

Progressziómentes túlélés vizsgálata petefészekrákos betegek első vonalban alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezelését követően

Lehoczky Ottó, Pulay Tamás

Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

A paclitaxel-tartalmú kombinált kemoterápiát világszerte széles körben, így hazánkban is, első vonalban alkalmazzák a petefészekrákos betegek adjuváns kezelésében. A szerzők a 2002-2005 közötti időszakban végzett paclitaxel-carboplatin kezeléseket eredményeiket összesítik és hasonlítják a 2002-ben történt előző felmérés adataihoz. Anyag és módszer: Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán nyolcvanhat, I-IV. stádiumú petefészekrákos beteget kezeltek 175 mg/m²/3 óra dózisban adott paclitaxel és AUC 5 dózisban adott carboplatin kombinációval. A betegek átlagos életkora 54 + /-9,8 év volt. Optimális műtetre (maximális, 1 cm-nél nem nagyobb maradéktumor-méretet eredményező méh-, kétoldali függelék-, valamint csepleszeltávolításra) 43/86 betegben került sor. Eredmények: A 2002-ben még 60%-os daganatmentesség 2005-ben már 31%-ra csökkent. Az optimálisan operált és nem optimálisan operált betegek csoportjában 2002-ben 79% és 42%, 2005-ben pedig 44% és 19% daganatmentesség volt kimutatható. Az optimálisan operált betegekben hosszabb progressziómentes időszakot regisztráltak, mint a nem optimálisan operáltak között (25 és 11 hónap), és az összes betegben ez 16,5 hónap volt. Következtetés: Az általunk alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezeléssel az irodalomban közöltékhez hasonló progressziómentes időszakot igazoltunk, a követési időszakban a daganatmentesség aránya 31%-ra csökkent. *Magyar Onkológia* 49:315-318, 2005

Combination therapy with paclitaxel is widely proposed for first-line adjuvant treatment in ovarian cancer patients in Hungary as well as worldwide. The authors summarize the results of paclitaxel-carboplatin therapy of the years from 2000 to 2002, and compare them to the results observed in 2002. Material and methods: 86 patients with ovarian cancer of stage I-IV were treated with the combination with paclitaxel (175 mg/m², 3 hours) and carboplatin (AUC 5) at the Gynecological Department, National Institute of Oncology, Budapest. Average age of the patients was found 54 + /-9.8 years. Optimal surgery (hysterectomy with bilateral adnexectomy and omentectomy with a maximal residual tumor burden of 1 cm) was done in 43 of the 86 patients. Results: Tumor-free status was found in 60% and 31% of the patients in 2002 and 2005 respectively. Tumor-free status was observed in the groups of optimally operated and non-optimally operated patients in 79% and 42% in 2002 and in 44% and 19% in 2005. Median progression-free interval was higher in the optimally than in the non-optimally operated patients (25 and 11 months), and was resulted in 16.5 months of all patients. Conclusion: Our paclitaxel-carboplatin treatment resulted in a similar progression-free interval as that was found in the literature, however, the ratio of tumor-free patients decreased to 31% during the follow-up time (median: 41 months). *Lehoczky O, Pulay T. Evaluation of progression-free interval in patients with ovarian cancer treated by first-line chemotherapy with paclitaxel and carboplatin. Hungarian Oncology* 49:315-318, 2005



Bevezetés

A petefészekrák 2005-ben is a legnagyobb halálozással járó nőgyógyászati rosszindulatú daganat.

A betegek csaknem 50%-ában a daganat még sikeresnek látszó első vonalú kemoterápiák után is két éven belül kiújul. A kezelésében az 1990-es évektől meghatározó a paclitaxelt és platinaszármazékot tartalmazó gyógyszeres kezelés. Az amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Csoport (Gynecologic Oncology Group, GOG) 111. számú protokolljával szerzett tapasztalatok 1996-ban történt közreadása óta (11) a petefészekrákok kezelésében világszerte ez a legelterjedtebben alkalmazott kombináció (12). Magyarországon a

Közlésre érkezett: 2005. június 13.
Elfogadva: 2005. augusztus 1.

Levelezési cím: dr. Lehoczky Ottó,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.
Tel.: 1-224-8600, Fax: 1-224-8620

paclitaxel-betegség első vonalban javasolt kezelésében 2000 óta alkalmazható. Az első - korai - tapasztalatokról már 2003-ban beszámoltunk (10). Jelen felmérésünkben ugyanezen betegcsoportban megvizsgáltuk a két és fél évvel a paclitaxel-carboplatin (PTXL-CRB) kezelést követő eredményeket és összehasonlítottuk azokat a korai, 2003-ban közreadott adatokkal.

Anyag és módszer

2000. november és 2002. december között 86 betegben történt petefészekrák miatt műtét, majd első vonalban PTXL/carboplatin kemoterápia (a 2003-ban közölt felmérésben 87 beteg szerepel (10), azonban az egyik betegben történt kiújulást követően mind a kiújult, mind pedig az eredeti daganat szövettani átnézése rosszindulatú béldaganatot igazolt, ezért a jelen felmérésben e beteg

1. táblázat.
Operált és nem operált betegek kor- és stádiummegoszlása

| | Optimálisan operált betegek | | Nem optimálisan operált betegek | |
|---------------|-----------------------------|-------|---------------------------------|-------|
| Medián kor/év | 56,0 | | 53,0 | |
| Átlag kor/év | 53,8 | | 54,4 | |
| Szórás | 10,7 | | 8,8 | |
| St-megoszlás | No. | % | No. | % |
| St I | 11 | 25,6 | 5 | 11,6 |
| St II | 2 | 4,6 | 1 | 2,3 |
| St III | 21 | 48,8 | 25 | 58,2 |
| St IV | 3 | 7,0 | 4 | 9,3 |
| St X | 6 | 14,0 | 8 | 18,6 |
| Összesen | 43 | 100,0 | 43 | 100,0 |
| PFI medián/hó | 25 | | 11 | |

2. táblázat. A petefészekrák elsődleges kezelésében végzett randomizált paclitaxel-kombinációk eredményei

| Vizsgálat | Platina-számazék dózis | PFI (hónap) | OS (hónap) | Medián követés (hónap) |
|------------------|-------------------------|-------------|------------|------------------------|
| GOG-111 (11) | P, 75 mg/m ² | 18 | 38 | 37 |
| OV-10 (16) | P, 75 mg/m ² | 15,5 | 35,6 | 38,5 |
| GOG-132 (13) | P, 75 mg/m ² | 14,1 | 26,3 | 61 |
| Dán-Holland (14) | P, 75 mg/m ² | 16 | 30 | 37 |
| | CRB, AUC 5 | 16 | 32 | 37 |
| GOG-158 (15) | P, 75 mg/m ² | 19,4 | 48,7 | 36 |
| | CRB, AUC 7,5 | 20,7 | 57,5 | 36 |
| ICON-3 (7) | P, 75 mg/m ² | 17,3 | 36,1 | 51 |
| Átlag +/- S.D. | | 17,1+/-2,1 | 38+/-10,2 | 41,6+/-9,2 |
| Jelen felmérés | CRB, AUC 5 | 16,5 | NA | 41 |

Megjegyzés (rövidítések, mint a szövegben is):
AUC (area under the curve, görbe alatti terület), CRB: carboplatin, NA: nincs adat, P: ciszplatin, PFI: progressziómentes idő (progression-free interval), OS: általános túlélés (overall survival)

adatai már nem szerepelnek). A betegek életkora 54 +/-9,8 év volt. A betegek közül 18,4% az első, 4,6% a második, 52,9% a harmadik, 8% pedig a negyedik stádiumba tartozott. A betegek 16,1%-ában a beküldő intézmény a stádiumbesorolást nem közölte.

A 86 beteg közül 43-ban történt optimális műtét (hasi úton a méh, mindkét függelék, valamint a cseplesz eltávolítása, s a visszamaradó legnagyobb daganat mérete maximum 1,0 cm). A további 43 betegben az elsődleges operáció során nem sikerült optimális műtétet végezni. Az optimálisan és nem optimálisan operált betegek adatait az 1. táblázatban összesítettük. A két betegcsoportban hasonló volt az életkor (56 ill. 53 év), és a betegek csaknem fele a III. stádiumba tartozott (1. táblázat).

A betegek első vonalban adott kemoterápiájá során 175 mg/m² dózisu paclitaxelt (PTXL) és AUC 5 dózisu carboplatint (CRB) kaptak az általános elfogadott szteroidos és antihisztamin tartalmazó premedikáció után (az AUC a kinetikai vizsgálatok során használt fogalom, a koncentráció-idő görbe alatti területet jelenti, bővebb magyarázatát előzőleg részletesen ismertettük) (10). Ha a daganatos betegség kiújult, a betegek további 2-8 vonalban kaptak rövidebb-hosszabb ideig sikeres gyógyszeres kezeléseket.

A jelen felmérésben a 2000 novembere és 2005 májusa közötti medián 41 hónapos betegkövetési időszak (szélső értékek 29 és 53 hónap) adatait összesítettük, ill. hasonlítottuk össze a 2002-ben már előzőleg összesített adatokkal (akkor medián 13 hónapos betegkövetéssel). Meghatároztuk és összehasonlítottuk a két felmérési időpontban a progressziómentes időszakot (PFI). A statisztikai értékeléshez és a grafikus ábrázoláshoz a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk. A progressziómentes túlélési valószínűség meghatározása a Kaplan és Meier-féle product-limit eljárás szerint történt (9).

Eredmények

A 86 beteg közül az első vonali PTXL/CRB kezelés végén a betegek 69/86 = 80%-ában figyeltünk meg daganatmentességet. Az idő előrehaladtával a daganatmentes betegek aránya 2002 decemberében 52/86 = 60%-ra, 2005-ben pedig 27/86 = 31%-ra csökkent. A betegek elsődleges ellátásuk során optimális vagy nem optimális műtétet estek át. Az optimálisan operált betegek közül 2002-ben 34/43 = 79%, 2005-ben pedig már csak 19/43 = 44% daganatmentes. Bár a daganatmentesség hasonló mértékben csökkent a nem optimálisan operált betegek között is, annak mértéke ezekben a betegekben az optimálisan operált betegekben 2002-ben, illetve 2005-ben megfigyelt értékeknek csaknem a fele volt (18/43 = 42% ill. 8/43 = 19%).

A medián PFI a 2005-ben történt felméréskor az összes betegben 16,5 hónap az optimálisan és nem optimálisan operált betegek között pedig 25 hónap és 11 hónap volt (ugyanazek az értékek 2002-ben 7, 7 ill. 6 hónap voltak) (1. ábra).

Megbeszélés

A petefészekrákok első vonalban ajánlott kemoterápiájaként 1996 óta a PTXL/CRB kezelés a legelterjedtebb kombináció. Az amerikai Nőgyógyászati Onkológiai Csoport (Gynecologic Oncology Group, GOG) 111. protokolljában nagy betegcsoportban igazolták, hogy az addig „arany-standard”-nak tekintett ciklofoszfamid-ciszplatin kezeléshez képest a PTXL-ciszplatin kombináció hatékonyabb mind a progressziómentes- (18 ill. 13 hónap), mind pedig a teljes túlélésben (38 és 24 hónap) (11). Ezeket az eredményeket megerősítette az európai-kanadai vizsgálat (OV-10) is. Ebben ugyancsak PTXL-ciszplatin kezelést alkalmaztak, és a medián 38,5 hónapos követési időszak alatt 15,5 hónapos medián PFI-t és 35,6 hónapos teljes túlélést találtak (16). Hasonló PFI-t igazolt Muggia és munkacsoportja a GOG-132 vizsgálatban is. Ebben a PTXL-P kezelést hasonlították össze a mono-P (100 mg/m²) és a mono-PTXL (200 mg/m²) kezelésekkkel, és 14,1, 16,4 és 10,8 hónapos medián PFI-t találtak. Bár a vizsgálatban a leghosszabb medián PFI-t a mono-P kezeléssel érték el, ki kell emelni, hogy eközben lényegesen magasabb volt a mellékhatások (neutrocytopenia, vese- és neurotoxicitás) száma. A medián 14,1 hónapos PFI alapján a GOG-132 vizsgálat is a kombinált kezelést ajánlja (13).

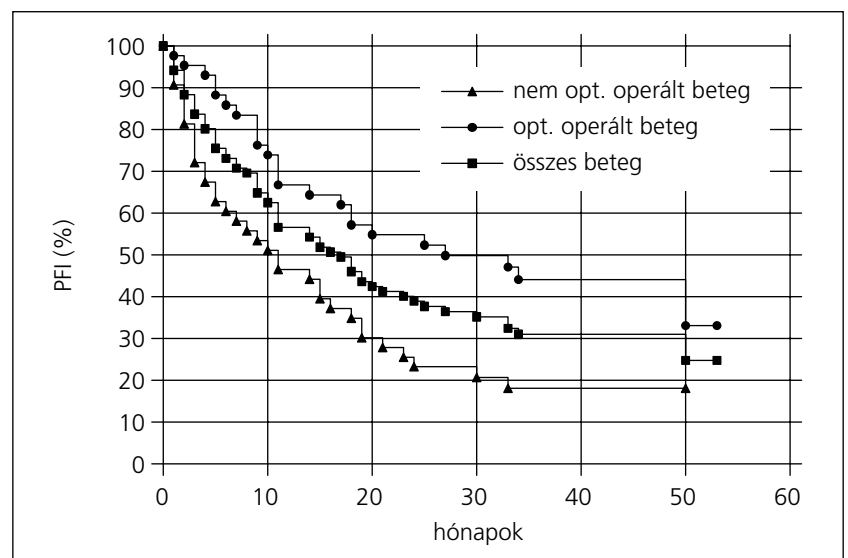
A beteg számára kényelmesebb és rövidebb ideig tartó CRB adagolást egyre több vizsgálatban alkalmazták, miután bebizonyosodott, hogy megfelelő dózisban a ciszplatinnal (P) azonos hatékonyságú (6, 14, 15). A Dán-Holland vizsgálatban II/b-IV. stádiumú petefészekrákos betegek első vonalban adott PTXL-P és PTXL-CRB kezeléseit értékelték. A PTXL dózisa mindkét csoportban 175 mg/m², 3 óra alatt, a P dózisa 75 mg/m², a CRB-é pedig AUC 5 mg/ml/min volt. A két kezelési formával 35% és 26% teljes választ (CR) ill. 40% és 25% részleges választ (PR), és azonos PFI-t (16 ill. 16 hónap) igazoltak (14). Ugyancsak a PTXL-P (135 mg/m², 24 óra alatt, ill. 75 mg/m²) és a PTXL-CRB (175 mg/m², 3 óra alatt, ill. AUC 7,5 mg/ml/min) kezelés eredményességét hasonlították össze Ozols és mtsai a GOG-158 vizsgálatban, és nem találtak a PFI-ben szignifikáns eltérést (19,4 és 20,7 hónap) (15). Hasonló eredményeket tapasztaltak a német AGO munkacsoport vizsgálatában is, amikor a PTXL-CRB és PTXL-P kezeléseik eredményeit mérték fel. A két kezelési csoportban 17,2 ill. 19,1 hónap medián PFI-t és 43,3 ill. 44,1 hónap medián teljes túlélést (overall survival, OS) figyeltek meg (5).

Az előzőekben ismertetett vizsgálatok a PTXL kombinációk hatékonyságát igazolták. Eredményeik hozzájárultak ahhoz, hogy a világ legnagyobb részén, főként az USA-ban, a petefészekrákok első vonalban ajánlott kezelésekként a PTXL kombinációkat alkalmazzák (1). Meg kell jegyezni azonban, hogy főként az Egyesült Királyságból származó tapasztalatok alapján vannak, akik a mono-CRB kezelést ajánlják első vonalban. Az ICON-3 vizsgálatban a mono-CRB, a Ciklofoszfamid-Adriamycin-ciszPlatin (CAP) és a PTXL-CRB

kombináció hatékonyságát hasonlították össze. Az 1995-98 közötti időszakban 2074 beteget választottak a vizsgálatba, és a 2002-ben megjelent értékelés szerint az 5 éves követés végén nem találtak szignifikáns különbséget a három kezeléssel elérhető PFI-ben. A mono-CRB, a CAP és a PTXL-CRB kombinációval elért medián PFI 16,1-16,1 ill. 17,3 hónap, a medián teljes túlélés 35,4, 35,4 ill. 36,1 hónap volt. A végső következtetésben nem vitatják, hogy a PTXL-nek helye van a petefészekrák kezelésében, de úgy foglalnak állást, hogy a kisebb kényelmetlenség és mellékhatás alapján inkább a CRB-t ajánlják első vonalú kezelésnek (7).

A fenti vizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban összesítettük. Az összesítésben látható, hogy a PTXL kezelésekkkel átlagosan 17,1 +/-2,1 hónap PFI és 38 +/-10,2 hónap teljes túlélés érhető el. Jelen felmérésünkben a PTXL-CRB kezelés óta eltelt medián 41 hónapos követés alatt a betegekben 16,5 hónap medián PFI-t igazoltunk, ami csaknem azonos az irodalmi adatok átlagával. Nem vizsgáltuk a teljes túlélést, mivel a daganat kiújulásakor valamennyi betegben 2-8. vonalban újabb kemoterápiára került sor, tehát a teljes túlélés nincs egyértelmű kapcsolatban az első vonalban adott kezeléssel. Az 1. ábrán látható, hogy lényeges különbség ábrázolódik az optimálisan és nem optimálisan operált betegek progressziómentes túlélésében (medián PFI 25 ill. 11 hónap), bár a két betegcsoport stádiummegoszlása nem volt egészen azonos. Ez a különbség felhívja a figyelmet arra, mennyire fontos, hogy az operátor törekedjen a teljes daganat eltávolítására. Bár kétségtelen, hogy a betegek egy részében a daganatos folyamat kiterjedtsége miatt nem lehetséges az optimális eredményességű műtét elvégzése, az Intézetünkbe kerülő nem optimálisan operált betegek magas aránya (50%) arra enged következtetni, hogy sok esetben az első műtét során nem törekedtek eléggé az optimális eredményességre. A visszamaradt daganat nagysága az egyik legjelentősebb prognosztikai tényező, amely befolyásolja a beteg túlélését. Adataink arra hívják fel a figyelmet, hogy a petefészekrákos betegek műté-

1. ábra.
Progressziómentes időszak a petefészekrákos betegekben első vonalban adott paclitaxel-carboplatin kezelés során



tére olyan intézményekben, központokban kerüljön sor, ahol felkészültek a radikális, esetenként a bélreszekciót is igénylő műtétekre. Kétségtelen, hogy az utóbbi igen nagy megterhelést jelentő műtétnak csak akkor van értelme, ha ennek árán a betegnek sikerül klinikai értelemben daganatmentessé válnia már az adjuváns kemoterápia előtt. Ezt több nagy rákközpontból származó felmérés is alátámasztja (2–4, 8).

Legvégül ki szeretnénk arra térni, hogy a leginkább javasolt ill. végzett fenti típusú kezelések kétségtelen hatékonysága ellenére is a betegek csaknem 50%-ában a daganat kiújul. Ez a magyarázata annak, hogy folyamatosan keresik az új és újabb kezeléseket. Ide tartoznak pl. az első vonalban már kipróbált – a docetaxelt vagy a gemcitabint is tartalmazó – protokollok, vagy a már alkalmazott szerek más adagolási rendszerben (pl. hetente) történő adása. Úgy tűnik, hogy a lényeges javulással járó új kezelésre még várni kell.

Irodalom

1. Berek JS, Bertelsen K, du Bois A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 10(Suppl 1):87-92, 1999
2. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 25:326-334, 1998
3. 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
4. Curtin JP, Malik RM, Venkatraman ES, et al. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 64:9-12, 1997
5. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al on behalf of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1320-1329, 2003
6. Gore M. Carboplatin equals cisplatin: but how do I prescribe it? *J Clin Oncol* 21:3183-3185, 2003
7. ICON Collaborators. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 360:505-515, 2002
8. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, et al. Specialist gynaecologist and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 106:1130-1136, 1999
9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
10. Lehoczky O, Pulay T. Hámeredetű petefészekrákok első-vonalban alkalmazott paclitaxel-carboplatin kezelésével szerzett korai tapasztalatok. *Orvosi Hetilap* 144:11-14, 2003
11. 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
12. McGuire WP. Current status of taxane and platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 21:133s-135s, 2003
13. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 18:106-115, 2000
14. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18:3084-3092, 2000
15. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21:3194-3200, 2003
16. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 92:699-708, 2000