

Radosław Mądry

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

20 lat polskich doświadczeń z pegylowaną liposomalną doksorubicyną

W ciągu ostatnich 35 lat wyniki leczenia raka jajnika znacznie się poprawiły. Wiąże się to między innymi ze zmianą, jaka zaszła w leczeniu operacyjnym oraz w liczbie dostępnych leków stosowanych w leczeniu systemowym [1].

Pomimo tego odległe wyniki leczenia raka jajnika są nadal niezadowalające. Bez objawów choroby po 10 latach od jej rozpoznania żyje jedynie około 18% chorych [2]. Oznacza to, że u pozostałych ponad 80% populacji chorych w trakcie terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu lub po etapie pierwotnego leczenia operacyjnego i chemioterapii pierwszorazowej rozwija się wznowa. Najczęściej są to wznowy spełniające kryteria wznowy platynowrażliwej (czas od poprzedzającej chemioterapii ponad 6 miesięcy), jednak w przebiegu choroby u prawie wszystkich dochodzi do rozwoju wznów platynoopornych [2].

Zgodnie z obecną doktryną opartą na badaniach z początku lat 90. zarówno w przypadku chorych pierwotnie niewrażliwych na platyny, jak i opornych na nie postępowaniem z wyboru jest stosowanie w monoterapii leków o innym mechanizmie działania [3].

Obecnie są to topotekan, antracykliny, gemcytabina czy paklitaksel podawany co tydzień. Wyniki badań nad chorymi platynopornymi nie wykazały, aby któryś z powyższych leków wykazywał większą skuteczność w wydłużeniu czasu do progresji lub całkowitego czasu przeżycia [4–7].

Pegylowana liposomalna doksorubicyna (doksorubicyna w pegylowanej postaci liposomalnej) jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem w tym wskazaniu, co wynika z wygody związanej z jej podawaniem (jednodniowa hospitalizacja) oraz korzystnego profilu toksyczności. Co jest niezmiernie istotne, może być ona stosowana istotnie dłużej niż postać niepegylowana [8]. Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do kardiotoksyczności, istotnie ograniczającej długość terapii antracyklinami. W wielu badaniach wykazano możliwość zastosowania leku po przekroczeniu dawki życiowej antracyklin [9] bez istotnego pogorszenia funkcji serca.

Publikacje z niniejszego suplementu pisma „Onkologia w Praktyce Klinicznej — Edukacja” przedstawiają

doświadczenia kilku ośrodków z całej Polski w podawaniu pegylowanej liposomalnej doksorubicyny chorym na raka jajnika oraz raka piersi w różnych scenariuszach klinicznych, wskazując na szerokie spektrum możliwości zastosowania tego leku.

W artykule Ekierta i wsp. autorzy opisują długotrwałą terapię pacjentki z pierwotną niewrażliwością na platynę, u której zastosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny trwało ponad 25 miesięcy [10].

Kalus prezentuje przypadek zastosowania 9 podań pegylowanej liposomalnej doksorubicyny jako 5. linii chemioterapii, czego efektem była znaczna poprawa jakości życia chorej z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie [11].

W kolejnym opisie przypadku autorstwa Klasy-Mazurkiewicz dzięki 12 podaniom opisywanego leku (4. linia chemioterapii) uzyskano częściową odpowiedź, a następnie długotrwałą stabilizację procesu chorobowego [12].

Maćkowiak-Matejczyk i Demska przedstawiają długotrwałe stosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (10 podań) u pacjentki z pierwotną niewrażliwością na karboplatynę, paklitaksel oraz bewacyzumab, która wystąpiła już po 3 podaniach. U chorej uzyskano częściową odpowiedź, a następnie stabilizację choroby. Terapię zakończono z powodu decyzji chorej, a nie cech progresji [13].

W ostatnim z artykułów Pikiel opisuje przypadek zastosowania pegylowanej liposomalnej doksorubicyny u chorej z rozsianym rakiem piersi [14].

Wszyscy autorzy pokazują długotrwałe stosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny — aż do 24 cykli. Podkreślają również korzystny profil toksyczności powyższego leczenia. Jest to niezmiernie istotne, gdyż w przypadku progresji występujących w krótkim czasie od zakończenia poprzedniej chemioterapii czy wystąpienia wznów platynowrażliwych opcja terapii do progresji daje szansę uzyskania długotrwałej stabilizacji lub nawet odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnej toksyczności.

Pegylowana liposomalna doksorubicyna nadal pozostaje jednym z kluczowych leków w terapii chorych na raka jajnika.

Piśmiennictwo

1. Wright J.D., Chen L., Tergas A.I. i wsp. Trends in Relative Survival for Ovarian Cancer From 1975 to 2011. *Obstetrics and Gynecology* 2015; 125: 1345–1352.
2. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. i wsp. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
3. Markman M., Rothman R., Hakes T. i wsp. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 389–393.
4. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. i wsp. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3312–3322.
5. O'Byrne K.J., Bliss P., Graham J.D. i wsp. A Phase III study of Doxil/Caylex versus paclitaxel in platinum treated taxane naive relapsed ovarian cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21 (Abstr. 808).
6. Mutch D.G., Orlando M., Goss T. i wsp. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2811–2818.
7. Ferrandina G., Ludovisi M., Lorusso D. i wsp. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 890–896.
8. Strother R., Matei D. Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009; 5: 639–650.
9. Uyar D., Kulp B., Peterson G. i wsp. Cardiac safety profile of prolonged (≥ 6 cycles) pegylated liposomal doxorubicin administration in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol.* 2004; 94: 147–151.
10. Ekiert M., Soter K., Łacko A. Długotrwała odpowiedź na leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną u pacjentki z rakiem jajnika niewrażliwym na związki platyny. *Onkol. Prak. Klin. Edu.* 2016; 2, supl. C: C3–C4.
11. Kalus M. Zastosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny w leczeniu paliatywnym wznowy raka jajnika. *Onkol. Prak. Klin. Edu.* 2016; 2, supl. C: C5–C7.
12. Klasa-Mazurkiewicz D. Wyniki leczenia nawrotowego raka jajnika przy zastosowaniu pegylowanej liposomalnej doksorubicyny. *Onkol. Prak. Klin. Edu.* 2016; 2, supl. C: C8–C9.
13. Maćkowiak-Matejczyk B., Demska M. Długotrwała odpowiedź na leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną u pacjentki z platynoniewrażliwym rakiem jajnika. *Onkol. Prak. Klin. Edu.* 2016; 2, supl. C: C10–C12.
14. Pikiel J. Pegylowana liposomalna doksorubicyna w raku piersi. *Onkol. Prak. Klin. Edu.* 2016; 2, supl. C: C13–C14.