

Michał Tomala

Oddział Onkologii i Chemioterapii Nowotworów, Centrum Medyczne HCP w Poznaniu

Skuteczność stosowania antracykliny liposomalnej w leczeniu zaawansowanego raka piersi po wykorzystaniu skumulowanej dawki klasycznej doxorubicyny

Efficiency of liposomal doxorubicin in the treatment of advanced breast cancer after completed conventional doxorubicin cumulative dose

Adres do korespondencji:

Lek. Michał Tomala
 Oddział Onkologii
 i Chemioterapii Nowotworów
 Centrum Medyczne HCP
 ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 194
 61-485 Poznań
 Tel.: +48 (61) 831 22 50
 e-mail: mchtomala@gmail.com

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2010, supl. A, A37–A39
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

STRESZCZENIE

Doksorubicyna liposomalna jest lekiem stosowanym w terapii zaawansowanego raka piersi. W skojarzeniu z cyklofosfamidem stanowi skuteczną alternatywę w leczeniu pierwszego rzutu. Doksorubicyna liposomalna może być również z powodzeniem stosowana w kolejnych liniach chemioterapii. W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku chorej leczonej według powyższego schematu w III linii terapii, po uprzednim wykorzystaniu kumulacyjnej dawki klasycznej doxorubicyny.

Słowa kluczowe: doksorubicyna liposomalna, kardiotoksyczność, rak piersi

ABSTRACT

Liposomal doxorubicin is indicated for the treatment of advanced breast cancer. In combination with cyclophosphamide is an effective alternative in first-line treatment. However, it can also be successfully used in subsequent lines of chemotherapy. This paper presents a case study of patient treated with the above regimen in the third-line therapy, after exceeding the cumulative dose of classic doxorubicin.

Key words: liposomal doxorubicin, cardiotoxicity, breast cancer

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A37–A39

Wstęp

Rak piersi jest jednym z najczęściej występujących nowotworów. Mimo prowadzonych badań profilaktycznych mających na celu wczesne wykrycie choroby nadal znaczna część pacjentek jest leczona z powodu choroby przerzutowej. I choć w terapii raka piersi stosuje się liczne schematy chemioterapii, to dobór odpowiedniego leczenia nadal stanowi duży problem. Znaczącą rolę w leczeniu odgrywają antracykliny [1], które, choć skuteczne, są obciążone dużym ryzykiem powikłań kar-

diologicznych [2]. Stąd coraz częściej stosuje się doxorubicynę liposomalną, która przy porównywalnej z klasyczną skutecznością leczenia oferuje lepszy profil bezpieczeństwa [3, 4] i pozwala na zwiększenie ilości kursów podanej chemioterapii.

Opis przypadku

U 42-letniej chorej na podstawie punkcji gruboigłowej oraz badań obrazowych rozpoznano w maju 1995 roku

raka lewej piersi. Pacjentkę w czerwcu 1995 roku poddano zabiegowi usunięcia lewego gruczołu piersiowego sposobem Pateya. Rozpoznanie histopatologiczne pooperacyjne — *carcinoma tubulo-ductale invasivum G2; metastases ad lymphonodis axillae No I/XVI, pT1, pN1*. W badaniu immunohistochemicznym wykazano ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. Nie wykazano nadekspresji receptora HER2.

Po zabiegu pacjentka otrzymała 6 kursów chemioterapii uzupełniającej według schematu CMF (cyklofosfamid 100 mg/m², metotreksat 40 mg/m², fluorouracyl 600 mg/m², rytm 28 dni). Ze względu na niski stopień zaawansowania nie zastosowano uzupełniającej radioterapii. Po zakończeniu chemioterapii pacjentka otrzymała hormonoterapię uzupełniającą tamoksyfemem, którą kontynuowała do progresji choroby, oraz została objęta programem badań kontrolnych.

W styczniu 2003 roku w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzono płyn w lewej jamie opłucnowej. Nie wykazano cech rozsiewu choroby do innych narządów. W badaniu cytologicznym płynu potwierdzono obecność komórek nowotworowych. Wykonano zabieg drenażu podciśnieniowego, a następnie pleurodezę lewostronną z użyciem bleomycyny. Po zabiegu chora otrzymała 7 kursów chemioterapii według schematu AC (doksorubicyna 60 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m², rytm 21 dni, dawka kumulacyjna doksorubicyny 420 mg/m²). Uzyskano remisję choroby. W badaniach kontrolnych nie stwierdzano wysięku w jamie opłucnowej. Następnie włączono hormonoterapię anastrozolem, którą pacjentka otrzymywała przez 5 lat do marca 2008 roku.

W marcu 2008 roku wynik CT potwierdził liczne zmiany przerzutowe w wątrobie i kościach oraz wznowę w okolicy mostka. Chora otrzymała 6 kursów docetakselu (100 mg/m², rytm 21 dni) w monoterapii. W badaniach oceniających odpowiedź na leczenie stwierdzono stabilizację zmian przerzutowych w CT oraz spadek stężenia Ca-15.3. Ponadto we wrześniu 2008 roku chora otrzymała paliatywną radioterapię na okolicę 9. kręgu piersiowego — 16 Gy/T. Włączono leczenie pamidronianem, które jest kontynuowane.

We wrześniu 2008 roku pacjentkę przyjęto na Oddział Onkologii i Chemioterapii Centrum Medycznego HCP. Chora była w stanie ogólnym dobrym, w pierwszym stopniu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-1), leczona z powodu nadciśnienia tętniczego (perindopril, betaksolol). Upřednio stwierdzono dodatnie miano przeciwciał anti-HCV. W badaniu przedmiotowym stwierdzono gładką bliznę po mastektomii, węzły chłonne obwodowe niepowiększone, guzową zmianę w tkance podskórnej w okolicy trzonu mostka.

W okresie od września 2008 roku do stycznia 2009 roku pacjentka przyjmowała tamoksyfem. Po 3 miesiącach

odnotowano wzrost stężenia Ca-15.3. W CT stwierdzono stabilizację zmian przerzutowych w wątrobie (liczne, o średnicy do 15 mm). Potwierdzono zmiany przerzutowe w kościach podczas rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Brak opisu badań obrazowych wykonanych w ośrodku, w którym chora była upřednio leczona, uniemożliwił dokładne określenie odpowiedzi na zastosowane leczenie.

Ze względu na dobrą odpowiedź podczas upředniej terapii według schematu AC oraz okres 6 lat, który upłynął od ostatniego podania leków, podjęto próbę terapii doksorubicyną liposomalną (60 mg/m²) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m²) podawanymi standardowo co 21 dni. Od pierwszego kursu prowadzono profilaktykę neutropenii za pomocą pegfilgrastimu. Przed włączeniem leczenia wykonano ECHO serca, w którym nie stwierdzono istotnych zaburzeń hemodynamicznych oraz oznaczono frakcję wyrzutową (EF, *ejection fraction*) — 55%. W badaniach laboratoryjnych nieznacznie podwyższone były wartości transaminaz. Pozostałe parametry biochemiczne i hematologiczne były w granicach normy.

Po drugim kursie chemioterapii, ze względu na wzrost Ca-15.3, wykonano CT jamy brzusznej z miednicą i stwierdzono częściową regresję zmian w wątrobie w ocenie według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST). Po podaniu kolejnych dwóch kursów chemioterapii ponownie oceniono efekt leczenia w CT i wykazano dalszą regresję zmian przerzutowych w wątrobie. Odnotowano również spadek stężenia Ca-15.3. W badaniu echokardiograficznym serca nie stwierdzono spadku EF lewej komory (LVEF, *left ventricular EF*). Po 6. kursie stwierdzono stabilizację choroby w badaniach obrazowych oraz wzrost stężenia Ca-15.3.

W CT po 8. kursie leczenia stwierdzono stabilny obraz w jamie brzusznej oraz pojawienie się zmian przerzutowych w obu płucach w MRI (nieuwidoczniowane w CT). Odnotowano również dalszy wzrost stężenia Ca-15.3. W badaniu echokardiograficznym wykonanym po zakończeniu terapii LVEF wynosiła 54%. Ze względu na progresję choroby w MRI zakończono leczenie doksorubicyną liposomalną.

W kolejnym rzucie leczenia zastosowano fulwestrant. Podano dwa kursy. Odstąpiono od dalszego leczenia ze względu na 3-krotny wzrost wartości Ca-15.3 oraz spadek parametrów hematologicznych. Następnie zastosowano chemioterapię według schematu NF1, po 3 kursach stwierdzono progresję choroby. Ponownie pojawił się wysięk w jamie opłucnej. Ze względu na dobrą odpowiedź podczas poprzedniej próby terapii ponownie zastosowano docetaksel. Chora otrzymała 5 kursów. W CT stwierdzono stabilizację choroby. Dalsze leczenie docetakselem przerwano ze względu na pancytopenię utrzymującą się mimo 8-tygodniowej przerwy od ostatniego podania.

Omówienie

Rak piersi w stadium uogólnienia jest chorobą nieuleczalną, a leczenie prowadzi się z założeniem paliatywnym. Celem terapii jest więc przedłużenie i poprawa jakości życia przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia.

Antracykliny są grupą cytostatyków od dawna stosowaną w terapii licznych rodzajów nowotworów złośliwych. Skuteczność leczenia tą grupą leków jest szeroko udokumentowana i nie budzi wątpliwości. Znane są również związane z nimi działania niepożądane. Na jednym z pierwszych miejsc należy wymienić kardiotoxycytność, która zależy od dawki całkowitej antracyklin. Stąd, mimo dobrego efektu i tolerancji leczenia, dalsza terapia jest niemożliwa ze względu na przekroczenie dawki maksymalnej, około 450 mg/m², przyjętej dla klasycznej doksorubicyny.

W ostatnich latach pojawiły się preparaty oparte na doksorubicynie sprzężonej z liposomami. Połączenie to redukuje toksyczność terapii, w tym również powikłania kardiologiczne, oraz pozwala na preferencyjną penetrację leku do komórek nowotworowych z zaoszczędzeniem tkanek zdrowych. Możliwe jest również znaczące zwiększenie dawki całkowitej leku [5].

Pacjentkę leczono preparatem Myocet® przez 7 miesięcy. Dawka kumulacyjna doksorubicyny liposomalnej wyniosła 470 mg/m² powierzchni ciała. W badaniach obrazowych uzyskano częściową regresję zmian przerzutowych w wątrobie. Do monitorowania leczenia używano również pomocniczo markeru Ca-15.3, jednak ze względu na niską czułość i swoistość w żadnym razie nie może zastąpić on oceny klinicznej oraz regularnie wykonywanych badań obrazowych, a jego wahania, jak widać w opisywanym przypadku, nie zawsze pokrywają się z oceną według kryteriów RECIST.

W trakcie całego okresu leczenia nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem doksorubicyny liposomalnej w skojarzeniu z cyklofosfamidem, które wymagałyby przerwania terapii. Mimo stosowania pierwotnej profilaktyki pegfilgrastimem zanotowano dwa epizody bezobjawowej neutropenii w stopniu 3. według kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), wy-

magające przesunięcia podania kolejnego kursu leczenia o 7 dni. Po zmianie preparatu na filgrastim i zwiększeniu do 10 liczby iniekcji nie stwierdzono dalszych epizodów neutropenii wymagającej opóźnienia podania cytostatyków.

W regularnie wykonywanych badaniach echokardiograficznych serca nie stwierdzono spadku EF mimo podania 8 kursów Myocetu® i poprzedniego leczenia doksorubicyną (7 kursów, dawka kumulacyjna doksorubicyny 420 mg/m²). Pewien wpływ na to mogło mieć kardioprotekcyjne działanie perindoprilu przyjmowanego przez chorą z powodu nadciśnienia tętniczego.

W opisywanym przypadku doksorubicyna liposomalna w skojarzeniu z cyklofosfamidem okazała się lekiem skutecznym i o dobrym profilu bezpieczeństwa, mimo podania w trzecim rzucie chemioterapii u pacjentki uprzednio leczonej klasyczną doksorubicyną. Zastosowanie leków według opisywanego schematu jest wartościową alternatywą w terapii przerzutowego raka piersi, zwłaszcza u pacjentek uprzednio leczonych antracyklinami zarówno w trybie adjuwantowym, jak i paliatywnym. Efektywne i bezpieczne jest również leczenie w dalszych liniach chemioterapii przy zachowaniu ścisłego monitorowania kardiologicznego u wybranych pacjentek w dobrym stanie ogólnym.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Bała M., Bidziński M. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Szmit S., Szczylik C. Pegylated liposomal doxorubicin and risk of cardiovascular events. Wsp. Onkol. 2009; 1: 9–15.
3. Batist G., Ramakrishnan G., Rao Ch. 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. JCO 2001; 1444–1454.
4. Harris L., Batist G., Belt R. 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.
5. Sparano J., Makhson A., Semiglazov V. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. JCO 2009; 4522–4529.