

# A pegilált liposzomális doxorubicin kezelés hatékonysága kiújult petefészekrákokban

Lehoczky Ottó, Pulay Tamás

Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

A pegilált liposzomális doxorubicin a kiújult petefészekrák egyik elterjedt kezelési formája manapság. A jelen felmérés célja az volt, hogy megvizsgáljuk, mekkora a kezelés hatékonysága, valamint az általa okozott toxicitás recidív petefészekrákokban. Anyag és módszer: 13 beteget kezeltünk kiújult epitheliális petefészekrák miatt 50 mg/m<sup>2</sup> dózisban, 4 hetente adott pegilált liposzomális doxorubicinnel. Súlyos fokú vérképzőszervi mellékhatást nem észleltünk. Összesen egy betegben alakult ki grade 2 fokozatú kéz-láb-szindróma az 5-7. ciklus során. Emiatt a beteg kemoterápia-váltásra kényszerült. A progressziómentes időszak (PFI) kiszámítására a GraphPad Prism programcsomagot (2.0 változat) használtuk. Eredmények: Két betegben 6 hónapig tartó komplett választ (15%), két betegben pedig részleges választ (15%) figyeltünk meg. Valamennyi betegre vonatkoztatva 2 hónapos medián progressziómentes időszakot mértünk. Következtetés: A pegilált liposzomális doxorubicin kezelés toxicitása ebben a betegcsoportban csekély. A progressziómentes időszak hossza hasonlított az irodalmi adatokhoz (átlagosan 4 hónap) abban az esetben, ha a csupán 1-2 kemoterápiás ciklusban részesíthető nagyon előrehaladott stádiumú betegeket az értékelésből kihagyták. *Magyar Onkológia 50:261-264, 2006*

Pegylated liposomal doxorubicin is considered as one of the treatment options proposed nowadays for recurrent ovarian cancer patients. The aim of this study was to evaluate toxicity profile and effectivity of this treatment in patients with recurrent ovarian cancer. Materials and methods: Thirteen patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma were treated by pegylated liposomal doxorubicin of 50 mg/m<sup>2</sup> dose in 4-week courses. No serious hematological toxicity was observed. Only one patient showed grade 2 hand-foot syndrome at the 5-7th course, and she had to switch to another therapy. Progression-free interval (PFI) was calculated by GraphPad Prism (version 2.0) program. Results: Two of the 13 patients (15%) showed complete response for 6 months, and 2 patients had partial response (15%). Median PFI was calculated as 2 months in all patients. Conclusion: Pegylated liposomal doxorubicin therapy can be administered with little toxicity in this subset of patients. The PFI is similar to data in the literature (an average of 4 months) in case of excluding data of the incurable patients with very advanced disease who could receive only 1-2 courses of chemotherapy. *Lehoczky O, Pulay T. Effectivity of pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer. Hungarian Oncology 50:261-264, 2006*



## Bevezetés

A petefészekrák a legmagasabb halálozással járó nőgyógyászati daganatok. A betegek csaknem felében a betegség már két éven belül kiújul.

Közlésre érkezett: 2005. augusztus 1.  
Elfogadva: 2005. szeptember 20.

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

Amíg azonban az adjuváns paclitaxel-carboplatin kezelést manapság a világ nagyobbik részében egyhangúlag javasolják a petefészekrák első vonalú kemoterápiájaként, a daganat kiújulásakor nem egységes a terápiás javallat. A recidívák kezelésére leginkább paclitaxel-, docetaxel-, platinaszármazék-, etoposid-, topotecan-, és gemcitabin-tartalmú kombinációkat alkalmaznak. Magyarországon 2001 óta van lehetőség az ún. különkeretes gyógyszerek közé sorolt pegilált liposzomális doxorubicin (PLD) alkalmazására ki-

újult petefészekrákos betegekben. Hazai adatok feldolgozásáról eddig csak egy közlemény jelent meg, azonban abban a rövid követés miatt nem szerepeltek túlélési vagy a progressziómentességre vonatkozó eredmények (17). A jelen dolgozatban a kiújult petefészekrákos betegekben alkalmazott PLD kezeléssel elért progressziómentességet vizsgáltuk.

### Anyag és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán 13 betegben 54 ciklusban alkalmaztuk kiújult petefészekrák miatt a PLD-t 50 mg/m<sup>2</sup> dózisban, 4 hetente. A betegek medián 3 (szélső értékek 1 ill. 7) ciklusban kapták a PLD kezelést. Hét beteg a III/c, kettő pedig a IV. stádiumba tartozott. Négy beteg stádium-besorolását a beküldő intézményben nem sikerült megállapítani. Valamennyi beteg első vonalban paclitaxel-carboplatin kezelést kapott. A betegek többsége (10 beteg) második és harmadik vonalú kemoterápiaként kapta a PLD kezelést. Két beteget kivéve valamennyi esetben platina-rezisztens daganat miatt végeztük a kezelést. A betegek átlagos életkora 57 +/-8,2 (szélső értékek 42 ill. 72) év volt.

A kezeléseket előtt minden alkalommal mennyiségi és minőségi vérkép-, máj- és vesefunkció-, ionogram-, és CA125-szintellenőrzés történt. A kezeléseket során mellékhatás igen ritkán jelentkezett, G3-4 súlyosságú anémia, leukocytopenia, ill. thrombocytopenia egyáltalán nem jelentkezett, s transzfúzióra is csak egy alkalommal - G2 anémia miatt - került sor. Egy betegben alakult ki panaszokat okozó G1 mucositis a második ciklusban, s ugyanebben a betegben az ötödik ciklust követően fokozódó, egyre több panaszt okozó, végül G2 súlyosságú kéz-láb-szindróma alakult ki. Utóbbi elváltozás a konzervatív kezelés ellenére nem javult, és a CA125 daganatjelzővel igazolt regresszió ellenére a hetedik ciklust követően 3. vonalú kemoterápiára kényszerültünk. Erythropoietin adása a kezeléseket során nem történt. A májenzim- (GOT, GPT) ill. bilirubinszintben G1-nél súlyosabb eltérést egy ciklus során sem észleltünk. A kezeléseket a betegek jól tűrték, még G2 súlyosságú hányás-hányinger sem fordult elő (a toxicitások értékelését a WHO Általános Toxi-

citási Jellemzők (Common Toxicity Criteria, CTC) besorolásának megfelelően végeztük (4)). Egy esetben nem kényszerültünk a kezelés halasztására. Kardiális mellékhatást nem észleltünk.

A progressziómentes időszak (progression-free interval, PFI) statisztikai értékeléséhez ill. grafikus ábrázolásához a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk, amely azt a Kaplan és Meier-féle product-limit eljárás szerint határozza meg.

### Eredmények

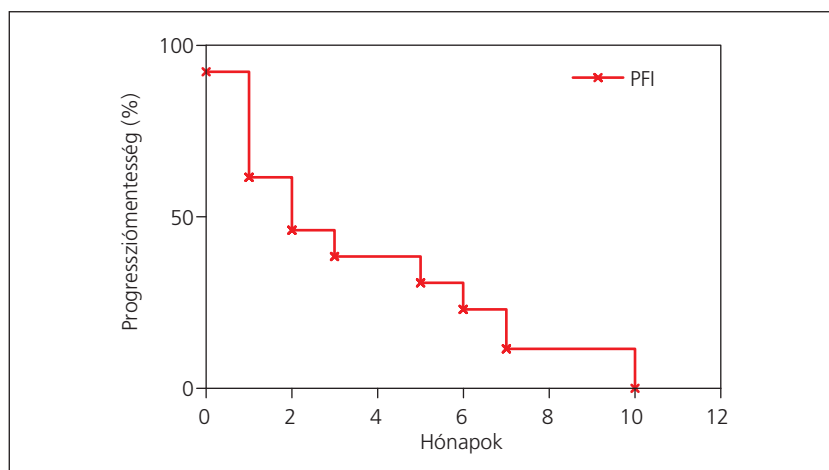
A 2-5. vonalban adott PLD kezeléssel medián 2 (szélső értékek 0 ill. 10) hónap progressziómentes időszakot értünk el (1. ábra). Ha nem számítjuk azt a három beteget, akik a rohamos és nagyfokú daganatkiújulás miatt csak 1-2 ciklusban kapták a PLD-t, majd további kezelésre nem jelentkeztek és a hozzátartozók értesítése szerint daganatos ok miatt kialakult ileus miatt elhaláloztak, akkor a többi 10 betegben a medián PFI 4 hónap volt. Összesen 2/13=15% betegben volt CR megfigyelhető, közülük az egyik beteg a 6 ciklusú kezelést követően 2 hónappal jelenleg is klinikailag daganatmentes, a másik CR-t mutató betegben a daganat 6 hónap elteltével újból recidivált. Két betegben (2/13=15%) figyeltünk meg részleges választ (PR), az egyik betegben 3 hónap múlva ismételt progresszió miatt terápiaváltás történt, a másik betegben pedig az 5-7. ciklusban romló kéz-láb-szindróma miatt kényszerültünk másik kezelésre. A többi betegben a progresszió felléptét követően került sor kezelésmódosításra.

### Megbeszélés

A petefészekrákos betegek első vonalú adjuváns kezelése az amerikai Nőgyógyász Onkológus Csoport (Gynecologic Oncology Group, GOG) GOG-111 protokolljának ismeretében a fejlett világ nagyobb részében a paclitaxel és platinaszármazékok tartalmazó kombináció alkalmazásával történik. Ennek segítségével a korábbi eredményeket jelentősen meghaladó 18 hónapos PFI-t, 38 hónapig tartó teljes túlélést (overall survival, OS), 51% komplett választ (complete response, CR) és 73% teljes választ (overall response, OR) igazoltak (14). Az eredmények ellenére a betegek csaknem kétharmadában kialakul recidíva, sőt, a betegek mintegy 50%-ában a daganatkiújulás az első két évben jelentkezik.

Az első vonalú kezeléseket eredményeihez képest a daganatkiújulásokban elérték sajnos még rosszabbak. Ez a magyarázata annak, hogy folyamatosan keresik azokat a szereket, amelyekkel javítható ezekben a betegekben a túlélési esély. Eddig többnyire a platina- és taxanszármazékokat, a topotecant, az etoposidot és a gemcitabint használták e célra önmagukban vagy platinaszármazékkal kombinálva. Az eddigi szerekekkel az irodalomban mintegy 30% OR-ról számolnak be. A PLD az antraciklinek közé sorolt kemoterapeutikum, amely a topoizomeráz-II enzimet bénítja.

1. ábra.  
Kiújult petefészekrákok pegilált liposzómális doxorubicin kezelésével elért progressziómentes időszak



A valódi hatóanyag a doxorubicin-klorid, amely liposzómákba van bezárva oly módon, hogy a felületen metoxipolietilén-glikol található. Ez utóbbi az oka annak, hogy a fagocitarendszer nem ismeri fel a liposzómát, amely nem kerül a RES-be, miközben megnő a féléletideje (kb. 55 óra), és a daganatsejtekbe eljutva a felszabaduló sejtméreg kifejtheti ott a hatását (16, 23). Az antraciklin a topoizomeráz-II enzim blokkolása révén a DNS-töréskor gátolja a dupla hélix visszaalakulást, a DNS-bázispárok közé ékelődés révén pedig akadályozza a DNS-vezérelt RNS-szintézist is (21). Meg kell jegyezni, hogy csakúgy, mint a doxorubicin, a PLD is kardiotoxicus hatású vegyület, ezért az alkalmazási előíratnak megfelelően adagolásához EKG-ellenőrzés ill. a balkamra-ejectiós frakció (LVEF) vizsgálata szükséges. Utóbbit az alkalmazási előírás a 450 mg/m<sup>2</sup> kumulatív dózis meghaladását követően minden ciklus előtt kötelezően írja elő (2). Azt feltételezik, hogy a doxorubicin okozta szabad gyökökre azért érzékenyek különösen a szívizomsejtek, mert kicsi az ezeket a gyököket detoxikáló enzimek mennyisége (24). A PLD alkalmazásakor viszont azért csökken a kardiális mellékhatások száma, mert bár a pegilált részecske hosszabb ideig megtalálható a keringésben, ez nem „szabad-doxorubicin”, s ezért kisebb kardiotoxicitással jár (26). Egyes szerzők a kardiális toxicitás felléptének valószínűsége miatt a 30%-nál kisebb LEVF-értéknél nem is javasolják a doxorubicin kezelést, illetve ha az a kezelés során 10%-kal csökken, a kezelés felfüggesztését ajánlják (22). Bár egyes szerzők minden kezelés előtt, mások csak a kétséges esetekben (11) az érzékenyebb MUGA (multiple gated arteriography, EKG-kapuzott radionuklid-angiokardiográfia) végzését javasolják (7). A PLD kezelés során feltételezett kardiális toxicitást vizsgálták Uyar és mtsai nőgyógyászati daganatos betegekben. A vizsgálatokban legalább 6 ciklusban alkalmazták a PLD-t, és azt találták, hogy a medián 483 mg/m<sup>2</sup> dózis ellenére egy betegben sem alakult ki kardiális toxicitás, azaz a PLD alkalmazásakor a hagyományos doxorubicin kezeléshez képest kevésbé kell a kardiotoxicitásra számítani (24).

Az irodalomban olvasható mono-PLD kezelésekkel elért eredményeket az 1. táblázatban összesítettük. A szerzők többsége 50 mg/m<sup>2</sup> dózisban, 4 hetes ciklusokban alkalmazta a PLD kezelést. Arcuri és mtsai 17 betegben végzett felmérésben 27% teljes választ (OR) figyeltek meg, miközben 3,5 hónapos medián PFI-t és 12 hónapos medián OS-t találtak (1). Campos és mtsai 40 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmazták a PLD-t 72 betegben. A vizsgálatban 4% CR-ről, 23% PR-ről, valamint 5,3 hónapos medián PFI-ről számoltak be (3). Gordon munkacsoportja 89 betegben 50 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott PLD kezeléssel 17% OR-t és 4,8 hónapos medián PFI-t rögzített (3,9). Gordon 2001-ben megjelent közleményében a legnagyobb, 239 beteg adatait tartalmazó vizsgálat eredményeit összesítette, és 20% OR-t, valamint 7,2 hónapos medián PFI-t talált (10). Hasonlóan jó, 6 hónapos PFI-ről és 23% OR-ról számolt be Wilailak és munkacsoportja Thaiföldről, 3 heten-

te 40 mg/m<sup>2</sup> dózisban adott PLD kezeléssel (25). Az Israel, Muggia és Safra munkacsoportjai által megfigyelt 4,5-5,7 és 5,2 hónapos medián PFI-hez képest Lorusso, valamint Rose és mtsai eredményei csekélyebbek (1,9 és 4 hónapos PFI) (11, 13, 15, 19, 20). A saját beteganyagunkban megfigyelt 2 hónapos medián PFI az irodalomban közöltekhez képest szerényebb eredményt jelent. Ennek értékelésekor azonban meg kell jegyeznünk, hogy a betegek között három olyan beteg is szerepel, akikben csak 1-2 ciklusban sikerült a PLD kezelést megadni, majd további kezelésre a progresszió miatt már nem került sor. Ha az említett 3 beteget nem számoljuk, akkor a medián 4 hónapos PFI hasonló az irodalmi átlaghoz (4,6 hónap). A mono-PLD kezeléssel az irodalomban átlagosan 21% OR (szélső értékek 8 és 30%), átlagosan 4,6 hónapos PFI (szélső értékek 1,9 és 7,2 hónap), valamint átlagosan 12,8 hónapos OS (szélső értékek 7 és 15 hónap) érhető el (1. táblázat). Ezek az

1. táblázat.  
Mono-PLD kezeléssel elért eredmények kiújult petefészekrákokban

Szerző, év	Betegszám	Dózis (mg/m <sup>2</sup> /28 nap)	OR (%)	PFI (hónap)	OS (hónap)
Arcuri, 2004	17	50	27	3,5	12
Campos, 2001	72	40	27	5,3	14
Gordon, 2000	89	50	17	4,8	NA
Gordon, 2001	239	50	20	7,2	15
Israel, 2000	21	50	19	4,5	NA
Lorusso, 2004	37	35 <sup>&amp;</sup>	14	1,9	NA
Muggia, 1997	35	50	26	5,7	11
Rose, 2001	78	40-50	9	4	8
Safra, 2001	52	40-60 <sup>§</sup>	23	5,2	15
Wilailak, 2004	14	40 <sup>&amp;</sup>	23	6	15
Jelen felmérés	13	50	30	2	NA
		Átlag	21	4,6	12,8
		Minimum	8	1,9	7
		Maximum	30	7,2	15

§: 3-4 hetes ciklusok, &: 3 hetes ciklusok, PFI: progressziómentes időszak, OR: teljes válasz, OS: teljes túlélés, NA: nincs adat

2. táblázat. PLD-tartalmú kemoterápiás kombinációk eredményei kiújult petefészekrákokban

Szerző, év	Betegszám	PLD dózis (mg/m <sup>2</sup> )	Másik gyógyszer és dózisa	OR (%)	PFI (hónap)	OS (hónap)
Recchia, 2003	20	40 <sup>&amp;</sup>	OXAP, 80-130 mg/m <sup>2</sup> &	55	9,7	NA
D'Agostino, 2003	70	30 <sup>&amp;</sup>	GEM, 1000 mg/m <sup>2</sup> /d1,8	34	7	NA
Ferrandina, 2005	106	30 <sup>&amp;</sup>	GEM, 1000 mg/m <sup>2</sup> /d1,8	34	NA	36
Katsaros, 2005	32	30 <sup>&amp;</sup>	VNR, 30 mg/m <sup>2</sup> &	37	5,5	9
			Átlag	40	7,4	22,5

&: 3 hetes ciklusok, VNR: Vinorelbin, OXAP: oxaliplatin, GEM: gemcitabin, OR: teljes válasz, PFI: progressziómentes időszak, OS: teljes túlélés, NA: nincs adat

adatok sajnos nem térnek el lényegesen a bevezetőben említett egyéb szerekekkel (taxanokkal, topotecannal, etoposiddal, gemcitabinnal) elérhető eredményektől. Ez is oka annak, hogy több szerző kombinált kemoterápiában is kipróbálta a PLD-t kiújult petefészekrákos betegeikben.

A 2. táblázatban PLD-tartalmú kombinált kemoterápiák adatai olvashatók. Ezekben a kezeléseknél a PLD mellett oxaliplatint, gemcitabint vagy vinorelbint alkalmaztak (5, 6, 12, 18). Ezekről a kezelésekről szóló beszámolóknál a rövid követési idő miatt még nem mindig közlik a PFI-t, ám a rendelkezésre álló adatok szerint ezek az eredmények a mono-PLD kezelésekkal elérteknél képest némiképpen jobbnak látszanak (átlagosan 40% OR és 7,4 hónapos PFI).

Összefoglalásképpen megállapítható, hogy saját és az irodalmi adatok egyaránt azt igazolják, hogy a PLD kezeléssel kiújult petefészekrákokban kb. 30%-os OR érhető el. Emellett a kezelés során ritkák a mellékhatások, hányinger vagy hányás szinte egyáltalán nem jelentkezik, és lényeges hematológiai toxicitás sem észlelhető. Az antraciklinekre jellemző kardiális toxicitás ritkán figyelhető meg. Legsúlyosabb mellékhatás az ún. kéz-láb-szindróma, amely miatt esetleg a kezelés halasztása jön szóba. A daganatkiújulásokban megfigyelt hatékonyság alapján a petefészekrákok első vonalú adjuváns kezelésével is végeznek vizsgálatokat (8).

## Irodalom

1. Arcuri C, Sorio R, Tognon G, et al. A phase II study of liposomal doxorubicin in recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Tumori* 90:556-561, 2004
2. Caelix Alkalmazási előirat. OGYI-eng. szám: 5441/40/2001. Budapest, 2001
3. Campos SM, Penson RT, Mays AR, et al. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 81:206-212, 2001
4. Common Toxicity Criteria Manual, version 2.0. National Cancer Institute: Cancer therapy evaluation program. (<http://www.rtog.org/members/toxicity/ctcmanual> 6-1-99.pdf, lekérdezés ideje 2005. május 2.)
5. D'Agostino G, Ferrandina G, Ludovisi M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. *Br J Cancer* 89:1180-1184, 2003
6. Ferrandina G, Paris I, Ludovisi M, et al. Gemcitabine and liposomal doxorubicin in the salvage treatment of ovarian cancer: updated results and long-term survival. *Gynecol Oncol* 98:267-273, 2005
7. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 53:461-470, 1996
8. Gibbs DD, Pyle L, Allen M, et al. A phase I dose-finding study of a combination of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil), carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *Br J Cancer* 86:1379-1384, 2002
9. 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
10. Gordon AN, Fleagle JT, Gurthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19:3312-3322, 2001
11. Israel VP, Garcia AA, Roman L, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in advanced gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 78:143-147, 2000
12. Katsaros D, Oletti MV, Rigault de la Longrais IA, et al. Clinical and pharmacokinetic phase II study of pegylated liposomal doxorubicin and vinorelbine in heavily pretreated recurrent ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 16:300-306, 2005
13. Lorusso D, Naldini A, Testa A, et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients. *Oncology* 67:243-249, 2004
14. 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
15. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 15:987-993, 1997
16. 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
17. Pulay T, Csömör S, Faluhelyi Zs, és mtsai. A Caelix helye a petefészekrák másodvonalbeli kezelésében. *Magyar Onkológia* 48:97-99, 2004
18. Recchia F, De Filippis S, Saggio G, et al. Phase I study of liposomal doxorubicin and oxaliplatin as salvage chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 14:633-638, 2003
19. Rose PG, Maxson JH, Fusco N, et al. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol Oncol* 82:323-328, 2001
20. Safra T, Groshen S, Jeffers S, et al. Treatment of patients with ovarian carcinoma with pegylated liposomal doxorubicin. *Cancer* 91:90-100, 2001
21. Smith PJ, Soues S. Multilevel therapeutic targeting by topoisomerase inhibitors. *Br J Cancer* 23(Suppl):S47-S51, 1994
22. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven-year experience using serial radionuclide angiocardiography. *Am J Med* 82:1109-1117, 1987
23. Thigpen JT, Aghadjanian CA, Alberts DS, et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 96:10-18, 2005
24. Uyar D, Kulp B, Peterson G, et al. Cardiac safety profile of prolonged (>=6 cycles) pegylated liposomal doxorubicin administration in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 94:147-151, 2004
25. Wilailak S, Linasmita V. A study of pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Oncology* 67:183-186, 2004
26. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Safety* 24:903-920, 2001