

Dagmara Klasa-Mazurkiewicz

Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Wyniki leczenia nawrotowego raka jajnika przy zastosowaniu pegylowanej liposomalnej doksorubicyny

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med.
 Dagmara Klasa-Mazurkiewicz
 Katedra i Klinika Ginekologii,
 Ginekologii Onkologicznej
 i Endokrynologii Ginekologicznej
 ul. Kliniczna 1a, 80-402 Gdańsk
 e-mail: dklasa@gumed.edu.pl

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Rak jajnika w większości przypadków to choroba przewlekła, składająca się z następujących po sobie wznów i okresów wolnych od objawów. W przypadku rozpoznania wznowy przed upływem 6 miesięcy od podania ostatniego cyklu pierwszej lub kolejnej linii chemioterapii opartej na platynach rozpoznaje się raka jajnika platynooopornego lub platynoniewrażliwego i stosuje leki o innym mechanizmie działania. W prezentowanym przypadku jako leczenie kolejnej linii w nawrotowym raku jajnika zastosowano pegylowaną liposomalną doksorubicynę. Łącznie podano 12 cykli, nie odroczone w czasie żadnego z wlewów cytostatyku, nie obserwowano żadnych objawów toksyczności o nasileniu powyżej 1. stopnia. Pegylowana liposomalna doksorubicyna okazała się lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym.

Słowa kluczowe: rak jajnika, platynoooporność, pegylowana liposomalna doksorubicyna

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 2, supl. C: C8-C9

Wstęp

W związku z ciągłym rozwojem technik chirurgicznych oraz dzięki wprowadzaniu nowych terapii systemowych rak jajnika stał się obecnie chorobą przewlekłą. Według danych pochodzących z metaanalizy obejmującej 3 badania AGO [1] jedynie około 18% pacjentek przeżywa 10 lat bez wznowy procesu nowotworowego. Dla większości chorych na raka jajnika choroba ta jest cyklem następujących po sobie okresów nawrotów i coraz krótszych okresów wolnych od objawów, aż do etapu braku odpowiedzi na leczenie cytostatykami. W przypadku rozpoznania wznowy przed upływem 6 miesięcy od podania ostatniego cyklu pierwszej lub kolejnej linii chemioterapii opartej na platynach rozpoznaje się raka jajnika platynooopornego lub platynoniewrażliwego i stosuje leki o innym mechanizmie działania [2]. Uważa się, że rokowanie w tej grupie chorych jest złe. Obecnie nie ma standardu postępowania dotyczącego leczenia tych chorych, a wybór rodzaju chemioterapii powinien przede wszystkim zależeć od profilu toksyczności poszczególnych schematów chemioterapii.

Wśród leków, które znalazły zastosowanie w leczeniu nawrotowego platynooopornego/platynoniewrażliwego

raka jajnika, znajduje się pegylowana liposomalna doksorubicyna.

Opis przypadku

Chorą w wieku 53 lat operowano w styczniu 2010 roku z powodu zaawansowanego raka jajnika [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) IIIIC]. Stężenie antygenu CA-125 przed zabiegiem operacyjnym wynosiło 513 u/ml. Po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym włączono chemioterapię według schematu paklitaksel (175 mg/m²) i karboplatyna (AUC 6). Pacjentka otrzymała 6 kursów — leczenie ukończono w czerwcu 2010 roku. Po 16 miesiącach odnotowano wzrost markera do 93 u/ml, wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w którym stwierdzono wznowę w obrębie licznych węzłów chłonnych miednicy mniejszej. Ponownie włączono leczenie według schematu paklitaksel w dawce 175 mg/m² i karboplatyna (AUC 5). Leczenie ukończono w marcu 2012 roku. Przez kolejny rok nie obserwowano nawrotu choroby nowotworowej. Następnie stwierdzono wzrost stężenia CA-125 do 74 u/ml oraz w badaniu

TK rozpoznano ponownie wznowę węzłową w obrębie miednicy mniejszej. Zastosowano leczenie systemowe: paklitaksel i karboplatyna — 6 kursów. Chemioterapię ukończono w sierpniu 2013 roku. W badaniu TK wykonanym w październiku 2013 roku nie stwierdzono zmian podejrzanych o proces nowotworowy. Kolejną wznowę rozpoznano po 7 miesiącach — w marcu 2014 roku. W badaniu TK pojawił się płyn w miednicy mniejszej, stwierdzono powiększone węzły chłonne w miednicy mniejszej do 13 mm. Odnotowano wzrost stężenia CA-125 do 90 u/ml. Ponownie rozpoczęto chemioterapię opartą na platynach. Leczenie zakończono w listopadzie 2014 roku. Po 5 miesiącach odnotowano kolejny nawrót choroby. W badaniu TK stwierdzono dwie zmiany w obrębie jamy brzusznej w sąsiedztwie kątnicy o średnicy 32 mm oraz w okolicy części wstępującej jelita grubego o średnicy 17 mm. Włączono leczenie według schematu dokсорubicyna liposomalna w dawce 50 mg/m² co 4 tygodnie. W badaniu TK wykonanym po 3 miesiącach terapii wykazano częściową regresję opisywanych wcześniej zmian. Uzyskano normalizację markera CA-125. Terapię kontynuowano.

W badaniu TK z dnia 16 listopada 2015 roku wykonanym po 6. kursie wykazano dalszą regresję zmian w obrębie otrzewnej, zdecydowano o kontynuacji chemioterapii. W badaniu TK z dnia 22 lutego 2016 roku stwierdzono dalsze zmniejszenie się dwóch ognisk w obrębie otrzewnej — leczenie kontynuowano.

Po 10. cyklu odnotowano wzrost stężenia CA-125 do 70 u/ml. W badaniu TK z dnia 22 czerwca 2016 roku wykazano płyn w prawej jamie opłucnowej o szerokości warstwy do 13 mm, nieznaczną ilość płynu w łożu po usuniętym narządzie rodym. Pojawiła się dodatkowa zmiana o charakterze wszczepu otrzewnowego o wymiarze 10 × 9 mm; poprzednio opisywane dwa ogniska w obrębie otrzewnej o wymiarach 25 × 32 mm oraz 15 × 16 mm.

Pacjentkę po 12. cyklu pegylovaną liposomalną dokсорubicyną zakwalifikowano do zmiany schematu leczenia.

Dyskusja

U prezentowanej chorej jako leczenie kolejnej linii w nawrotowym raku jajnika zastosowano pegylovaną liposomalną dokсорubicynę. Łącznie podano 12 cykli, nie odroczone w czasie żadnego z wlewów cytostatyku, nie obserwowano żadnych objawów toksyczności o nasileniu powyżej 1. stopnia.

Obecnie w leczeniu nawrotowego platynooopornego raka jajnika stosuje się trzy podstawowe leki, których skuteczność jest porównywalna: pegylovaną liposomal-

ną dokсорubicynę, topotekan lub gemcytabinę [2–5]. Leki te różnią się profilem toksyczności oraz innym schematem podawania. Pegylowana liposomalna dokсорubicyna stała się lekiem powszechnie stosowanym w leczeniu platynooopornego raka jajnika po publikacji Gordona i wsp. w 2001 roku [3]. W badaniu wykazano podobne wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z chorymi stosującymi topotekan. O wyborze pegylowanej dokсорubicyny liposomalnej jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu nawrotowego jajnika w głównej mierze przesądził wygodny schemat stosowania (wlew co 4 tygodnie wobec 5-dniowego leczenia przy zastosowaniu topotekanu) oraz inny profil toksyczności. Kolejnym lekiem, który wprowadzono do leczenia w tej grupie chorych, była gemcytabina [2, 4, 5]. Przy zastosowaniu tego rodzaju chemioterapii w 2 badaniach randomizowanych [4, 5] uzyskano podobne wyniki dotyczące PFS i OS jak w przypadku pegylowanej dokсорubicyny liposomalnej. Oba schematy leczenia różniły się jedynie profilem toksyczności (gemcytabina: zaparcia, wymioty, neutropenia; pegylowana dokсорubicyna liposomalna: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwaowa oraz zapalenie błon śluzowych).

W prezentowanym przypadku chorej na zaawansowanego raka jajnika zastosowano pegylovaną dokсорubicynę liposomalną po 3 kolejnych liniach leczenia opartych na platynach. Tolerancja leczenia była dobra, nie obserwowano nasilonych objawów toksyczności. Terapię stosowano przez 12 miesięcy, uzyskując początkowo częściową remisję, następnie stabilizację choroby. Pegylowana liposomalna dokсорubicyna okazała się lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym.

Piśmiennictwo

1. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115: 1234–1244.
2. Markowska J., Mądry R. i wsp. *Zarys ginekologii onkologicznej*. Poznań 2015: 342–343.
3. 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: 3312–3322.
4. 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.
5. 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.