

P R A C E P O G L Ą D O W E  
*ginekologia*

## Rola pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w leczeniu raka jajnika

## Pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer treatment

Nowak-Markwitz Ewa

Klinika Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**Streszczenie**

Leczenie raka jajnika po przeprowadzeniu operacji cytoredukcyjnej oparte jest na stosowaniu chemioterapii. Pegylowana liposomalna doksorubicyna jest chemioterapeutykami o udowodnionej skuteczności w leczeniu tego nowotworu. Znalazła zastosowanie w terapii pierwszorzutowej oraz drugo- i kolejnorzutowych.

W terapii pierwszorzutowej w kombinacji z karboplatiną wykazuje dłuższy czas trwania remisji i mniej działań toksycznych w porównaniu do kombinacji karboplatyna + paklitaksel. PLD wykazuje skuteczność przeciwnowotworową porównywalną z innymi dostępnymi lekami, natomiast posiada unikalny profil toksyczności. Nie powoduje ciężkiego stopnia powikłań hematologicznych, neuropatii i łysienia, które są charakterystyczne dla pozostałych chemioterapeutyków stosowanych w raku jajnika. Charakterystyczne dla PLD powikłanie, jakim jest zespół 'ręka-stopa' jest obserwowane rzadko przy podawaniu leku w dawce 40mg/m<sup>2</sup> iv.

Wyniki ostatnio pokazanych badań jednoznacznie wskazują, że w leczeniu nawrotowego raka jajnika wrażliwego na platynę podawanie PLD z karboplatiną wykazuje wyższą skuteczność i jest mniej toksyczne od kombinacji karboplatyny + paklitaksel. Okres do wystąpienia progresji wynosił dla grupy PLD 11,3 miesięcy w porównaniu do 9,4 miesiąca w grupie chorych otrzymujących paklitaksel. Tylko u 4% chorych leczonych PLD wystąpiły objawy obwodowej neuropatii a po zastosowaniu paklitakselu – u 84% kobiet (badanie CALYPSO).

PLD z karboplatiną powinien być schematem z wyboru w leczeniu platyno wrażliwego nawrotowego raka jajnika. W raku niewrażliwym i częściowo wrażliwym na platynę PLD posiada udowodnioną skuteczność.

W monoterapii w raku częściowo wrażliwym na platynę PLD posiada udowodnioną skuteczność, co pozwala na ponowne leczenie platyną i uzyskanie dłuższego okresu do kolejnej progresji guza i dłuższego całkowitego przeżycia chorych.

Słowa kluczowe: **pegylowana liposomalna doksorubicyna / chemioterapia / rak jajnika / nawrót nowotworu /**

**Summary**

Ovarian cancer treatment after cytoreductive surgery is based solely on chemotherapy. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is a cytotoxic agent of verified efficacy in the treatment of ovarian cancer and is may be used in the first and the following lines of chemotherapy.

In the first-line ovarian cancer treatment the combination of PLD with carboplatin assures a prolonged interval to progression and produces less toxicity when compared to carboplatin with paclitaxel schedule. Calypso trial has also revealed that in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer PLD with carboplatin shows better anticancer efficiency in comparison to combination carboplatin with paclitaxel and its toxicity profile is quite unique. Namely, PLD does not cause hematological complications, neuropathy, balding and hair loss that are characteristic of other chemotherapeutics applied in ovarian cancer treatment.

**Adres do korespondencji:**

Ewa Nowak-Markwitz  
Klinika Onkologii Ginekologicznej  
60-535 Poznań, ul. Polna 33  
tel. 061 841 93 73, fax: 061 841 94 65  
e-mail: onko@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 15.05.2009  
Zaakceptowano do druku: 30.07.2009

*Palmar-plantar erythrodysesthesia, a typical and commonly noted adverse event, rarely occurs when the dosage is 40mg/m<sup>2</sup> iv. Thus, PLD ought to be the drug of choice in recurrent ovarian cancer treatment, both platinum-sensitive and platinum-insensitive one. In case of partially platinum-sensitive ovarian cancer PLD allows for a longer without-platinum period what in turn allows for yet another treatment with platinum, and helps achieve a prolonged interval to progression and progression-free survival time.*

Key words: **pegylated liposomal doxorubicin / chemotherapy / ovarian cancer / neoplasm recurrence /**

Corocznie na raka jajnika notuje się na świecie ponad 200.000 nowych zachorowań [1]. Sto pięćdziesiąt tysięcy kobiet ma rozpoznaną chorobę w stopniu FIGO III lub IV klinicznego zaawansowania. Leczenie każdego pierwotnego raka jajnika według obowiązujących standardów jest takie samo i polega na przeprowadzeniu optymalnej operacji cytoredukcyjnej i następnie podawaniu pięciu lub sześciu cykli chemioterapii opartej o platynę i paklitaksel [2].

U większości chorych leczonych w ten sposób, niezależnie od zaawansowania choroby, uzyskuje się remisję. W stopniu FIGO I nawroty obserwuje się rzadko (10%), częściej w FIGO II (30%) i bardzo często w stopniu III i IV (85%) [3]. Biorąc pod uwagę wszystkie chore, niezależnie od stopnia zaawansowania, 62% kobiet po pierwotnej terapii manifestuje nawrót choroby (w Polsce jest to około 1800 kobiet rocznie) [4].

Czas od zakończenia leczenia pierwotnego do pojawienia się objawów nawrotu, zarówno definiowanego jako wzrost stężenia markera i/lub pojawienie się objawów klinicznych, może być różnie długi i wynosi od kilku tygodni do kilku lat. Nawrotowy rak jajnika jest procesem nowotworowym, który prowadzi do śmierci chorej po różnie długim czasie. Nie opisano dotychczas sukcesu w leczeniu takiego przypadku.

## Czynniki prognostyczne leczenia raka jajnika

Ostateczny wynik leczenia raka jajnika w odniesieniu do konkretnej chorej stanowi prawie zawsze niewiadomą. Tylko w stopniu FIGO IA można w zasadzie stwierdzić, że rokowanie jest dobre, ponieważ ponad 95% chorych przeżywa 5 lat i nie obserwuje się u nich nawrotu choroby. Na podstawie znanych faktów klinicznych, epidemiologicznych i molekularnych związanych z przebiegiem raka jajnika wyodrębniono pewne jego cechy, które mają znaczenie w prognozowaniu wyleczenia i 5-letniego przeżycia lub pojawienia się nawrotu. Lepsze rokowanie mają chore, u których:

- wykonano optymalną operację cytoredukcyjną [5],
- obserwuje się gwałtowny spadek stężenia CA 125 po operacji i pierwszych kursach chemioterapii [5],
- nowotwór rozpoznano u kobiety w wieku poniżej 65 lat [5],
- rozpoznany rak nie jest nowotworem jasnokomórkowym [6],
- występuje mutacja w genie BRCA1 lub BRCA2 [6, 7],
- tkanka guza wykazuje nadekspresję genów proapoptycznych [8].

Wymienione czynniki mają znaczenie prognostyczne, jednak na ich podstawie finalna ocena przebiegu choroby u poszczególnych chorych jest niemożliwa.

Nie można wskazać, który czynnik lub czynniki mogą być odpowiedzialne za wrażliwość lub niewrażliwość na chemioterapię a w konsekwencji za nawrót nowotworu lub za wyleczenie. Wynika to z faktu, że większość wymienionych cech nie ma związku z biologią samego guza.

## Nawroty raka jajnika

Nawrotowy rak jajnika jest chorobą przewlekłą i niewyleczalną. Okresy progresji choroby są przedzielone okresami remisji. Każdy kolejny nawrót wymaga stosowania leczenia. U większości chorych stosuje się chemioterapię drugo- i kolejnorzutową. Leczenie ma na celu:

- łagodzenie objawów choroby,
- utrzymanie jak najwyższej, zadowalającej jakości życia chorych,
- uzyskanie jak najdłuższych okresów remisji pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia (*progression-free interval* – PFI),
- całkowite przedłużenie życia (*overall survival* – OS).

Na odpowiedź na chemioterapię drugo- i dalszorzutową ma wpływ wiele różnych czynników. Należą do nich typ histologiczny guza, *grading*, stopień zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania, czas, jaki upłynął od zakończenia ostatniego leczenia platyną do pojawienia się nawrotu (*platinum free interval* – PFI) i czas, jaki upłynął od ostatniego cyklu leczenia, (*treatment free interval* – TFI), [9, 10, 11]. PFI jest czynnikiem, który ma największy wpływ na wybór terapii drugorzutowej.

W zależności od czasu, jaki upłynął od zakończenia chemioterapii platyną podzielono raki jajnika na:

- odporne na działanie platyny (*platinum refractory ovarian cancer*); należą tutaj przypadki choroby, kiedy nie uzyskano remisji lub obserwowano progresję guza podczas pierwszorzutowej chemioterapii,
- niewrażliwe na działanie platyny (*platinum resistant ovarian cancer*) – nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia platyną,
- częściowo wrażliwe na działanie platyny (*partial platinum-sensitive ovarian cancer*) – nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia platyną,
- wrażliwe na działanie platyny (*platinum-sensitive ovarian cancer*) – nawrót wystąpił po 12 miesiącach od zakończenia leczenia platyną.

Celem terapii pierwotnej raka jajnika jest wyleczenie chorej. Zarówno lekarz jak i chora akceptują wtedy wysoką toksyczność stosowanych cytostatyków oraz związane z tym znaczne obniżenie jakości życia. Postępowanie w nawrotowym raku jajnika jest z założenia działaniem raczej paliatywnym, szczególnie w raku platynoopornym.

Rola pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w leczeniu raka jajnika.

W guzach częściowo wrażliwych i wrażliwych na działanie platyny celem naszego postępowania jest także poprawa OS i wydłużenie PFI [12]. Wybór terapii drugorzutowej raka jajnika jest więc niezmiernie istotną sprawą z punktu widzenia klinicysty i chorej. Mając w perspektywie zwykle długotrwałe leczenie należy wziąć pod uwagę zarówno spodziewaną odpowiedź na zastosowane leki i uzyskanie dzięki temu jak najdłuższego PFI, czyli remisji, z drugiej strony aplikowane chemioterapeutyki nie powinny wykazywać toksycznej kumulacji, być w miarę tanie, komfortowe w podawaniu i akceptowane przez chore. Niestety, ścisłe kryteria optymalnego doboru chemioterapeutyków do leczenia II-rzutowego nie zostały dotychczas jasno sprecyzowane [13].

Najlepszą odpowiedź w terapii drugorzutowej uzyskuje się u chorych wrażliwych na działanie platyny (52%-84%), następnie w guzach częściowo wrażliwych (24%-35%) a najgorsze rokowanie obserwuje się u chorych niewrażliwych lub opornych na działanie leku (10% odpowiedzi) [14, 15].

Leczenie pierwszego nawrotu u chorych wrażliwych i częściowo wrażliwych na działanie platyny polega na stosowaniu kolejnych kursów tego leku najlepiej w skojarzeniu z paklitaksellem. Wyniki uzyskane w badaniu ICON4 (*International Collaborative Ovarian Neoplasm 4*) jednoznacznie wykazały, że taka kombinacja skutecznie wydłuża czas do kolejnej progresji (9 miesięcy dla samej karboplatyny vs 12 miesięcy dla kombinacji) oraz całkowite przeżycie chorych (24 vs 29 miesięcy, odpowiednio), mimo że odsetek odpowiedzi na leczenie był podobny [16].

Wybór leku po kolejnym nawrocie choroby po terapii drugorzutowej jest kwestią mniej jasną, ale należy ponownie wziąć pod uwagę długość okresu 'bezpłatynowego' oraz zwrócić szczególną uwagę na możliwość skumulowania toksycznych objawów po wcześniejszej terapii. W badaniach klinicznych stosowano w tym celu między innymi paklitaksel, gemcytabinę, etopozyd, topotekan, docetaksel, epirubicynę, oksaliplatynę, altretaminę, winorelbinę i pegylowaną liposomalną doksorubicynę. Praktycznie w leczeniu chorych wykorzystuje się paklitaksel (7%-20%), gemcytabinę (13%-22%), etopozyd (11%-24%), topotekan (13%-33%) i pegylowaną lizosomalną doksorubicynę (17%-26%). W nawiasach podano odsetek odpowiedzi na monoterapię tymi lekami w leczeniu nawrotowego raka jajnika.

### Pegyłowana lizosomalna doksorubicyna (PLD)

Pegyłowana lizosomalna doksorubicyna zawiera w swym składzie cytostatyk – hydrochlorek doksorubicyny. Należy on do grupy antracyklin, które wiążą się z topoizomerazą II i DNA oraz indukują powstawanie wolnych rodników w komórce. Utworzone kompleksy powodują przerwanie podwójnej spirali DNA i śmierć komórki [17].

Zastosowanie techniki zamknięcia związku chemicznego w strukturze liposomu pozbawiło doksorubicynę znacznej kardiotosyczości charakterystycznej dla pozostałych antracyklin [18]. Liposom został dodatkowo pokryty glikolem polietylenowym (PEG), który chroni go przed wykryciem i lizą w systemie retikulum endoplazmatycznego fagocytów. Pegyłowana liposomalna doksorubicyna posiada w ten sposób większą stabilność i jej okres biologicznego półtrwania jest znacznie dłuższy (około 55h) w porównaniu do klasycznej adriblastyny i lizosomalnej doksorubicyny. Dłuższy okres półtrwania oraz możliwość wielokrotnego

pasażu przez mikrokrążenie guza oraz fakt, że guz nowotworowy jest słabo drenowany przez układ limfatyczny sprawia, że stężenie leku w guzie jest znacznie wyższe niż w przypadku użycia innych antracyklin [19]. W mięśniu sercowym drobne naczynia krwionośne posiadają wiele anastomoz, co z kolei, mimo licznych pasażu leku sprzyja jego szybkiemu usuwaniu z tego narządu [18].

### Dawkowanie PLD

Zgodnie z zaleceniem producenta oraz dokumentami rejestracji leku PEG powinna być podawana dożylnie w dawce 50mg/m<sup>2</sup>, jednokrotnie, co 4 tygodnie, zwykle przez 6 cykli lub do wystąpienia objawów progresji. W opinii wielu onkologów oraz na podstawie wyników dwóch retrospektywnych badań można zalecać stosowanie cytostatyku w dawce 40mg/m<sup>2</sup>, co 4 tygodnie. Obniżona dawka ma porównywalną efektywność terapeutyczną, natomiast nasilenie objawów toksycznych (zespół 'ręka-stop'a) jest znacząco mniejsze [20, 21, 22]. Stosowanie dawek wyższych niż 50mg/m<sup>2</sup> wykazuje zwiększoną toksyczność niekorespondującą z lepszymi efektami leczenia.

### Toksyczność PLD

Profil toksyczności PLD jest odmienny i niezwykle korzystny dla chorej w porównaniu do innych cytostatyków stosowanych w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Najczęściej spotyka się objawy toksyczności w postaci zespołu ręka-stop'a (*palmar-plantar erythrodysesthesia*, PPE). Obserwuje się bolesny rumień oraz oddzielenie się naskórka na wewnętrznej powierzchni dłoni i podszwach stóp oraz, rzadziej zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, pochwy i jeszcze rzadziej rumień jest obecny na skórze całego ciała. Może wystąpić także niedokrwistość oraz rzadko objawy kardiotosyczości. W opublikowanych badaniach nie obserwowano zmian objętości frakcji wyrzutowej lewej komory u pacjentów, którzy otrzymali dawkę całkowitą leku >550mg/m<sup>2</sup> [23, 24]. Nie została dotychczas ustalona górna bezpieczna granica dawki skumulowanej dla PLD. Dla pozostałych antracyklin wynosi ona 500mg/m<sup>2</sup> [13]. Nie obserwowano większej toksyczności u osób starszych po 75 roku życia [25]. Korzystny profil toksyczności leku sprawia, że PLD może być bezpiecznie stosowana w systemie leczenia ambulatoryjnego [26].

### Pegyłowana lizosomalna doksorubicyna w leczeniu raka jajnika

Główne kierunki badań z użyciem PLD u chorych na raka jajnika dotyczą jej zastosowania w terapii pierwszorazowej w kombinacji z karboplatiną, w terapii drugorzutowej w monoterapii lub w połączeniu z karboplatiną, w terapii kolejnorzutowej, w monoterapii oraz jako leczenia konsolidacyjnego. W terapii drugo- i kolejnorzutowej skuteczność leku jest oceniana u chorych z rakiem częściowo wrażliwym, wrażliwym na działanie platyny oraz w raku platynoopornym.

### Pegyłowana lizosomalna doksorubicyna w terapii I-rzutowej raka jajnika

Zastosowanie PLD w I-rzutowej chemioterapii raka jajnika nie zostało dotychczas w pełni zdefiniowane. W opublikowanych w tym roku wynikach badania GOG-182 wykazano, że stosowanie polichemioterapii składającej się ze standardowego schematu karboplatyna+paklitaksel z dodatkiem PLD nie

wydłużyło PFI oraz OS u leczonych chorych. Badanie GOG-182 było prowadzone w pięciu ramionach, a PFI i OS stanowiły jego punkty końcowe. Chorem w stopniu FIGO III i IV podawano w grupie kontrolnej osiem cykli paklitakselu z karboplatiną a w grupie badanej paklitaksel+karboplatinę w połączeniu z innymi cytostatykami, które stosowano jednocześnie lub sekwencyjnie. PLD podawano w dawce 30mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu ze schematem paklitaksel/karboplatyna co drugi cykl [27].

W badaniu MITO-2 (*Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer*), III fazy randomizowanym, porównano skuteczność standardowego schematu (paklitaksel+karboplatyna – PK) z PLD z karboplatiną – KPLD (30mg/m<sup>2</sup> i AUC5, co 3 tygodnie) w I-rzutowej terapii raka jajnika. Punktami końcowymi badania były OS, PFI, obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR), toksyczność i jakość życia chorych. Opublikowane dotychczas częściowe wyniki z tego badania wskazują, że połączenie karboplatyny z PLD wykazuje podobny odsetek remisji w leczeniu raka jajnika jak PK (57% i 59%, odpowiednio, p=0,70). Odmienne jest profil toksyczności przy stosowaniu tych schematów. Schemat KPLD wykazuje więcej hematologicznych działań niepożądanych w porównaniu do PK (anemia 68% vs 59%; trombocytopenia 48% vs 19%) i znacznie niższy odsetek łysienia (14% vs 63%) i neurotoksyczności (15% vs 47%) [28].

### **Pegylowana lizosomalna doksorubicyna w terapii nawrotowego raka jajnika**

Dotychczas przeprowadzono kilka badań randomizowanych oraz obserwacyjnych, w których oceniano efektywność PLD w leczeniu nawrotowego raka jajnika. Kryteria włączenia chorych do tych badań nie zawsze były jasno zdefiniowane (szczególnie dotyczy to badań obserwacyjnych) i dlatego nie łatwo jest usystematyzować uzyskane wyniki w zależności od wrażliwości guza na platynę a tym bardziej w sposób jednoznaczny określić skuteczność PLD w terapii ponaddrugorzutowej. Dotychczas zwykle rozważano stosowanie PLD w raku jajnika niewrażliwym i opornym na działanie platyny. Dopiero wyniki ostatnio pokazanych badań jednoznacznie wskazują, że podawanie PLD w raku platynowrażliwym wykazuje większą skuteczność i jest mniej toksyczne od dotychczas używanych schematów.

### **PLD w II-rzutowej terapii skojarzonej z karboplatiną w raku częściowo- i platynowrażliwym**

W opublikowanym w 2009 roku pierwszym, randomizowanym badaniu III fazy – CALYPSO – stosowano u pacjentek z rakiem platynowrażliwym karboplatinę z PLD oraz w drugim ramieniu – karboplatinę z paklitaksem. Wykazano wysoką skuteczność schematu karboplatyna+PLD (AUC 5 i 30mg/m<sup>2</sup>, odpowiednio) w porównaniu do karboplatyny+paklitaksel (AUC 5 i 175mg/m<sup>2</sup>, odpowiednio). Okres do wystąpienia progresji wynosił dla grupy leczonej PLD 11,3 miesiący w porównaniu do 9,4 miesiąca w grupie chorych otrzymujących paklitaksel. Tylko u 4% chorych leczonych PLD wystąpiły objawy obwodowej neuropatii a po zastosowaniu paklitakselu – u 84% kobiet. Średni czas obserwacji chorych wynosił w momencie publikowania danych 21 miesiący [29].

W nierandomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym w Kanadzie oceniono skuteczność PLD (30mg/m<sup>2</sup>) podawanej, co 4 tygodnie razem z karboplatiną (AUC 5) w nawrotowym

raku jajnika częściowo wrażliwym na działanie platyny (nawrót 6-12 miesięcy). Uzyskano 46% remisji (4% całkowitych i 46% częściowych). U 33% chorych obserwowano trwającą ponad 6 miesięcy stabilizację choroby. Średni czas do progresji wynosił 10 miesięcy a średnie przeżycia – 19,1 miesiący [30].

Podobne badanie nierandomizowane (karboplatyna+PLD), u chorych z częściowo wrażliwym i wrażliwym na platynę raku jajnika (nawrót >6 miesięcy) przeprowadzone przez Tas i współpracowników wykazało 62% odpowiedzi na terapię (19% całkowitych i 43% częściowych) [31].

### **PLD w monoterapii w raku jajnika częściowo wrażliwym i wrażliwym na platynę**

W randomizowanym badaniu oceniono skuteczność i toksyczność monoterapii PLD w porównaniu do topotekanu u chorych z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym i niewrażliwym na działanie platyny [32, 33].

PLD podawano w dawce 50mg/m<sup>2</sup> co 4 tygodnie a topotekan w dawce 1,5 mg/dobę/5 kolejnych dni powtarzany co 3 tygodnie. Analizowane punkty końcowe badania obejmowały odpowiedź na leczenie RR (*responding rate*), PFI oraz OS. Nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych w obu grupach w zakresie odsetka odpowiedzi na leczenie. Jednakże wykazano, że w grupie chorych wrażliwych na platynę otrzymujących pegylowaną lizosomalną doksorubicynę, PFI i OS były statystycznie istotnie dłuższe niż w grupie leczonej topotekaniem [33]. Dalsza analiza (badanie ECCO; randomizowane, III fazy) dokonana po dłuższej obserwacji chorych z poprzedniej grupy wykazała jeszcze korzystniejsze działanie PLD w porównaniu do topotekanu [34]. PFI dla PLD i topotekanu wynosiły odpowiednio 112 i 77 miesięcy, choć OS w obu grupach nie wykazywał różnic istotnych statystycznie.

W obu badaniach potwierdzono całkowicie odmienne profile toksyczności obu leków. Po stosowaniu topotekanu obserwowano często ciężkie zdarzenia niepożądane w zakresie układu krwiotwórczego (71% chorych) wymagające zmniejszenia dawki leku w kolejnych podaniach i ratunkowej terapii przy pomocy czynników wzrostu granulocytów. Objawy toksyczne związane z podawaniem PLD (u 17% chorych) były znacznie mniej nasilone i obserwowano głównie zespół ręka-stopa oraz zapalenie śluzówki jamy ustnej.

### **PLD w raku jajnika platynooopornym**

Skuteczność PLD w leczeniu raka jajnika niewrażliwego i opornego na pochodne platyny określono w badaniach klinicznych II i III fazy, gdzie uzyskano od 16,5 do 26% odpowiedzi na leczenie [32, 33, 34].

W randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzono również porównanie skuteczności PLD (25mg/m<sup>2</sup>) podawanej w kombinacji z gemcytabiną (1000mg/m<sup>2</sup>). Badanie prowadzono w grupie chorych platynooopornych. Uzyskano 28,6% obiektywnych remisji i u 46% leczonych obserwowano stabilizację choroby. Średni czas do progresji wynosił 6 miesiący a OS – 17 miesiący. Powikłania hematologiczne III i IV stopnia obejmowały leukopenię (14,3%), neutropenię (8,6%) i anemię (2,9%) [35].

W niemieckim badaniu obserwacyjnym stosowano PLD (40mg/m<sup>2</sup>) w monoterapii w pierwszym i kolejnych nawrotach raka jajnika u pacjentek zarówno platynowrażliwych jak i platynooopornych.

## Rola pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (PLD) w leczeniu raka jajnika.

U 27% chorych obserwowano remisję (6,9% całkowitą, 20,1% częściową) a stabilizację choroby zanotowano u 37,7%. Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 4,8 miesiąca a OS – 16,6 miesiąca [36].

**Podsumowanie**

Strategia leczenia nawrotowego raka jajnika powinna być szczególnie rozważna, ponieważ dysponujemy ograniczoną liczbą leków aktywnych wobec tego nowotworu. Pegylowana liposomalna doksorubicyna jest chemioterapeutyką o udowodnionej skuteczności w leczeniu raka jajnika. Skuteczność leku jest podobna jak innych dostępnych cytostatyków, szczególnie w zakresie terapii nawrotów. Jednak PLD ma unikalny profil toksyczności, odmienny od wszystkich pozostałych leków stosowanych obecnie w terapii tego nowotworu.

W badaniach klinicznych wykazano, że może być stosowana zarówno w terapii pierwszorazowej jak również w kolejnych etapach leczenia. Szczególne znaczenie ma możliwość zastosowania PLD w leczeniu platynowrażliwego raka jajnika w kombinacji z karboplatiną. Skuteczność tej kombinacji jest znacznie wyższa niż karboplatyny i paklitakselu a zmniejszenie częstości i nasilenia objawów niepożądanych ma zasadnicze znaczenie dla dobrej jakości życia chorych.

Zastosowanie PLD w terapii drugo- lub kolejnorazowej u pacjentek niewrażliwych na działanie platyny, po krótkim okresie remisji, pozwala także wydłużyć okresy bez stosowania platyny, które są uważane za jeden z najbardziej istotnych czynników ponownej odpowiedzi chorych na pochodne platyny [37].

Ze względu na niewielką toksyczność PLD, rozważa się także wprowadzenie jej do leczenia podtrzymującego u chorych z rakiem jajnika, w niskich dawkach podawanych w sposób ciągły, aż do wystąpienia kolejnej progresji choroby.

**Konflikt interesów:**

**Autorka jest wykładowcą w firmach:  
Schering-Plough oraz Glaxo SmithKline**

**Piśmiennictwo**

- Jemal A, Tiwari R, Murray T, [et al.]. Cancer statistics, 2004. *Ca Cancer J Clin.* 2004, 54, 9-29.
- McGuire W, Hoskins W, Brady M, [et al.]. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996, 334, 1-6.
- Memarzadeh S, Berek J. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med.* 2001, 46, 621-630.
- Ozols R. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Seminars in Oncology.* 2006, 33, 2 suppl 6, 3-11.
- Cannistra S. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004, 351, 2519-2529.
- Boyd J, Sonoda Y, Federici M, [et al.]. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000, 283, 2260-2265.
- Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yecheskel G, [et al.]. Effect of BRCA mutation on the length of survival in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 463-466.
- Tai Y, Lee S, Niloff E, [et al.]. BAX protein expression and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1998, 16, 2583-2590.
- Markman M, Markman J, Webster K, [et al.]. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patients management and clinical trial design. *J Clin Oncol.* 2004, 22, 3120-3125.
- Ozols R. Treatment goals in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005, 15, suppl.1, 3-11.
- Eisenhauer E, Vermorken J, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol.* 1997, 8, 963-968.
- Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007, 64, 129-138.
- Cameron A, Gray E, Williams C. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008, Issue 1, CD 006910.
- Blackledge G, Lawton F, Redman C, [et al.]. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the study design of phase II trials. *Br J Cancer.* 1989, 59,650-653.
- Pujade-Lauraine E, Paraiso D, Cue H, [et al.]. Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002, 21, 208a.
- Parmar M, Ledermann J, Colombo N, [et al.]. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003, 361, 2099-2106.
- Zunino F, Pratesi G. Antitumor antibodies. In: Oxford Textbook of Oncology. 2nd edition. Ed. Souhami R, Tannock I, Hohenberger P, [et al.]. Oxford: Oxford University press, 2002, 715-727.
- Theodoulou M, Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? *Cancer.* 2004, 100, 2052-2063.
- Gabizon A. Stealth liposomes and tumor targeting: one step further in the quest for the magic bullet. *Clin Cancer Res.* 2001, 7, 223-225.
- Rose P, Maxson J, Fusco N, [et al.]. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol Oncol.* 2001, 82, 323-328.
- Campos S, Penson R, Mays A, [et al.]. The clinical utility of liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001, 81, 206-212.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, [et al.]. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40mg/m<sup>2</sup>) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol.* 2000, 78, 369-372.
- Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist.* 2003, 8, Suppl 2,17-24.
- Berry G, Billingham M, Alderman E, [et al.]. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol.* 1998, 9, 711-716.
- Martino R, Perea G, Caballero M, [et al.]. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica.* 2002, 87, 822-227.
- Hussein M, Wood L, Hsi E, [et al.]. A Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer.* 2002, 95, 2160-2168.
- Bookman M, Brady M, McGuire W, [et al.]. Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Inter-Group. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 1419-1425.
- Pignata S, Scambia G, Savarese A, [et al.]. Carboplatin plus paclitaxel (CP) versus carboplatin plus stealth liposomal doxorubicin (CLD) in patients with advanced ovarian cancer (AOC): Activity and safety results of the MITO-2 randomized multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 18s, LBA5508.
- Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, [et al.]. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCI). *J Clin Oncol.* 2009, 27,18s, LBA5509.
- Power P, Stuart G, Oza A, [et al.]. Efficacy of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin in ovarian cancer patients who recur within six to twelve months: A phase II study. *Gynecol Oncol.* 2009, 7.
- Tas F, Derin D, Guney N, [et al.]. Chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and cisplatin in recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2008, 13, 330-334.
- Muggia F, Hainsworth J, Jeffers S, [et al.]. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol.* 1997, 15, 987-993.
- Gordon A, Granai C, Rose P, [et al.]. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000, 18, 3093-3100.
- Gordon A, Tonda M, Sun S, [et al.]. 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. *Gynecol Oncol.* 2004, 95, 1-8.
- Karaoglu A, Arslan U, Ozkan M, [et al.]. Efficacy and toxicity of gemcitabine and pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent platinum-resistant/refractory epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009, 10, 63-66.
- Sehouli J, Camara O, Schmidt M, [et al.]. Pegylated liposomal doxorubicin (CAELYX) in patients with advanced ovarian cancer: results of a German multicenter observational study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009, 64, 585-591.
- Tanguay J, Ansari J, Buckley L, [et al.]. Epithelial ovarian cancer: role of pegylated liposomal Doxorubicin in prolonging the platinum-free interval and cancer antigen 125 trends during treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2009, 19, 361-366.
- Tanyi J, Smith J, Ramos L, [et al.]. Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009, 114, 219-224.