

Bezpieczeństwo stosowania PLD u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika – doświadczenia własne

Safety of PLD in the treatment of the patients with recurrent ovarian cancer – clinical experience

Malkowska-Walczak Blanka¹, Nowak-Markwitz Ewa¹, Spaczyński Marek¹

¹ Klinika Onkologii Ginekologicznej UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena skuteczności i toksyczności pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) stosowanej w drugorzutowej i dalszej chemioterapii u pacjentek leczonych z powodu nawrotowego raka jajnika opornego na platynę.

Materiał i metody: Badaniem objęto 40 kobiet w wieku 33-73 z rozpoznaniem nawrotowego raka jajnika, u których w drugim i dalszym rzucie chemioterapii zastosowano pegylowaną liposomalną doksorubicynę. Podczas stosowania chemioterapii chore obserwowano pod kątem występowania i nasilenia działań niepożądanych oraz monitorowano poziom markera CA 125. Oceny skutków leczenia dokonywano wg kryteriów SWOG.

Wyniki: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zahamowanie czynności szpiku, rumień dłoni i podeszw stóp (PPE) (25%) oraz zapalenie jamy ustnej (12,5%). Wśród objawów hematologicznych najczęściej obserwowanym była leukopenia (22,5%), niedokrwistość (17,5%) oraz neutropenia (15%). Najwyższy odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie (CR + PR – 54,6%) oraz najniższy odsetek progresji choroby (PD - 9%) uzyskano w grupie, u której PLD zastosowano jako trzeciorzutową chemioterapię. W grupie pacjentek platynoopornych odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie był znacznie niższy (CR + PR – 37,5%). Obniżanie się poziomu CA125 zauważono u 40% chorych, najwyższy odsetek w grupie pacjentek z nowotworem wrażliwym i częściowo wrażliwym na platynę. Wzrost poziomu CA125 odnotowano u 37,5% chorych, najwyższy w grupie chorych częściowo wrażliwych na platynę.

Wnioski: Pegylowana liposomalna doksorubicyna stosowana w nawrotowym raku jajnika jako lek drugiego i dalszego rzutu charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz wysokim odsetkiem pozytywnych odpowiedzi na leczenie.

Słowa kluczowe: **nowotwory jajnika / pegylowana liposomalna doksorubicyna /**

Abstract

Aim: The aim of the following work was to assess the efficiency and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin (PLD), used in second and subsequent lines of chemotherapy in patients treated for platinum-resistant recurrent ovarian cancer.

Material and methods: 40 women, aged from 33-73, with diagnosed recurrent ovarian cancer and treated with pegylated liposomal doxorubicin in the second- and subsequent lines of chemotherapy were included into the study. While in therapy, the patients were monitored for occurrence and exacerbation of adverse effects, as well as the levels of CA-125 marker. The assessment of treatment results was done according to the SWOG criteria.

Adres do korespondencji:

Blanka Malkowska-Walczak
Klinika Onkologii Ginekologicznej, Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej UM w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. 061 84-19-271; fax. 061 84-19645
e-mail: onko@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 30.06.2009
Zaakceptowano do druku: 16.08.2009

Results: The most common adverse effects included: bone marrow depression, palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) (25%) and stomatitis (12.5%). Among the hematological symptoms the most frequent adverse effects included: leucopenia (22.5%), anemia (17.5%) and neutropenia (15%). The highest treatment-positive response rate (CR+PR – 54.6%) and the lowest progressive disease rate (PD – 9%) was achieved in the group where PLD was used as the third-line therapy. In the group of platinum-resistant patients the treatment-positive response was significantly lower (CR+PR – 37.5%). Lowering of the CA-125 marker level was observed in 40% of the patients, with the highest proportion in the groups of platinum-sensitive and partially platinum-sensitive tumors. Increased CA-125 level was noted in 37.5% of the patients, with the highest proportion in partially platinum-sensitive tumors.

Conclusions: Pegylated liposomal doxorubicin used in recurrent ovarian cancer as the second and subsequent lines of therapy drug of choice has good treatment tolerance and high rates of positive treatment responses.

Key words: **ovarian neoplasm / pegylated liposomal doxorubicin – PLD /**

Wstęp

Rak jajnika jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych narządów płciowych. Na świecie z powodu tego nowotworu umiera około 114 000 kobiet rocznie. W Europie co roku odnotowuje się 26 000 nowych przypadków raka jajnika oraz 17 000 zgonów. Według danych statystycznych w Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 3300 nowych zachorowań na raka jajnika. Rocznie z powodu tego nowotworu umiera około 2400 kobiet [1].

Przyczyną tak wysokiej umieralności i złych wyników leczenia jest przede wszystkim późne rozpoznanie oraz brak znaczących postępów w leczeniu uzupełniającym. Jednym z czynników wpływających na późną diagnozę nadal pozostaje brak skutecznej profilaktyki.

Leczenie raka jajnika oparte jest na terapii skojarzonej czyli leczeniu chirurgicznemu z następową systemową chemioterapią. U chorych, u których niemożliwe jest wykonanie optymalnej cytoredukcji, dąży się do pobrania materiału do badania histologicznego i zastosowania chemioterapii indukcyjnej [2]. Standardem w pierwszorazowej chemioterapii w nabłonkowym raku jajnika jest stosowanie paklitakselu i pochodnych platyny. Niestety u większości chorych, bo aż u 55-75% dochodzi do wznowy procesu nowotworowego w ciągu dwóch lat, pomimo skutecznego pierwszorazowego leczenia cytostatycznego (60-80% pozytywnych odpowiedzi na leczenie). Ponieważ odsetek odpowiedzi na drugorzutowe i dalsze leczenie jest znacznie niższy 15-30%, wiele kobiet umiera pomimo pozornych początkowych sukcesów terapeutycznych [3].

W zależności od czasu w jakim zaobserwowano nawrót choroby wyróżniamy pacjentki wrażliwe, częściowo wrażliwe, niewrażliwe oraz odporne na leczenie platyną. W przypadku nawrotu raka jajnika wrażliwego lub częściowo wrażliwego na platynę ponownie stosuje się schemat leczenia oparty na pochodnych platyny. W guzach częściowo wrażliwych na platynę rozważa się zastosowanie paklitakselu, karboplatyny, pegyloowanej liposomalnej doksorubicyny, gemcytabiny lub topotekanu w monoterapii. Natomiast w guzach niewrażliwych lub opornych na leczenie platyną rekomendowane jest stosowanie pegyloowanej liposomalnej doksorubicyny, topotekanu lub etopozydu w monoterapii.

Nawrotowy rak jajnika jest chorobą przewlekłą i nieuleczalną, dlatego należy dążyć do uzyskania najdłuższego przeżycia chorej z zapewnieniem maksymalnego komfortu życia i zastosowania leku o możliwie jak najmniejszej toksyczności. Lekiem, który odpowiada tym kryteriom jest pegyloowana liposomalna doksorubicyna [2].

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności i toksyczności pegyloowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) stosowanej w drugorzutowej i dalszej chemioterapii u pacjentek leczonych z powodu nawrotowego raka jajnika opornego na platynę.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 40 pacjentek w wieku 33-73 (średnia wieku 54,2 lata) leczonych w Klinice Onkologii Ginekologicznej Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu w latach 2000-2009 z powodu nabłonkowego raka jajnika o typie histologicznym gruczolakoraka (surowiczego – 30 pacjentek, endometrialnego – 5, jasnokomórkowego – 2, nieodróżnicowanego – 2 i śluzowego – 1) w stopniu I-IV klinicznego zaawansowania wg FIGO.

Leczeniu chirurgicznemu zostało poddanych 35 chorych. U 19 kobiet wykonano optymalną operację cytoredukcyjną, u 16 laparotomię zwiadowczą z pobraniem materiału do badania histopatologicznego. 5 chorych zdyskwalifikowano z pierwotnego leczenia chirurgicznego ze względu na wysokie ryzyko zgonu okołoperacyjnego. U tych pacjentek materiał do badania histopatologicznego uzyskano na drodze punkcji jamy brzusznej i pobrania płynu z otrzewnej lub punkcji guza przez sklepienia pochwy pod kontrolą USG. Charakterystykę grupy badanej dotyczącą stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu oraz dojrzałości histologicznej guza przedstawiono w tabeli I.

Po uzyskaniu wyniku histopatologicznego potwierdzającego obecność nabłonkowego nowotworu złośliwego jajnika chore kwalifikowano do pierwszorazowej chemioterapii uzupełniającej, wg schematu TP (paklitaksel 135 mg/m² + cisplatyna 75mg/m² przed rokiem 2006) oraz TK (paklitaksel 175mg/m² + karboplatyna AUC 6 od 2006 roku) w sześciu cyklach co 21 dni. Oceny skutków leczenia dokonywano wg kryteriów SWOG z 1988 roku, wg których za całkowitą remisję (CR) uznaje się zniknięcie mierzalnych i niemierzalnych (wodobrzusze) zmian w dwóch badaniach w odstępie co najmniej 4-tygodniowym. Remisja częściowa (PR) występuje wtedy, gdy uzyska się 30% redukcję sumy dwóch prostopadłych wymiarów wszystkich mierzalnych zmian bez pojawienia się nowych i bez progresji zmian niemierzalnych (wodobrzusze). Choroba stabilna (SD) to taka, w której nie dochodzi do wzrostu ani zmniejszenia się zmian podczas stosowanego leczenia. Za progresję choroby (PD) natomiast uznaje się 20% wzrost wymiarów pojedynczej zmiany, pojawienie się nowych przerzutów lub znaczny wzrost zmian niemierzalnych [4, 5, 6]. (Tabela II).

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej.

Stage *		Grade **	
I	4 (10%)	G1	4 (10%)
II	2 (5%)	G2	19 (47,5%)
III	32 (80%)	G3	10 (25%)
IV	2 (5%)	Gx	7 (17,5%)

*stage – stopień zaawansowania klinicznego nowotworu

**grade – stopień dojrzałości histologicznej guza

Po zakończonym leczeniu pierwszorzutowym u większości chorych nastąpiła remisja. Wznowa procesu nowotworowego występowała po różnym okresie czasu wolnym od objawów choroby. W zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia leczenia pierwszorzutowego do wystąpienia wznowy pacjentki kwalifikowane były do chemioterapii drugorzutowej. U chorych wrażliwych i częściowo wrażliwych na leczenie platyną zastosowano terapię opartą na pochodnych platyny w mono- i politerapii, natomiast u pacjentek niewrażliwych lub opornych na leczenie platyną podawano PLD, melfalan lub etopozyd w monoterapii. (Tabela III). Po zakończeniu terapii drugiego rzutu dokonywano oceny odpowiedzi na leczenie. (Tabela IV).

Przy częściowej odpowiedzi lub braku odpowiedzi na leczenie dokonywano zmian schematu leczenia. Wszystkie chore otrzymywały pegylowaną liposomalną doksorubicynę w drugo-, trzecio- lub dalszorzędownym schemacie leczenia. PLD podawano w dawce 50mg/m² w kursach co 28 dni. Okres stosowania leku zależny był od efektów leczenia oraz wystąpienia działań niepożądanych. Chore z dobrą tolerancją leku, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję otrzymywały lek przez pięć miesięcy, natomiast u chorych, u których obserwowano progresję choroby lub wystąpiły poważne działania niepożądane zaprzestawano podawania leku oraz zmieniano schemat leczenia. Czas trwania odpowiedzi na leczenie liczony był od początku udokumentowanej całkowitej lub częściowej remisji do czasu wystąpienia pierwszych objawów progresji choroby. Identyfikacji progresji dokonywano na podstawie badania ginekologicznego, ultrasonograficznego lub tomografii komputerowej.

Tabela II. Porównanie efektów leczenia pierwszorzutowego w zależności od zakresu leczenia chirurgicznego.

Leczenie		Efekt po chemioterapii I rzutowej	
Optymalna cytoredukcja	19	Remisja	19
Laparotomia zwiadowcza	16	Odroczona wtórna cytoredukcja	13
		Remisja	1
		Progresja choroby	2
Punkcja	5	Odroczona wtórna cytoredukcja	1
		Laparotomia zwiadowcza	1
		Remisja	1
		Progresja choroby	2

Ponadto u wszystkich chorych na podstawie wyników laboratoryjnych monitorowano czynność szpiku kostnego, wątroby i nerek, markera CA125 oraz obserwowano występowanie najczęstszych działań niepożądanych leku takich jak rumień dłoni i stóp, zapalenie jamy ustnej, nudności, osłabienie, wysypka, wymioty, łysienie, zaparcia, anoreksja, zmiany błon śluzowych, biegunka oraz innych rzadziej spotykanych.

Wartości graniczne ustalono zgodnie z kryteriami ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), natomiast ich nasilenie oceniano zgodnie z kryteriami NCI (*National Cancer Institute*) [7, 8]. Za wartości graniczne uznano: leukocyty <3000/mm³, granulocyty obojętnochłonne <1500/mm³, płytki krwi <100000/mm³[9]. U chorych, u których wystąpiła granulocytopenia III i IV stopnia stosowano cytokiny krwiotwórcze G-CSF.

Wyniki

U pacjentek leczonych w Klinice Onkologii Ginekologicznej najczęstszymi działaniami niepożądanymi było zahamowanie czynności szpiku, rumień dłoni i podeszew stóp (PPE) (25%) oraz zapalenie jamy ustnej (12,5%). Wśród objawów hematologicznych najczęściej obserwowanym była leukopenia (22,5%), niedokrwistość (17,5%) oraz neutropenia (15%). Nie zaobserwowano występowania małopłytkowości ani zagrażających życiu efektów hematologicznych. Czynniki wzrostu G-CSF stosowano u pacjentek, u których wystąpiła granulocytopenia III stopnia (7,5%). Objawy niehematologiczne były głównie łagodne. Ciężkie przypadki dotyczyły 7,5% chorych, u których wystąpił rumień dłoni i stóp zakwalifikowany do trzeciego stopnia toksyczności, w którym doszło do tworzenia się pęcherzy, owrzodzeń i opuchlizny utrudniających chodzenie lub normalną codzienną aktywność oraz uniemożliwiająca noszenie normalnej odzieży. Ponadto stwierdzono inne z często występujących objawów takie jak: nudności (12,5%), osłabienie (10%), zaparcia (10%), anoreksja (7,5%) oraz z rzadziej spotykanych kandydozę jamy ustnej (2,5%) i półpasiec (2,5%).

Bardzo obiecujące okazały się wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu PLD w drugo-, trzeciorzutowej i kolejnej chemioterapii. Najwyższy odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie (CR + PR – 54,6%) oraz najniższy odsetek progresji choroby (PD – 9%) uzyskano w grupie, w której PLD zastosowano jako trzeciorzutową chemioterapię. W grupie pacjentek platynoopornych odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie był znacznie niższy (CR + PR – 37,5%). Grupą, w której nie odnotowano całkowitych remisji, były chore, u których PLD zastosowano jako kolejną chemioterapię. (Tabela V).

Równolegle oceniano poziom markera CA125 u chorych z guzami o różnej wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny. Obniżanie się poziomu CA125 zauważono u 40% chorych, najwyższy odsetek w grupie pacjentek z nowotworem wrażliwym i częściowo wrażliwym na platynę. Natomiast wzrost poziomu CA125 odnotowano u 37,5% chorych, najwyższy w grupie chorych częściowo wrażliwych na platynę. (Tabela VI).

Dyskusja

Nawrotowy rak jajnika jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą w różnym okresie czasu do zgonu pacjentki. Głównym celem chemioterapii drugo- i dalszorzutowej jest uzyskanie ponownej remisji lub częściowej remisji, której efektem ma być przedłużenie życia pacjentki w możliwie jak najlepszym komforcie.

Tabela III. Zastosowanie leków w chemioterapii drugorzutowej w zależności od wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny.

I rzutowa chemioterapia		efekt		II rzutowa chemioterapia	
Paklitaksel + Cisplatyna Paklitaksel + Karboplatyna	21	PS	14	Karboplatyna	10
				Cisplatyna + Cyklofosfamid	2
	19	PPS	10	Paklitaksel +Karboplatyna	2
				Karboplatyna	4
			Cisplatyna + Cyklofosfamid	3	
			Melfalan	2	
			Karboplatyna+Cyklofosfamid	1	
		Platinum resistant	12	PLD	8
				Topotekan	4
		Platinum refractory	4	Etopozyd	2
				Melfalan	2

Tabela IV. Porównanie odpowiedzi na terapię po zakończeniu leczenia pierwszego- i drugiego rzutu.

Odpowiedź na leczenie	Po leczeniu pierwszorztowym	Po leczeniu drugorzutowym
CR*	24 (60%)	13 (32,5%)
PR**	8 (20%)	12 (30%)
SD***	3 (7,5%)	8 (20%)
PD****	3 (7,5%)	7 (17,5%)

*CR – complete response – całkowita remisja

**PR – partial remission – częściowa remisja

***SD – stable disease – stabilna choroba

****PD – progressive disease – progresja choroby

Tabela V. Ocena odpowiedzi na leczenie PLD w II-, III-rzutowej i dalszej chemioterapii.

Odpowiedź na leczenie	II rzutowa chemioterapia	III rzutowa chemioterapia	Kolejna chemioterapia	Średnia odpowiedzi
CR*	2 (25%)	4 (36,4%)	0 (0%)	20,9%
PR**	1 (12,5%)	2 (18,2%)	5 (23,7%)	18,1%
SD***	1 (12,5%)	4 (36,4%)	7 (33,3%)	27,4%
PD****	4 (50%)	1 (9%)	9 (43%)	34%

*CR – complete response – całkowita remisja

**PR – partial remission – częściowa remisja

***SD – stable disease – stabilna choroba

****PD – progressive disease – progresja choroby

Tabela VI. Ocena poziomu markera CA125 podczas chemioterapii z PLD w zależności od wrażliwości nowotworu na leczenie platyną.

CA 125	Stały spadek	Początkowy wzrost potem spadek	Stały wzrost	Początkowy spadek potem wzrost	Plateau	Brak obserwacji
PS*	4 (28,6%)	1 (7,1%)	2 (14,3%)	4 (28,6%)	0 (0%)	3 (21,4%)
PPS**	3 (30%)	1 (10%)	5 (50%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
PR ***	4 (25%)	3 (18,75%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	3 (18,75%)
razem	11 (27,5%)	5 (12,5%)	9 (22,5%)	6 (15%)	3 (7,5%)	6 (15%)

*PS – platinum sensitive – wrażliwe na platynę

**PPS – partial platinum sensitive – częściowo wrażliwe na platynę

***PR – platinum resistant – niewrażliwe na platynę

****PR – platinum refractory – platynooporne

Zdecydowana większość chorych należy do grupy wrażliwej lub częściowowrażliwej na leczenie pochodnymi platyny. U tych chorych również w leczeniu drugorzutowym możemy zastosować leczenie oparte na schematach zawierających związki platynowe. Natomiast w grupie pacjentek opornych lub wtórnie niewrażliwych rekomendowane są najczęściej związki stosowane w monoterapii, takie jak pegylowana liposomalna doksorubicyna PLD, topotekan, etopozyd czy melfalan. Obecnie zarówno PLD jak i topotekan zalecane są jako jedna z opcji leczenia drugiego lub kolejnego rzutu u chorych, u których wcześniejsza chemioterapia okazała się nieskuteczna lub mało skuteczna. W podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu istotną rolę odgrywa czas wolny od choroby oraz czas bez leczenia związkami platynowymi. Leczenie w kolejnych rzutach ma szanse powodzenia, szczególnie jeżeli pacjentka pozostaje bez leczenia i bez cech choroby od 18-24 miesięcy [10, 11].

W grupie pacjentek opornych na leczenie platyną postępowanie z wyboru oparte jest m.in. na PLD. W naszym badaniu u 37,5% kobiet z rakiem platynoniewrażliwym i platynoopornym uzyskano 25% całkowitych remisji oraz 12,5% częściowych remisji. W tej samej grupie, u 43,75% kobiet zaobserwowano spadek wartości CA125. Natomiast w grupie pacjentek częściowowrażliwych i wrażliwych na leczenie platyną lub z wtórną platynoopornością zastosowano PLD w jako trzecio- i dalszorzutową chemioterapię. Okazało się, że i w tej grupie chorych uzyskano zadowalający odsetek 54,6% i 23,7% pozytywnych odpowiedzi na leczenie (CR+PR – 54,6% - po trzeciorzutowej chemioterapii w grupie pacjentek wrażliwych i częściowowrażliwych na leczenie platyną lub z wtórną platynoopornością; CR+PR – 23,7% po dalszej chemioterapii). W tej grupie chorych spadek poziomu CA125 zaobserwowano u 37,5% pacjentek platynowrażliwych oraz u 40% pacjentek z częściową wrażliwością na platynę. Wzrost poziomu CA125 w tych samych grupach wynosił odpowiednio 42,9% dla grupy platynowrażliwej oraz 50% dla grupy z częściową wrażliwością. Gorumlu i wsp. oraz Casado i wsp. w badaniach nad zastosowaniem PLD u chorych z platynoopornym rakiem jajnika nie uzyskali całkowitych remisji. Częściową remisję odnotowali jedynie u 17% i 20% kobiet a stabilizację choroby SD u 11% i 40% [12, 13]. Uzyskane przez nas wyniki częściowych odpowiedzi są zbliżone i wynoszą średnio 18,1% (12,5% – grupa oporna i niewrażliwa na platynę PR, u której PLD zastosowano w II rzutowej chemioterapii; 18,2% – grupa PS i PPS po III-rzutowej chemioterapii oraz 23,7% – grupa PS i PPS po dalszej chemioterapii). Podobnie jak Casado, Chekerov i wsp. stosowali PLD u wielu pacjentek, po niepowodzeniach I, II i III-rzędowych chemioterapii. W badanej grupie Chekerova i wsp. 53% kobiet badanych stanowiły chore, u których wcześniej zastosowano więcej niż dwa schematy leczenia a mimo to odnotowano całkowitą remisję CR u 6,8% chorych, częściową remisję PR u 17,4%, stabilizację choroby SD u 32,1% a progresję choroby PD u 9,4% [14]. Uzyskane przez nas wyniki zbliżone są do wyników Chekerova i wsp. w zakresie częściowych odpowiedzi na leczenie PR – 18,1% oraz stabilizacji choroby SD – 27,4%, natomiast znacznie odbiegają w zakresie całkowitych odpowiedzi CR – 20,9% oraz progresji choroby – PD – 34%.

Tanguay i wsp. odnotowali 28,9% pozytywnych odpowiedzi na leczenie, równolegle oceniając zmiany poziomu markera CA125. Zauważyli, że z każdym kolejnym cyklem chemioterapii zwiększał się odsetek chorych, u których następowała redukcja poziomu CA125. Dlatego autorzy przestrzegają przed zbyt

wczesnym i pochopnym przerywaniem terapii przed czwartym kursem chemioterapii, gdyż wiązać mogłoby się to z zaprzestaniem leczenia osób, u których odpowiedź na PLD jest opóźniona [15].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, związanymi ze stosowaniem pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, jest rumień dłoni i podeszew stóp PPE oraz zapalenie błon śluzowych jamy ustnej. Objawy te występują u chorych w różnym nasileniu, w zależności od stosowanej dawki leku (30-50mg/m²) i czasu trwania leczenia [16]. W naszym badaniu, w którym pacjentki leczone były PLD w dawce 50mg/m², PPE wystąpiło u 25% chorych a zapalenie jamy ustnej u 12,5%. W cytowanych powyżej badaniach autorzy podają występowanie PPE u 1,8%; 8,6%; 18%; 23% chorych oraz zapalenie jamy ustnej u 1,8%, 5%; 8,6%, 17% chorych [12, 13, 17, 18].

Wśród objawów hematologicznych najczęściej obserwowanym była leukopenia (22,5%), niedokrwistość (17,5%) oraz neutropenia (15%). Nie zaobserwowano występowania małopłytkowości ani zagrażających życiu efektów hematologicznych. Granulocytopenia III stopnia wystąpiła u 7,5% leczonych i ustąpiła po wdrożeniu czynników wzrostu G-CSF. W równolegle prowadzonych badaniach, wśród objawów hematologicznych autorzy najczęściej odnotowali neutropenię, która w przytoczonych badaniach występowała u 12%, 12,5% i 17,2% badanych [12, 17, 18]. Obecnie trwają badania skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania PLD w politerapii.

Wnioski

Pegylowana liposomalna doksorubicyna stosowana w nawrotowym raku jajnika jako lek drugiego i dalszego rzutu charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz wysokim odsetkiem pozytywnych odpowiedzi na leczenie.

Piśmiennictwo

1. <http://85.128.14.124/KRN/>
2. www.ginekolpol.com
3. Gerber J, Jedryka M, Gabrys M, Goluda M. Doświadczenia własne w ratunkowej chemioterapii raka jajnika. Doniesienie wstępne. *Ginekol Pol.* 2002, 11, 1048-1052.
4. Green S, Weiss G. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs.* 1992, 10, 239-253.
5. Therasse P, Arbuck S, Eisenhauer E, [et al.]. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2000, 92, 205-216.
6. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organisation Offset Publication No 48, 1979.
7. <http://ecog.dfci.harvard.edu/>
8. www.cancer.gov/
9. Jones, Greco F, Hainsworth J, Paton JW et al [et al.]. A phase I trial of weekly paclitaxel plus prolonged oral eniluracil/5-fluorouracil in patients with refractory malignancies. *Oncologist.* 2002, 7, 444-450.
10. Blackledge G, Lawton F, Fedman C, [et al.]. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. *Br J Cancer.* 1989, 59, 650-653.
11. 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, 389-393.
12. Gorumlu G, Kucukzeybek Y, Kemal-Gul M, [et al.]. Pegylated liposomal doxorubicin in heavily pretreated epithelial ovarian cancer patients. *J BUON.* 2008, 13, 349-352.
13. Casado A, Cervantes A, Bover I, [et al.]. Predictors of response to pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx/Doxil) in platinum pre-treated ovarian cancer (PPOC): an interim analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002, 21, 171b, 2502.
14. Chekerov R, Oskay-Oezcelik G, Otrema B, Seipelt G et al [et al.]. How is the clinical practice? Pegylated Liposomal doxorubicin in the therapy of patients with recurrent ovarian cancer: Results of a German observational study. *J Clin Oncol.* 2008, 20, 16552.
15. Tanguay J, Buckley L, Hussain S, [et al.]. Pegylated liposomal doxorubicin for epithelial ovarian cancer: The utility of Ca125 trends in guiding treatment decisions and subsequent response to platinum retreatment. *J Clin Oncol.* 2008, 26, 16539.
16. Tanyi J, Smith J, Ramos L, [et al.]. Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009, 114, 219-224.
17. Arcuri C, Sorio R, Lucenti A, [et al.]. A phase II study of Doxil/Caelyx in relapsed epithelial ovarian cancer (OC) patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001, 20, 190b, 2511.
18. Gonzalez De Sande L, Oramas J, Castellano D, [et al.]. Analysis of the efficacy and toxicity of Caelyx in the treatment of heavily pretreated patients with recurrent advanced ovarian cancer: a phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001, 20, 221a.