

Lek. Piotr Malec¹, dr n. med. Michał Jarzab²

¹Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Leszek Miszczyk

²III Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Rafał Tamawski

Niepegylowana doksorubicyna liposomalna – perspektywy zastosowania w radykalnym leczeniu raka piersi u chorych z wysokim ryzykiem kardiotoxyczności

Rak piersi pozostaje najczęściej występującym nowotworem złośliwym u Polek. Jednym z czynników ryzyka rozwoju tego nowotworu złośliwego jest wiek. W Polsce ponad 80% zachorowań dotyczy kobiet po 50 roku życia, przy czym częstość zachorowań wzrasta 2-krotnie wraz z każdą dekadą do osiągnięcia menopauzy^[1].

Wraz z wiekiem wzrasta także częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Biorąc pod uwagę wydłużanie się średniego czasu życia oraz przewlekły charakter terapii nowotworów, zagadnienie leczenia pacjentów z licznymi obciążeniami internistycznymi będzie pojawiać się coraz częściej. Także dzięki szeroko rozpowszechnionej wczesnej diagnostyce nowotworów piersi (mammografia, USG) wykrywamy raka piersi coraz częściej, a co za tym dylemat kwalifikacji do obciążającego leczenia uzupełniającego dotyczy coraz większej grupy chorych.

W leczeniu o charakterze radykalnym zawsze należy indywidualnie oszacować stosunek korzyści z przeprowadzenia takiego leczenia w kontekście spodziewanych działań niepożądanych, które mogą istotnie obniżyć jakość przewidywanego długiego życia w tej grupie chorych. Dla systemowego leczenia uzupełniającego raka piersi jednym z takich zagadnień jest występowanie późnej nieodwracalnej kardiotoxyczności po zastosowaniu antracyklin.

Antracykliny (antybiotyki antracyklinowe) należą do pochodnych antrachinonu. Ich mechanizm działania jest wielokierunkowy i obejmuje tworzenie dodatkowych nieprawidłowych wiązań pomiędzy zasadami azotowymi nici DNA, hamowaniu kluczowych w syntezie DNA enzymów (topoizomerazy I i II, polimerazy DNA zależnej od RNA) oraz tworzeniu wolnych rodników, które powodują pęknięcia dwuniciowe DNA, jednocześnie hamując możliwość naprawy takiego pęknięcia przez komórki^[2]. Do niedawna przyjmowano, że źródłem kardiotoxyczności związanej z antracyklinami jest tzw. stres oksydacyjny. Do stresu oksydacyjnego mogą prowadzić dwie drogi. Pierwsza, enzymatyczna, jest związana z tworzeniem wolnych rodników za pośrednictwem m.in. dehydrogenazy NADH, która uczestniczy w redukcji pierścienia antrachinonowego, co

powoduje powstanie anionorodnika ponadtlenkowego lub powstawanie wolnych rodników hydroksylowych (OH[•]) i nadtlenku wodoru (H₂O₂). Druga, nieenzymatyczna, polega na peroksydacji lipidów bez udziału rodników hydroksylowych. Katalizatorem reakcji przeniesienia elektronu z glutationu na cząsteczkę tlenu jest kompleks doksorubicyna-żelazo.

Ostatnio odkryto trzeci mechanizm, niezwiązany ze stresem oksydacyjnym, a polegający na wzroście napływu jonów wapnia przez wolne kanały jonowe do wnętrza kardiomiocytu. Wywołuje to zaburzenie aktywności cykazy adenylowej, zahamowanie wymiany jonów Na⁺/Ca²⁺ i spadek aktywności Na⁺/K⁺ ATP-azy, w wyniku czego zmniejsza się stężenie ATP, co prowadzi do upośledzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej komórek mięśnia sercowego. Ponadto w badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że antracykliny mogą bezpośrednio wywoływać apoptozę kardiomiocytów^[3].

Kardiotoxyczność poantracyklinowa dzieli się na ostrą, przewlekłą oraz późną (odległą). Postać ostra, klinicznie manifestuje się najczęściej jako zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia. W zapisie EKG obserwuje się wówczas tachykardię, zmniejszenie woltażu załamek, poszerzenie zespołów QRS oraz nieprawidłowości załamek T. U większości chorych objawy te ustępują samoistnie, jednak mogą prowadzić do zawału mięśnia sercowego, obrzęku płuc bądź zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca. Postać ostra nie jest zależna od dawki kumulacyjnej podanych antracyklin, może wystąpić już przy pierwszym podaniu.

Postać przewlekłą rozpoznajemy, gdy objawy pojawiają się w ciągu pierwszego roku od zakończenia leczenia i jest ona zależna od dawki kumulacyjnej. Dla doksorubicyny dawka ta wynosi 550 mg/m², a dla chorych po radioterapii śródpiersia – 450 mg/m².

Postać przewlekła dotyczy ok. 10% pacjentów. Manifestuje się ona objawami zastoinowej niewydolności serca, czyli obniżoną tolerancją wysiłku, obrzękami obwodowymi, dusznością spoczynkową, wysiękiem do opłucnej, poszerzeniem żył szyjnych.

Postać późna kardiomiokardiosyzyjności pojawia się powyżej roku od zakończenia leczenia. Jest nie tylko zależna od dawki kumulacyjnej, ale także istotny jest czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia – aż 5% chorych doświadcza jej nawet 10 lat po leczeniu. Najczęściej objawia się nieprawidłową funkcją rozkurczową, obniżoną tolerancją wysiłku. U połowy chorych występuje nieprawidłowa masa mięśnia sercowego. U ok. 25% leczonych rozpoznaje się zaburzenia funkcji skurczowej. W konsekwencji późna postać kardiomiokardiosyzyjności poantracyklinowej prowadzi do kardiomiopatii rozstrzeniowej^[4].

Kardiomiokardiosyzyjność poantracyklinowa może ograniczać możliwości systemowego leczenia uzupełniającego, szczególnie w grupie pacjentek już obciążonych kardiologicznie. Z tego powodu poszukiwano metod modyfikacji cząsteczki doksorubicyny, tak aby zachować jej właściwości cytostatyczne, a zmniejszyć niekorzystny wpływ na kardiomiocyty.

Doksorubicyna liposomalna (niepegylowana) zaliczana jest do antracyklin III generacji. Modyfikacja cząsteczki leku poprzez pokrycie jej otoczką liposomalną zmienia jej farmakokinetykę. Powoduje, że stężenia leku osiągnęte w kardiomiocytach (a także komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego) jest mniejsze niż w przypadku podawania konwencjonalnej postaci leku, a jednocześnie lek zachowuje jednakowe działanie w komórkach nowotworu. Dzieje się tak, ponieważ liposomy dużo trudniej przedostają się przez prawidłowe naczynia włosowate, a bez problemu przenikają przez nieprawidłowe mikrokrążenie w obrębie guza nowotworowego. Dzięki czemu wydają się korzystną opcją dla chorych obciążonych kardiologicznie, u których balibyśmy się sięgnąć po klasyczne antracykliny^[5].

Niepegylowana doksorubicyna liposomalna ma udokumentowane swoje miejsce w leczeniu uogólnionego raka piersi. Przeprowadzono dwa badania III fazy. W pierwszym z nich Batist i współpracownicy porównywali leczenie niepegylowaną doksorubicyną liposomalną (60 mg/m² pc.) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m² pc.) w stosunku do doksorubicyny (60 mg/m² pc.) w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m² pc.), podawanych w rytmie co 3 tygodnie, aż do progresji choroby bądź nieakceptowalnej toksyczności. W badaniu wzięło udział 297 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, bez uprzedniego leczenia systemowego. Celem było określenie czy zastosowanie niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny istotnie zmniejsza kardiomiokardiosyzyjność przy porównywalnej skuteczności. Kardiomiokardiosyzyjność określano jako zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (badanej przy pomocy MUGA) lub pojawienie się zastoinowej niewydolności serca. Określano odsetek obiektywnej odpowiedzi zgodnie z kryteriami WHO,

czas do progresji oraz przeżycie. Wyniki badania były korzystniejsze w grupie z doksorubicyną liposomalną (preparat Myocet). Znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wystąpiło odpowiednio u 6% pacjentek w pierwszej grupie i u 21% pacjentek w drugiej grupie. Dawka kumulacyjna wynosiła odpowiednio 2,220 mg/m² w grupie z Myocetem oraz 480 mg/m² w grupie z Doxorubicyną (p=0,0001, HR: 5,04). Leczenie z zastosowaniem Myocetu wiązało się także z mniejszą toksycznością hematologiczną, przy porównywalnej skuteczności leczenia. W grupie z Myocetem w porównaniu z grupą z Doxorubicyną uzyskano odpowiednio: odsetek obiektywnych odpowiedzi 43% w obu grupach, czas do progresji 5,1% vs 5,5%, średni czas przeżycia 19 vs 16 miesięcy^[6].

Badanie III fazy Harris i wsp. dotyczyło 224 pacjentek z rozsiały rakiem piersi, które były randomizowane do dwóch ramion, porównujących bezpośrednio liposomalną postać doksorubicyny (Myocet 75 mg/m² pc.) oraz doksorubicynę (75 mg/m² pc.). Leczenie podawano co 3 tygodnie do progresji choroby bądź nieakceptowalnej toksyczności. Znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wystąpiło odpowiednio u 12% oraz u 27% pacjentek. Średnia dawka kumulacyjna wynosiła 785 mg/m² dla Myocetu vs 570 mg/m² dla Doxorubicyny (p=0,0001; HR: 3,56). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił w obu grupach 26%. Średni czas do progresji wynosił 2,9 miesiąca w grupie z Myocetem oraz 3,1 miesiąca w grupie z Doxorubicyną. Średnie przeżycie to odpowiednio 16 vs 20 miesięcy (p=0,09)^[7]. Oba przytoczone badania potwierdziły zmniejszenie kardiomiokardiosyzyjności przy zachowaniu podobnej skuteczności leczenia chorych w pierwszym rzucie rozsiałego raka piersi.

Od czasu rejestracji doksorubicyna liposomalna znalazła ustalone miejsce w terapii przerzutowego raka piersi, a biorąc pod uwagę korzystny profil skuteczności i toksyczności także w innych sytuacjach klinicznych, zwłaszcza u obciążonych chorych wymagających terapii antracyklinami jako leczenia radykalnego. Rafiyath i wsp. w 2012 roku opublikowali metaanalizę badań poświęconych porównaniu antracyklin liposomalnych (tak w postaci niepegylowanej, jak i pegylowanej) w terapii różnych nowotworów. Analizowano 9 badań (w tym 5 badań dotyczących raka piersi, 3 dotyczące mięśniaków i 1 na temat szpiczaka mnogiego), ponad 2200 chorych, z których 1112 poddano terapii doksorubicyną w postaciach liposomalnych. Autorzy potwierdzili, że po takiej terapii ok. 3-krotnie niższe jest ryzyko niewydolności serca (iloraz szans OR: 0.34, 95%, przedział ufności 0,24-0,47), a toksyczność hematologiczna i ogólna terapii jest także nieco korzystniejsza dla postaci liposomalnych.

Coraz częściej forsowana jest koncepcja, by rozważać zastąpienie antracyklin klasycznych ich postaciami liposomalnymi również w radykalnym leczeniu uzupełniającym raka piersi. Lien i wsp. (2014) dokonali analizy przebiegu leczenia u 162 pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) leczonych uzupełniająco (w wyjściowym stopniu zaawansowania I-III pomiędzy 2003 i 2010

r). Ok. 30% chorych w tej grupie otrzymywało pegylovaną doksorubicynę liposomalną, a ok. 50% chorych klasyczną postać antracykliny. Nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym i bezobjawowym pomiędzy obiema grupami, mimo iż prawdopodobnie chory poddani terapii pegylovaną doksorubicyną liposomalną wykazywali więcej osobniczych czynników ryzyka zgonu.

Ciekawe wyniki badania fazy II opublikowali Saracchini i wsp. (2013). W badaniu tym skojarzono terapię niepegylovaną doksorubicyną liposomalną (60 mg/m²) z cyklofosfamidem (4 cykle), a następnie sekwencyjnie docetakselem i trastuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym. Leczone 43 chorych, a u prawie 50% zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie przedoperacyjne. Nie obserwowano kardiotoksyczności.

Równoległe dane dotyczące terapii pegylovaną postacią doksorubicyny liposomalnej przedstawił Rayson i wsp. (2012). Analizowano w badaniu 2 fazy bezpieczeństwo skojarzenia doksorubicyny liposomalnej z trastuzumabem w leczeniu uzupełniającym. W układzie randomizowanym porównano kardiotoksyczność zastosowania klasycznego schematu AC w porównaniu ze skojarzeniem pegylowanej doksorubicyny liposomalnej (35 mg/m²) w i trastuzumabu. Zastosowanie klasycznej chemioterapii AC wiązało się z kardiotoksycznością u 19% chorych (objawy toksyczności albo niemożność ukończenia rocznego uzupełniającego leczenia trastuzumabem). W grupie, w której doksorubicyna liposomalna skojarzona była z trastuzumabem, tylko 4,2% chorych wykazywało objawy kardiotoksyczności. Spadek frakcji wyrzutowej lewej komory był istotnie niższy w grupie chorych poddawanych chemioterapii klasycznej (ok. 6%) w stosunku do grupy leczonej doksorubicyną liposomalną (2%).

Oczywiście, rola niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w leczeniu uzupełniającym raka piersi jest nadal niedostatecznie udokumentowana i pozostaje koncepcją, która wymaga dalszych badań przed ewentualnym rozszerzeniem wskazań w tym zakresie. Stosując leczenie w oparciu o liposomalną postać doksorubicyny, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentek z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, np. z zawałem serca przebyłym w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, z zaburzeniami czynności serca, przy jednoczesnym podawaniu trastuzumabu. Należy także brać pod uwagę wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antrachinonami. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy monitorować pracę serca pomiarami EKG, UKG lub MUGA. Należy pamiętać, że zastoinowa niewydolność serca związana z kardiomiopatią może pojawić się nagle i może również wystąpić po zakończeniu leczenia.

Alternatywą do zastosowania schematów opartych o doksorubicynę liposomalną są schematy terapii uzupełniającej bez wykorzystania antracyklin. W związku z tym, że doksorubicyna jest metabolizowana głównie w wątrobie i wydalana z żółcią, przed rozpoczęciem i podczas leczenia lekiem Myocet, należy ocenić czyn-

ność wątroby i wydzielanie żółci. Zaleca się zmniejszenie pierwszej dawki niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej zgodnie z następującą tabelą.

Testy czynnościowe wątroby	Dawka
Bilirubina < górnej granicy normy i prawidłowa wartość AspAT	Standardowa dawka: 60-75mg/m ² pc.
Bilirubina < górnej granicy normy i zwiększona wartość AspAT	Rozważyć zmniejszenie dawki o 25%
Bilirubina > górnej granicy normy, ale < 50 μmol/l	Zmniejszyć dawkę o 50%
Bilirubina > 50 μmol/l	Zmniejszyć dawkę o 75%

Należy starać się unikać podawania leku pacjentom ze stężeniem bilirubiny > 50 μmol/l. Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek.

Wykorzystanie doksorubicyny liposomalnej staje się obecnie alternatywą również w terapii nowotworów układu chłonnego. Przeprowadzono w ostatnich latach kilka badań w grupie chorych starszych, a nawet w bardzo zaawansowanym wieku, u których w leczeniu chłoniaków wywodzących się zarówno z linii B-, jak i T-komórkowych. U chorych tych uzyskano bardzo obiecujące wyniki, zarówno w zakresie odpowiedzi na leczenie, jak i bezpieczeństwa terapii^[9].

W podsumowaniu – zastosowanie liposomalnych postaci antracyklin w radykalnym leczeniu raka piersi, zwłaszcza u chorych z obciążeniami kardiologicznymi wydaje się istotną ścieżką, która winna być badana pod kątem skuteczności terapii, jej bezpieczeństwa i efektywności kosztowej. Dostępne wyniki badań II fazy są zachęcające, a obserwacje praktyczne dokonywane w wielu ośrodkach w sytuacji zastosowania leków poza zakresem wskazań rejestracyjnych skłaniają do rozważania tej opcji terapeutycznej jako podstawy radykalnego leczenia raka piersi u chorych obciążonych w przyszłości.

Piśmiennictwo:

1. Rak piersi. Praktyczny Przewodnik Dla Lekarzy Krzakowski, Jassem str 4.
2. Cancer chemotherapy drug manual.
3. Elliot P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracycline. *Semin Oncol* 2006; 33 (3 suppl 8): S2-7.
4. Szmít S., Szczylik C. Doksorubicyny pegylowane a ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, *Współczesna Onkologia* 2009; wol.13; 1: 1-8.
5. Gabizon A, Catane R, Uziely B, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res* 1994; 54: 987-92.
6. Batist G. et al. 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; 19: 1444-1454.
7. Harris L et al. 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.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf.
9. Zaucha J. M., Szmít S. Zastosowanie niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w terapii chłoniaków. *Świat Medycyny i Farmacji* 2014, nr 11, s. 48, 51-54.