

Anna Majstrak, Iwona Głogowska, Izabela Lemańska, Tadeusz Pieńkowski

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie zaawansowanego raka piersi po wykorzystaniu dawki kumulacyjnej konwencjonalnej doksorubicyny

Treatment for advanced metastatic breast cancer, after use the total recommended cumulated dose of doxorubicin

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Majstrak
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa

STRESZCZENIE

Terapie oparte na antracyklinach należą do jednych z najskuteczniejszych w leczeniu raka piersi. Jednak ze względu na kardiotosyczość zależną od dawki ich zastosowanie jest ograniczone. Alternatywą jest zastosowanie preparatów liposomalnej doksorubicyny. Przedstawiono opis przypadku kobiety z obustronnym rakiem piersi, która wykorzystała całkowitą skumulowaną dawkę doksorubicyny podczas leczenia pierwszego zachorowania na raka piersi. W kolejnym rzucie pacjentkę leczono niepegylowaną liposomalną doksorubicyną, uzyskując spektakularną remisję zmian.

Słowa kluczowe: rak piersi, antracykliny, kardiotosyczość, niepegylowana doksorubicyna liposomalna

ABSTRACT

Anthracyclines are one of the most effective treatments for breast cancer, but their use is limited by dose-related cardiotoxicity. Treatment with liposomal doxorubicine is a feasible alternative. We present a case of a patient with bilateral metastatic breast cancer affecting the liver who had already received the total recommended cumulated dose of doxorubicin for the treatment of cancer in the first affected breast. The patient was subsequently treated with non-pegylated liposomal doxorubicin for progression of the disease to the liver and dramatic remission of the liver metastatic sites was achieved.

Key words: breast cancer, anthracyclines, cardiotoxicity, non-pegylated liposomal doxorubicin

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A47–A50

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, supl. A, A47–A50
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Schematy oparte na antracyklinach należą do najskuteczniejszych w terapii raka piersi [1, 2]. Zastosowanie tej grupy leków jest jednak ograniczone ze względu na ich toksyczne działanie na mięsień sercowy [3, 4].

Kardiotosyczny mechanizm antracyklin jest wieloczynnikowy (połączenia z mitochondrialną kardioliną, tworzenie wolnych rodników, apoptoza kardiomiocytów) i odmienny od ich działania cytostatyczne-

go [5, 6]. Wyniki licznych badań i analiz wykazały związek pomiędzy sumaryczną zastosowaną dawką antracykliny a zmianami w mięśniu sercowym oraz między kumulacją dawki a negatywnym wpływem na funkcję lewej komory mięśnia sercowego i spadek frakcji wyrzutowej [7, 8]. Możliwość kardiotosyczości przy dawce kumulacyjnej 400 mg/m² wynosi 5%, a po przekroczeniu tej dawki drastycznie wzrasta [3].

Na zwiększone ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego mogą mieć również wpływ czynniki związane z pacjentem, takie jak: wiek powyżej 65. roku życia [7],

współistniejące choroby układu krążenia, cukrzyca, choroby wątroby, otyłość, palenie tytoniu [9, 10].

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia toksyczności kardiologicznej antracyklin w codziennej praktyce medycznej stosuje się określone, wypracowane zasady postępowania przy doborze chorych do terapii antracyklinami i podczas ich stosowania, takie jak: staranna ocena chorych, którzy mogą odnieść największą korzyść z tej formy terapii, i stosowanie antracyklin w dawce nieprzekraczającej zalecanej dawki kumulacyjnej. W przypadkach niepokojących zmian w EKG, echo serca lub objawów klinicznych niewydolności serca należy przerwać leczenie lub zmienić na inny schemat [11, 12]. Istnieje możliwość zastosowania deksrazoksanu jako leku kardioprotekcyjnego, szczególnie u dzieci i młodzieży [13]. W literaturze są doniesienia o zmniejszonej odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe przy równoczesnym stosowaniu dokсорubicyny i deksrazoksanu [14].

Alternatywną strategią jest zastosowanie preparatów liposomalnej dokсорubicyny. Zamknięcie cytostatyku w liposomach znacznie zmniejsza jego objętość dystrybucji, co ogranicza toksyczność dla zdrowych tkanek, takich jak mięsień sercowy [15].

Istnieją dwie formy liposomalnej dokсорubicyny: niepegylowana i pegylowana. Leki te różnią się parametrem farmakokinetycznym i profilem toksyczności. Podstawową różnicą jest możliwość kumulacji pegylowanej antracykliny w skórze [16–17].

W pracy zaprezentowano przypadek chorej z uogólnionym rakiem piersi, u której uzyskano spektakularną remisję choroby przy zastosowaniu niepegylowanej dokсорubicyny liposomalnej.

Opis przypadku

W sierpniu 2000 roku u 34-letniej pacjentki rozpoznano miejscowo zaawansowanego raka piersi lewej w stadium T4 N0 M0 (wymiar guza 10 × 9 cm). Zastosowano leczenie systemowe, od września do grudnia 2000 roku podano 6 cykli chemioterapii według schematu AP (dokсорubicyna 50 mg/m² *i.v.* w 1. dniu i paklitaksel 175 mg/m² *i.v.* w 2. dniu co 21 dni). Dnia 18 stycznia 2001 roku wykonano mastektomię radykalną lewostronną metodą Pateya. Podano jeden kurs chemioterapii uzupełniającej według schematu CMF (cyklofosfamid 100 mg/m² *i.v.*, metotreksat 40 mg/m² *i.v.*, fluorouracyl 600 mg/m² *i.v.* co 28 dni). W badaniu histopatologicznym rozpoznano: rak przewodowy niskodojrzały o największym wymiarze 5 cm, różnicujący się do średniodojrzałego raka sitowego z metaplastją do chrząstniakomięsaka, bez przerzutów w 14 usuniętych węzłach chłonnych (p T3 N0 M0). Odczyny immunohistochemiczne dla receptorów steroidowych były ujemne (es-

trogenowe ER [–] progesteragenowe PgR [–]). Po otrzymaniu wyniku histopatologicznego zdecydowano o zmianie chemioterapii uzupełniającej. Zastosowano dwa cykle leczenia według schematu AC (dokсорubicyna 60 mg/m² *i.v.* i cyklofosfamid 600 mg/m² *i.v.* co 21 dni). Dawka całkowita dokсорubicyny, zastosowana u tej chorej, wyniosła 420 mg/m². Po zakończonej chemioterapii na obszar blizny po mastektomii lewostronnej przeprowadzono uzupełniające napromieniowanie elektronami 12 Mev (dawka 4500 cGy w 20 frakcjach).

W lipcu 2006 roku u chorej stwierdzono raka lewej piersi w stadium zaawansowania klinicznego IIA. W dniu 6 września 2006 roku wykonano mastektomię prawostronną prostą z procedurą węzła wartowniczego. W badaniu histopatologicznym: rak przewodowy inwazyjny G3 z przerzutami w 3/6 węzłów chłonnych. Ze względu na stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych wartowniczych wykonano limfadenektomię pachową. W 22 usuniętych węzłach chłonnych nie znaleziono utkania nowotworowego (pT2 N1 M0). W ocenie stanu receptorowego komórek guza stwierdzono: estrogenowe ER w 20%, progesteragenowe PgR (–), HER2 (1+). Zastosowano leczenie uzupełniające — 6 cykli chemioterapii według schematu DDP + docetaksel (cisplatyna 75 mg/m² *i.v.* w 1. dniu i docetaksel 75 mg/m² *i.v.* w 1. dniu co 21 dni).

Od lutego 2007 roku chora przyjmowała tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę. We wrześniu 2007 roku w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej rozpoznano zatorowość płucną. Odstawiono tamoksyfen. Chora była leczona objawowo na rejonowym oddziale chorób wewnętrznych i od tego czasu pacjentka przyjmuje doustne leki przeciwrzepliwie. Ze względu na przeciwwskazania dotyczące tamoksyfenu i stan przedmenopauzalny włączono leczenie uzupełniające gosereliną.

W lutym 2008 roku, po 15 miesiącach od rozpoznania raka piersi prawej w badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej stwierdzono dwie zmiany ogniskowe w mięszu wątroby. W Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego usunięto te zmiany, potwierdzając histopatologicznie ich przerzutowy charakter ze stanem receptorowym: estrogenowy odczyn w 2% komórek, PgR w 10%, HER2 (1+).

Od kwietnia 2008 do czerwca 2009 roku zastosowano kapecytabinę w monoterapii 2500 mg/m²/dobę, w dwóch dawkach podzielonych, w dniach 1.–14. w rytmie co 21 dni. W czerwcu 2009 roku, po 19 kursach kapecytabiny, na podstawie badania komputerowego jamy brzusznej rozpoznano progresję choroby (w wątrobie liczne zlewające się ogniska z cechą naciekania torebki wątroby i szerzenia się na otrzewną, największe wymiary: 10 × 6 cm, 5 × 5 cm). W czerwcu rozpoczęto leczenie systemowe niepegylowaną liposomalną

doksorubicyną (60 mg/m^2) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m^2) w rytmie co 21 dni. Przed rozpoczęciem leczenia wykonano badanie echokardiograficzne, w którym oceniono frakcję wyrzutową lewej komory serca (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) na 57%. W kontrolnym badaniu CT wątroby wykonanym we wrześniu 2009 roku, po 5 cyklach leczenia, na podstawie kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1. stwierdzono 75-procentową regresję zmian. W kontrolnym badaniu echokardiograficznym serca przeprowadzonym po 6 cyklach leczenia LVEF wynosiła 50%. Kontynuowano leczenie do lutego 2010 roku. Zakończono terapię po optymalnym według lekarza prowadzącego czasie leczenia. Podano łącznie 11 cykli chemioterapii. Na koniec skontrolowano w badaniu echokardiograficznym czynność skurczową mięśnia sercowego — wartość LVEF 50%.

Od lutego 2010 roku pacjentka podjęła leczenie w *Europa Universität Viadrina* we Frankfurcie nad Odrą. Z informacji uzyskanych na temat dalszego przebiegu choroby pacjentki: otrzymała 3 kursy 5-fluorouracylu do tętnicy wątrobowej, zaplanowano termoablację zmian resztkowych w wątrobie.

Dyskusja

Powyższy przypadek stanowi przykład uzyskania spektakularnej remisji po zastosowaniu aktywnego leczenia niepegylowaną liposomalną doksorubicyną. Ze względu na skuteczność antracyklin w terapii przerzutowego raka piersi oraz dobry efekt przedoperacyjnego leczenia chorej programem AT, należało oczekiwać istotnej korzyści klinicznej z zastosowania doksorubicyny w drugim rzucie leczenia. Dawka całkowita konwencjonalnej doksorubicyny, w dotychczasowym leczeniu wyniosła 420 mg/m^2 . Należy uznać ją za maksymalną dawkę życiową. Z powodu spodziewanej kardiotoxyczności nie można było brać pod uwagę kolejnej terapii antacyklinami I i II generacji. Jako alternatywę zaproponowano leczenie niepegylowaną doksorubicyną liposomalną w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Wynik randomizowanego badania klinicznego III fazy porównującego leczenie pierwszej linii raka piersi z przerzutami doksorubicyną konwencjonalną i pegylowaną liposomalną doksorubicyną wykazał porównywalną skuteczność obu preparatów, bez istotnych różnic w przeżyciu całkowitym, ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) 0,94 (95% CI [*confidence interval*] 0,74–1,19) [18]. Większe ryzyko rozwinięcia kardiotoxyczności było w ramieniu z doksorubicyną konwencjonalną ($p < 0,001$, HR = 3,16) [15]. Z kolei pegylowana liposomalna doksorubicyna może się gromadzić w skórze i wywoływać erytrodyzestezję dłoniowo-pode-

szwową [19]. W badaniu II fazy określającym aktywność i toksyczność pegylowanej liposomalnej doksorubicyny odnotowano wystąpienie zespołu ręka–stopa u 48% kobiet, w tym 17% w III stopniu [20].

Analiza retrospektywna opierająca się na danych z dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy [13, 18], porównująca leczenie pierwszej linii przerzutowego raka piersi doksorubicyną konwencjonalną i niepegylowaną liposomalną doksorubicyną, wykazała mniejszą kardiotoxyczność tej drugiej [16]. Wyniki potwierdziły istotnie statystycznie mniejszą kliniczną niewydolność serca — HR 0,20 (95% CI 0,05–0,75 $p = 0,02$) oraz łączną kliniczną i subkliniczną — HR 0,38 (95% CI 0,24–0,59 $p = 0,00001$) przy zastosowaniu niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny [17]. Wyniki badań nie wykazały różnicy w przeżyciu całkowitym i w czasie do progresji między lekami [13, 18].

Niepegylowana liposomalna doksorubicyna została opracowana w celu zmniejszenia kardiotoxyczności doksorubicyny przy jednoczesnym zastosowaniu jej przeciwnowotworowej skuteczności [16]. Zamknięcie doksorubicyny w liposomach zmienia biodystrybucję leku, a zatem również jego toksyczność. Niepegylowana liposomalna doksorubicyna nie dociera do większości zdrowych tkanek organizmu. Komórki śródbłonna naczyń tworzą ciągłą warstwę, zbyt ciasną dla liposomów — dużych cząsteczek o średnicy większej niż 100 nm. System naczyń tkanek nowotworowych jest nieciągly i przepuszczalny. Proteazy komórek nowotworowych uszkadzają błonę podstawną naczyń kapilarnych, a warstwa komórek śródbłonna wyściełająca ścianę naczyń jest silnie zredukowana. Zatem lek nie przenika do zdrowych tkanek, kumuluje się zaś w obszarze guza [17, 21].

Niepegylowana liposomalna doksorubicyna jest metabolizowana i wydalana w sposób podobny do doksorubicyny konwencjonalnej, ale w wolniejszym tempie [16]. Z kolei w odróżnieniu od pegylowanej liposomalnej doksorubicyny niepegylowana liposomalna doksorubicyna jest usuwana szybciej z organizmu, co ogranicza występowanie zespołu ręka–stopa. [22]. U opisywanej chorej w trakcie terapii nie zaobserwowano erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, toksyczności hematologicznych i hepatotoxyczności.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie niepegylowaną liposomalną doksorubicyną należy monitorować LVEF i EKG. Wskazaniem do przerwania leczenia według algorytmu Schwartz'a i Zareta u pacjentów z wyjściową frakcją wyrzutową co najmniej 50% LVEF obniża się o co najmniej 10% do poziomu poniżej 50%. U chorych z wyjściowym LVEF poniżej 50%, ale wynoszącym co najmniej 30% kontrolne ECHO serca należy wykonywać po każdej dawce, a leczenie trzeba przerwać, jeśli LVEF obniży się o co najmniej 10% i/lub 30% lub mniej [23].

Podsumowanie

Przypadek stanowi przykład długotrwałej remisji zaawansowanego raka piersi po zastosowaniu doksorubicyny liposomalnej przy jednoczesnej dobrej tolerancji. Uprzednio przebyte leczenie doksorubicyną konwencjonalną i radioterapia na ścianę klatki piersiowej mogą być uznane za czynniki ryzyka kardiotoxyczności, jednak w trakcie leczenia raka drugiej piersi nie obserwowano objawów toksyczności kardiologicznej. Dotychczasowe dane z piśmiennictwa dowodzą, że zastosowanie doksorubicyny liposomalnej jest bezpieczne i równie skuteczne jak doksorubicyny konwencjonalnej. Może być opcją terapeutyczną w wybranych przypadkach chorych po uprzednim leczeniu antracyklinami.

Piśmiennictwo

- Barrett-Lee P.J., Dixon J.M., Farrell C. i wsp. Verrill Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (5): 816–827.
- O'Shaughnessy J., Twelves C., Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7 (supl. 6): 4–12.
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–2879.
- Mercuro G., Cadeddu C., Piras A. i wsp. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007; 12: 1124–1133.
- Hellmann K., Withyham W.H. Anthracycline cardiotoxicity prevention by dexrazoxane: breakthrough of a barrier-sharpens antitumor profile and therapeutic index. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 332–333.
- Goormaghtigh E., Huart P., Praet M., Brasseur R., Ruysschaert J.M. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex role in mitochondrial toxicity. *Biophys. Chem.* 1990; 35: 247–257.
- Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. i wsp. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 710–717.
- Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J. Nucl. Cardiol.* 2000; 7: 53–62.
- Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. i wsp. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; 285: 885–892.
- Leonard R.C., Williams S., Tulpule A., Levine A.M., Oliveros S. Improving the therapeutic index of anthracycline chemotherapy: focus on liposomal doxorubicin (Myocet). *Breast* 2009; 18 (4): 218–224.
- Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. i wsp. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (4): 1318–1332.
- Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (4): 1333–1340.
- Harris L., Batist G., Belt R. i wsp. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
- Van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 25: CD003917.
- O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M. i wsp. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 440–449.
- Batist G., Harris L., Azarnia N. i wsp. Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of non-pegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin: results of a retrospective analysis. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 587–595.
- Kociubińska A., Kozubek A. Ambisome, Abelcet, Amphocil i inne liposomowe formy leków. *Lek w Polsce* 2001; 12: 23–33.
- Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S. i wsp. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1444–1454.
- Gabizon A.A. Pegylated liposomal doxorubicin: metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest.* 2001; 19: 424–436.
- Ranson M.R., Carmichael J., O'Byrne K., Stewart S., Smith D., Howell A. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3185–3191.
- Dando T., Keating G. Liposomal doxorubicin a review of its use in metastatic breast cancer and potential in non-hodgkin lymphoma. *Am. J. Cancer* 2005; 4 (3): 193–206.
- Montvale N.J. Alza Corporation: Doxil (doxorubicin HCl liposome injection), in *Physicians' Desk Reference* (wyd. 54). Medical Economics Company 2000: 508–511.
- Schwartz R.G., Zaret B. Diagnosis and treatment of drug induced myocardial disease. W: Muggia F.C., Speller J.L. (red.). *Cardiotoxicity of anticancer therapy*. Wyd. 1. John Hopkins University Press 1992; 173–197.