

Piotr Sawrycki

Oddział Chemioterapii Nowotworów Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu

Zastosowanie liposomalnej doksorubicyny (Myocet®) w leczeniu zaawansowanego raka piersi u 87-letniej pacjentki

The use of liposomal doxorubicin (Myocet®) in the treatment of advanced breast cancer in 87-year-old woman

Adres do korespondencji:

Lek. Piotr Sawrycki
 Oddział Chemioterapii Nowotworów
 Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego
 ul. Św. Józefa 53/59
 87-100 Toruń

STRESZCZENIE

Liposomalna doksorubicyna jest chemioterapeutykem stosowanym w zaawansowanym raku piersi. Ze względu na budowę cząsteczki leku możliwe jest podanie większej sumarycznej dawki doksorubicyny bez nasilenia działań niepożądanych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek leczenia zaawansowanego raka piersi u starszej pacjentki, poddawanej uprzednio kilku rzutom leczenia systemowego. W wyniku zastosowania Myocetu® uzyskano kilkumiesięczną regresję zmian przerzutowych oraz ustąpienie związanych z nimi dolegliwości. Tolerancja leczenia była dobra. Do czasu progresji nie występowały zdarzenia niepożądane zakłócające planowany rytm lub dawkowanie chemioterapii.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak piersi, doksorubicyna liposomalna, chemioterapia

ABSTRACT

Liposomal doxorubicin is used in treatment of advanced breast cancer. Structure of drug molecule allows delivery of greater total doxorubicin's dose without escalation of adverse events. In this article treatment of elderly patient with advanced breast cancer treated before with several regimens of chemotherapy is described. After application of Myocet® clinical regression lasted several months with important reduction of symptoms have been achieved. Tolerance of treatment was good. Until progression there were no events disrupting the rhythm and the planned dose of chemotherapy

Key words: advanced breast cancer, liposomal doxorubicin, chemotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 2010, supl. A, A51–A53
 Copyright © 2010 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2010; supl. A: A51–A53

Liposomami nazywa się niewielkie (zwykle 0,01–1 μm) pęcherzyki zbudowane z — podobnej do naturalnie występujących błon biologicznych — liofilowej, dwuwarstwowej błony lipidowej otaczającej uwodniony rdzeń. Warstwy lipidowe są tworzone przez fosfolipidy posiadające koniec hydrofobowy i hydrofilowy. W środowisku wodnym części hydrofilowe ustawiają się na powierzchni wewnętrznej i zewnętrznej, a części hydrofobowe są zwrócone do siebie, co razem tworzy dwuwarstwową błonę. Ze względu na swoje zróżnicowane właściwości, w obrębie

liposomów mogą być przechowywane i transportowane substancje rozpuszczalne w wodzie (uwodniony rdzeń) lub tłuszczach (liofilowa błona) [1, 2].

Zamknięcie leku w lipidowej otoczce zwiększa jego szansę na dotarcie do celu zamierzonego działania, zmniejsza fluktuacje stężenia w płynach ustrojowych, pozwala opóźnić enzymatyczną degradację oraz umożliwia pokonanie barier komórkowych [3]. Ponieważ liposomy mogą być szybko usuwane z krwioobiegu przez komórki układu monocytowo-makrofagowego, co

zmniejsza biodostępność leku, są wytwarzane również formy liposomów posiadające polimerową otoczkę chroniącą przed rozpoznaniem przez monocyty (np. formy pegylowane) [4]. Taka osłona zwiększa dostępność leku, natomiast wiąże się z występowaniem dodatkowych działań niepożądanych (zespół ręka–stopa) [5]. W przypadku leków onkologicznych liposomy wykorzystują nieprawidłową budowę śródbłonna naczyń guza nowotworowego. Śródbłonek ten nie jest tak szczelny jak śródbłonek prawidłowych naczyń i umożliwia przepuszczanie zawierającej lek stosunkowo dużej cząsteczki liposomu do otaczających tkanek [6].

Jednym z leków stosowanych obecnie w leczeniu chorób nowotworowych jest liposomalna, niepegylowana postać doksorubicyny występująca pod handlową nazwą Myocet®. Lek ten okazał się aktywny między innymi w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Stwierdzono zmniejszenie dystrybucji doksorubicyny do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, przy utrzymaniu tej samej skuteczności przeciwnowotworowej [7]. W badaniach klinicznych wykazano mniejszą kardiotoxycyzość i mniejszą skłonność do indukowania neutropenii. Rekomenduje się podawanie Myocetu® w dawce 60–75 mg/m² co 3 tygodnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m².

Opis przypadku

Chora, urodzona w 1922 roku, w sierpniu 2002 roku przeżyła amputację piersi prawej metodą Pateya z powodu *Carcinoma ductale invasivum* pT2N0Mx Bloom III Er (-) Pr (-); HER2 metodą IHC (+++). Ze względu na wiek pacjentki, obciążenie kardiologiczne (zaburzenia rytmu serca w wywiadzie) i brak cech rozsiewu nie włączano leczenia uzupełniającego. We wrześniu 2003 roku stwierdzono wznowę w bliźnie pooperacyjnej. Pacjentkę operowano — usunięto ognisko wznowy miejscowej. Po operacji chora otrzymała radioterapię na okolicę po usunięciu wznowy. Następnie, od września 2003 roku, włączono uzupełniającą chemioterapię MV (mitomycyna 12 mg/m² co 42 dni + winblastyna 6 mg/m² co 21 dni). Po podaniu pełnego pierwszego cyklu pacjentka odmówiła dalszego leczenia ze względu na nieakceptowalną dla niej toksyczność (uporczywe nudności, wymioty, znaczne osłabienie). Chorą obserwowano w Poradni Onkologicznej w cyklach trzymiesięcznych. W grudniu 2005 roku stwierdzono rozsiew do skóry okolicy blizny po amputacji piersi oraz skóry piersi lewej. Zmiany miały wygląd licznych egzofitycznych, częściowo sączących wykwitów pokrywających całą przednią powierzchnię klatki piersiowej. Poza tym, na podstawie badań RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej nie stwierdzano innych ognisk przerzutowych. Pacjentka nie zgłaszała innych dolegliwości, uzasadniających ewentu-

alne przeprowadzenie głębszej diagnostyki. Od stycznia 2006 roku w Centrum Onkologii w Bydgoszczy włączono, kontynuowane następnie na Oddziale Chemioterapii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Toruniu, leczenie kapecytabiną w dawce 2500 mg/m² codziennie przez 14 dni w cyklach 21-dniowych. Po 3 cyklach stwierdzono niewielką regresję zmian skórnych. Po 7 cyklach, w czerwcu 2006 roku, ze względu na progresję miejscową, zakończono leczenie kapecytabiną. Chemioterapia ta była dobrze tolerowana. Poza nudnościami i niewielkim osłabieniem apetytu nie występowały żadne istotne powikłania. Przeprowadzone ponownie badania obrazowe (rentgen klatki piersiowej, USG jamy brzusznej) nie ujawniły przerzutów odległych.

W sierpniu 2006 roku włączono leczenie trastuzumabem w cyklach 21-dniowych (8 mg/kg pierwszego dnia pierwszego cyklu, następnie 6 mg/kg co 21 dni) w skojarzeniu z paklitakselem. Ze względu na istniejące obciążenia kardiologiczne (zaburzenia rytmu serca) chora spełniała obowiązujące kryteria kwalifikacji do programu NFZ leczenia rozlanego raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym. Po podaniu 6 cykli leczenia skojarzonego z paklitakselem kontynuowano trastuzumab w monoterapii. Obserwowano bardzo szybkie zmniejszanie zmian skórnych. W styczniu 2007 roku osiągnięto prawie całkowitą regresję zmian. Leczenie kontynuowano do kwietnia 2008 roku, kiedy to zaobserwowano nawrót zmian w skórze klatki piersiowej. Również leczenie trastuzumabem było bardzo dobrze tolerowane, nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych. W badaniach echokardiograficznych frakcja wyrzutowa wahała się w granicach 55–65%.

Od czerwca 2008 roku, po uzyskaniu zgodny NFZ, włączono kolejny rzut leczenia: lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną (lapatynib 1250 mg codziennie, kapecytabina 2000 mg/m² 1.–14. dnia w cyklach 21-dniowych). Terapię według tego schematu kontynuowano do kwietnia 2009 roku. W trakcie jego stosowania uzyskano stabilizację zmian. Leczenie zakończono ze względu na brak zgody NFZ na jego kontynuowanie. Chemioterapia była dobrze tolerowana. Jeden raz, w styczniu 2009 roku, chorej podano 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych z powodu niedokrwistości (hemoglobina 7 g%). W kontrolnym badaniu echokardiograficznym po zakończeniu podawania lapatynibu wykazano frakcję wyrzutową 65%.

Pacjentka do czerwca 2009 roku pozostawała pod obserwacją. Po odstawieniu leczenia doszło do szybkiej progresji zmian w skórze. W związku z tym włączono doustną winorelbinę w dawce 60 mg/m² co 7 dni (pierwsza dawka 80 mg/m²). Pomimo leczenia obserwowano dalszą progresję zmian. Kurację winorelbiną zakończono po 6 tygodniach. W badaniach obrazowych nie zarejestrowano przerzutów do narządów odległych.

Ze względu na brak skuteczności doustnej winorelbiny zdecydowano o włączeniu terapii antracyklinami. Wybrano kurację doksorubicyną liposomalną (Myocet®) jako preparatem o potencjalnie mniejszej kardiotoxyczności, co w sytuacji starszej, obciążonej chorobą serca (arytmia w wywiadzie) pacjentki wydawało się mieć szczególne znaczenie. Kurację Myocetem® rozpoczęto 10.08.2009 roku w dawce 70 mg/m². Zaplanowano cykle 4-tygodniowe. W trakcie leczenia przed każdym podaniem leku kontrolowano parametry morfologii i biochemii krwi, okresowo wykonywano badanie ECHO serca badanie RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. Już po pierwszym podaniu uzyskano znaczną regresję zmian skórnych. Wiązało się z tym ustąpienie przykrych dolegliwości manifestujących się bólem i sączeniem z ognisk wznowy. Chorej podano w sumie 10 dawek Myocetu®. Ostatni kurs leczenia odbył się 04.05.2010 roku. W czerwcu ponownie doszło do znacznej progresji zmian skórnych i od dalszego podawania Myocetu® odstąpiono. Pacjentka dobrze tolerowała chemioterapię. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzano odchyłań od normy nakazujących przerwanie chemioterapii czy modyfikację dawki. Jeden raz, po II kursie leczenia, w październiku 2009 roku, chora otrzymała 2 jednostki koncentratu krwinek czerwonych z powodu znacznego ogólnego osłabienia powiązane go z niedokrwistością (stężenie hemoglobiny 7,5 g%). Od czasu tej transfuzji do końca leczenia obserwowano stabilne stężenie hemoglobiny w granicach 9,5–10 g%.

Zgłaszany przez pacjentkę uciążliwymi dla niej działaniami niepożądanymi były silne dreszcze i podwyższenie temperatury ciała do 39,5–40°C, które pojawiły się po raz pierwszy w późnych godzinach wieczornych około 10 godzin po zakończeniu pierwszego wlewu Myocetu®. Temperatura ciała znormalizowała się po podaniu tabletki paracetamolu 500 mg i nie podwyższyła się ponownie. Podobne objawy wystąpiły w II cyklu leczenia. Od III cyklu chora otrzymywała paracetamol profilaktycznie 1 tabl. 500 mg po zakończeniu wlewu oraz w 4-godzinnych odstępach do końca dnia. Po zastosowaniu tej profilaktyki incydenty zwyżek temperatury ciała nie powtórzyły się. W trakcie samych wlewów i bezpośrednio po nich chora nie odczuwała żadnych działań niepożądanych. Wykonywane badania ECHO serca wykazywały frakcję wyrzutową w granicach 55–60%. Poza progresją zmian w skórze nie stwierdzono innych ognisk przerzutowych. Pacjentka otrzymała łączną dawkę Myocetu® 700 mg/m², co pozwoliło uzyskać większą sumaryczną dawkę niż w przypadku zwykłej doksorubicyny, gdzie maksymalna dopuszczalna sumaryczna dawka

wynosi 550 mg/m². Obecnie chora jest w trakcie kolejnego rzutu leczenia — docetaksem w monoterapii.

Opisywany przypadek odnosi się do starszej pacjentki, która pomimo zaawansowanego wieku, od kilku lat, praktycznie bez przerwy, otrzymuje z powodu zaawansowanego raka piersi różne formy leczenia systemowego. Chora uzyskuje ewidentną korzyść ze stosowanej terapii przy akceptowalnej toksyczności. Jednym z zastosowanych schematów było leczenie liposomalną doksorubicyną. Mimo że był to już kolejny rzut leczenia, pacjentka tolerowała je dobrze i uzyskała częściową remisję zmian oraz ustąpienie dolegliwości. Nie odnotowano istotnej dla ciągłości leczenia toksyczności; w szczególności nie doszło do rozwinięcia objawów niewydolności krążenia ani nawet pogorszenia funkcji mięśnia sercowego analizowanej w badaniach echokardiograficznych, czego, biorąc pod uwagę poprzednio otrzymywane już wcześniej potencjalnie kardiotoxyczne schematy leczenia, można by się spodziewać.

W opisywanym przypadku włączenie Myocetu® pozwoliło na uzyskanie kilkumiesięcznej, częściowej regresji zmian oraz istotne zmniejszenie dolegliwości umożliwiające znaczną poprawę komfortu życia. Pozwala to na sformułowanie opinii, że liposomalna doksorubicyna może być skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem nawet u zaawansowanych wiekowo pacjentów i to pomimo wcześniej już stosowanego wieloletniego, długotrwałego leczenia systemowego.

Piśmiennictwo

1. Gregoriadis G., Wills E.J., Swain C.P. Drug-carrier potential of liposomes in cancer chemotherapy. *Lancet* 1974; 1: 1313–1316.
2. Tran M.A., Watts R.J., Robertson G.P. Use of liposomes as drug delivery vehicles for treatment of melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2009; 22: 388–399.
3. Kshirsagar N.A., Pandya S.K., Kirodian B.G., Sanath S. Liposomal drug delivery system from laboratory to clinic. *J. Postgrad. Med.* 2005; 51: 5–15.
4. Gabizon A., Papahadjopoulos D. Liposome formulations with prolonged circulation time in blood and enhanced uptake by tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 6949–6953.
5. Northfelt D.W., Martin F.J., Working P. i wsp. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarkoma. *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 55–63.
6. Matsumura Y., Maeda H.A. New concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent SMANCS. *Cancer Res.* 1986; 6: 193–210.
7. 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.