

**Małgorzata Chudzik**

Oddział Chemioterapii Kliniki Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

## Zastosowanie liposomalnej doksorubicyny jako leczenie kolejnego rzutu uogólnionego raka piersi

The use of liposomal doxorubicin as the next line treatment in metastatic breast cancer

### Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Chudzik  
 Oddział Chemioterapii Kliniki  
 Onkologicznej, Centrum Onkologii  
 — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa  
 e-mail: malgorzatachudzik@coi.waw.pl

### STRESZCZENIE

Rak piersi nadal pozostaje najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i jest pierwszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2007 roku stwierdzono w Polsce 14 482 nowe zachorowania na raka piersi oraz zarejestrowano 5255 zgonów z tego powodu.

Uogólniony rak piersi jest chorobą nieuleczalną. Mediana przeżycia osiąga 18–24 miesiące. Zdarzają się jednak wieloletnie przeżycia pacjentów z chorobą przerzutową w dobrym stanie ogólnym, dla których każda kolejna linia leczenia jest szansą na zahamowanie tempa rozwoju choroby i tym samym wydłużenie czasu przeżycia.

Rak piersi należy do nowotworów chemiowrażliwych. Jednymi z najaktywniejszych leków są antracykliny. Schematy z zastosowaniem antracyklin umożliwiają uzyskanie remisji u 60–85% leczonych z medianą czasu trwania odpowiedzi 12 miesięcy. Działaniem niepożądanym ograniczającym dawkę leku jest kardiotoxyczność. Powikłanie to zależy od całkowitej dawki leku — znacząco wzrasta po przekroczeniu dawki 550 mg/m<sup>2</sup>, u chorych poddanych napromienianiu ściany klatki piersiowej — po 450 mg/m<sup>2</sup>.

Obecnie antracykliny są wykorzystywane najczęściej w leczeniu okołoperacyjnym (jako terapia neoadiuwantowa i adiuwantowa), co ogranicza ich zastosowanie w leczeniu choroby przerzutowej. Pojawiły się również nowe leki, jak na przykład taksany i przeciwciała monoklonalne, które znacznie poprawiły wyniki leczenia uogólnionego raka piersi. Niektóre z nich mają również działanie kardiotoxyczne, jak na przykład trastuzumab, co przy leczeniu skojarzonym znacznie zwiększa ryzyko kardiotoxyczności.

**Słowa kluczowe:** uogólniony rak piersi, antracykliny, kardiotoxyczność, trastuzumab, doksorubicyna liposomalna

### ABSTRACT

Breast cancer remains the most common malignant neoplasm in females in Poland and ranks first as the cause of death due to cancers. According to the data of Krajowy Rejestr Nowotworów (National Cancer Registry), there were 14 482 new breast cancer cases and 5255 deaths due to the disease reported in 2007. Advanced breast cancer is an incurable disease. The median survival reaches 18–24 months. However, there are cases of survival extending over several years in patients with metastatic breast cancer in a good general condition, for whom each subsequent line of treatment is a chance for slowing down the disease development and thus prolonging the survival.

Breast cancer is a chemosensitive neoplasm and some of the most active drugs employed in its treatment are anthracyclines. Application of therapeutic regimens including anthracyclines allows to achieve remission in 60–85% of patients, with a median response duration of 12 months. The adverse effect limiting the drug dosage is its cardiotoxicity, and this complication is dependent on the total drug dose — it increases significantly once 550 mg/m<sup>2</sup> is exceeded, or 450 mg/m<sup>2</sup> in patients receiving chest wall irradiation.

Currently, anthracyclines are most commonly used in perioperative treatment (as a neoadjuvant and adjuvant therapy), which limits their application in the treatment of metastatic disease. However, there are now available new drugs, including taxanes and trastuzumab, which significantly improves the therapeutic results in advanced breast cancer. Notably, some of these drugs, e.g. trastuzumab, exhibit cardiotoxic properties which increase the risk of cardiotoxicity in combined treatment.

**Key words:** advanced breast cancer, anthracyclines, cardiotoxicity, trastuzumab, liposomal doxorubicin

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A33–A36

## Opis przypadku

U 49-letniej chorej rozpoznano raka piersi prawej w lipcu 2001 roku.

W badaniu ultrasonograficznym: w piersi prawej na godz. 3.00 lity guz  $20 \times 19 \times 15$  mm, o ultrasonograficznych cechach złośliwości, w pasze prawej 2 przerzutowe węzły chłonne — 17 mm i 14 mm. Ustalono stopień zaawansowania klinicznego na T1cN1M0 (CS IIA)

W wywiadzie internistycznym: cukrzyca typu 2 leczona insuliną, dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze. Wywiad rodzinny — onkologicznie bez znaczenia.

W dniu 22.08.2001 roku wykonano operację oszczędzającą piersi prawej. W badaniu histologiczno-patologicznym: *carcinoma ductale invasivum mammae* (G3, MBR4). *Metastases carcinomatis in lymphonodis axillae* 12/21, pT1cN1. Guz o wymiarach  $1,8 \times 1,3 \times 1,5$  cm. Rak nacieka powięź, dochodząc w bezpośrednie sąsiedztwo mięśni szkieletowych. Widoczne zatory nowotworowe w naczyniach chłonnych w bezpośrednim sąsiedztwie linii cięcia chirurgicznego, w głębi ognisko nacieku raka wokół naczynia z zatorem — 0,2 cm od marginesu chirurgicznego. W 12 z 21 przebadanych mikroskopowo węzłów chłonnych pachy znaleziono przerzuty raka naciekające torebki węzłów, bez ich przekraczania. Średnica największego węzła chłonnego z przerzutem — 1,9 cm (piętro górne 3/5, środkowe 4/4, dolne 5/9, szczyt pachy 0/3). Oznaczenia receptorów estrogenowych — 43 fmol/l, progestagenowe — 60 fmol/l. Brak oznaczenia receptora HER2 — wówczas nie oznaczano rutynowo tego receptora.

Chorą leczono uzupełniająco chemioterapią — otrzymała VI kursów leczenia według programu AC (doxorubicyna —  $60 \text{ mg/m}^2$ , cyklofosfamid  $600 \text{ mg/m}^2$ , co 21 dni) oraz napromienianiem — podano  $50 \text{ Gy/t}$  w 25 frakcjach na pierś prawą i regionalne węzły chłonne, BOOST na łożę —  $15 \text{ Gy/t}$ .

W lutym 2002 roku włączono leczenie uzupełniająco tamoksyfenem. Chorą obserwowano ambulatoryjnie.

W badaniu RTG klatki piersiowej z dnia 16.03.2005 roku uwidoczniono progresję choroby w płucach w postaci guzków w obu płucach (6, z których największy 2,5 cm).

Poproszono o oznaczenie receptora HER2. Do czasu uzyskania wyniku receptora chorą zakwalifikowano do leczenia paliatywnego chemioterapią według programu NF2 (winorelbina  $25 \text{ mg/m}^2$  dzień 1. i 6., 5 FU  $750 \text{ mg/m}^2$ , wlew 24-godzinny dzień 1.–5., co 21 dni).

Od 6 kwietnia do 16 czerwca 2005 roku — otrzymała IV kursy chemioterapii według programu NF2. Po dwóch kursach nastąpiła częściowa regresja (PR, *partial remission*) guzków przerzutowych w płucach w badaniu RTG klatki piersiowej.

Wynik badania receptorów z dnia 24.05.2005: ER — silny odczyn w około 80% komórek, PGR — odczyn w około 60% komórek, HER2 — (3+).

W związku z dodatnim wynikiem receptora HER2 zdecydowano o leczeniu trastuzumabem w skojarzeniu z winorelbina: trastuzumab  $4 \text{ mg/kg}$  — dawka nasycająca, następnie  $2 \text{ mg/kg}$  w rytmie co 7 dni, winorelbina —  $25 \text{ mg/m}^2$  dzień 1. i 8. co 21 dni. Leczenie to prowadzono od czerwca 2005 do marca 2006 roku, uzyskując całkowitą regresję (CR, *complete remission*) zmian w płucach. Od marca do lipca 2006 roku kontynuowano leczenie trastuzumabem w monoterapii w rytmie co 7 dni. W lipcu 2006 nastąpił powolny odrost guzków w płucach. W związku z bardzo dobrym stanem ogólnym — chora cały czas była aktywna zawodowo — w kontrolnych badaniach ECHO serca nie stwierdzono cech kardiotoxyczności — zdecydowano o dołączeniu do trastuzumabu — cisplatyny w monoterapii —  $20 \text{ mg/dobę}$  przez 5 dni co 21 dni. Co prawda brakowało jednoznacznych zaleceń co do zasad leczenia po progresji w trakcie leczenia trastuzumabem, natomiast pojawiły się doniesienia w literaturze o bezpieczeństwie i skuteczności takiego leczenia [1, 2].

Pacjentka otrzymała IV kursy cisplatyny z trastuzumabem w rytmie co 7 dni. Uzyskano stabilizację zmian (SD, *stable disease*) w płucach. Następnie chora kontynuowała leczenie trastuzumabem w monoterapii.

W marcu 2007 roku doszło do progresji choroby (PD, *progression disease*) w płucach i w węzłach chłonnych jamy brzusznej.

Zdecydowano o kontynuacji leczenia trastuzumabem z chemioterapią kolejnego rzutu — paklitaksel w monoterapii  $175 \text{ mg/m}^2$  co 21 dni. Po zastosowaniu VI kursów leczenia uzyskano częściową remisję zmian w płu-

cach i całkowitą remisję zmian w jamie brzusznej. Ze względu na utrzymujący się bardzo dobry stan ogólny, dobrą tolerancję leczenia i brak cech kardiotoxyczności w czerwcu 2007 roku zdecydowano o kontynuacji leczenia trastuzumabem (nadal rytm co 7 dni) w skojarzeniu z hormonoterapią letrozolem (2,5 mg/d.). Leczeniem tym uzyskano stabilizację zmian w płucach. W jamie brzusznej utrzymywała się całkowita regresja zmian.

W marcu 2008 roku nastąpiła kolejna progresja choroby w płucach, w jamie brzusznej nadal CR. Ze względu na kolejną progresję w trakcie leczenia trastuzumabem i brak danych z randomizowanych badań klinicznych o kontynuowaniu podawania leku z kolejnym rzutem chemioterapii zdecydowano o odstawieniu trastuzumabu. Zakwalifikowano chorą do chemioterapii paliatywnej kapecytabiną 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 × dziennie przez 14 dni co 21 dni. Nie było możliwości zastosowania kolejnej terapii anti-HER2 z uwagi na brak dostępności lapatynibu jako leczenia standardowego. Leczenie było możliwe jedynie w ramach tak zwanej chemioterapii niestandardowej. Chora otrzymała IX kursów leczenia. Po 3 kursach PR zmian w płucach, po VI i IX kursach — stabilizacja. W październiku 2008 roku chorą zakwalifikowano do leczenia fulwestrantem. Otrzymała III podania leku (15.10.2008–10.12.2008). W badaniu RTG klatki piersiowej z 05.01.2009 roku — progresja choroby: w lewym płucu guzki 28, 17, 18 mm, w prawym płucu guzek 35 mm. W porównaniu z badaniem z 01.10.2008 roku wzrost guzków o 20–40%. W badaniu USG jamy brzusznej bez zmian nowotworowych.

Ze względu na dobry stan ogólny, brak cech kardiotoxyczności, długi czas do progresji po leczeniu uzupełniającym antracyklinami zdecydowano o próbie leczenia chemioterapią paliatywną z udziałem liposomalnej antracykliny (Myocet®).

Badania przed rozpoczęciem leczenia:

- RTG klatki piersiowej — w porównaniu z badaniem z 05.01.2009 roku dalsza niewielka progresja wielkości zmian ogniskowych w obu płucach. Wielkość guzków: płuco lewe — 30, 17, 21 mm, prawe — 36 mm;
- USG jamy brzusznej — nie obserwuje się czynnych zmian chorobowych w jamie brzusznej;
- ECHO serca z 13.01.2009 — frakcja wyrzutowa (EF, *ejection fraction*) 67%, lewa komora niepowiększona, bez przerostu ścian i zaburzeń kurczliwości. Zastawki bez istotnych nieprawidłowości (śladowa niedomykalność mitralna i trójdzielna). Bez cech przeciążenia prawego serca. Osierdzie bez płynu.

W dniach 04.02–25.02.2009 chora otrzymała II kursy chemioterapii — Myocet® — 75 mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid — 600 mg/m<sup>2</sup>, co 21 dni.

Trzeci kurs leczenia został odroczone o 7 dni z powodu umiarkowanej leukopenii (2,9 × 10<sup>9</sup>/l) i neutropenii (1,6 × 10<sup>9</sup>/l) z towarzyszącą infekcją górnych dróg oddechowych.

Po III kursach przeprowadzono badania oceniające efekt leczenia i wydolność krążeniową:

- badanie RTG klatki piersiowej z 15.04.2009 roku — częściowa niewielka regresja zmian meta w płucach. Obecnie zmiany mają wielkość: w lewym płucu 25, 15, 20 mm, w prawym — 25 mm. Przepona wolna.
- badanie ECHO serca z 07.04.2009 roku — EF 70%, osierdzie wolne, kurczliwość ścian lewej komory zachowana. Śladowa fala zwrotna przez zastawkę trójdzielną (TR), śladowa fala zwrotna przez zastawkę płucną (PR). Zastawki aortalna (AV) i mitralna (MV) czynnościowo i morfologicznie prawidłowe. Żyła główna dolna (VCI) i pień płucny nieposzerzone. Wniosek — obraz prawidłowy.

W dniach 15.04–27.05.2009 roku — chora otrzymała kolejne III kursy leczenia Myocet® + cyklofosfamid.

Badania po VI kursie:

- RTG klatki piersiowej z 15.06.2009 roku — w obecnym badaniu zmiany meta w lewym płucu mają śr. 20, 17, 14 mm, w prawym płucu progresja — trzy guzki śr. 13, 21, 16 mm.
- ECHO serca z 16.06.2009 roku — EF 57%, osierdzie wolne, kurczliwość lewej komory zachowana. Drobna TR z gradientem wstecznym 15 mm Hg; VCI i pień płucny nieposzerzone. Przegroda międzyprzedsionkowa (IAS) — obraz sugeruje przerost tłuszczakowaty. Zastawki AV i MV — prawidłowe. Kurczliwość do dalszej kontroli.
- USG jamy brzusznej z 15.06.2009 roku — bez czynnych ognisk nowotworu w jamie brzusznej.

Ze względu na progresję choroby w płucach zakończono leczenie chemioterapią (rozwój oporności na antracykliny, obniżenie EF o 13%). Wystąpiono z wnioskiem do NFZ o zgodę na leczenie chorej egzemestanem. Po uzyskaniu zgody w lipcu 2009 roku rozpoczęto leczenie — 1 tabl. 25 mg/dobę.

Kontrolne badanie ECHO serca wykonano 22.09.2009 roku — EF 60%, osierdzie wolne, kurczliwość ścian zachowana, śladowa PR i MR. Prawe serce nieposzerzone, VCI i pień płucny nieposzerzone.

Po 3 miesiącach leczenia — stabilizacja zmian w płucach, w badaniu USG jamy brzusznej — bez zmian nowotworowych, kontynuowano leczenie egzemestanem.

W dniu 13.10.2009 roku chora zgłosiła się przed terminem wizyty kontrolnej z powodu epizodu zasłabnięcia z utratą przytomności w dniu 06.10.2009, wówczas nie zgłosiła się do lekarza. Zgłaszała skargi na osłabienie i drętwienie kończyn po stronie prawej. W wykonanym w trybie pilnym badaniu CT mózgu uwidoczono ogniska przerzutów w obu płatach ciemieniowych i prawym skroniowym (po 3 w każdej półkuli), wielkości 8–20 mm. W dniach 15.10.2009 roku — 27.10.2009 roku — napromieniana paliatywnie na mózgowie fotonami X o energii 4 MeV do dawki 30 Gy/t w 10 dawkach frakcyjnych.

Ze względu na stopniowo pogarszający się stan neurologiczny i brak możliwości dalszego leczenia onkologicznego chora została skierowana do leczenia paliatywnego w hospicjum.

W dniu 07.01.2010 roku chora zmarła z powodu najprawdopodobniej progresji w ośrodkowym układzie nerwowym.

## Dyskusja

Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównym celem jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości [3]

Korzyść z leczenia, jaką odniesie pacjent, musi przewyższać ewentualne działania niepożądane. Wprowadzenie do praktyki klinicznej liposomalnych postaci doksorubicyny (pegylowanej lub niepegylowanej) poprawiło indeks terapeutyczny leku. Liposomalna doksorubicyna charakteryzuje się większym powinowactwem do tkanki nowotworowej niż do tkanek zdrowych. Maksymalne stężenie leku w surowicy jest mniejsze, co powoduje zmniejszenie kardiotoxyczności [4]. Jednocześnie skuteczność leczenia jest podobna jak przy zastosowaniu wolnej doksorubicyny. Zastosowanie liposomalnej doksorubicyny jest możliwe u pacjentek, które otrzymywały antracykliny w leczeniu uzupełniającym czy neoadiuwantowym.

Zostało to potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych [5–7]. Postać niepegylowana liposomalnej doksorubicyny — Myocet® charakteryzuje się mniejszą toksycznością skórą, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zespołu „ręka–stopa”, ponieważ lek nie kumuluje się w skórze i błonach śluzowych [6].

Decyzję o leczeniu tej chorej preparatem Myocet® podjęto ze względu na długi czas (3 lata), jaki upłynął między zakończeniem leczenia uzupełniającego doksorubicyną a progresją choroby (czas wolny od choroby — 4 lata mimo bardzo niekorzystnych czynników rokowniczych). Świadczy to o dużej wrażliwości nowotworu na leczenie antracyklinami. Znaczenie miały również: prawidłowy obraz ECHO serca, bardzo dobry stan ogólny pacjentki (chora cały czas aktywna zawodowo), przejście kilku linii chemioterapii z uzyskaniem częściowej regresji w płucach i całkowitej regresji w jamie brzusznej oraz czas, jaki upłynął od podania ostatniej dawki doksorubicyny (7 lat). Chora otrzymała dawkę

całkowitą doksorubicyny — 360 mg/m<sup>2</sup>. Dawka maksymalna, której nie należy przekraczać, to 550 mg/m<sup>2</sup>, a przy napromienianiu na lewą połowę klatki piersiowej — 450 mg/m<sup>2</sup> [4]. Jednak ryzyko powikłań kardiologicznych znacząco wzrasta już po przekroczeniu 300 mg/m<sup>2</sup>. Z uwagi na brak innych opcji terapeutycznych, w tym na możliwość zastosowania konwencjonalnej doksorubicyny, zdecydowano o zastosowaniu schematu Myocet® z cyklofosfamidem.

Bezpośrednia tolerancja leczenia była bardzo dobra. Nie obserwowano toksyczności ze strony skóry i błon śluzowych, niewielka toksyczność hematologiczna (stopień 2.) wystąpiła tylko po drugim kursie. Obniżeniu frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular EF*) po VI kursie nie towarzyszyły objawy ze strony układu krążenia, w badaniu kontrolnym ECHO po 3 miesiącach od zakończenia leczenia preparatem Myocet® wzrost EF.

Czas przeżycia chorej od rozpoznania choroby nowotworowej wyniósł prawie 9 lat (102 miesiące), a od momentu rozsiewu — 58 miesięcy (niecałe 5 lat).

Leczenie chorej było mocno zindywidualizowane, oparte na doświadczeniu klinicznym i danych na temat skuteczności antracyklin w leczeniu rozlanego raka piersi. Opisany przypadek potwierdza, że Myocet® jest lekiem bezpiecznym i skutecznym u chorych po leczeniu konwencjonalnymi antracyklinami w przeszłości.

## Piśmiennictwo

1. Tripathy D., Slamon D.J., Cobleigh M. i wsp. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1063–1070.
2. Bartsch R., Wenzel C., Hussian D. i wsp. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 2006; 6: 63.
3. Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009. *Via Medica* 2009.
4. Krzakowski M., Bała M., Bidziński M. i wsp. *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2006.
5. 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 cancer carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 25–36.
6. Batist G., Ramakrishnan G., Sikhar Rao i wsp. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1444–1454.
7. Chan S., Davidson N., Juozaityte E. i wsp. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1527–1534.