

A petefészekrák gyógykezelésének helyzete a különkeretes Centrumokban 2002-2003-ban Magyarországon

Pulay Tamás, Baki Márta, Bodoky György, Dank Magdolna, Cseh József, Csejtei András, Csömör Sándor, Erfán József, Ésik Olga, Faluhelyi Zsolt, Izsó József, Hernádi Zoltán, Kammerer Kinga, Krommer Károly, Magyar Tamás, Mayer Árpád, Megyery Éva, Moskovits Katalin, Pécsi Lajos, Píkó Béla, Pintér Tamás, Ruzsa Ágnes, Szánthó András, Szántó István, Szántó János, Szűcs Miklós, Tólos Zsuzsanna, Thurzó László, Kásler Miklós

A szerzők 2002. és 2003. évben a petefészekrák gyógykezelésével megbízott Centrumok jelentése alapján vizsgálják az első vonalbeli kezelésben részesült 283, ill. 416 beteg klinikai adatait és gyógykezelési eredményeit. Megállapítják, hogy a betegek korösszetétele, klinikai stádium és szövettani eredmény szerinti megoszlása megfelel a nemzetközi adatoknak, a grade szerinti megoszlás azonban jelentősen eltér attól. A műtéti eredményesség a IIIc stádiumú betegek körében, 1 cm legnagyobb átmérőjű visszamaradó daganat mellett 37%-os volt. Az intervallumlaparotómiák aránya mindkét évben 14,5% körül mozgott, és eredményességük meghaladta az 50%-os optimális műtéti arányt. A response rate-ek aránya meghaladta a 82%-ot és ezen belül a komplett remissziók aránya a 60%-ot. A szerzők elemzik azokat a faktorokat, amelyek révén az eredmények országos viszonylatban javíthatják a gyógyítási eredményeket. *Magyar Onkológia: 48:275-280, 2004*

Data on the first-line treatment of ovarian cancer in special centers of Hungary 2002 and 2003 are presented, involving 283 and 416 patients, respectively. Patients' age, clinical stage and histological type of the tumor were highly similar to literature data, while grades were different. Surgical effectivity in case of IIIc staged tumors with >1 cm residual mass was 37%. The ratio of interval-laparotomy was about 15%. Overall response rates of the first-line treatment of ovarian cancer was 82%, while the rate of complete remissions was 60%. The authors provide detailed analysis of factors that can improve the chemotherapy of ovarian cancer in Hungary. *Pulay T, Baki M, Bodoky G, Dank M, Cseh J, Csejtei A, Csömör S, Erfán J, Ésik O, Faluhelyi Z, Izsó J, Hernádi Z, Kammerer K, Krommer K., Magyar T, Mayer Á, Megyery É, Moskovits K, Pécsi L, Píkó B, Pintér T, Ruzsa Á, Szánthó A, Szántó I, Szántó J, Szűcs M, Tólos Zs, Thurzó L, Kásler M. Status report on the chemotherapy of ovarian cancer in Hungary (2002-2003). Hungarian Oncology 43:275-280, 2004*



A petefészekrák gyógykezelésének eredményessége a betegek 5 éves túlélésével mérve az 1960-as évekbeli 7%-ról 2000-re 48,6%-ra emelkedett. E fejlődésben alapvető szerepet játszottak a kezelés szemléletében és az alkalmazott eljárások hatékonyságában bekövetkezett változások.

Közlésre érkezett: 2004. október 8.
Elfogadva: 2004. november 30.

Levelezési cím: Dr. Pulay Tamás, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Telefon:1-224-8761, Fax: 1-224-8661, e-mail: pulay@oncol.hu

Az 1970-es évekből származik az a felismerés, hogy a primer műtét hatékonysága döntően befolyásolja a túlélést (1, 2). Ma evidencia, hogy a műtét során visszamaradó daganat mérete és mennyisége fordítva arányos a túlélés hónapokba mért hosszával.

Ilyen értelemben rendkívül fontos megállapítást tettek Bristow és mtsai (17) 6885 beteg adatainak elemzése kapcsán, miszerint minden 10%-nyi javulás az optimális műtétek arányában 5,5%-os többletet jelent a betegek számára a medián túlélésben.

Ott tartunk, hogy kiemelkedő intézetekben a IIIc stádiumú betegek több mint 80%-át meg tudják úgy operálni, hogy makroszkópos daganat ne maradjon vissza. Ez a műtéti eredményesség 72

hónapos medián túlélést biztosít a betegek számára (4–11). A jelen valóságát azonban sokkal inkább a Journal of Epidemiology and Biostatistics 2001-es számában közölt összesítő statisztika jelenti, amiben 26 ország 51 intézetében a IIIc stádiumú betegek vonatkozásában 33%-os optimális műtéti arányról számolnak be a szerzők (3). Az optimális műtét meghatározása náluk 2 cm-nél kisebb maradék daganatot jelent.

Hasonló a helyzet az intervallum-laparotómiával kapcsolatban is. Kétségtelen, hogy a szuboptimálisan (maradék daganat nagyobb, mint 1 cm) operált és a csak exploratív átesett betegek jelentős része a kemoterápia végére teljes klinikai remisszióba kerül, vagyis a hatékony kemoterápia elsimítja a műtét eredményességében megnyilvánuló különbségeket. Más oldalról bizonyított azonban az is, hogy ennek ellenére, akinek a maradék tumora kisebb volt, hosszabb túlélésre számíthat az egyébként azonos paraméterű betegtársaihoz képest. Ezzel szemben azok a betegek, akiknél a 3., 4. kemoterápiás kurzus után, a már kemoterápiával is lecsökkentett tömegű daganatot sikeresen eltávolítják, lényegesen jobb prognózisa számíthatnak, mint e beavatkozás nélkül (13–17).

Végül és nem utolsó sorban a kemoterápia hatásossága is lényegesen javult. Az 1960-as években monoterápiában alkalmazott alkilezőszerekhez képest, ma az arany standardként alkalmazott Taxol + Carboplatin kezelés hatására a

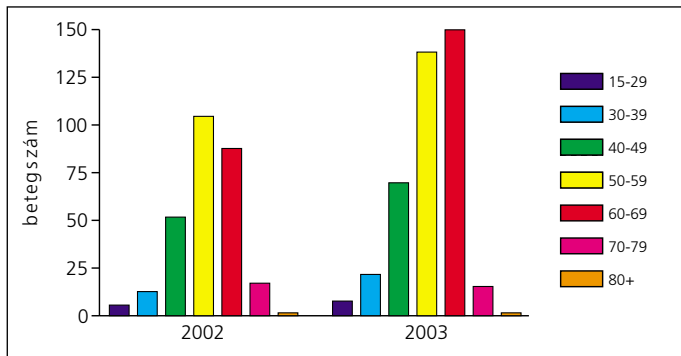
1. táblázat.
A petefészekrák előfordulása

	USA 2002	Magyarország 2002 2003	
Új megbetegedés	24 500	1050	1316
Halálozás (%)	14 500	612	675

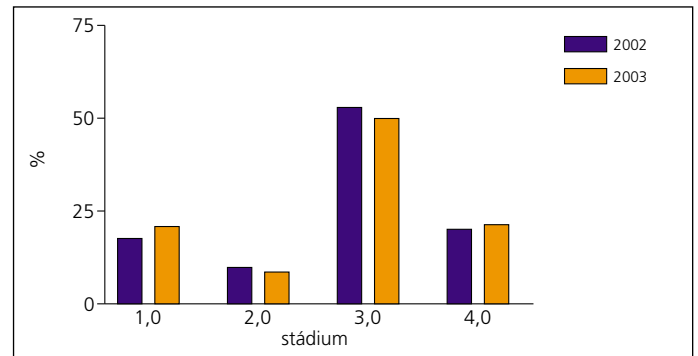
2. táblázat.
Különkeretes
gyógyszerfelhasználás
2002-2003

		2002	2003
	n.a.	40	16
I. vonal	Taxol	283	413
II. vonal	Taxol	32	67
	Taxotere	11	47
	Hycamtin	6	40
	Caelyx	13	12
III. vonal	Taxol	–	9
	Taxotere	5	6
	Hycamtin	1	6
	Caelyx	1	3
IV. vonal	Taxol	1	3
	Taxotere	2	5
	Hycamtin	–	2
Esetszám:		395	629

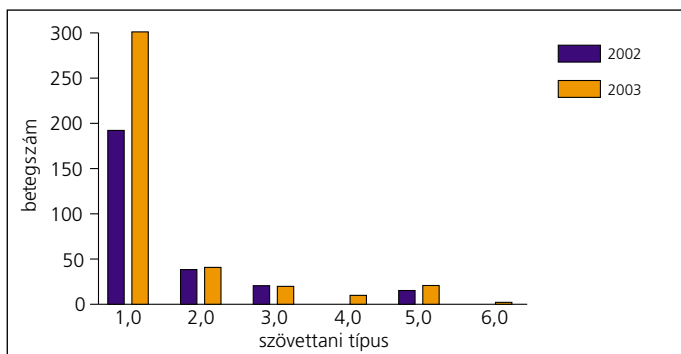
1. ábra. A Taxol Centrumok által 2002-ben és 2003-ban kezelt petefészekrákos betegek kor szerinti megoszlása (nincs adat 7, ill. 14 betegről)



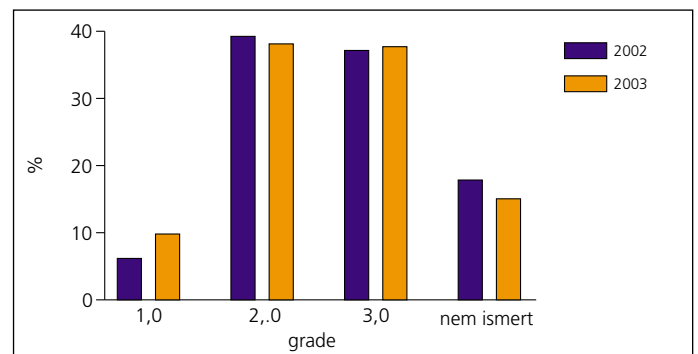
2. ábra. A Taxol Centrumokban 2002-ben és 2003-ban kezelt petefészekrákos betegek stádium szerinti megoszlása (nincs adat 54, ill. 39 betegről)



3. ábra. A Taxol Centrumokban 2002-ben és 2003-ban kezelt petefészekrákos betegek szövettan szerinti megoszlása (nincs adat 16, ill. 24 betegről). 1 = serosus 2 = mucinosus, 3 = endometrioid, 4 = mesonephroid, 5 = differenciálatlan, 6 = Brenner



4. ábra. A Taxol Centrumokban 2002-ben és 2003-ban kezelt petefészekrákos betegek grade szerinti megoszlása



response rate, vagyis a kemoterápiás kezelés végén mért állapotjavulás, 50–55%-ban eléri a teljes klinikai remisszió szintjét, és ha ehhez hozzáadjuk azokat a betegeket, akiknek a daganattömege több mint 50%-kal csökkent, ez az arány 74–77%-os szintre emelkedik (18, 19).

Magyarországon a petefészekrák évenkénti előfordulása 1000 fölötti értéket mutat. 2002-ben 1050, 2003-ban 1316 új megbetegedést regisztráltak. E betegségben az évenkénti halálozás az új megbetegedések közel felét jelenti. Hosszú távon szemlélve e két adat hányadosa a gyógykezelés eredményességére utal. A hányadosok összehasonlítása nemzetközi összehasonlításban is érdekes arányokat mutat (1. táblázat).

A petefészekrák hazai gyógykezelésében lényeges változás következett be 1996 májusában, amikor is megalakult az első 9 Taxol Centrum. Ezekben az Intézetekben törvényileg meghatározott feltételek mellett a petefészekrákos betegek gyógykezelésének második vonalában alkalmazták a különkeret által biztosított Taxolt. 1998 júliusa óta a szer már az első vonalban is alkalmazhatóvá vált. 2001-ben a Centrumok száma jelentősen kibővült, jelenleg 27. Ezek a Centrumok az OEP-pel történt szerződésükben vállalták a kezelt betegekkel kapcsolatos pontos adatszolgáltatást. Az adatokat az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán dolgozták föl és évenkénti bontásban kerültek összesítésre.

E dolgozat célja, hogy bemutassa a 2002-2003-ban a Centrumokban kezelt betegek betegségének körülményeit, az alkalmazott eljárások eredményességét és hatását a közeli körlefolyásra.

Beteganyag és módszer

A Taxol Centrumokban 2002-ben 283 beteg esetében alkalmaztak első vonalbeli kezelést és összesen 395 beteg részesült valamilyen különkeretes gyógyszer általi kezelésben (Paclitaxel, Taxotere, Caelyx, Hycamtin). 2003-ban 413 beteg részesült első vonalbeli Paclitaxel kezelésben és összesen 629-re emelkedett a külön keretben biztosított gyógyszerrel kezelt petefészekrákos betegek száma (részletesen lásd a 2. táblázatban). A továbbiakban csak a 283, ill. 413 első vonalbeli Taxol kezelésben részesült beteg adataival foglalkozunk. Az életkor,

stádium, szövettan és grade szerinti megoszlásukat az 1–4. ábra mutatja be. A kezelések során alkalmazott ciklusok számát a 3. táblázat tartalmazza. A betegek egységesen 175 mg/m² Paclitaxel + AUC 6 Carboplatin kezelésben részesültek.

Eredmények

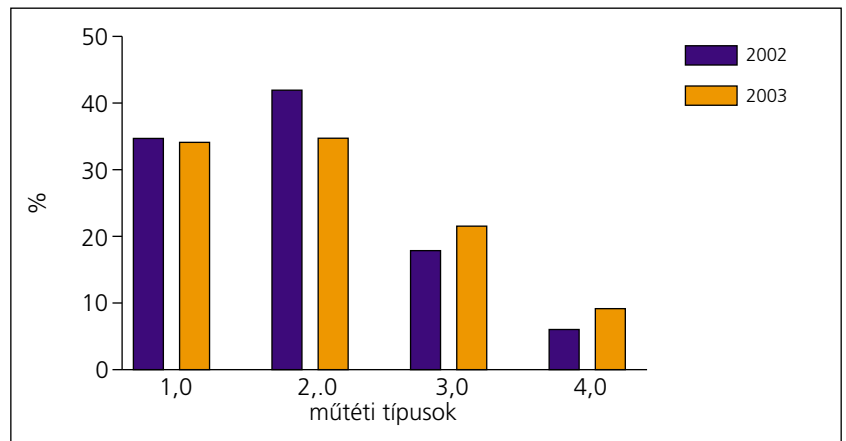
A betegek műtéteivel kapcsolatos eredményeket az 5. ábrán foglaltuk össze. Tekintettel arra, hogy 29 Centrumról van szó, érdemes volt megnézni,

3. táblázat.

A 2002-ben kezelt 283 és 2003-ban kezelt 413 petefészekrákos beteg kemoterápiája során alkalmazott ciklusok száma

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	n.a.
2002	5	5	9	11	11	121	5	5	4	2	1	1	103
6 ciklust kapott: 65,08%													
2003	27	20	22	38	16	168	3	20	1	1			97
6 ciklust kapott: 53,16%													

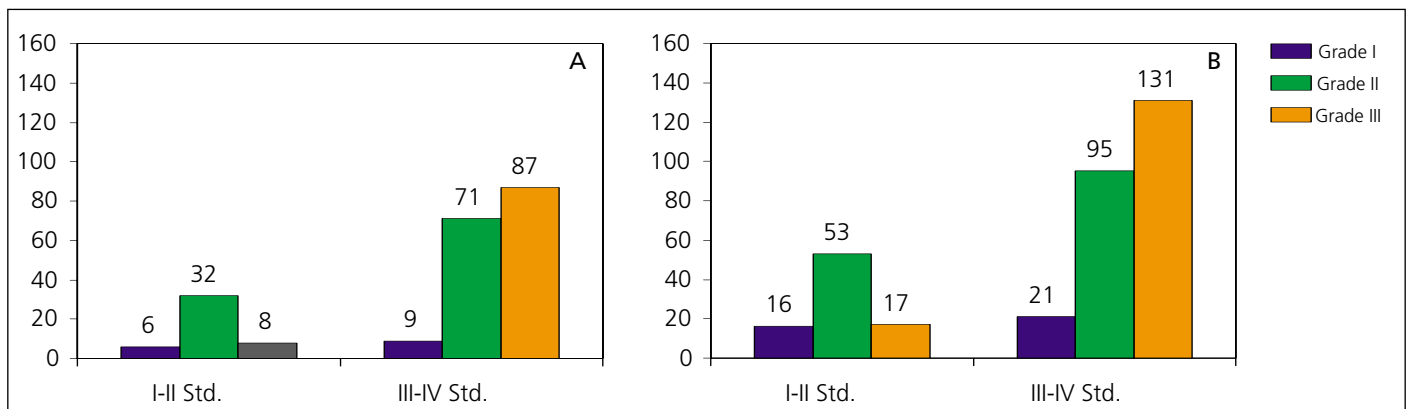
5. ábra. A Taxol Centrumokban 2002-ben és 2003-ban kezelt betegek műtéteinek eredményessége. 1 = optimális, 2 = szuboptimális, 3 = exploratio, 4 = nem ismert



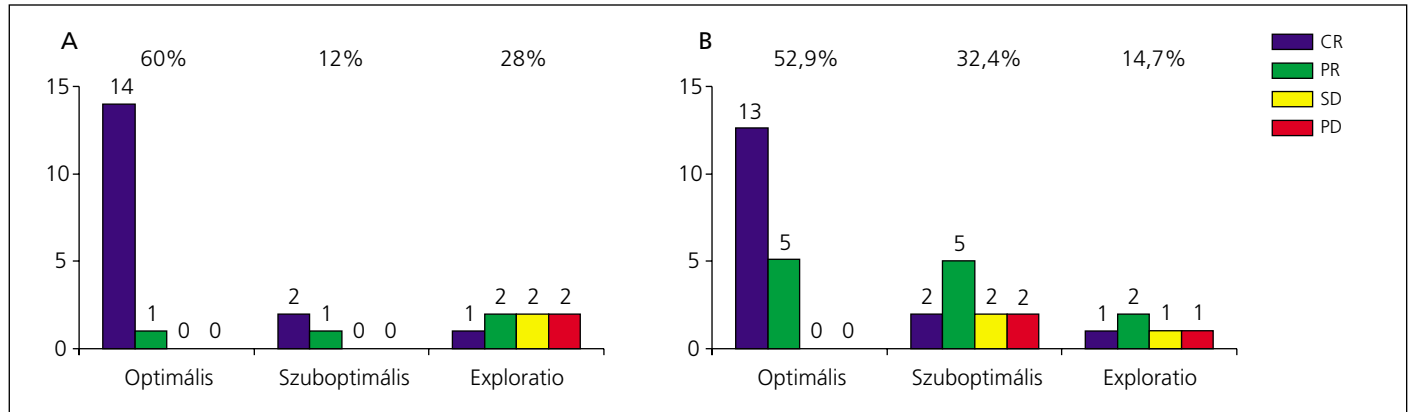
4. táblázat. A Taxol Centrumok által 2002-ben, illetve 2003-ban kezelt betegek száma a műtétől a kemoterápiáig eltelt napok száma szerint

Napok	<10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-	n.a.
2002	20	48	52	30	6	34	93
2003	34	71	66	43	38	138	23

6. ábra. A grade-ek megoszlása a korai és késői stádiumok között 2002-ben (a) és 2003-ban (b)



7. ábra. A 2002-ben (a) illetve 2003-ban (b) végzett intervallum-laparotomiák eredményességének hatása a kezelés végén kapott válaszokra. Az intervallum-laparotomia aránya 14,88% (n = 168), illetve 14,59% (n = 233) volt.

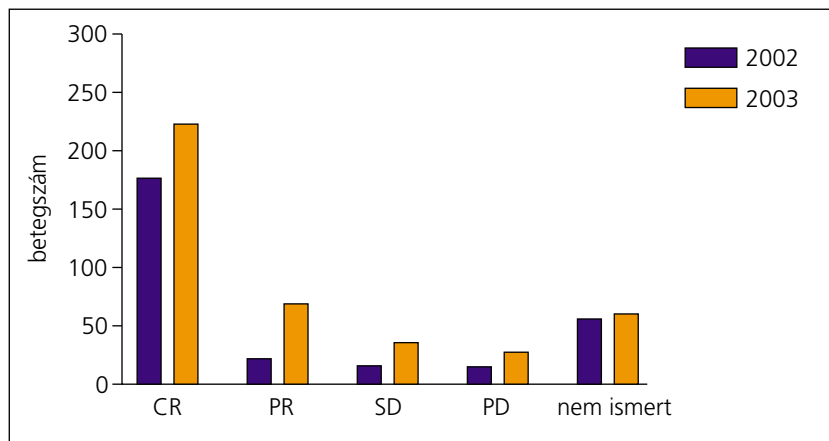


hogy a műtéttől a kemoterápiás kezelés megkezdéséig mennyi idő telt el (4. táblázat). A grade-ek megoszlását a korai, I-II-es stádiumú, ill. a késői III-IV-es stádiumú betegek között a 6. ábra mutatja be.

A szuboptimálisan operált és csak exploratió átesett betegek prognózisa szempontjából fontos az intervallum-műtétek aránya és eredményessége. Ezeket az adatokat a 7. ábra foglalja össze. Ugyanez mutatja be az intervallum-laparotomiák eredményességének hatását a kezelés végén kapott eredményekre, vagyis a response rate-re.

A kemoterápiás kezelések eredményét a 8. ábra mutatja, és a komplett, illetve részleges remissziók döntő aránya igazolja a terápiás beavatkozások helyességét. A kemoterápia eredményét azonban a műtéti beavatkozás eredményessége is befolyásolja (9. ábra), jól látható azonban az is, hogy a szuboptimális műtét, illetve exploratio esetében is a kemoterápia feltűnően nagy gyakorisággal volt hatékony.

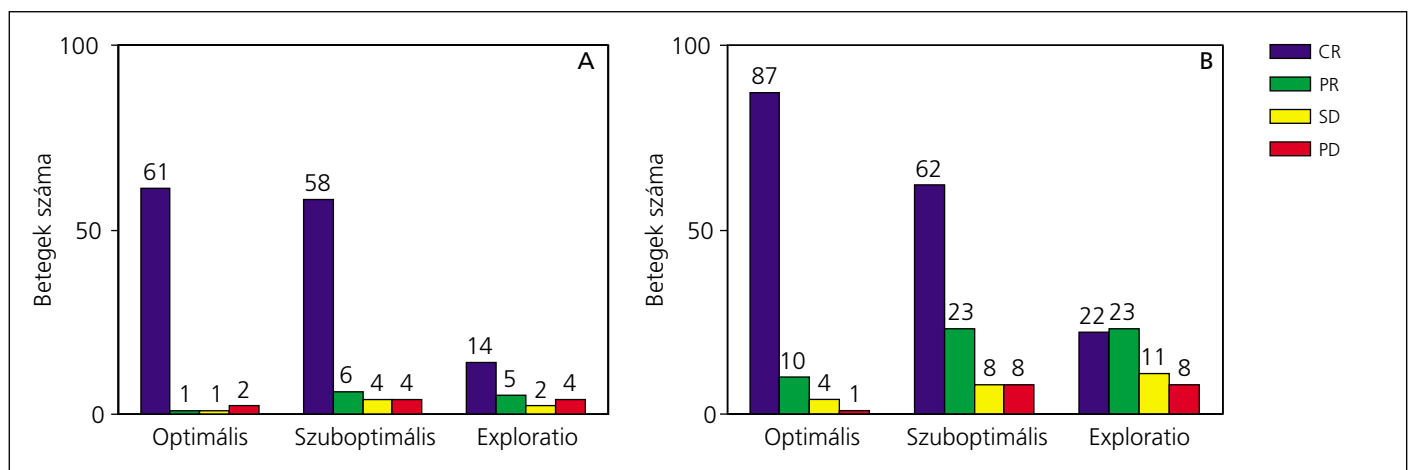
8. ábra. A Taxol Centrumokban 2002-ben és 2003-ban kezelt betegek válaszolási aránya (response rate)



Megbeszélés

Ez az első kísérlet arra vonatkozóan, hogy a petefészekrák kezelésének hazai helyzetéről széles körű áttekintést adjon. A betegek életkorát, klinikai stádiumok és szövettan szerinti megoszlását tekintve megállapítható, hogy a nemzetközi adatoktól gyakorlatilag nincs eltérés. Összehasonlításként Heintz és mtsai 2001-ben megjelent összefoglaló értékelését vettük (4). A grade-ek vonatkozásában már egészen más a helyzet (4. ábra). Míg a nemzetközi anyagban a grade-ek mennyisége I-től a III felé emelkedő mértéket mutat, a hazai felmérésben az aránylag csekély számú grade I-es daganat mellett a grade III-asokét is meghaladó számú grade II-es daganat található. Ezt a helyzetet egyelőre magyarázni nem tudjuk. En-

9. ábra. 2002-ben (a), illetve 2003-ban (b) kezelt petefészekrákos betegek műtéti eredményességének hatása a kemoterápia eredményére (nincs adat 121, illetve 146 betegről)



nek ellenére, amikor a grade-ek eloszlását vizsgáljuk a korai és késői stádiumok között, látható a megoszlás hasonlósága a nemzetközi helyzethez viszonyítva, amennyiben megállapítható nálunk is, hogy a folyamat kiterjedésével a grade III-as, vagyis az éretlen szerkezet dominál (6. ábra). Az összes grade III-as daganat 88,52%-a, ill. 91,58%-a a késői stádiumokban található. Más oldalról ez azt jelenti, hogy a késő stádiumokban a betegek 53,03%-ának, ill. 52,09%-ának van grade III-as daganata, míg a korai stádiumokban ez az arány 19,76%, ill. 17,39% csupán.

Nagyon fontos kérdés a műtétek eredményessége. A felmérésben az intézetek optimálisnak tekintették a műtétet, ha a maradék daganat 1 cm-nél kisebb volt. Az összehasonlításként szereplő anyagban az optimális műtét 2 cm-nél kisebb maradék daganatot jelentett, vagyis a műtét hazai megítélése szigorúbb volt. Így a két statisztika közötti hasonlóság kétségtelenül némi előnyt jelent a hazai mérleg javára. Az eredményekkel mégsem lehetünk maradéktalanul elégedettek. A legjobb hazai Centrumokban az optimális műtétek aránya eléri, és/vagy meghaladja az 50%-ot. Bristow és mtsai (12) felmérésére hivatkozva megállapítható, hogy a túlélési eredmények javítása érdekében – amelyek kiértékelésére 2–3 év múlva kerülhet sor – a műtéti eredményességet feltétlenül javítani kell.

Hasonló a helyzet a műtétek és a kezelés megkezdése között eltelt idő vonatkozásában is. Bár az eredmények májusi kiértékelése óta az első lépéseket megtettük a kemoterápiáig eltelt idő csökkentése érdekében, eredményességének megítélésére a következő években kerülhet sor. Ezen – tehát a műtét és a kemoterápia megkezdése között eltelt – időszak hatására vonatkozóan direkt vizsgálatokat az irodalomban nem sikerült fellelni, de közvetett adatokat találhatunk az EORTC/ACTION (21, 22) vizsgálatában. Ebben szerzők megállapítják, hogy korai stádiumban a kemoterápia korai elkezdése 7%-os túlélési előnyt jelent.

Külön érdekes kérdés az intervallum-laparotomiák száma és eredményessége. A 2002–2003-as adatokban szereplő 14,88%-os ill. 14,59%-os arányt mindenképpen alacsonynak kell tekintenünk. Bár ilyen értelemben összehasonlítható adat nem áll rendelkezésre, de logikailag kimondható, hogy 25–30%-os az a szint, amit a közeljövőben célszerű elérnünk. Az intervallum-laparotomiák 60%-os és 52,9%-os optimális eredményessége már elfogadható eredménynek számít országos viszonylatban.

A jelenlegi hazai szisztéma nem kedvez az intervallum-laparotomiák elvégzésének. Számos Centrumban nincs meg a szervezeti lehetősége annak, hogy a kemoterápia kapcsán, általában a 3.–4. ciklus után onkológiai műtétekben jártas szakember ítélje meg az operabilitás kérdését. A sikeres intervallum-laparotomia segítségével a túlélés akár másfél évvel meghosszabbodhat (13, 14), és ezt a jelentős előnyt nem szabad kihasználatlanul hagyni.

A petefészekrák kezelésének alapelve, hogy a műtét eredményessége meghatározza a későbbi

körlefolysást. Ezt a megállapítást látszik alátámasztani, hogy a műtétek eredményessége alapján tekintve a kemoterápia hatékonysága hogyan változik. Míg optimális műtét után betegségstabilizáció és progresszió alig következik be, addig a csak exploratív átesetteknel ez az érték már jelentős százalékot ér el. A számok alapján megállapítható, hogy az eredmények javulásához több pontban kell változást elérnünk.

1. *A műtéti eredményesség javítása.* Mutch (23) 2002-ben megjelent írásában nagy anyagon bizonyította, hogy a nőgyógyászati és sebészeti osztályokon operált betegeknél jelentősen hosszabb túlélés tapasztalható, ha a műtét onkológiai műtétekben jártas team által, ill. osztályon került kivitelezésre. Ez számunkra azt jelentheti, hogy ezeket a betegeket országosan 10–12 Centrumban kell összegyűjteni, és az ottani teamek speciális továbbképzését kell biztosítani. Ez ágyfejlesztéssel nem járna, csak a szervezési kérdéseket kell megoldani.

2. *A kemoterápiáig eltelt napok számának csökkentése.* Az optimális érték 7 nap, vagyis a műtét utáni 7. napon célszerű az első kemoterápiás kurzust megadni a betegnek. Bár ez tisztán szervezési kérdésnek tűnik, több probléma és kérdés együttes megoldását igényli. Ilyenek például az sebgyógyulás és a vérképrendezés időbeni lezajlása, a szövettan elkészülte és az áthelyezés gyors lebonyolítása.

3. *Az intervallum-laparotomiák számának és arányának növelése.* Ennek alapját a Centrumokon belül az operabilitás szakszerű megítélésének szervezeti megteremtése jelentheti.

Irodalom

- Griffiths, C. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Monogr* 42:101-104, 1975
- Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am* 58:131-142, 1978
- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 6:107-138, 2001
- Heintz APM, Hacker NF, Berek JS, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 67:783-788, 1986
- Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 6:983-989, 1988
- Potter ME, Partridge EE, Hatch KD, et al. Primary surgical therapy of ovarian cancer: how much and when? *Gynecol Oncol* 40:195-200, 1991
- De Wever I. Surgery for Advanced Ovarian Cancer. A Critical Analysis of Its Contribution to Combined Treatment. Leuven, Belgium, Catholic University of Leuven, 1991, pp. 1-127
- Meerpohl HG, Sauerbrei W, Schumacher M, Pfeleiderer A. Welche parameter beeinflussen die Grosse des postoperativen Tumorrestes beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. *Arch Gynecol Obstet* 250:174-175, 1991
- Tulusan AH, Neumann-Kleen T, Adam R, et al. Morbidotat der radikalen Krebschirurgie des Ovarial-Karzinoms. *Arch Gynecol Obstet* 250:171-172, 1991
- Rath W, Meden H, Brill A, Kuhn W. Ergebnisse bei der operativen Primärtherapie des Ovarialkarzinoms. *Arch Gynecol Obstet* 250:175-176, 1991

11. Eisenkop SM, Spiratos NM, Montag TW, et al. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 47:203-209, 1992
12. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a Meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-1259, 2002
13. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *New Engl J Med* 332:629-634, 1995
14. Mazzeo F, Berliere M, Keger J, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and adjuvant chemotherapy in patients with primarily unresectable, advanced-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 90:163-169, 2003
15. Lawton F, Redman C, Luesley D, et al. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 73:61-65, 1989
16. Parker L, Griffiths D, Janis D, et al. Advanced ovarian carcinoma: Integration of surgical treatment and chemotherapy with cyclophosphamide (C), Adriamycin (A) and cis-diamminedichloroplatinum (P). *Proc Am Soc Clin Oncol* 6:83, 1983
17. Neijt J, ten Bokkel HW, van der Burg M, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5VP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 5:1157-1168, 1987
18. 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
19. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92:699-708, 2000
20. Hoskins WJ, Lawton FG. Primary cytoreductive surgery for advanced stage disease. In: *Ovarian Cancer*. Eds: Gershenson DM, McGuire, New York: Churchill Livingstone 1998, pp. 65-84
21. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95:105-112, 2003
22. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95:113-125, 2003
23. Mutch DG. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Oncol* 29:3-8, 2002