

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska, Agata Chrzanowska-Kapica

Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

Terapia metronomiczna w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi

Metronomic therapy in the treatment of advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska
 Oddział Onkologii Klinicznej,
 Centrum Onkologii
 im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 tel.: +48 (81) 4541028
 e-mail: aneta.rut77@gmail.com

STRESZCZENIE

Chemioterapia metronomiczna (MCT) jest nowym sposobem na wykorzystanie powszechnie dostępnych i stosowanych dotychczas leków cytostatycznych w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe. Polega na stałym podawaniu cytostatyków w bardzo niskich dawkach każdego dnia lub w krótkich odstępach czasu. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem chemioterapii metronomicznej prowadzone dotychczas wykazały, że niektóre leki cytotoksyczne mają właściwości antyangiogenne i immunomodulujące, jeżeli podawane są często i w małych dawkach w porównaniu ze standardowymi schematami zawierającymi maksymalne tolerowane dawki (MTD). Ponadto tolerancja chemioterapii metronomicznej jest znacznie lepsza, co nie pozostaje bez wpływu na jakość życia pacjentów.

W poniższej pracy opisano przypadek pacjentki chorej na raka piersi w IV stopniu zaawansowania klinicznego, leczonej wcześniej standardowymi schematami chemioterapii w terapii adjuwantowej. Chora otrzymała winorelbina podawaną metronomicznie i odniosła niewątpliwą korzyść kliniczną z zastosowanego leczenia bez negatywnego wpływu na jakość życia.

Słowa kluczowe: terapia metronomiczna, rak piersi, winorelbina

ABSTRACT

Metronomic chemotherapy (MCT) is a new way of using commonly available and used cytostatic drugs in the treatment of malignant tumors. It involves constant administration of cytostatics at very low doses every day or at short intervals. Clinical trials with metronomic chemotherapy conducted so far have shown that some cytotoxic drugs have anti-angiogenic and immunomodulatory properties when administered frequently and in low doses compared to standard schemes containing maximum tolerated dose (MTD). In addition, the tolerance of metronomic chemotherapy is much better, which affects the quality of life of patients.

The following paper describes the case of a patient with stage IV breast cancer, previously treated with standard chemotherapy regimens in adjuvant therapy. The patient finally received metronomically administered vinorelbine and achieved an unquestionable clinical benefit from the applied treatment without negatively affecting the quality of life.

Key words: metronomic therapy, breast cancer, vinorelbine

Wstęp

Terapia metronomiczna w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe od dawna budziła zainteresowanie onkologów na całym świecie. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem cytostatyków w schematach metronomicznych wskazywały, że ten sposób podawania chemioterapii ma działanie hamujące angiogenezę [1]. Chemioterapia me-

troniczna (MCT, *metronomic chemotherapy*) polega na częstym podawaniu leków cytotoksycznych w małych dawkach, co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i związanej z tym konieczności przerywania leczenia, czyli zapewnia stały przebieg terapii przeciwnowotworowej. Ten rodzaj leczenia może między innymi oddziaływać na komórki nowotworu pośrednio — poprzez hamowanie angiogenezy, ponieważ zapewnia stałą

ekspozycję wolniej proliferujących komórek śródbłonna na leki cytotoksyczne [2, 3]. Ze względu na bardzo dobrą tolerancję takiej terapii szczególnie pacjenci w starszym wieku wydają się dobrymi kandydatami do chemioterapii w schematach metronomicznych. W niniejszej pracy przedstawiono opis leczenia pacjentki chorej na przerzutowego raka piersi, u której w leczeniu paliatywnym stosowano schematy chemioterapii w postaci metronomicznej.

Opis przypadku

Sześćdziesięcioletnia pacjentka zgłosiła się do poradni chirurgicznej w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL) w sierpniu 2010 roku z powodu stwierdzonego w badaniu przedmiotowym guza lewej piersi. W ocenie chirurgicznej guz miał wielkość około 2 cm, w lewej pasze dodatkowo stwierdzono powiększony węzeł chłonny. Wykonano oligobiopsję guza — *cellulae carcinomatosae*, ER+++ w około 90% komórek nowotworowych; PGR–; HER2 1+; w 2010 roku nie oznaczano rutynowo Ki67. W badaniu histopatologicznym również potwierdzono zajęcie węzła chłonnego przez proces nowotworowy. Chora otrzymała przedoperacyjną chemioterapię według schematu AT — doksorubicyna w dawce 50 mg/m² w dniu 1. i docetaxel w dawce 75 mg/m² w dniu 1., co 21 dni, 4 cykle w należnych dawkach. W październiku 2010 roku przeprowadzono zabieg operacyjny polegający na mastektomii radykalnej lewej piersi z węzłami chłonnymi lewej pachy. W wyniku badania histopatologicznego opisano: rak przewodowy naciekający, Bloom III, G3; MBR IV; średnicy 1,4 cm; ypT1c. W 6 z 12 usuniętych węzłach chłonnych stwierdzono obecność komórek nowotworowych oraz naciekanie torebki — pN2. Ustalono stopień zaawansowania patologicznego na ypT1cN2aM0, IIIa. Z powodu dużego zaawansowania nowotworu pacjentkę zakwalifikowano do uzupełniającej chemioterapii według schematu AC: doksorubicyna w dawce 60 mg/m² w dniu 1. i cyklofosfamid w dawce 600 mg/m² w dniu 1., co 21 dni. Pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii według tego schematu w należnych dawkach. Leczenie było dobrze tolerowane. Następnie przeprowadzono radioterapię radykalną lewej piersi wraz z lewą pachą. W trakcie radioterapii pacjentka rozpoczęła hormonoterapię z zastosowaniem tamoksyfenu, który chora przyjmowała przez 5 lat w standardowej dawce 20 mg na dobę.

W październiku 2015 roku pacjentkę ponownie diagnozowano w COZL z powodu podejrzanej zmiany guzkowej prawej piersi, wykonano biopsję — nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych. Chora pozostawała pod stałą opieką poradni onkologicznej w COZL w Lublinie.

W grudniu 2015 roku w trakcie rutynowej wizyty kontrolnej pacjentka zgłosiła dolegliwości bólowe w zakresie kręgosłupa piersiowego i żeber, głównie po lewej stronie klatki piersiowej. W wykonanych ba-

daniach obrazowych [tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej oraz scyntygrafia kości] stwierdzono rozsiew procesu nowotworowego do układu kostnego oraz obecność 3 zmian przerzutowych w wątrobie (największa o wielkości do 32 mm), dodatkowo zwrócono uwagę na znacznie podwyższone stężenia markera nowotworowego Ca15-3 — 465 (norma < 25). Z uwagi na liczne choroby towarzyszące, między innymi cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze, reumatoidalne zapalenie stawów oraz niedoczynność tarczycy, a także obecność przerzutów w narządach miękkich — zmiany metastatyczne w wątrobie, pacjentkę zakwalifikowano do MCT winorelbiną w monoterapii. Dodatkowo ze względu na obecność zmian metastatycznych w układzie kostnym włączono dożylnie kwas zoledronowy w standardowej dawce. Pacjentka rozpoczęła leczenie chemioterapią w lutym 2016 roku i otrzymywała winorelbinę w dawce 50 mg 3 × w tygodniu. Po 2 miesiącach leczenia wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej w celu oceny skuteczności terapii winorelbiną i stwierdzono częściową regresję zmian w wątrobie według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v. 1.1* (suma zmian zmniejszyła się o 35% w stosunku do TK przed włączeniem leczenia). Z uwagi na częściową regresję zmian oraz bardzo dobrą tolerancję leczenia chorą zakwalifikowano do kontynuacji terapii metronomicznej winorelbiną. W badaniach obrazowych wykonanych po kolejnych 2 miesiącach zmiany w wątrobie uległy dalszej regresji według RECIST 1.1 o około 50% w stosunku do wymiarów zmian wyjściowych. Pacjentka nadal kontynuowała MCT winorelbiną. Kolejne badania obrazowe, wykonywane u tej chorej co 2 miesiące, wskazywały na stabilizację zmian przerzutowych według RECIST 1.1. Chora kontynuowała powyższe leczenie do stycznia 2017 roku. Z uwagi na długotrwałą stabilizację zmian w wątrobie zakończono chemioterapię winorelbiną i pacjentkę zakwalifikowano do kontynuacji terapii kwasem zoledronowym co 4 tygodnie w dawce standardowej łącznie z aktywną obserwacją w warunkach poradni onkologicznej COZL w Lublinie. W trakcie przyjmowania niemal przez rok winorelbinę w schemacie metronomicznym u pacjentki nie obserwowano żadnych, poważnych działań niepożądanych. Kilukrotnie wystąpiła neutropenia I stopnia, która nie wymagała modyfikacji dawek cytostatyku, a jedynie kilkudniowej przerwy w jego przyjmowaniu.

W sierpniu 2017 roku u chorej wykonano kontrolną TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej i stwierdzono progresję choroby nowotworowej — pojawiły się nowe zmiany przerzutowe w wątrobie przy stabilnym obrazie zmian przerzutowych w układzie kostnym.

Z uwagi na bardzo dobry stan ogólny pacjentki (1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*) i prawidłową wydolność narządową podjęto decyzję o rozpoczęciu monoterapii kapecytabiną w dawce 500 mg 3 ×/dobę,

czyli również w schemacie metronomicznym. Terapia trwała 4 miesiące. Obserwowano objawy toksyczności wątrobowej pod postacią wzrostu aktywności transaminaz do stopnia II. Nie obserwowano objawów zespołu ręka–stopa. W grudniu 2017 roku w TK uwidoczono podejrzaną zmiany drobnoguzkowe w płucach. Ponieważ chora przeżyła infekcję górnych dróg oddechowych, odstawiono kapecytabinę i zastosowano leczenie przeciwpalne — empiryczną antybiotykoterapię lewofloksacyną.

W kontrolnym badaniu tomograficznym wykonanym na początku lutego 2018 roku potwierdzono przerzutowy charakter zmian w płucach. Chorej zaproponowano chemioterapię paklitakselem w monoterapii w dawce 80 mg/m² co 7 dni, na którą pacjentka wyraziła zgodę. Leczenie rozpoczęto na początku marca 2018 roku. Chora pozostaje w dobrym stanie ogólnym, nie zgłasza niepokojących dolegliwości związanych z przyjmowaniem chemioterapii. Wyniki badań laboratoryjnych utrzymują się w granicach normy. Dodatkowo chora kontynuuje terapię kwasem zoledronowym co 4 tygodnie. Zaplanowano kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej po 3 miesiącach od włączenia paklitakselu.

Dyskusja

Opisany przypadek pacjentki otrzymującej winorelinę przez rok w formie metronomicznej jest bardzo dobrym przykładem na to, że podawanie cytostatyków w małych dawkach ze zwiększoną częstotliwością jest leczeniem skutecznym i dobrze tolerowanym w wybranej grupie chorych na nowotwory złośliwe. U osób w wieku powyżej 65 lat zastosowanie chemioterapii w leczeniu choroby nowotworowej należy poprzedzić dokładną oceną stanu ogólnego pacjenta, z uwzględnieniem chorób towarzyszących i związanych z tym dodatkowym leczeniem. W przypadku zaawansowanego wieku, licznych schorzeń współwystępujących oraz złego stanu ogólnego w wyborze leczenia onkologicznego uzasadnione wydaje się zastosowanie schematów chemioterapii o jak najniższej toksyczności — zwłaszcza pozbawionych ryzyka wystąpienia poważnych powikłań. Toksyczność leczenia w takiej grupie chorych jest zawsze bardzo wysoka [4]. Niektóre schorzenia towarzyszące, takie jak choroba niedokrwienna serca czy przewlekła niewydolność nerek, znacznie ograniczają możliwości stosowania wielu leków cytostycznych w maksymalnych tolerowanych dawkach. Opisana powyżej pacjentka była obciążona licznymi dodatkowymi schorzeniami — cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym. Wybór terapii paliatywnej dodatkowo podyktowany był tym, że chorej zależało na tym, aby terapia była prowadzona w trybie ambulatoryjnym, najlepiej lekiem w doustnej postaci. Zastosowane leczenie przyniosło pacjentce niewątpliwą korzyść w postaci wydłu-

żenia czasu do progresji choroby, z niewielkim odsetkiem działań niepożądanych, które nie wymagały większych interwencji ze strony lekarza prowadzącego, dodatkowo poprawy komfortu życia z dobrym samopoczuciem i brakiem ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu.

Podsumowanie

Chemioterapia metronomiczna to jedna z metod leczenia paliatywnego nowotworów. Niewątpliwymi zaletami tego sposobu podawania chemioterapii jest fakt, że niższe dawki cytostatyków oznaczają mniejszą toksyczność dla organizmu [5]. Działania niepożądane są wówczas znacznie słabiej wyrażone w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią [6]. Dzięki sposobowi podawania leków (przede wszystkim doustnie, a nie dożylnie) można w znacznym stopniu ograniczyć czas przebywania chorych w szpitalu oraz poprawić jakość ich życia [7]. Wszystkie wymienione aspekty umożliwiają wydłużenie czasu bezpiecznego stosowania MCT, co pozwala na długotrwałe stosowanie tej formy terapii. Terapia metronomiczna stanowi obiecującą metodę leczenia chorych na nowotwory odporne na dotychczasowe leczenie w stadium nawrotu choroby (zwłaszcza w połączeniu z celowanym leczeniem antyangiogennym) [8, 9]. Mimo że całkowite regresje są rzadkie, ten sposób leczenia daje nadzieję na uzyskanie i przedłużenie czasu do wystąpienia progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz poprawę jakości życia, co jest szczególnie ważne dla codziennej aktywności pacjentów [10].

Piśmiennictwo

1. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 423–436.
2. Emmenegger U, Shaked Y, Man S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic due of chronic low-dose metronomic cyclophosphamide therapy in mice. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6: 2280–2289.
3. Allegrini G, Di Desidero T, Barletta MT, et al. Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and cyclophosphamide plus celecoxib in patients with advanced refractory gastrointestinal cancers. *Angiogenesis*. 2012; 15: 275–286.
4. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA*. 2005; 293: 1073–1081.
5. Su WH, Ho TY, Li YT, Lu CH, Lee WL, Wang PH. Metronomic therapy for gynecologic cancers. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 167–178.
6. Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, Emmenegger U, Man S, Kerbel RS. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast*. 2005; 14: 466–479.
7. Collovà E, Sebastiani F, De Matteis E, et al. Use of metronomic chemotherapy in oncology: Results from a national Italian survey. *Tumori*. 2011; 97: 454–458.
8. Emmenegger U, Shaked Y, Man S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of chronic low-dose metronomic cyclophosphamide therapy in mice. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6: 2280–2289.
9. Allegrini G, Di Desidero T, Barletta MT, et al. Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and cyclophosphamide plus celecoxib in patients with advanced refractory gastrointestinal cancers. *Angiogenesis*. 2012; 15: 275–286.
10. Penel N, Adenis A, Bocci G. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 82: 40–50.