

Artykuły przeglądowe

Porównanie parametrów farmakologicznych i klinicznych cisplatyny i karboplatyny w leczeniu guzów litych

Aleksandra Łacko¹, Piotr Hudziec¹, Grzegorz Mazur²

Cisplatyna i karboplatyna są aktywnymi cytostatykami stosowanymi w chemioterapii guzów litych. Choć oba leki mają podobny mechanizm działania oraz spektrum aktywności w badaniach przedklinicznych, różnią się profilem toksyczności i skutecznością kliniczną. Szereg randomizowanych badań klinicznych porównywało aktywność cisplatyny i karboplatyny w leczeniu raka jajnika, drobno- i niedrobnokomórkowego raka płuca, nowotworów jądra, regionu głowy i szyi, przełyku. Wykazano większą skuteczność cisplatyny w leczeniu nowotworów zarodkowych, raka przełyku, nowotworów płaskonabłonkowych regionu głowy i szyi. Karboplatyna może natomiast zastąpić cisplatynę w leczeniu raka jajnika po suboptymalnej cytoredukcji, drobno- i niedrobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej oraz zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dalszych badań wymaga wybór schematu chemioterapii w raku jajnika po optymalnej cytoredukcji oraz postaci ograniczonej drobno- i niedrobnokomórkowego raka płuca. Brak danych nie pozwala porównywać skuteczności cisplatyny i karboplatyny w leczeniu raka pęcherza moczowego, endometrium i szyjki macicy. Poza oceną skuteczności klinicznej leków, czynnikami wpływającymi na decyzję co do wyboru optymalnego leczenia są: cel leczenia, inne leki stosowane w skojarzeniu, choroby towarzyszące oraz całkowity koszt leczenia.

Comparison of pharmacological and clinical activity between cisplatin and carboplatin in the treatment of solid tumours

Cisplatin and carboplatin are very active cytotoxic agents used in the treatment of solid tumours. Both drugs have similar mechanism of action and preclinical spectrum of activity, but they differ in toxicity profiles and clinical effectiveness. Several prospective randomized trials were conducted to compare the clinical activity of cisplatin and carboplatin in the treatment of ovarian cancer, non-small cell and small cell lung cancer, germ cell tumours, head and neck, and oesophageal cancers. Cisplatin appears to be superior to carboplatin in germ cell, oesophageal, and head and neck cancers. Carboplatin has equipotential activity to cisplatin in suboptimally debulked ovarian cancer and extensive-stage small-cell lung cancer. Further investigation is required to determine whether this also holds true in optimally debulked ovarian cancer and limited-stage small-cell lung cancer. There is no convincing evidence to determine whether carboplatin produces equivalent response rates and survival in bladder, cervical, and endometrial cancers. The selection of optimal platinum analogue to be instituted is dependent on the type of the tumour, other agents in the combination, treatment intention, patient's comorbid condition and possible economic advantage.

Słowa kluczowe: cisplatyna, karboplatyna, badania randomizowane

Key words: cisplatin, carboplatin, randomized trials

Wstęp

Analogi platyny stanowią jedną z najbardziej aktywnych grup leków stosowanych w chemioterapii guzów litych. Pierwszym preparatem tej grupy była cisplatyna (DDP) wprowadzona do praktyki klinicznej na początku lat 70. Stała się wkrótce podstawą licznych schematów wielolekowych. Jej zawdzięcza chemioterapia wysoki odsetek wyle-

czeń w nowotworach jądra, szansę na wyleczenie chorych z rakiem jajnika. Aktywność DDP wykazano także w terapii raka płuca (drobno- i niedrobnokomórkowego), głowy i szyi, pęcherza moczowego oraz innych nowotworów np. raka przełyku, żołądka, szyjki macicy, endometrium [1]. Stosowaniu DDP towarzyszą nasilone niepożądane objawy ze strony układu pokarmowego (nudności i wymioty), nerek i układu nerwowego [2-4]. Karboplatyna (CBDCA) – analog DDP- pojawiła się w badaniach klinicznych na początku lat 80. jako preparat o podobnej aktywności, lecz odmiennym profilem toksyczności, obejmującym supresję szpiku kostnego, znacznie zaś mniej tok-

¹ Katedra Onkologii

² Klinika Hematologii AM we Wrocławiu

syczny w stosunku do nerek i układu nerwowego oraz mniej emetogenny [5]. Utarło się przekonanie, że CBDCA jest lepiej tolerowanym ekwiwalentem DDP. Wygoda podawania CBDCA bez potrzeby hospitalizacji, nawadniania i monitorowania funkcji nerek, stosowania kosztownych leków przeciwwymiotnych sprawiła, że CBDCA stała się atrakcyjną alternatywą dla DDP w chemioterapii guzów litych. Oba preparaty wykazują aktywność w stosunku do tych samych nowotworów. CBDCA może zastępować DDP w chemioterapii np. raka jajnika. Czy rzeczywiście jest preparatem o tej samej wartości terapeutycznej w leczeniu wszystkich wymienianych tu nowotworów? Na pytanie to szukano odpowiedzi w wynikach randomizowanych badań klinicznych. Celem tego opracowania jest porównanie obu analogów platyny pod względem ich właściwości farmakologicznych, toksyczności, a przede wszystkim skuteczności leczenia raka jajnika, jądra, płuca, głowy i szyi oraz pęcherza moczowego, szyjki macicy i przełyku.

Mechanizm działania, aktywność przeciwnowotworowa

Jako nieklasyczne leki alkilujące, DDP i CBDCA mają identyczny mechanizm działania. Łącząc się z komórkowym DNA tworzą wiązania krzyżowe. Cytotoksyczność leku zależy od jego zdolności łączenia się z DNA. CBDCA jako preparat o większej stabilności chemicznej niż DDP ma mniejszą reaktywność w stosunku do kwasów nukleinowych. W konsekwencji, większe stężenie leku potrzebne jest do uzyskania takiego samego efektu przeciwnowotworowego, co wykazano w modelu eksperymentalnym. Doświadczenia Knox'a [6] i Hongo [7] wskazują, że CBDCA jest 8-45 razy mniej aktywna niż DDP i potrzebuje 7,5 razy więcej czasu, aby indukować tego samego stopnia uszkodzenie DNA. Spektrum aktywności obu leków *in vitro* jest niemal identyczne. Linie komórkowe odporne na DDP okazały się być krzyżowo odporne na jej analog. Mechanizmy oporności na DDP zostały szczegółowo zbadane. Wydaje się, że z uwagi na podobną budowę chemiczną, ten sam mechanizm działania i krzyżową oporność, są one zbliżone. Dawkę terapeutyczną CBDCA, równoważną działaniu DDP, oblicza się na ogół wg proporcji 4:1 (400-500 mg/m² vs 100 mg/m²). Została ona ustalona na podstawie badań klinicznych w raku jajnika, w których wymienione dawki miały porównywalną skuteczność.

Farmakokinetyka

Aktywną frakcją analogów platyny jest ultrafiltrowana platyna (tzn. niezwiązana z białkami osocza oraz jej metabolity). W przeciwieństwie do DDP, CBDCA ma stosunkowo prosty metabolizm, nie jest wydzielana przez kanaliki, lecz przesącza w kłębkach. W związku z tym, jej klirens jest zbliżony do filtracji kłębuszkowej GFR [8]. Pole pod krzywą (AUC) jest proporcją zawartości leku w krwiobiegu i jego klirensu. Wykazuje ono zależność między toksycznością i efektem klinicznym. Ponieważ

w przypadku CBDCA GFR odpowiada za niemal całkowitą eliminację leku, jest ściśle związane z jego AUC. Równanie Calverta (patrz schemat) opisuje optymalne AUC dla CBDCA, które mieści się w przedziale pomiędzy 5 i 7 mg/mL/min. i jest zalecane przy kalkulowaniu dawki [9]. Obserwacje kliniczne wskazują, że dawki CBDCA mniejsze niż AUC 5 mg/mL/min są suboptymalne, a więc nieefektywne, wyższe zaś niż 7 mg/mL/min prowadzą do nasilonych objawów depresji szpiku, przede wszystkim trombocytopenii.

$$\text{Dawka (mg)} = \text{AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times \{ \text{GFR (ml/min)} + 25 \}$$

Dawkowanie CBDCA, w ocenie wyników badań klinicznych, jest kwestionowane. W większości z nich obliczano dawkę na podstawie powierzchni ciała. Wątpliwości budziły także możliwe błędy metody w oznaczaniu GFR. Przedmiotem zarzutów było ryzyko podawania dawek suboptymalnych. Jednak argument ten nie wydaje się mieć istotnego znaczenia wobec wyników badań prowadzonych wśród chorych na raka jajnika, porównujących skuteczność CBDCA w dawkach AUC 4 i AUC 8. Odsetek całkowitych remisji patologicznych w obu ramionach nie wykazywał istotnych różnic (32% vs 30%) [10, 11].

Toksyczność

Nudności i wymioty zarówno fazy ostrej, jak i opóźnione są najgorzej tolerowaną przez chorych cechą DDP. Wg klasyfikacji Hasketh'a DDP jest najbardziej emetogennym ze znanych cytostatyków. Bez odpowiedniej premedykacji, nudności i wymioty (średnio 11 epizodów) występują u wszystkich leczonych [2]. Wprowadzenie do praktyki klinicznej antagonistów receptora 5-hydroksytryptaminy i skojarzenie ich z deksametazonem znacząco zmniejszyły częstość i nasilenie tego powikłania (całkowitą kontrolę osiąga się u 50% chorych, znacząco u 75%) [12]. CBDCA jest cytostatykiem o mniejszej emetogenności. Podana bez premedykacji wywołuje wymioty tylko u 20% chorych i są one mniej nasilone, natomiast częściej obserwowane są dolegliwości typu późnego [5].

Już w pierwszych fazach badań klinicznych wykazano znaczną nefrotoksyczność DDP. Działanie to ogranicza podwyższanie dawki leku. Mechanizm uszkodzenia cewek nerkowych jest identyczny z działaniem cytotoksycznym w stosunku do komórek guza i polega na tworzeniu wiązań krzyżowych po przyłączeniu do DNA [3]. Skuteczną i powszechnie stosowaną profilaktyką tego powikłania jest nawadnianie chorych i zwiększanie diurezy poprzez leki moczopędne (furosemid). W przypadku niewydolności nerek stosowanie DDP jest ryzykowne. Przyjmuje się, że wartością graniczną poniżej której nie powinna być podawana, jest GFR 30 ml/min. Przy GFR w przedziale 30-50 ml/min powinno się modyfikować dawkę proporcjonalnie do obniżonej wartości GFR w stosunku do normy (100 ml/min) [13]. Nefrotoksyczność bardzo rzadko jest powikłaniem leczenia CBDCA. W przypadku zaś niewydolności nerek, dawka cytostatyku powinna zostać zmodyfikowana zgodnie z równaniem Calverta.

Kolejnym działaniem niepożądanym, ograniczającym dawkę DDP, jest jej neurotoksyczność. Częstość tego powikłania rośnie wraz z dawką kumulacyjną leku, większą niż 300 mg/m² [4]. U 30-50% chorych jest to działanie nieodwracalne. Efekt addytywny obserwuje się przy kojarzeniu DDP z innymi neurotoksycznymi cytostatykami, np. alkaloidami *Vinca* i taksoidami [14]. Tylko jedno badanie wśród chorych na raka płuca, leczonych schematem DDP i winorelbina, nie wykazało efektu addytywnego [15]. Neurotoksyczność jest bardzo rzadkim powikłaniem leczenia CBDCA. Co ciekawe, u większości chorych cierpiących na polineuropatię obwodową wywołaną przez DDP, nie stwierdza się nasilania objawów podczas stosowania CBDCA [5].

Mielosupresja, a przede wszystkim małopłytkowość, stanowi poważne powikłanie, związane z leczeniem CBDCA. Nasilona neutropenia (w stopniu 3 i 4) występuje u 18 % chorych, małopłytkowość aż u 25%. Co więcej, nadir trombocytopenii może opóźnić się do 21 dni, co utrudnia utrzymanie rytmu leczenia [5]. Mniejsza toksyczność w stosunku do komórek szpiku jest docenianą zaletą DDP. Mielosupresja podczas podawania tego cytostatyku jest na ogół przemijająca i zależna od dawki. Stany głębokie neutropenii i małopłytkowości występują u 5-6% chorych. Ułatwia to kojarzenie DDP z innymi, potencjalnie mielotoksycznymi, cytostatykami w programach wielolekowych [16].

Skuteczność kliniczna

Rak jajnika

DDP jest podstawą chemioterapii raka jajnika. Pomimo dużej chemiowrażliwości tego nowotworu, u większości chorych dochodzi do nawrotu choroby, wówczas wyleczenie jest mało prawdopodobne. Najlepiej rokującą grupą są chore po tzw. optymalnym zabiegu cytoredukcyjnym (pozostawienie zmian resztkowych <1cm). W sytuacji, gdy wieloletnich przeżyć możemy się spodziewać jedynie u 30% leczonych, poszukuje się schematów leczenia mniej toksycznych i równie skutecznych. Stąd próby zastąpienia DDP przez CBDCA. Wśród 12 randomizowanych badań, porównujących skuteczność analogów platyny w leczeniu raka jajnika [17-28], w 10 nie wykazano różnic w zakresie odsetka odpowiedzi (15-30%) oraz mediany przeżycia (15-35 miesięcy). We wszystkich wymienionych tu badaniach brały udział chore w większości po zabiegach suboptymalnych, analogi platyny kojarzone były z cyklofosfamidem lub cyklofosfamidem i doksorubicyną, a dawki CBDCA były wyliczone na podstawie powierzchni ciała (nie GFR). Jedynie w badaniach Edmonson'a i wsp. [21] oraz Belpomme i wsp. [26] uzyskano znacząco wyższy odsetek odpowiedzi oraz dłuższą medianę przeżycia (27 vs 20 miesięcy i 28 vs 21 miesięcy) w ramionach z DDP. Badanie Edmonsona zostało z tego powodu przerwane przed zakończeniem pełnej rekrutacji chorych. Metaanaliza przeprowadzona przez Advanced Ovarian Cancer Trialist Group potwierdziła równą skuteczność

obu analogów platyny, stosowanych w monoterapii oraz w programach wielolekowych w leczeniu raka jajnika [29]. Także wstępna analiza badania III fazy, porównującego skuteczność skojarzenia DDP i CBDCA z paklitakselem, nie wykazała istotnych różnic w wynikach leczenia w obu ramionach badania [30]. Wątpliwości budzi jedynie wybór leczenia w grupie chorych po optymalnej cytoredukcji. Tylko w jednym badaniu, wykonanym przez Bokkel Huinink i wsp. [18], przeprowadzono stratyfikację chorych na podgrupy: po pierwotnej optymalnej cytoredukcji i suboptymalnej cytoredukcji. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od choroby u chorych po zabiegu optymalnym było dłuższe w ramieniu z DDP. Nie są to różnice istotne statystycznie, lecz z uwagi na założenia (lepsze rokowanie tych chorych i radykalny cel leczenia) wyniki te wymagają potwierdzenia. Badania w tym kierunku prowadzone są aktualnie przez Gynecologic Oncology Group (GOG) oraz grupę niemiecką [31].

Nowotwory jądra

Wprowadzenie DDP do chemioterapii raka jądra dokonało przełomu w leczeniu tych nowotworów. Od początku lat 70. odsetek wyleczonych chorych sięgnął 70-80%. Przy tak korzystnym rokowaniu podjęto próby zmniejszenia działań niepożądanych chemioterapii poprzez zastąpienie CBDCA przez DDP w standardowych schematach EP (DDP i etopozyd) oraz BEP (DDP, etopozyd, bleomycyna). Cztery randomizowane badania kliniczne porównywały skuteczność DDP i CBDCA w leczeniu nowotworów jądra [32-35]. Przy porównywalnym odsetku całkowitych remisji, odsetek nawrotów w ramionach z CBDCA był znacząco wyższy (12 vs 3%; 30 vs 9%; 32 vs 13%; 15 vs 5%). Ponadto w największym z cytowanych badań, prowadzonym przez Horwich'a i wsp. [35], w którym wzięło udział 600 chorych, wykazano znacząco dłuższe przeżycie i wyższy odsetek całkowitych remisji. DDP pozostaje więc lekiem z wyboru w chemioterapii nowotworów jądra.

Drobnokomórkowy rak płuca

Oba analogi platyny są stosowane w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca. Trzy randomizowane badania porównywały skuteczność obu leków [36-38]. Dwa z nich (Skarlos i wsp. [37] oraz Lassen i wsp. [38]) nie wykazały różnic w odsetku odpowiedzi obiektywnych i całkowitych oraz w czasie całkowitego przeżycia chorych. W największym badaniu Wolf'a i wsp., spośród 350 chorych leczonych naprzemiennie schematem: ifosfamid, doksorubicyna i winkrystyna oraz DDP i etopozyd lub CBDCA i etopozyd, wydzielono dwie grupy: z chorobą rozległą i ograniczoną. Okazało się, że w grupie chorych z chorobą ograniczoną (lepiej rokujących) istotnie statystycznie są różnice w medianie przeżycia (14 miesięcy vs 12 miesięcy) na korzyść DDP. Różnic takich nie wykazano w grupie chorych z chorobą rozległą [36]. Potwierdzenie tych danych wymaga dalszych badań.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Celem chemioterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca jest poprawa jakości życia chorych, jako że leczenie systemowe w niewielkim stopniu wpływa na przeżycie (wydłużenie mediany mieści się w granicach 3-6 miesięcy). Z tego powodu badane są schematy leczenia o minimalnej toksyczności, dobrze tolerowane przez chorych. Dostępne są wyniki tylko jednego randomizowanego badania, porównującego DDP i CBDCA w skojarzeniu z etopozydem, u chorych na rozsiały lub nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany) niedrobnokomórkowy rak płuca [39]. Pomimo znaczącej różnicy w odsetku odpowiedzi obiektywnych (27% vs 16%) na korzyść DDP, CBDCA była lepiej tolerowana i nie odnotowano zgonów związanych z działaniami niepożądanymi leczenia. Obecnie prowadzone są badania nad skojarzeniem analogów platyny z paklitaksem w leczeniu raka płuca. Z uwagi jednak na główny cel leczenia (działanie paliatywne), uwzględniając lepszą tolerancję CBDCA, wydaje się, że może ona zastąpić DDP w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Natomiast DDP pozostaje nadal niezbędnym składnikiem programów chemioterapii neoadiuwantowej, stosowanej w skojarzeniu z chirurgią i radioterapią. Właściwości promienioczułające CBDCA nie są dowiedzione.

Rak płaskonabłonkowy regionu głowy i szyi

Pomimo ograniczonego zastosowania chemioterapii w raku płaskonabłonkowym regionu głowy i szyi dostępne są trzy badania porównujące skuteczność analogów platyny [40-42]. Jedno z nich (Welkoborsky i wsp. [41]) dotyczy leczenia zaawansowanej postaci choroby (rozsiew lub wznowa), dwa inne (Ebeling i wsp. [42], De Andres i wsp. [40]) chemioterapii neoadiuwantowej. Zaobserwowano znacząco wyższy odsetek odpowiedzi obiektywnych (92 vs 76% i 83 vs 77%), ale także wyższy odsetek przeżyć 5-letnich (49 vs 25%), stosując schemat z DDP. W przypadku chemioterapii paliatywnej zaawansowanego raka gardła środkowego i krtani odnotowano w ramieniu z CBDCA niższy odsetek całkowitych remisji (3 vs 20%) przy porównywalnych całkowitych odpowiedziach obiektywnych.

Rak pęcherza moczowego

Jedynym schematem wielolekowym, bardziej aktywnym w leczeniu raka pęcherza moczowego niż DDP w monoterapii, jest program M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i DDP). Z uwagi na jego znaczną toksyczność podjęto próby opracowania programów alternatywnych. W schemacie M-CAVI DDP zastąpiono poprzez zastosowanie CBDCA; jednocześnie z uwagi na ryzyko mielotoksyczności usunięto z programu doksorubicynę. Randomizowane badanie fazy III, porównujące M-VAC z M-CAVI, wykazało gorszą tolerancję programu M-VAC, lecz jednocześnie stwierdzono znamienne lepsze wyniki leczenia, widoczne zarówno w odniesieniu do odsetka

odpowiedzi obiektywnych (52 vs 39%), jak i mediany przeżycia (16 vs 9 miesięcy) [43]. Kolejne badanie (fazy II) porównywało M-VEC (epirubicyna w miejsce doksorubicyny) z M-VECa (CBDCA w miejsce DDP) w zaawansowanym raku pęcherza [44]. Uzyskano podobne wyniki, ze znacząco niższym odsetkiem odpowiedzi obiektywnych (41 vs 71%) i całkowitych (25 vs 11%) w ramieniu z CBDCA.

Rak szyjki macicy

Chemioterapia ma ograniczone zastosowanie w leczeniu rozsianej postaci raka szyjki macicy i wznów w miednicy małej. Wyniki badań GOG (III fazy) nie potwierdziły wyższej skuteczności programów wielolekowych z DDP w porównaniu do monoterapii tym lekiem [45]. Odsetek odpowiedzi w monoterapii DDP wynosi 18%, czas trwania odpowiedzi jest jednak krótki (6 miesięcy) i leczenie nie ma znamiennego statystycznie wpływu na przeżycie chorych. Badania II fazy wykazały co prawda wyższy odsetek odpowiedzi (31%) u chorych leczonych DDP i ifosfamidem, ale także znacząco toksyczność tego skojarzenia przy niezmiennym medianie przeżycia. Leczenie nawrotu raka szyjki macicy jest z założenia paliatywne. Chore, z uwagi na przebyte napromienianie miednicy małej, obciążone są wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony nerek. Konieczne jest w tym wypadku przeprowadzenie starannej diagnostyki w tym kierunku przed rozpoczęciem leczenia. CBDCA w monoterapii daje porównywalny odsetek odpowiedzi (15-30%) [46]. Być może, z uwagi na małe ryzyko jej stosowania i łatwość dawkowania u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, stanie się korzystną alternatywą dla DDP. Wskazaniem do chemioterapii skojarzonej z napromienianiem jest leczenie miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. W świetle ostatnio publikowanych badań wskazania do leczenia skojarzonego poszerzają się i obejmować mogą nawet grupy chorych z niskim zaawansowaniem choroby po leczeniu operacyjnym. Obecnie chemioradioterapia staje się standardem leczenia chorych w zaawansowaniu IB-III wg FIGO [47-49]. Podstawą chemioterapii jest w tym wypadku DDP. Jedną z przesłanek do jej stosowania w skojarzeniu z napromienianiem jest potencjalne działanie DDP jako czynnika promienioczułającego. Nie jest jasne, czy większy efekt cytotoksyczny skojarzenia DDP z napromienianiem jest efektem tylko addytywnym. CBDCA, ze względu na podobną budowę i mechanizm działania, może mieć podobną cechę. Brak jednak badań porównujących skuteczność chemioradioterapii z zastosowaniem obu analogów platyny.

Rak przełyku

Zastosowanie chemioterapii w raku przełyku ograniczone jest do choroby w stadium zaawansowania miejscowego albo w stadium rozsiewu, jako leczenie z założenia paliatywne. Podstawą programów wielolekowych jest 5-fluorouracyl i DDP (+/- antracykliny). Odsetek obiektywnych odpowiedzi w chorobie zaawansowanej miejscowo

wo sięga 50-60%, w postaci rozsiaanej 25-30%. Próby zastąpienia DDP przez CBDCA w leczeniu zarówno raka płaskonabłonkowego, jak i gruczołowego przełyku nie powiodły się. Odpowiedzi obiektywne obserwowano u 10% chorych [50].

Koszt leczenia

Porównanie ceny obu pochodnych platyny w proporcji 1:4 jest daleko idącym uproszczeniem, ponieważ nie obejmuje ona kosztów związanych z hospitalizacją, lekami wspomagającymi oraz kosztów leczenia powikłań. Pomimo wyższej ceny CBDCA znaczne oszczędności mogą dotyczyć zarówno premedykacji przeciwwymiotnej, nawadniania, badań laboratoryjnych monitorujących funkcję nerek, podawania leków w systemie ambulatoryjnym i leczenia powikłań. Analizy farmakoekonomiczne (*cost-effectiveness*) przeprowadzone w USA wykazały niższy całkowity koszt leczenia chorych z rakiem jajnika schematami z udziałem CBDCA, brak różnic pomiędzy kosztami leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca leczonych DDP i CBDCA, wyższy zaś koszt leczenia CBDCA w niedrobnokomórkowym raku płuca [51]. Oczywiście jest, że analizy farmakoekonomiczne dają różne wyniki w różnych krajach, co związane jest z organizacją systemu służby zdrowia, obowiązującymi standardami leczenia, a przede wszystkim z kosztem usług medycznych. Analiz takich nie przeprowadzano w Polsce.

Podsumowanie

Przy wyborze leczenia onkologicznego obowiązuje zasada utrzymania równowagi pomiędzy ryzykiem i korzyścią. Porównując różne leki opieramy się na badaniach dotyczących ich skuteczności, toksyczności oraz kosztów leczenia. Wybór optymalnego cytostatyku zależy od szeregu czynników. Jednym z nich jest np. cel leczenia (radykałne vs paliatywne). W przypadku, gdy nie ma realnych szans na wyleczenie chorego, CBDCA może być wygodniejszym, lepiej tolerowanym lekiem. Z drugiej strony, u chorych długotrwale leczonych chemicznie, z osłabioną rezerwą szpikową, nasiloną supresją szpiku i związane z nią powikłania w postaci neutropenii i małopłytkowości w wyniku stosowania CBDCA, ograniczają jej stosowanie. Kolejnym czynnikiem jest rodzaj cytostatyku stosowanego w skojarzeniu i jego profil toksyczności. Łączenie analogu platyny z lekiem neurotoksycznym, np. taksoidem lub nefrotoksycznym np. topotekaniem, przemawiać będzie za zastosowaniem CBDCA. Stosowanie DDP u chorych z chorobami towarzyszącymi, np. niewydolnością nerek lub cukrzycą o wieloletnim przebiegu (z polineuropatią, uszkodzeniem nerek), jest ryzykowne w obawie o nasilenie działań niepożądanych. To samo dotyczy chorych z niewydolnością krążenia, u których intensywne nawadnianie przed podaniem DDP może być zbyt obciążające. I wreszcie, argumentem największej wagi jest rodzaj leczonego nowotworu. Wyniki randomizowanych badań wskazują na wyższą skuteczność DDP w leczeniu raka jądra, gdyż po stosowaniu CBDCA stwierdzono wyższy odse-

tek wznów miejscowych. DDP jest także lekiem z wyboru w leczeniu nowotworów głowy i szyi oraz raka przełyku. Wydaje się natomiast, że CBDCA może zastąpić DDP w chemioterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej oraz raka jajnika po suboptymalnej cytoredukcji (>1 cm zmian resztkowych). Wybór schematu chemioterapii w ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuca oraz raka jajnika po optymalnej cytoredukcji, czyli grup chorych najlepiej rokujących z rozpoznaniem tych nowotworów, wymaga dalszych badań. Nie ma również dowodów na to, że CBDCA dorównuje skutecznością cisplatynie w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego, szyjki macicy oraz endometrium.

Lek. med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii AM
Pl. Hirszfelda 12
53-413 Wrocław

Piśmiennictwo

- Go RS, Adjei AA. Review of comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-422.
- Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE. Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide: Randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905-909.
- Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 1-9.
- Cersosimo RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 195-211.
- Canetta R, Goodlow J, Smaldone L. *Pharmacologic characteristic of carboplatin: Clinical experience: Current Perspectives and Future Directions*. Philadelphia: PA, WB Saunders; 1990, 19-38.
- Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA. Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: Evidence that cis-diamminedichloroplatinum (II) and cis-diamminedichloroplatinum II and cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum (II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res* 1986; 46: 1972-1979.
- Hongo A, Seki S, Akiyama K. A comparison of in vitro platinum DNA adduct formation between carboplatin and cisplatin. *Carcinogenesis* 1992; 13: 15-17.
- Egorin MJ, Van Echo DA, Tipping SJ. Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res* 1984; 44:5432-5438.
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-1756.
- Conte MF, Bruzzone M, Carnino F. High dose vs low dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and doxorubicin in suboptimal ovarian cancer: A randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 1996; 14: 351-356.
- Thigpen JT. Dose intensity in ovarian carcinoma: Hold, enough? *J Clin Oncol* 1997; 15: 1291-1293.
- Marty M, Pouillart P, Scholl S. Comparison of 5-hydroxytryptamine 3 (serotonine) antagonists ondasetron with high dose metoclopramide in control of cisplatin induced emesis. *N Engl J Med*, 1990; 322: 846-848.
- Kitzel PE, Door RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: Dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 33-64.
- Hilkens PH, Pronk LC, Verweij J. Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxol and cisplatin. *Br J Cancer* 1997; 75: 417-422.
- Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-367.

16. Von Hoff DD, Schilsky R, Reichart CM. Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Res* 1979; 63: 1527-1531.
17. Kato T, Nishimura H, Yamabe T. Phase III study of carboplatin in ovarian cancer. *Jpn J Cancer Chem* 1988; 15: 2297-2304.
18. Bokkel Huinink WW, Dalesio O, Rodenhuis S. Replacement of cisplatin with carboplatin in combination chemotherapy against ovarian cancer: Long term treatment results of a study of a gynaecological cancer co-operative group of the EORTC and experience at the Netherlands Cancer Institute. *Semin Oncol* 1992; 19: 99-101.
19. Adams E, Kerby J, Evans A. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Acta Oncol* 1987; 28: 57-60.
20. Mangioni C, Bolis G, Pecorelli S. Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1464- 1471.
21. Edmonson JH, Mc Cormack GM, Wieand HS. Cyclophosphamide- cisplatin versus cyclophosphamide-carboplatine in stage III-IV ovarian carcinoma: A comparison of equally myelosuppressive regimens. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1500-1504.
22. Gurney H, Crowther D, Anderson H. Five year follow up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990; 1: 427-433.
23. Conte PF, Bruzzone M, Carnino F. Carboplatin, doxorubicin and cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide: A randomized trial in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 658-663.
24. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. A randomized Phase III study of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 718-726.
25. Alberts DS, Green S, Hannigan EV. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the Southwest Oncology Group of phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 706-717.
26. Belpomme D, Bugat R, Rives M. Carboplatin versus cisplatin in association with cyclophosphamide and doxorubicin as first line therapy in stage III-IV ovarian carcinoma: Results of an ARTAC phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:227.
27. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2066-2070.
28. Meerphol HG, Sauerbrei W, Kuhnle H. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/ cyclophosphamide as first line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 75-84.
29. Aabo K, Adnitt P, Adams M. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomized clinical trials. *Br Med J* 1991; 303: 884-893.
30. Neijt JP, Hansen M, Hansen SW. Randomized Phase III study in previously untreated epithelial ovarian cancer FIGO stage IIB, IIC, III, IV, comparing paclitaxel- cisplatin and paclitaxel-carboplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 352.
31. du Bois A, Nitz U, Schroder W. Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first -line chemotherapy in ovarian cancer: Interim analysis of an AGO study Group trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 357.
32. Tjulandin SA, Garin AM, Mescheryakov AA. Cisplatin-etoposide and carboplatin-etoposide induction chemotherapy for good risk patients with germ cell tumours. *Ann Oncol* 1993; 4: 663-667.
33. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good risk germ cell tumours: A multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-606.
34. Bokemeyer C, Kohrmann O, Tischler J. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with good risk metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 1996; 7: 1015-1021.
35. Horwich A, Sleifer DT, Fossa SD. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good prognosis metastatic non-seminomatous germ cell cancer: A multi-institutional medical research council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-1852.
36. Wolf M, Havemann K, Drings P. Alternating chemotherapy with doxorubicin, ifosfomide and vincristine plus cisplatin and etoposide versus doxorubicin, ifosfamide and vincristine plus carboplatin and etoposide in small cell lung cancer. Bunn PA, Canett R, Ozols RF (red) *Carboplatin: current Prospectives and Future Directions*. Philadelphia: PA WB Saunders; 1990, 283-294.
37. Skarlos DW, Samantas E, Kosmidis P. Randomized comparison of etoposide-cisplatin versus etoposide- carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 601-607.
38. Lassen U, Kristjansen PEG, Osterlink K. Superiority of cisplatin carboplatin in combination with etoposide and vincristine in the induction chemotherapy of small cell lung cancer: A randomized trial with 5-year follow-up. *Ann Oncol* 1996; 7: 365-371.
39. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Cancer Treatment protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1556-1562.
40. De Andres B, Brunet J, Lopez- Pausa A. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV MO head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1493-1500.
41. Welkoborsky HJ, Bleier R, Wissen-siegert I. Antineoplastic effectiveness and unwanted side effects of polichemiotherapy of extensive oro-hypopharyngeal cancer: Results of prospective therapy study with 5-FU/cisplatin versus 5-FU/carboplatin. *Laryngol Rhinol Otol* 1992; 71: 261-266.
42. Ebeling O, Eckel HE, Volling P. Cisplatin/5-FU versus carboplatin/5-FU: 5 year follow-up (in Germany). *HNO* 1994; 42: 629-635.
43. Bellmunt J, Ribas A, Eres N. Carboplatin- based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1966-1972.
44. Petrioli R, Frediani B, Manganelli A. Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients: A randomized phase II study. *Cancer* 1996; 77: 344-351.
45. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 165-171.
46. Noda K, Kato T, Ikeda M. Phase II study of carboplatin in cervical carcinoma. *Jpn J Cancer Chemother* 1988; 15: 3067-3072.
47. Morris M, Eifel P, Lu J et al Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1137-43.
48. Rose P, Bundy B, Watkins E. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340, 1144-53.
49. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB i wsp. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.
50. Kelsen D, Atiq OT. Therapy of upper gastrointestinal tract cancers. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 237-294.
51. Khan ZM, Rascatti KL, Koeller JM. Economic analysis of carboplatin versus cisplatin in lung and ovarian cancer. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 43-57.

Otrzymano: 11 września 2000 r.

Przyjęto do druku: 13 października 2000 r.