

Klinika za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, Zavod za ginekološku onkologiju

LIJEČENJE RAKA JAJNIKA PAKLITAKSELOM **Naši rezultati**

THERAPY OF OVARIAN CANCER WITH PACLITAXEL **Our Results**

*Višnja Matković, Suzana Lide-Škalec, Adem Hajredini, Ante Čorušić,
Joško Zekan, Darko Folnović, Goran Vujić, Anastazija Aleksandrova*

Stručni članak

Ključne riječi: rak jajnika, kemoterapija, paklitaksel

SAŽETAK. Cilj istraživanja. Standardna kemoterapija u bolesnica s lokalno uznapredovalim rakom jajnika stadija II do IVa je kombinacija paklitaksela s cisplatinom/karboplatinom. Više od 75% bolesnica javlja se upravo u tim stadijima bolesti. Početkom 90-tih godina prošlog stoljeća ova kombinacija lijekova koristila se u recidivima nakon inicijalne kemoterapije s cisplatinom/karboplatinom, u kombinaciji s ciklofosamidom i/ili adriamicinom, da bi se nakon zadovoljavajućih rezultata nakon 1995. godine počela koristiti i u »prvoj« liniji liječenja. **Metode.** U Zavodu za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb započeli smo primjenom paklitaksela 1994. godine. Od 1994.–1996. godine davali smo ga isključivo u slučaju recidiva da bismo 1996. godine prvi puta započeli liječenje spomenutom kombinacijom kao prvom linijom. Od 1994. do 2002. godine ukupno je liječeno 65 bolesnica; paklitaksel je ušao na listu lijekova Hrvatskog Zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) za recidiv bolesti 1997. godine, a tek 1998. godine za prvu liniju uz posebne zamolbe HZZO-u. Svaka je bolesnica primila između 4–10 ciklusa kemoterapije te je ukupno primijenjeno preko 650 ciklusa kemoterapije. **Rezultati.** Tijekom primjene ni u jedne bolesnice nismo imali smrtni ishod, a samo kod dvije (3%) ozbiljnije alergijske reakcije koje su uspješno zbrinute, pa je nastavljeno s kemoterapijom. **Zaključak.** Na temelju našega iskustva možemo reći da je paklitaksel u kombinaciji s cisplatinom/karboplatinom vrlo učinkovit citostatik te da se naši rezultati liječenja ne razlikuju od rezultata objavljenih u svjetskoj literaturi.

Professional paper

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, paclitaxel

SUMMARY. The aim of investigation. Standard chemotherapy in patients with locally advanced ovarian cancer stage II to stage IV is the combination of paclitaxel with cisplatin/carboplatin. More than 75% of patients are diagnosed at these stage of disease. At the beginning of the 90's of last century this combination of agents was used in recurrences after initial chemotherapy with cisplatin/carboplatin with cyclophosphamide and/or adriamycin and has, proving to have satisfactory results, since 1995 been used in the first-line therapy. **Methods.** At Gynecologic Cancer Center, University Hospital Zagreb the use of paclitaxel started in 1994; from 1994 to 1996 paclitaxel was exclusively used for patients with recurrent disease. The use of paclitaxel plus cisplatin/carboplatin combination began as the first-line therapy in 1996. From 1994 to 2002 a total of 65 patients were treated with this combination. In 1997 paclitaxel was listed by the Croatian Health Insurance Agency (HZZO) as therapy for recurrent disease; in 1998 was the special request to HZZO for the first-line therapy and in 2002 separate funds were allocated for the treatment of patients with ovarian cancer stage II to IV with paclitaxel. From 1994 to 2001 paclitaxel was used in 23 patients, of which 5 in the first-line therapy and 18 after recurrences as second-line therapy. In 2002, 42 patients were treated with paclitaxel – 32 in the first-line and 10 in the second-line therapy. Considering the fact that each patient was treated with between 4 to 10 cycles of chemotherapy, it has amounted to a total of more than 650 cycles of chemotherapy. **Results.** No treatment had a death outcome, only two patients (3%) experienced a serious allergic reaction but were successfully managed and chemotherapy was continued. **Conclusion.** Our experience confirms that paclitaxel in combination with cisplatin/carboplatin is a very effective drug and our results of chemotherapy do not differ from the results published in the world literature.

Uvod

Rak jajnika vodeći je uzrok smrti svih ginekoloških karcinoma i četvrti uopće nakon raka pluća, dojke i kolorektalnog karcinoma. Distribucijom se nalazi na sedmom mjestu svih zloćudnih tumora u žena (4,3%).

Više od 90% tumora jajnika su epitelnog porijekla. To je bolest žena srednje i starije dobi kojima je prosječna starost oko 60 godina. Više od 70% žena ima uznapredovalu bolest, a petogodišnje preživljenje je manje od 30%. U trenutku postavljanja dijagnoze oko 25% bolesnica je u I stadiju bolesti, 11% u II stadiju, 47% u III

stadiju, a 17% u IV stadiju bolesti. Nadalje, rak jajnika ima tendenciju pojave recidiva čak i u bolesnica s kompletnom remisijom (CR) na »second look« operaciji.

Usprkos razvoja dijagnostike i operativnih zahvata ukupno preživljenje bolesnica se posljednjih 20 godina nije značajnije promijenilo. Zbog tih poražavajućih rezultata i dalje se traže bolje mogućnosti postoperativnog liječenja. Standardni pristup liječenju zloćudnih novotvorina jajnika i dalje ostaje na prvom mjestu kirurški zahvat, uz pravilno određivanje stadija bolesti i uz maksimalno moguću citoredukciju.¹

Liječenje raka jajnika kemoterapijom započelo je još 1966. godine upotrebom melfalana kao monokemoterapije. Nastavljeno je kombinacijom više lijekova, uglavnom alkilirajućih agensa (ciklofosfamid) i antimetabolita (metotreksat, 5-fluorouracil). Otkrićem cisplatine i njenog derivata karboplatine 80-tih godina dolazi do značajnog poboljšanja u liječenju raka jajnika.² Postotak kliničkih odgovora popeo se od 20% na 40% za alkilirajuće agense, te od 60% na 80% za cisplatinu. Ubrzo se uz cisplatinu u protokolima počinju primjenjivati adriamicin i ciklofosfamid (CP, CAP).³ No usprkos dobrog odgovora na terapiju, petogodišnji slobodni interval kretao se od 10% do 27%. Početkom devedesetih godina počinju se rabiti novi semisintetski citostatici – taksani. Jedan od njih, paklitaksel, pokazao je značajnu učinkovitost u liječenju uznapredovalog raka jajnika.^{4,5} Paklitaksel uz cisplatinu/karboplatinu poboljšava dužinu slobodnog intervala (s 13 mjeseci za CP protokol, na 18 mjeseci za TP) i ukupno preživljenje (s 23 na 37,5 mjeseci).^{6,7} Zahvaljujući studiji GOG 111 i europsko-kanadskoj studiji, kombinacija paklitaksela u dozi od 175 mg/m² uz karboplatinu 5,0–7,5 AUC svaka 3 tjedna kroz 6–8 ciklusa smatra se danas »zlatnim standardom« u liječenju uznapredovalih epitelnih novotvorina jajnika.⁸

Kod oba istraživanja ispitivan je paklitaksel u istoj dozi od 175 mg/m² uz cisplatinu u dozi od 75 mg/m² nasuprot ciklofosfamid s dozom od 750 mg/m² uz cisplatinu s dozom od 75 mg/m². Jedina razlika u ispitivanjima je bila u tome što su na početku bolesnice primale paklitaksel kroz 24 sata, a kasnije kroz 3 sata. Alopecija, neutropenija, temperatura i alergijske reakcije su bile češće kod bolesnica liječenih paklitakselom u odnosu na one liječene ciklofosfamidom, mijelosupresija je bila podjednaka, a gastrointestinalnih tegoba je bilo manje.

Otprilike 30–50% bolesnica dobije povrat bolesti nakon postignute CR. Preživljenje tih bolesnica je vrlo loše unatoč primijenjenoj terapiji (druga linija KT ili RT) s manje od 10% CR.⁸ Od citostatika koji se upotrijebe u drugoj liniji, najčešći je paklitaksel s odgovorom od 30–40%, topotecan s 15–25% odgovora, zatim slijede gemcitabin, etoposid i ifosfamid uz antiestrogen tamoxifen.^{9–11} S obzirom da je rak jajnika prvenstveno lokalnoregionalna bolest, sve više studija koje su u tijeku ispituju intraperitonealnu kemoterapiju koja se primjenjuje kao sekvencijska, odnosno kombinaciju intravenozno primijenjenih protokola s cisplatinom i paklitakselom uz intraperitonealno apliciran citostatik (cisplatin).^{12,13}

Materijal i metode

U Zavodu za ginekološku onkologiju u razdoblju od 01. 01. 1994. godine do 31. 01. 2002. godine liječeno je 65 bolesnica s epitelnim rakom jajnika kombinacijom paklitaksela i cisplatine/karboplatine. Sve bolesnice su prethodno bile operirane: dvije bolesnice (3%) imale su samo eksplorativnu laparotomiju, u ostalih 63 (97%) učinjena je histerektomija s adnektomijom. U 35 bolesnica (53,85%) paklitaksel je primijenjen u prvoj liniji, a u 30 bolesnica (46,15%) kao druga linija kemoterapije.

Sve bolesnice primile su istu dozu paklitaksela – 175 mg/m² u 3-satnoj infuziji, a razlikovao se drugi citostatik – cisplatin 75 mg/m² ili karboplatina AUC 5,5–6 što nema utjecaja na učinkovitost protokola. Paklitaksel smo primijenili u trosatnoj infuziji uz prethodnu propisanu premedikaciju: Dexamethason 20 mg 12 sati i 6 sati prije aplikacije te ampula Synopena i Ranitidina 30 minuta prije aplikacije. Tijekom davanja paklitaksela sve bolesnice su pažljivo praćene: tlak i puls svakih 10 minuta, tijekom prvih 30 minuta, a nakon toga svakih 30 minuta.

Nakon završene infuzije paklitaksela kemoterapija se nastavljala infuzijama cisplatine/karboplatine. Ciklusi su ponavljani svakih 21 do 28 dana.

Rezultati

U razdoblju od 1994.–2001. godine kemoterapiju s paklitakselom primile su samo 23 bolesnice (35,39%). Tada nije bio na listi lijekova HZZO-a, KBC nije dozvoljavao nabavu zbog visoke cijene, bolesnice su ga same kupovale. Od tih samo 5 bolesnica (21,74%) je lijek primilo u prvoj liniji kemoterapije, a sve ostale nakon recidiva. Sve bolesnice su bile u stadiju III c bolesti i kemoterapija je bila primijenjena nakon kirurškog zahvata.

Preživljenje bolesnica je bilo od 12 do 36 mjeseci. Na »second look« operativnom zahvatu dvije bolesnice imale su uredan nalaz, jedna bolesnica je imala pozitivan ispirak, a dvije bolesnice imale su mikro depozite po peritoneumu, što smo smatrali parcijalnim odgovorom, pa su nakon 6 ciklusa dobile još 2 ciklusa iste kemoterapije.

U 18 bolesnica s recidivom bolesti u njih 10 (52,63%) imali smo parcijalni odgovor što se pratilo padom CA 125 i UZV-om uz preživljenje do 12 mjeseci. U tri bolesnice (15,79%) bila je kompletna remisija uz preživljenje preko 18 mjeseci. U pet bolesnica (31,58%) imali smo stabilizaciju bolesti i preživljenje do 6 mjeseci. Ni u jedne bolesnice nije bilo progresije bolesti tijekom primjene paklitaksela.

Tijekom 2002. godine, nakon što je kombinacija paklitaksela s karboplatinom prihvaćena kao standardna kemoterapija uznapredovalih stadija raka jajnika, bile su liječene 42 bolesnice. Od njih 32 bolesnice (76,2%) u prvoj liniji kemoterapije, a 10 bolesnica (23,8%) zbog recidiva. Sve bolesnice reagirale su na primijenjenu kemoterapiju, ali kako je kratko vrijeme praćenja a neke bolesnice su još uvijek u tijeku liječenja, ne možemo dati prikaz preživljenja.

Tijekom primjene paklitaksela imali smo svega dvije ozbiljnije *alergijske reakcije*, koje su bile zbrinute i kemoterapija se nastavila bez odgađanja. *Leukopenija* se javila u 30% bolesnica i dovela je do prolongiranja kemoterapije od 7–14 dana. Veći problem nam je u 40% bolesnica bila *trombocitopenija*, kada se uz paklitaksel primijenila karboplatina, i to uglavnom u bolesnica koje su liječene zbog recidiva bolesti. Ni u jedne bolesnice nije bilo potrebno davati krvne pripravke. *Alopecija* je bila izražena u svih bolesnica ali je bila reverzibilna. *Mučnina i povraćanje* su bile prisutne u istom obimu kao i pri drugim

protokolima s cisplatinom, ali ipak nešto blaže, zbog visokih doza kortikosteroida u premedikaciji.

Rasprava

Rak jajnika se nažalost javlja u preko 75% bolesnica u uznapredovalim stadijima (II–IV). Dosadašnjim liječenjem preživljenje ovih bolesnica je vrlo loše, manje od 30% ih preživi pet godina. Uporaba novih kemoterapijskih protokola, koji uključuju taksane već u prvoj liniji liječenja, daje nadu da će se rezultati liječenja poboljšati. Taksani su međutim vrlo skupi semisintetski lijekovi pa se rutinski rabe samo u bogatim visokorazvijenim zemljama, a u nas se propisuju rijetko. Godine 1992. FDA (Food and Drug Administration) u USA je odobrila uporabu paklitaksela u liječenju žena s rakom jajnika.

Naša Klinika je bila među prvima koja je počela koristiti nove protokole s paklitakselom, ali do 1997. godine bolesnice su ga morale same kupovati. Od te godine imali smo ga pravo propisivati samo za recidiv bolesti i to uz posebno odobrenje Komisije za lijekove HZZO-a. Bolesnice za prvu liniju liječenja kupovale su ga do 1998. godine, kada je stavljen na listu lijekova, ali uz brojna ograničenja i posebne zamolbe što je potrajalo sve do konca 2001. godine. ASCO (American Society of Clinical Oncology) je 1998. godine kombinaciju paklitaksela s karboplatinom proglasilo »zlatnim standardom« u liječenju uznapredovalih stadija raka jajnika. Sve dosadašnje studije objavljene od 1992. godine do danas pokazale su da je ovaj protokol liječenja do sada položio najbolje rezultate.^{8–11,14}

Naši rezultati se podudaraju s rezultatima iznesenim u spomenutim studijama, no zbog visoke cijene paklitaksela ni danas ne možemo primijeniti ovu kemoterapiju svim bolesnicama koje zadovoljavaju kriterije za njenu primjenu: histološki dokazani stadiji II–IV epitelnih tumora jajnika, dobro opće stanje, uredni laboratorijski nalazi, bolesnice mlađe od 70 godina.

Zaključak

Kombinacija paklitaksela s cisplatinom/karboplatinom je vrlo učinkovita u liječenju bolesnica s epitelnim tumorima jajnika.

Ova kombinacija citostatika dobro se podnosi. Leukopenija i trombocitopenija nisu značajniji problem i uglavnom se javljaju u bolesnica koje su primale ovu kombinaciju kao drugu liniju, a posljedica su iscrpljenosti koštane srži ranijim kemoterapijama.

Alergijske reakcije na paklitaksel uz pravilnu premedikaciju su prihvatljive i bez ozbiljnih posljedica.

Članak primljen: 24. 03. 2003.; prihvaćen: 28. 04. 2003.

Literatura

1. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001;12(9):1205–7.
2. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E et al. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990;36:207–11.
3. Markman M, Rothman R, Hakes T et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389–93.
4. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ et al. Re-treatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer with cisplatin based chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1989;73:798–801.
5. 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* 1996;334:1–6.
6. Wall JE, Mandrell BN, Jenkins JJ et al. Effectiveness of paclitaxel in treating papillary serous carcinoma of the peritoneum in an adolescent. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1049–52.
7. Goldberg JM, Piver MS, Hempling RE et al. Paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:312–7.
8. 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* 2000;92:699–708.
9. Tygpen JT, Blessing JA, Ball H et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinoma after platinum based chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1748–53.
10. Eisenhauer Ea, den Bokkel Huinink WW, Swenerton KD et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994;12:2654–66.
11. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Neimann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucera PR, Small JM. Phase III randomised study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage II or IV ovarian cancer: Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:106–15.
12. Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin for small-volume stage III ovarian carcinoma: Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001–7.
13. Markman M. Is there a role for intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology* 2001;15(1):94–8.
14. Dizon DS, Hensley ML, Poyner EA et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: Application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1238–47.

Adresa autora: Mr. sci. Višnja Matković, dr. med., Zavod za ginekološku onkologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb