

Magdalena Kustra, Elżbieta Nowara

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Oddział w Gliwicach

Liposomalna doksorubicyna (Myocet®) z cyklofosfamidem jako terapia pierwszego rzutu w rozsiałym raku piersi u chorej po uprzednim stosowaniu doksorubicyny w leczeniu uzupełniającym

Liposomal doxorubicin (Myocet®) with cyclophosphamide for first-line therapy of metastatic breast cancer in patient previously treated with anthracyclines in the adjuvant setting

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Kustra
Klinika Onkologii Klinicznej
i Doświadczalnej, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-101 Gliwice
Tel.: +48 (32) 278 87 27
e-mail: magdalena.kustra@gmail.com

STRESZCZENIE

Antracykliny, z których najszersze zastosowanie ma doksorubicyna, są jednymi z najbardziej aktywnych leków stosowanych w raku piersi, zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i terapii rozsiałego nowotworu. Powtórne użycie doksorubicyny w leczeniu rozsiałego raka piersi jest ograniczone z uwagi na zależną od dawki kardiotoxycyżność. W badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie liposomalnej doksorubicyny (Myocet®) wiąże się ze zmniejszeniem toksycyżności sercowej bez różnic pod względem aktywności terapeutycznej w leczeniu choroby rozsiałej. Prezentowany przypadek dotyczy chorej, uprzednio leczonej antracyklinami, u której zastosowano preparat Myocet® w połączeniu z cyklofosfamidem w terapii pierwszego rzutu rozsiałego raka piersi.

Słowa kluczowe: rozsiały rak piersi, antracykliny, liposomalna doksorubicyna, kardiotoxycyżność

ABSTRACT

The anthracycline doxorubicin is among the most active drugs in breast cancer and included in chemotherapy regimens for all stages of breast cancer treatment. However, re-treatment with doxorubicin in metastatic disease is limited by a cumulative dose-dependent cardiotoxicity. Liposomal doxorubicin (Myocet®) is less cardiotoxic than doxorubicin with proven efficacy in metastatic breast cancer. In this case report Myocet® in combination with cyclophosphamide was used for first-line therapy of metastatic breast cancer in patient after doxorubicin-containing therapy as adjuvant treatment.

Key words: metastatic breast cancer, anthracycline chemotherapy, liposomal doxorubicin, cardiotoxicity

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A25–A27

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, supl. A, A25–A27
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Opis przypadku

U 48-letniej chorej rozpoznano w styczniu 2004 roku raka piersi prawej w stopniu zaawansowania kliniczne-

go IIA (T1N1M0) według TNM (*tumor, nodes, metastasis*). Rozpoznanie ustalono na podstawie badania przedmiotowego, ultrasonografii piersi (mammografia z uwagi na znaczne zagęszczenie obrazu piersi unie-

możliwiła ocenę pod względem obecności ognisk złośliwego procesu rozrostowego) oraz badania cytologicznego guza piersi i węzła chłonnego prawej pachy — *Cellulae carcinomatosae*. W marcu 2004 roku w Centrum Onkologii w Gliwicach wykonano amputację prawego gruczołu piersiowego sposobem Pateya. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono wieloogniskowy rak piersi prawej — *Carcinoma ductale invasivum* według Blooma III_s, *partim carcinoma mucinosum*. Węzły chłonne — *Carcinoma metastaticum nodorum lymphaticorum* (w 3 na 11 zbadanych węzłach z zatorami komórek raka w świetle naczyń, w 1 naciekanie tkanek okołowęzłowych).

Oceniono immunohistochemicznie receptory estrogenowe (ER, *estrogene receptors*), progesteronowe (PR, *progesterone receptors*) i receptor HER2 — uzyskano dodatnie odczyny w kierunku receptorów ER i PR oraz brak ekspresji receptora HER2.

W leczeniu uzupełniającym zastosowano 6 cykli chemioterapii według schematu FAC (5-fluorouracyl 600 mg/m², doksorubicyna 60 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m², rytm 21 dni) od kwietnia do sierpnia 2004 roku, następnie napromienianie fotonami 6MeV na obszar blizny po amputacji piersi prawej oraz na obszar nadobojczykowopachowy prawy, od września do października 2004 roku podano dawkę całkowitą 50 Gy w 25 frakcjach. Po chemioterapii włączono adiuwantową hormonoterapię tamoksifenem. Chorą objęto obserwacją.

W maju 2008 roku stwierdzono wznowę procesu nowotworowego pod postacią zmian przerzutowych w węzle chłonnym w prawej okolicy nadobojczykowej (w badaniu przedmiotowym węzeł chłonny 10 mm, wynik badania cytologicznego *Cellulae carcinomatosae*) oraz w wątrobie (w badaniu tomograficznym w 2. segmencie wątroby widoczne 2 ogniska przerzutowe o wymiarach 27 × 25 mm oraz 15 × 15 mm). Z powodu progresji choroby zakończono leczenie tamoksifenem. W lipcu 2008 roku chorą przyjęto do Kliniki Onkologii Klinicznej. W wywiadzie rodzinnym i internistycznym nie stwierdzono obciążenia, chora niemiesiączkująca od 4 lat. W badaniu przedmiotowym — stopień sprawności ECOG 0, blizna po amputacji prawego sutka gładka, bez cech wznowy, prawidłowe utkanie piersi lewej, w prawej okolicy nadobojczykowej pojedynczy, nieruchomy węzeł chłonny 10 mm, pozostałe obwodowe węzły nie były powiększone. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej opisano 2 przerzuty w prawym płacie wątroby średnicy 35 mm i 20 mm. Wyniki mammografii i ultrasonografii lewej piersi, scyntygrafii kości oraz rentgenogram klatki piersiowej były prawidłowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone próby wątrobowe Alat i Aspat w stopniu G1, pozostałe wyniki badania krwi obwodowej (morfologia, rozmaz, reszta panelu biochemicznego, dehydrogenaza mleczanowa, [LDH, *lactate dehydrogenase*]) nie

odbiegały od normy. Wykonano badanie echokardiograficzne, w którym oceniono frakcję wyrzutową lewej komory serca na 65%.

Na podstawie analizy przebiegu choroby, badań obrazowych i laboratoryjnych, stanu ogólnego oraz czasu jaki upłynął od terapii antracyklinami chorą zakwalifikowano do leczenia systemowego liposomalną doksorubicyną (preparat Myocet®) z cyklofosfamidem (Myocet® 60 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m², rytm 21 dni). Od lipca do listopada 2008 roku podano 6 cykli Myocet® i cyklofosfamid w dawce należytnej. W trakcie leczenia trzykrotnie obserwowano granulocytopenię w stopniu G2, co wydłużyło przerwy między cyklami od 3 do 5 dni, poza tym nie stwierdzono innych istotnych zmian w wynikach badań laboratoryjnych w stosunku do badania wyjściowego. Od pierwszego cyklu chora zgłaszała osłabienie trwające przez 7 dni po podaniu chemioterapii, jeden raz wystąpiły nudności/wymioty w stopniu G2. W kontrolnym badaniu tomografii jamy brzusznej po 12 tygodniach leczenia wykazano częściową regresję według *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) zmian przerzutowych w wątrobie (2 ogniska wielkości 15 mm i 8 mm). Na podstawie następnej oceny tomograficznej wykonanej 8 tygodni po zakończeniu chemioterapii Myocet® cyklofosfamidem wykazano dalszą regresję ognisk przerzutowych w wątrobie (2 ogniska wielkości 8 mm i 5 mm). W badaniach ultrasonograficznych jamy brzusznej po 9 tygodniach leczenia oraz 3 tygodnie po zakończeniu chemioterapii liposomalną doksorubicyną z cyklofosfamidem nie uwidoczniono (zapewne z uwagi na ich niewielki rozmiar) patologicznych ognisk w wątrobie. Od 4. cyklu chemioterapii stwierdzono kliniczną całkowitą regresję węzła chłonnego w prawej okolicy nadobojczykowej.

W kontrolnym badaniu echokardiograficznym przed 4. i 6. kursem chemioterapii frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła odpowiednio 57% i 56%, natomiast 3 tygodnie po zakończeniu leczenia (w rytmie 7 kursu) zaobserwowano spadek LVEF do 50% (spadek o 15% w porównaniu z badaniem wyjściowym). Spadkowi frakcji wyrzutowej nie towarzyszyły objawy kliniczne, pomiary ciśnienia tętniczego oraz elektrokardiogramy w trakcie leczenia według Myocet® i cyklofosfamid były prawidłowe. Ze względu na zmniejszenie LVEF do 50% oraz po wzięciu pod uwagę osiągniętego efektu zakończono chemioterapię Myocetem® i cyklofosfamidem na 6 kursach w listopadzie 2008 roku. Nie włączono leczenia kardiologicznego, w kontrolnym badaniu echokardiograficznym wykonanym po 5 tygodniach stwierdzono wzrost frakcji wyrzutowej do 58%.

Dalszy opis przypadku po zakończeniu leczenia doksorubicyną: w grudniu 2008 roku wdrożono hormonoterapię drugiego rzutu anastrozolem, w sierpniu 2009 roku w kontrolnym badaniu tomograficznym opi-

sano progresję przerzutów w wątrobie, a w badaniu scyntygraficznym kości i badaniu radiologicznym — ognisko przerzutowe w mostku. Wobec stwierdzonej progresji choroby zakończono hormonoterapię, przeprowadzono paliatywną radioterapię w celu złagodzenia bólu na obszar guza mostka, do leczenia włączono doustny bifosfonian Sindronat oraz leki przeciwbólowe, pacjentkę we wrześniu 2009 roku zakwalifikowano do chemioterapii według schematu NF (5-fluorouracyl 500 mg/m², winorelbina 25 mg/m², dzień 1. i 8., rytm 21 dni). Do kwietnia 2010 roku chora otrzymała 9 cykli powyższego leczenia, w kontrolnych badaniach obrazowych w trakcie oraz 8 tygodni po chemioterapii wykazano stabilizację opisywanych wyjściowo zmian przerzutowych. Chora pozostaje w dobrym stanie ogólnym, ECOG 1 stopień, leki przeciwbólowe pobiera doraźnie, kontynuuje leczenie bifosfonianami (od maja 2010 r. zmiana na dożylny bifosfonian Pamifos), w lipcu 2010 roku rozpoczęła hormonoterapię trzeciego rzutu fulwestrantem.

Dyskusja

Przerzutowy rak piersi jest nieuleczalną chorobą. Leczenie systemowe w stadium uogólnienia jest prowadzone z założeniem paliatywnym. Celami paliatywnej hormonoterapii, chemioterapii czy terapii celowanych jest spowolnienie rozwoju choroby, poprawa jakości życia, a także wydłużenie czasu przeżycia.

W leczeniu raka piersi w stadium uogólnienia nie jest możliwe podanie referencyjnego (optymalnego) programu chemioterapii, wybór schematu opiera się na ocenie między innymi stanu sprawności, chorób przebytych i współistniejących, rodzaju poprzednio stosowanej terapii w leczeniu uzupełniającym czy paliatywnym.

Antracykliny, z których najszersze zastosowanie ma doksorubicyna, należą do najczęściej stosowanych leków w raku piersi w postępowaniu radykalnym oraz o charakterze paliatywnym. Istotną toksycznością ograniczającą stosowanie antracyklin jest zależne od dawki działanie kardiotoksyczne, objawiające się niewydolnością krążenia, prawdopodobieństwo wystąpienia kardiotoksyczności znacząco wzrasta po przekroczeniu dawki doksorubicyny 450–500 mg/m² [1]. Ze względu na to, że doksorubicyna stanowi podstawę uzupełniającej chemioterapii przedoperacyjnej i pooperacyjnej dawka kumulacyjna antracyklin często zbliża się lub osiąga wartość maksymalną, która ogranicza użycie leku w chorobie zaawansowanej.

Obecnie możliwe jest ponowne zastosowanie antracyklin z uwagi na dostępność liposomalnych postaci tych związków. Dzięki zastosowaniu liposomów dochodzi do redukcji działań niepożądanych, zwłaszcza kar-

diotoksyczności, przy podobnej skuteczności jak wolnych antracyklin, co potwierdzono w randomizowanych badaniach porównujących liposomalne i konwencjonalne preparaty doksorubicyny [2–4]. Liposomalna doksorubicyna charakteryzuje się większym powinowactwem do guza nowotworowego niż zdrowych tkanek. Jednocześnie brak pegylacji w preparacie Myocet® sprawia, że lek nie kumuluje się w skórze i błonach śluzowych, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zmian skórnych, w tym zespołu „ręka–stopa” [5].

Preparat Myocet® w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu raka sutka w stadium przerzutów. W przedstawionym przypadku klinicznym, biorąc pod uwagę znaczącą aktywność doksorubicyny (odsetek odpowiedzi: 30–40%) [6, 7] u chorych, u których doszło do rozsiewu po upływie ponad 12 miesięcy od uzupełniającej chemioterapii zawierającej antracykliny, zastosowano ponownie antracykliny w leczeniu choroby uogólnionej. Tolerancja leczenia była dobra, nie odnotowano działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu według *World Health Organization* oraz zgodnie z charakterystyką preparatu Myocet® zmian skórnych. Zwraca uwagę bezobjawowe zmniejszenie LVEF pod koniec leczenia.

Opisana sytuacja kliniczna jest przykładem celowości i bezpieczeństwa włączenia Myocet® z cyklofosfamidem mimo uprzedniego leczenia antracyklinami i stanowi opcję terapeutyczną w pierwszym rzucie leczenia przerzutowego raka piersi. Konieczne jest częste kontrolowanie czynności serca przed leczeniem liposomalną doksorubicyną oraz w jego trakcie.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Bala M., Bidziński M. i wsp. *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2006.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Mross K., Niemann B., Massin U. i wsp. Pharmacokinetics of liposomal doxorubicin (TLC D-99; Myocet) in patients with solid tumors: an open-label, single-dose study. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004; 54: 514–524.
6. Chan S., Friedrichs K., Noel D. i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2341–2354.
7. Paridaens R., Biganzoli L., Bruning P. i wsp. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line singleagent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized Study with cross-over. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 724–733.