Sistemsko zdravljenje raka materničnega vratu

Erik Škof

Za zdaj se sistemsko zdravljenje s kemoterapijo v sklopu dopolnilnega (adjuvantnega) sistemskega zdravljenja ne priporoča. Leta 2011 je bila objavljena prospektivna randomizirana klinična raziskava tretje faze, ki je sicer pokazala značilno boljše 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni (74 % proti 65 %) in boljše 3-letno celokupno preživetje (HR 0,68; p = 0,0224) bolnic, ki so po zaključenem zdravljenju z radiokemoterapijo prejele še dva cikla dopolnilne kemoterapije, v primerjavi z bolnicami, ki dopolnilne kemoterapije niso prejele. Vendar je bilo v skupini bolnic, ki so bile zdravljene z dopolnilno kemoterapijo, značilno več resnih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 (86 % proti 46 %; p < 0,001) kot pri bolnicah, ki te niso prejele. Priporočamo vključitev v klinične raziskave. Trenutno potekata dve klinični raziskavi, ki bosta odgovorili na vprašanje o vlogi sistemske kemoterapije v sklopu dopolnilnega zdravljenja bolnic z rakom materničnega vratu – raziskava OUTBACK in raziskava EMBRACE 2.

Zdravljenje s predoperativno (neoadjuvantno) kemoterapijo prav tako ni priporočeno kot standardno zdravljenje, saj je večja verjetnost za ponovitev bolezni kot pri standardnem zdravljenju z radiokemoterapijo. V poštev pride le, če primarno zdravljenje z radioterapijo (ali radiokemoterapijo) ni možno oziroma bi se mu želeli izogniti (denimo želja po ohranitvi plodnosti ali zdravljenje raka v nosečnosti). Namen

predoperativne kemoterapije je zmanjšanje tumorja, ki bi omogočilo radikalno kirurško zdravljenje. S tem se skušamo izogniti zdravljenju z obsevanjem, ki je teratogeno za plod, pri bolnici pa povzroči trajno izgubo plodnosti. Tovrstno zdravljenje se izvaja le v terciarnih centrih v sklopu multidisciplinarnega onkološkega zdravljenja, v katerega so vključeni ginekolog porodničar, ginekolog onkolog, radioterapevt onkolog, internist onkolog in patolog.

Sistemsko zdravljenje pride v poštev pri primarno metastatski bolezni ali ponovitvi bolezni, kadar lokalno zdravljenje z operacijo in/ali obsevanjem ni mogoče. Gre za paliativno zdravljenje. Uporabljamo kemoterapijo na osnovi platine (kombinacijo paklitaksela in karboplatina), ki ji običajno priključimo tarčno zdravilo bevacizumab. Bevacizumab je zaviralec rastnega dejavnika za nastanek žil (zaviralec VEGF), ki v kombinaciji s kemoterapijo izboljša objektivni odgovor na zdravljenje (48 % proti 36 %), značilno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni (8 mesecev proti 6 mesecev) in značilno podaljša celokupno preživetje (17 mesecev proti 13 mesecev). Dodatek bevacizumaba je povezan z večjim deležem neželenih učinkov (arterijska hipertenzija, trombembolični zapleti, osteomuskularne bolečine, fistule), zato se o takšnem zdravljenju odločamo individualno.

Pri bolnicah z metastatskim rakom materničnega vratu, pri katerih pride po zaključenem sistemskem zdravljenju do nadaljnjega napredovanja bolezni, nimamo dokazov, da bi bila ponovna uvedba zdravljenja s kemoterapijo bolj učinkovita od dobrega podpornega (simptomatskega) zdravljenja. Zaradi tega se za ponovno zdravljenje s

kemoterapijo odločimo le redko, predvsem v primeru, da je od zaključka zdravljenja minilo leto dni ali več in da stanje bolnice to dopušča. V poštev pride ponovno kombinacija na osnovi platine ali kemoterapija v monoterapiji (s karboplatinom, docetakselom, gemcitabinom itd.). Verjetnost odgovora na ponovno zdravljenje s kemoterapijo je majhna (< 10 %), trajanje odgovora pa kratko (2 do 4 mesece).

Literatura

1. Dueñas-González A, ZarbáJJ, Patel F et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 2011; 29: 1678–85.
2. A Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy Following Chemoradiation as Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer Compared to Chemoradiation Alone: The OUTBACK Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01414608.
3. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRAchytherapy in locally advanced CErvical cancer – EMBRACE study. https://www.embracestudy.dk/Public/
4. Gupta S, Maheshwari A, Parab P et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2018. JCO2017759985. doi: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
5. Cibula D, Pötter R, Planchamp F et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer 2018; 28: 641–55.

6. Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. Gynecol Oncol 2015; 137: 574–80.
7. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014; 370: 734–43.
8. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2010; 116: 44–9.
9. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD; Gynecologic Oncology Group Study Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Am J Clin Oncol 2007; 30: 428–31.
10. Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol 2000: 76: 204–7.
11. Weiss GR, Green S, Hannigan EV et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 39: 332–6.