J. Clin. Oncol.* 17, 1999, 3, 761 - 766
21. Kim R. Y., Alvarez R. D.: Recent Developments in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer of the Cervix. *Oncology* 14, 2000, 9, 1327-1338
22. Leone B., et al.: Ifosfamide and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Cervical Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology* 19, 1996, 132 - 135
23. Jonge E. T. M., et al.: Neoadjuvant Cisplatin Plus Ifosfamide in Patients With Stage IIB Cervical Cancer: A Single Center Phase II Study. *International Journal of Gynecological Cancer* 7, 1997, 158 - 162
24. Zanetta G., Lissoni A., et al.: Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin, Ifosfamid and Paclitaxel for Locally Advanced Squamous - cell Cervical Cancer. *Annals of Oncology* 9, 1998, 977 - 980
25. Colombo A., Landoni F., et al.: Neoadjuvant Chemotherapy to Radiation and Concurrent Chemoradiation for locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Review of the Recent Literature. *Tumori* 84, 1998, 229 - 237
26. Chang T. C., et al.: Randomized trial of Neoadjuvant Cisplatin, Vincristin, Bleomycin and Radical Hysterectomy Versus Radiation Therapy for Bulky Stage IB and IIA Cervical Cancer. *J. Clin. Oncol.* 18, 2000, 8, 1740 - 1747
27. Bolis et al.: Determinants of Response to Cisplatin Based Regimen as Neoadjuvant Chemotherapy in stage Ib - IiB Invasive Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 63, 1996, 62 - 65
28. Namkong S. E., et al.: Comparative Study of the Patients with Locally Advanced Stage I and II Cervical Cancer Treated by Radical Surgery with and without Preoperative Adjuvant Chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 59, 1995, 136 - 142
29. Lai Ch. H., et al.: Prognostic Factors in Patients with Bulky Stage IB or IIA Cervical Carcinoma Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Hysterectomy. *Gynecologic Oncology* 64, 1997, 456 - 462
30. Sardi J. E., et al.: Long - Term Follow - up of the First Randomized Trial Using Neoadjuvant Chemotherapy in Stage Ib Squamous Carcinoma of the Cervix: The Final Results. *Gynecologic Oncology* 67, 1997, 61 - 69
31. Bloss J. D., et al.: A Phase II Trial of Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Radical Hysterectomy and/or Radiation Therapy in the Management of Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecologic Oncology* 59, 1995, 105 - 110
32. Panici P., Greggi S., et al.: Locally Advanced Cervical Adenocarcinoma: Is There a Place for Chemo - Surgical Treatment? *Gynecologic Oncology* 61, 1996, 44-49
33. Park, T. K., Choi D. H., et al.: Role of Induction Chemotherapy in Invasive Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 41, 1991, 107 - 112
34. Patton T. J., et al.: Five - Years Survival in Patients Given Intra - Arterial Chemotherapy Prior to Radiotherapy for Advanced Squamous Carcinoma of the Cervix and Vagina. *Gynecologic Oncology* 42, 1991, 54-59
35. Onishi H., Yamaguchi M., et al.: Effect of Concurrent Intra - Arterial Infusion of platinum Drugs for Patients with Stage III or IV Uterine Cervical Cancer Treated With Radical Radiation Therapy. *Cancer J. Sci Am.* 6, 2000, 40-45
36. Yamakawa Y., Fujimura M.: Neoadjuvant Intraarterial Infusion Chemotherapy in Patients with Stage IIB - IIIB Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 77, 2000, 264 - 270
37. Štampa P.: *Konkomitanti radiochemoterapie solidních nádorů. 1. vyd. KAP CZ s. r. o. Brno, 2000. 67s.*
38. Urba S. G.: Concurrent Chemoradiation for Head and Neck Cancer. *Education Book ASCO 2000, 215 - 218*
39. Brizel D. M.: Management of Advanced Head and Neck Cancer With Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy: Improvements in Efficacy and Toxicity Management Strategies. *Education Book ASCO 2000, 219 - 225*
40. Mendenhall W. M., et al.: Management of Cervical Esophageal Carcinoma. *Seminars Radiat. Oncol.* 4, 1994, 3, 179-191
41. Stuttker M., Stahk M., et al.: Induction Chemotherapy followed by Concurrent Chemotherapy and High - Dose radiotherapy for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Oesophagus. *Oncology* 57, 1999, 99-105
42. Mund A. J., Rotmensh J., et al.: Phase I Trial of Concomitant Chemoradiotherapy for Cervical Cancer and Other Advanced Pelvic Malignancies. *Gynecologic Oncology* 72, 1999, 45 - 50
43. Clinical Announcement (Draft 2/1999): National Cancer Institute Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer February, 1999 Cancer Trials NCI
44. Rose P. G.: Chemoradiotherapy. The New Standard Care for Invasive Cervical Cancer. *Drugs* 6, 2000, 1239-1244
45. Milas L.: Chemoradiation Interactions: Potential of Newer Chemoradiotherapeutic Agents. *Education Book ASCO 2000, 207 - 213*
46. Eifel P. J., Rose P. G., et al.: Chemotherapy and Radiation Therapy for Cervical Cancer. *Education Book ASCO 2000, 54 - 62*
47. National Institutes of Health: Consensus Development Statement: Cervical Cancer. April 1 - 3, 1996
48. Tishler R. B., Schiff P., et al.: Taxol: A novel Radiation Sensitizer. *Int. J. Radiation Oncology. Biology. Physics.* 22, 1992, 613 - 617
49. Steren A., Sevin U., et al.: Taxol as a Radiation Sensitizer: A Flow Cytometric Study. *Gynecologic Oncology* 50, 1993, 89 - 93
50. Hei T. K., Hall E. J.: Taxol, Radiation, and Oncogenic Transformation. *Cancer Research* 53 1993, 15, 1368 - 1372
51. Milas L., Hunter N. R., Mason K. A., et al.: Enhancement of Tumor Radioresponse of a Murine Mammary Carcinoma by Paclitaxel. *Cancer Research* 54, 1994, 1, 3506 - 3510
52. Minarik L., Hall E. J.: Taxol in Combination with Acute and Lose Rate Irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 32, 1994, 124 - 128
53. Erlich F., McCall A. R., Potkul R. K., et al.: Paclitaxel is Only a Weak Radiosensitizer of Human Cervical Carcinoma Cell Lines. *Gynecologic Oncology* 60, 1996, 2, 251 - 254
54. Rodriguez M., Sevin U., Perras J., et al.: Paclitaxel: a Radiation Sensitizer of Human Cervical Cancer Cells. *Gynecologic Oncology* 57, 1995, 2, 165 - 169
55. Pradier O., Rave F. M., Schmidberger H., et al.: Effects of Paclitaxel in Combination Radiation on Human Head and Neck Cancer Cells (ZMK - 1), Cervical Squamous Cell Carcinoma (CaSki), and Breast Adenocarcinoma Cells (MCF - 7). *Journal Cancer Res. Clin. Oncology* 125, 1999, 1, 20 - 27
56. Formenti S. C., Danenberg P. V.: Paclitaxel - Induced Radiosensitization: Myth or Reality? *Advances in Oncology* 15, 1999, 1, 25 - 29
57. Johnson, Klasterski: Taxanes in Lung Cancer therapy. *New York* 1998, 181 - 193
58. McGuire W. P., Rovinski E. K.: Paclitaxel in Cancer Treatment, New York 1995, 81 - 89
59. Hennequin C., Giocanti A., Favaudon V.: Interaction Between Ionizing Radiation and Brief Exposure of Docetaxel (Taxotere) or Paclitaxel (Taxol) in Hela Cells. *Proceedings of Fifth International Congres on Anti - cancer Chemotherapy.* January 31 - February 3, Paris, France 1995, Abstract NO O335
60. Aisner J., Cortes - Funes H.: Paclitaxel in Head and Neck and Other Cancers:

- Future Prospects. *Seminars in Oncology* 24, 1, Suppl. 2 (February) 1997, 113 - 115
61. Cortes - Funes H., Aisner J.: Paclitaxel in Head and Neck Cancer and Other Tumor Types: Chairmens Introduction. *Seminars in Oncology* 24, 1, Suppl. 2 (February) 1997, 51 - 57
 62. Glatz M. J et al.: Weekly Paclitaxel With and Without Cocurrent Radiation Therapy: Toxicity, Pharmacokinetics, and Response. *Seminars in Radiation Oncology* 7, 2, Suppl. 1 (April) 1997, 25 - 33
 63. Rosenthal D et al.: Concurrent Intensive Radiotherapy and Prolonged Continuous - Infusion Paclitaxel for Locally Advanced Solid Tumors: Results of Three Phase I Trials. *Seminars in Radiation Oncology* 7, 2, Suppl. 1 (April) 1997, 42 - 46
 64. Marangolo M et al.: Paclitaxel and Radiotherapy in the Treatment of Advanced Non - small Cell Lung Cancer. *Seminars in Oncology* 23, 6 Suppl. 15, (December) 1996, 31 - 34
 65. Omura G et al.: A Randomized Trial of Cisplatin Versus Cisplatin + Mitolactol Versus Cisplatin + Ifosfamid in Advanced Squamous Carcinoma of the Cervix by the Gynecology Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 60, 1996, 120 - 121
 66. Costa M et al.: Paclitaxel and Cisplatin as Primary Medical Treatment in Locally Advanced Cervical Cancer. *Books of Abstracts, ASCO Vol 16, 1997, No 1311*
 67. De Paolo G, Cerrota A et al.: Concurrent Radiotherapy and Taxol as Radiosensitizer in Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. A Pillot Study. *Books of Abstracts, ASCO Vol 17, 1998, NO 1404*
 68. Vogt H, Martin T, kolotas C, et al.: Simultaneous Paclitaxel and Radiotherapy: Initial Clinical Expairience in Lung and Other Malignancies. *Seminars Oncology* 24, 4 suppl. 12, 199, 101 - 105
 69. Dwing Chen M, Paley P.: Phase I Trial of Taxol as Radiation Sensitiser with Cisplatin in Advanced Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology* 67, 1997, 131 - 136
 70. Pignata S, frezza P, Tramontana S et al.: Phase I with Weekly Cisplatin - Paclitaxel and Concurrent Radiotherapy in Patients with Carcinoma of the Cervix Uteri. *Annals of Oncology II, 2000, 455 - 459*
 71. Sit A S, Kunchner A J, et al.: Paclitaxel and Carboplatin Combination Chemotherapy in Recurrent or Persistent Cervical Cancer. *Books of Abstracts ASCO 20, 2001, No 836*
 72. Sangruchi S et al.: Phase II Paclitaxel (Taxol) (T) Plus Carboplatin (Paraplatin) (P) Concurrent Radiation in Locally Advanced Cervical Carcinoma. *Book of Abstracts ASCO 20, 2001, No 2507*
 73. Hoskins P, Swenerton K et al.: Carboplatin/Paclitaxel + Irrediation for Advanced or recurrent Endometrial Cancer. *Books of Abstracts ASCO 20, 2001, No 820*
 74. Cancer Net: Cancer Information Service at 1-800-4-Cancer (1-800-420-6237). <http://cancernet.nci.nih.gov>
 75. Mundt A J, Waggoner S, et al.: Phase I Study of Concomitant Chemo-radiotherapy with Vinorelbin and Paclitaxel in Patients with Advanced Pelvic Malignancies. *Book of Abstracts ASCO 17, 1998, No 1424*