

Anna Bednarek<sup>1</sup>, Joanna Mykała-Cieśla<sup>1</sup>, Jerzy Wojnar<sup>1</sup>, Jerzy Chudek<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach<sup>2</sup>Zakład Patofizjologii, Katedra Patofizjologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Ograniczenia terapii raka piersi u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek

## Limitation of breast cancer therapy in patients with chronic renal failure

### ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy in women. Most often affects women after the age of 50. Due to the relatively late peak of incidence, the disease affects women frequently suffering from other chronic diseases, such as chronic kidney disease and end-stage renal failure, including those treated with dialysis. The risk of breast cancer development in haemodialysis patients is higher than in the general population.

This article summarizes current knowledge concerning the use of adjuvant and palliative systemic therapy, and hormone therapy in breast cancer patients undergoing dialysis. Altered drug pharmacokinetics, toxicity and risk of side effects and drug tolerance were described. The literature data indicate that chemotherapy, immunotherapy and hormonal therapy can be applied in haemodialysis patients.

Forum Nefrol 2016, vol 9, no 4, 215–222

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, hemodialysis

### WSTĘP

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Stanowi 22% zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet. Aż 80% zachorowań na raka piersi występuje po 50. roku życia, przy czym prawie 50% zachorowań dotyczy kobiet między 50. a 69. rokiem życia [1]. Etiologia większości przypadków raka piersi pozostaje nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: rodzinne występowanie raka piersi, związane z nosicielstwem mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, pierwszy poród w późnym wieku, długotrwała hormonalna terapia zastępcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi [2].

W związku ze stosunkowo późnym szczytem zapadalności na raka piersi (50.–69. rż.) [1] choroba ta dotyka kobiety obciążone również innymi schorzeniami przewlekłymi, w tym przewlekłą chorobą i niewydolnością nerek wymagającą leczenia nerkozastępczego. Najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego jest hemodializoterapia. W Polsce z tej metody korzysta nieco ponad 20 000 chorych, w tym około 9000 kobiet [2].

Dane amerykańskie (*US Renal Data System*) wskazują na zwiększone ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe, w tym raka piersi, wśród pacjentów hemodializowanych. W latach 1996–2009 na raka piersi zachorowało 3552 hemodializowanych kobiet, o 42% więcej niż w populacji ogólnej [3].

Zarówno hemodializoterapia, jak i dializoterapia otrzewnowa nie ograniczają możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii,

►► Ryzyko zachorowania na raka piersi u chorych hemodializowanych jest większe niż w populacji ogólnej ◀◀

### Adres do korespondencji:

lek. Anna Bednarek  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Chemioterapii Onkologicznej  
ul. Reymonta 8, 40–027 Katowice  
tel.: 32 259 12 02, faks: 32 256 48 73  
e-mail: annabednarekmd@gmail.com

ale mają istotny wpływ na farmakokinetykę cytostatyków i innych leków stosowanych w terapii onkologicznej, ze względu na utratę nerkowej drogi eliminacji leków (i ich metabolitów). Eliminacja leków w trakcie hemodializy i dializy otrzewnowej jest zależna od zjawiska dyfuzji, związanego z właściwościami błony półprzepuszczalnej, oraz siły wiązania leku/metabolitu z białkami.

Leki o małej masie cząsteczkowej (do 500 Da) i słabo wiążące się z białkami są łatwo usuwane przez błony dializacyjne i dlatego nie powinny być stosowane bezpośrednio przed zabiegami hemodializy. Zastosowanie nowoczesnych technik hemodializacyjnych wykorzystujących syntetyczne błony o wysokiej przepuszczalności (*high-flux*) i dużej ultrafiltracji (hemodiafiltracja) daje możliwość bardziej efektywnego usuwania zdecydowanie większych cząsteczek o masie cząsteczkowej przekraczającej 1500 Da [4]. Nie zmienia to faktu, że proces oczyszczania jest prowadzony jedynie w trakcie trzech sesji dializacyjnych w tygodniu.

W niniejszym artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat możliwości zastosowania uzupełniającego i paliatywnego leczenia systemowego w raku piersi u chorych z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością nerek leczonych powtarzanymi hemodializami, z uwzględnieniem zmienionej farmakokinetyki leków, ryzyka działań niepożądanych i tolerancji leków, w tym hormonoterapii.

## HORMONOTERAPIA

### TAMOKSYFEN

Tamoksyfen jest lekiem stosowanym powszechnie od ponad 20 lat. Lek jest stosowany doustnie w dawce dobowej 20 mg u chorych z ekspresją receptora estrogenowego (ER) i/lub progesteronowego (PgR) [2].

Po podaniu doustnym tamoksyfen (masa cząsteczkowa 371,5 Da) cechuje się prawie stuprocentową biodostępnością [5]. Cząsteczka ma wysoką lipofilność i ponad 95% leku jest transportowane w połączeniu z białkami. Crewe i wsp. [6] stwierdzili, że tamoksyfen jest metabolizowany przy udziale cytochromu P450 (izoformy CYP2D6). Głównymi metabolitami tamoksyfenu są: 4-hydroksytamoksyfen oraz N-desmetyltamoksyfen. Ponad 60% leku jest wydalane w niezmienionej postaci z kałem, a jedynie 9–14% dawki — z moczem. Stałe stężenie osoczkowe tamoksyfenu utrzymuje się

przez okres 3–4 tygodni przy dobowej podaży 20–40 mg raz dziennie. Okres półtrwania tamoksyfenu wynosi 5–7 dni, a jego metabolitu — N-desmetyltamoksyfenu — 13 dni. Stężenia tamoksyfenu w surowicy przy dawce dobowej 20 mg mieszczą się w przedziale 164–494 ng/ml, a średnie stężenie N-desmetyltamoksyfenu wynosi  $226 \pm 77$  ng/ml [7]. Farmakokinetyka tamoksyfenu jest zależna od wieku pacjenta [8].

Langenegger i wsp. [4] opisali przypadek hemodializowanej pacjentki z rakiem piersi otrzymującej tamoksyfen. Terapia ta była dobrze tolerowana przez chorą, a osoczkowe stężenie leku i N-desmetyltamoksyfenu znajdowało się na podobnym poziomie jak u pacjentów niepoddawanych hemodializie [9]. Dlatego farmakokinetyka tamoksyfenu nie wymusza zmiany dawkowania tego leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym dializowanych. Redukcja dawki mogłaby zmniejszyć efektywność leczenia, zwłaszcza że minimalna dawka tamoksyfenu wywołująca efekt biologiczny nie została do tej pory ustalona [10]. Ze względu na wysoką lipofilność lek może być podawany przed zabiegiem hemodializy.

### ANASTROZOL

Anastrozol (masa cząsteczkowa 293,4 Da) jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy stosowanym w dobowej dawce 1 mg. Jest podawany u kobiet po menopauzie, po kastracji lub w skojarzeniu z farmakologiczną supresją czynności jajników. Ponieważ w przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów aromatazy istnieje podwyższone ryzyko rozwoju osteoporozy i złamań kości, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić wyjściową gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), a w czasie terapii wskazane jest uzupełnianie niedoborów wapnia i witaminy D<sub>3</sub>. Zalecenie to jest szczególnie ważne u chorych z przewlekłą chorobą nerek ze względu na znaczną częstość niedoborów witaminy D i zaburzony proces hydroksylacji 25-OH-D<sub>3</sub>. U chorych po menopauzie inhibitor aromatazy stanowi alternatywę dla tamoksyfenu [2].

Okres półtrwania anastrozolu wynosi 41 godzin. Stały poziom osoczkowy tego leku utrzymuje się przez okres 7 dni, a 40% leku jest związane z białkami osocza. W 85% anastrozol jest metabolizowany przez wątrobę i wydalany z kałem, a tylko około 11% jest wydalane przez nerki. Średnie osoczkowe stężenie anastrozolu utrzymuje się na poziomie  $37,4 \pm 15,2$  ng/ml [4]. Jak sądzą Langenegger i wsp., stężenie anastrozolu w surowicy u hemodializowanych

chorych jest podobne jak u kobiet z prawidłową funkcją nerek [4], a sam lek jest dobrze tolerowany. Wyniki tego badania wskazują, że anastrozol może zostać zastosowany w takiej samej dawce jak u osób z zachowaną funkcją wydalniczą nerek. Ze względu na masę cząsteczkową i umiarkowane powinowactwo do białek osocza lek powinien być przyjmowany po zabiegu hemodializy.

## LETROZOL

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy (masa cząsteczkowa 285,3 Da). Główną drogą eliminacji letrozolu jest wątrobowy metabolizm leku do nieczynnego metabolitu karbinolu. Stwierdzono, że zdolność do przekształcania letrozolu do tego metabolitu wykazują izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450. Powstawanie mniej istotnych, niezidentyfikowanych metabolitów i bezpośrednio wydalanie z moczem i z kałem odgrywają jedynie mało istotną rolę w eliminacji letrozolu. Nie ma konieczności zmniejszenia dawki u kobiet w podeszłym wieku [11].

W dostępnym piśmiennictwie brak informacji na temat stosowania letrozolu u pacjentów dializowanych. Charakterystyka produktu leczniczego zawiera dane dotyczące braku konieczności dostosowania dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosi więcej niż 30 ml/min. Nie są dostępne dane dotyczące dawkowania u pacjentek z eGFR < 30 ml/min oraz z ciężką niewydolnością wątroby. Dlatego przed podaniem letrozolu u chorych dializowanych należy rozważyć stosunek potencjalnej korzyści do ryzyka [11].

## EKSEMESTAN

Eksemestan to lek z grupy inhibitorów aromatazy (masa cząsteczkowa 296,4 Da), wiążący się w 90% z białkami. Metabolity eksemestanu są nieaktywne biologicznie. Tylko 1% podanej dawki jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. U pacjentek z eGFR < 30 ml/min pole pod krzywą dla stężenia (AUC, *area under curve*) było dwa razy większe niż u zdrowych ochotników. Nie są dostępne dane dotyczące dawkowania i tolerancji leku u pacjentek z eGFR < 30 ml/min, w tym leczonych nerkozastępczo. Biorąc pod uwagę profil eksemestanu, nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentek z przewlekłą chorobą nerek [9]. Jednak ze względu na brak danych dotyczących farmakokinetyki leku u chorych

dializowanych nie powinien on być stosowany, jeśli istnieją inne opcje terapeutyczne.

Podsumowując: biorąc pod uwagę przytoczone dane, stosowanie hormonoterapii (tamoksyfenu i anastrozolu) u dializowanych pacjentek z rakiem piersi należy uznać za bezpieczne.

## CHEMIOTERAPIA

Standardowa chemioterapia pierwszego rzutu obejmuje wielolekowe schematy oparte na antracyklinach (doksorubicynie — DOX, epirubicynie — EPI), a u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu — schematy zawierające dodatkowo taksany (docetaksel — DXL i paklitaksel — PXL). Do leków stosowanych w chemioterapii zaliczamy również: cyklofosfamid — CTX, 5-fluorouracyl — 5-FU, kapecytabinę, metotreksat — MTX i winorelbinę — VRB [2].

## TAKSANY

### Docetaksel (DXL)

Docetaksel (masa cząsteczkowa 807,9 Da) jest półsyntetycznym analogiem paklitakselu. Mechanizm działania leku polega na zatrzymaniu komórek na granicy meta- i anafazy, co prowadzi do ich śmierci. Docetaksel hamuje także rozpad białek tubuliny i łączy je w trwałe mikrotubule [12]. Po podaniu dożylnym lek w 90% zostaje związany z białkami, przede wszystkim z albuminami i  $\alpha_1$ -glikoproteina [12]. Docetaksel jest metabolizowany przy udziale cytochromu P450. Po dożylnym podaniu leku obserwujemy trzy fazy połowicznego rozkładu: alfa, beta i gamma, które wynoszą odpowiednio: 4,5 min, 38,2 min i 12,2 min. Docetaksel i jego metabolity są wydalane z organizmu w ciągu 48 godzin przez wątrobę z kałem (75%) oraz w niewielkich ilościach z moczem (6%) [13]. Standardową dawkę leku 100 mg/m<sup>2</sup> podaje się co 3 tygodnie lub dawkę 30–35 mg/m<sup>2</sup> podaje się w 1., 8. i 15. dniu cyklu co 28 dni. W kilku badaniach opisano mało znaczące klinicznie interakcje farmakokinetyczne DXL z innymi lekami, w tym z epirubicyną [14, 15].

W przeanalizowanym piśmiennictwie nie znaleziono danych przedstawiających stosowanie DXL w reprezentatywnej grupie dializowanych chorych. Opisano jedynie zastosowanie tego leku z powodu raka prostaty u 72-letniego chorego hemodializowanego z powodu nefropatii cukrzycowej. Tolerancja leczenia była dobra. Parametry farmakokinetyczne przed i po

hemodializie nie różniły się istotnie, a stężenie DXL w płynie dializacyjnym było poniżej progu czułości dostępnych metod. Badanie pokazuje, że DXL nie jest usuwany w trakcie hemodializy [16], dlatego może być stosowany zarówno przed, jak i po zabiegu hemodializy — ze względów organizacyjnych zwykle w dni bez dializ. Janus i wsp. [16] zalecają u chorych hemodializowanych początkową dawkę 65 mg/m<sup>2</sup> i jej ewentualne zwiększenie przy dobrej tolerancji.

### Paklitaksel (PXL)

Paklitaksel (masa cząsteczkowa 853,9 Da) jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubul. W badaniach *in vitro* wykazano, że 89–98% PXL wiąże się z białkami. W niezmięnionej formie wydalone z moczem jest jedynie 1–13% podanej dawki, co wskazuje na duży udział metabolizmu wątrobowego i wydalanie z żółcią. U chorego hemodializowanego otrzymującego PXL w dawce 135 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinnej infuzji dożylniej parametry farmakokinetyczne mieściły się w przedziale określonym dla chorych z prawidłową czynnością nerek. Przytoczone dane farmakokinetyczne wskazują na możliwość stosowania leku u chorych dializowanych w niezmięnionej dawce — ze względów organizacyjnych zwykle w dni bez dializ.

Należy podkreślić, że leczenie PXL było dobrze tolerowane przez chorych hemodializowanych. Watanabe i wsp. opisali przypadek 40-letniej kobiety leczonej hemodializami oraz poddanej terapii PXL. Leczenie to okazało się bezpieczne, a odpowiedź na leczenie mierzona zmniejszeniem wielkością guza była zadowalająca [17].

## ANTRACYKLINY

### Doksorubicyna (DOX)

Doksorubicyna (masa cząsteczkowa 543,5 Da) jest antybiotykiem antracyklinowym o działaniu cytostatycznym. Działanie leku polega na stworzeniu trwałego kompleksu z helisą DNA, co uniemożliwia dalszy podział komórki i doprowadza do jej śmierci. Klirens przesączania DOX zależy przede wszystkim od jej nośnika liposomalnego. Należy zwrócić uwagę na możliwą kardiotoksyczność leku [13].

W badaniu, które przeprowadzili Yang i wsp. [18], przedstawiono farmakokinetykę DOX u pacjentów hemodializowanych i z prawidłową funkcją nerek. Pole pod krzywą dla stężenia w przypadku DOX u hemodializowanych chorych było około 1,5–3 razy większe

niż u badanych z prawidłową funkcją nerek (choć różnica ta nie była znamieną statystycznie), a usuwanie leku w trakcie hemodializy było niewielkie. Udział nerek w usuwaniu DOX z organizmu wynosił około 15%. Dlatego uważa się, że modyfikacja dawkowania DOX u chorych z przewlekłą chorobą nerek i dializowanych może nie być konieczna. Ze względu na masę cząsteczkową i brak danych dotyczących usuwania leku w trakcie hemodializy zaleca się podawanie go po zabiegu hemodializy lub w dni bez dializ.

### Epirubicyna (EPI)

Epirubicyna (masa cząsteczkowa 543,5 Da) w znaczącym stopniu jest usuwana przez wątrobę, a metabolizm nerkowy dotyczy mniej niż 10% dawki.

U pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek po dożylnym podaniu dawki wynoszącej 60–150 mg/m<sup>2</sup> następuje trójfazowa eliminacja leku z osocza, bardzo szybka w fazie początkowej i wolna w fazie końcowej. Czas półtrwania wynosi około 40 godzin. Głównymi metabolitami EPI, które zostały zidentyfikowane, są epirubicynol (13-OH epirubicyna) oraz glukuronidy epirubicyny i epirubicynolu [19]. W piśmiennictwie brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki EPI u chorych hemodializowanych.

Umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki, ponieważ tylko ograniczona ilość EPI jest eliminowana tą drogą. Należy rozważyć podawanie mniejszych dawek początkowych u pacjentów z ciężką przewlekłą chorobą nerek (eGFR < 30 ml/min). Liczba badań dotyczących skuteczności zmniejszonej dawki leku jest bardzo ograniczona.

Przewlekła choroba nerek prawdopodobnie nasila kardiotoksyczność EPI. W badaniu, które przeprowadzili Russo i wsp., przedstawiono 12-miesięczną obserwację wskazującą na zwiększone ryzyko łącznej kardiotoksyczności antracyklin, taksanów i transtuzumabu u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W tej grupie chorych zdarzenia sercowe występowały o 52% częściej niż u chorych z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (38% vs. 25%) [20].

Gori i wsp. [21] przedstawili opis przypadku 51-letniej chorej z rakiem piersi, przewlekłe hemodializowanej. W opisanym przypadku terapia EPI była dobrze tolerowana. Nie obserwowano leukopenii, trombocytopenii ani kardiotoksyczności (wartość frakcji wyrzutowej — EF, *ejection fraction* — była stabilna).

Ze względu na masę cząsteczkową i brak danych dotyczących usuwania leku w trakcie hemodializy zaleca się podawanie po zabiegu hemodializy lub w dni bez dializ.

## LEKI ALKILUJĄCE

### Cyklofosfamid (CTX)

Cyklofosfamid to lek z grupy cytotatyków alkilujących (masa cząsteczkowa 261,1 Da). Od 50% do 70% substancji jest wydalane przez nerki w ciągu 48 godzin; 32% jest wydalane w formie niezmienionej, natomiast metabolity stanowią 68% eliminowanej dawki leku [18]. Nefrotoksyczność jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym. Ostra lub przewlekła niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, zaburzenie czynności kanalików nerkowych mogą wystąpić szczególnie u pacjentów z historią przewlekłej choroby nerek. Po wydalaniu z moczem metabolity CTX działają uszkadzająco na nabłonek dróg moczowych — zwłaszcza pęcherza. Krwotoczne zapalenie pęcherza jest najczęściej występującym, zależnym od dawki, powikłaniem stosowania CTX [22].

Liczba badań dotyczących leczenia CTX u osób dializowanych jest ograniczona. Dostępne piśmiennictwo zawiera opis przypadku 48-letniej hemodializowanej kobiety z rakiem piersi. W opisanym przypadku maksymalne osoczowe stężenie CTX wynosiło 49  $\mu\text{g/ml}$ , a czas połowicznego rozpadu leku *in vivo* wynosił 67 godzin [18].

Cyklofosfamid jest usuwany w trakcie zabiegu hemodializy, dlatego powinien być stosowany po zabiegu hemodializy lub w dni bez dializ.

## ANTYMETABOLITY

### 5-fluorouracyl (5-FU)

5-fluorouracyl (masa cząsteczkowa 130 Da) jest antymetabolitem pirymidyny. W charakterystyce produktu leczniczego zaleca się zachowanie ostrożności przy jego stosowaniu u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby. Po dożylnym podaniu okres półtrwania 5-FU wynosi około 16 minut i zależy od dawki leku. Tylko około 15% dawki leku jest wydalane z moczem w niezmienionej postaci [23].

Uważa się, że 5-FU może być stosowany u chorych hemodializowanych w typowych dawkach po zakończeniu hemodializy lub w dni bez dializ.

### Kapecytabina

Kapecytabina (masa cząsteczkowa 359,3 Da) jest prolekiem ulegającym przekształceniu do 5-FU. Zarówno kapecytabina, jak i jej aktywne metabolity są wydalane przede wszystkim przez nerki. W moczu wykrywa się 96% podanej dawki leku. Piśmiennictwo na temat leczenia kapecytabiną u chorych hemodializowanych jest ograniczone.

Jhaveri i wsp. opisali 12 pacjentów z ciężką chorobą lub niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) leczonych kapecytabiną, w tym dwa przypadki chorych hemodializowanych. Toksyczność kapecytabiny był akceptowalna (niewielka). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zastosowano w leczeniu zmniejszoną dawkę (przeciętnie do 55% dawki standardowej). Pomimo redukcji dawki leku uzyskano zadowalającą odpowiedź na leczenie. W przedstawionym badaniu nie oceniano farmakokinetyki leku. Autorzy sugerują podanie zredukowanej dawki leku nawet do 50–80% dawki standardowej [24].

### Metotreksat (MTX)

Metotreksat (masa cząsteczkowa 454,4 Da) jest pochodną kwasu foliowego, należy do grupy antymetabolitów. Wysokie dawki MTX — powyżej 1000 mg/m<sup>2</sup> — mogą spowodować ostrą niewydolność nerek, która pogorszy eliminację leku z organizmu. Częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się wraz z wielkością dawki leku [25]. W czasie terapii MTX lub jego metabolity mogą się wytrącać w kanalikach nerkowych. Dlatego w trakcie leczenia zaleca się intensywną płynoterapię oraz alkalizację moczu do pH 6,5–7,0, np. za pomocą dwuwęglanu sodu (5 tabletek  $\times$  625 mg co 3 godziny) lub acetazolamidu (nie należy stosować w przewlekłej chorobie nerek). Metotreksat jest czynnie wydalany przez nerki. Konkurencja z innymi lekami wydalany przy udziale tego samego mechanizmu co MTX może zwiększać stężenie tego leku w surowicy. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne mogą zaburzać klirens nerkowy MTX i prowadzić do wystąpienia toksycznych objawów terapii. Do częstych działań niepożądanych stosowania dużych dawek MTX należą krwimocz i ostra niewydolność nerek. Metabolitem MTX o największym znaczeniu jest 7-hydroksymetotreksat wytwarzany w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej. Okres półtrwania MTX w końcowej fazie eliminacji wynosi od 3 do 10 godzin u pacjentów leczonych

małymi dawkami MTX (poniżej 30 mg/m<sup>2</sup>). U pacjentów otrzymujących duże dawki MTX okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi od 8 do 15 godzin. Metotreksat jest wydalany głównie przez nerki. Wydalanie zależy przede wszystkim od zastosowanej dawki i drogi podania. Po podaniu dożylnym około 90% dawki zostaje wydalone w ciągu 24 godzin w niezmienionej postaci. Nie więcej niż 10% dawki wydalone jest z żółcią [26].

Stosowanie MTX w chemioterapii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek nie jest zalecane, jeśli istnieje inna możliwość leczenia. Langleben i wsp. opisali objawy ciężkiej toksyczności już po pierwszym podaniu MTX u chorej na raka piersi [27]. Zmniejszenie toksyczności można uzyskać, stosując codzienną dializoterapię z zastosowaniem błon wysoko przepuszczalnych (*high-flux*) [28].

### Winorelbina (VRB)

Winorelbina (masa cząsteczkowa 778,9 Da) jest lekiem wiążącym się z tubuliną i powoduje zahamowanie mitozy. Winorelbina jest usuwana z organizmu głównie przez wątrobę. Tylko 8% podanej dawki jest wydalone w niezmienionej postaci przez nerki [29]. Brak danych na temat farmakokinetyki leku u chorych hemodializowanych.

Dane na temat stosowania VRB u chorych hemodializowanych nie pozwalają na ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leku.

## IMMUNOTERAPIA

W Polsce lekiem najczęściej stosowanym w immunoterapii raka piersi u osób z ekspresją receptora ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor 2*) jest trastuzumab. Stosowanie tego rekombinowanego monoklonalnego humanizowanego przeciwciała IgG<sub>1</sub> w leczeniu uzupełniającym obejmuje okres 12 miesięcy. Leczenie trastuzumabem jest na ogół dobrze tolerowane, wiąże się jednak z podwyższeniem ryzyka zaburzeń czynnościowych serca, a jego odległe działania niepożądane nadal nie są w pełni poznane. Z powodu kardiotoxyczności nie należy równocześnie stosować antracyklin i trastuzumabu u chorych z niewydolnością serca lub EF lewej komory < 50% [30]. Z powodu nieliniowej eliminacji leku całkowity klirens wzrasta wraz ze spadkiem jego stężenia. Dlatego nie można określić wartości okresu półtrwania trastuzumabu, który skraca

się wraz ze spadkiem stężenia pomiędzy kolejnymi dawkami [31].

Dostępne dane nie wskazują na konieczność modyfikacji dawki u chorych z zaburzeniem pracy nerek [32]. Należy podkreślić, że badania farmakokinetyki tego leku nie objęły chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. W dostępnym piśmiennictwie znajdują się jedynie dwie obserwacje dotyczące stosowania trastuzumabu u pacjentek hemodializowanych [33]. W obu przypadkach uzyskano odpowiedź kliniczną przy dobrej tolerancji leku. Autorzy podkreślają, że terapeutyczne stężenie trastuzumabu zostało osiągnięte, jednak nie zebrano danych dotyczących stężenia leku we krwi. Kolejnym dostępnym badaniem jest opis przypadku dotyczący leczenia trastuzumabem 64-letniej hemodializowanej pacjentki, u której lek podawano w dawce tygodniowej 4 mg/kg (dawka nasycająca), a następnie 2 mg/kg przez okres roku. Dane odnośnie do farmakokinetyki trastuzumabu w leczeniu tej chorej zgromadzono podczas pierwszego cyklu leczenia. Maksymalne stężenie osoczone leku po podaniu dawki nasycającej wynosiło 190 mg/l, przy dawce 2 mg/kg maksymalne stężenie osoczone wahało się w przedziale 75–163 mg/l. Osoczone stężenie trastuzumabu nie zmniejszało się podczas hemodializy [34]. Stężenie leku w osoczu było stałe i wynosiło ponad 20 mg/l, co oznacza, że mieściło się w przedziale terapeutycznym zalecanym u pacjentek leczonych z powodu raka piersi. Zgromadzone dane pokazują, że trastuzumab nie jest usuwany z krwi podczas hemodializy ze względu na wielkość cząsteczki (około 150 kDa). Farmakokinetyka leku w przedstawionym przypadku nie odbiega od tej, jaką możemy zaobserwować u chorych z prawidłową funkcją nerek.

Podsumowując, farmakokinetyka trastuzumabu w leczeniu raka piersi u chorych poddanych hemodializie nie ulega istotnym zmianom, ale nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka kardiotoxyczności, które powinno zostać poddane weryfikacji w dalszych badaniach.

## WNIOSKI

Wnioski z powyższego artykułu zawarto w tabeli 1. Należy zwrócić uwagę, że bezpieczeństwo większości przeanalizowanych leków u chorych hemodializowanych zostało zachowane. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania letrozolu, paklitakselu i cyklofosfamidu u pacjentów hemodializowanych. Przy stosowaniu epirubicyny wskazana jest redukcja dawki.

**Tabela 1.** Dawkowanie i bezpieczeństwo leków stosowanych w terapii onkologicznej raka piersi

Lek	Droga eliminacji	Redukcja dawki u chorych hemodializowanych	Bezpieczeństwo	Piśmiennictwo
Tamoksyfen	60% z kałem, 9–14% z moczem	Brak wskazań	Bezpieczny	[4–8, 10]
Anastrozol	85% z kałem, 11% z moczem	Brak wskazań	Bezpieczny	[4]
Letrozol	90% z moczem (metabolity)	Nieokreślona	Brak danych	[3]
Eksemestan	1% z moczem	Brak wskazań	Bezpieczny	[9]
Docetaksel	75% z kałem, 6% z moczem	Brak wskazań	Bezpieczny	[12, 14, 15, 18]
Paklitaksel	1,3–12,6% z moczem	Brak danych	Bezpieczny	[17]
Doksorubicyna	15% z moczem	Brak wskazań	Kardiotoksyczność	[13, 34]
Epirubicyna	10% z moczem	Wskazana redukcja dawki w ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek (kreatynina 450 $\mu\text{mol/l}$ )	Zwiększona kardiotoksyczność	[19–21]
Cyklofosfamid	50–70% z moczem	Nieokreślona	Urotoksyczność	[18, 22]
5-fluorouracyl	15% z moczem	Brak wskazań		[23]
Kapecytabina	96% z moczem	Brak danych		
Metotreksat	90% z moczem	Brak danych	Nefrotoksyczność dużej dawki	[25, 26]
Winorelbina	8% z moczem	Brak wskazań	Bezpieczny	[29]
Trastuzumab	Brak danych	Brak wskazań	Kardiotoksyczność	[30–33]

Należy zwrócić uwagę na powszechnie znany fakt zwiększenia metabolicznej roli wątroby w odniesieniu do niektórych leków u pacjentów, u których doszło do niewydolności nerek [35].

U chorych hemodializowanych wskazane jest podawanie leku po hemodializie (lub w dni bez dializ), tak aby uniknąć usuwania leku w jej trakcie.

Dane zawarte w niniejszym artykule są oparte przede wszystkim na opisach serii przy-

padków chorych hemodializowanych z rakiem piersi (i innymi nowotworami) leczonych chemioterapią. Opracowanie uwzględnia również informacje zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.

*Praca finansowana w ramach projektu: realizacja pracy naukowo-badawczej przez doktoranta Śląskiego Uniwersytetu Medycznego: KNW-2-029/D/5/N.*

►► Chemioterapia, immunoterapia i hormonoterapia u chorych hemodializowanych są stosunkowo bezpieczne ◀◀

## STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Dotyczy najczęściej kobiet po 50. roku życia. W związku ze stosunkowo późnym szczytem zapadalności choroba ta dotyka kobiety obciążone również innymi schorzeniami przewlekłymi, między innymi przewlekłą chorobą i niewydolnością nerek, w tym leczonych nerkozaścępczo. Ryzyko zachorowania na raka piersi u chorych hemodializowanych jest większe niż w populacji ogólnej.

W niniejszym artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat możliwości zastosowania uzupełniającego i paliatywnego leczenia systemowego oraz hormonoterapii w raku piersi u chorych dializowanych. Uwzględniono zmienioną farmakokinetykę leków, toksyczność i ryzyko działań niepożądanych oraz tolerancję leków. Przedstawione dane literaturowe wskazują na możliwość prowadzenia chemioterapii, immunoterapii i hormonoterapii u chorych hemodializowanych.

**Forum Nefrol 2016, tom 9, nr 4, 215–222**

**Słowa kluczowe:** rak piersi, chemioterapia, hemodializa

1. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp: 2.08.2016).
2. Rutkowski B., Król E. Epidemiology of chronic kidney disease in central and eastern Europe. *Blood Purif.* 2008; 26: 381–385.
3. Butler A.M., Olshan A.F., Kshirsagar A.V. i wsp. Cancer incidence among US Medicare ESRD patients receiving hemodialysis, 1996–2009. *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65: 763–772.
4. Langenegger T., Wahl P., Schiesser D., Thürlimann B. Plasma levels of tamoxifen, N-desmethyl tamoxifen and anastrozole in a patient with metastatic breast cancer and chronic hemodialysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 100: 177–181.
5. <http://www.chembank.med.harvard.edu.pl>.
6. Crewe H.K., Notley L.M., Wunsch R.M. i wsp. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 4'-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. *Drug. Metab. Dispos.* 2002; 30: 869–874.
7. Morello K.C., Wurz G.T., DeGregorio M.W. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42: 361–372.
8. Guerrieri-Gonzaga A., Baglietto L., Johansson H. i wsp. Correlation between tamoxifen elimination and biomarker recovery in a primary prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10: 967–970.
9. <http://leki.urpl.gov.pl/files/glandex.pdf> (dostęp: 2.08.2016).
10. Decensi A., Gandini S., Guerrieri-Gonzaga A. i wsp. Effect of blood tamoxifen concentrations on surrogate biomarkers in trial of dose reduction in healthy women. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2633–2638.
11. <http://leki.urpl.gov.pl/> (dostęp: 2.08.2016).
12. Mencoboni M., Olivieri R., Vannozzi M.O. i wsp. Docetaxel pharmacokinetics with pre- and post-dialysis administration in a hemodialyzed patient. *Chemotherapy.* 2006; 52: 147–150.
13. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000089/WC500020180.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf) (dostęp: 2.08.2016).
14. Lunardi G., Venturini M., Vannozzi M.O. i wsp. Influence of alternate sequences of epirubicin and docetaxel on the pharmacokinetic behaviour of both drugs in advanced breast cancer. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 280–285.
15. Cattel L., Recalenda V., Airoldi M. i wsp. A preliminary pharmacokinetic study of docetaxel, carboplatin and concurrent radiotherapy for regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Farmaco.* 2001; 56: 695–699.
16. Janus N., Thariat J., Boulanger H. i wsp. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1395–1403.
17. Watanabe M., Aoki Y., Tomita M. i wsp. Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 335–358.
18. Yang L., Zhang X.C., Yu S.F. i wsp. Pharmacokinetics and safety of cyclophosphamide and docetaxel in a hemodialysis patient with early stage breast cancer: a case report. *BMC Cancer* 2015; 15: 917.
19. [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/epirubicinaccord\\_spc\\_3.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/epirubicinaccord_spc_3.pdf). (dostęp: 2.08.2016).
20. Russo G., Cioffi G., Di Lenarda A. i wsp. Role of renal function on the development of cardiotoxicity associated with trastuzumab-based adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Intern. Emerg. Med.* 2012; 7: 439–446.
21. Gori S., Rulli A., Mosconi A.M. i wsp. Safety of epirubicin adjuvant chemotherapy in a breast cancer patient with chronic renal failure undergoing hemodialytic treatment. *Tumori.* 2006; 92: 364–365.
22. [http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Onkologia/Endoxan\\_1\\_g.pdf](http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Onkologia/Endoxan_1_g.pdf) (dostęp: 2.08.2016).
23. [http://chpl.com.pl/data\\_files/2014-04-23\\_fluorouracil\\_accord\\_var\\_024\\_spc.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2014-04-23_fluorouracil_accord_var_024_spc.pdf) (dostęp: 2.08.2016).
24. Jhaveri K.D., Flombaum C., Shah M., Latcha S. A retrospective observational study on the use of capecitabine in patients with severe renal impairment (GFR < 30 mL/min) and end stage renal disease on hemodialysis. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2012; 18: 140–147.
25. Connors N.J., Sise M.E., Nelson L.S. i wsp. Methotrexate toxicity treated with continuous venovenous hemofiltration, leucovorin and glucarpidase. *Clin. Kidney J.* 2014; 7: 590–592.
26. [http://leki.urpl.gov.pl/files/14\\_MethotrexatEbewe\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/14_MethotrexatEbewe_tabl.pdf) (dostęp: 02.08.2016).
27. Langleben A., Hollomby D., Hand R. Case report: management of methotrexate toxicity in an anephric patient. *Clin. Invest. Med.* 1982; 5: 129–132.
28. Murashima M., Adamski J., Milone M.C. i wsp. Methotrexate clearance by high-flux hemodialysis and peritoneal dialysis: a case report. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 871–874.
29. Krikorian A., Rahmani R., Bromet M. i wsp. Pharmacokinetics and metabolism of Navelbine. *Semin Oncol.* 1989; 16 (2 Supl. 4): 21–25.
30. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp. Rak piersi (red. Jassem J., Krzakowski M.). W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013, t. 1, 255–256.
31. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf) (dostęp: 2.08.2016).
32. Cobleigh M.A., Vogel C.L., Tripathy D. i wsp. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2639–2648.
33. Micallef R.A., Barrett-Lee P.J., Donovan K. i wsp. Trastuzumab in patients on haemodialysis for renal failure. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2007; 19: 559.
34. Gori S., Foglietta J., Lunardi G. i wsp. Pharmacokinetics of trastuzumab in haemodialysis. *Breast J.* 2015; 21: 329–331.
35. Touchette M.A., Slaughter R.L. The effect of renal failure on hepatic drug clearance. *DICP* 1991; 25: 1214–1224.