

Léčba recidiv karcinomu děložního hrdla

Josef Chovanec¹, Zuzana Dostálová², Petr Novák¹, Helena Kolářová¹

¹Oddělení gynekologické onkologie, MOU Brno

²Gynekologicko porodnická klinika Fakultní nemocnice Brno

U stadia IB–IIA dochází k recidivě cervikálního karcinomu v 10 až 20 %, u stadia IIB–IVA již v 50 až 70 %. Po vyčerpání možností kurativní léčby chirurgické nebo radiační je prognóza špatná. Pouze 15 až 20 % patientek s recidivou nemoci dosahuje přežití v délce jednoho roku. Hlavním cílem léčby je paliace. Recidivy nemoci, které nejsou vhodné k lokálnímu chirurgickému výkonu nebo ozáření, je možné léčit paliativní chemoterapií. Nízká léčebná odpověď a krátké celkové přežití patientek jsou zklamáním. Stále zůstává potřeba nových léků a dalšího výzkumu zaměřeného na terapii cervikálního karcinomu. Do budoucích studií je nezbytné zapracovat biologickou léčbu v kombinaci s chemoterapií.

Klíčová slova: recidiva, karcinom děložního hrdla, léčba.

The treatment of recurrent cervical cancer

The recurrence rate of cervical cancer is between 10–20 % for FIGO stages IB–IIA and 50–70 % for FIGO stages IIB–IVA. When cervical cancer is beyond curative treatment by surgery or radiotherapy, the prognosis is poor. The patients with recurrent cervical cancer have 1 year – survival rate between 15–20 %. Palliation therapy is the primary objective. Recurrent lesions not amenable to radical local excision or regional radiation are treated with palliative chemotherapy. Low response and short overall survival are disappointing. The need for novel agents and further research focused on the management of recurrent cervical cancer remains. For future trials it is necessary to incorporate biological agents to chemotherapy.

Key words: recurrence, cervical cancer, therapy.

Onkologie 2010; 4(3): 177–180

Úvod

Česká republika se v incidenci některých zhoubných nádorů dlouhodobě vyskytuje na předních místech v Evropě a právě karcinom děložního hrdla je jedním z typických příkladů. Incidence této nemoci v naší republice byla v roce 2007 18,8/100 000 žen (1). Ve srovnání se zeměmi (např. Finsko, Izrael, Nizozemí), kde dlouhodobě probíhá organizovaný screening cervikálních prekanceróz, je uvedená incidence v České republice několikanásobně vyšší. Rovněž rozvíjející se vakcinace proti onkogenním typům humánního papilomaviru – možná forma primární prevence karcinomu děložního hrdla – zatím ještě po dlouhý čas neovlivní každoročně téměř 1 000 nově diagnostikovaných případů a zhruba 400 úmrtí na tuto nemoc v naší zemi.

Hlavní léčebnou modalitou časných stadií (FIGO IA–IIA) karcinomu děložního hrdla je chirurgický výkon. Jeho alternativou je radioterapie, která je vhodná u patientek v celkově špatném zdravotním stavu, polymorbidních nebo ve vysokém věku (nad 75 let). Pokročilá stadia nemoci, kde je prognóza pětiletého přežití významně snížena (stadium III: 45 %, stadium IV: 20–30 %), jsou dnes doménou konkomitantní chemoradioterapie. U stadií IIB a III je standardním postupem kombinace zevní radioterapie a brachyterapie s kurativním záměrem. Tato léčba je často doplněna u patientek v celkově dobrém stavu konkomitantním podáním chemoterapie, neboť chemoradioterapie

přináší celkově lepší výsledky než samostatně podaná radioterapie. Zlepšené celkové přežití (cca o 10 %) je ovšem zatíženo vyšším výskytem vedlejších nežádoucích účinků (2). U stadia IV je radioterapie posuzována individuálně, a pokud je aplikována, tak vždy s paliativním záměrem. V tomto případě se většinou používá pouze zevní radioterapie. Hormonální terapie v léčbě karcinomu děložního hrdla se nepoužívá.

Recidivy karcinomu děložního hrdla

K recidivě onemocnění dochází nejčastěji v průběhu prvních dvou let od ukončení léčby. Medián časového intervalu vzniku recidivy je 17 měsíců od ukončení léčby. V této době se manifestuje zhruba 80 % všech recidiv. Riziko recidivy samozřejmě roste dle FIGO stadia nemoci v době stanovení diagnózy. U stadia IB–IIA dochází k recidivě v 10 až 20 %, u stadia IIB–IVA je to již 50 až 70 % (3). Patientky s recidivou nemoci mají velmi špatnou prognózu – přežití v délce jednoho roku dosahuje pouze 15 až 20 % nemocných.

Léčba recidiv karcinomu děložního hrdla

Recidivy můžeme dělit na lokoregionální a vzdálené. Vzdálené metastázy nejčastěji postižují plic, skelet, paraaortální uzliny, břišní dutinu a supraklavikulární uzliny (4). Léčba recidiv je velmi svízelná, a to z několika důvodů. K rozhodnutí

o dalším postupu přichází pacientka, která již některou léčebnou modalitu nebo jejich kombinaci primárně podstoupila, tím mohou být následně možnosti léčby výrazně omezeny. Druhým důvodem je celkový zdravotní stav pacientky. Konečně třetím důvodem je to, že léčebná odpověď závisí na lokalizaci recidivy onemocnění. Pokud je metastáza lokalizována mimo místo, které bylo dříve ozářeno, je pravděpodobnost léčebné odpovědi vyšší. Rozhodnutí o způsobu léčby musí provádět tým lékařů sestavený napříč jednotlivými odbornostmi (radioterapeut, klinický onkolog, gynekolog, chirurg, radiodiagnostik, patolog, psycholog). Do úvahy je nutno vzít účinnost zvolené léčebné modality, možnost ovlivnění doby přežití, nežádoucí vedlejší účinky léčby, celkový zdravotní stav a ochotu pacientky na léčbě spolupracovat.

Chirurgická léčba

Operační léčba má své místo i v řešení recidiv karcinomu děložního hrdla. Do úvahy přicházejí recidivy v malé pánevi, které pacientku zatěžují četnými potížemi (bolest, potíže s defekací, veziko- a rektovaginální fistulace, lymfedémy aj.) a současně nejsou přítomny známky vzdálené diseminace procesu. Možné chirurgické řešení spočívá v exenterační operaci páneve. Jde o výkon velmi rozsáhlý, který je zatížen stále vysokou morbiditou i mortalitou. Přes to mají tyto operační výkony svoje indikace a za dodržení všech podmínek mohou výrazně prodloužit

celkové přežití pacientky. Vlastní operace v sobě zahrnuje několik fází:

- A) peroperační stagingové vyšetření (což neznamena, že pacientka před výkonem nemusí absolvovat řadu předoperačních stagingových vyšetření), kterým se peroperačně vylučuje postižení lymfatických uzlin pánevních paraaortálních,
- B) ablativní část operace, která je modifikována podle svého rozsahu na přední (zachová se rektum), zadní (zachová se močový měchýř a uretra) a totální exenterace. Rozsah operace je dále určen z hlediska lokalizace recidivy k svalovině diaphragma pelvis. Pokud je nádor na úrovni mm. levatores ani, mohou být tyto svaly zachovány včetně distální části konečníku se svěračem,
- C) rekonstrukční fáze je důležitá z hlediska zachování kvality života po operaci – jedná se o rekonstrukci pánevního dna, pochvy, derivaci stolice a moči. Právě zde se zavádí nové postupy, které řeší především derivaci moče.

Aby mohl být proveden takto rozsáhlý chirurgický výkon, je nutné nejprve vyhodnotit, zda pacientka splňuje podmínky k provedení operace:

- celkový dobrý zdravotní stav
- vyloučení vzdálených metastáz
- vyloučení postižení pánevních a paraaortálních uzlin
- recidiva v pánvi centrálně lokalizovaná, neinfiltrovuje laterálně stěnu pánevní
- kompletní informace pacientky a její souhlas s operací (5)

Z uvedeného jasně vyplývá, že zvažování operace a příprava na ni musí být velmi pečlivá. Týká se to všech předoperačních vyšetření, kterými se snažíme vyloučit vzdálenou diseminaci procesu.

Indikace k exenterační operaci prodělaly svůj vývoj. Původně, v 50. letech minulého století, byly exenterační výkony prováděny nejprve u gynekologických malignit s čistě paliativním záměrem, tedy ulevit ženám od jejich potíží. Později došlo, vzhledem k výrazné mortalitě a morbiditě, k odklonu od těchto operací. V současné době, především po přehodnocení indikace (operace je dnes zvažována jako výkon terapeutický) a pokroku ve vybavení zdravotnickou technikou, novými operačními nástroji, léky a intenzivní pooperační péči, dochází k určité renezanzi tohoto operačního výkonu. Operace je prováděna s kurativním záměrem, a to nejen u gynekologických

malignit, ale rovněž u karcinomu rekta, prostaty či močového měchýře. Nejčastější indikací operace je progresse nebo recidiva nádoru po předchozí primární léčbě radioterapií, event. doplněnou o konkomitantní chemoterapii.

I v dnešní době se mortalita pohybuje kolem 10% (6). Hlavní příčinou peroperační mortality je nezvladatelné krvácení. V pooperačním období to jsou především fatální intestinální komplikace. Morbidita celková (časná i pozdní) dosahuje více než 60%. Mezi vážné časné komplikace patří ileózní stavy, enterální píštěle, dehiscence anastomóz, retence moči, trombózy pánevních žil, plicní embolie, tvorba abscesů, pneumonie, infekce operační rány aj. K pozdním komplikacím náleží vznik peristomických hernií, infekce a sepse, obstrukční ileus, obstrukce vývodných cest močových, deprese.

Operace je zatížena vysokou morbiditou a mortalitou z několika důvodů:

- celkovým zatížením organismu zhoubnou nemocí
- rozsahem operace jak v čase (operace může trvat i více než 8 hod), tak velikostí výkonu
- předchozí léčbou, především radioterapií na oblast malé pánve
- výraznou změnou anatomických poměrů v pánvi v důsledku operačního výkonu

Přes tato fakta, má v indikovaných případech exenterační operace svůj význam. Výsledky na velkých souborech pacientek ukazují i přes vysokou morbiditu a mortalitu výrazné prodloužení přežití. Pacientky, které splňují podmínky k operaci mají bez chirurgické léčby medián přežití ca 6–8 měsíců. Naopak celkové pětileté přežití u žen, které podstoupily operaci dosahuje více než 50% (7). A právě tyto výsledky ospravedlňují, po pečlivé rozvaze, indikaci tohoto mutilujícího, nicméně život prodlužujícího, operačního výkonu.

Radioterapie

Kurativní radioterapie je rovnocennou alternativou chirurgické léčby u stadií I–IIA, je metodou volby u vyšších stadií (IIB–III). Vždy se jedná o kombinaci zevní radioterapie s brachyterapií, vyjma stadia IA a některých stadií IB1 (tumor menší než 1 cm), kdy je možné použít pouze samostatnou brachyterapii. Naopak samostatná zevní radioterapie se provádí pouze u stadia IVA nebo v případě nemožnosti provést brachyterapii v důsledku nepříznivých anatomických poměrů, které nedovolí zavedení uterovaginální aplikace. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 52 dní. Prodloužení léčby nad tuto časovou hranici může výrazně snížit pravděpodobnost

lokální kontroly. U vyšších stadií nemoci se radioterapie standardně kombinuje s chemoterapií. Léčba konkomitantní chemoradioterapií totiž přináší lepší výsledky v celkovém přežití, které však může být provázeno vyšším výskytem vedlejších nežádoucích účinků. U stadia IV je radioterapie používána jako paliativní léčba, která musí být individuálně uvážena. Z uvedeného vyplývá, že většina pacientek s prokázanou recidivou karcinomu hrdla radioterapii nebo chemoradioterapii již podstoupila v rámci primární léčby své nemoci. Tento fakt výrazně limituje opětovné použití radioterapie.

U žen pouze po chirurgické léčbě s prokázanou recidivou nemoci v pánvi lze použít radikální radioterapii nebo chemoradioterapii. Úspěšnost léčby závisí na lokalizaci recidivy. Při postižení vagíny a jejích paravaginálních tkání se výsledky pětiletého přežití pohybuje kolem 70%. Pacientky s recidivou umístěnou v pánvi centrálně, která nedosahuje stěny pánevní, dosahují díky radioterapii pětiletého přežití zhruba ve 40%. Naopak recidivy dosahující k pánevní stěně mají špatnou prognózu – pětileté přežití se pohybuje mezi 10 až 20% (8). Léčba radioterapií spočívá v aplikaci vysoké dávky záření do recidivujícího tumoru. Tohoto se dosahuje za pomoci kombinace zevní radioterapie a intersticiální brachyterapie. Jednou z nejmodernějších metod zaměřených na zlepšení fyzikálních parametrů je radioterapie s využitím modulace intenzity záření (intensity modulated radiotherapy-IMRT). Metoda umožňuje dle potřeby modulovat rozložení dávky v ozařovaném poli a docílit shody mezi tvarem cílového objemu a ozařeným objemem i v oblastech se složitým geometrickým uspořádáním a v blízkosti kritických orgánů. Kritickými orgány v pánvi jsou močový měchýř, rektum a klíčky stěvné. Mezi absolutní kontraindikace radioterapie patří:

- a) předchozí ozáření oblasti pánve vysokou dávkou
- b) nespolupráce pacientky
- c) akutní zánětlivý proces v pánvi nebo dutině břišní

Za relativní kontraindikaci se považují především chronické zánětlivé změny dolního gastrointestinálního traktu – divertikulóza, morbus Crohn apod. (9).

Radioterapii s paliativním záměrem můžeme použít i v léčbě vzdálených recidiv. Zevní radioterapie je indikována k ozáření uzlinových, plicních nebo kostních metastáz. Zde mohou být kritickými orgány, které limitují dávku, např. ledviny nebo mícha.

Chemoterapie

Tato léčebná modalita je běžně používána nejčastěji v kombinaci s radioterapií (mluvíme o konkomitantní chemoradioterapii) u FIGO stadií IIB–IVA. Chemoradioterapie je nejčastěji prováděna na bázi cisplatiny v monoterapii v dávce 40–50 mg/m² 1× týdně po celou dobu radioterapie. U recidiv chemoterapie plní funkci paliativní léčby, a proto je vždy nutno pečlivě vážit její možný přínos a současně ovlivnění kvality života pacientky.

Při recidivě karcinomu děložního hrdla, která se nedá zvládnout léčbou lokální nebo lokoregionální, můžeme paliativně použít chemoterapii buď v monoterapii, nebo v kombinaci více cytostatik. Volba závisí na celkovém stavu ženy, předchozí podstoupené léčbě (především zda-li byla již nějaká chemoterapeutická léčba aplikována) a lokalizaci recidivy (oblast dříve ozařovaná nebo ne).

Mezi nejúčinnější cytostatika patří cisplatina, ifosfamid, topotecan, paklitaxel, vinorelbin a karboplatina (10). Poměrně často před lékařem vyvstává fakt, že pacientka byla již primárně léčena chemoradioterapií obsahující cisplatinu. Další problém může spočívat v příliš krátkém časovém období bez známek nemoci (DFI). Zde přichází do úvahy užití cisplatiny v kombinaci s jiným cytostatikem nebo použít systémovou léčbu, která cisplatinu neobsahuje.

Uvedené údaje jsou výsledkem několika desítek let probíhající intenzivní vědecké práce, která hodnotí účinnost a současně bezpečnostní profil cytostatik v léčbě karcinomu děložního hrdla. Průběžné výsledky se odrážejí v závěrech jednotlivých GOG (Gynecologic Oncology Group) klinických studiích.

V roce 1981 (**GOG-26, fáze II**) byla prokázána překvapující až 38% účinnost cisplatiny v léčbě spinocelulárního karcinomu děložního hrdla. Cisplatina se tak stala základním stavebním kamenem chemoterapie této nemoci (11).

Na základě příznivých výsledků studie zabývající se účinností ifosfamidu a mitolactolu v monoterapii (**GOG-76, fáze II**) byla zahájena studie hodnotící režimy: cisplatina v monoterapii, cisplatina + ifosfamid a cisplatina + mitolactol (**GOG-110, fáze III**) (12). Výsledky potvrdily první, statisticky významnou, vyšší účinnost kombinace cisplatina + ifosfamid (31 %) proti cisplatině v monoterapii (18%) u žen s recidivou nemoci. Prokázané prodloužení období bez progresu choroby (PFS) bylo vykoupeno vyšším počtem vedlejších účinků léčby (především hematologické) a současně nebyl zjištěn rozdíl v celkové délce přežívání (OS) – 8 měsíců u cisplatiny v monoterapii

proti 8,3 měsícům u cisplatiny + ifosfamidu. To vedlo k hledání dalších alternativních režimů.

Klinická studie **GOG-149** randomizovala ženy s recidivou karcinomu cervixu na dvě ramena. První skupina byla léčena kombinací cisplatina + ifosfamid, druhá obdržela bleomycin + ifosfamid + cisplatinu (13). Výsledky byly publikovány v roce 2002. Celková odpověď, PFS, OS byly v obou ramenech téměř identické. Pouze ve skupině s bleomycinem byla, podle očekávání, vyšší incidence vedlejších účinků týkajících se plic. Obě studie tedy poskytly dostatek důkazů o dobrém klinickém efektu kombinace cisplatina + ifosfamid.

Nyní se zájem stočil jiným směrem – účinnost cisplatiny v monoterapii se stala výchozí hodnotou pro posouzení nové kombinace. Studie **GOG-169**, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2004, hodnotila kombinaci paklitaxel + cisplatina. Studie byla významná rovněž proto, že v době jejího průběhu byla cisplatina zapracována do léčebných protokolů konkomitantní chemoradioterapie pro léčbu pokročilého cervikálního karcinomu. Další význam této studie spočíval v tom, že jako jedna z prvních kladla silný důraz na hodnocení kvality života léčených patientek (14). Podobně jako studie **GOG-110** potvrdila statisticky významné zlepšení v celkové odpovědi (37% cisplatina + paklitaxel proti 19% cisplatině v monoterapii, $p = 0,002$) a PFS (4,8 proti 2,8 měsíce, $p = 0,001$). Avšak výsledky celkového přežívání se bohužel opět statisticky významně nelišily (9,7 proti 9 měsícům, $p = 0,06$).

Další velmi důležité změny přinesla studie **GOG-179**, která se inspirovala slibnými výsledky užití topotekanu (1,5 mg/m² D1–5) v monoterapii (celková odpověď 19%, GOG 76U) a referencí Fiorica, et al., udávající celkovou odpověď 28% u kombinace cisplatina + topotecan na souboru 35 patientek, z nichž 33 bylo v předchozím období léčeno radioterapií (15). Podobné údaje rovněž přicházely od Longa, et al., kteří informovali až o 68% léčebné odpovědi u režimu, který obsahoval metotrexát, vinblastin, doxorubicin a cisplatinu (MVAC). Soubor se skládal z 29 žen s prokázanou recidivou nemoci (16). Základní podoba studie tedy obsahovala tři ramena (cisplatina v monoterapii, kombinaci cisplatina + topotecan a kombinaci MVAC). Vzhledem k výrazné toxicitě MVAC, byl nábor patientek do tohoto ramene předčasně ukončen v roce 2001.

Výsledky studie potvrdily převahu kombinace cisplatina + topotecan nad cisplatinou v monoterapii v PFS a léčebné odpovědi. Současně ukázaly, že kombinace cisplatiny s topotekanem statisticky

významně prodloužila i celkové přežívání patientek (9,4 proti 6,5 měsícům, $p = 0,017$) (17). Ve studii byly brány v úvahu a následně pečlivě hodnoceny i další faktory, které mohly ovlivnit výsledek. Hodnotila se účast na předchozí léčbě chemoradioterapií s cisplatinou, délka intervalu od ukončení primární a zahájení současné léčby (TFI) a úroveň kvality života (QoL) při zahájení současné léčby. Všechny zde uvedené faktory významně ovlivnily léčebné výsledky v obou ramenech. Výsledky studie vedly k tomu, že v roce 2006 byla kombinace cisplatina + topotecan schválena pro léčbu patientek s recidivou karcinomu děložního hrdla.

Výsledky studií GOG – 169 a GOG – 179, které hodnotily přínos kombinace cytostatik a současně výsledky dalších studií, jež posuzovaly jak nové léky (gemcitabin), tak nové kombinace léků (cisplatina + vinorelbin) vedly k ambicióznímu projektu studie **GOG – 204**, fáze III. Studie zahrnovala soubor patientek ve stadiu IVB nebo s recidivou cervikálního karcinomu. Studie byla zahájena v roce 2003 a do června 2004 obsahovala pouze dvě ramena – paklitaxel + cisplatina (PC) a vinorelbin + cisplatina (VC). Za referenční skupinu byla zvolena kombinace (PC). Na základě výsledků studií hodnotících kombinace gemcitabinu s cisplatinou (fáze II) a topotecanu s cisplatinou (fáze III), pak byly ženy randomizovány do celkového počtu čtyř ramen. Každé rameno obsahovalo jako základ cisplatinu (50 mg/m²) a k ní bylo přiřazeno další cytostatikum:

- paklitaxel – 135 mg/m² v 24 hod. infuzi (PC)
- vinorelbin – 30 mg/m² bolus v D1 + 8 (VC)
- gemcitabin – 1 000 mg/m² i.v. D1 + 8 (GC)
- topotecan – 0,75 mg/m² 30 min. infuze D1–3 (TC)

U patientek na léčbu nereagujících nebo tam, kde bylo dosaženo pouze stacionárního stavu nemoci (stable disease) byly režimy aplikovány pouze do maximálního počtu šesti cyklů. Patientky, které reagovaly na léčbu a současně nepřekročily únosné hranice toxicity, mohly pokračovat v léčbě dále. Studie byla předčasně ukončena v roce 2007, i když plánovaný počet zařazených patientek (600) nebyl dosažen (při ukončení zařazeno 513, hodnotitelných 425 patientek). Cílem rozsáhlé studie bylo vyhodnocení toxicity a léčebné odpovědi u jednotlivých kombinací cytostatik. Mediány hodnot celkového přežití (OS), období bez progresu (PFS) a léčebné odpovědi (RR) uvádí tabulka 1 (18).

Žádný z hodnocených režimů tedy nepředčil referenční skupinu (PC). Statisticky významného rozdílu bylo dosaženo pouze v PFS mezi PC

Tabulka 1. Mediány hodnot celkového přežití (OS), období bez progresu (PFS) a léčebné odpovědi (RR) dle jednotlivých režimů – studie GOG – 204

Chemoterapie	Léčebná odpověď (%)	Období bez progresu (més.)	Celkové přežití (més.)
PC	29,1	5,82	12,87
VC	25,9	3,98	9,99
GC	22,3	4,70	10,28
TC	23,4	4,57	10,25

a GC. Nicméně rozdíly v délce celkového přežití mezi jednotlivými rameny stojí za to, aby byly brány v potaz jak z praktického hlediska (plánování léčby), tak při přípravě dalších studií. Dalším přínosem GOG – 204 bylo hodnocení prognostických faktorů z hlediska celkového přežití a období bez progresu. Jako statisticky významné se ukázaly tyto faktory:

- a) celkový zdravotní stav nemocné před zahájením léčby – nejvýznamnější
- b) lokalizace recidivy v již dříve ozařovaném místě
- c) předchozí konkomitanti chemoradioterapie

Biologická léčba

V současné době velmi aktuální biologická nebo také cílená léčba má své pevné pozice již u několika typů nádorů (karcinom mammy, ledvin, rekta apod.). Zde jsou biologické léky již součástí léčebných protokolů. Možnosti biologické léčby jsou intenzivně zkoumány i u gynekologických malignit, nejbliže k jejich zavedení má karcinom ovaria. Některé druhy sarkomů (leiomyosarkom) mají rovněž svoje indikace (např. kombinace cytostatik s trabectedinem). U karcinomu děložního hrdla je biologická léčba zatím předmětem klinických studií. Do úvahy přichází bevacizumab, což je rekombinantní monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). V roce 2009 byly publikovány výsledky studie **GOG-227C** (nábor patientek 2002–2006), která hodnotila účinnost bevacizumabu u 46 patientek s prokázanou perzistencí nebo recidivou cervikálního karcinomu. Hlavním cílem studie bylo vyhodnocení délky PFS, vedlejších toxických účinků, vedlejším cílem bylo hodnocení léčebné odpovědi a celkového přežívání. Všechny ženy byly předléčeny jedním nebo dvěma chemoterapeutickými režimy. Bevacizumab byl aplikován v dávce 15 mg/kg intravenózně každých 21 dnů až do progresu nemoci nebo výrazné toxicity. Nejčastějším projevem toxicity byla hypertenze (7 x) a embolie (5 x). Medián PFS dosáhl 3,4 měsíce a OS 7,29 měsíce (19).

Závěr

Léčba recidivy cervikálního karcinomu je velmi svízelná a většinou i málo úspěšná. Volba a strategie léčby závisí na mnoha faktorech, z nichž nejdůležitější jsou:

- a) druh léčebné modality použitý v průběhu primární léčby
- b) lokalizace recidivy a její velikost
- c) celkový zdravotní stav pacientky před zahájením léčby recidivy
- d) délka časového intervalu bez progresu

Lokální recidiva centrálně lokalizovaná bez vzdálených metastáz u pacientky primárně pouze operované se dá léčit kurativní chemoradioterapií, event. opět výkonem chirurgickým. Téměř ve všech ostatních případech však musí být uvažováno v intencích paliativní medicíny. Navíc, doposud v chemoterapii cervikálního karcinomu stále nejúčinnější cytostatikum – cisplatina, je standardně zapracováno do režimu nejčastěji používané konkomitanti chemoradioterapie.

Do úvahy proto přichází paliativní ozaření vzdálených metastáz (uzlinových, kostních, mozkových aj.) nejčastěji formou zevní radioterapie. Další možností je užití některých z režimů chemoterapie, buď v monoterapii (cisplatina, topotekan, ifosfamid), nebo pokud to stav pacientky dovolí v kombinaci (např. cisplatina s topotekánem nebo s paklitaxelem). Cisplatina stále zůstává zlatým standardem léčby v monoterapii. Její opakované použití (primárně použitá v konkomitanti chemoradioterapii) v léčbě recidivy karcinomu děložního hrdla je možné po posouzení celkového stavu nemocné a délky časovém intervalu od její primární aplikace. Kombinace cisplatiny s paklitaxelem nebo topotekánem zvýšila léčebnou odpověď a prodloužila období bez progresu, aniž by výrazně zhoršila kvalitu života pacientky. Avšak jen kombinace cisplatiny s topotekánem prodloužila i celkové přežití léčených žen. Biologická léčba přichází do úvahy zatím pouze v rámci klinických studií.

Velmi důležitá je péče podpůrná a symptomatická, která později jednoznačně převáží všechny ostatní druhy terapie.

Publikováno s podporou vědecko-výzkumného záměru MOU č. MZOMOU2005.

Literatura

1. ÚZIS ČR, NOR ČR, 2010: 69,71.
2. Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent and metastatic cervical cancer. J. Nat. Compreh. Cancer Network, 2008; 8(1): 53–57.
3. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri. Int. J. Gynaecol. Obstet., 2003; 83(Suppl.1): 41–78.
4. Cibula D, Petruželka L a kolektiv. Onkogynekologie, 1. vydání, Grada Publishing a. s., Praha, 2009: 444–445.
5. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practise of Gynecologic Oncology, 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 771.
6. Chen HS, Sheen-Chen SM. Total pelvic exenteration for primary local advanced colorectal cancer. World J. Surg. 2001; 25: 1546–1549.
7. Ferenschild FTC, Vermaas M, Verhoef C, et al. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. World J. Surg., 2009; 33: 1502–1508.
8. Cibula D, Petruželka L a kolektiv. Onkogynekologie, 1. vydání, Grada Publishing a. s., Praha, 2009: 449.
9. Šlampa P a kolektiv. Radiační onkologie v praxi, 2. vydání, Masarykův onkologický ústav, Brno, 2007: 125.
10. Pectasides D, Kamposioras G, Papaxoinis G. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. Canc. Treatm. Reviews, 2008; 34: 603–613.
11. Thigpen JT, Vance R, Punecky L, et al. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix: Semin Oncol 1995; 22(Suppl. 3): 16–24.
12. Omura GA, Biessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix. a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1997; 15(1): 165–171.
13. Blossss JD, Blessing JA, Behrens B, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamid with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 2002; 20: 1832–1837.
14. 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.
15. Fiorica J, Holloway R, Ndubisi B, et al. Phase II trial of topotecan and cisplatin in persistent or recurrent squamous and nonsquamous carcinomas of the cervix. Gynecol. Oncol. 2002; 85: 89–94.
16. Long III HJ, Gross WG, Wiedand HS, et al. Phase II trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin in advanced/recurrent carcinoma of the uterine cervix and vagina. Gynecol. Oncol. 1995; 57: 235–239.
17. Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC, 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: 4629–4633.
18. 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(28): 4649–4655.
19. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 2009; 27(7): 1069–1074.

MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.
Oddělení gynekologické onkologie, MOU Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
josef.chovanec@mou.cz