

Marcin Kalus

Oddział Ginekologii Onkologicznej z Odcinkiem Dziennym Opolskiego Centrum Onkologii im. prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

Zastosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny w leczeniu paliatywnym wznowy raka jajnika

Adres do korespondencji:

Lek. Marcin Kalus
 Oddział Ginekologii Onkologicznej
 z Odcinkiem Dziennym Opolskiego
 Centrum Onkologii
 im. prof. Tadeusza Koszarowskiego
 ul. Katowicka 66A, 45-060 Opole
 Tel.: +77 441 60 86
 Faks: +77 441 60 03
 e-mail: markalus@poczta.onet.pl

Copyright © 2016 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój chemioterapii jako elementu leczenia raka jajnika. Siedemdziesiąt procent chorych staje się pacjentkami paliatywnymi, u których najczęściej stosuje się leczenie systemowe. Zaawansowany rak jajnika, po kilku rzutach chemioterapii, jest zazwyczaj dużym problemem terapeutycznym. Dostępność palety leków i umiejętne wykorzystywanie ich w różnych schematach leczenia może znacząco wydłużyć okres wolny od choroby i poprawić przez to jakość życia pacjentek. W opisie przypadku przedstawiono pacjentkę z progresją choroby po nieradykalnej operacji i 4 rzutach chemioterapii. U chorej doszło do zatrzymania moczu spowodowanego uciskiem pęcherza i cewki moczowej. Konieczne było stałe cewnikowanie pęcherza, które pacjentka znosiła bardzo źle. Po rozpoczęciu piątego rzutu chemioterapii opierającej się na pegylowanej liposomalnej doksorubicynie w dawce 50 mg/m² osiągnięto znaczne zmniejszenie się masy guza, z przywróceniem prawidłowych mikcji. Jakość życia chorej w dużym stopniu się poprawiła. Biorąc pod uwagę skuteczność doksorubicyny, stosunkowo niski profil jej toksyczności oraz bardzo wygodny schemat dawkowania, wybór tego leku w terapii progresji raka jajnika wydaje się decyzją uzasadnioną klinicznie.

Słowa kluczowe: rak jajnika, pegylowana liposomalna doksorubicyna, toksyczność chemioterapii, chemioterapia paliatywna

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 2, supl. C: C5-C7

Wstęp

Na przestrzeni ostatnich 20 lat można zaobserwować znaczące zmiany w metodach umożliwiających leczenie raka jajnika. Choroba ta jeszcze 20–30 lat temu dla ogromnej większości pacjentek kończyła się śmiercią w krótkim czasie od jej rozpoznania. Obecnie schorzenie to udaje się wyleczyć maksymalnie u 30% chorych, ale pozostała grupa 70% chorujących kobiet ma szansę żyć z aktywną chorobą nawet przez kilka lat. Leczenie raka jajnika nadal łączy w sobie chirurgię i chemioterapię. W leczeniu operacyjnym na przestrzeni lat zmieniło się niewiele. Pojawiły się nowe, precyzyjne narzędzia chirurgiczne, zmieniają się techniki operacyjne. Jednak obecnie, tak samo jak dawniej, podstawowym celem leczenia operacyjnego jest dążenie do maksymalnie radykalnego wycięcia wszelkich widocznych ognisk nowotworu.

W przeciwieństwie do leczenia chirurgicznego ogromne zmiany dokonują się w chemioterapii jako drugiej z metod leczenia raka jajnika. „Złotym standar-

dem” w pierwszym rzucie leczenia pozostaje obecnie paklitaksel z karboplatiną. W przypadku pozostawienia pooperacyjnych zmian resztkowych większych niż 10 mm do leczenia możliwe jest dodatkowe włączenie bewacyzumabu. Jak więc widać chemioterapia pierwszego rzutu jest leczeniem wystandaryzowanym. Trudności pojawiają się jednak wtedy, kiedy mamy do czynienia z nawrotem choroby. W palecie cytostatyków, które mamy do dyspozycji, pozostają pochodne platyny, tak-sany, antracykliny, topotekan, gemcytabina, etopozyd, cyklofosfamid. Wybór właściwego leku lub kombinacji leków zależy od czasu, który minął od zakończenia poprzedniego rzutu chemioterapii, toksyczności tego leczenia, chorób towarzyszących pacjentki. W kolejnych rzutach chemioterapii decyzje o rodzaju leczenia stają się jeszcze trudniejsze.

Zaawansowany rak jajnika, po kilku rzutach chemioterapii, jest zazwyczaj dużym problemem terapeutycznym. Dostępność wielu leków i umiejętne wykorzystywanie ich w różnych schematach leczenia może

znacząco wydłużyć okres wolny od choroby i poprawić przez to jakość życia pacjentek. W poniższym opisie przedstawiono pacjentkę z pierwotnie zaawansowanym rakiem jajnika. Chora otrzymała 5 linii chemioterapii. Czas przeżycia pacjentki to 32 miesiące. Jednoznacznie korzystną klinicznie odpowiedź uzyskano po pierwszym rzucie standardowego leczenia oraz w czwartym rzucie chemioterapii paliatywnej, kiedy to po zastosowaniu pegylowanej liposomalnej doksorubicyny udało się znacząco zmniejszyć objętość guza miednicy. Umożliwiło to odstąpienie od konieczności utrzymywania na stałe cewnika pęcherzowego i przywróciło chorej prawidłowe mikcje, poprawiając jej znacząco jakość życia.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 57 lat została przyjęta na Oddział Ginekologii Onkologicznej Opolskiego Centrum Onkologii w czerwcu 2015 roku z powodu progresji raka jajnika w miednicy mniejszej. Wyjściowo zaawansowanie choroby wynosiło według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) IIIC — G3. Chora przeszła nieradykalne leczenie operacyjne w listopadzie 2013 roku — wykonano częściową resekcję sieci większej, wycięcie fragmentu zmian guzowatych z okolic przydatków lewych. Następnie pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii (paklitaksel z karboplatiną). W okresie od stycznia do maja 2014 roku otrzymała 6 cykli w pierwszym rzucie leczenia. Po zakończeniu chemioterapii w czerwcu 2014 roku wykonano zabieg wtórnej cytoredukcji — wycięto macicę z przydatkami, sieć większą i wyrostek robaczkowy. Po operacji w kontrolnych badaniach obrazowych oraz markerowych stwierdzono dalszą progresję choroby. Chorą zakwalifikowano do drugiego rzutu chemioterapii z zastosowaniem topotekanu. Od października 2014 do stycznia 2015 roku pacjentka otrzymała 5 cykli leczenia topotekaniem, obserwując przy tym powikłania hematologiczne oraz dalszą progresję markerową i obrazową. Podjęto decyzję o powtórnym włączeniu do leczenia schematu opartego na paklitakselu z karboplatiną z powodu dobrego efektu leczenia w pierwszym rzucie (od marca do kwietnia 2015 podano 3 cykle leczenia). W trzecim cyklu pojawiły się objawy ostrej nietolerancji karboplatyny — zrezygnowano z dalszego jej podawania. Kontynuowano leczenie paklitaksellem w schemacie cotygodniowym. Podano 3 dawki, obserwując dalszą progresję choroby pod postacią guza miednicy mniejszej powodującego ucisk pęcherza i cewki moczowej z zatrzymaniem moczu. Chora wymagała stałego zacewnikowania pęcherza moczowego, które tolerowała bardzo źle. Pojawiły się laboratoryjne wykładniki niewydolności nerek niepoddające się leczeniu i niepozwalające na podjęcie próby leczenia pochodnymi platyny. Podjęto decyzję o rozpoczęciu

czwartego rzutu chemioterapii pegylowaną liposomalną doksorubicyną w dawce 50 mg/m². Po podaniu pierwszej dawki obserwowano znaczne zmniejszenie się masy guza, skutkujące brakiem konieczności cewnikowania chorej i przywróceniem prawidłowych mikcji. Szybko nastąpiła również poprawa parametrów wydzielniczych nerek. Jakość życia chorej w ocenie zarówno subiektywnej, jak i obiektywnej znacząco się poprawiła. Nie zaobserwowano objawów toksyczności leczenia. Pacjentka w okresie od czerwca 2015 do stycznia 2016 roku otrzymała w sumie 9 dawek pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, aż do progresji choroby. Przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia konsultacja kardiologiczna, jak również wykonywane każdorazowo przed podaniem cytostatyku badania EKG, nie wykazały przeciwwskazań do leczenia antracyklinami. Oceny skuteczności leczenia dokonywano co 4 tygodnie w badaniu klinicznym i co 3 cykle w formie badania ultrasonograficznego.

U chorej w piątym rzucie chemioterapii zastosowano gemcytabinę. Nastąpiła dalsza szybka progresja choroby i zgon pacjentki.

Dyskusja

Pegylowana liposomalna doksorubicyna jest wskazana w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia pierwszego rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem [1].

Substancją czynną preparatu (Caelyx) jest doksorubicyna, antybiotyk z grupy antracyklin o działaniu cytotoksycznym (toksycznym dla komórek). Preparat ma postać liposomów, co wydłuża jego czas przebywania w układzie krążenia. Działanie doksorubicyny polega na tworzeniu trwałych kompleksów z cząsteczkami kwasu nukleinowego DNA oraz z enzymami odpowiedzialnymi za prawidłową strukturę DNA, co prowadzi do fragmentacji kwasu nukleinowego, uniemożliwia jego replikację oraz transkrypcję i w konsekwencji doprowadza do śmierci komórki. Działanie dotyczy szczególnie komórek szybko dzielących się, w tym komórek nowotworowych. Doksorubicyna jest lekiem szeroko stosowanym w chemioterapii nowotworów [2].

Planując chemioterapię u pacjentki z progresją platynoopornego raka jajnika bądź u chorej uczulonej na pochodne platyny z chorobą platynowrażliwą, decydujemy się w pierwszej kolejności zazwyczaj na wybór pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, topotekanu lub gemcytabiny w monoterapii. Wszystkie te leki mają udokumentowaną skuteczność w paliatywnym leczeniu tego schorzenia. U chorych platynoopornych po zastosowaniu pegylowanej liposomalnej doksorubicyny czy topotekanu uzyskuje się porównywalny czas przeżycia. Jednak porównując ryzyko zgonu pacjentek wrażliwych na pochodne platyny w leczeniu paliatywnym wznowy

raka jajnika, podanie doksorubicyny redukuje je w stopniu 30% większym niż podanie topotekanu (108 tygodni vs. 70 tygodni) [3, 4]. Na etapie leczenia paliatywnego poprawa parametrów jakości życia staje się podstawowym celem terapii. Wybór pegylowanej liposomalnej doksorubicyny wydaje się korzystniejszy dla chorej również z przyczyn logistycznych i ekonomicznych [5] — wiąże się z rzadszymi hospitalizacjami (cykle co 4 tygodnie [4] vs. cykle co 3 tygodnie w przypadku topotekanu i gemcytabiny) oraz krótszym pobytem w szpitalu (cykl 1-dniowy w przypadku doksorubicyny vs. cykl 5-dniowy w przypadku topotekanu i cotygodniowe 2 lub 3 podania gemcytabiny w każdym 3-tygodniowym cyklu). Toksyczność w przypadku doksorubicyny objawia się zazwyczaj pod postacią zapalenia śluzówek jamy ustnej czy zespołu ręka–stopa. W przypadku topotekanu dominują głównie powikłania hematologiczne. Trzeba jednak zaznaczyć, że odsetek wszelkiego rodzaju powikłań jest wyraźnie większy w przypadku leczenia topotekanem, przez co wydaje się ono gorzej tolerowane przez chore [4].

Podobnie wypada porównanie skuteczności pegylowanej liposomalnej doksorubicyny z gemcytabiną. Wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w grupie pacjentek platynopornych ze wznową choroby jest porównywalny w przypadku obu preparatów. Wyraźne różnice są jednak widoczne w profilu ich toksyczności. Dla doksorubicyny są to wyżej wspomniane: zespół ręka–stopa

i zapalenie śluzówek jamy ustnej; dla gemcytabiny: zaparcia, nudności/wymioty, złe samopoczucie i neutropenia (ale bez gorączki neutropenicznej) [6]. Wybór między tymi dwoma cytostatykami powinien być więc uzależniony od spodziewanych powikłań wynikających z ich toksyczności.

Biorąc pod uwagę skuteczność pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, stosunkowo niski profil jego toksyczności [7] oraz bardzo wygodny schemat dawkowania, jej wybór w leczeniu progresji raka jajnika wydaje się decyzją uzasadnioną klinicznie [5].

Piśmiennictwo

1. Caelyx: Charakterystyka Produktu Leczniczego.
2. Caelyx: Baza Leków Medycyny Praktycznej.
3. Gordon A., Tonda M., Sun S., Rackhoff 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. *Gynecologic Oncology* 2004; 95: 1–8.
4. Rose P. Pegylated Liposomal Doxorubicin: Optimizing the Dosing Schedule in Ovarian Cancer. *The Oncologist* 2005; 10: 205–214.
5. Thigpen J., Aghajanian C., Alberts D. i wsp. Role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2005; 96: 10–18.
6. Mutch D., Orlando M., Goss T. i wsp. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 2811–2818.
7. Wilailak S., Linasmita V. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand. A Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin in Platinum-Refractory Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology* 2004; 67: 183–186.