

## A hasüregi kemoterápia helye a petefészekrák ellátásában

SIPOS NORBERT DR., SZÁNTHÓ ANDRÁS DR., MÁTÉ SZABOLCS DR.,  
SZATMÁRI ERZSÉBET DR. ÉS RIGÓ JÁNOS JR. DR.

*Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar,  
I. Számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Rigó János Jr. dr.)*

E-posta: rigo.janos@noi1.sote.hu

### ■ ÖSSZEFOGLALÁS

Az előrehaladott petefészekrák elsődleges kezelése már sok-sok éve a lehető legteljesebb daganateltávolítással elvégzett műtéttől (debulking surgery) és az azt követő intravénás taxán–platina kemoterápiából áll. Az elmúlt évtizedekben azonban három olyan jelentős, sokközpontú, véletlenbeválasztásos tanulmány hozta nyilvánosságra az adatait, amelyek a hasüregi kemoterápiát – a túlélési mutatók alapján – hatásosabbnak ítélték a szokásos taxán–platina kezeléssel szemben a minimális maradékdaganatú, III. stádiumú petefészekrákos betegeknél. A biztató eredmények ellenére a petefészekrák hasüregi kemoterápiája nem terjedt el a mindennapi gyakorlatban. Ennek okát elsősorban a mellékhatásokban és az alkalmazott katéter okozta szövődényekben kereshetjük. Közleményünkben beszámolunk a hasüregi kemoterápia – egyelőre kiaknázatlan – lehetőségeiről és az utóbbi években előtérbe kerülő hipertermiás hasüregi kemoterápia alkalmazásáról.

**Kulcsszavak:** petefészekrák, hasüregi kemoterápia, hipertermiás intraperitoneális kemoterápia

### ■ ABSTRACT

In the last two decades debulking surgery and postoperative intravenous paclitaxel/carboplatin chemotherapy provides the primary management of ovarian cancer in the case of advanced stages. But recently there have been three multicentral randomized studies proving the superiority and more effectivity of intraperitoneal chemotherapy than standard intravenous paclitaxel/carboplatin chemotherapy. This advantage was proven in a well selected group of patients (amongst women with stage III ovarian cancer who underwent optimal surgical cytoreduction). Despite the encouraging results intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer has not got into the everyday routine. The reasons of this can be accounted for different kind of side effects and catheter-related complications. In our review we would like to emphasize the great possibilities affording by intraperitoneal chemotherapy used in ovarian cancer; and we also mention a new therapeutic modality: the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

**Keywords:** ovarian cancer, intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

### ■ BEVEZETÉS

A petefészekrák egyike a leggyakoribb rosszindulatú nőgyógyászati daganatoknak. A fejlett országokban a gyakorisága 100 000 nőre vonatkoztatva eléri a 15-öt, míg világszerte több mint 200 000 újonnan felismert esettel és 125 000 halálessel számolhatunk évente (8). A petefészekrákos esetek több mint 70%-át előrehaladott állapotban (III. és IV. stádium) ismerjük fel.

Az előrehaladott petefészekrák elsődleges szabvány kezelése a sejtsökkenő műtét és az azt követő, intravénás (iv.) paclitaxel–carboplatin kemoterápia. Ezzel a betegek mintegy háromnegyedénél ugyan elérhető „teljes válasz” (complete response; CR), többségüknek mégis, már másfél éven belül kiújul a daganat. A kiújult petefészekrák kórjósolata nagyon rossz: az 5 évet meghaladó túlélés nem éri el a 10%-ot sem.

A petefészekrák gyógyszeres kezelésének egyik fontos lépését az 1990-es évek közepére tehetjük: a platina–taxán kezelés ekkor váltotta fel a szokványos ciszplatin–ciklofoszfamid adását. Ezt a lépést a GOG (Gynecology Oncology Group) 111 tanulmány eredményei tették lehetővé. A következő mérföldkövet a GOG 158 tanulmány jelentette, amely bizonyította, hogy a carboplatin–paclitaxel ugyanolyan hatékony, mint a ciszplatin–paclitaxel kezelés, de a ciszplatin olykor súlyos mellékhatásai nem fordulnak elő.

Mivel a petefészekrák kórjósolata jelenleg is kedvezőtlen, a kutatók az elmúlt évtizedekben és napjainkban is rendkívüli erőfeszítéseket tesznek annak érdekében, hogy a petefészekrákos betegek életkilátásai javuljanak. A folyamatban lévő tanulmányok egy része első vonalbeli, illetve kiegészítő kezelésként vizsgál olyan új gyógyszereket, amelyek jelentékeny hányada az ún. célmolekulás (targetterápiás) szerek közé tartozik. A kutatások másik területe a már bizonyítottan hatékony gyógyszerek új alkalmazási módja. Ide sorolható a petefészekrák

hasüregi (intraperitonealis, IP) kemoterápiája és a hipertermiás IP kemoterápiája is. Három sokesetű, többközpontú, véletlenbeválasztásos tanulmány bizonyította, hogy az IP kemoterápiája azoknál a III. stádiumú petefészekrákos betegeknél, akiknél a műtét után alig maradt vissza daganat, hatékonyabb, mint a szokványos carboplatin–paclitaxel kezelés (1).

Összefoglaló közleményünk elsődleges célja az, hogy az IP kemoterápiája eredményeinek szemléltetésével egy újabb kezelési lehetőséget tegyünk ismertebbé a nőgyógyász-onkológusok számára.

### ■ A PETEFÉSZEKRÁK IP KEMOTERÁPIÁJA

A hashártya felszíne – a zsigeri és fali részeivel – meghaladja a 2 m<sup>2</sup>-t. A hashártyán át felszívódó anyagok és gyógyszerek döntő többsége közvetlenül a véráramba kerül, csak elenyésző százalékban vezetődik el a nyirokkeringéssel. A hashártya átteresztőképessége alapvetően az adott molekula nagyságától, a molekulasúlytól függ: a 100 000 dalton molekulasúlynál nagyobb vegyületek csak nagyon lassan vagy egyáltalán nem jutnak át rajta.

A petefészekrák terjedése három úton valósul meg: a hashártya, a nyirokerek és véráram mentén képződhetnek áttétek. A három út közül az IP terjedés a leggyakoribb. Hasüregi áttétek a hashártyán bárhol létrejöhetnek, leginkább mégis a kismencedei, a felszálló vastagbél melletti, a nagycseplesz- és jobb oldali rekeszizomáttétekkel találkozhatunk. A magyarázat minden bizonnyal a hasüregi folyadék fő áramlási útjában és abban rejlik, hogy a kismencede – álló helyzetben – a hasüreg legmélyebben elhelyezkedő része (9). Az IP kemoterápiája elvi alapja az, hogy a daganatellenes gyógyszereket közvetlenül a daganathoz juttatjuk; így az általános mellékhatások kiküszöbölhetők, ugyanakkor a daganat közvetlen környezetében nagy a gyógyszer töménysége (3). Ugyancsak fontos tényező, hogy az adott gyógyszer milyen mélységben tud a daganat belsejébe jutni. Állatkísérletekkel bizonyították, hogy az IP platinakezeléssel létrehozott nagyobb gyógyszer-töménység csak a hashártya felszínétől számított 1–2 mm-es mélységben alakul ki; a daganatok belsejében már nem volt különbség: a gyógyszer ugyanolyan töménységű volt az iv. adott platinakezelés esetében is (2). Ebből levonható az egyik legfontosabb következtetés, miszerint a műtétet követő IP kemoterápiája elsősorban a kis maradékdaganatok (jellegzetesen a carcinosis peritonei) esetében hatékonyabb.

Az IP alkalmazott gyógyszerek a hashártyán felszívódva döntően a vena portae rendszerébe kerülnek, és lebomlanak a májban; ezért az esetleges mellékhatások még ritkábbak. Nem elhanyagolható szempont az sem, hogy a nagy molekulású és vízdoldékony tulajdonságú kemoterápiás szerekkel – köszönhetően a nagyon alacsony hashártyai felszívódásnak – sokkal hosszabb idejű a gyógyszerhatás, mint azok általános alkalmazásakor. Mindebből következik, hogy a megfelelő IP gyógyszernek a „petefészekrák-pusztító” tulajdonságon kívül

rendelkeznie kell jelentős daganatba hatolási képességgel, és nagyon lényeges, hogy a szer késleltetett felszívódású legyen.

### A VÉLETLENBEVÁLASZTÁSOS TANULMÁNYOK EREDMÉNYEI

A petefészekrák műtét utáni IP kemoterápiájával foglalkozó, nagy vizsgálatokban a ciszplatin és a paclitaxel IP alkalmazhatóságát tanulmányozták. Megállapították, hogy a petefészekrák műtét utáni, többciklusos IP kemoterápiájának hatékonysága bizonyítottan tekinthető. Ebben három véletlenbeválasztásos, III. fázisú klinikai tanulmánynak volt nagy szerepe:

#### GOG 104 TANULMÁNY

A GOG 104 tanulmány az 1980-as évek közepén indult, az eredményeket 1996-ban közzétették (4, 11). Ebbe 546 olyan III. stádiumú petefészekrákos beteget válogattak be, akinek a műtétet követően 2 cm-es vagy annál kisebb maradékdaganata volt. Kétszázhatvanhét beteg részesült iv. ciklofoszfamid- (600 mg/m<sup>2</sup>) és IP ciszplatin- (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelésben (IP-csoport), 279 beteg (ellenőrzőcsoport) kapott iv. ciklofoszfamid- (600 mg/m<sup>2</sup>) és iv. ciszplatin- (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelést. A kezelést hatszor, 3 hetente ismételték. A teljes túlélés az IP-csoportban szignifikánsan jobb volt (49, illetve 41 hónap). A mellékhatások tekintetében is előnyösebbnek bizonyult az IP kezelés: kevesebbszer fordult elő a hajhullás és a neutropenia.

#### GOG 114 TANULMÁNY

A paclitaxel 1990-es évek közepére tehető bevezetése szinte kikövetelte egy újabb tanulmány elindítását (GOG 114) (5, 11). A beválogatási feltétel ebben a tanulmányban az 1 cm-nél kisebb maradékdaganat volt. Az ellenőrzőcsoportot a GOG 111 tanulmányban alkalmazott új szabvány szerint kezelték (iv. paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> és iv. ciszplatin 75 mg/m<sup>2</sup>; hatszor, 3 hetente). A kísérletes karba került betegek két ciklus iv. carboplatinkezelés (AUC 9) után 4 héttel hat alkalommal iv. paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) és IP ciszplatin (100 mg/m<sup>2</sup>) kezelést kaptak. Összesen 462 beteg adatait elemezték, és megállapították, hogy a teljes (63, illetve 52 hónap) és a progressziómentes túlélés (28, illetve 22 hónap) is hosszabb volt az IP kezelést kapóknál, bár a teljes túlélési adatok nem különböztek szignifikánsan.

Sajnálatos módon az IP-csoportban szignifikánsan több mellékhatás (csontvelőgátlás, trombocitopénia) jelentkezett; ezért az esetek egyötödében nem lehetett befejezni a kezelést. A tanulmány szerzői a súlyos mellékhatásokat a carboplatin nagy dóziséval magyarázták, és a kedvező túlélési adatok ellenére nem javasolták az általuk alkalmazott kezelést.

#### GOG 172 TANULMÁNY

A petefészekrák IP kemoterápiájával kapcsolatban a GOG 172 tanulmány eredményei a legbiztosabbak (1, 11). A beválasztás feltétele az 1 cm-nél kisebb maradékdaganat volt. A 415 beteg több mint 10%-ánál bélszakaszt is eltávolítottak. Az ellenőrzőcsoport betegei a GOG 114 tanulmány szerinti iv. paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) és iv. ciszplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) (hatszor, 3 hetente) kezelést kapták. A kísérletes kar betegei az 1. ciklusnapon

iv. paclitaxelt (135 mg/m<sup>2</sup>), a másodikon IP ciszplatint (100 mg/m<sup>2</sup>), a 8. ciklusnapon pedig IP paclitaxelt (60 mg/m<sup>2</sup>) kaptak hat alkalommal, 3 hetente ismételve.

A szerzők szignifikánsan hosszabb teljes túlélést (65,6, illetve 49,7 hónap) és progressziómentes túlélést (24, illetve 18 hónap) tapasztaltak az IP kezelést is kapott betegeknél. A mellékhatások (mieloszuppresszió, hasi fájdalom, neuropátia) szintén gyakrabban fordultak elő ebben a csoportban, de valamennyi mellékhatás elmúlt, és az életminőségben egy évvel a kezeléskövetően már nem volt különbség a két vizsgálati kar között.

Mindhárom tanulmányban beszámoltak az IP kezeléshez használt katéter okozta, ún. módszerfajlagos szövődményekről is. Többségük a katéterezés következtében fellépő fertőzéssel volt kapcsolatos. A fertőzés gyakrabban fordult elő azoknál a betegeknél, akiknek a vastagbélét, leginkább a leszálló vastagbélét részlegesen eltávolították (8).

A GOG 172 tanulmány és az azt követő meta-elemzés eredményei alapján az amerikai National Cancer Institute (NCI) 2006-ban hivatalos állásfoglalásában is az iv+IP kemoterápiát javasolta a puszta iv. kemoterápiával szemben azon III. stádiumú betegek kezelésére, akiknél a megfelelő sejtszökkenőtűt elvégezhető volt (9, 11).

Mindezek ellenére a petefészekrák IP kemoterápiája nem került be a mindennapi klinikai gyakorlatba. A gyógyszer mennyiség megállapítása, a kezelési módok finomítása és a katéterezési módszerek fejlődése mind olyan fontos kérdések, amelyekre jövőbeni tanulmányok adhatják meg a választ; és amennyiben ezeket a válaszokat megkapjuk, az IP kemoterápia is hangsúlyosabbá válhat a petefészekrák ellátásában.

#### ■ HIPERtermiás IP kemoterápia (HIPEC)

A hipertermiás IP kemoterápia (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; a továbbiakban HIPEC) valós kezelési lehetőség lehet a hashártyát beszűrő különböző eredetű daganatok ellátásában. A HIPEC módszerének kidolgozása Paul Sugarbaker (11) nevéhez fűződik, aki a kemoterápiára kevésbé érzékeny nyákos mirigyrákokat kezelte ilyen módon. Az IP kemoterápiát közvetlenül a kiterjesztett műtét után adják, egyidejűleg a kezelési területet (hasüreg) 42 °C-ra melegítik. A módszer elvi alapja:

- közvetlenül a műtét után összenövések nem korlátozzák a gyógyszer célterülethez jutását (10);
- a kemoterápia és a hipertermia egymást erősítő hatású: fokozottabb a gyógyszer behatolása a daganatba és a sejtsztító hatása is, kevésbé alakul ki platinaérzékenység.

A HIPEC módszerét már számos daganatfélésegekben (gyomor-rák, hasnyálmirigy-rák, vastagbél-rák, végbél-rák, petefészek-rák és a hashártyai pseudomyxoma) vizsgálták. Legelőször a

pseudomyxoma kezelésére alkalmazták; az eredményeket *Spratt és munkatársai* (6) közzölték 1980-ban. Azóta számos tanulmány jelent meg az elsődleges és a kiújult petefészekrák HIPEC kezeléséről (7). Ám ezek nem véletlenbeválasztásos vizsgálatok voltak, és a betegek száma egyik esetben sem haladta meg a százat. A HIPEC leggyakrabban használt gyógyszere a ciszplatint (10). A szövődmények túlnyomórészt a fertőzéssel voltak kapcsolatosak, egyéb mellékhatások (bélvarratszétválás, tüdőembólia, különböző sipolyok kialakulása, leukopenia stb.) alig fordultak elő. Összességében a különböző szerzők a mellékhatásokat elviselhetőnek és megfelelően kezelhetőnek ítélték (7).

#### ■ ÖSSZEGZÉS

A petefészekrák IP kemoterápiájának hatékonysága bizonyított. Jól válogatott betegcsoportban a parányi maradékdaganatú, III. stádiumú petefészekrákos betegek kezelésének ez a leghatékonyabb formája. Könnyen elképzelhető, hogy a közeljövőben az IP kemoterápia a mindennapi gyakorlat szerves részévé válik.

Ezzel szemben a HIPEC, jóllehet ígéretes, alkalmazását mégis nagy esetszámú, véletlenbeválasztásos vizsgálatokkal kell megalapozni.

#### IRODALOM

1. *Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
2. *Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG.* Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:159–65.
3. *Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM et al.* Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1–9.
4. *Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al.* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950–5.
5. *Markman M, Bundy BN, Albert DS és mtsai.* Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–7.
6. *Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M et al.* Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980;40:256–60.
7. *Königsrainer I, Horvath Ph, Struller F et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer with peritoneal metastases: a single centre experience. *Langenbecks Arch Surg* DOI 10.1007/s00423-014-1207-5.
8. *Zeimet AG, Reimer D, Radl AC et al.* Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2803–8.
9. *Petignat P, du Bois A, Bruchim I et al.* Should intraperitoneal chemotherapy be considered as standard first-line treatment in advanced stage ovarian cancer? *Crit Rev in Oncol Hematol* 2007;62:137–47.
10. *Chan DL, Morris DL, Rao A et al.* Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Man Res* 2012;4:413–22.
11. *Kwa M, Muggia F.* Ovarian cancer: a brief historical overview of intraperitoneal trials. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1429–34.