

TAXOL NEBO CISPLATINA V KONKOMITANTNÍ CHEMORADIOTERAPII KARCINOMU DĚLOŽNÍHO ČÍPKU?

TAXOL OR CISPLATIN IN THE CONCOMITANT CHEMORADIOOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER?

KALÁBOVÁ R.¹, NEUMANNOVÁ R.², KOUKALOVÁ H.¹,

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

² FN BRNO, PRACOVISŤE FAKULTNÍ PORODNICE

Souhrn: Paclitaxel a cisplatina jsou cytostatika efektivní v léčbě pokročilých cervikálních karcinomů s prokázaným radiopotentiačním efektem. V naší studii jsme sledovali léčebný efekt a projevy toxicity obou preparátů podávaných týdně společně s radioterapií. **Metodika:** Od října 1999 do června 2003 bylo šedesát pacientek s lokálně pokročilým cervikálním karcinomem stadia IIB-IIIb léčeno radioterapií a konkomitantní chemoterapií. Paclitaxel v dávce 50 mg/m² ve skupině I 30 pacientek a cisplatina 40 mg/m² ve skupině II 30 pacientek byly aplikovány jedenkrát týdně. Chemoterapie pokračovala v průběhu celé léčby radioterapií (kombinovaná zevní a intrakavitární radioterapie). **Výsledky:** Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinou I a II v hodnotách DFI (P=0,66) a OS (P=0,60). Median follow up byl 18 měsíců versus 12 měsíců, CR bylo 90% versus 80% ve skupině I versus II. Byly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly u leukopenie gr. 2 or 3 (P=0,038), GIT toxicity (P<0,001) a urologické toxicity (P=0,035). Alopecie a hypersenzitivní reakce se vyskytly pouze ve skupině I. Toxicita byla střední a nevyskytly se žádné život ohrožující komplikace. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v DFI mezi různými histologickými podtypy. **Závěr:** V naší studii jsme potvrdili vysokou efektivitu obou radiosensibilizátorů bez signifikantních rozdílů DFI a OS. Chemoterapie byla dobře tolerována, toxicita byla mírná.

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

Summary: *Purpose:* Paclitaxel and cisplatin are active in treatment of advanced cervical cancer and both potentiate the effects of radiotherapy. In our study we evaluated the therapeutical effect and toxicity of these radiosensitizers administered weekly in concomitance with standard radiotherapy. *Methods:* Between October 1999 and June 2003, sixty patients with locoregionally advanced cervical cancer stage IIB-IIIb were treated with radiotherapy and concomitant chemotherapy. Paclitaxel at 50 mg/m² in group I (30 patients) versus cisplatin at 40 mg/m² in group II (30 patients) were administered once a week. The chemotherapy continued until irradiation (conventional external and intracavitary) completion. *Results:* There were no significant differences between group I and II in DFI (P=0,66) and OS (P=0,60). Median follow up was 18 months versus 12 months, CR 90% versus 80% in group I and II, respectively. Leukopenia gr. 2 or 3 (P=0,038), GIT toxicity (P<0,001) and urological toxicity (P=0,035) were detected. Alopecia and hypersensitivity were detected only in group I. Toxicities were mild with no treatment related deaths. No significant differences in DFI were detected between various histological types. *Conclusions:* Our study demonstrated high efficacy of both radiosensitizers with no significant differences in DFI and OS between paclitaxel and cisplatin. Chemotherapy was well tolerated and toxicities were mild.

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

ÚVOD

Zhoubné nádory čípku děložního představují celosvětově jednu z nejčastějších malignit u žen. Postihují převážně ženy ve věku 35 – 50 let a představují tak dlouhodobě závažný medicínský a společenský problém. Značnou část zjištěných případů tvoří pokročilá stadia onemocnění. 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 pohybuje kolem 17 % a u stadia IVb 9,4 %. ¹

Základní léčebnou metodou pokročilých forem onemocnění zůstává kombinovaná aktinoterapie. Léčebné výsledky však jsou v těchto případech i přes dosažené pokroky v oblasti radioterapie neuspokojivé. Snaha o jejich zlepšení vedla k začlenění chemoterapie do léčby a to formou adjuvantní, neoadjuvantní a konkomitantní aplikace. Poslední jmenovaný způsob se prokázal jako nejefektivnější. Randomizované studie zabývající se touto problematikou potvrdily lepší léčebné výsledky konkomitantní chemoradioterapie CHRT v porovnání s radioterapií samostatnou. Vhodným výběrem cytostatik s prokázaným radiosenzibilizačním efektem, podaných ve zvoleném

časovém intervalu před ozářením v průběhu nebo po skončení ozáření, se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk a tím efekt radiační léčby. Prozatím nebyla dána jednoznačná doporučení týkající se standardního schématu chemoterapie. Aplikace cisplatiny v dávce 40mg/m² 1x týdně v průběhu radioterapie je v současné době považována za nejefektivnější v konkomitanci s radioterapií, podobný efekt byl prokázán i u karboplatiny. Dalším cytostatikem s prokázaným efektem v kombinaci se zářením u řady solidních nádorů je paclitaxel. Provedené studie fáze II uvádějí dobrou toleranci paclitaxelu v dávce 40-50mg/m² ve 3hodinové nověji 1hodinové infuzi 1x týdně v průběhu radiační léčby. Hodnocení léčebných odpovědí až 93% se jeví jako velmi slibné.

Předkládaná práce se zabývá tímto aktuálním tématem, ve snaze získat klinické zkušenosti u pokročilých spinocelulárních karcinomů děložního čípku za použití různých radiosenzibilizátorů.

CÍL PRÁCE

Cílem prezentované studie je porovnání léčebného efektu a toxicity u souboru pacientek s pokročilým cervikálním kar-

cinomem, léčených v MOÚ a FP Brno konkomitantní CHRT za použití dvou cytostatik s odlišným radiosenzibilizačním efektem.

MATERIÁL A METODIKA

Charakteristika souboru

Do studie byly zařazeny pacientky s pokročilým karcinomem čípku děložního, diagnostikovaným v období IX.1999 až IV.2003. Léčba probíhala v uvedeném období v MOÚ a ve FP Obilní trh Brno, za užití stejných kritérií výběru při jednotném léčebném postupu.

- Vstupní kritéria: věk do 70 let, PS 0, normální laboratorní hodnoty, histologický typ ca spinocelulare, klinické stadium IIB - IIIB, exofyticky rostoucí objemný tumor (Tabulka 1).
- Vylučující kritéria: závažné interní interkurence hypertenze, kardiální, renální nebo hepatální postižení, aktivní infekční onemocnění, alergie v anamnéze riziko hypersensitivity, duplicitní tumor.

Tab. č. 1: Histopatologická charakteristika souboru.

Histol. Ca spinocelulare	TAX+RT (n=30)	cDDP+RT (n=30)	CHT+RT (n=60)
Rohovějící typ R G1	2	1	3 (5,00%)
G2	2	3	5 (8,33%)
Nerohovějící typ N G2	7	7	14 (23,33%)
G3	18	20	38 (63,33%)

Léčebný postup

Soubor byl tvořen 60 pacientkami, věkový průměr 48 let, rozmezí 22-68 let, randomizovány metodou náhodného výběru do podskupin s využitím rozdílných radiosenzibilizátorů.

Skupina I: paclitaxel (TAX) + radioterapie (RT): 30 hodnocených pacientek, TAX 50mg/m² infuze 1x týdně po dobu RT, den 1,8,15,22,29,36.

Skupina II: cisplatina (cDDP) + RT: 30 hodnocených pacientek, cDDP 40mg/m² infuze 1 x týdně po dobu RT den 1,8,15,22,29,36.

Užité schéma radioterapie X.1999 – XII.2001

Zevní radioterapie: lineární urychlovač o energii 18 MeV
Aplikovaná dávka: 32 Gy technikou čtyř konvergentních polí BOX technika + 16 Gy ze 2 protilehlých polí s centrálním vykrytím. Výška ozařovaného pole Th12, při postižení lymfatického systému L3-4

Brachyterapie: 2., 3., a 4. týden uterovaginální afterloading s nízkým dávkovým příkonem

BRT-LDR, zdroj záření cesium 137, dávka do bodu A byla 20, 20 a 16 Gy.

Užité schéma radioterapie I.2002 – IV.2003

Zevní radioterapie: lineární urychlovač o energii 18 MeV.
Aplikovaná dávka: 45 Gy technikou čtyř konvergentních polí BOX technika + 4-6 Gy ze 2 protilehlých polí s centrálním vykrytím. Výška pole stejná jako v předchozím schématu.
Brachyterapie: 2., 3., 4., 5. a 6. týden uterovaginální afterloading s vysokým dávkovým příkonem BRT-HDR, zdroj záření iridium 192, dávka do bodu A byla 5x5,5 Gy.

Léčba konkomitantní radiochemoterapií byla preferována u mladších pacientek bez interkurentních chorob za přítomnosti rizikových faktorů angioinvasze, objemné a rychle rostoucí nízké diferencované nádory stadia IIB a IIIB. Podmínkou zařazení do studie byl informovaný souhlas pacientky o způsobu léčby a jejich rizicích s možností ukončení dle vlastního rozhodnutí.

Metody klinického sledování

Před zahájením léčby: komplexní onkogynkologické vyšetření k určení stupně pokročilosti choroby, histologická verifikace procesu, provedení stagingových vyšetření RTG srdce a plic, IVU nebo RIN, CT nebo NMR, laboratorní vyšetření včetně TM.

V průběhu léčby: 1x týdně prováděna kontrola laboratorních hodnot před aplikací chemoterapie, denně prováděno klinické hodnocení výskytu jednotlivých projevů toxicity.

Po ukončení léčby: kontrolní onkogynkologické vyšetření, klinické zhodnocení projevů toxicity, laboratorní vyšetření. Do šesti měsíců provedení kontrolního CT nebo NMR ke zhodnocení léčebné odpovědi. Intervaly kontrolních vyšetření do 1 roku po 3 měsících, do 5 roků po 6 měsících.

Provedená vyšetření při každé kontrole: onkogynkologické vyšetření, klinické hodnocení toxicity a laboratorní vyšetření. RTG plic, RIN, CT 1x za rok, další vyšetření dle klinického stavu.

Hodnocené parametry studie:

- Léčebné odpovědi od ukončení terapie:** bezpříznakové období - DFI, doba celkového přežití - OS, hodnocení léčebného efektu - CR, PR, P. Přežití pacientek z jednotlivých skupin bylo hodnoceno Kaplan-Meierovou metodou, k posouzení rozdílů byl použit log-rank test.
- Akutní a pozdní toxicita** mezi skupinami I a II. Samostatně provedena analýza vlivu stupňů toxicity u jednotlivých NU na přežití pacientek. Rozdíly v toxicitě léčby byly hodnoceny Fisherovým testem přesných pravděpodobností.
- Zhodnocení významu histologického subtypu na přežití** v celém souboru léčených pacientek.

VÝSLEDKY:

1. Léčebná odpověď ve skupinách I a II

Graficky jsou znázorněny rozdíly v délce DFI a délce absolutního přežití bez zohlednění příčin úmrtí - Graf 1, 2 a Tabulka 2. Průřezovaně je znázorněno DFI ve skupině I, tedy ve skupině s aplikovaným paclitaxelem, plnou čarou DFI ve skupině II s cisplatinou.

Tabulka č. 2: Léčebná odpověď v %.

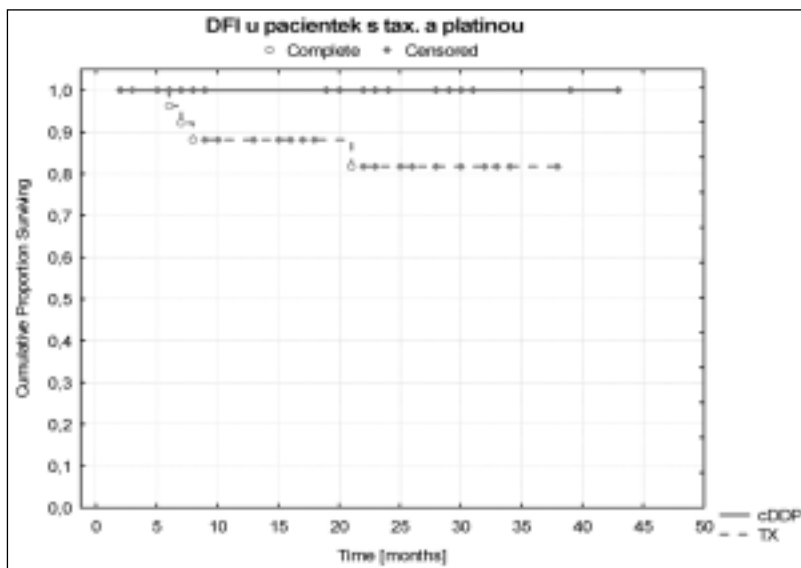
Léčebná odpověď	TAX+RT (n=30)	cDDP+RT (n=30)
CR	90,0% 27	80,0% 24
PR	6,6% 2	13,3% 4
PD	3,3% 1	6,6% 2

Hodnocení

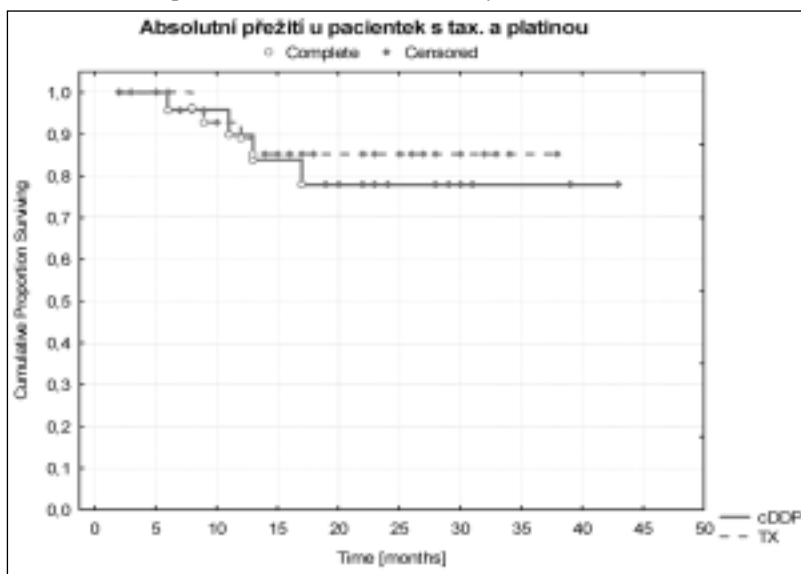
DFI a OS u randomizované skupiny chemoradioterapie - skupina I versus II

- Funkce přežívání byla spočítána Kaplan-Meierovou metodou, rozdíly mezi skupinami byly testovány log-rank testem. Při hodnocení DFI a OS se nepodařilo prokázat statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientek s paclitaxelem a cisplatinou pro DFI je $P=0.66$, pro absolutní přežití je $P=0.60$. Výsledek však může být ovlivněn malým počtem osob v souborech a poměrně krátkou dobou sledování medián doby sledování byl u pacientek s paclitaxelem 18 měsíců, u pacientek s platinou 12 měsíců
- V souboru s paclitaxelem dosáhlo kompletní remise 27 pacientek (90%), u pacientek léčených platinou bylo kompletní remise dosaženo ve 24 případech (80%). Fisherovým testem se nepodařilo zjistit statisticky významný rozdíl mezi těmito poměry.
- Do konce sledovaného období zemřel v obou souborech stejný počet pacientek - 4 (13,33%). Ve skupině TX+RT žily s tumorem 3 pacientky (10%), ve skupině cDDP+RT žila s tumorem 1 pacientka (3,3%).

Graf 1: Období bez příznaků choroby v měsících od ukončení léčby. skupina I (paclitaxel -TX) versus II (cisplatina-cDDP).



Graf 2: Absolutní přežití v měsících od ukončení léčby.



2. Akutní a pozdní toxicita dle kritérií WHO

Rozdíly ve výskytu jednotlivých toxických projevů použita kritéria WHO

Tabulka č. 3: Hodnocená toxicita skupina I versus II.

Reakce		TAX+RT N=30 %	cDDP+RT N=30 %	p
Alopecie		70,0	0,0	< 0,001
Anemie	st.3	50,0	60,0	0,604
Leukopenie	st. 2,3	36,7	66,7	0,038
Thrombocytopenie	st.2	6,7	23,3	0,145
GIT A	Naus+vom	10,0	63,3	< 0,001
	Diarrhea	43,3	56,7	0,439
GIT CH		10,0	26,7	0,181
Hypersens.r.		36,7	0,0	< 0,001
Kožní reakce		36,7	26,7	0,580
Sensor. neuropathia		13,3	20,0	0,730
Urol. A		26,7	56,7	0,035
Urol. CH		20,0	13,3	0,731

U pacientek s podaným paclitaxelem byl prokázán statisticky významně vyšší podíl případů alopecie a hypersenzitivních reakcí, které se nevyskytly ve skupině s cisplatinou.

U pacientek s cisplatinou se na rozdíl od skupiny s paclitaxelem častěji vyskytovala leukopenie st. 2 a 3, nevolnost a akutní urologické potíže. U ostatních nežádoucích účinků NU nebyly mezi oběma skupinami pozorovány statisticky významné rozdíly.

Ve sledované skupině I byla dále provedena **analýza vlivu stupňů toxicity u jednotlivých NU na přežití pacientek**. Zvláštní pozornost byla věnována především toxicitě hematologické.

Termín nižší hodnota hemoglobinu HB byl použit pro hodnoty odpovídající toxicitě st. 2 a 3 dle kritérií WHO – značeno plnou čarou. Přerušované jsou znázorněny výsledky skupiny pacientek bez projevů anémie - Graf 3.

Hodnocení

Akutní a pozdní toxicita ve skupinách I a II

- U pacientek s aplikovaným paclitaxelem byl prokázán statisticky významně vyšší podíl případů alopecie ($P < 0,001$) a hypersenzitivních reakcí ($P < 0,001$).
- U pacientek s cisplatinou se častěji vyskytovala leukopenie st. 2 a 3 ($P = 0,038$), nevolnost ($P < 0,001$) a akutní urologické potíže ($P = 0,035$).
- U ostatních sledovaných reakcí se statisticky významné rozdíly mezi oběma podskupinami nepodařilo zjistit.
- Žádný z NU nebyl důvodem k přerušení terapie.
- Nevyskytla se žádná život ohrožující komplikace.

Analýza vlivu stupňů toxicity na přežití pacientek

- U žádného ze sledovaných typů toxických reakcí nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v délce přežití mezi uvedenými skupinami.
- Hodnoty P u některých ukazatelů byly poměrně malé, např. u přežití podle hodnot HB, kde $P = 0,09$ (log-rank test). Lze se tedy domnívat, že při větším počtu pacientek a delší době sledování by testované rozdíly mezi skupinami již byly statisticky významné.

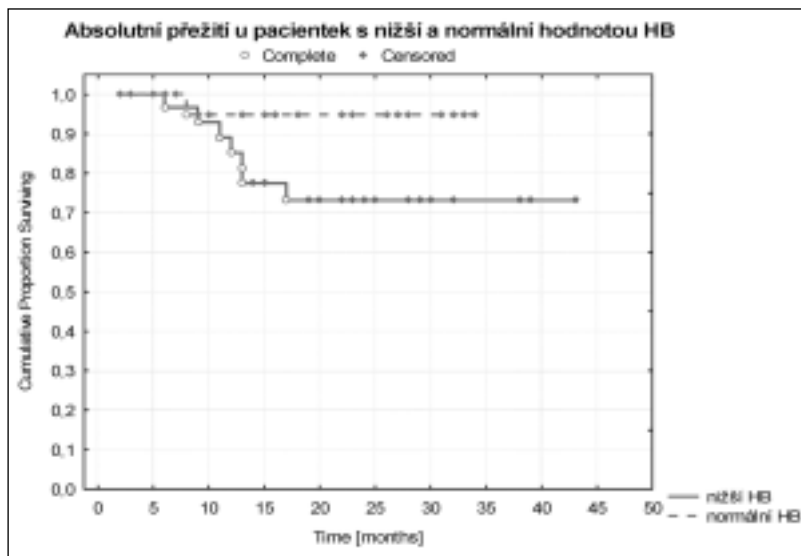
3. Význam histologického subtypu nádorového procesu na přežití

Jedním z uváděných rizikových faktorů uplatňujících se ve výsledném léčebném efektu je i histologický typ a stupeň diferenciace nádorů. V našem souboru převažoval nerohovatějící typ 52/60 s větším zastoupením níže diferencovaných nádorů 38/60 - Graf 4.

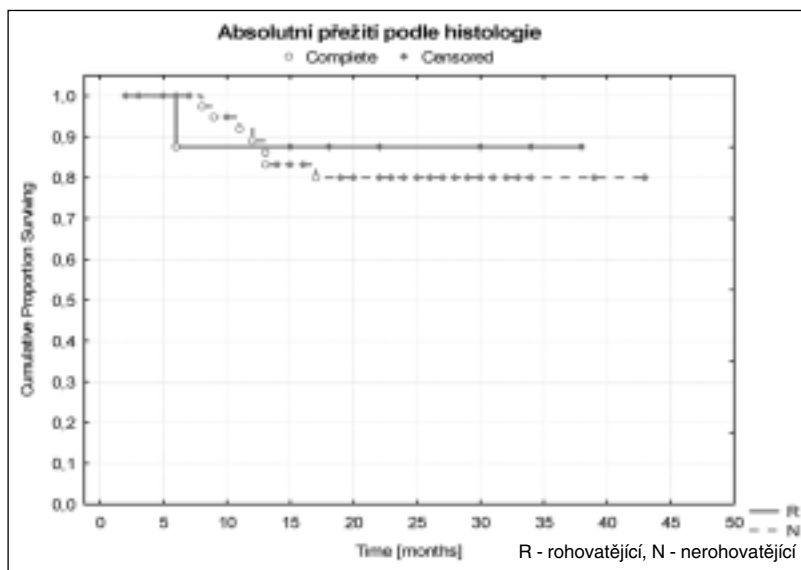
Hodnocení

- Log-rank test neprokázal rozdílnou délku přežití u pacientek s rohovatějícím R a nerohovatějícím typem N spinocelulárního karcinomu ($P = 0,706$). V našem souboru se tedy význam histologického subtypu na léčebném výsledku neprojevil.

Graf č. 3: Absolutní přežití u pacientek s normální a nižší hodnotou hemoglobinu.



Graf č. 4: Absolutní přežití pacientek v závislosti na histologickém subtypu spinocelulárního karcinomu děložního čípku.



SOUHRN:

1. Hodnocení DFI a OS

- Při hodnocení DFI a OS se nepodařilo prokázat statisticky významný rozdíl mezi skupinami pacientek léčených paclitaxelem (skupina I) a cisplatinou (skupina II). Pro DFI je $P=0.66$, pro absolutní přežití $P=0.60$. Procento CR bylo ve skupině s TAX 90% a ve skupině s cDDP 80%. Rozdíl mezi těmito poměry není statisticky významný.
- Výsledek může být ovlivněn malým počtem osob v souborech a poměrně krátkou dobou sledování medián doby sledování byl u pacientek s paclitaxelem 18 měsíců, u pacientek s platinou 12 měsíců.

2. Hodnocení akutní a pozdní toxicity, vliv stupňů toxicity na přežití

- Mezi skupinou I a II byl zjištěn signifikantní rozdíl sledované toxicity u leukopenie st.2 a 3 ($P=0.038$), u akutní gastrointestinální toxicity ($P<0.001$) a u akutní urologické toxicity ($P=0.035$). Vyšší výskyt uvedené toxicity byl pozorován ve skupině s cDDP. Alopecie a hypersenzitivní reakce se vyskytly pouze ve skupině s TAX.

- U žádného ze sledovaných stupňů toxických reakcí nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v délce DFI nebo OS. V některých případech však byly hodnoty hraniční, a lze se tedy domnívat, že při větším počtu pacientek a delší době sledování by testované rozdíly již byly statisticky významné (např. hodnoty HB).
- V žádné skupině léčených pacientek nebyly pozorovány závažné ani život ohrožující komplikace v průběhu léčby, které by vznikly následkem léčebné strategie. U žádné pacientky nebyla toxicita důvodem k přerušení léčby.

3. Význam histologického subtypu na přežití v celém souboru pacientek (skupina I+II).

- Nepodařilo se prokázat rozdílnou délku přežití u pacientek s rohovatějším a nerohovatějším typem spinocelulárního karcinomu děložního čípku ($P=0.706$). Výsledky však mohou být ovlivněny malým počtem pacientek ve sledovaném souboru.

DISKUZE

Vývoj konkomitantní CHRT a výběr vhodných preparátů k léčbě pokročilých cervikálních karcinomů prošel poměrně dlouhým obdobím. Prvním cytostatikem podávaným za účelem zesílení radiační léčby byla hydroxyurea. Studie provedené v letech 1983-1988 potvrdily zlepšení léčebných výsledků v porovnání se samostatnou radioterapií, limitujícím faktorem se však v dané době stala myelosuprese. Dalšími studovanými cytostatiky v monoterapii se stal 5-fluorouracil a mitomycin C a cisplatinou. Ta byla užívána samostatně nebo v kombinaci s etoposidem, 5-FU, mitomycinem C a bleomycinem. Četné studie potvrdily vyšší a rychlejší odpověď na léčbu a zlepšení lokální kontroly u pokročilých nádorových procesů v porovnání se samostatnou radioterapií. Procento udávaných léčebných odpovědí v jednotlivých studiích se pohybovalo od 70-100%, z toho kompletních odpovědí 60-88%. Současně byla potvrzena lokální kontrola onemocnění v 55-86% bez ovlivnění výskytu vzdálených metastáz.^{2,3,4}

Konsensus NCI z roku 1999 shrnující výsledky pěti velkých randomizovaných studií fáze III provedených v letech 1986 až 1997 potvrdil benefit chemoterapie s cis DDP u pokročilých forem cervikálních karcinomů v kombinaci s radioterapií. DFI bylo signifikantně delší u skupin s aplikovanou cisplatinou. Ve sledovaných skupinách bylo uvedeno snížení úmrtnosti o 30-50%. Kombinace dvou a více cytostatik se neprokázala jako efektivnější, bylo pozorováno zvýšení toxicity. Nejnovější práce z let 2000-2003 potvrdily předchozí zkušenosti ale nepřinesly žádné nové zásadnější poznatky.⁵

Z nových cytostatik se koncem minulého století dostal do popředí zájmu paclitaxel extrahovaný v roce 1971 z kůry stromu *Taxus brevifolia*. Mechanismy vedoucí k radiosensibilizačnímu efektu tohoto cytostatika 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.

Nízké kontinuální hladiny 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 ozaření. S těmito mechanismy dále souvisí inhibice neoangiogeneze nádorových ložisek. Kromě těchto 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 i vlivy individuální ze strany pacientky i nádorového procesu.^{6,7}

Výsledky preklinických studií prováděné na buněčných liniích různých typů nádorů např. nemalobuněčný karcinom plic, ovariální karcinom, nádory hlavy a krku atd., prokázaly v některých případech aditivní až synergní efekt cytostatika se zářením. Výsledky na buněčných koloniích cervikálního karcinomu byly hodnoceny opatrněji, uváděn je maximálně aditivní efekt preparátu.^{8,9}

Efekt podání paclitaxelu v konkomitantní chemoradioterapii v různých schématech byl ověřen ve studiích fáze III u nádorů hlavy a krku a nemalobuněčných nádorů plic. V těchto indikacích se stal součástí standardních léčebných protokolů. Dobré zkušenosti podnítily autory k začlenění preparátu i do studií se spinocelulárním karcinomem děložního čípku. Jeho efektivitu v léčbě pokročilých a recidivujících forem karcinomů potvrdily GOG studie fáze II protokol 127, 128 a 76-S. Na jejím základě byl paclitaxel doporučen ke klinickému užití v případech pokročilých a recidivujících procesů v monoterapii nebo v kombinaci s platinovými deriváty a dále v kombinaci s radioterapií. Uváděná efektivita v monoterapii je 18%.^{10,11}

Počty klinických prací hodnotících efektivitu paclitaxelu v konkomitanci s radioterapií u nádorů děložního čípku jsou na rozdíl od ostatních nádorových lokalit poměrně malé. Bylo publikováno několik studií fáze I a II s malými počty pacientek, zjišťujících radiosenzibilizační efekt paclitaxelu v monoterapii nebo v kombinaci s platinovými deriváty v různých léčebných schématech. Za vhodnou z hlediska toxicity a efek-

tivity byla určena dávka 50mg/m², aplikovaná v průběhu radioterapie 1x týdně (De Paolo a kol. 1998).¹² Další dvě studie fáze I z roku 1997 a 2000 hodnotily 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. V obou studiích bylo dosaženo vysokých léčebných odpovědí 93 a 92%.^{13,14} Italská studie fáze II, autorů Loredana a kol.,¹⁵ jejíž výsledky byly zveřejněny na ASCO 2003 sledovala léčebné výsledky a toxicitu u skupiny 10 pacientek stadia IIB – IVA. Paclitaxel v dávce 175mg/m² a cisplatinu 75mg/m² aplikované 1x za 21 dní současně s kombinovanou RT. Bylo dosaženo 100% RR a v průběhu 6 měsíčního sledování nebyla zjištěna žádná recidiva. Do současné doby neproběhla žádná zásadní studie, která by přinesla jednoznačné závěry k postavení paclitaxelu v konkomitantní chemoradioterapii cervikálních karcinomů.

ZÁVĚR

Na souboru pacientek s pokročilým spinocelulárním karcinomem děložního čípku, léčených v MOU a ve FP Brno v letech 1999 až 2003, jsme ověřili dobrou toleranci a efektivitu uvedených léčebných metod. Provedli jsme srovnání sledovaných parametrů dvou nejčastěji studovaných a diskutovaných cytostatik s prokázaným radiosenzibilizačním efektem, cisplatinu a paclitaxelu.

Léčba konkomitantní radiochemoterapií je vhodnou léčebnou metodou především u pokročilých forem karcinomů děložního čípku u pacientek bez závažných interkurentních chorob. Obě cytostatika se prokázala jako vysoce efektivní, tolerance léčby byla dobrá a její průběh nebyl komplikován žádnou limitující toxicitou. Možnost výběru ze dvou efektivních radiosenzibilizátorů znamená rozšíření léčebných možností s využitím odlišného profilu toxicity obou cytostatik. Naše zkušenost je tedy dalším krokem umožňujícím optimalizaci a individualizaci léčebné strategie.

Získané výsledky odpovídají zahraničním zkušenostem, prozatím však nebyla publikována žádná studie zabývající se námi sledovanou problematikou. Vzhledem k malému počtu pacientek a krátkému časovému intervalu sledování je nutné další ověření získaných výsledků.

Literatura

1. Benedetti J. L., Pecorelli S.: FIGO Special Report on Gynecologic Oncologic Cancer 2000, Official publication of FIGO 311.
2. Eifel P. J., Rose P. G. et al.: Chemotherapy and Radiation Therapy for Cervical Cancer. Education Book, ASCO 2000: 54-62
3. Petera J.: Přehled kombinované chemo-radioterapie v léčbě karcinomu čípku děložního. Klinická onkologie 1998, 11(3): 67-72
4. Kim R. Y., Alvarez R. D.: Recent Developments in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cancer of the Cervix. Oncology 2000, 14(9): 1327-1338
5. Clinical Announcement (Draft 2/1/99) National Cancer Institute: Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer February, 1999 Cancer Trials NCI, <http://cancertrials...rvcan/clinann.html>
6. Tishler R. B., Schiff P., Geard C. H. R. et al.: Taxol: A novel Radiation Sensitizer. Int. J. Radiation Oncology. Biology. Physics. 1992, 22: 613-617
7. Minarik L., Hall E. J.: Taxol in Combination with Acute and Lose Rate Irradiation. Radiotherapy and Oncology 1994, 32: 124-128
8. Erlich F., McCall A. R., Potkul R. K. et al.: Paclitaxel is Only a Weak Radiosensitizer of Human Cervical Carcinoma Cell Lines. Gynecol. Oncol. 1996, 60(2): 251-254
9. Formenti S. C., Danenberg P. V.: Paclitaxel-Induced Radiosensitization: Myth or Reality? Advances in Oncology 1999, 15(1): 25-29
10. Thipgen T., Vance R., Khansur T. et al.: The Role of Paclitaxel in the Management of Patients with Carcinoma of the Cervix. Seminars in Oncology 1997, 24, Suppl. 2: 41-46
11. Glantz M. J., Choy H., Akerley W. et al.: Weekly Paclitaxel with and without Concurrent Radiation Therapy: Toxicity, Pharmacokinetics and Response. Seminars in Radiation Oncology 1997, 7(2), Suppl. 1 (April): 25-33
12. De Paolo G., Cerrota A., Gardami G. et al.: Concurrent Radiotherapy and Taxol as Radiosensitizer in Locally Advanced or Recurrent Carcinoma of the Uterine Cervix. A Pilot Study. Books of Abstracts ASCO 1998, 17: NO 1404
13. Chen D. M., Paley P., Potish R. A. et al.: Phase I Trial of Taxol as Radiation Sensitizer with Cisplatin in Advanced Cervical Cancer. Gynecologic Oncology 1997, 67: 131-136
14. 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
15. Loredana M., Milena B., Paola F. et al.: Concomitant Chemoradiotherapy with Cisplatin and Taxol in Advanced Squamous Cell Carcinoma (ASCC) of the Cervix Uteri Book of Abstracts ASCO 22, 2003: No 1914