

Stanowisko w sprawie stosowania niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny u chorych na chłoniaki ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi

Consensus statement on indications for the use of non-pegylated liposomal doxorubicin in patients with lymphomas and concomitant cardiovascular diseases

*dr n. med. Sebastian Szmit¹,
prof. dr hab. n. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak²,
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski³*

¹ *Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego*

² *Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

³ *I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny*

Doksorubicyna jest podstawowym składnikiem protokołu chemioterapii CHOP będącego standardem w leczeniu pierwszej linii w różnych rodzajach chłoniaków nieziarniczych oraz protokołów chemioterapii ABVD i BEACOPP zalecanych (zależnie od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania) w leczeniu chłoniaków ziarniczych. Istotnym ograniczeniem terapii doksorubicyną jest kardiotoxyczność, która stwarza problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi, ale usunięcie doksorubicyny ze schematu chemioterapii znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową. W tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoxyczność.

Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) zamiast konwencjonalnej doksorubicyny jest wskazane w leczeniu chłoniaków (ICD10: C81–C85) w przypadku współwystępowania istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak:

1. choroba wieńcowa
2. łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca z EF: 45–50%
3. cukrzyca insulinozależna
4. przewlekłe migotanie przedsionków
5. arytmia komorowa
6. umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej
7. nadciśnienie tętnicze z powikłaniami
8. przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej ≥ 200 mg/m².

Przeciwwskazaniem do stosowania zarówno doksorubicyny konwencjonalnej, jak i doksorubicyny liposomalnej jest zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa, taka jak:

1. objawowa niewydolność serca w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA
2. dysfunkcja skurczowa lewej komory serca z EF < 40%
3. przebyty zawał serca < 6 tygodni
4. udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie
4. źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze
5. niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

Dodatkowo:

1. W momencie kwalifikacji do leczenia we wszystkich wymienionych sytuacjach klinicznych wydolność wysiłkowa pacjentów powinna być w I lub II klasie czynnościowej wg NYHA.
2. Podczas leczenia preparatem Myocet wymagane jest regularne monitorowanie kardiologiczne:
 - badanie podmiotowe, przedmiotowe, EKG przed każdym cyklem
 - badanie echokardiograficzne co drugi/trzeci cykl leczenia oraz w każdym przypadku podejrzenia objawów kardiotoksyczności.
3. Wystąpienie istotnych objawów kardiotoksyczności, tj. duszności w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA lub spadku EF < 40%, powinno być przesłanką do tymczasowego przerwania leczenia preparatem Myocet. Jeśli po 3 tygodniach obserwacji i leczenia kardiologicznego ww. objawy utrzymują się, zalecane jest zakończenie leczenia preparatem Myocet.

UZASADNIENIE MERYTORYCZNE

Zgodnie ze stanowiskiem European Society of Medical Oncology opublikowanym w „Annals of Oncology” w 2012 r. rozpoznanie organicznej choroby serca, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa lub przebyta terapia antracyklinami w przeszłości (np. w dzieciństwie) stanowią podstawę kwalifikacji chorego do grupy wysokiego ryzyka kardiotoksyczności [1].

Definicja pacjentów zagrożonych wystąpieniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas terapii konwencjonalną doksorubicyną podyktowana jest wynikami obserwacji polskich pacjentów leczonych chemioterapią wg schematu R-CHOP [2]. Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego było istotnie związane z wywiadem organicznej choroby serca: HR = 4,71 (95% CI: 3,82–5,6; p < 0,001). Zaburzenia rytmu serca stwierdzane zarówno podczas aktywnego leczenia, jak i w krótkiej obserwacji po nim również przepowiadały niekorzystne rokowanie sercowo-naczyniowe: HR = 4,78 (95% CI: 3,63–5,92; p = 0,01). Cukrzyca związana była ze zwiększonym ryzykiem wszystkich zgonów: HR = 2,2 (95% CI: 1,64–2,74; p < 0,005). Dodatkowo dane europejskie dotyczące obserwacji odległej chorych na chłoniaki pokazują, że nadciśnienie tętnicze rozpoznane przed chemioterapią wiąże się z wyższym ryzykiem późnych powikłań sercowo-naczyniowych: HR = 2,1 (95% CI: 1,2–6,7) [3].

Dane kanadyjskie wskazują, że w populacji chorych na chłoniaka Hodgkina leczonych radioterapią i chemioterapią z wykorzystaniem konwencjonalnej doksorubicyny rozpoznanie choroby

serca w wywiadzie przekładało się na istotne zwiększenie ryzyka późniejszych hospitalizacji: HR = 3,98 (95% CI: 2,26–7,01; p < 0,001) [4]. Najczęstszymi rozpoznaniem kardiologicznymi w badanej populacji były: choroba wieńcowa, wada zastawkowa serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, choroby osierdzia.

We włoskim badaniu w grupie 21 chorych na chłoniaki, z których 8 było już wcześniej leczonych antracyklinami, a u pozostałych 13 rozpoznano kardiomiopatię nadciśnieniową lub chorobę niedokrwinną serca, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii wg schematu R-COMP, tj. z preparatem Myocet. W badaniu nie obserwowano istotnych objawów kardiotoksyczności [5]. W badaniu z randomizacją porównano bezpieczeństwo kardiologiczne programów R-CHOP i R-COMP [6]. U chorych leczonych z wykorzystaniem doksorubicyny liposomalnej (preparat Myocet) częściej osiągnęto odpowiedź na leczenie (ORR: 97,5% vs 82%), parametry kardiologiczne po zakończeniu leczenia chłoniaka, takie jak spadek LVEF czy wzrost NT-proBNP, różniły się w istotny statystycznie sposób na niekorzyść schematu z konwencjonalną doksorubicyną.

Odwołując się do obserwacji dotyczących chorych na raka piersi z przerzutami, Batist i wsp. porównali program cyklofosfamidu skojarzonego z doksorubicyną konwencjonalną lub liposomalną [7]. W analizie podgrupy pacjentek z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka niewydolności serca okazało się, że kobiety otrzymujące program z preparatem Myocet mają o 90% niższe względne ryzyko kardiotoksyczności – incydenty sercowe wystąpiły u 2 osób (4%), a w grupie pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną u 12 osób (23%). Oznacza to, że w przypadku konwencjonalnej doksorubicyny ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca było ok. 16 razy większe (HR = 16,1; 95% CI: 3,31–78,1). Wykonano również retrospektywną analizę chorych na raka piersi, które po przebytym leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) konwencjonalną doksorubicyną, z powodu nawrotu choroby nowotworowej były ponownie kwalifikowane do leczenia antracyklinami [8]. Zdarzenia sercowe będące przyczyną przerwania leczenia odnotowano u 7 (22%) chorych otrzymujących Myocet (w tym jeden epizod objawowej niewydolności serca) oraz u 14 (39%) chorych otrzymujących konwencjonalną doksorubicynę (w tym 3 epizody objawowej niewydolności serca). Ryzyko wystąpienia zdarzenia sercowego będącego powodem niepowodzenia leczenia było ponad pięciokrotnie niższe dla chorych, które otrzymały doksorubicynę liposomalną zamiast konwencjonalnej: HR = 5,4 (log-rank, p = 0,001).

Piśmiennictwo

1. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group: Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23(supl. 7): vii155-66.
2. Jurczak W., Szmit S., Sobociński M., Machaczka M., Drozd-Sokołowska J., Joks M., Dziętczenia J., Wróbel T., Kumiega B., Zaucha J.M., Knopińska-Posłuszny W., Spychałowicz W., Prochwicz A., Drohomirecka A., Skotnicki A.B.: Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen – A national multicenter study. *International Journal of Cardiology* 2013; pii: S0167-5273(13)01558-1 [online: doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.033].
3. Moser E.C., Noordijk E.M., van Leeuwen F.E., le Cessie S., Baars J.W., Thomas J., Carde P., Meerwaldt J.H., van Glabbeke M., Kluin-Nelemans H.C.: Long-term risk of cardiovascular disease after treatment for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107(7): 2912-9.
4. Myrehaug S., Pintilie M., Yun L., Crump M., Tsang R.W., Meyer R.M., Sussman J., Yu E., Hodgson D.C.: A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* 2010; 116: 2237-40.
5. Rigacci L., Mappa S., Nassi L., Alterini R., Carrai V., Bernardi F., Bosi A.: Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. *Hematol. Oncol.* 2007; 25: 198-203.
6. Fridrik M., Petzer A., Keil F. et al.: Non-Pegylated Liposomal Encapsulated Doxorubicin Reduces Cardiotoxicity in 1st Line Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Final Results of a Randomized Trial. *Blood* 2011; 2676.
7. Batist G., Ramakrishnan G., Rao C.S., Chandrasekharan A., Gutheil J., Guthrie T., Shah P., Khojasteh A., Nair M.K., Hoelzer K., Tkaczuk K., Park Y.C., Lee L.W.: 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(5): 1444-54.
8. Batist G., Harris L., Azarnia N., Lee L.W., Daza-Ramirez P.: Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of non-pegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin: results of a retrospective analysis. *Anticancer Drugs* 2006; 17(5): 587-95.