

Rak szyjki macicy należy do nowotworów o bardzo małej wrażliwości na leczenie cytostatykami. Jednakże istnieją sytuacje kliniczne (wznowy, odległe przerzuty), w których chemioterapia pozostaje jedyną możliwością terapeutyczną. Ponadto istnieją próby stosowania neoadjuwantowego leków cytostatycznych.

W artykule przedstawiono wyniki własne stosowania chemioterapii w zaawansowanych i nawrotowych postaciach raka szyjki macicy.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, chemioterapia, ifosfamid.

Chemotherapy in cervical cancer has very little efficacy. Mostly neoplastic cells are chemoresistant, but there are some cases, in which chemotherapy in cervical neoplasm is used. There are recurrences of neoplastic process or progressive disease with metastases. In the other hand more and more often is recommended chemotherapy as a neoadjuvant treatment (before surgery or radiotherapy) in cervical cancer also.

In this article results of different schemes of chemotherapy in inoperable cervical cancer (Stage IIb-IV) are presented.

Key words: cervical cancer, chemotherapy, ifosfamide.

Zastosowanie chemioterapii w raku szyjki macicy

Chemotherapy in cervical cancer

Anna Obrębowska, Stefan Sajdak

Klinika Ginekologii Operacyjnej Katedry Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu

WSTĘP

Chemioterapia, jako jedna z form leczenia onkologicznego, w przypadku raka szyjki macicy nie odgrywała do chwili obecnej większego znaczenia. Występujący w około 90 proc. histologiczny typ raka płaskonabłonkowego jest zdecydowanie chemooporny. Obecnie istnieje coraz więcej przesłanek skłaniających do zastosowania chemioterapii jako leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego dla potencjalizacji radioterapii. Uważa się, że w fazie początkowej komórki nowotworowe są względnie wrażliwe na działanie cytostatyków, jednak w miarę prowadzenia leczenia wrażliwość tą gwałtownie zatracają. Dlatego też odpowiedź na chemioterapię uzależniona jest w sposób proporcjonalny od jakości i ilości leczenia poprzedzającego. Próby stosowania leczenia chemicznego w formie neoadjuwantowej, a więc poprzedzającej zabieg operacyjny czy też wyłącznie radioterapię są dopiero wprowadzane do badań klinicznych, jednakże być może wskażą jakiś nowy kierunek postępowania leczniczego.

Z cytostatyków stosowanych w terapii neoadjuwantowej ważne miejsce zajmuje ifosfamid.

Oddzielnym problemem są nawroty raka czy też progresja choroby, mimo przeprowadzonego leczenia energią promienistą. W takich sytuacjach chemioterapia wydaje się być jedyną możliwością terapeutyczną. Spośród różnych typów stosowanego leczenia obec-

nie przyjmuje się, że cytostatykiem najbardziej skutecznym w terapii zarówno jedno- jak i wielolekowej jest cysplatyna (20-30 proc. dodatnich reakcji klinicznych). Obserwacje kliniczne prowadzone na obszernej grupie chorych nie wykazały znaczących statystycznie różnic w zależności od dawki mieszczącej się w przedziale 50-100 mg/m². Natomiast badania porównawcze skuteczności terapii jednolekowej i wielolekowej z użyciem cysplatyny dowiodły, że w przybliżeniu skuteczność postępowania wielolekowego wynosi ± 40 proc. i jest wyższa niż jednolekowa: $\pm 20-30$ proc.

Z innych leków przeciwnowotworowych, których skuteczność w raku szyjki była ostatnio szeroko badana, jednym z bardziej aktywnych okazał się ifosfamid.

W Państwowym Szpitalu Klinicznym nr 3 Akademii Medycznej w Poznaniu w latach 1995-1998 przeprowadzono analizę zastosowania ifosfamidu w chemioterapii raka szyjki macicy.

Grupę badaną stanowiło 18 chorych w wieku 26-78 lat, u których po rozpoznaniu raka szyjki macicy w stopniu nieoperacyjnym zastosowano radioterapię obejmującą zarówno naświetlanie zewnętrznych pól miednicy małej, jak i brachyterapię dopochwową. Ze względu na brak remisji po promienioleczeniu jako leczenie II-rzutowe zastosowano chemioterapię.

W zależności od rodzaju stosowanych cytostatyków podzielono badaną populację chorych na 3 grupy:

Tabela 1. Wyniki, jakie uzyskano przy stosowaniu terapii neoadjuwantowej z zastosowaniem ifosfamidu w różnych stopniach klinicznych raka szyjki macicy

AUTOR	SCHEMAT	STAGE	LICZBA	PR +CR (proc.)	CR (proc.)
Tobias (1990)	BIP	IIa – IV	32	69	6
Bolis (1992)	PI	Ib – IV	46	78	11
Rabinovich (1993)	PI	IIb – IV	21	48	5
Kumar (1994)	BIP	IIb – IV	89	72	5
Moisa (1996)	PI	IIb – IV	70	84	28
De Jonge (1996)	PI	IIb	44	80	31
Marantz (1998)	CIF	Ib – IIIb	47	85	30

Tabela 2. Mianownictwo odpowiedzi w leczeniu onkologicznym

CR (<i>complete response</i>)	całkowita odpowiedź – brak zmian i dolegliwości przez okres co najmniej 3 miesięcy
PR – (<i>partial response</i>)	częściowa odpowiedź – zmniejszenie się nacieków o 50 proc. przez co najmniej 3 miesiące
SD – (<i>stable disease</i>)	nie stwierdza się ani zmniejszenia wielkości guza o 50 proc., ani zwiększenia o 25 proc.
PD – (<i>progress disease</i>)	zwiększenie wielkości guza o 25 proc. lub pojawienie się nowych ognisk

Tabela 3. Wyniki uzyskane po stosowaniu Ifosfamidu w formie zarówno mono-, jak i politerapii

IFOSFAMID (g/m ² /dzień)	FORMA TERAPII	CR+PR	CR+PR (proc.)	AUTOR
1,5 dzień 1-5	mono	3 + 0	20	Hannigan (1989)
3,5 dzień 1-5	mono	3 + 6	50	Cervellino (1986)
5,0 dzień 1, ciągła infuzja	mono	1 + 9	33	Meanwell Blackledge (1989)
1,5 dzień 1-5	+ Cis-platin	0 + 15	62	Lara (1989)
5,0 dzień 1, ciągła infuzja	+ Cis-platin	1 + 9	48	Araujo (1987)
5,0 dzień 1, ciągła infuzja	+ Cis-platin + Bleomycyn	10 + 24	63	Blackledge (1989) Buxton (1989)

► grupa obejmująca 10 chorych, u których zastosowano schemat chemioterapeutyczny MIC – Cisplatyna, Mitomycyna C, Ifosfamid.

Leczenie było prowadzone w formie ogólnoustrojowej w czasie 1 dnia w układzie:

- CCDP 50 mg/m²;
- MMC 6 mg/m²;
- IFO 3 g/m².

W celu uniknięcia toksycznego działania ifosfamid w stosunku do pęcherza moczowego stosowano środek uroprotektyny – mesna w dawce 60 proc. ogólnej dawki IFO w okresie przed, około i po jego podaniu.

► grupa obejmująca 4 chore, u których zastosowano schemat chemioterapeutyczny BIP – Cisplatyna, Bleomycyna, Ifosfamid.

Leczenie było prowadzone w formie ogólnoustrojowej w czasie 5 dni, w układzie:

- CCDP – 1d. – 75 mg/m²;
- BLEO – 1d. – 15 mg;
- IFO – 1-5d. – 1 g/m² + Mesna – 1-5d. – 200 mg/m².

Tabela 4. Wyniki leczenia raka szyjki macicy w zależności od rodzaju stosowanego schematu chemioterapeutycznego

	MIC	BIP	PI
CR	1	1	–
PR	1	1	1
SD	2	1	1
PD	6	1	2

► grupa obejmująca 4 pacjentki, u których zastosowano schemat chemioterapeutyczny PI – Cysplatyna, Ifosfamid.

Leczenie było prowadzone w formie ogólnoustrojowej, w układzie:

- CCDP – 1d. – 75 mg/m²;
- IFO – 1d. – 4 g/m² + Mesna – 1-2d. – 1 g/m².

Po podaniu 6 kursów chemioterapii opartej na cisplatynie uzyskano następujące efekty terapeutyczne:

- CR – 2 przypadki (11,1 proc.)
- PR – 3 przypadki (16,7 proc.)
- SD – 4 przypadki (22,2 proc.)
- PD – 9 przypadków (50 proc.)

Z danych przedstawionych w tabeli 4. wynika, iż najwyższy odsetek pozytywnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej poprzez całkowitą remisję, uzyskano w grupie poddanej schematowi leczniczemu BIP (Bleomycyna, Cisplatyna, Ifosfamid). Natomiast najczęściej, bo aż w 60 proc. docho- dziło do progresji choroby nowotworowej w przypadku terapii MIC (Mitomycyna C, Ifosfamid, Cysplatyna). Zbyt mała liczebność grupy leczonych nie pozwala wyciągnąć jednakże istotnych statystycznie podsumowań.

Jednakże wydaje się, że:

► Skuteczność chemioterapii w nieoperacyjnych postaciach raka szyjki macicy jest niewielka. Jedynie w przypadku leczenia

przerzutów odległych, a więc w IV stopniu zaawansowania klinicznego doprowadza do pewnej stabilizacji choroby.

► Z różnych schematów cytostatycznych opartych na ifosfamidzie najbardziej godnym polecenia jest połączenie platyny z bleomycyną i ifosfamidem, czyli schemat BIP.

PIŚMIENNICTWO

- Araujo C. E., De Marco M., Saporiti M.: 1. *Congreso Iberoamericano de Oncologia*. Madrid Nov. 3-6, 1985. *Oncologia Iberoamericana* 1987, 782-88.
- Blackledge G. i wsp.: *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 111 (Supl.) 1986, S32.
- Bolis G. i wsp.: *Ann. Oncol.* 1992, 3 (Suppl. 5), 106.
- Cervellino J. C. i wsp.: *Proc. ECCO-5*, London 1989, Abstr. P-1078.
- De Jonge E. T., Falkson G. i wsp.: *Int. J. Gynecol. Cancer* 1997, 7, 158-62.
- Hannigan E. V. i wsp.: *Proc. ASCO* 1989, Abstr. 617.
- Kumar L. i wsp.: *Gynecol. Oncol.* 1994, 54, 307-15.
- Lara P. i wsp.: *Proc. ECCO-5 London*, 1989, Abstr. P-1125.
- Maranz A., Litovska S. i wsp.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*: 1991, 10, 189.
- Meanwell C. A., Kelly K. A., Blackledge G.: *Lancet* II (1986), 406.
- Moisa C. i wsp.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996, 15, 278.
- Rabinovich M. i wsp.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1993, 12, 262.
- Tobias J., Byxton E. J. i wsp.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990, 26 (Suppl. 1), 59-61.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Anna Obrębowska**
Klinika Ginekologii Operacyjnej
Katedry Ginekologii i Położnictwa AM w Poznaniu
ul. Polna 33
60-533 Poznań