

POKROČILÝ KARCINOM DĚLOŽNÍHO HRDLA – NOVÁ INDIKACE TOPOTEKANU (HYCAMTIN®)

Jindřich Fínek

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN v Plzni

Studie fáze III GOG 0179 prokázala u nemocných s rekurentním nebo perzistujícím karcinomem děložního hrdla léčených kombinací topotekan + cisplatina prodloužení přežití nemocných proti ramenu pouze s cisplatinou. Bylo dosaženo času do progresu 2,9 měsíce v rameni s cisplatinou (CPT) a 4,6 měsíce u kombinačního schématu CT ($p = 0,014$). U monoterapie bylo dosaženo kompletní remise u 4 nemocných a 14 dosáhlo odpovědi částečné, u kombinace cisplatina topotekan bylo dosaženo 14 kompletních odpovědí a 22 částečných. Medián přežití byl 6,5 měsíce pro CPT a 9,4 měsíce pro kombinační léčbu CT ($p = 0,017$).

Klíčová slova: pokročilý karcinom děložního hrdla, chemoterapie.

Onkologie, 2008; 2(1): 59–61

Epidemiologická situace

Ačkoli incidence i mortalita na karcinom děložního hrdla pomalu klesá, stále je mnoho nemocných ve srovnání s vyspělými zeměmi diagnostikováno s pokročilým onemocněním (obrázek 1).

V roce 2004, odkud pocházejí poslední data národního onkologického registru, bylo 50 % všech nových onemocnění hlášeno ve stadiu I, tedy v situaci, kdy selhání léčby je zcela výjimečné. Naproti tomu ve stadiu III, IV a neznámém bylo hlášeno celých 40 % nemocných, číslo ve vyspělé Evropě zcela neočekávané a výrazně snižující léčebné výsledky tohoto onemocnění. Je-li ve stadiu Ib riziko pánevní rekurence 10 % a riziko vzdálených metastáz 9 %, pak u stadia III je riziko pánevní rekurence 42 % a vzdálených metastáz 20 % (obrázek 2).

Léčba cervikálního karcinomu

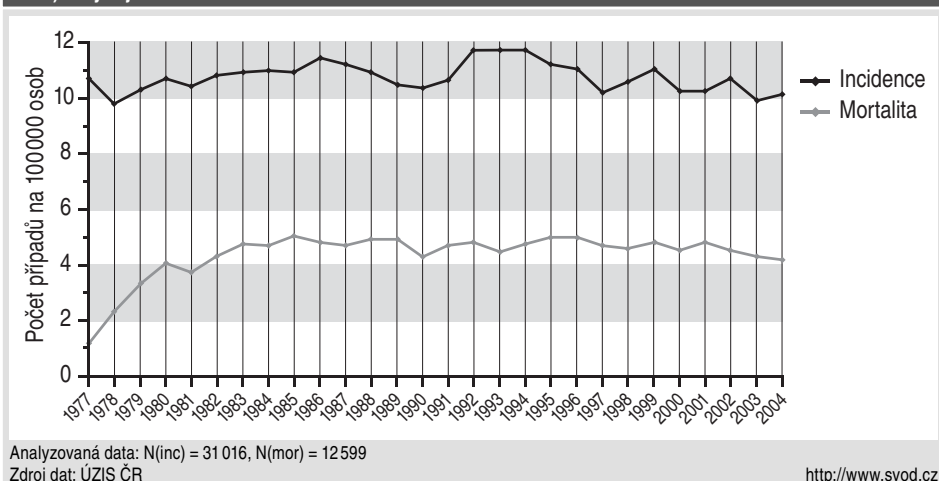
Chirurgie je základní léčebnou metodou do stadia T2a, u vyšších stadií onemocnění nastupuje jako jediná kurativní léčebná metoda radioterapie s eventuální konkomitantní chemoterapií. Klasifikace nádoru T3b, tedy infiltrace parametří až ke kostem pánevním, představuje již takovou nádorovou masu, že i když jmenovaným kombinovaným přístupem dosáhneme remise onemocnění, nebývá dlouhá.

Léčba relapsu cervikálního karcinomu je vždy obtížná. Jedná se většinou o nemocné s vyčerpanou dávkou radioterapie z předchozí léčby, kdy z léčebných metod zbývá pouze paliativní chirurgická léčba zahrnující exenteraci pánve nebo systémová cytostatická léčba. U ní byla v monoterapii zkoušena řada cytostatik, ovšem léčebné odpovědi na jejich podání jsou neuspokojivé (tabulka 1).

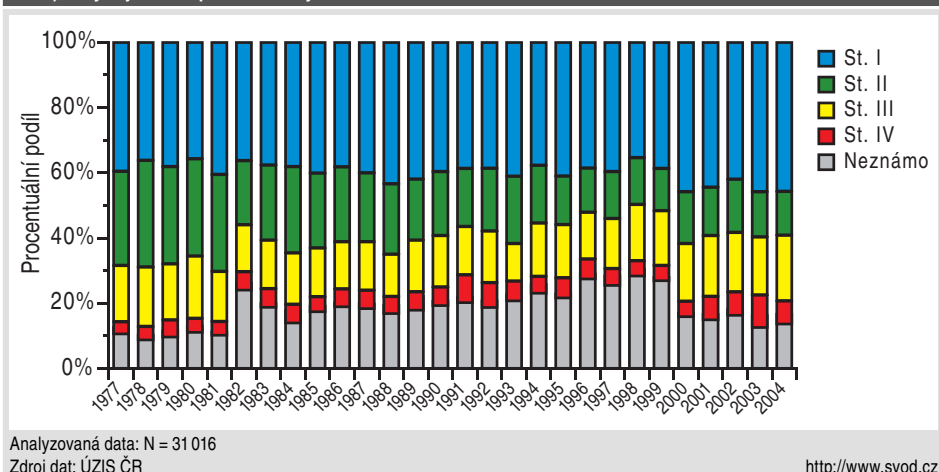
Systémová léčba

Ve snaze najít optimální schéma léčby pokročilého karcinomu děložního hrdla iniciovala Gynecologic Oncology Group (GOG) řadu studií – GOG 26C, GOG 43, GOG 64, s cisplatinou v různých dávkovacích schématech. Standardem léčby pokročilého či

Obrázek 1. Incidence a mortalita na karcinom děložního čípku (C53 – ZN hrdla děložního – cervicis uteri) – vývoj v čase



Obrázek 2. Rozdělení stadií u karcinomu děložního čípku (C53 – ZN hrdla děložního – cervicis uteri) – vývoj zastoupení klinických stadií



rekurentního karcinomu hrdla děložního se tak stala cisplatina. Její efektivita byla úměrná tomu, zda pacientky byly dříve léčené radioterapií na oblast malé pánve, či nebyly. Platí, že neozářený karcinom hrdla děložního je nádor chemosenzitivní, předchozím ozářením tuto senzitivitu však ztrácí.

Ve studiích fáze III s novými léky, kdy byl s cisplatinou kombinován ifosfamid (GOG 110), ifosfamid a bleomycin (GOG 149) či paklitaxel (GOG 169)

nedošlo k signifikantnímu prodloužení přežití za mnohdy se zvyšující toxicity v kombinačním chemoterapeutickém rameni (tabulka 2).

Kombinace cisplatiny a topotekanu

V roce 2002 publikoval J. Florica výsledky studie fáze II, kdy kombinace platina a topotekan přináší velmi slibné výsledky. U 32 nemocných léčených touto kombinací byla dosažena objektivní odpověď ve

28 % (3 úplné a 5 částečných odpovědí). Nádorová odpověď v ozářených polích byla 33 % a odpovídala odpovědi v neozářených polích. Medián doby léčebné odpovědi byl 5 měsíců, medián přežití byl 10 měsíců. Tyto výsledky fáze II iniciovaly zahájení studie fáze III (GOG 0179), kdy byla sledována léčba v rameni s MVAC (metotreaxát, vinblastin, doxorubicin a cisplatina) proti rameni s platinou a topotekanem proti rameni s monoterapií platinou (tabulka 3).

Studie fáze III GOG 0179

Ve studii bylo léčeno celkem 356 nemocných ve 3 ramenech. Jednalo se o nemocné s histologicky prokázaným rekurentním, nebo perzistujícím karcinomem hrdla stadia IVb, které byly nevhodné pro kurativní chirurgickou či radiční léčbu. 57 % nemocných bylo předléčeno konkomitantní radiochemoterapií na bázi platiny.

Nemocné byly výkonnostního stavu PS 0–2. V rameni s cisplatinou (CPT) byla dávka 50 mg/m² každé 3 týdny (u 146 nemocných), v kombinačním rameni topotekan 0,75 mg/m² den 1. až 3. a platina 50 mg/m² (schéma CT) 1. den po každé 3 týdny (u 147 nemocných) proti schématu MVAC metotreaxát 30 mg/m² den 1. a 22. den, vinblastin 3 mg/m² den 2, 15, a 22, doxorubicin 30 mg/m² den 2. a cisplatina 70 mg/m² den 2., vše opakováno po 4 týdnech. Toto rameno bylo po 4 úmrtích v souvislosti s léčbou zastaveno.

Léčba byla podávána do maximálního počtu 6 chemoterapeutických cyklů u nemocných bez léčebné odpovědi, jinak probíhala do progresu onemocnění či významné toxicity. Nemocné s léčebnou odpovědí a nízkou toxicitou léčby mohli pokračovat v léčbě nad rámec 6 cyklů. Kompletní odpověď byla definována jako vymizení nádorové léze alespoň na 4 týdny, částečná odpověď zmenšení léze alespoň na 50 %.

Výsledky

Po vyloučení nemocných z ramene léčených schématem MVAC bylo vyhodnoceno 146 nemocných léčených kombinačním schématem CPT a 147 léčených monoterapií cisplatinou. Medián počtu podaných cyklů byl tři v rameni CPT a čtyři v kombinačním rameni CT. Bylo dosaženo léčebné odpovědi trvající do progresu 2,9 měsíce v rameni s cisplatinou a 4,6 měsíce u kombinačního schématu CT ($p = 0,014$). U monoterapie bylo dosaženo kompletní remise u 4 nemocných a 14 dosáhlo odpovědi částečné, u kombinace cisplatina topotekan bylo dosaženo 14 kompletních odpovědí a 22 částečných. Medián přežití byl 6,5 měsíce pro CPT a 9,4 měsíce pro kombinační léčbu CT ($p = 0,017$).

Velmi důležité je, že vliv předchozí léčby platinou v primární konkomitantní léčbě nebyl prokázán

Tabulka 1. Efektivita cytostatik v monoterapii

Chemoterapie – odpověď na léčbu			
Bleomycin	16 %	Melfalan	20 %
Karboplatina	15 %	Mitomycin C	22 %
Cisplatina	23 %	Metotrexát	18 %
Chlorambucil	25 %	5-Fluoruracil	20 %
Cyklofosfamid	15 %	Paklitaxel	17 %
Doxorubicin	16 %	Topotekan	19 %
Gemcitabin	11 %	Vinblastin	10 %
Ifosfamid	30 %	Vinkristin	18 %
Irinotekan	24 %		

Anuja Jhingran et al. Neoplasmas of the Cervix. In: Holland and Frei Cancer Medicine 2003

Tabulka 2. Studie fáze III pokročilého karcinomu děložního hrdla, bez efektu na přežití v kombinační léčbě

Režim	N	ORR	PFS	OS	toxická	
Cisplatin vs. Cisplatin/ifosfamide	140 151	18 % 31 %*	3,2 mo 4,6 mo*	8,0 mo 8,3 mo	↑	GOG 110 ¹
Cisplatin/ifosfamide vs. Cisplatin/ifosfamide/bleomycin	146 141	32 % 31 %	4,6 mo 5,1 mo	8,5 mo 8,4 mo		GOG 149 ²
Cisplatin vs. Cisplatin/paclitaxel	134 130	19 % 36 %*	2,8 mo 4,8 mo*	8,8 mo 9,7 mo	↑	GOG 169 ³

Uvedena jsou pouze relevantní klinická ramena; $p < 0,05$

¹Omura G et al. J Clin Oncol 1997; 15: 165-171.

²Bloss J et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1832-1837.

³Moore D et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3113-3119.

Jhingran A et al. Neoplasmas of the Cervix. In: Holland and Frei Cancer Medicine 2003.

Tabulka 3. Studie GOG 0179 Studie fáze III: GOG – 0179

Design: prospektivní, randomizovaná, multicentrická studie

Karcinom děložního hrdla n = 356 pacientek	RANDOMIZACE	→ (n = 147)	Hycamtin® 0,75 mg/m ² d 1-3, q 21 d plus cisplatina 50 mg/mm ² d 1, q 21 d
		→ (n = 146)	cisplatina 50 mg/m ² d 1, q 21 d
		→ (n = 63)	MVAC*

*MVAC:
Methotrexate 30 mg/m² d 1, 15 a 22,
vinblastine 3 mg/m² d 2, 15 a 22,
doxorubicin 30 mg/m² d 2 a
Cisplatina 70 mg/m² d 2, q 28 d.

Rameno MVAC bylo uzavřeno po čtyřech úmrtích souvisejících s léčbou u 63 pacientek náhodně zařazených do tohoto režimu studie.

Long HJ 3rd et al. J Clin Oncol 2005; 23(21): 4626–4633.

Tabulka 4. Přežívání nemocných (GOG – 0179)

	Topotekan cisplatina (n = 147)	Cisplatina (n = 146)
Medián přežívání, měs. (95 % CI)	9,4 (7,9–11,9)	6,5 (5,8–8,8) $p = 0,017$
jednoleté přežívání (95 % CI)	40,4 % (32,3–48,5)	28 % (20,6–35,4)
dvouleté přežívání (95 % CI)	11,9 % (5,5–18,3)	7,1 % (2–12,2)
HR (95 % CI)	0,76 (0,53–0,979)	
PFS měs.	4,6 (1,7–8,7)	2,9 (1,4–6,2) $p = 0,014$
HR (95 % CI)	0,76 (0,597–0,969)	

jako prognostický faktor, je tedy schéma platina a topotekan univerzálně použitelné bez závislosti na primární protinádorové léčbě a bez ovlivnění touto léčbou (tabulka 4).

Toxicita

Hematologická toxicita byla častější u nemocných léčených kombinační léčbou než u nemocných léčených monoterapií. Febrilní neutropenie

se objevila u 17,7 % nemocných v kombinačním schématu proti 7,5 % nemocných, které byly léčeny pouze monoterapií. Tyto komplikace byly dobře léčitelné antibiotiky, modifikací dávky dle protokolu a léčbou GSF.

Diskuze a závěr

Léčba pokročilého či relabujícího solidního nádoru jakékoli lokalizace je po vyčerpání možností

lokální léčby vždy paliativním postupem. V tomto postavení jsou zkoumána u všech nádorových lokalit různá léčebná schémata a za pokrok je považován statisticky významný rozdíl v míře léčebné odpovědi. Většinou však tento rozdíl nemá vliv na přežívání nemocných.

Postavení kombinace cisplatina a topotekan v léčbě pokročilého, relabujícího či perzistujícího karcinomu hrdla děložního je zcela jiné. Jedná se o kombinaci, účinnou i u nemocných předléčených jak radioterapií, tak chemoterapií, se zvládnutelnou toxicitou. Je to kombinace, která jako vůbec první

dokázala signifikantně prodloužit život nemocných s karcinomem hrdla děložního ve srovnání se standardní platinovou chemoterapií při zachování kvality jejich života.

Literatura

1. Florica J, Holloway R, Ndubisi B et al. Phase II Trial of Topotecan and Cisplatin in Persistent or Recurrent Squamous and Non-squamous Carcinomas of the Cervix. *Gynecologic Oncology* 2002; 85: 89–94.
2. Long HJ III., Bundy BN, Grendys EC Jr. et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626–4633.

doc. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN v Plzni

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

e-mail: finek@fnplzen.cz