

AZ EPITHELIALIS PETEFÉSZEKRÁKOK GYÓGYSZERES KEZELÉSE AZ ELSŐ VONALBAN

First-line treatment of epithelial ovarian cancer

Révész János¹, Szánthó András²

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató kórház, Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet, Miskolc

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Nőgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÓ – A magyarországi onkológiai ellátás és gyógyszer-finanszírozás újrastrukturálódása a klinikai onkológusok intenzívebb részvételét vonta maga után a petefészekrákos betegek gyógyszeres terápiájában. A cikk célja nem csupán terápiás ajánlás megfogalmazása, hanem a terápia fejlődési ívének áttekintése, a mérlegelési szempontok, terápiás alternatívák bemutatása. Míg a méhnyakrák esetében a primer és szekunder prevenció eszközei magukban hordozzák az eradikáció lehetőségét, addig a petefészekrákok területén a műtéti technika és a gyógyszeres kezelések fejlődése eredményezheti a halálozás csökkenését. A szolid tumorok között sehol olyan részletesen nem vizsgálták a műtéti ellátás és a gyógyszeres terápia hatékonyságának összefüggését, mint ebben a témakörben, éppen ezért fontos kiemelnünk: csak a két terápiás entitás megfelelően összehangolt alkalmazása vezethet el a kívánt terápiás eredményhez. A gyógyszeres terápiában a 90-es évek végére kristályosodott ki: a standard kezelés a paclitaxel-carboplatin kombináció. Az alternatív citosztatikus kezelések – intraperitonealis kezelés, tripletek – nem hoztak átütő sikert. A dózisintenzív kezelés jó tolerálhatóság mellett javította a túlélési paramétereket, azonban a vizsgálati adatok további megerősítést igényelnek. Az előrehaladott és metasztatikus betegségben szenvedők számára válogatott esetekben mérlegelendő a neoadjuváns kezelés. Napjainkban markáns előrelépést az angiogenesisgátlás terápiás alkalmazása hozhat. A bevacizumab az első a célzott terápiák sorában, melyek mögött már újabb, angiogenezist befolyásoló hatóanyagok és prediktív biomarkerrel rendelkező terápiás eszközök állnak klinikai kutatási stádiumban.

Kulcsszavak: petefészekrák, epithelialis, kemoterápia, elsővonalú

SUMMARY – The restructuring of Hungarian oncological attendance and medicinal financing resulted in the more intensive participation of clinical oncologists in the therapy of patients with ovarian cancer. The aim of the authors was not to define the taxative therapeutic recommendations, but to give an overview on the development of the therapy and to introduce the deliberation aspects and therapeutic alternatives. While the primary and secondary prevention have developed in case of cervical cancer – with the possibility of eradication – the improvement of surgical techniques and clinical oncological treatments may result in the decrease of mortality in ovarian cancer. It is important to emphasize that only the appropriately aligned application of the two therapeutic modalities can lead to the desired outcome. It has become clear by the end of the '90s, that paclitaxel-carboplatin combination is the standard chemotherapy against ovarian cancer. Alternative cytostatic treatments like intraperitoneal treatment and triplets were not breakthroughs. The dose intensive treatment increased the survival rates besides good tolerability, however the results require further confirmation. Neoadjuvant therapy should be considered in case of patients with advanced and metastatic disease in selected cases. Recently, therapeutic use of angiogenesis inhibition comes with significant improvement. Bevacizumab is the first of targeted therapies, and studies on the effectiveness of similar compounds are under way.

Key words: ovarian cancer, epithelial, chemotherapy, first line

A petefészek-daganatok onkológiai ellátása napjainkban különös jelentőségű. Népegészségügyi szempontból kiemelendő, hogy a női nemi szervi daganatok gyakoriságát

tekintve második, míg mortalitási adatait tekintve első a rákregiszter adatai alapján (1). Jelenleg nem rendelkezünk hatékony szűrő módszerrel, és az ilyen irányú klinikai vizsgálatokban is a korai felismerést tűzik ki célul (2), mely eredményezheti a mortalitás csökkenését, azonban az incidenciát nem befolyásolja. A betegség kórlefolyása általában hosszú, melynek során több műtetre, szisztémás gyógyszeres kezelésre kerül sor, és ennek egy betege vetített költségei magasak (3). A terápia stratégiája

Levelezési cím:

dr. Révész János, B.A.Z. Megyei Kórház és Egyetemi Oktató kórház
Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet,
3501 Miskolc, Szentpéteri Kapu 72-76.
E-mail: dr.revesz.janos@gmail.com, telefon: 30-2780644

taktikai döntések sorozata: a műtét indikációjának és kiterjesztésének kérdése, a recidíva kritériumainak értelmezése, a helyes gyógyszerválasztás, a gyógyszerelés időbelisége, a kezelés kiszolgáltatásának minősége, az adaptív szupportáció folyamatos mérlegelést igényel, és csak a helyes döntések sorozata vezethet el a maximálisan elérhető idejű minőségi életévekhez. Különös súllyal esik latba, hogy csak a műtéti ellátás és a gyógyszeres terápia körültekintő, gondos összehangolása hozhatja meg a beteg számára a legjobb terápiás eredményt (1. ábra), és ennek megvalósításában döntő, hogy a kezelés arra szakosodott centrumban történjék. Az elmúlt évtizedek, és napjaink gyakorlatában is betegeinket nőgyógyász onkológusok kezelik. Észlelhető a tendencia, hogy a gyógyító munkában, főként a szisztémás gyógyszeres kezelés területén, egyre inkább részt vesznek a „klasszikus” klinikai onkológia képviselői. A terápiát érintő döntéseknek interdiszciplináris konszenzuson kell alapulniuk. Ennek kialakítása során új terápiás szemlélettel, új fogalmakkal szembesül az onkológus, mint intervallum laparotomia, műtéti optimalitás, citoredukció, platinaszenzitivitás stb. A cikk célja annak áttekintése, hogy mit, miért, milyen

bizonyítékok, vizsgálati eredmények alapján tettünk, és teszünk a petefészek-daganatos betegek gyógyszeres terápiájában. Azokat a klinikai vizsgálatokat, gyakorlati megfontolásokat emeljük ki, melyek leginkább segíthetik kollégáink munkáját. Terjedelmi okokból a témát két részre bontottuk: a jelen írásunk a primeren diagnosztizált daganatok gyógyszeres terápiájával foglalkozik, míg a recidívák gyógyszeres kezelésére egy későbbi alkalommal térünk vissza (1. ábra).

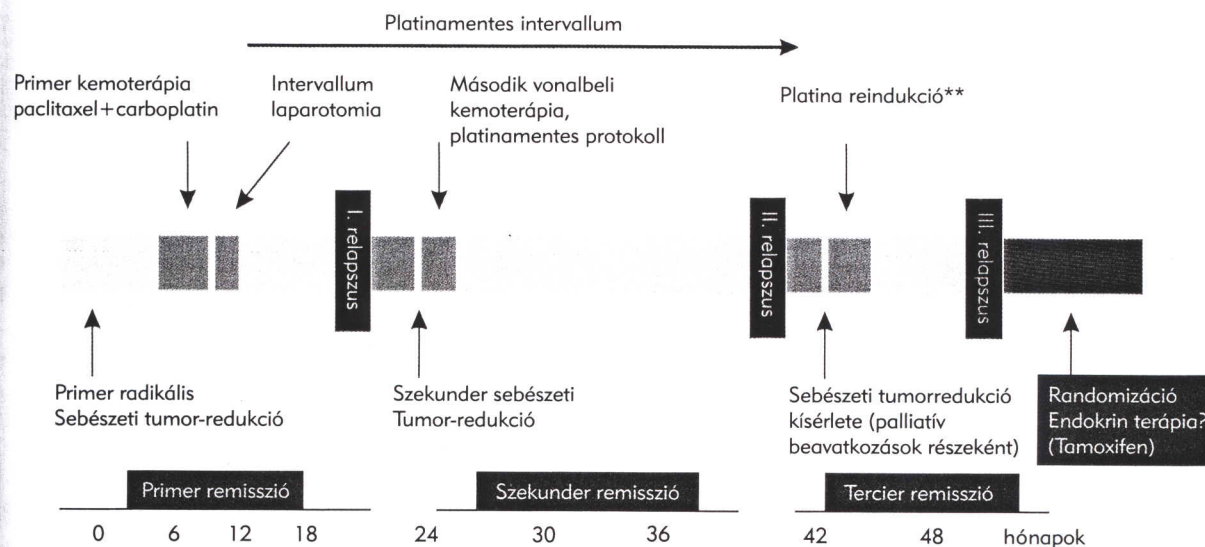
Citosztatikus terápia a primer ellátás során

Napjaink terápiás gyakorlatának alapjait a platinavegyületek kulcsszerepének felismerése, valamint a paclitaxel petefészekrák indikációban történő regisztrációja alapozta meg (4). A GOG 111 vizsgálat történeti jelentőségű, melyben bizonyították, hogy a paclitaxel-cisplatin kombinációval kedvezőbb remissziós arány és progressziómentes túlélés (PFS) érhető el, mint a korábbi standard kezelést képviselő cyclophosphamid-cisplatin kombinációval. A klinikai vizsgálat során a betegek 70%-ánál igazolódott klinikai előny, a vizsgálati karon a PFS medián értéke elérte a 13 hónapot. A megszokott hematológiai mellékhatások mellett a tolerálhatóságot leginkább korlátozó tényező a cisplatinnak tulajdonítható nephrotoxicitás volt, ezért merült fel a kérdés, van-e lehetőségünk kevésbé toxikus platinavegyület alkalmazására a hatékonyság megőrzése mellett. A GOG 158 (5) vizsgálat eredménye igazolta, hogy a cisplatin helyettesítése a kevésbé nephrotoxicus carboplatinval, valamint a kezelés időtartamának csökkentése (24 vs. 3 óra) javítja a tolerálhatóságot, megőrzi a klinikai hatékonyságot, s a kezelés kivitelezése kevésbé megterhelő úgy a beteg, mint az ellátórendszer számára. Mindezek alapján a hámeredetű petefészekrákos betegek primer kezelésének standard kemoterápiás protokollja a paclitaxel-carboplatin kombináció (6), melyet ma már bizonyos esetekben bevacizumabbal egészítünk ki (lásd később). Míg a kezelés indikálásának feltétele a patológiai diagnózis, valamint a korrekt staging (stádiummeghatározás), a maximális hatékonyság szorosan kapcsolódik a műtéti citoredukció mértékéhez.

FIGO Ia és Ib stádium (G1) mellett kedvező a kórlefordulás – akkor is, ha a műtétet nem követi kemoterápia – 80%-ot meghaladó ötéves recidívamentes túlélés várható. Ezekben a korai stádiumokban is indokolt adjuváns kemoterápia végzése G2 vagy G3 differenciáltság, illetve világos sejtes (clear-cell) szövettani forma esetén (4, 6). A kemoterápiától történő eltekintés legalább olyan súlyú döntés, mint annak javallata. Éppen ezért a klinikai gyakorlatban célszerű második patológiai szakvélemény kikérése, a műtéti leírás gondos áttekintése, konzultáció a műtétet végző kollégával, a műtét előtti és utáni tumor-markerek rögzítése, értékelése. Mindezek figyelembevételével mondhatjuk el, hogy a legnagyobb gondosság

Legfontosabb megállapítások

- A petefészek rosszindulatú daganata – mint diagnózis – népegészségügyi szempontból kiemelt jelentőségű: a női nemi szervi daganatok gyakoriságát tekintve második, míg mortalitási adatait tekintve az első a rákregiszter adatai alapján.
- Nem áll rendelkezésünkre a betegség szűrésére, korai felismerésére populációs szinten alkalmazható módszer, ezért a túlélési adatok javulását a rendelkezésre álló terápiás eszközök optimális alkalmazása segítheti.
- A terápia stratégiája taktikai döntések sorozata, melyek helyesége a maximálisan elérhető idejű minőségi életévek záloga. Különös súllyal esik latba a műtéti ellátás és a gyógyszeres terápia gondos összehangolása, azok minőségi kivitelezése, ez hozhatja meg a beteg számára a legjobb terápiás eredményt – ennek megvalósításában döntő, hogy a kezelés arra szakosodott centrumban történjék.
- A gyógyszeres kezelés bázisa továbbra is a posztoperatív paclitaxel-carboplatin doublet. Válogatott beteganyag esetében ennek alternatívája lehet az intraperitonealis kezelés, a dózisintenzív kezelés, a carboplatin-liposzomális doxorubicin kombináció, valamint a neoadjuváns kezelés.
- A posztoperatív kezelés mellőzése kizárólag FIGO I/a-b G1 nem világos sejtes daganat esetében képezi megfontolás tárgyát.
- Előrehaladott és metasztatikus betegségben (FIGO III/b-IV) változatlan életminőség mellett a standard kemoterápia bevacizumabbal történő kombinált alkalmazása jelentősen javítja a progressziómentes túlélést, ezért napjaink terápiás gyakorlatában ezt tekintjük megfelelő gyógyszeres kezelésnek.



1. ábra. A petefészekrák hosszú távú kezelésének stratégiája.

(Forrás: Hernádi Zoltán: Nőgyógyászati Onkológia, Therápia Kiadó 2004. p. 140. A szerző engedélyével átvéve.)

elvért szem előtt tartva állítottuk fel vagy mellőztük a kemoterápia indikációját. A korábbiakban jelzett, nagyon korai stádiumoktól eltekintve, mai terápiás gyakorlatunk alapját képezi a standard hat ciklus paclitaxel-carboplatin kezelés (paclitaxel 175 mg/m^2 és carboplatin AUC 5-6, 21 naponként ismételve, intravénás gyógyszerbevitel). A hatékony és immáron biztonságos standard kezelési modell kialakítását követően a hatékonyság fokozása volt a cél. Az útkeresés négy irányban folytatódott tovább: a dózisintenzitás fokozása, intraperitonealis kezelés, tripletek vizsgálata, valamint új platinatartalmú kombinációk kipróbálása.

A dózisdenzitás és dózisintenzitás izgalmas, ám sok esetben félreértésre okot adó kérdés [7, 8]. A dózisdenz kezelések esetében az adott hatóanyag kemoterápiás ciklusidőtartamra kiszorgáltatott összdózisa nem változik, azonban az adagolás particionáltan, több dózisegységben történik. Ennek célja a hatóanyag-csúcskoncentráció – és ezzel a toxicitás – csökkentése úgy, hogy a hatóanyag terápiás vérszintje tartósan a terápiás „ablakban” legyen. Klinikailag elsődlegesen a mellékhatások gyakoriságának és súlyosságának csökkenését, másodlagosan a hatékonyság javulását várjuk. A dózisintenzív kezelések kialakítása általában a dózisdenz kezelések tapasztalatain alapul. Ennek során már megnövelt az összdózis, megtartva a dózisdenz kezelés időbeni adagolási rendjét. Célja, hogy a korábban optimalizált mellékhatásprofil mellett a kezelés hatékonysága maximális legyen. Az epithelialis petefészekrákok dózisintenzív kezelésére vonatkozó releváns vizsgálat a JGOG 3016. Ebbe primeren diagnosztizált, kemoterápiában korábban nem részesült, FIGO II–IV stádiumú betegeket vontak be, és annak protokollja szerint a standard kar klasszikus paclitaxel+carboplatin kezelését hasonlították össze a carboplatin AUC 6, 3 hetente + paclitaxel 80 mg/m^2 hetente, azaz ciklusonként

három alkalommal történő adagolási formával. Fontos megjegyezni, hogy ezzel a paclitaxel összdózisa ciklusonként 175 mg/m^2 -ről 240 mg/m^2 -re növekedett. A protokoll alkalmazása megnövelte a primer remisszió időtartamát 17,2 hónapról 28 hónapra a hagyományos kezelésben részesült kontrollcsoportéhoz képest [9]. A késői követési adatok alapján az ötéves túlélésben is szignifikáns különbség mutatkozott a vizsgálati kar előnyével: 58,7% vs. 51,1% [10]. Az alcsoport-analízis szerint a kezelés előnye csak azon betegek esetében érvényesül, akiknél a primer műtét során a hasban 1 cm-nél nagyobb daganatreziduum maradt vissza. A mellékhatások vonatkozásában mindössze két tényező, az anaemia és a fáradékonyság volt gyakoribb a dózisintenzív kezelés során. A dózisdenzitás vonatkozásában nem rendelkezünk hasonlóan nagy esetszámú prospektív vizsgálati adattal, szükséges volna megerősítő vizsgálatok elvégzése kaukázusi populáció esetében is. Mindezek ellenére az Amerikai Egyesült Államokban standard kezelésként alkalmazzák, amit az európai centrumok is egyre gyakrabban mérlegelnek. Fontos megjegyezni, hogy a kezelés indikáción kívüli, „off label” a paclitaxel vonatkozásában, ezért – a közlemény írásának időpontjában – csak előzetes engedélyeztetést követően van lehetőség annak alkalmazására. További értékes adatokat szolgáltat majd az MITO 7 vizsgálat, melyben mindkét hatóanyag dózisintenzív alkalmazását hasonlítják össze a standard kemoterápiával.

További alternatíva a *standard kezelés kiegészítése harmadik citosztatikus hatóanyaggal*. Természetesen ebben az irányban is történtek vizsgálatok (GOG 887, GOG 0182, AGO-OVAR 9), azonban a toxicitási paraméterek kedvezőtlen változása mellett nem sikerült érdemben fokozni a hatékonyságot [11].

Új platinabázisú kombinációk a front line terápiában: 2005-ben a NICE az epithelialis petefészekrákok plati-

namentes, második vonalban történő kezelésére arany standardként fogadta el a pegilált liposzomális doxorubicin alkalmazását, és alig egy évvel később a Calypso vizsgálatban már igazolták a platinakombináció hatékonyságát a recidívák esetén. Az MITO2 kétkarú, prospektív, randomizált, fázis III. vizsgálat célja a carboplatin és a pegilált liposzomális doxorubicin (PLD) kombinációjának első vonalban történő alkalmazása, a hatékonyság és a tolerálhatóság összehasonlítása a standard carboplatin-paclitaxel kezeléssel. A vizsgálatba 810 újonnan diagnosztizált, I/c-IV stádiumú beteget vontak be. Az elsődleges végpont – mely a non-inferioritás volt a progressziómentes túlélés vonatkozásában – teljesült: a standard karon ez az érték 16,8 hónapnak, a vizsgálati karon 19 hónapnak adódott. A teljes túlélés a standard karon 53,2 hónap, a vizsgálati karon pedig 61,6 hónap, míg az objektív válaszadási ráta a standard karon 59% vs. 57% volt. A toxicitás vonatkozásában a leglényegesebb különbség a két kar között a hematológiai mellékhatások területén mutatkozott. A standard karon az anaemia 4%-os, a vizsgálati karon 10%-os gyakorisággal fordult elő, a thrombocytopenia 2%, illetve 16%, mindkét esetben a különbség szignifikánsnak adódott. A nem hematológiai mellékhatások közül a bőrtoxicitás gyakoribb volt a pegilált-liposzomális doxorubicin alkalmazásakor (2%, vs. 0%), míg a neurotoxicitás a standard kezelésnél 3%-ban fordult elő, a vizsgálati karon ez 0,3% volt. Bár a vizsgálat igazolta az új készítmény non-inferioritását, a hematológiai mellékhatások miatt első vonalban továbbra sem változott a standard. Mégis felmerül a kérdés, hogy kiknél gondolkodjunk pegilált liposzomális doxorubicin-carboplatin kombináció alkalmazásán. Olyan, főként korai stádiumú betegek esetében képezheti megfontolás tárgyát, ahol az esetleges várható neuropathiás szövődmények fokozott súllyal esnek latba például életvitelük szempontjából, vagy a már megkezdett kezelés során a paclitaxellel szemben intolerancia, gyógyszerallergia észlelhető.

Az *intraperitonealis gyógyszerbevitel* alapját farmakokinetikai megfontolások, elsősorban az intravénás adagolás „hiányosságai” teremtették meg. Mind a sebészeti, mind a gyógyszeres ellátásban a klinikus számára a legnagyobb kihívást és egyben a legtöbb kudarcélményt a peritonealis metasztázisok ellátása jelenti. A peritonealis gyógyszerbevitel, melynek során a hatóanyag „direkt” kontaktust képez a tumorsejttel, elvileg fokozhatja a hatékonyságot. Másik megfontolási szempont a hematológiai toxicitás kérdése, melynek mérséklődését ugyancsak vártuk az intraperitonealis (ip.) adagolástól. Jelenleg több olyan tanulmány ismert, melyek eredményei alapján a standard kezeléssel szemben mind a teljes túlélés, mind a progressziómentes intervallum kedvezőbb és a halálozás kockázatát 20-25%-kal csökkentette az ip. alkalmazás a klasszikus kezelésekhöz viszonyítva [12–15], azonban a toxicitás jelentős fokozódása mellett. A hatékonyságbeli előny – a várakozásokkal ellentétben – a kis [1 cm alatti] daganatreziduummal operált betegek esetében érvényesült. Elsősorban a kezelés technológiájának ne-

hézsége, az állandó porttal kapcsolatos problémák miatt a kezelési metodika nem honosodott meg Európában, de az Amerikai Egyesült Államokban válogatott esetekben viszonylag gyakran élnek vele. Az ip. kemoterápia biztató formája az intraoperatív kezelés, melyet gyakran hypertermiával kombinálnak. Ennek bővebb tárgyalásától eltekintünk, ám a jövő terápiás lehetőségei között, erősen szelektált beteganyag esetében feltétlenül számon kell tartanunk.

Neoadjuváns kezelés a primer ellátásban

Az előrehaladott petefészek-daganatok ellátásában egyértelmű cél, hogy az elsődleges sebészi beavatkozás maximális citoredukcióra törekedjen. Még rendkívül jó operatív eredményekkel rendelkező intézetek esetében is az optimális citoredukció mértéke 40–70% között mozog [16]. A primer ellátás talán legkritikusabb kérdése, hogy: mi történjen azokkal a betegekkel, akiknél részben teherbíró képességük, részben a tumor státusa nem teszi lehetővé a teljes műtéti tumorredukciót. Az ő esetünkben jelenthet megoldást a neoadjuváns kezelés, majd az intervallum laparotomia végzése és ezt követően a kezelés komplettálása. Vajon a primeren maximális citoredukcióban részesülő betegek vagy pedig a neoadjuváns kemoterápiát követően intervallum laparotomián áteső betegek esetében jobbak-e a túlélési paraméterek, érdemes-e egy elsődleges műtét során vállalni a műtét kiterjesztéséből adódó szövődményeket? Vergote és mtsai [16] 670 III/c. vagy IV. stádiumú, epithelialis petefészekrákos beteg kórtörténetét vizsgálták prospektív módon. A vizsgálatban primeren sebészeti beavatkozáson átesett betegek vettek részt, akiknél azonban csak 41,6%-ban sikerült optimális nyílt hasi műtétet végezni. A szuboptimális műtétekből adódóan a betegek 58,4%-ánál három ciklus kemoterápiát követően ismételt műtéti beavatkozás, maximális citoredukció, majd további három ciklus kemoterápia történt. A vizsgálat során a két betegcsoportban összehasonlították a műtéti szövődmények előfordulásának gyakoriságát, valamint a betegség progressziójáig eltelt időt. Az eredmények alapján az derült ki, hogy a műtéti szövődmények aránya lényegesen nagyobb volt az elsődlegesen szuboptimálisan operált betegek esetében. A nyolcéves követés alatt a két betegcsoport között nem találtak érdemi különbséget sem a kiújulásig eltelt időtartam, sem a teljes túlélés vonatkozásában. A jelenleg csak kongresszusi előadásokban ismertetett előzetes adatok, úgy tűnik, megerősítik a neoadjuváns terápia helyét az epithelialis petefészek-daganatos beteg ellátásában. Várjuk a Chorus (neoadjuváns kezelés és műtét vs. primer műtét és kemoterápia) és a Rosia (bevacizumab neoadjuváns alkalmazása) vizsgálatok eredményeit. Valószínű, hogy fontos szemléletbeli változás előtt állunk: míg eddig a primer műtét optimalizálását helyeztük előtérbe, napjainkban a primer ellátás optimalizálásáról kell beszélünk. Hogyan érhetjük el a legjobb életminőség mellett a legnagyobb arányban, hogy az elsődleges ellátás tumormen-

tességet biztosítson a betegnek primer műtét és kemoterápia vagy neoadjuváns kezelés és műtét útján. Ez a kulcsdöntés az előrehaladott petefészekrákos betegek kezelési stratégiájának felépítésekor. A jó döntés alapja a megfelelő betegszelekciós szempontok kialakítása, melyekre vonatkozóan több ajánlás is megjelent az elmúlt években. Mégis, az egyes beteg sorsát az adott daganatsebészeti centrum tapasztalatai, képességei döntenek el, és ebben az interdiszciplináris fórumoknak van a legnagyobb szerepe.

Angiogenesisgátlás a front-line terápiában

A VEGF-gátlás klinikai alkalmazásának alapját az teremtetette meg, hogy az epithelialis petefészek-daganatok 95%-ában fokozott VEGF-expresszió észlelhető [17, 18]. A bevacizumab indikációjának bővítését két fázis III. klinikai vizsgálat alapozta meg. A GOG 0218 vizsgálat munkahipotézise: kemoterápiával még nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus petefészekrákban szenvedő betegeknél a jelenleg arany standardnak számító carboplatin-paclitaxel kemoterápiát angiogenesisgátlóval kiegészítve fokozható a terápiás hatékonyság [19]. A vizsgálatba 1873 olyan beteget vontak be, akik első lépésként sebészeti beavatkozáson estek át. Valamennyi betegnél III/c vagy IV. stádium, epithelialis eredetű ovarium-, primer peritonealis vagy a petevezetőből kiinduló daganatot diagnosztizáltak. Az esetek 34%-ában optimális, míg további 40%-ában azonban már a diagnózis felállításakor metasztázist észleltek. A vizsgálat során a betegeket három vizsgálati karba randomizálták. Az első vizsgálati karon a betegek a standard carboplatin-paclitaxel kemoterápiában részesültek hat ciklusban, placebóval kiegészítve. A második karon a korábban említett terápia mellé bevacizumabot adtak 15 mg/ttkg dózisban, a harmadik karon a terápia tovább folytatódott fenntartó bevacizumab kezelés formájában úgy, hogy a kezelés teljes időtartama 15 hónap volt. A vizsgálat célja a hatékonyság tekintetében a progressziómentes túlélés, másodlagos végpontként a teljes túlélés, illetve a biztonsági paraméterek feltárása volt.

A vizsgálat során a progressziómentes túlélést kétféleképpen értékelték. Az elsődleges definíció szerint a progresszió lehetett kémiai-radiológiai-klinikai. Ennek alapján a PFS a standard karon 10,3 hónapnak, a kombinációs karon 11,2 hónapnak, a tartós kombinált karon pedig 14,1 hónapnak bizonyult. Ez utóbbi kar esetében a javulás szignifikáns volt a standard carboplatin-paclitaxel kemoterápiához viszonyítva. Amennyiben a progressziómentes túlélést a RECIST szerint értékelték (cenzorált analízis), a standard kar esetében 12 hónapnak, míg a harmadik karon 18 hónapnak adódott. A különbség ebben az esetben is szignifikáns volt. A vizsgálat másodlagos hatékonysági végpontja – teljes túlélés – nem teljesült. A biztonságosság vonatkozásában: a jelen klinikai vizsgálat során a bevacizumabra, valamint a kemoterápiára jellemző mellékhatásokon kívül egyéb nemkívánatos hatást nem

észleltek. A fentiek alapján a vizsgálat legfőbb megállapítása, hogy a carboplatin-paclitaxel standard kemoterápia bevacizumab kezeléssel kombinálva, majd azt követően fenntartó bevacizumab kezeléssel folytatva azonos életminőség mellett hatékonyabb, mint a korábbi standard kemoterápia a nagy kockázatú betegek esetében.

Az ICON7 klinikai vizsgálat munkahipotézisét a GOG0218 klinikai vizsgálat szolgáltatta. A vizsgálatot a regisztrációs hatóság kezdeményezte abból a célból, hogy megtudjuk: a betegek hogyan reagálnak a kezelésre a bevacizumabot 7,5 mg-os dózisban 12 hónapig alkalmazva, továbbá hogy a korai I. és II. stádiumú, de nagy kockázatú betegek számára jelent-e terápiás előnyt az angiogenesis gátlása. Összesen 1528 beteget vontak be, 10%-uk I., illetve II/a. stádiumú, nagy kockázatú, grade 3. vagy „clear cell” hisztológiai paraméterekkel, a fennmaradó 90% III/b, illetve IV. stádiumú betegséggel, dominánsan szerózus szövettani képpel. A vizsgálati karokba 1:1 arányban történt a randomizáció. A standard karon a betegek paclitaxel-carboplatin kezelést kaptak, míg a vizsgálati karon ezt egészítették ki bevacizumabbal úgy, hogy a betegek a 6. ciklus kemoterápiát követően is további 12 ciklusnyi bevacizumab kezelésben részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpontok az objektív válaszádsási arány, a teljes túlélés, a kezelés biztonságossága, továbbá az életminőség voltak. A progressziómentes túlélés a kemoterápiás karon 17,3 hónap volt, míg a bevacizumabbal kiegészített karon ez 19 hónapnak adódott, a különbség szignifikánsnak mutatkozott. Az elvégzett alcsoport-analízisek szerint a hatékonyságbeli előny a nagy kockázatú betegek esetében kiemelkedő: PFS 10,5 hónap vs. 15,9 hónap.

Az ismertetett két vizsgálat adatai alapján mind klinikai, mind farmakológiai értelemben jelenleg a legfejlettebb terápiás kombináció a korábbi standard paclitaxel-carboplatin együttes alkalmazása bevacizumabbal a FIGO IIIB, IIIC és IV. stádiumú epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis carcinoma első vonalbeli kezelésére [20, 21]. Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg is vitatják a kezelés létjogosultságát egyrészt költséghatékonysági szempontból, más felől „szakmailag”. A legfőbb kifogás, hogy az összehasonlítás nem a dózisdenz, illetve ip. kezelésekkal történt. A felvetésre a jelenleg is folyamatban lévő GOG 252 vizsgálat adja majd meg a választ, várjuk az eredmények publikálását.

Következtetések

Fejlett terápiás eszköztárunk ellenére is a petefészekrákban megbetegedettek döntő többségét daganatos halálozás miatt veszítjük el. A halálozási adatok javulása a korai felismeréstől és a kezelési metodikák fejlődésétől, a rendelkezésre álló terápiás eszközök megfelelő alkalmazásától várható. Minden gyógyszeres kezelés alapja az adekvát műtéti ellátás, mely a maximális tumorredukcióra, a makroszkópos posztoperatív tumormentességre törekszik. A gyógyszeres terápia bázisa jelenleg is a

paclitaxel-carboplatin kombináció. Az adjuváns kezelés mellőzése csak szelektált beteganyag esetében képezheti megfontolás tárgyát (FIGO Ia-b G1, non clear cell), s különös körültekintést igényel. Előrehaladottabb stádiumokban III/a-ig az arany standard alkalmazandó. III/b-IV előrehaladott, illetve metasztatikus esetekben a bevacizumabmal történő kombinált kemoterápia biztosítja a legjobb terápiás eredményeket.

Alternatív lehetőségként merül fel intolerancia, allergia esetén egyéb platinakombinációk alkalmazása. Az intraperitonealis kemoterápia válogatott beteganyag esetében javulást hozott a túlélési eredményekben, a főként a porttal kapcsolatos szövődmények azonban nem tették lehetővé széles körben történő elterjedését. A nagy kockázatú, előrehaladott, illetve metasztatikus betegek esetében a műtéti ellátás megkönnyítése érdekében mérlegelendő a neoadjuváns kezelés. A citosztatikus terápia eszközeinek kimerülése maga után vonja a biológiai támadáspontok kutatását, melyek közül a VEGF-gátlás, a bevacizumab alkalmazása ugyancsak a nagy kockázatú betegek esetében javította a túlélési paramétereket.

Napjaink onkofarmakológiai fejlődése a gyógyszer-gyártók kezében van. Az epithelialis petefészek-daganatokhoz köthető ismeretek intenzíven fejlődnek. A fejlesztések irányait dominánsan meghatározó tényezők a piaci szegmens nagysága és a rendelkezésre álló molekuláris patológiai ismeretek. A női nemi szervek rosszindulatú daganatainak incidenciadatai nem összevethetők a tüdő- vagy emlődaganatok esetében észleltekkkel. A patológusok és molekuláris farmakológusok aktivitása most hozza meg az első, a klinikai kutatásban és mindennapi gyakorlatban is alkalmazható eredményeket a nőgyógyászati tumorok ellátásában. Míg a korábban említett kórképekben a citosztatikumok-biológiai válaszmódosítók-személyre szabott terápia szép fejlődési ívet rajzol, a nőgyógyászati daganatok gyógyszeres kezelésében még a kezdeti, de fölfelé ívelő szakaszban vagyunk. Az angiogenesis-gátlás újabb lépcsője az angiopointingátlók fejlesztése [22], míg a személyre szabott célzott terápia első lépését jelzi a PARP-inhibitorok sikeres klinikai fejlesztése [23].

Irodalom

1. <http://www.oncol.hu/rakreg/stat3/index.html>
2. Kim N, Danforth, ScD, Im TM, et al. Addendum to Screening for Ovarian Cancer: Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement MPH AHRQ Publication No. 12-05165-EF4 April 2012.
3. Kim K, Hernlund E, Hernadi Z, Révész J. Treatment patterns, healthcare utilization, and costs of ovarian cancer in Central and Eastern Europe using a Delphi panel based on a retrospective chart review. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(5):823-32.
4. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:340-349.
5. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. paclitaxel plus cisplatin [GOG 158] and an update on GOG 0182 and ICON 5. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:735.
6. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:750-755.
7. Hernádi Z. *Nőgyógyászati Onkológia*. Therapia Kiadó, Budapest, 2004. p. 132.
8. Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, et al. Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis. *BMC Cancer* 2011;11:131.
9. Isonishi S, Yasuda M, Takahashi F, et al. Randomised phase III trial of conventional paclitaxel and carboplatin versus dose dense weekly paclitaxel in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: Japanese Gynecologic Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl)/abstract 5506.
10. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Japanese Gynecologic Oncology Group. Lancet Oncol* 2013;14:1020-1026.
11. Hernádi Z. A petefészekrák multimodális kezelési stratégiája – jelenlegi lehetőségek és perspektívák. *Onkológia* 2013; 2:71-76.
12. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635.
13. 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;335:1950-1955.
14. Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, et al. 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, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007.
15. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
16. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 2010;363:943-953.
17. Martinek IE, Kehoe S. When should surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer take place? *J Oncol* 2010;85:2028.
18. Burger RA. Role of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of gynecologic malignancies. *J Gynecol Oncol* 2010;21:3-11.
19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-2483.
20. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-2496.
21. NCCN Guidelines for Patients, version 3. 2012. <http://www.nccn.com/images/patient-guidelines/pdf/ovarian.pdf>.
22. Roy S, Herbst, David Hong, Linnea Chap, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of AMG 386, a Selective Angiopoietin Inhibitor, in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:3557-3563.
23. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376:245-251.