

SOUHRN

Úvod: Lipozomální cytostatika využívají enkapsulaci účinné látky do lipozomů s cílem modifikovat její farmakokinetický a toxikologický profil ke zvýšení benefitu léčby. Jedním z nejvýznamnějších zástupců těchto léčiv je pegylovaný lipozomální doxorubicin (PLD). Ve srovnání s mateřskou látkou (doxorubicin, DOX) má nižší kardiotoxicitu a hematotoxicitu, avšak vyšší incidenci mukokutánní toxicity. Specifické farmakokinetické vlastnosti PLD umožňují odstranění frakce podané dávky metodou extrakorporální eliminace v době, kdy již byla cytostatikem dostatečně saturována nádorová tkáň, a tímto způsobem snížit incidenci a závažnost zejména mukokutánní toxicity.

Cíl: Tato disertační práce měla za cíl hodnocení účinnosti a bezpečnosti plazmafiltrace (PF) jako metody extrakorporální eliminace PLD s cílem zvýšení benefitu cytostatické léčby. Dále byl hodnocen vliv PF na toxicitu léčby, farmakokinetika PLD, vliv laboratorních a klinických faktorů na farmakokinetiku PLD a vliv PF na účinnost protinádorové léčby.

Materiál a metody: Do studie bylo zařazeno celkem 16 pacientek s platina-rezistentním karcinomem ovaria léčených PLD v dávce 50 mg/m² v jednod hodinové i.v. infúzi každé 4 týdny, celkem 3–6 cyklů. PF byla zahájena za 44–46 hod po podání PLD. Odběry na stanovení plazmatického PLD a volného DOX byly provedeny za 3, 10, 20, 30, 44 (46), 47 (49), 56, 68, 92, 96 a 116 hod po dokončení infúze PLD. Plazmatické koncentrace PLD a volného DOX byly stanoveny metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie s fluorescenční detekcí. Z koncentračních závislostí byly nekompartmentovými postupy odvozeny základní farmakokinetické charakteristiky PLD. Metodou nelineárního modelování vlivu kontrolovaných a náhodných faktorů byl získán populační kompartmentový farmakokinetický model pro PLD. Hodnocení účinnosti PF bylo založeno na srovnání frakce dávky PLD odstraněné pomocí PF s frakcí odstraněnou endogenními mechanismy do provedení PF. Byl analyzován vliv kovariát (pořadí cyklu, věk, tělesná konstituce, přítomnost maligního výpotku, absolutní počet leukocytů a monocytů před zahájením cyklu) na farmakokinetiku PLD. Toxicita související s terapií PLD byla hodnocena podle kritérií CTCAE v4.0. Léčebná odpověď byla hodnocena podle kritérií RECIST 1.1 a vývoje sérové koncentrace onkomarkeru CA 125.

Výsledek: Celkem bylo hodnoceno 53 cyklů s PF a čtyři cykly bez PF. Prostřednictvím PF bylo odstraněno 31 (±10) % podané dávky PLD. Endogenními mechanismy bylo do zahájení PF odstraněno 34 (±7) % podané dávky PLD. PF zvýšila clearance PLD na ~42násobek hodnoty přirozené clearance (CL_n). Volný DOX tvořil 10,4 (±4,6) % celkového DOX v plazmě a zařazení PF nemělo vliv na únik DOX z lipozomů. Přítomnost maligního výpotku byla spojena s vyšším distribučním objemem periferního kompartmentu v prvním a následujících cyklech a vyšším CL_n v prvním cyklu. Žádné další kovariáty neměly vliv na farmakokinetiku PLD. PF byla dobře tolerována, nežádoucí události související s PF byly zaznamenány ve 3 cyklech (6 %), technické komplikace ve 4 cyklech (7,5 %). Nežádoucí události byly ve všech případech lehkého stupně a odezněly spontánně nebo po minimální intervenci. Provedení PF vedlo k významnému snížení projevů mukokutánní toxicity – byl zaznamenán jeden případ kožní toxicity grade 3 a jeden případ mukositivity grade 1. Medián doby do progresu (PFS) byl 3,6 (1,5–8,1) měsíce, celkové přežití (OS) 7,5 (1,7–26,7) měsíce. V jednom případě (7 %) bylo dosaženo parciální remise, ve 27 % stabilizace onemocnění, u 67 % pacientek byla zjištěna progresse onemocnění.

Závěr: PF je bezpečnou a účinnou metodou extrakorporální eliminace PLD. Vede k významnému snížení projevů mukokutánní toxicity. Farmakokinetika PLD hodnocená v této studii se nelišila od literárních údajů. Ve srovnání s historickými daty byl dosažený PFS srovnatelný, OS a počet léčebných odpovědí byly nižší. S ohledem na odlišné studijní populace je však pro validní posouzení vlivu PF na účinnost protinádorové léčby nutné srovnání v rámci prospektivní randomizované studie.