

Kapecytabina (Xeloda) jest doustnym prekursorem 5-fluorouracilu (5-FU), pozbawionym właściwości cytotoksycznych, które wykazuje dopiero po sekwencyjnej, enzymatycznej biotransformacji do 5-FU. Wchłania się z przewodu pokarmowego i jest aktywowana w trakcie 3-stopniowego procesu w wątrobie i tkankach. Ponieważ stężenie enzymów biorących udział w tej aktywacji – szczególnie fosforylasy tymidynowej – jest większe w tkankach guza niż w tkankach otaczających, właśnie w guzie będzie najwyższe stężenie aktywnego leku. Tym samym kapecytabina wykazuje 2 bardzo pożądane właściwości: jest lekiem doustnym i osiąga większe stężenie w komórkach nowotworowych. Z możliwości zastosowania doustnej formy leku wynikają dalsze zalety. Jedną z nich jest ciągła możliwość modyfikowania dawki. W pewnych sytuacjach klinicznych ma to szczególne znaczenie. Taka sytuacja ma miejsce w przypadku stwierdzenia nacieków nowotworowych w szpiku.

Przedstawiono przypadek 55-letniej pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. U chorej, w krótkim czasie po zakończeniu leczenia, w którym antracykliny stosowano zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i uzupełniającym, stwierdzono niedokrwistość i małopłytkowość. Badanie szpiku uzupełnione badaniami immunohistochemicznymi potwierdziło obecność nacieków raka piersi. W tym czasie wykryto również przerzuty do kości. W pracy rozważane są możliwości leczenia przedstawionego przypadku. U pacjentki zastosowano leczenie monolekowe kapecytabiną. Lek został wybrany, ponieważ jest rekomendowany do leczenia niepowodzeń po leczeniu antracyklinami, jest mało toksyczny w stosunku do szpiku, a jego doustna forma stwarza możliwość modyfikowania dawki w trakcie leczenia. Doustna forma leczenia jest preferowana przez pacjentów i pozwala zachować dobrą jakość życia.

Słowa kluczowe: kapecytabina, rak piersi, przerzuty, chemioterapia.

# Szczególne wskazania do zastosowania kapecytabiny (Xelody) w leczeniu raka piersi – opis przypadku

*Special indications for capecitabine (Xeloda) administration in patients with advanced breast cancer: a case report*

Maria Litwiniuk, Małgorzata Mazur-Roszak, Elżbieta Bręborowicz

Oddział Chemioterapii, Klinika Onkologii, Akademia Medyczna w Poznaniu

## WSTĘP

Kapecytabina, karbaminian fluoropirymidyny, jest doustnym prekursorem 5-fluorouracilu (5-FU), pozbawionym właściwości cytotoksycznych. Wykazuje je dopiero po sekwencyjnej, enzymatycznej biotransformacji do 5-FU. Wchłania się z przewodu pokarmowego i jest aktywowana w trakcie 3-stopniowego procesu w wątrobie i tkankach. Stężenie enzymów biorących udział w tej aktywacji, szczególnie fosforylasy tymidynowej, jest większe w tkankach guza niż w tkankach otaczających. Dzięki temu najwyższe stężenie aktywnego leku stwierdza się właśnie w tkance nowotworowej. Tym samym kapecytabina wykazuje dwie bardzo pożądane właściwości: jest lekiem doustnym i osiąga większe stężenie w komórkach guza [1]. Forma doustna leku daje również inne korzyści. Należy do nich ciągła możliwość modyfikowania dawki, co w pewnych sytuacjach klinicznych może mieć szczególne znaczenie. Jedną z nich jest stwierdzenie nacieków nowotworowych w szpiku.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 53, zgłosiła się do Kliniki Onkologii w Poznaniu z miej-

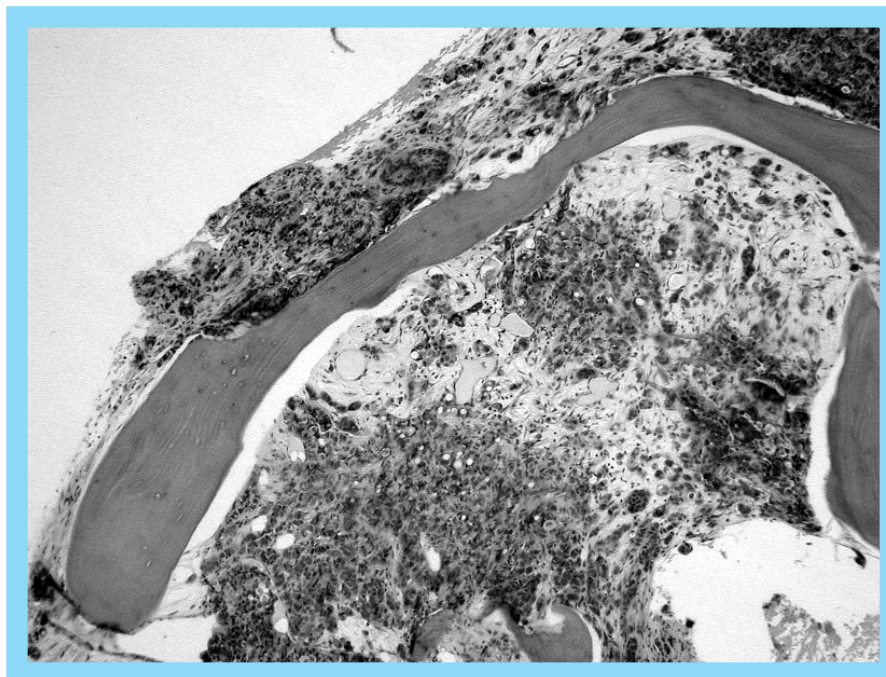
scowo zaawansowanym rakiem piersi lewej. W chwili rozpoznania guz miał rozmiary 6x6 cm, w dole pachowym stwierdzono pakiet węzłów chłonnych o średnicy 2 cm. Wykonano podstawowe badania: mammografię, punkcję cienkoigłową zmiany, ultrasonografię jamy brzusznej, badanie radiologiczne klatki piersiowej, scyntyografię kości, badania laboratoryjne. Ustalono kliniczne zaawansowanie na T3N2M0 i rozpoczęto indukcyjną chemioterapię wg programu AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup>). Po 4 kursach leczenia stwierdzono miejscową poprawę i chora została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego. Wykonano radykalną mastektomię metodą Patey'a. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego: *Carcinoma ductale invasivum mammae sinistrae. Metastases carcinomatosae in lymphonodis axillae (XVI/XVI). (Gx, pTx, pN1), odczynny dla receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2 – ujemne.*

Po operacji kontynuowano leczenie cytostatykami (3 kursy wg schematu AC i 3 kursy wg schematu CMF). Następnie zastosowano radio-

Capecitabine (Xeloda) is a precursor of 5-fluorouracil (5-FU) without cytotoxicity, which is developed after sequential enzymatic transformation to 5-FU. Capecitabine is absorbed from the gastrointestinal tract and is activated during a three-step process in other tissues. Enzymes which activate 5-FU, especially thymidine phosphorylase are more concentrated in tumor than in surrounding tissues. Thus the concentration of the active drug is the highest in the tumor. These are two favorable features of the capecitabine: it is an oral drug with the highest concentration in the tumor cells. The oral administration of capecitabine allows for continuous dose adjustment, which is very important in certain clinical situations e.g. in the presence of bone marrow metastases. We present a case of a 55-year-old female with locally advanced breast cancer. Shortly after induction and consolidation with anthracyclines, anemia and thrombocytopenia occurred. Bone marrow immunochemistry revealed metastases. At the same time bone metastases were also found. In our case report we consider therapeutic possibilities in this case. We have chosen monotherapy with capecitabine, because it is recommended after unsuccessful treatment with anthracyclines and has low myelotoxicity.

The oral administration of capecitabine is associated with improved quality of life in patients with advanced breast cancer and is preferred by patients in comparison to iv therapy.

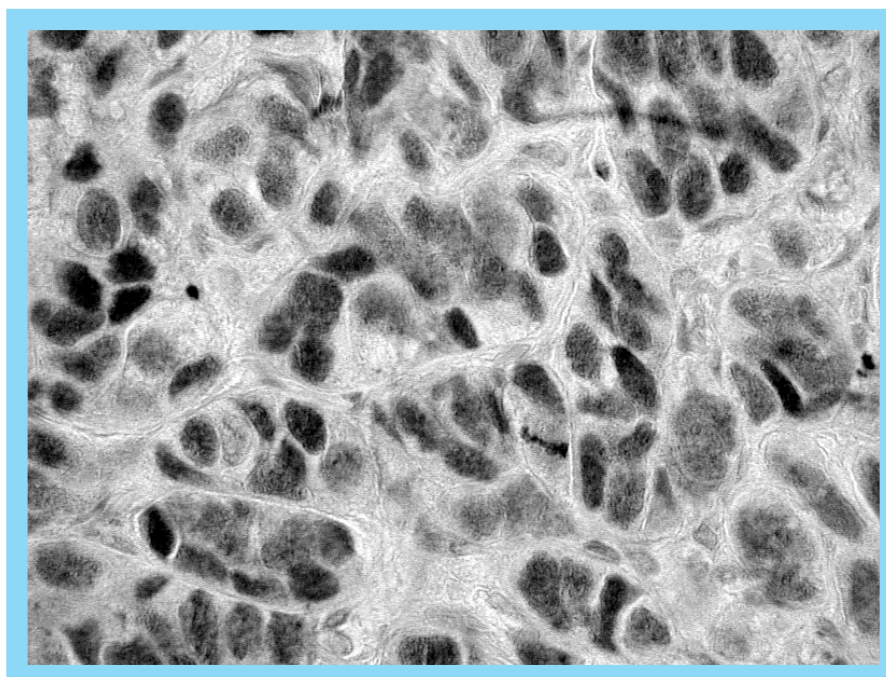
Key words: capecitabine, breast cancer, metastases, chemotherapy.



**Ryc. 1. Komórki nowotworowe w szpiku kostnym (HE, 100x)**  
**Fig. 1. Cancer cells infiltrating bone marrow (HE, 100x)**

terapię uzupełniającą. Po 10 miesiącach pacjentka przyjęta do kliniki z powodu małopłytkowości i niedokrwistości, wymagającej przetaczania masy erycytarnej. W tym czasie chora skarżyła się na postępujące osłabienie i bóle kostne. W wykonanej wówczas trepanobiopsji stwierdzono brak prawidłowej hematopojezy i nacieczenie *młodymi* komórkami (ryc. 1.). Przeprowadzone badania

immunohistochemiczne wykazały ekspresję ER (ryc. 2.), PR, CK7 (ryc. 3.), HER2 i ujemny odczyn na CK 20. Na podstawie tych badań rozpoznano przerzuty raka przewodowego gruczołu piersiowego do szpiku. W wykonanej scyntygrafii kośćca stwierdzono ogniska wzmożonego wychwytu izotopu w kręgosłupie i miednicy. Badania ultrasonograficzne jamy brzusznej i radiologiczne



**Ryc. 2. Ekspresja receptora estrogenowego w jądrach komórek nowotworowych (pow. 400x)**  
**Fig. 2. Nuclear expression of estrogen receptor in neoplastic cells (400x)**

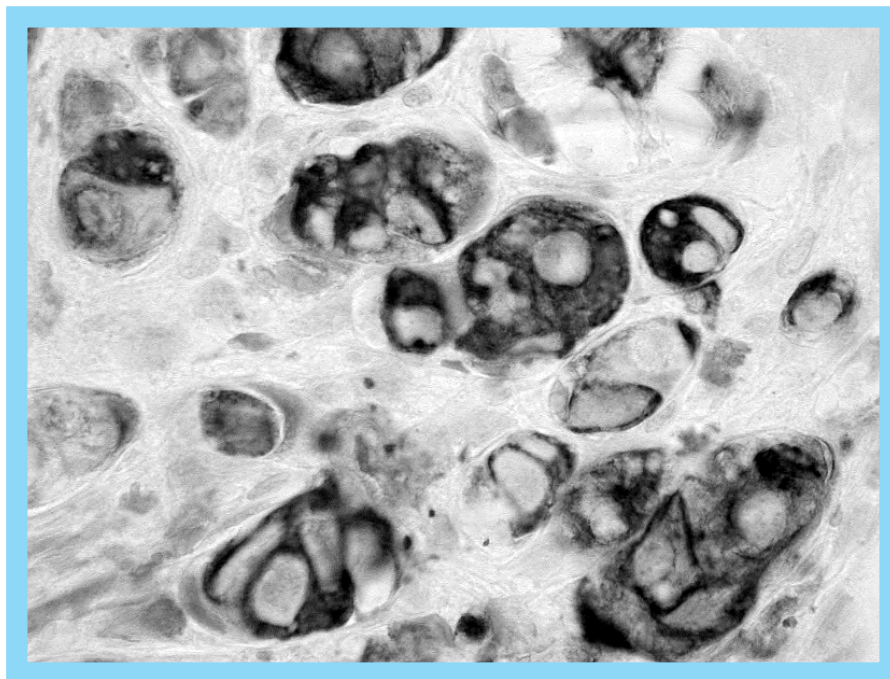


klatki piersiowej nie wykazały obecności przerzutów. Rozpoczęto leczenie kapecytabiną w dawce 2 500 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie przez 14 dni, w cyklach powtarzanych co 21 dni. Po miesiącu u pacjentki wystąpiło porażenie nerwu twarzowego. Badaniem z użyciem rezonansu magnetycznego wykryto przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych. Zastosowano paliatywną radioterapię, po której uzyskano kliniczną poprawę. W tym samym czasie chora kontynuowała leczenie Xelodą. Nie wymagała wówczas przetaczania krwi. Po 4 mies. leczenia stan ogólny pacjentki dobry, bez dolegliwości bólowych. Obraz krwi obwodowej w normie, w kontrolnym badaniu szpiku stwierdzono poprawę.

## OMÓWIENIE

Kości są najczęstszym miejscem występowania przerzutów raka piersi. U 90 proc. pacjentów zmarłych z powodu uogólnienia raka piersi stwierdza się przerzuty do kości [2]. Przerzutom do kości często towarzyszy zajęcie szpiku kostnego. U 60 proc. pacjentów z uogólnionym rakiem piersi trepanobiopsja potwierdza zajęcie szpiku. Badanie to nie jest jednak często wykonywane, gdyż zajęcie szpiku rzadko manifestuje się klinicznie. W opisanym przypadku było inaczej. Objawy związane z zajęciem szpiku – niedokrwistość i małopłytkowość – były pierwszymi symptomami nawrotu choroby.

W ostatnim czasie wzrosło zainteresowanie obecnością mikroprzerzutów w szpiku kostnym pacjentek z rakiem piersi. Wprowadzenie do badania szpiku nowoczesnych metod, takich jak łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR – ang. *polymerase chain reaction*) sprawiło, że komórki raka wykrywa się w szpiku kostnym nawet u pacjentek z mało zaawansowaną chorobą. Fields i wsp. za pomocą tej techniki wykazali obecność komórek cytokeratynododatnich u 52 proc. pacjentek w II stopniu, 57 proc. w III stopniu i 82 proc. w IV stopniu klinicznego zaawanso-



**Ryc. 3. Odczyn na cytokeratynę 7 w komórkach nacieku nowotworowego w szpiku kostnym (pow. 400x)**  
**Fig. 3. Expression of marrow cytokeratin 7 in carcinoma cells infiltrating bone (400x)**

wania choroby [3]. Obecność mikroprzerzutów wskazuje na zwiększone ryzyko nawrotu choroby, natomiast stwierdzenie nacieków nowotworowych w szpiku świadczy o uogólnieniu choroby i złym rokowaniu.

Uogólniony rak piersi jest chorobą nieuleczalną. Celem leczenia jest uzyskanie czasowej poprawy i wydłużenie przeżycia. Bardzo ważne jest zachowanie dobrej jakości życia. Nie ma ustalonych, uniwersalnych sposobów postępowania. Wybór rodzaju leczenia zależy przede wszystkim od stanu receptorów steroidowych i HER-2 w komórkach guza, od stanu ogólnego i wieku pacjentki, lokalizacji przerzutów, współistniejących chorób, od czasu, jaki minął od leczenia uzupełniającego i od tego, jakie leki były wcześniej zastosowane. Dla pacjentki, u której w komórkach raka nie stwierdzono receptorów estrogenowych i progestagenowych oraz nadmiernej ekspresji receptora HER-2 chemioterapia jest jedyną opcją terapeutyczną [4, 5]. Rak piersi należy do nowotworów wrażliwych na chemioterapię – aktywność wykazuje wiele leków o różnym mecha-

nizmie działania. Do niedawna podstawowym schematem leczenia uzupełniającego był schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl). Pacjentki, u których po takim leczeniu stwierdzano nawrót choroby, miały stosowane schematy zawierające antracykliny. Po doniesieniach wskazujących, że u pacjentek z dużymi czynnikami ryzyka nawrotu choroby zastosowanie antracyklin w leczeniu uzupełniającym poprawia wyniki leczenia o 3–6 proc., schemat CMF jest rzadziej zalecany [6, 7]. W opisanym przypadku antracykliny zastosowano w leczeniu indukcyjnym i następnie po zabiegu operacyjnym. Łącznie pacjentka otrzymała 770 mg doksorubicyny. Wcześniej u chorej zastosowano radioterapię z objęciem lewej strony klatki piersiowej, co zwiększa ryzyko kardiotoksycznego działania antracyklin. Ponadto do nawrotu choroby doszło w krótkim czasie po ukończeniu chemioterapii uzupełniającej, a w takiej sytuacji zastosowanie tego samego schematu leczenia może być nieskuteczne [8]. Konieczne było więc użycie innego leku lub innego schematu leczenia. Niektóre badania i metaanali-

zy wskazują, że stosowanie programów wielolekowych przynosi większą korzyść niż monoterapia [2]. Jednak chemioterapia wielolekowa związana jest z większą toksycznością – stąd stałe poszukiwania optymalnego sposobu leczenia pacjentów z rozsianą chorobą. W przypadku niepowodzeń po leczeniu antracyklinami zalecane są schematy zawierające taksony (paklitaksel lub docetaksel) [9]. W Polsce w 2003 r. dostęp do leków z tej grupy był znacznie utrudniony. Poza tym taksony charakteryzują się znaczną toksycznością względem szpiku.

W opisanym przypadku zastosowano leczenie monolekowe kapecytabiną. Liczne badania wskazują na dużą aktywność kapecytabiny stosowanej monolekowo u pacjentów leczonych wcześniej innymi cytostatykami. W grupie 162 pacjentów ze znacznie zaawansowaną chorobą (u większości więcej niż 2 miejsca przerzutów) odpowiedź na leczenie uzyskano u 20 proc. chorych, a u 43 proc. stwierdzono stabilizację choroby. Średni czas życia wynosił 11,6 mies. Były to pacjentki, u których wcześniej stosowano inne cytostatyki (średnio 2,5 schematu) [10, 11]. Obok zadowalającej skuteczności ważnym czynnikiem jest również stosunkowo mała toksyczność kapecytabiny, szczególnie w odniesieniu do szpiku. Odpowiedź na chemioterapię u pacjentów z przerzutami do szpiku jest podobna, jak u chorych z inną lokalizacją zmian. Należy się jednak liczyć z większą toksycznością i koniecznością wyrównywania parametrów krwi [12]. W przedstawionym przypadku przez cały czas dotychczasowego leczenia – w przeciwieństwie do wcześniejszego – nie było potrzeby przetaczania masy erytrocytarnej. Pacjentka dobrze toleruje leczenie i jest bardzo zadowolona z doustnej postaci leku. W badaniach, oceniających preferencje pacjentów, większość chorych wybiera

doustne formy leczenia, o ile zachowana jest porównywalna skuteczność [13, 14]. W omawianym przypadku w trakcie leczenia rozpoznano przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych. Zastosowano paliatywną radioterapię. W trakcie napromieniania kontynuowano leczenie Xelodą. Doustna forma leku ułatwiła jednoczesne prowadzenie chemioterapii i radioterapii. Podawane w piśmiennictwie wyniki leczenia zachęcają do stosowania tego leku, opisywano również przypadek zmniejszenia się przerzutów do mózgu po leczeniu kapecytabiną [15].

#### PIŚMIENNICTWO

- Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. *Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue.* Eur J Cancer 1998; 8: 1274-81.
- Viadana E, Cotter R, Pickren, Bross DJ. *An autopsy study of metastatic sites of breast cancer.* Cancer Res 1973; 33: 179-81.
- Fields KK, Elfenbein GJ, Trudeau WL, et al. *Clinical significance of bone marrow metastases as detected using the polymerase chain reaction in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation.* J Clin Oncol 1996; 14: 1868-76.
- Fassati R, Confalonieri C, Torri V, et al. *Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women.* J Clin Oncol 1998; 16, 3439-60.
- Perez EA. *Current management of metastatic breast cancer.* Semin Oncol 1999; 26: 1-10.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials.* Lancet 1998; 352: 930-42.
- Aapro MS, Rowinsky E. *Docetaxel: assessing a range of activity.* Anticancer Drugs 2001; 12 (suppl 1): S1-S3.
- Valagussa P, Tancini G, Bonadonna G. *Salvage treatment of patients suffering relapse after adjuvant CMF chemotherapy.* Cancer 1986; 58: 1411-7.
- O'Shaughnessy J, Twelves Ch, Aapro M. *Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer.* The Oncologist 2002; 7 (suppl 6): 4-12.
- Seidman AD, O'Shaughnessy J, Misset JL. *Single-agent capecitabine: a reference treatment for taxane-pretreated metastatic breast cancer?* Oncologist 2002; 7 (suppl 6): 20-8.
- Blum J, Jones S, Buzdar A. *Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated mbc: updated results and analysis of dose modification.* Eur J Cancer 2001; 37 (suppl 6): S190a.
- Ingle JN, Tormey DC, Bull JM, Simon RM. *Bone marrow involvement in breast cancer: effect on response and tolerance to combination chemotherapy.* Cancer 1977; 39: 104-11.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. *Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy.* J Clin Oncol 1997; 15: 110-5.
- Payne SA. *A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy.* Soc Sci Med 1992; 35: 1505-9.
- Wang ML, Young WK, Royce ME, et al. *Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer.* Curr Probl Cancer 2001; 25: 134-213.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Marla Litwiniuk**  
 Oddział Chemioterapii  
 Klinika Onkologii  
 Akademia Medyczna  
 ul. Łąkowa 1/2  
 61-878 Poznań  
 tel. +48 61 854 90 19  
 faks +48 61 854 90 72  
 e-mail: litwiniuk@skrzynka.pl