

Tomasz Jankowski

Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Dzielnej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

Długotrwała odpowiedź na terapię metronomiczną z zastosowaniem doustnej winorelbiny w leczeniu chorej na rozszianego raka piersi

Prolonged response to treatment of metastatic breast cancer using metronomic oral vinorelbine

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Jankowski
 Oddział Onkologii Klinicznej
 z Pododdziałem Chemioterapii Dzielnej,
 Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
 im. św. Jana z Dukli w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 e-mail: yankitom@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce. Rocznie z jego powodu umiera około 5000 Polek. Poniżej przedstawiono opis przypadku chorej leczonej z powodu raka piersi z zastosowaniem przedoperacyjnej chemioterapii, oszczędzającego pierś zabiegu chirurgicznego, pooperacyjnej chemioterapii, radioterapii i hormonoterapii. Po 3 latach rozpoznano przerzuty do kości, płuc i wątroby, zastosowano hormonoterapię, chemioterapię oraz chemioterapię drugiej linii — metronomiczne podawanie winorelbiny. Pacjentka otrzymuje leczenie od 18 miesięcy z dobrym efektem klinicznym.

Słowa kluczowe: rak piersi, winorelbina, terapia metronomiczna

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer among Polish women. Every year around 5000 women dies due to this disease. This is case report of breast cancer patient treated with neoadjuvant chemotherapy, breast conserving surgery, adjuvant chemotherapy, radiotherapy and hormonotherapy. After 3 years metastatic disease in lungs, liver and bones was diagnosed. Patient underwent hormonotherapy, radiotherapy, chemotherapy and second line chemotherapy — metronomic oral vinorelbine — long term with good response.

Key words: breast cancer, vinorelbine, metronomic regimen

Wstęp

Rak piersi to jeden z najczęściej występujących nowotworów na świecie i w Polsce [1]. W jego leczeniu istotną rolę odgrywa chemioterapia, zarówno radykalna, jak i paliatywna. Chemioterapię stosuje się w leczeniu przedoperacyjnym, pooperacyjnym oraz z powodu przerzutów odległych [2]. Z uwagi na związaną z nią wysoką toksyczność, szczególnie w grupie pacjentów

starszych i obciążonych innymi chorobami towarzyszącymi, poszukuje się nowych metod leczenia systemowego. W badaniach klinicznych i codziennej praktyce stosuje się nowe leki, ale także nowe schematy oraz dawki leków doskonale znanych. Jedną z metod takiego postępowania jest terapia metronomiczna polegająca na podawaniu małych dawek leków w krótkich odstępach czasowych.

Opis przypadku

U 69-letniej kobiety w styczniu 2007 roku stwierdzono obecność zmiany w kwadrancie górnym zewnętrznym lewej piersi o wymiarze około 15 mm z towarzyszącym konglomeratem wyczuwalnych węzłów chłonnych w lewej pasze. Po badaniu mammograficznym (MMG) ustalono zaawansowanie choroby na cT1cN2M0. Wykonano biopsję gruboigłową, na podstawie której rozpoznano raka przewodowego naciekającego, Bloom-1, G1. W badaniach immunohistochemicznych (IHC) stwierdzono obecność receptorów estrogenowych w 80% na (+++) i progesteronowych w 70% na (++) i wynik HER2 w IHC: (1+).

Z uwagi na duże zaawansowanie miejscowe — masywne zajęcie pachy — chorą zakwalifikowano do leczenia przedoperacyjnego. Pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii według schematu AC (adriamycyna w dawce 60 mg/m², cyklofosfamid w dawce 600 mg/m²), po których stwierdzono znaczną odpowiedź w zakresie pachy i guza piersi.

W maju 2007 roku wykonano zabieg operacyjny — szerokie wycięcie guza piersi oraz limfadenektomię pachową. W badaniu histopatologicznym stwierdzono częściową odpowiedź komórek nowotworowych na chemioterapię — pozostało około 50% komórek nowotworowych. Zaawansowanie patologiczne oceniono na pT1bN2M0 — z uwagi na obecność guza o wymiarze 9 mm i zajęte przerzutowo 4 węzły chłonne (z 17 usuniętych).

W leczeniu uzupełniającym zastosowano chemioterapię pooperacyjną — 4 cykle docetakselu w dawce 100 mg/m². Po zakończeniu chemioterapii zastosowano radioterapię adjuwantową w dawkach radykalnych i rozpoczęto hormonoterapię z użyciem tamoksyfenu w dawce 20 mg/dobę.

W październiku 2009 roku po 2 latach stosowania tamoksyfenu zmieniono hormonoterapię na inhibitor aromatazy — letrozol w dawce 2,5 mg/dobę. Leczenie uzupełniające zakończono w październiku 2012 roku po 5 latach hormonoterapii. Pacjentka pozostawała pod kontrolą Poradni Onkologicznej, regularnie wykonywano kontrolne badania obrazowe (MMG, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej), przedmiotowe i laboratoryjne.

Podczas kolejnej wizyty kontrolnej w maju 2015 roku pacjentka zgłosiła silne dolegliwości bólowe okolicy lędźwiowej [7 punktów w skali *Visual Analogue Scale* (VAS)], w badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesność uciskową okolicy dolnej części kręgosłupa piersiowego. W wykonanym badaniu tomograficznym uwidoczniło się złamanie patologiczne Th11 i liczne przerzuty w kościach kręgosłupa od Th7 do L1. Zastosowano paliatywną radioterapię na obszar Th6–L2 w dawce 20 Gy, rozpoczęto podawanie kwasu zoledronowego

dożylnie w dawce 4 mg co 28 dni. Z uwagi na rozsiew procesu nowotworowego ograniczony do układu kostnego bez zajęcia narządów miękkich zdecydowano o włączeniu hormonoterapii fulwestrantem w dawce 500 mg co 14, a następnie 28 dni. Po około 2 miesiącach takiego leczenia oraz terapii przeciwbólowej uzyskano poprawę stanu ogólnego i ustąpienie dolegliwości bólowych do VAS-2. Leczenie kontynuowano do kwietnia 2016 roku, kiedy to w kontrolnej tomografii komputerowej (TK) pojawiły się zmiany przerzutowe w płucach: w segmencie 1./2. lewego płuca guzek o wymiarach 21 × 15 mm, w segmencie 8. lewego płuca guzek o wymiarach 19 × 16 mm, w płucu prawym przywnękowo do 15 × 11 mm.

Pacjentka w kwietniu 2016 roku była w stanie ogólnym dobrym [stopień sprawności oceniono na 0 wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)], nie zgłaszała nowych dolegliwości, apetyt miała dość dobry, nie straciła na wadze, dolegliwości bólowe zostały opanowane po zastosowaniu leków przeciwbólowych, w tym opioidowych (VAS-4).

Zdecydowano o rozpoczęciu chemioterapii paliatywnej. Ponieważ od czasu zakończenia chemioterapii uzupełniającej minęło ponad 6 lat, chorej zaproponowano ponowne leczenie taksanami. Otrzymała 12 cykli paklitakselu w dawce 85 mg/m² co 7 dni.

W sierpniu 2016 roku pacjentka zgłosiła się w stanie ogólnym średnim, ECOG 2, zgłaszała osłabienie, spadek wagi ciała o około 10 kg w ciągu ostatnich 3 miesięcy, dolegliwości bólowe znacznie nasiliły się do VAS-8. Pacjentka zaczęła się skarżyć na uczucie duszności, głównie wysiłkowej, łatwe męczenie się, a także obrzęki kończyn dolnych.

Na podstawie badania tomograficznego stwierdzono znaczną progresję zmian w płucach: w segmencie 1./2. lewego płuca guzek o wymiarach 25 × 32 mm, poprzednio 21 × 15 mm, w segmencie 8. lewego płuca guzek o wymiarach 22 × 18 mm, poprzednio 19 × 16 mm, w płucu prawym przywnękowo do 17 × 15 mm. Pojawiły się nowe zmiany przerzutowe w obu płucach — liczne, mnogie, o średnicy do 8 mm. W wątrobie stwierdzono obecność 3 zmian o charakterze przerzutowym o wymiarach 22 mm, 18 mm i 12 mm. Osteoblastyczne przerzuty w kościach kręgosłupa Th-L były bardziej nasilone.

W okolicy nadobojczykowej prawej w badaniu przedmiotowym były wyczuwalne węzły chłonne — twarde, nieruchome o średnicy do 2 cm. Wykonano biopsję cienkoigłową węzła nadobojczykowego. W wyniku badania opisano: *cellulae carcinomatosi metastatici*.

Zastosowano paliatywną radioterapię prawego nadobojczyka — 20 Gy, z dobrym rezultatem miejscowym.

Pacjentce zaproponowano zmianę leczenia systemowego na chemioterapię II rzutu. Z uwagi na stan ogólny, dolegliwości i choroby współistniejące (nadciśnienie tętnicze, kacheksja nowotworowa) zdecydo-

wano o chemioterapii winorelbiną doustną w dawkach metronomicznych.

Od września 2016 roku rozpoczęto podawanie winorelbiny w dawce 50 mg doustnie 3 × w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek). Tolerancja leczenia była dobra. Pacjentka w trakcie terapii zgłaszała nudności, okresowo wymioty. Po 3 miesiącach stan ogólny chorej był dobry (ECOG 1), zmniejszyły się dolegliwości bólowe (VAS-3) oraz objawy duszności. Pacjentka odzyskała apetyt, odnotowano przyrost masy ciała o 3 kg. W badaniu tomograficznym uwidoczniono regresję zmian przerzutowych w płucach i wątrobie.

Pacjentka kontynuuje leczenie winorelbiną w dotychczasowej dawce (do kwietnia 2018 r.).

W kontrolnym badaniu tomograficznym wykazano obecnie stabilizację procesu nowotworowego, stan zaawansowania był dużo niższy niż przed rozpoczęciem leczenia winorelbiną.

W ostatnio wykonanej TK w lutym 2018 roku w segmencie 1./2. lewego płuca uwidoczniono guzek o wymiarach 15 × 13 mm, w segmencie 8. lewego płuca guzek o wymiarach 12 × 6 mm, w płucu prawym przywnękowo do 8 × 7 mm, zmiany przerzutowe w obu płucach mniej liczne, o średnicy do 3 mm. W wątrobie zobrazowano 3 zmiany o charakterze przerzutowym o wymiarach 7 mm, 6 mm i 12 mm.

Stan ogólny pacjentki pozostaje dobry, ECOG 1. Od rozpoczęcia terapii winorelbiną nastąpił przyrost masy ciała o 6 kg, dolegliwości bólowe uległy zmniejszeniu (VAS-2), zmniejszyło się zapotrzebowanie na leki opioidowe, chora nie zgłasza duszności. Podczas leczenia metronomiczną winorelbiną dwukrotnie odnotowano anemię II stopnia (HGB 9,3 g/dl), którą leczono erytropoetyną w dawce 30 000 j.m. co 7 dni, kilkukrotnie stwierdzano granulocytopenię III stopnia wymagającą podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w dawkach terapeutycznych. U pacjentki nie stosowano profilaktycznie G-CSF.

Zwraca uwagę długotrwała odpowiedź na leczenie chemioterapią II rzutu przy stosunkowo małej toksyczności i znaczącej poprawie stanu ogólnego. Podawanie winorelbiny w dawkach metronomicznych okazało się bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż stosowanie taksanów w standardowych dawkach.

Dyskusja

Terapia metronomiczna stanowi nową, obiecującą strategię leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Zasadą takiego leczenia jest podawanie małych dawek leków w krótkich odstępach czasowych.

Głównym celem leczenia metronomicznego jest zahamowanie angiogenezy — procesu niezbędnego

do rozwoju nowotworu. Neoangiogeneza to tworzenie się naczyń krwionośnych ze śródbłonna naczyń już istniejących. Wykazano, iż naczynia te są bardzo wrażliwe na małe dawki cytostatyków [3]. Dzięki takiemu postępowaniu możliwe jest uzyskanie korzyści klinicznych przy możliwie najmniejszej toksyczności leczenia [4, 5].

Jednym z leków podawanych w dawkach metronomicznych jest winorelbina doustna — cytostatyk z grupy alkaloidów *vinca*, wykazujący wysoką skuteczność w leczeniu chorych na zaawansowanego i przerzutowego raka piersi. Standardowa dawka winorelbiny doustnej to 60 mg/m² co 7 dni, zwiększana do 80 mg/m² co 7 dni przy dobrej tolerancji po pierwszych 4 tygodniach leczenia.

Doustna forma leku i jego stosunkowo mała toksyczność była powodem rozpoczęcia badań nad podawaniem metronomicznym — w dawce 30–50 mg 3 × tygodniu, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi.

W badaniach VICTOR-1 i VICTOR-2 wykazano, że doustna metronomiczna terapia według schematu winorelbina + kapecytabina cechuje się wysoką skutecznością i małą toksycznością u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym HR-dodatnim.

W badaniu VICTOR-1 stosowano leczenie winorelbiną w dawce 40 mg doustnie 3 razy w tygodniu i kapecytabiną 500 mg 3 razy dziennie w terapii ciągłej. Skuteczność oceniono u 31 pacjentów. Korzyść kliniczną (rozumianą jako odpowiedź częściowa i całkowita — 5 osób, oraz stabilizacja choroby — 9 osób) uzyskano u 18 chorych (58%). Szczególnie dobrą skuteczność w badaniu VICTOR-1 stwierdzono u kobiet powyżej 70. roku życia. Odsetek odpowiedzi wyniósł w tej podgrupie 39%, a mediana czasu do progresji — 10,5 miesiąca. Tolerancja leczenia była dość dobra, główny problem stanowiła neutropenia w stopniu 3.–4., którą rozpoznano u 6% chorych (2,2% z nich to osoby w wieku > 70 lat) [6]. Wyniki badania VICTOR-1 zostały potwierdzone w badaniu walidacyjnym VICTOR-2 na większej grupie chorych [7]. W innych badaniach II fazy podawano metronomicznie winorelbinę w monoterapii, na przykład w dawce 30 mg/m² co drugi dzień [8].

W zaleceniach *Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference (ABC)* opublikowanych w 2015 roku po konferencji w Lizbonie wskazano na chemioterapię metronomiczną winorelbiną jako wartościową opcję leczenia dla chorych na rozsiały HER2-ujemny HR-dodatni raka piersi, u których nie ma potrzeby wyindukowania natychmiastowej remisji. Nadal brakuje wyników badań porównujących chemioterapię metronomiczną z konwencjonalną, aczkolwiek takie postępowanie jest już przedmiotem prób klinicznych, trwa rekrutacja pacjentów do badań.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2012.
2. Krzakowski M. Nowe możliwości w uzupełniającym leczeniu systemowym chorych na raka piersi. *Onkol Prak Klin.* 2007; 3: 8–15.
3. Bujak A, Kałas W. Chemioterapia metronomiczna jako nowa strategia leczenia chorób nowotworowych. *Postępy Hig Med Dośw.* 2008; 62: 364–371.
4. Su WH, Ho TY, Li YT, et al. Metronomic therapy for gynecologic cancers. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012; 51: 167–178.
5. Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, et al. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast.* 2005; 14: 466–479.
6. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F, et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: the Phase I-II VICTOR-1 study. *Int J Breast Cancer.* 2014; 769790.
7. Cazzaniga ME; on behalf of the VICTOR-2 Study. Poster presentation at 10th European Breast Cancer Conference (abstract 375). Amsterdam, The Netherlands, 9–11 March 2016.
8. De Iullis F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori.* 2015; 101: 30–35.