

# Využití bevacizumabu (Avastin) v léčbě recidivujícího karcinomu děložního hrdla

Michal Zikán

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Recidivující, perzistující či metastatický karcinom děložního hrdla představuje významný klinický problém. V této klinické situaci se jedná o nádor s velmi nepříznivou prognózou, často diagnostikovaný u mladších žen. Možnosti léčebného ovlivnění takového nádoru jsou limitované, spočívají především v podání systémové paliativní chemoterapie s platinovým derivátem, event. neplatinové kombinace u předléčených pacientek. Nově je možné využít i příznivý efekt antiangiogenní léčby v paliativní terapii tohoto onemocnění. Uvedená kazuistika prezentuje klinickou zkušenost s léčbou recidivujícího karcinomu děložního hrdla u mladé pacientky za využití chemoterapie a podání antiangiogenní léčby.

**Klíčová slova:** karcinom děložního hrdla, recidiva, bevacizumab, antiangiogenní léčba.

## The use of bevacizumab (Avastin) in treating recurrent cervical cancer

Recurrent, persistent or metastatic cervical cancer represents a major clinical problem. It is a tumour with a very unfavourable prognosis, being frequently diagnosed in younger women. The treatment options in the case of such a tumour are limited, mainly involving the administration of systemic palliative chemotherapy with a platinum derivative and/or non-platinum combinations in pretreated patients. More recently, it has been possible to utilize the beneficial effect of anti-angiogenic therapy in the palliative treatment of this disease. The present case report discusses clinical experience with the treatment of recurrent cervical cancer in a young patient by means of chemotherapy and anti-angiogenic therapy.

**Key words:** cervical cancer, recurrence, bevacizumab, anti-angiogenic therapy.

## Úvod

Přes veškerý pokrok v prosazování očkování proti lidskému papilomaviru zůstává karcinom děložního hrdla značným problémem. Celosvětově onemocní ročně 500 000 žen, 250 000 jich každý rok zemře (1).

V České republice bylo podle posledních dostupných údajů v Národním onkologickém registru diagnostikováno v roce 2015 celkem 871 žen s invazivním karcinomem děložního hrdla, ve stejném roce na nemoc 380 žen zemřelo (2). Ačkoliv je možné pozorovat mírný trend v poklesu incidence tohoto nádoru, alarmující zůstává, že se křivky incidence a mortality nerozevírají, tedy stále není znatelný posun v diagnóze zhoubných nádorů do časných, operabilních,

stadií. Při pohledu na distribuci stadií v době diagnózy je patrné, že více než polovina pacientek je diagnostikována ve stadiu FIGO IIB a vyšším, tedy ve stadiu inoperabilního onemocnění. S ohledem na to, že karcinom děložního hrdla je ve většině svých podob nádorem plně preventabilním, zachytitelným a ošetřitelným ve stadiu prekanceróze, je toto zjištění závažné.

V časném i lokálně pokročilém stadiu onemocnění mohou být pacientky léčeny radikální operací, chemoradioterapií nebo kombinací obou metod. Ženy s metastazujícím onemocněním a pacienti s perzistujícím nebo recidivujícím onemocněním po chemoradioterapii na bázi platiny však mají velmi omezené možnosti, nelze-li využít operační léčby. Kombinovaná

chemoterapie bez platinového derivátu byla navržena jako možná strategie, která obchází rezistenci vůči platině, ale její účinnost je omezená, a také proto jsou zapotřebí nové formy léčby.

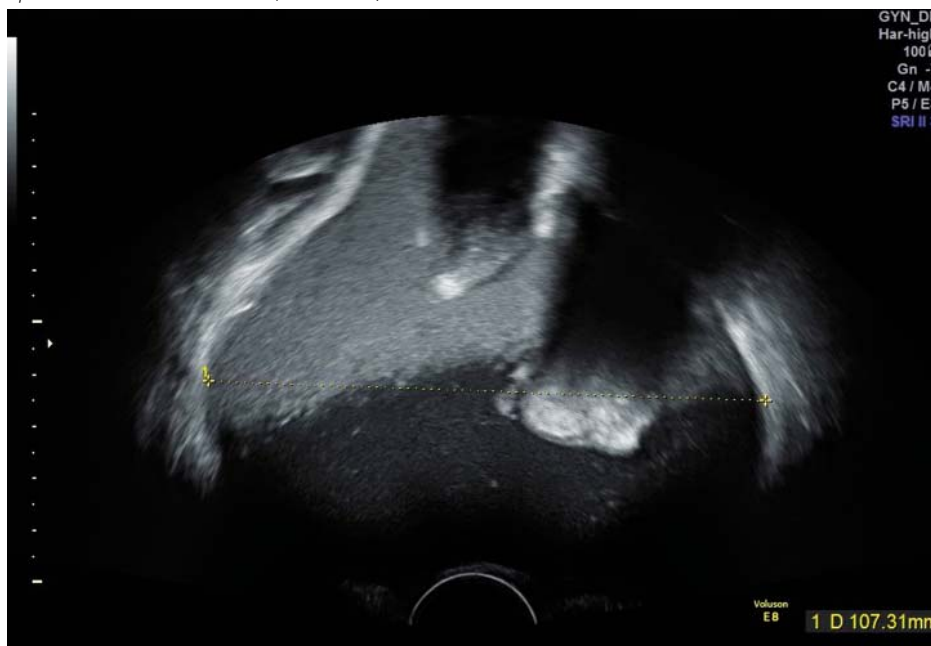
Antiangiogenní léčba představuje jednu z nových možností u pacientek s prognosticky nepříznivým průběhem onemocnění. Nádorová novotvorba cév doprovází agresivní onemocnění. Atypické cévy jsou jedním z charakteristických znaků invazivního nádoru v kolposkopickém obraze. Zvýšená hustota drobných cév a silná imunoreaktivita pro endoteliální marker CD31 u karcinomu děložního hrdla naznačuje špatnou prognózu. VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) se podílí na mitogenezi, angiogenezi, přežití a stimulaci endotelií a indukcii hemato-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Michal Zikán, Ph.D., michal.zikan@lf1.cuni.cz  
Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce  
Budínova 2, 181 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(5): 264–268  
Článek přijat redakcí: 27. 9. 2017  
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2017

**Obr. 1.** Ultrazvukový obraz pánve (vaginální sonda) při diagnóze druhé recidivy karcinomu děložního hrdla s produkcí mucinózního ascitu (červen 2015)



**Obr. 2.** Ultrazvukový obraz pánve (vaginální sonda) po aplikaci dvou cyklů chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem (srpen 2015). Patrné je naprosté vymizení ascitu



poézy. Pacienti s cervikální high-grade dysplazií a invazivním karcinomem mají zvýšenou expresi VEGF a hypoxií indukovaného faktoru 1a (HIF-1a). Invazivní fenotyp je přítomen pouze s up-regulovaným VEGF. Nadměrná exprese onkogenních HPV podtypů zvyšuje HIF-1a a expresi VEGF (3). Tyto teoretické podklady vedly, zároveň s poznatkem, že virové onkogeny HPV mohou přímo stimulovat produkci VEGF, ke konceptu využití antiangiogenní léčby u karcinomu děložního hrdla.

Primárně metastatický karcinom děložního hrdla nebo perzistující či recidivující nádor po primární radiační léčbě je ve většině případů

onemocněním s infaustní prognózou. Šanci na vyléčení nebo dlouhé bezpříznakové období může výjimečně u vybraných patientek představovat chirurgická léčba. U ostatních patientek je veškerá jiná léčba vedena s paliativním záměrem – cílem je především zlepšení nebo zajištění kvality života pacientky. Standardem bylo dosud podání kombinované léčby v režimu cisplatina/paklitaxel, event. topotekan/paklitaxel, nebo karboplatina/paklitaxel (adenokarcinom) (4, 5). Studie GOG-240 fáze III nově podpořila zavedení antiangiogenní léčby do paliativní léčby metastatického, perzistujícího či recidivujícího

karcinomu děložního hrdla v kombinaci s chemoterapií (6). Tato studie přináší po dlouhé době náznak možné změny v přístupu k této skupině patientek. Je zároveň u gynekologických nádorů jedním z prvních dokladů o efektu bevacizumabu nejen na interval do progresu onemocnění, ale i pozitivního efektu na celkové přežití.

Studie GOG-240 byla randomizovanou multicentrickou studií fáze III, která ve čtyřech ramenech porovnávala platinovou chemoterapii (cisplatina a paklitaxel) s nebo bez bevacizumabu a neplatinovou chemoterapii (topotekan a paklitaxel) opět s nebo bez bevacizumabu v dávce 15 mg/kg á 3 týdny i.v. u recidivujícího, perzistujícího nebo metastatického karcinomu děložního hrdla. Nebyl zaznamenán rozdíl v efektu platinové versus neplatinové chemoterapie (ať již s bevacizumabem, či bez něj) na celkové přežití. V ramenech se samotnou chemoterapií byl medián celkového přežití 13,3 měsíce, zatímco v ramenech s přidáním bevacizumabu 17 měsíců. V hodnocení přežití bez progresu byl také zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl ve prospěch ramen s bevacizumabem (8,2 vs. 5,9 měsíce). Celkově tak studie prokázala efekt přidání antiangiogenní léčby k chemoterapii nejen v parametru přežití bez progresu, ale především v prodloužení celkového přežití o téměř 4 měsíce.

V rameni(ech) s bevacizumabem byl však také zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků, především výskyt gastrointestinálních nebo genitourinárních píštělí (8 %), arteriální hypertenze (25 %), neutropenie (35 %) a febrilní neutropenie (5 %) a trombembolických příhod stupně 3–4 (8 %). Spektrum ani četnost těchto příhod se neliší od nežádoucích účinků bevacizumabu při podání u jiných diagnóz, měly by však být brány v úvahu při volbě léčby. Jednou z diskutovaných otázek je např. paušální podání nízkomolekulárního heparinu patientkám léčených bevacizumabem. V literatuře se také vyskytují pochybnosti o vhodnosti podání bevacizumabu pacientům s nádorovým postižením střevních kliček (vyšší výskyt perforací střeva v menších souborech patientek s ovariálním karcinomem) (8, 9). A v neposlední řadě může podání bevacizumabu komplikovat hojení v případě nutnosti urgentní paliativní operace (např. zavedení stomie).

## Popis případu

V březnu 2013 byla na naše pracoviště odeslána registrujícím gynekologem tehdy třice-

tidvouletá bezdětná žena pro histologicky verifikovaný adenokarcinom děložního hrdla. Před odesláním byla u pacientky provedena konizace pro cytologický nález high-grade skvamózní intraepiteliální léze (HSIL). Histologické vyšetření v konizátu popsalo dobře diferencovaný adenokarcinom s invazí do hloubky 5 mm a plošně velikosti 19 × 13 mm, nádor nedosahoval do okraje konizátu.

Expertní onkologický ultrazvuk nezobrazil reziduální nádor, nezobrazoval lymfadenopatii v pávní ani paraaortálně. Pacientce byl nabídnut standardní management daného stadia onemocnění (dle TNM cT1b1 cN0), tj. radikální hysterektomie typu C1 (nerve sparing) bez adnexektomie s transpozicí ovaríí a salpingektomií, detekcí a peroperačním vyšetřením sentinelové uzliny a systematickou pánevní lymfadenektomií při negativitě sentinelové uzliny. Při peroperační pozitivitě sentinelové uzliny by pak byla provedena pouze paraaortální lymfadenektomie.

Pacientka přes pečlivé poučení odmítla postup standardní léčby a vyžadovala postup zachovávající možnost otěhotnění do budoucna. Velmi detailně byla diskutována rizika ústupu ze standardního postupu. Po opakovaném poučení byla pacientce nabídnuta možnost laparoskopické detekce sentinelové uzliny, systematická pánevní lymfadenektomie při peroperační negativitě sentinelové uzliny a cylindrická disekce děložního hrdla.

Tento postup umožňuje zachovat část strojmatu děložního hrdla nutnou pro uzávěrový mechanismus v případě těhotenství. Není však dostatek dat o onkologické bezpečnosti takového postupu.

Při kombinované laparoskopicko-vaginální operaci bylo získáno celkem 30 negativních lymfatických uzlin. Konizát i materiál z kyretáže zbytku kanálu děložního hrdla byly již bez přítomnosti nádoru. Pacientka byla předána do ambulantního sledování.

V květnu 2014 si pacientka začala stěžovat na pocit tlaku v podbřišku s maximem vlevo. Expertní onkologický ultrazvuk odhalil levostranný adnexální multilokulární solidní tumor v největším rozměru velikosti až 21 cm s výraznou solidní složkou vzhledu mucinózního tumoru, nejspíše charakteru nádoru hraničního chování (borderline nádor). Obdobný menší tumor byl přítomen i v oblasti pravého ovaria. Pacientce byl nabídnut a následně proveden operační

laparotomický výkon. Nejprve byla odstraněna levá adnexa, peroperační histologické vyšetření vyhodnotilo nádor jako mucinózní ovariální borderline tumor. Byl proveden adekvátní výkon v rozsahu hysterektomie a oboustranné adnexektomie, infrahilické omentektomie bez nádorového rezidua. V dutině břišní byl přítomen vazký mucinózní ascites.

Definitivní histologické vyšetření však nález uzavřelo jako metastázy dříve diagnostikovaného adenokarcinomu děložního hrdla v obou vaječnících a s přítomností nádorových buněk v získaném vazkém ascitu.

Před plánovanou paliativní chemoterapií bylo provedeno CT hrudníku, břicha a pánve s nálezem mucinózního ascitu a nodulární karcinomatózy peritonea pánve. V prvním týdnu července 2014 pacientka zahájila paliativní chemoterapii v režimu karboplatina AUC5 a paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> každých 21 dnů. Po čtvrtém cyklu chemoterapie je pacientka přijata na lůžkové oddělení pro obraz subileózního stavu. Situaci se podařilo zvládnout konzervativně při rehydrataci a podpoře prokinetiky.

Celkem pacientka absolvovala 9 cyklů paliativní chemoterapie, dle CT parciální odpověď nádoru s vymizením ascitu. Chemoterapii ukončila v únoru 2015 a byla předána do ambulantního sledování.

V červnu 2015 bylo pro pocit zvětšení objemu břicha provedeno expertní ultrazvukové vyšetření s nálezem recidivy, resp. progresie nádoru s obrazem ascitu, karcinomatózy parietálního peritonea a infiltrací suprakolického omenta. Pro subjektivní obtíže pacientky byla provedena paracentéza s evakuací 3 600 ml vazkého obsahu. Pacientce byla nabídnuta paliativní chemoterapie v režimu cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup>, paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> a bevacizumab 15 mg/kg každých 21 dnů. Pacientka zahájila chemoterapii první týden v červenci 2015. Subjektivní obtíže si vyžádaly provedení paracentézy ještě třikrát v intervalu 10 dnů. Po podání druhého cyklu chemoterapie v kombinaci s antiangiogenní léčbou se tvorba ascitu snížila a nepůsobila již subjektivní obtíže. Pacientka absolvovala celkem 6 cyklů chemoterapie bez výrazné toxicity a bez nutnosti odkladu cyklů. V průběhu chemoterapie pacientka přibrala 5 kg tělesné hmotnosti. Po ukončení chemoterapie pokračovala v léčbě bevacizumabem v původní dávce 15 mg/kg každých 21 dnů, plně se vrátila do zaměstnání.

Pacientka byla poučena, aby po dobu aplikace bevacizumabu prováděla domácí self-monitoring krevního tlaku. Před každou aplikací bevacizumabu a chemoterapie byl stanoven krevní obraz, jednou za devět týdnů byly stanoveny ionty, urea, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy, celková bílkovina a albumin. Hodnoty krevního obrazu i krevního tlaku byly bez klinicky významných odchylek po celou dobu průběhu léčby.

Pacientka pokračovala v aplikaci bevacizumabu do října 2016, tedy celkově 14 měsíců s nelimitovanou kvalitou života, plně chodila do zaměstnání. V říjnu se nově objevila dušnost, CT zobrazilo progresi onemocnění v podobě mnohočetných plicních metastáz.

Pacientce byla nabídnuta paliativní chemoterapie další linie v monoterapii docetaxelem á 21 dnů. Pacientka absolvovala dva cykly chemoterapie s výraznou, především gastrointestinální toxicitou G3 (nauzea, zvracení). Zároveň bez subjektivní úlevy, nově nárůst mucinózního ascitu s nutností paracentézy v intervalu 7 dnů. V prosinci 2016 byla po diskuzi s pacientkou a rodinou ukončena specifická onkologická léčba, pacientce bylo nabídnuto (a akceptováno) zavedení permanentního peritoneálního katétru k domácí drenáži symptomatického ascitu, zajištěna nutriční podpora a paliativní domácí péče.

Pacientka zemřela pod obrazem multiorgánového selhání v březnu 2017.

## Diskuze

Recidivující a metastazující karcinom děložního hrdla je v případě nemožnosti operační léčby infaustní diagnózou. Primárně je metastatický cervikální karcinom diagnostikován jen u 5 % pacientek, recidiva v podobě extrapelvického tumoru je však zaznamenána u 15–61 % pacientek po primární léčbě, nejčastěji v prvních dvou letech od ukončení primární léčby (7). Délka přežití je také závislá na celkovém stavu pacientky. Cílem podané paliativní léčby není vyléčení pacientky, ale především potlačení symptomů a event. i prodloužení celkového přežití. Celkové přežití při podání kombinované terapie v první linii léčby metastatického, recidivujícího nebo perzistujícího karcinomu děložního hrdla se pohybuje kolem 12 měsíců. Nebyla prokázána inferiorita neplatinové kombinace v porovnání s kom-

binací platinovou (6). I když se v absolutních počtech nebude v rámci České republiky jednat o majoritní klinickou situaci, věk pacientek, závažnost příznaků onemocnění a kontext utrpení v rámci rodiny vytvářejí jednoznačně apel na hledání dalších způsobů terapie, které by pomohly lépe kontrolovat kvalitu života těchto pacientek.

## Závěr

Zařazení antiangiogenní terapie do paliativní léčby recidivujícího karcinomu děložního hrdla vedlo u uvedené pacientky k rychlému a výraznému ústupu nádorového postižení i subjektivních obtíží a umožnilo pacientce vést běžný život s vynikající plnou kvalitou po dobu 14 měsíců.

V uznávaných mezinárodních (NCCN) i národních (Modrá kniha) doporučeních je kombinovaný režim bez bevacizumabu i s bevacizumabem uváděn jako standard léčby. Na základě studie GOG-240 je bevacizumab v této indikaci registrován v Evropské unii, tedy i v České republice. Od 1. 10. 2017 má v této indikaci i úhradu v dávce 15 mg/kg á 3 týdny v režimu centrového léčiva.

## LITERATURA

1. Tewari KS, Monk BJ. Invasive cervical cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. Clinical gynecologic oncology. 8th ed. Philadelphia: Mosby, 2012.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, 2005, [cit. 29. 10. 2017]. Dostupný z [www: http://www.svod.cz](http://www.svod.cz). Verze 7.0 [2007], ISSN 1802–8861.
3. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science 1989; 246: 1306–9.
4. 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: 1069–1074.
5. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov 2004; 3: 391–400.
6. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014; 370: 734–743.
7. Pfaendler KS, Tewari KS, et al. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 2012; 214(1): 22–30.
8. Martin JY, Urban RR, Liao JB, et al. Bevacizumab toxicity in heavily pretreated recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. J Gynecol Oncol. 2016; 27(5): e47.
9. Nogué-Pujadas E, Lezcano-Rubio C, López-Sisamón D, et al. Gastrointestinal perforation induced by bevacizumab treatment in cervix carcinoma. Farm Hosp. 2015; 39(6): 405–406.