

# Paklitaxeltartalmú kemoterápiás kombináció metasztatikus cervixtumor első vonali és reindukciós palliatív kezelésében

Kullmann Tamás dr.<sup>1</sup> ■ Sipőcz István dr.<sup>1</sup> ■ Agyemang-Prempeh Kofi dr.<sup>1</sup>  
Barna Orsolya dr.<sup>2</sup> ■ Pintér Tamás dr.<sup>1</sup>

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, <sup>1</sup>Onkoradiológiai Osztály, <sup>2</sup>Sürgősségi Betegellátó Osztály, Győr

*Bevezetés:* A paklitaxel-karboplatin kombináció az áttétes és helyileg kiújuló méhnyakrák kezelésében a nemzetközi ajánlások alapján az első vonalban választható kemoterápia.

*Módszer:* A szerzők áttekintik a Petz Aladár Kórházban három év alatt paklitaxel-platina kombinációval kezelt hét betegük kórtörténetét. Egy eset kapcsán bemutatják a sürgősségi, illetve a reindukciós alkalmazás lehetőségét is.

*Eredmények:* Az átlagos progressziómentes túlélés 10 hónap. A cikk írásának idején minden beteg életben van.

*Következtetés:* Az eredmények megerősítik, hogy a paklitaxel-karboplatin AUC 5 és a paklitaxel-ciszplatin kombinációk a metasztatikus cervixdaganat kezelésében hatásos palliatív kemoterápiás protokollok.

Orv Hetil. 2018; 159(24): 974–977.

**Kulcsszavak:** méhnyakdaganat, karboplatin, paklitaxel

## Paclitaxel containing chemotherapeutic regimens in first line and reintroduced palliative treatment of metastatic cervical cancer

*Introduction:* The paclitaxel-carboplatin doublet is an alternative choice in the first line treatment of metastatic or recurrent cervical cancer according to international guidelines.

*Method:* The history of seven patients treated with paclitaxel-platinum in the last three years in the Petz Aladár Hospital is reported. A case report, supporting the efficacy of the combination in emergency and in reintroduced settings is presented as well.

*Results:* The average progression-free survival was 10 months. All patients were alive at the time of the submission of the article.

*Conclusion:* The results confirm the efficacy of the paclitaxel-carboplatin AUC 5 and the paclitaxel-cisplatin combinations in the treatment of metastatic cervical cancer.

**Keywords:** cervical cancer, carboplatin, paclitaxel

Kullmann T, Sipőcz I, Agyemang-Prempeh K, Barna O, Pintér T. [Paclitaxel containing chemotherapeutic regimens in first line and reintroduced palliative treatment of metastatic cervical cancer]. Orv Hetil. 2018; 159(24): 974–977.

(Beérkezett: 2018. január 21.; elfogadva: 2018. február 20.)

### Rövidítések

AUC = (area under the curve) a görbe integráltja; CT = (computer tomography) komputertomográfia; ECOG = (Eastern Cooperative Oncology Group) a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport által javasolt beosztás a daganatos betegek általános állapotának jellemzésére (0–5); ESMO = (European Society

for Medical Oncology) Európai Onkológiai Társaság; G-CSF = (granulocyte-colony stimulating factor) fehérvérsejtképzést stimuló faktor; GOG = (Gynecologic Oncology Group) Nőgyógyászati Onkológiai Társaság; LMWH = (low-molecular-weight heparin) kis molekulatömegű heparin

A méhnyakrák szűrővel felismerhető és korai kezelés esetén gyógyítható betegség [1]. A kuratív kezelésben elsődleges szerepe a műtétnek, illetve a definitív kemoterápiának van. Az áttétes, illetve helyileg kiújuló daganat nem gyógyítható. A palliatív kezelésben elsődleges szerepe a platinaalapú kemoterápiának van [2].

A karboplatin-paklitaxel kombináció a metasztatikus cervixtumor kezelésében az Európai Onkológiai Társaság (ESMO) által ajánlott, első vonalban szóba jöhető kemoterápia [2]. Egy randomizált vizsgálatban a hagyományos ciszplatin-paklitaxel kombinációhoz képest a karboplatin-paklitaxel nem volt hátrányosabb [3], egy retrospektív elemzés még előnyösebbnek is találta [4].

A méhnyakrák paklitaxeltartalmú kemoterápiás kezelése a hazai gyakorlatban nem terjedt el. A hatályban lévő magyar kemoterápiás kézikönyv a méhnyakrákra 27 különböző protokollt sorol fel. Többségük tartalmaz platint, de magas toxicitású kombinációkban; a felük tartalmaz antraciklint, amelynek hatásosságára ebben az indikációban nem ismerünk meggyőző tudományos evidenciát; és taxántartalmú kombináció nem szerepel benne [5]. A társadalombiztosítás 2015-ben befogadta a bevacizumabot a metasztatikus cervixdaganatos betegek kezelésébe. A bevacizumab 3 hónapos progressziómentes túlélési előnyt biztosított ciszplatin-paklitaxel, illetve topotekán-paklitaxel kemoterápiás kombinációhoz adva [6]. Az egyedi méltányosság alapján elérhető célzott kezelés elvben a társított kemoterápia megválasztását is javíthatja, de elterjedéséről nem ismerünk felmérést.

Célkitűzésünk volt az osztályunkon alkalmazott protokollok eredményességének felmérése.

## Módszer

Retrospektív módon elemeztük a Petz Aladár Kórház Onkoradiológiai Osztályán a 2014. október és 2017. szeptember közötti hároméves időszakban áttétes, illetve helyileg kiújuló méhnyakrák miatt indított, paklitaxeltartalmú kemoterápiás kezelések eredményességét. Az analízisbe azokat a betegeket választottuk be, akik a kezelésük során paklitaxel-karboplatin AUC 5 vagy paklitaxel-ciszplatin kombinációjú kemoterápiát kaptak (1. táblázat).

A vizsgált időszakot megelőzően szervre lokalizált vagy regionálisan kiterjedt betegség esetén lokális kezelés történt, Wertheim-műtét vagy ciszplatin-sugárterápiával végzett radiokemoterápia 50,6 Gy dózisu teleterápia és 3 × 5 Gy HDR-AL brachytherápia formájában. Lokális recidíva, illetve metasztázis megjelenése esetén szisztémás kemoterápiát adtunk.

Az eredményeket két formában, az összesített túlélés, illetve részletesen egy eset ismertetésével mutatjuk be.

## Eredmények

### Összesített eredmények

A bevásztási feltételeknek 7 nőbeteg felelt meg. Átlagéletkoruk 49 év volt (39–68 év). A hét betegnél összesen 13 kemoterápiás vonalat indítottunk, amelyek közül 2 tartalmazott paklitaxelt, 6 karboplatin AUC 5, illetve 2 ciszplatin kombinációban. A megkezdett kemoterápiás

1. táblázat

A betegek kezelési és túlélési adatai

A stádium a betegség felfedezésekor felállított besorolást mutatja. A metasztázis oszlopában a betegség kiújulásának elhelyezkedését tüntettük fel. A progresszió a betegség felismerésétől a metasztázisoknak vagy a helyi kiújulásnak az észleléséig eltelt időt, a PFS a progressziómentes túlélést, az OS a teljes túlélést jelenti, hónapokban számolva

Beteg	Kor	Stádium	Lokális kezelés	Metasztázis	Progresszió	Kemoterápia	PFS (hó)	OS (hó)
1.	39	FIGO III/A	Műtét	Nycs	13	4 Ciszplatin-5FU	13	
				Nycs		6 Taxol-Karbo	9	>40
2.	40	FIGO IV/B	Nem történt műtét	Nycs	NÉ	6 Taxol-Karbo	9	
				Nycs		6 Ciszplatin-5FU	9	
				Nycs, máj		6 Taxol-Karbo	9	
				Nycs, máj		4 Ciszplatin-5FU	NÉ	>37
3.	62	FIGO III/B	Irradiáció	Nycs	14	6 Taxol-Karbo	13	>26
4.	44	FIGO II/B	Műtét	Nycs, perit.	24	9 Taxol-Karbo	15	
				Nycs, perit.		2 Ciszplatin-5FU	NÉ	>19
5.	36	FIGO IV/B	Irradiáció	Nycs	NÉ	6 Taxol-Karbo	6	
				Nycs		1 Ciszplatin-5FU	NÉ	>12
6.	57	FIGO IV/B	Nem történt műtét	Nycs	NÉ	6 Taxol-Ciszplatin	>9	>9
7.	68	FIGO II/A	Irradiáció	Loc. recid.	14	6 Taxol-Ciszplatin	>8	>8

5FU = 5-fluoro-uracil; Karbo = karboplatin; NÉ = nem értelmezhető; Nycs = nyirokcsomó; Loc. recid. = helyi kiújulás; perit. = peritonealis carcinomatosis

vonalkat mellékhatás vagy progresszió miatt megszakítani nem kellett. Három beteg többedik vonali kezelése jelenleg folyamatban van.

A paklitaxel-karboplatin AUC 5 kombinációval elért átlagos progressziómentes túlélés 10 hónap volt. A paklitaxel-ciszplatin kombinációval kezelt betegek átlagosan 8 hónap után még nem érték el a progressziót. A cikk benyújtásakor minden beteg életben van. A medián teljes túlélés ezért nem adható meg, de már így is meghaladja a másfél évet (1. táblázat).

### Esetismertetés

Az összefoglaló táblázatból különös tanulságai miatt kiemeljük a 2. beteg kórtörténetét. A 40 éves nő kórelőzményében jelentős betegség nem szerepel. Deréktáji fájdalom, illetve fokozódó nehézlégzés miatt kezdeményezett sürgősségi osztályos vizit során kétoldali vesegyógyászati tárgyat, paraaorticus, paraaorticus és mediastinalis nyirokcsomó-metasztázist adó cervixtumor (carcinoma planocellulare, FIGO IV/B), valamint szövődényes vena cava superior thrombosis és jobb oldali segmentalis pulmonalis embolia igazolódott. Kétoldali dupla J urétercső felhelyezését követően vesefunkciója rendeződött. Terápiás szintű LMWH-kezelést adtunk. A felvételét követő hetedik napon, szövettani lelet birtokában karboplatin-paklitaxel kemoterápiát indítottunk, amelyből a kedvező klinikai lefolyásra való tekintettel összesen 6 ciklust kapott. A kontroll-CT komplett radiológiai remissziót mutatott. Hysterectomia, kétoldali adnexectomia és kismedencei lymphadenectomia történt. (A szövettani vizsgálat *in situ* portiodaganatot talált. A műtét során a csepleszen, a fali peritoneumon, a beleken, valamint a májban makroszkóposan metasztázisra utaló elváltozást nem észleltek. A dupla J síneket eltávolították.) A műtét után három hónappal észlelt mediastinalis és retroperitonealis recidíva miatt 6 ciklus 2. vonali palliatív ciszplatin-5FU kemoterápiát kapott. A kontroll-CT ismét komplett radiológiai remissziót mutatott. Három hónappal később paraaorticus és bal paraaorticus nyirokcsomó-progressziót észleltünk. Obszerváció mellett döntöttünk. Fokozódó, járási nehezítettséget okozó balcomb-fájdalom miatt a kismedencei lymphadenomegaliára 30 Gy dózisú palliatív sugárkezelést adtunk. Major analgetikus kezelést vezetünk be. Három hónappal később epigastriális nyirokcsomó- és hepaticus progresszió miatt 6 ciklus 3. vonali reindukciós palliatív karboplatin-paklitaxel kezelést kapott. A záró CT a nyirokcsomók vonatkozásában parciális, a szoliter hepaticus metasztázis vonatkozásában komplett radiológiai remissziót mutatott. Öt hónappal később bal oldali hydrothorax miatt drenázs történt. Két hónap után hepaticus progresszió miatt 4. vonali reindukciós palliatív ciszplatin-paklitaxel kezelést kezdtünk. Négy ciklust követően a beteg parciális remisszióban van.

A beteg jelenleg a családját ellátja, ECOG 1. stádiumú általános állapotú. Lumboischialgiás fájdalmaira több mint egy éve szed major analgetikumot. A progressziómentes túlélés mindhárom befejezett kemoterápiás vonal esetében 9 hónap volt. A teljes túlélés meghaladja a 3 évet.

### Megbeszélés

A paklitaxel-platina kombináció minden esetben hatásos palliatív kezelésnek bizonyult. A kiemelt esetismertetésben még többszörösen szövődényes helyzetben indított sürgősségi, valamint reindukciós kezelésként is eredményes volt. Kis esetszámú felmérésünk eredményei meghaladják a referenciának tekintett 'GOG 240' vizsgálat 8,2 hónapos medián progressziómentes, illetve 17 hónapos medián teljes túlélési adatait [6].

A kiemelt esetben a méhnyakrák diagnózisának felállításakor észlelt társuló vena cava superior thrombosis és pulmonalis embolia miatt a ciszplatin adásához szükséges hiperhidráció kockázatát túl magasnak ítéltük, ezért döntöttünk a paklitaxel-karboplatin kombináció alkalmazása mellett. A daganatgátló értéken túl a tumor indukálta thromboemboliás betegségben a kemoterápiának antikoaguláns értéke is van.

A kemoterápia után végzett radikális műtét onkológiai javallata megkérdőjelezhető. A beavatkozás mellett a komplett radiológiai remisszió miatt döntöttünk. A karboplatin más onkológiai indikációban szokás AUC 6 dózisban adni, de ezt fokozott toxicitása miatt kerüldőnek tartjuk [7].

Szintén más onkológiai indikációk tapasztalata alapján a legutolsó kemoterápiától eltelt hat hónappal hosszabb időtartam esetén alkalmaztunk platinarexpozíciót. A karboplatin ciszplatinra váltására nem ismerünk IA szintű evidenciát, de felmérésünkben nem tapasztaltuk a stratégia hátrányát.

A paklitaxel platinapárjának kiválasztása az onkoteam jóváhagyásával a kezelőorvos döntésén múlt. A paklitaxel-karboplatin kombináció azért látszik előnyösebbnek, mert ebben az esetben a második vonalban a ciszplatin-5FU kombináció kézenfekvő alternatíva lehet. Ellenkező esetben a második vonalban a karboplatin mellé nehezebb alkalmas szert választani.

Egy vonal szándékunk szerint 6 ciklusból áll. Az 1. betegnél a javasolt kezelést egy határon túli kórházban javaslatunk ellenére a komplett radiológiai remisszióra való tekintettel függesztették fel. A 4. betegnél a kezelés 9 cikluson át történő adása általános gyakorlatunktól eltért. Három beteg pedig jelenleg folyamatban lévő kezelés alatt áll.

Egyetlen kezelést sem kellett toxicitás miatt felfüggeszteni. A karboplatin-paklitaxel kezelés mellett GCSF-profilaxist alkalmaztunk. A ciszplatin adásakor 3000 ml hidráció mellett nem észleltünk vesefunkcióromlást.

A törzskönyvi engedélyt követően osztályunkon is alkalmaztunk bevacizumabbal kiegészített kemoterápiát. A paklitaxel-platina reindukció eredményeink szerint a bevacizumabkiegészítéssel összemérhető túlélési előnyt biztosít. A kezelőorvos szempontjából elkerülhető az egyedi méltányossági kérelmezés adminisztratív akadály, a finanszírozó szempontjából pedig kedvező költséghatékonysága miatt előnyösnek is tartható. Ezért a paklitaxel-platina kombináció befogadása javasolt a magyar kemoterápiás protokollba [5].

## Következtetés

A paklitaxel-karboplatin AUC 5 és a paklitaxel-ciszpaltin kombinációk a metasztatikus cervixdaganat kezelésében hatásos palliatív kemoterápiás protokollok.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A betegek ellátásában minden szerző részt vett. A cikk nyers változatát K. T. készítette. S. I., K. A., B. O., P. T. javító észrevételeket tettek. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdeklőségek:* A szerzőknek a közlemény megjelentetésével kapcsolatban nincsenek anyagi érdeklőségeik.

## Irodalom

- [1] Vajda R, Árváné EC, Kovács A, et al. Assessment of the pilot program for cervical cancer screening by health visitors. [A védőnői méhnyakszűrési pilot program értékelése.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 461–467. [Hungarian]
- [2] Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer> [accessed: January 1, 2018].
- [3] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2129–2135.
- [4] Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 105: 299–303.
- [5] Hungarian Protocol for Chemotherapies. [Magyar kemoterápiás kézikönyv.] Available from: [http://www.neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalok/gyogyito\\_megeleozo\\_ellatas/szabalykonyvek/kemo\\_prot.html](http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/gyogyito_megeleozo_ellatas/szabalykonyvek/kemo_prot.html) [accessed: January 1, 2018]. [Hungarian]
- [6] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370: 734–743.
- [7] Kullmann T, Gauthier H, Serrate C, et al. To treat or not to treat metastatic cancer patients with poor performance status: a prospective experience. *Pathol Oncol Res.* 2017; 23: 139–144.

(Kullmann Tamás dr.,  
Győr, Vasvári Pál u. 2–4., 9024  
e-mail: kullmandoki@hotmail.com)

## ÁLLÁSAJÁNLAT

Visegrádon található rehabilitációs fekvőbeteg ellátást nyújtó szakkórház orvosi csapatába keresünk **orvos, szakorvos kollégákat mozgásszervi, gastroenterológiai osztályokra.**



Amit ajánlunk:

- versenyképes fizetés,
- utazás, lakhatás, továbbképzés támogatása,
- gyönyörű környezet, jó munkahelyi légkör.

Várjuk orvosházaspár jelentkezését is, szolgálati lakást biztosítunk.

Érdeklődni lehet telefonon: 26/801-700/1350

E-mail: [humpol@visegradikorhaz.hu](mailto:humpol@visegradikorhaz.hu)

Bővebb információk a honlapon: [www.visegradikorhaz.hu](http://www.visegradikorhaz.hu).

Cím: 2026 Visegrád, Gizella-telep