

Marcin Ekiert^{1,2}, Katarzyna Soter^{1,2}, Aleksandra Łacko^{1,2}

¹Katedra Onkologii, Zakład Leczenia Systemowego Nowotworów Litych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Oddział Onkologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

Długotrwała odpowiedź na leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną u pacjentki z rakiem jajnika niewrażliwym na związki platyny

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marcin Ekiert
 Katedra Onkologii, Zakład Leczenia
 Systemowego Nowotworów Litych
 Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
 we Wrocławiu
 e-mail: marcin.ekiert@umed.wroc.pl

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek 26-letniej pacjentki z rakiem jajnika niewrażliwym na związki platyny, leczonej z powodzeniem pegylowaną liposomalną doksorubicyną przez 25 miesięcy.

Słowa kluczowe: rak jajnika, doksorubicyna liposomalna

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 2, supl. C: C3–C4

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wstęp

Wyniki leczenia raka jajnika pozostają niezadowalające. Jednym z najistotniejszych czynników rokowniczych jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie pierwszej linii zawierającej sole platyny. Szacuje się, że tzw. platynoniewrażliwość (pierwotna oporność na leczenie pochodnymi platyny), definiowana jako progresja podczas leczenia, występuje u około 5% chorych [1]. Do leków cytotoksycznych aktywnych w leczeniu opornego na platynę raka jajnika należy paklitaksel podawany w schemacie metronomicznym (co 7 dni w dawce 80 mg/m²), topotekan, liposomalna doksorubicyna, gemcytabina. Standardem leczenia jest sekwencyjna chemioterapia jednolekowa. Leczenie prowadzone jest zwykle do progresji, poważnych toksyczności, znaczącego pogorszenia stanu ogólnego lub całkowitej remisji. Częstość odpowiedzi nie przekracza przeważnie 20%, ich czas trwania jest krótki, a mediana przeżycia wynosi około 12 miesięcy. W analizie Cochrane wykazano porównywalną skuteczność wymienionych leków cytostatycznych. Z tego względu wybór leczenia podyktowany jest przede wszystkim jego tolerancją. Pegylowana liposomalna

doksorubicyna jest jedną z dobrze tolerowanych opcji leczenia. Ze względu na to, że nie powoduje ona alopecji oraz podaje się ją co 4 tygodnie, jest chętnie wybierana przez chore. Jej stosowanie w platynoopornym raku jajnika pozwala na uzyskanie około 20% odpowiedzi, mediana przeżycia bez progresji choroby wynosi około 29 tygodni, a przeżycia całkowitego około 60 tygodni [2, 3].

Opis przypadku

W grudniu 2013 roku na oddział onkologii zgłosiła się 26-letnia pacjentka z rakiem jajnika dotychczas leczona w innym ośrodku. W przeszłości była leczona z powodu mykobakteriozy płuc. W sierpniu 2013 roku przeżyła zabieg usunięcia sieci i biopsji jajników. Według protokołu operacyjnego zabiegu optymalnej cytoredukcji nie przeprowadzono z powodu zaawansowania nowotworu. W badaniu histopatologicznym wykazano utkanie raka surowiczego, a zaawansowanie według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) oceniono na IIIB. Badania genetyczne wykluczyły obecność mutacji *BRCA*. Od września 2013 roku chora otrzymała jeden kurs karboplatyny, a następnie rozpoczęto leczenie cisplatyną z paklitakselem. Po podaniu trzeciego cyklu

chemioterapii u chorej wystąpiły objawy podniedrożności oraz nasilone dolegliwości bólowe okolicy odbytnicy. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego miednicy potwierdzono progresję choroby. Towarzyszył jej wzrost CA-125 z 93 do 180 U/ml. Chorej zaproponowano ratunkowe leczenie operacyjne. W grudniu 2013 roku przeprowadzono suboptymalną cytoredukcję — usunięto macię z przydatkami i zmianami naciekowymi w miednicy. Wielkość zmian resztkowych wynosiła ponad 1 cm. Od stycznia 2014 roku rozpoczęto chemioterapię pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Pomimo profilaktyki (chłodzenie rąk i stóp) obserwowano zespół ręka–stopa 3. stopnia. Z tego powodu zredukowano dawkę leku do 60 mg i podawano kolejne kursy co 4–6 tygodni, w zależności od nasilenia objawów. Od drugiego kursu stosowano pegfilgrastym z powodu neutropenii. Tolerancja tak prowadzonego leczenia była dobra, a pacjentka cały czas pracowała zawodowo. Łącznie od stycznia 2014 do lutego 2016 roku podano 25 kursów. Kumulacyjna dawka wyniosła 1530 mg, co stanowi 1050 mg/m². Leczenie monitorowano na podstawie stężenia CA-125 oraz badania USG jamy brzusznej prowadzonego przez jednego radiologa. W kolejnych powtarzanych badaniach zobrazowano częściową, znaczną regresję zmian. W badaniu USG przeprowadzonym w lutym 2016 roku stwierdzono progresję choroby i zakończono leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną. W czasie całej terapii tym lekiem stężenie CA-125 nie przekraczało granic normy.

Ze względu na długi okres wolny od leczenia solami platyny chorej zaproponowano ponowną próbę chemioterapii karboplatiną. Od marca 2016 roku rozpoczęto leczenie, jednak z powodu progresji choroby zobrazowanej w USG jamy brzusznej zakończono terapię po podaniu czterech kursów. Ponieważ chora nie wyraziła zgody na leczenie paklitakselem, obawiając się alopecji, w kolejnej linii zastosowano gemcytabinę. Po podaniu pierwszego kursu w sierpniu 2016 roku chora zrezygnowała z dalszego leczenia przeciwnowotworowego.

Dyskusja

Leczenie chorych na raka jajnika, u których brak pierwotnej lub wtórnej odpowiedzi na leczenie związ-

kami platyny, pozostaje wielkim wyzwaniem. Nie zdefiniowano optymalnego postępowania w takiej sytuacji. Wybór terapii powinien uwzględniać dotychczasowe powikłania, a także wygodę stosowania. Możliwe, choć nierafundowane w Polsce, jest skojarzenie bewacyzumabu z cytostatykiem, które wydłuża czas wolny od progresji, ale bez wpływu na czas przeżycia ogólnego.

W prezentowanym przypadku wynik badania genetycznego *BRCA* uzyskano późno, ze względu na długi czas oczekiwania na konsultację w poradni genetycznej. W przypadku obecności mutacji *BRCA* zastosowanie olaparibu w grupie odpornej na związki platyny pozwala uzyskać 30-procentową odpowiedź i 6-miesięczny czas wolny od progresji [4]. W tym wskazaniu lek jest jednak niezarejestrowany w Polsce.

Stosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny pozwala zwykle uzyskać jedynie krótkie okresy remisji choroby. Pomimo złego rokowania zastosowane leczenie umożliwiło kontrolę choroby przez 2 lata przy akceptowalnej toksyczności. Zdaniem autorów prezentowana odpowiedź na leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest jedną z dłuższych dostępnych w piśmiennictwie [5, 6]. Brak jest opisów długotrwałych odpowiedzi u pacjentek z rakiem jajnika niewrażliwym na związki platyny.

Piśmiennictwo

1. Friedlander M., Trimble E., Tinker A. i wsp. Gynecologic Cancer InterGroup. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2011; 21: 771–775.
2. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D., Parkin D.E., Gore M.E., Lacave A.J. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3312.
3. Gordon A.N., Tonda M., Sun S., Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Doxil Study 30-49 Investigators Gynecol. Oncol.* 2004; 95: 1.
4. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. i wsp. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline *BRCA1/2* mutation. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 244–250.
5. Collins Y., Lele S. Long-term pegylated liposomal doxorubicin use in recurrent ovarian carcinoma. *J. Natl. Med. Assoc.* 2005; 97: 1414–1416.
6. Andreopoulou E., Gaiotti D., Kim E. i wsp. Pegylated liposomal doxorubicin HCL (PLD; Caelyx/Doxil): Experience with long-term maintenance in responding patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 716–721.