

Beata Maćkowiak-Matejczyk, Mirosława Demska

Oddział Onkologii Ginekologicznej, Białostockie Centrum Onkologii

Długotrwała odpowiedź na leczenie pegylowaną liposomalną doksorubicyną u pacjentki z platynoniewrażliwym rakiem jajnika

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Beata Maćkowiak-Matejczyk
 Oddział Onkologii Ginekologicznej
 Białostockie Centrum Onkologii
 ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
 Tel.: +48 (85) 664 67 32
 Faks: +48 (85) 743 50 08
 e-mail: bmackowiak@onkologia.bialystok.pl

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono opis przypadku 60-letniej pacjentki leczonej z powodu raka jajnika od 2013 roku, u której rozpoznano platynoniewrażliwą postać choroby. Na tym przykładzie zilustrowano długotrwałe przeżycie będące odpowiedzią na zastosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny. Uzyskano odpowiedź na leczenie liposomalną pegylowaną doksorubicyną trwającą 11 miesięcy, podczas gdy nie odnotowano w ogóle odpowiedzi na leczenie pierwszego ani kolejnych rzutów po doksorubicynie.

Słowa kluczowe: rak jajnika, platynoniewrażliwy, pegylowana liposomalna doksorubicyna

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 2, supl. C: C10-C12

Wstęp

W Polsce w 2011 roku nowotwory złośliwe u kobiet były drugą przyczyną zgonów. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika wzrasta od połowy lat 90. XX wieku. W Polsce w 2011 roku znajdowały się one na 5. miejscu wśród zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet, natomiast pod względem częstości zgonów na miejscu 4. [1]. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku odnotowano w Polsce 3544 nowe zachorowania i 2432 zgony z powodu raka jajnika. Nowotwory złośliwe jajnika rozpoznawane są w około 75% przypadków w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania [2]; 80% zachorowań wykrywa się u kobiet po 50. roku życia [1]. Leczenie raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej opiera się na leczeniu skojarzonym: chirurgicznym, chemioterapii oraz — w określonych przypadkach — radioterapii [3].

Celem leczenia operacyjnego raka jajnika jest dążenie do uzyskania całkowitej (brak makroskopowych resztek w jamie brzusznej) cytoredukcji choroby nowotworowej [3, 4] lub usunięcie jak największej masy nowotworu po rozpoznaniu zaawansowanej choroby nowotworowej [5]. Czas do wznowy choroby nowotworowej oraz całkowitego przeżycia zależy od masy nowotworu,

która pozostała po zabiegu operacyjnym [6–10], a całkowita cytoredukcja powoduje wydłużenie średniego przeżycia [8, 10] oraz poprzez zmniejszenie masy guza wzrost odpowiedzi na chemioterapię [7, 8, 10, 11].

Rak jajnika jest nowotworem uznanym za chemio-wrażliwy. Połączenie leczenia operacyjnego z leczeniem systemowym pozwala na uzyskanie odpowiedzi u ponad 75% chorych.

Większość chorych z rozpoznaniem raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej wymaga pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej. Podstawą leczenia pierwszego rzutu jest połączenie platyny (karboplatyna lub cisplatyna) i taksoidu. Obie platyny w skojarzeniu z taksoidem mają podobną skuteczność, za stosowaniem karboplatyny przemawia lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Ponadto w pierwszym rzucie leczenia można wykorzystywać schematy z podaniem dootrzewnowym chemioterapeutyku [12]. Zastosowanie ma również schemat charakteryzujący się dużą gęstością dawki (*dose-dense*) paklitakselu, zwłaszcza u osób w gorszym stanie ogólnym lub starszych [13]. Zgodnie z wynikami badań ICON-7 i GOG-218 dołączenie bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny istotnie wydłuża czas przeżycia w grupie chorych z zaawansowanym rakiem jajnika i pozostawionymi resztkami nowotworu [14, 15].

Nawrót choroby nowotworowej dotyczy większości pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, zwłaszcza w wyższych stopniach zaawansowania. Wybór leczenia systemowego zależy od czasu, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii pierwszego lub kolejnego rzutu do rozpoznania wznowy, wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny, stanu ogólnego pacjentki, toksyczności, jaką obserwowano podczas leczenia poprzednich rzutów.

Progresja choroby nowotworowej w czasie leczenia pierwszego rzutu (pacjentki platynoniewrażliwe — *platinum refractory*) lub w ciągu do 6 miesięcy od zakończenia tego leczenia (pacjentki platynooporne — *platinum resistance*) świadczy o niewrażliwości na chemioterapię [16]. Rokowanie u tych chorych jest złe. W tej grupie stosuje się leki w monoterapii (liposomalna doksorubicyna, topotekan, gemcytabina, paklitaksel, etopozyd) lub kwalifikuje się do terapii w ramach badań klinicznych. Kojarzenie chemioterapii z bewacyzumabem wydłuża czas do progresji choroby.

W przypadku pacjentek częściowo platynowrażliwych (nawrót w czasie 6–12 miesięcy od zakończenia terapii paklitaksem i platyną — *partly platinum sensitive*) i platynowrażliwych (nawrót po 12 miesiącach od zakończenia chemioterapii — *platinum sensitive*) powraca się do schematów wielolekowych z pochodną platyny, jeżeli stan ogólny chorej na to pozwala. O wyborze leku dołączonego do pochodnej platyny decyduje czas, jaki upłynął od zakończenia terapii poprzedniej linii, stan ogólny pacjentki, obecność przetrwałych działań niepożądanych poprzedniej terapii. Dołączenie leków antyangiogennych (bewacyzumab) wydłuża czas wolny od progresji. Pacjentki z zaawansowaną chorobą i mutacją BRCA, po kilku liniach chemioterapii mogą odnieść korzyść ze stosowania inhibitora PARP (*poly-(ADP-ribose) polymerase*) — olaparibu. Zachęcające wyniki otrzymano również po skojarzeniu trabektedyny z pegylowaną liposomalną doksorubicyną [17].

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 60 lat zgłosiła się w sierpniu 2013 roku na oddział gastroenterologii ze skargami na powiększenie obwodu brzucha. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy obecności płynu w jamie brzusznej. W badaniach laboratoryjnych obserwowano wzrost markerów Ca-125 — 164,8 IU/ml. W badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej i miednicy małej uwidocznił się niejednorodny prawy jajnik wielkości około 30 × 20 mm, rozsiane zmiany przerzutowe w otrzewnej, płyn w jamie otrzewnowej oraz płyn w prawej jamie opłucnowej. W badaniach endoskopowych przewodu pokarmowego nie stwierdzono zmian nowotworowych.

Chorą operowano w sierpniu 2013 roku na oddziale ginekologiczno-położniczym. Wykonano całkowite wycięcie macicy, sieci i wyrostka robaczkowego, pobrano wycinki z otrzewnej i przyczepków sieciowych. Rozpoznano raka jajników według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) IIC; w badaniu histopatologicznym: *adenocarcinoma papillare serosum* G2. Po zabiegu operacyjnym pozostała masa resztkowa nowotworu w jamie brzusznej i miednicy małej: na surowicowce jelit, otrzewnej ściennej, w zatoce Douglasa, na kopule prawego płata wątroby. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii uzupełniającej według schematu paklitaksel, karboplatyna i bewacyzumab. W badaniu TK obejmującym 3 lokalizacje wykonanym 4 tygodnie po zabiegu operacyjnym stwierdzono: wolny płyn w prawej jamie opłucnowej, wszczepy nowotworowe do otrzewnej, znaczną ilość płynu w jamie otrzewnowej. W październiku 2013 roku rozpoczęto leczenie systemowe. W badaniu TK wykonanym po 3 kursach chemioterapii stwierdzono progresję procesu nowotworowego, przy jednoczesnym wzroście markera Ca-125. Rozpoznano platynoniewrażliwą postać choroby. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii drugiego rzutu. Przed rozpoczęciem leczenia odbarczono jamę brzuszną, upuszczając około 5600 ml płynu. Chora otrzymała pegylowaną liposomalną doksorubicynę w monoterapii w dawce 50 mg/m². Po 6 kursach wykonano kontrolne badanie TK, w którym stwierdzono częściową remisję choroby. Leczenie kontynuowano. Po 10 kursach w badaniu TK stwierdzono stabilizację procesu nowotworowego. Stężenie markera Ca-125 wynosiło 674,7 IU/ml. Pacjentka bardzo dobrze tolerowała terapię. Przez cały okres leczenia nie wymagała punkcji odbarczających. Nie obserwowano powikłań hematologicznych ani objawów niepożądanych ze strony skóry, śluzówek. Nie było odroczeń terapii ani redukcji dawki leku. Terapię pegylowaną liposomalną doksorubicyną zakończono na 10 kursach na życzenie pacjentki (obawa przed wystąpieniem kardiologicznych działań niepożądanych). Od zakończenia leczenia (sierpień 2014 r.) pacjentka pozostała w obserwacji. W listopadzie 2014 roku stwierdzono progresję choroby nowotworowej, co potwierdzono w badaniach obrazowych i na podstawie wzrostu stężenia markera Ca-125. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii trzeciego rzutu (topotekan). Po 2 podaniach stwierdzono cechy progresji choroby. Rozpoczęto chemioterapię czwartego rzutu w schemacie gemcytabina z cisplatyną. Z powodu obniżenia klirensu kreatyniny od czwartego kursu dawkę cisplatyny zredukowano o 50%. Leczenie systemowe zakończono w maju 2015 roku. Od maja do listopada 2015 roku pacjentka była pod opieką Poradni i oddziału onkologii ginekologicznej, a następnie hospicjum domowego, leczona głównie objawowo. Podjęto nieskuteczną próbę leczenia hormonalnego. Zmarła w domu w styczniu 2016 roku.

Dyskusja

Zasadniczą metodą leczenia progresji raka jajnika jest paliatywna chemioterapia. Podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiego rzutu jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, co determinuje rokowanie. U chorych z pierwotną platynoniewrażliwością nie wykazano większej skuteczności chemioterapii wielolekowej wobec monoterapii. Zaleca się udział tej grupy pacjentek w badaniach klinicznych lub jednolekowej chemioterapii.

Pegylowana liposomalna doksorubicyna stała się lekiem powszechnie stosowanym w grupie pacjentek platynoopornych po badaniu Gordona i wsp. [18]. W badaniu tym chore z nawrotowym lub pierwotnie opornym rakiem jajnika leczono za pomocą liposomalnej doksorubicyny lub topotekanu. Wyniki leczenia były podobne dla obu preparatów.

Stosowanie pegylowanej liposomalnej doksorubicyny jest wygodniejsze dla pacjentki i personelu (jednodniowy schemat podania oraz mniejsza toksyczność).

Rokowanie u osób z platynoniewrażliwą postacią choroby jest złe. Częstość odpowiedzi na chemioterapię drugiego rzutu zwykle nie przekracza 20%, a średni czas przeżycia do progresji wynosi około 3 miesiące.

W opisanym przypadku uzyskano odpowiedź na leczenie liposomalną pegylowaną doksorubicyną trwającą 11 miesięcy, podczas gdy nie odnotowano w ogóle odpowiedzi na leczenie pierwszego ani kolejnych rzutów po doksorubicynie. Zastosowanie u tej chorej liposomalnej pegylowanej doksorubicyny okazało się dobrą opcją leczenia ze względu na osiągnięcie pozytywnego efektu terapii przy braku objawów toksyczności. Przeżycie 17-miesięczne chorej od momentu rozpoznania było możliwe dzięki dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. Centrum Onkologii Instytut M. Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2013: 1–110.

2. Kornafel J., Mądry R., Bidziński M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia w praktyce klinicznej (t. 1). Via Medica, Gdańsk 2011: 276–284.
3. Markowska J., Kornafel J., Karolewski K. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2013; 11: 9–23.
4. Markowska J., Mądry R., Śmierka W. Leczenie operacyjne raka jajnika. W: Markowska J., Mądry R. (red.). Zarys Ginekologii Onkologicznej. Termedia, Poznań 2012: 291–301.
5. Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. *Onkol. Prakt. Klin.* 2013; 9 (supl. B): 299–308.
6. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1248–1259.
7. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J., Huh J. i wsp. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 559–564.
8. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. i wsp. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2008; 108: 276–281.
9. Winter W.E., Maxwell G.L., Tian C. i wsp. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3621–3627.
10. Zalewski K., Rzepka J., Bidziński M. Leczenie chirurgiczne raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej. W: Wcisło G., Szczylik C., Rak jajnika. Patobiologia, diagnostyka i przegląd współczesnych metod leczenia. Termedia, Poznań 2011: 181–203.
11. Winter W.E., Maxwell G.L., Tian C. i wsp. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 83–89.
12. Armstrong D.K., Lin P.Y., Hannigan E.V. i wsp. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 34–43.
13. The National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015 NCCN, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, version 2.2015.
14. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. i wsp. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 18s (supl.) (abstr. LBA1).
15. Perren T., Swart A.C., Pfisterer J. i wsp. A phase III randomized Gynaecologic Cancer Intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC). *ESMO* 2010.
16. Wcisło C., Szczylik C. Rak jajnika. Termedia Wydawnictwa Medyczne 2011.
17. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B. i wsp. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3107–3114.
18. 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.