

# Pegylovaný lipozomálny doxorubicín v liečbe rekurentného karcinómu ovária

doc. MUDr. Lýdia Heľpianska, CSc.

I. Onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Všeobecne štandardnou 1-líniovou liečbou pokročilého karcinómu ovária je kombinácia paklitaxel a karboplatina. Liečba rekurentného karcinómu ovária je závažný problém a závisí od viacerých faktorov. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín (PLD) v monoterapii alebo v kombinácii má miesto v liečbe rekurentného karcinómu ovária. U potenciálne platina-senzitívneho relapsu je vhodnou liečbou kombinácia pegylovaný lipozomálny doxorubicín a platina alebo monoterapia pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je odporučený ako 2-líniová liečba u žien s platina-rezistentným, platina-refraktérnym karcinómom ovária a alergických na platínu.

**Kľúčové slová:** rekurentný karcinóm ovária, pegylovaný lipozomálny doxorubicín.

## *Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of recurrent ovarian cancer*

The combination of paclitaxel and carboplatin is generally standard 1-line treatment of advanced ovarian cancer. Treatment of recurrent ovarian cancer is a serious problem and depends on several factors. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) single agent or in combination has its place in treatment of recurrent ovarian cancer. In platinum intermediately sensitive relaps the appropriate treatment is combination pegylated liposomal doxorubicin and platinum or monotherapy of pegylated liposomal doxorubicin. Pegylated liposomal doxorubicin also recommended as a second-line treatment option for women with platinum-resistant, platinum-refractory ovarian cancer and allergic to platinum based compounds.

**Key words:** recurrent ovarian cancer, pegylated liposomal doxorubicin.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 242–245

## Úvod

Epidemiologické analýzy potvrdzujú, že aj v 21. storočí je incidencia karcinómu ovária stále vysoká a je 2. najčastejšia gynekologická malignita. I napriek tomu, že za posledných tridsať rokov nastali značné pokroky v liečbe karcinómu ovária, jeho prognóza je všeobecne zlá a je 4. najčastejšou príčinou úmrtia u žien. Medzinárodne uznávaným štandardným liečebným postupom pokročilého karcinómu ovária je chirurgická liečba (stanovenie rozsahu ochorenia chirurgickou cestou – chirurgický staging a ak je možná optimálna cytoredukčná operácia) a pooperačne je indikovaná kombinovaná liečba paklitaxel a karboplatina (1). Odpoveď na 1-líniovú liečbu je 80 – 85 %, ale u väčšiny pacientok s karcinómom ovária nastáva rekurencia ochorenia, najčastejšie do 2 rokov od stanovenia základnej diagnózy. Rekurentný karcinóm ovária je definovaný ako rekurencia aktívnej choroby u pacientok, ktoré odpovedali na úvodnú chemoterapiu obsahujúcu platínu. Podľa NICE odporučení klinický relaps môže byť platina-refraktérny (primárna chemoterapia na báze platiny nie je efektívna), platina-rezistentný (odpoveď na 1-líniovú chemoterapiu s platínou, relaps do 6 mesiacov od ukončenia primárnej liečby), potenciálne platina-senzitív-

ny relaps (odpoveď na 1-líniovú chemoterapiu s platínou, relaps je medzi 6. –12. mesiacom od ukončenia primárnej liečby) a platina-senzitívny relaps (odpoveď na 1-líniovú chemoterapiu s platínou, relaps od 12 a viac mesiacov od ukončenia primárnej liečby).

Viac ako 80 % pacientok s rekurentným karcinómom ovária dostáva chemoterapiu ako paliatívnu liečbu. Optimálna záchranná liečba je závažný problém, závisí od viacerých okolností. Sú to: histologický typ a štádium ochorenia v čase stanovenia diagnózy, čas a typ relapsu, najlepšia odpoveď na primárnu liečbu obsahujúcu platínu, dĺžka trvania liečebnej odpovede a typ primárnej chemoterapie, toxicita po predchádzajúcej liečbe ako aj preferencie pacientok (napr. ambulantné podanie liečby, alopecia, atď.) (2). Výber vhodnej 2-líniovej chemoterapie závisí predovšetkým od senzitivity nádoru na platínu, dĺžky intervalu bez príznakov ochorenia a či ide o serologický alebo klinický relaps. Medzi efektívne dvoj- a viaclíniové cytostatiká patria: platínový derivát (cisplatina, karboplatina), taxány (paklitaxel, docetaxel), topotekan, gemcitabín, p. o. etopozid, pegylovaný lipozomálny doxorubicín, cyklofosfamid. Klinicky sú skúšané aj iné cytostatiká, napríklad oxaliplatina, irinotekan, kapecitabín, vinorelbín a iné. V liečbe

rekurentného karcinómu ovária v kombinácii alebo v monoterapii sú skúšané aj nové lieky, ako sú: epothilóny, canfosfamid, trabektedín, bevacizumab, gefitinib, erlotinib, oregovomab, abagovomab, phenoxodiol a iné. V minulosti bola dokázaná v liečbe karcinómu ovária aj efektivita doxorubicínu. Dve metaanalýzy potvrdili dlhšie prežívanie pacientok liečených kombináciou s doxorubicínom v porovnaní s kombináciou obsahujúcou platínu ale bez doxorubicínu (3, 4). Doxorubicín v kombinácii bol v minulosti indikovaný aj ako 1-líniová chemoterapia. Nevýhodou kombinácie s doxorubicínom bola vysoká toxicita, a preto štandardnou 1-líniovou liečbou ovariálneho karcinómu pred érou taxánov bola kombinácia cyklofosfamid a platina.

## Pegylovaný lipozomálny doxorubicín

Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je doxorubicínumchlorid enkapsulovaný v lipozómoch s povrchovo naviazaným metoxy-polyetylén glykolom. Tento proces je známy ako pegylácia. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je indikovaný v liečbe rekurentného karcinómu ovária v monoterapii alebo v kombinácii. Sledovaná je jeho efektivita aj u pacientok s pokročilým karcinómom ovária, ktoré v minulosti

nedostali žiadnu chemoterapiu. Medzi ďalšie indikácie patrí liečba metastatického karcinómu prsníka, mnohopočetný myelóm a Kaposiho sarkóm súvisiaci s AIDS. Efektivitu pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu v liečbe rekurentného karcinómu ovária hodnotili viaceré klinické štúdie. Pôvodne to boli klinické štúdie fázy I, II. Najúspešnejšia je klinická štúdia fázy II – GINECO (5), ktorá hodnotila efektivitu kombinácie pegylovaný lipozomálny doxorubicín (30 mg/m<sup>2</sup>, raz za 28 dní) a karboplatina (AUC5, raz za 28 dní) u pacientok s karcinómom ovária, ktoré boli v minulosti liečené 1 – 2 líniami chemoterapie. Ide o vysoko efektívny režim. Z toxicity bola najčastejšia hematologická toxicita (G3/4), hlavne neutropénia. Prehľad klinických štúdií fázy II je uvedený v tabuľke 1 (5, 6). Efektivita uvedených kombinácií ako aj toxicita sa ukazujú byť sľubné.

Najznámejšia je klinická štúdia fázy III, ktorá na veľkom súbore pacientok (n = 474) s rekurentným karcinómom ovária, ktoré neodpovedali na 1-líniovú chemoterapiu na báze platiny hodnotila efektivitu pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu (50 mg/m<sup>2</sup>, raz za 28 dní) a topotekanu (1,5 mg/m<sup>2</sup>, deň 1 – 5, raz za 21 dní) (7). Liečebná odpoveď u oboch liečebných ramien a celkové prežívanie, ktoré bolo hodnotené u všetkých sledovaných pacientok a u pacientok s platina-senzitívnym a platina-refraktérnym relapsom je uvedené v tabuľke 2 (7). Dlhšie preživali pacientky liečené pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (3-ročné prežívanie). Toxicita bola častejšia v topotekanovom ramene, išlo hlavne o hematologickú toxicitu. Všeobecne po pegylovanom lipozomálnom doxorubicíne bola mierne a stredne ťažká toxicita. Palmárno-plantárna erytrodyzestézia bola v 49 % a stomatitída v 40 %. U pacientok liečených topotekanom boli častejšie podávané rastové faktory, transfúzie krvi a bola modifikovaná dávka cytostatika. Ekonomicky bola nákladnejšia liečba s topotekanom. Po liečbe pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom mali pacientky mierne lepšiu kvalitu života. Záverom k uvedenej štúdii treba povedať, že išlo o jediné klinické štúdiu, ktorá porovnávala dva nie platinové preparáty v liečbe pacientok s platina-senzitívnym, rekurentným karcinómom ovária. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je jediný nie platinový liek odporúčaný v liečbe potenciálne platina-senzitívnych pacientok. Taktiež je odporúčaný ako 2-líniová liečba u žien s platina-rezistentným a platina-refraktérnym karcinómom ovária a u pacientok alergických na platínu (NICE, 2005).

**Tabuľka 1.** PLD v kombinácii – prehľad klinických štúdií fázy II.

Režim	GINECO	PLD + topotekan	PLD + oxaliplatin	PLD + gemcitabín	PLD + vinorelbín	PLD – 2-týždňový režim
<b>Celková odpoveď</b>	63 %	28 %	28,6 %	25 %	20,7 %	15,9 %
<b>Kompletná remisia</b>	38 %					
<b>Stabilizácia</b>						45,5 %
<b>PFS, mesiace</b>	9,4	7,5	5,9			4,3
<b>Celkové prežívanie, mesiace</b>	30	10,2	6,4			18,2

**Tabuľka 2.** Liečebná odpoveď celkové prežívanie – PLD v s. topotekan u rekurentného karcinómu ovária.

Súbor pacientok	Pegylovaný lipozomálny doxorubicín	Topotekan	pValue
<b>Platina-senzitívne pacientky N = 220</b>	28 %	29 %	.964
<b>Platina-refraktérne pacientky N = 254</b>	12 %	7 %	.118
<b>Celkové prežívanie Všetky pacientky</b>			
1-ročné	56 %	54 %	
2-ročné	35 %	24 %	
3-ročné	20 %	13 %	
<b>Celkové prežívanie Platina-senzitívne pacientky</b>			
1-ročné	74 %	66 %	
2-ročné	51 %	31 %	
3-ročné	28 %	18 %	
<b>Celkové prežívanie Platina-refraktérne pacientky</b>			
1-ročné	41 %	43 %	
2-ročné	21 %	17 %	
3-ročné	14 %	9 %	

Klinická štúdia fázy III, ktorá porovnávala pegylovaný lipozomálny doxorubicín s paklitaxelom bola pozastavená, nakoľko paklitaxel sa stal štandardnou 1-líniovou liečbou karcinómu ovária (8). Na základe záverov klinickej štúdie GINECO II v súčasnosti prebieha medzinárodná, klinická štúdia fázy III CALYPSO (CAELYx in Platinum-Sensitive Ovarian cancer) (9), ktorá porovnáva efektivitu kombinácie pegylovaný lipozomálny doxorubicín (30 mg/m<sup>2</sup>) a karboplatina (AUC5) so štandardnou kombináciou paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) a karboplatina (AUC5) u pacientok s platina-senzitívnym relapsom karcinómu ovária. Bolo hodnotených predbežne 500 pacientok. Preliminárne výsledky ukazujú, že kombinácia pegylovaný lipozomálny doxorubicín a karboplatina je vysoko efektívny režim, predlžuje celkové prežívanie pacientok a je dobre tolerovaná liečba. U oboch liečebných ramien bol pozorovaný rozdielny toxický profil. Neutropénia a infekčné komplikácie boli porovnateľné. Po kombinácii pegylovaný lipozomálny doxorubicín

a karboplatina bol častejší odklad liečby v porovnaní s kombináciou paklitaxel, karboplatina (21 % verus 15 %), častejšie boli indikované rastové faktory (G-CSF). Nehematologická toxicita bola taktiež častejšia po kombinácii pegylovaný lipozomálny doxorubicín a karboplatina. Pacientky, ktoré sú zaradené do štúdie, boli v minulosti liečené kombináciou paklitaxel a platina. Definitívne výsledky budú prezentované v roku 2009. Klinická štúdia fázy III u pacientok s platina-rezistentným karcinómom ovária porovnávala pegylovaný lipozomálny doxorubicín (50 mg/m<sup>2</sup>, raz za 28 dní) a gemcitabín (1000 mg/m<sup>2</sup>, deň 1,8, raz za 21 dní). Pacientky, ktoré boli liečené napr. pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom v prípade progresie boli liečené gemcitabínom a naopak. Celková liečebná odpoveď bola 47,9 % verus 59,8 % a celkové prežívanie bolo 13,5 verus 12,7 mesiacov (10). Efektivita uvedených kombinácií ako aj toxicita sa ukazujú byť sľubné. Ďalšia klinická štúdia fázy III u pacientok s platina-senzitívnym, alebo rezistentným

karcinómom ovária porovnáva kombináciu trabectedín a pegylovaný lipozomálny doxorubicín verus pegylovaný lipozomálny doxorubicín. Výsledky nie sú zatiaľ k dispozícii a štúdia pokračuje. V súčasnosti viaceré klinické štúdie porovnávajú pegylovaný lipozomálny doxorubicín s novými liekmi. Napríklad s canfosfamidom (TLK286) – nízko molekulový liek, ktorý je efektívny po naviazaní sa na glutathion S-transferázu P1-1 (klinické štúdie fázy III ASSIST-1, ASSIST-3, ASSIST-5) ako 3-líniovú liečbu u rekurentného karcinómu ovária. Klinická štúdia ASSIST-1 porovnáva canfosfamid s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom alebo topotekanom s liečebnou odpoveďou 4,3 % verus 10,3 %. Celkové prežítie bolo taktiež v prospech pacientok liečených pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom alebo topotekanom (13,6 verus 8,5 mesiacov) (11). Ďalšia klinická štúdia ASSIST-3 porovnáva kombináciu canfosfamidu a karboplatínu s monoterapiou pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, výsledky nie sú zatiaľ k dispozícii (12). Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je liek, ktorý bol prevažne študovaný v liečbe rekurentného karcinómu ovária. V minulosti klinická štúdia GOG 182 porovnávala štandardnú 1-líniovú liečbu paklitaxelom, karboplatínom a trojkombináciou viacerých cytostatík (gemcitabín, lipozomálny doxorubicín, topotekan) alebo sekvenčnou liečbou. Závety klinickej štúdie potvrdili, že naďalej je štandardnou liečbou kombinácia paklitaxel a karboplatín (13). V súčasnosti prebieha klinická štúdia fázy III (MITO-2), ktorá hodnotí význam pegylovaného lipozomálneho doxorubicínu v kombinácii s karboplatínom ako 1-líniovej liečby pokročilého karcinómu ovária. Preliminárne výsledky demonštrujú, že ide o pomerne efektívny 1-líniový liečebný režim. Celková liečebná odpoveď je 68 % (14).

## Záver

Záverom treba povedať, že rekurentný karcinóm ovária je veľký klinický problém, ide

o chronické ochorenie. Viaceré liečebné postupy sú efektívnejšie u platina-senzitívneho, rekurentného karcinómu ovária, ako u platina-rezistentného alebo platina-refraktérneho karcinómu ovária. U platina-senzitívneho karcinómu ovária je efektívna kombinácia na báze platiny ev. monoterapia s platínom. Liečebne je najťažšie ovplyvnená skupina pacientok s platina-rezistentným a refraktérnym karcinómom ovária. U týchto pacientok sú efektívne nie platinové režimy. Zdá sa, že problematická je aj skupina pacientok s potenciálne platina-senzitívnym relapsom karcinómu ovária u ktorých je pomerne nízka odpoveď na chemoterapiu na báze platiny (25 – 30 %). Nie je zodpovedaná otázka, ktorý liečebný režim je najlepší. Nakoľko senzitivita ochorenia na platínu trvá preto u tejto skupiny pacientok je vhodný liečebný režim na báze platiny (paklitaxel/platína, gemcitabín/platína) ale aj neplatinový režim. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín v kombinácii alebo v monoterapii je vhodnou liečbou pre pacientky s potenciálne platina senzitívnym rekurentným karcinómom ovária. Pegylovaný lipozomálny doxorubicín je doporučený aj ako 2-líniová liečba u pacientok s platina-rezistentným, platina-refraktérnym karcinómom ovária a u žien alergických na platínu. Pacientky s rekurentným karcinómom ovária môžu dostať 3 – 5 rôznych záchranných režimov. Cieľom liečby karcinómu ovária, ako chronického ochorenia je dosiahnuť stabilizáciu ochorenia tak dlho ako je to možné. Potrebné sú nové liečebné postupy, ktoré v porovnaní so súčasnou liečbou zlepšujú zlú prognózu pacientok s rekurentným karcinómom ovária.

## Literatúra

1. du Bois A, Quinn M, Thigpen T et. al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3th International gynecologic cancer intergroup ovarian cancer consensus conference. *Ann Oncol* 2005; 16: 7–12.
2. Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6-12 months post platinum-based chemotherapy. *Oncology Hematology* 2007; 1079: 1–10.

3. Maluf FC, Spriggs D. Antracyclines in the treatment of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 18–31.
4. Ovarian Cancer meta-analysis Project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1668–1674.
5. Ferrero JM, Weber B, Geay JF, Lepille D, Orfeuvre H, Combe M, Mayer F, Leduc B, Bourgeois H, Praisio D, Pujade-Lauraine E. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial. *Ann Oncol* 2006; 15: 1–6.
6. Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Kühne J, Stengel D, Hindenburg HJ, Klare P, Heinrich G, Schmelfeldt B, Mertens H, Camara O, Lichtenegger W. Ovarian Cancer Study Group of the Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie.: Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2006; 6: 1–5.
7. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. On behalf of the Doxil Study 30-49 investigators. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1–7.
8. O'Byrne, et. al. a phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naive relapsed ovarian cancer. *ASCO* 2002; Abstract 808.
9. Lundqvist, et. al. Pegylated liposomal doxorubicin (PLD)-carboplatin (C) (C-D) vs paclitaxel-carboplatin (C-P) in relapsing sensitive ovarian cancer (OC): a 500-patient interim safety analysis of the CALYPSO GClG Intergroup phase III study. *ASCO* 2008; Abstract 5565.
10. Mutch DG. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin. *JCO* 2007; 19: 2811–2818.
11. Vergote I, Finkler N, del Campo J, Lohr A, Huster M, Matei D, Spriggs D. Single agent canfosfamide (C, TLK286) vs pegylated liposomal doxorubicin. *ASCO* 2007; Abstract 5501.
12. Rose P, Edwards R, Finkler N, Seiden M, Duska L, Krasner C, Cappuccini F. Phase 3 study: Canfosfanuide (C, TLK286) plus carboplatin (P) vs pegylated liposomal doxorubicin. *ASCO* 2007; Abstract 5501.
13. Ozols RF. The Current Role of Gemcitabine in Ovarian Cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 18–24.
14. Pignata S, Scambia G, Savarese A, Breda E, Sorio R, Pisano D, Lorusso D, Cognetti F, Vernaglia Lombardi A, Gebbia V, Scollo P, Morabito A, Signoriello G, Perrone F. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin for advanced ovarian cancer: Preliminary activity results of the MITO-phase III trial. *Oncology* 2009; 76: 49–54.

**doc. MUDr. Lýdia Helpianska, CSC.**  
I. Onkologická klinika LF UK a OÚsA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
lhelpi@ousa.sk



**Chýbajú vám v časopise niektoré témy?  
Máte za sebou zaujímavý prípad vhodný na kazuistiku?  
Chceli by ste napísať odborný článok a nevíete ako na to?**

**Kontaktujte redakciu Solenu pre ďalšie informácie.**

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

SOLEN, s. r. o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel.: 02/5465 1386, e-mail: redakcia@solen.sk