

Systémová léčba metastatického, rekurentního či perzistujícího onemocnění

Chemoterapie

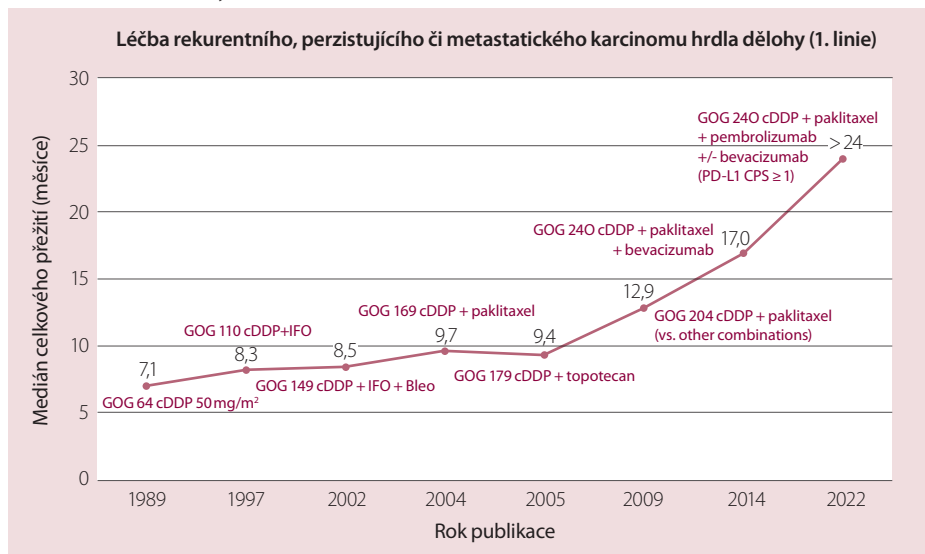
Cisplatina

V monoterapii dlaždicobuněčného karcinomu hrdla dělohy bylo testováno více než 60 cytotoxických látek. Nejlepších léčebných odpovědí (Response Rate; RR) bylo dosaženo cisplatinou (23 %), karboplatinou (15 %), ifosfamidem (22 %), 5-fluorouracilem (20 %), doxorubicinem (17 %), paklitaxelem (17 %) a topotecanem (19 %) (3). Cisplatina pak byla studii GOG 43 a GOG 64 (4, 5) extenzivně testována v různých dávkách a režimech podání. Tyto studie vedly k závěrům, že cisplatina je v léčbě dlaždicobuněčného cervikálního karcinomu velmi efektivní při dávce 50 mg/m² nitrožilně při rychlosti podání 1 mg za minutu každé 3 týdny (q3w), a tento režim se stal standardem léčby metastazujícího a recidivujícího karcinomu hrdla dělohy na více než 10 následujících let.

Kombinované režimy

Po uvedení cisplatiny jako léčebného standardu bylo publikováno několik menších a nerandomizovaných klinických studií, kombinujících různá cytostatika v léčbě cervikálního karcinomu. Zejména režimy obsahující cisplatinu jeví opět vysoké frekvence léčebných odpovědí, obzvláště u dosud neléčených pacientek. V roce 1997 byly publikovány výsledky randomizované studie GOG 110, která prokázala zlepšení RR a PFS (Progression-Free Survival) po přidání ifosfamidu k cisplatině, což však nevedlo k signifikantnímu prodloužení celkového přežití (Overall Survival; OS) (6). Navzdory úspěchu kombinovaného režimu cisplatiny s ifosfamidem nepřinesla ve studii GOG 149 další intenzifikace režimu přidáním bleomycinu žádný očekávaný léčebný výsledek (7). Standardem léčby tak na další roky zůstal režim cisplatina/ifosfamid. V následujících letech prokázaly další randomizované studie (GOG 169, GOG 179, GOG 204) obdobné zlepšení RR a PFS při kombinaci cisplatiny s paklitaxelem, gemcitabinem, vinorelbinem či topotecanem ve srovnání s monoterapií cisplatinou. Obdobně jako u ifosfamidu však

Obr. 4. Historický vývoj systémové léčby a přežití pacientek s metastazujícím, recidivujícím či perzistujícím karcinomem hrdla dělohy



nebylo dosaženo odpovídajícího zlepšení OS (8–10). V přímém srovnání pak byly tyto kombinované režimy v parametru celkového přežití zcela srovnatelné (10), nicméně režim cisplatina/paklitaxel dosáhl dosud nejdelšího mediánu celkového přežití (12,9 měsíců) a při jednoduchosti podání a poněkud příznivějšímu profilu nežádoucích účinků se stal novým režimem první volby.

Karboplatina

Data pro nahrazení cisplatiny karboplatinou jsou velmi omezená. Opírají se prakticky jen o dvě studie, z nichž jedna byla značně limitována počtem pacientek (11) a druhá (pozn. prezentovaná pouze formou abstraktu na ASCO 2012) produkovala podezřele optimistické výsledky v obou ramenech, kterých nebylo dosud dosaženo žádnou předchozí studií (12). Režim karboplatina/paklitaxel se však stal navzdory absenci spolehlivých dat oblíbeným na řadě pracovišť, zejména pro nízkou toxicitu, lepší toleranci a snadnější podání ambulantní cestou. Režimy s karboplatinou jsou také častěji preferovány u pacientek, které mají krátký cisplatina-free interval, a naopak.

Velmi důležité je také zmínit, že u pacientek v horším výkonnostním stavu či u pacientek s asymptomatickým a pomalu progredujícím (např. uzlinovým či plicním) postižením může být monoterapie cisplatinou či karboplatinou velmi šetrnou a účinnou volbou, zachovávající velmi dobrou kvalitu života, navíc bez alopecie. Kombinované režimy

pak lze ponechat v záloze pro případ rychlejší či symptomatické progresse.

Cílená terapie

První cílenou molekulou schválenou k léčbě recidivujícího či metastazujícího karcinomu hrdla dělohy byl bevacizumab, inhibitor angiogeneze, rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka cílená k inhibici VEGF-A (vascular endothelial growth factor A). K léčbě karcinomu cervixu byl bevacizumab, v kombinaci s chemoterapií založenou na platině, schválen FDA v srpnu roku 2014 na základě publikace výsledků studie GOG 240 (13).

Nejdůležitějším zjištěním studie GOG 240 bylo, že přidání bevacizumabu v dávce 15 mg/kg až 3 týdny k chemoterapii vede ke zvýšení frekvence léčebných odpovědí (48 % vs. 36 %, $p = 0,008$) a k prodloužení přežití bez progresse (8,2 vs. 5,9 měsíců, $p = 0,002$; HR 0,67 s 95% intervalem spolehlivosti 0,54–0,82) a především také k prodloužení celkového přežití (17,0 vs. 13,3 měsíců, $p = 0,004$; HR 0,71 s 98% intervalem spolehlivosti 0,54–0,95). Nejlepších výsledků bylo ve studii GOG 240 dosaženo po přidání bevacizumabu k režimu cisplatina/paklitaxel, čímž došlo k prodloužení celkového přežití ze 14,3 měsíců až na 17,5 měsíců ($p = 0,035$; HR 0,68 s 95% intervalem spolehlivosti 0,48–0,97), při RR až 50 % a frekvenci kompletních remisí 15 %. Přidání bevacizumabu k režimu paklitaxel/topotek-an sice vedlo ke zlepšení RR z 27 % na 47 %,