

A Caelyx helye a petefészekrák másodvonalbeli kezelésében

Pulay Tamás, Csömör Sándor, Faluhelyi Zsolt, Hernádi Zoltán, Krommer Károly, Mayer Árpád, Szánthó András, Szántó István, Thurzó László

Országos Onkológiai Intézet Onkológiai Nőgyógyászati Osztály, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. sz. és II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Baranya Megyei Kórház Onkológiai Osztály, Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Nőgyógyászati Onkológiai Tanszék, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Onkoterápiás Intézet, Fővárosi Önkormányzat Uzsoki Utcai Kórház Onkoradiológiai Központ, Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Onkológiai Szakrendelés, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Onkoterápiás Klinika

A szerzők 9 Intézetben, 40 betegben végzett Caelyx kezeléssel kapcsolatos tapasztalataikat és eredményeiket írják le. A betegek előzőleg platinaalapú, ill. platina-taxol kombinációs kezelésben részesültek, és a recidíváig eltelt idő átlagosan 3,8 hónap (1–8 hó), az átlagéletkor 57,2 év (35–80) volt. A megadott ciklusok száma 3,94-nek adódott. A kezelések hatását 36 betegben vizsgálták, az eredmény 3 CR, 8 PR, 7 SD, 18 PD volt. Tehát a Caelyx kezelés 30,55%-ban idézett elő javulást 19,44%-os stabilizálódás mellett. Támogató kezelésre 8 esetben volt szükség. *Magyar Onkológia 48:97–99, 2004*

The authors published their own experiences and results of Caelyx treatment based on 40 ovarian cancer patients treated in 9 different institutions. Patients had been treated with platinum based or platinum-taxol combination chemotherapy. Their average age was 57.2 years (35–80). The average time to progression was 3.8 months (1–8). The effects of the therapy were assessed on 36 patients and the results were 3 CR, 8 PR, 7 SD and 18 PD. Summarised the Caelyx therapy caused improvement in 30.55% of the patients and stabilisation in 19.44%. Supportive therapy was needed in 8 cases. *Pulay T, Csömör S, Faluhelyi Z, Hernádi Z, Krommer K, Mayer Á, Szánthó A, Szántó I, Thurzó L. Role of Caelyx in second line treatment of ovarian cancer. Hungarian Oncology, 48:97–99, 2004*



Magyarországon a petefészekrák 2001-ben 1199 új megbetegedéssel a nőgyógyászati daganatok között harmadik a gyakoriságot tekintve, ugyanakkor ezen belül vezeti a halálozások számát. Az utóbbi években a megbetegedések további lassú emelkedést mutatnak. Ezek az adatok megfelelnek a nemzetközi megfigyeléseknek.

A petefészekrák elleni terápiás küzdelem eredményei a 60-as évek 7%-os 5 éves túléléséről napjainkban, válogatott esetekben megközelítik az 50%-ot, de mindenképpen 30% fölé emelkedtek, köszönhetően a korszerűbb daganat-kemoterápiás szereknek. A kemoterápiás kezelés alapvegyülete a 80-as évek elejétől a platina, majd ké-

sőbb a carboplatin, amit az utóbbi időben taxollal párosítunk. Így kezelve a petefészekrákos betegek 70–80%-a kerül remisszióba és ezen belül a komplett remissziók aránya meghaladja az 50%-ot (11). A progresszióig eltelt idő megközelíti a 3 évet.

Ezek a kedvező eredmények sokkal kevésbé biztatóak, ha figyelembe vesszük, hogy a kezelt betegek fele döntően a platinarezisztencia miatt egy éven belül recidívál, és mindenképpen másodvonalbeli kezelésre szorul (11).

Eddigi ismeretünk szerint több vegyület mutatkozik hatásosnak a platinarezisztencia áttörésében. Ezek közül az ifosfamide (15), a hexamethylmelamine (20), az oralis etoposide (5), a gemcitabine (2), a vinorelbine (1), a topotecan és a doxorubicin idézett elő remissziót. A medián túlélés 6 és 16 hónap közé volt tehető (1, 9, 13). Természetesen voltak egyéb próbálkozások is a platinarezisztencia áttörésére, így a hormonkezelés

Közlésre érkezett: 2003. szeptember 22.

Elfogadva: 2003. november 4.

Levelezési cím: Dr. Pulay Tamás,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,
Ráth György u. 7-9. Telefon: 224-8600, Fax: 224-8620

is, de ezek a platinarefrakter, ill. platinarezisztens csoportok kezelésében egyelőre nem mutatnak kielégítő eredményeket.

A fent felsorolt hatékony vegyületek közül a doxorubicin adagolását leginkább kardiotoxicitása gátolta, ami 550 mg/m² határ felett a bal kamra ejekciós funkciójának jelentős romlását okozhatja, és ez szívizomkárosodáshoz vezet a betegek 7,5–30%-ában (17, 21). Ezt a hátrányt küszöbölték ki a doxorubicin pegilált liposzómába zárásával. Az így „csomagolt” doxorubicin hatásosnak bizonyult az epithelialis petefészekrák kezelésében és toxicitási profilja is jelentősen megváltozott (12, 19). Ez tette lehetővé, hogy érdemben vizsgálják lehetséges szerepét a második vonalbeli kezelésben. Az első klinikai megfigyelések során Gordon és mtsai (4) egy fázis II multicentrikus vizsgálatban 20,6%-os részleges remissziót és 55,8%-os stationer állapotot találtak. Később a megfigyelések 9,33%-os összesített választ rögzítettek (19). Ilyen előzmények után került sor a Caelyx hazai bevezetésére a petefészekrák másodvonalbeli kezelésében a támogatott különkeretes gyógyszerek sorában.

Közleményünk az első, ilyen irányú hazai megfigyelések összegzése.

Anyag és módszer

A betegeket 8 hazai ún. Taxol alcentrumban kezelték; mindegyikük epithelialis petefészekrákban szenvedett és ezért megelőzően platinaalapú kombinált kezelésben részesült. Ezek cytoxan-cisplatin, cytoxan-epirubicin-cisplatin, cisplatin-taxol kombinációk voltak. Az előző és a Caelyx kezelés között eltelt idő 4 héttől 8 hónapig terjedt, átlagban 3,8 hónap volt. A megfigyelt betegek átlagéletkora 57,2 év volt (szélsőértékek 35 és 80 év).

A vizsgálatba sorolt 40 beteg kezelése közül 1 jelenleg a 4. ciklus előtt tart, tehát ez még nem lezárt. Egy betegben súlyos allergiás reakció, egy betegben a keringés összeomlása, további egy esetben a kialakult ileus sebészi kezelése miatt kellett a Caelyx kezelést felfüggeszteni.

A kezelésszám az alábbiak szerint változott: 6 ciklust 16 beteg, 5 ciklust 0 beteg, 4 ciklust 4 beteg, 3 ciklust 4 beteg, 2 ciklust 6 beteg, 1 ciklust 6 beteg kapott.

Átlagosan 3,94 ciklus adása volt lehetséges.

Más szempontból osztályozva a Caelyx alkalmazásait: 22 betegben 2. vonalbeli kezelésként, 8 betegben 3. vonalbeli kezelésként, 4 betegben 4. vonalbeli kezelésként került sor alkalmazásra, míg 6 beteg esetében ilyen adat nincs.

1. táblázat.
A Caelyx kezelés
eredményei

A beteg állapota	A betegek száma	%
CR	3	8,33
PR	8	22,22
SD	7	19,44
PD	18	50,00
Összesen:	36	99,99

Eredmények

A Caelyx kezelés eredményeit az 1. táblázat mutatja. A kezelések eredményeként 3 alkalommal következett be komplett remisszió, ezek a betegek mind 2. vonalban kapták a kezelést. Ez 3/36, azaz 8,33%-nak felel meg. Meg kell jegyezni, hogy a 3 közül egy betegnek sem volt „bulky” daganata a felismerés idején.

8 betegben részleges daganatvisszafejlődés alakult ki. Közülük ötben 2. vonalbeli kezelésként, egyben 3. és egyben 4. vonalban került a szer alkalmazásra. Egy beteg esetében nincs erre vonatkozó adat. Ez 8/36, azaz 22,22%. 7 betegben a betegség stabilizálódott (7/36, azaz 19,44%). 18 betegben a kezelés eredménytelen volt, a folyamat progrediált (18/36, azaz 50,00%).

Támogató kezelés bevezetésére 8 kezelés során volt szükség. Ebből egy betegnél erythropoietin (EPO), egynél kolóniastimuláló faktor (CSF), a többi hatnál transzfúzió adására került sor. A betegek döntő többségében tehát a hemopoetikus rendszer csökkent működése, további két esetben mucositis, három betegben tenyér-talpi erythrodermia, és két esetben súlyos allergiás reakció jelentkezett a kezelés mellékhatásaként.

A betegek túlélésére vonatkozó adatokat a megfigyelési idő rövidsége miatt értékelni nem lehetett.

Megbeszélés

A doxorubicin liposzómába helyezése kis mennyiségű anyag foszfolipid kettős rétegei által történt kapszulázását és a kis kapszulák polietilén-glikollal (PEG) történt bevonását jelenti. Így 85 nm átmérővel kis vesiculumok képződnek. Ezek védett neve a STEALTH liposzóma. A pegiláció megvédi a liposzómákat a RES-be történő felvételről, és ezáltal lényegesen megnöveli a részecskék féléletidejét (10) valamint megváltoztatja, jelentősen leszűkíti a megoszlási volumenüket (8). Ez a keringő vérben jelentősen növeli a koncentrációt. A liposzómába zárva a doxorubicin eljut a daganatsejtekbe, és a felszabaduló sejtméreg hatása jelentősen meghosszabbodik.

A doxorubicin a topoizomeráz II bénítása révén fejti ki hatását. Ez az enzim ellenőrzi a DNS optimális térszerkezetét, ami lehetővé teszi a normális fehérje-DNS interakciót és a génfunkciókat. A DNS törése után az antraciklin kötések megakadályozzák az ún. religációt, vagyis a törések által okozott helyzetet stabilizálják. Ezen túlmenően a DNS bázispárok közé ékelődve megcsavarják a duplahélexet, és ez a változás gátolja a DNS-irányította RNS-szintézist. A hatásmechanizmus harmadik módja az intracelluláris szabad gyökök képzéséből áll (14).

A doxorubicin lassú felszabadulása jelentősen megváltoztatja a mellékhatásprofil is. Az eddig ismert kardiotoxikus hatás alig észlelhető (13), előtérbe kerül azonban a mukokután toxicitás. A tenyéri, talpi erythrodermia (PPE) létrejöttének oka még nem ismert, de feltételezik, hogy a liposzómák bőrben történő depozíciójáról van szó. Meg-

jelenése az irodalmi adatok szerint, bár megjósolhatatlan, de 24–49%-ban fordult elő (4, 11). Hasonló jelentőségű a stomatitis is, ez 40%-ban várható (16). A hematológiai toxicitás csupán enyhe és közepes mértéket ért el általában (11). A nem hematológiai szövődmények közül a fáradtság 33%, hányinger 38%, hányás 22%, hajhullás 15%, székszorulás 13%, anorexia 12%, hasmenés 10%, láz 7% és fejfájás 5%-ban fordult elő (11).

A fenti elméleti és klinikai megfigyelések a széles körű gyakorlatban is igazolódtak. A Caelyx a petefészekrákos betegek kezelésének második vonalában egyre táguló körű alkalmazást nyert. E betegségcsoporttal kapcsolatban legnagyobb gond, hogy a leghatékonyabb kezelés (taxol-carboplatin kombináció) után a tapasztalatok alapján a reindukció sikeres kivitelezéséhez 24 hónapnak el kell telnie. Ekkor a kezelés hatékonysága már eléri az 50% körüli értéket. A refrakter és a rezisztens betegek azonban ezen intervallumon, sőt 12 hónapon belül igénylik a kezelést, és számukra döntő jelentőségű, hogy a tumormentes állapotot, vagy legalábbis a további sikeres kezelés lehetőségét 2 éven túlra sikerüljön kitolni.

Az eredmények részletesebb elemzéséből még az alábbi következtetések vonhatók le.

1. A Caelyx eredményessége nagyban függ a progresszió, recidíva idején észlelt daganat nagyságától. Ezt a következtetést a mi megfigyeléseink is alátámasztják, hiszen a komplett remisszió elérése csak kis daganat esetében sikerült.
2. A második vonalban várhatóak a legjobb eredmények, későbbi alkalmazásával hatékonysága jelentősen csökken. Ez a megállapítás azonban gyakorlatilag minden citosztatikumra illik, hiszen az idő múlásával a kemorezisztens sejtek száma emelkedik.
3. A betegek 19,44%-ában a betegség progressziója megállt. Ebben a helyzetben ez a betegeknek a panaszmentes, vagy legalábbis elfogadható életminőségben a továbbélést jelenti és egyben fenntartja a reményt egy későbbi hatékony reindukció számára.

Az első pont azt a régi tapasztalatot erősíti, hogy minél kisebb a daganat, annál eredményesebb a kezelés. Ezt elfogadva, azt az alapvető következtetést kell levonnunk, hogy a betegek követése rendkívül fontos, hiszen a recidíva korai felfedezése jelenti a további sikeres kezelés alapját.

Saját eredményeinket is áttekintve megállapíthatjuk, hogy a Caelyx a 8 intézet átlagában 30,55%-os választ hozott létre. A kezelés kivitelezése meglehetősen egyszerű – 1 órás infúzió gyenge, közepes emetogén hatással –, a beteg számára kevésbé megterhelő, és életet fenyegető szövődménye alig van. Az előzőeket figyelembe véve érthetővé válik a NICE vizsgálat eredménye (1), ami szerint a fenti időszakban a Caelyx az először választandó kezelés a petefészekrák kemoterápiájának második vonalában.

Irodalom

1. Bajetta E. NICE Technology Appraised Guidance No 45. Guidance on the use of pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride (PLDH) for the treatment of advanced ovarian cancer.
2. Friedlander M, Millward MJ, Bell D, et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 9:1343-1345, 1998
3. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 20:3312-3322, 2001
4. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18:3093-3100, 2000
5. Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 12:60-63, 1994
6. Hubbard SM, Barkes P, Young RC. Adriamycin therapy for advanced ovarian carcinoma recurrent after chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 62:1375-1377, 1978
7. Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14:1552-1557, 1996
8. Lasic DD. Doxorubicin in sterically stabilized liposomes. *Nature* 380:561-562, 1996
9. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334:1-6, 1996
10. Northfelt DW, Martin FJ, Working P, et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: Pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi sarcoma. *J Clin Pharmacol* 36:55-63, 1996
11. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Treatment of advanced-stage ovarian cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Eds: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA et al. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven 1997 pp 1514-1539
12. Safra T, Groshen S, Jeffers S, et al. Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin: analysis of toxicities and predictors of outcome. *Cancer* 91:90-100, 2001
13. Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 11:1029-1033, 2000
14. Smith PJ, Soues S. Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors. *Br J Cancer* 23(Suppl.):S47-S51, 1994
15. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in advanced ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 7:1672-1676, 1989
16. Tejada-Bergers T, Granai CO, Gordiner M, Gajewski W. Caelyx/Doxil for the treatment of metastatic ovarian and breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2:143-150, 2002
17. ten Bokken Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15:2183-2193, 1997
18. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. *Ann Intern Med* 99:745-749, 1999
19. Uziely B, Jeffers S, Isacson R, et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary Phase I studies. *J Clin Oncol* 13:1777-1785, 1995
20. Vergote I, Himmelman A, Frankendal B, et al. Hexamethylmelamine as second-line therapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 47:282-286, 1992
21. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 91:710-717, 1979