

Paweł M. Potocki

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

Chemioterapia metronomiczna w interdyscyplinarnym leczeniu pacjentki ze skórny rozsiwem raka piersi

Metronomic chemotherapy in multimodality approach to a patient with breast cancer cutaneous metastases

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Potocki
 Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki
 w Krakowie
 ul. Śniadeckich 10, 31–501 Kraków
 tel.: +48 12 4248912
 e-mail: pawel.potocki@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Chemioterapia metronomiczna jest opcją terapeutyczną polegającą na długotrwałym ekspozowaniu nowotworu na stosunkowo małe dawki leków cytotoksycznych. Taki rodzaj frakcjonowania leczenia wykorzystuje potencjalnie inne niż klasyczne mechanizmy działania leków przeciwnowotworowych, będąc przy tym atrakcyjnym z punktu widzenia profilu toksyczności i zachowania jakości życia.

W pracy opisano przypadek wieloletniego interdyscyplinarnego leczenia kobiety ze skórny rozsiwem raka piersi, podczas którego opierano się na wielu liniach chemioterapii metronomicznej w połączeniu z interwencjami miejscowymi, takimi jak elektrochemioterapia.

Słowa kluczowe: winorelbina, chemioterapia metronomiczna, reindukcja, rak piersi, przerzuty skórne

ABSTRACT

Metronomic chemotherapy is a therapeutic philosophy relying on prolonged tumour exposure to relatively low doses of cytotoxic drugs. Such a treatment schedule potentially exploits non-classical mechanisms of anticancer drugs action. Additionally it exhibits a favourable toxicity profile and impact on life quality.

This case study describes a long term interdisciplinary treatment of a female with cutaneous dissemination from breast cancer which comprised multiple lines of metronomic chemotherapy combined with local interventions such as electrochemotherapy.

Key words: vinorelbine, metronomic chemotherapy, re-challenge, breast cancer, cutaneous metastases

Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet na świecie i w Polsce [1, 2]. Mimo ciągłych postępów w leczeniu rozsiw raka piersi wciąż pozostaje chorobą nieuleczalną z odsetkami przeżyć 5-letnich na poziomie 10–20% i medianą czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) rzędu 20–30 miesięcy. Podkreśla się konieczność interdyscyplinarności opieki nad chorymi na zaawansowanego raka piersi i znaczenie indywidualizacji leczenia. Jego podstawą są terapie systemowe dostosowane

do biologii nowotworu, podczas gdy interwencje miejscowe odgrywają rolę uzupełniającą, zyskując na znaczeniu w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. objawowe przerzuty czy choroba oligometastatyczna) [3].

Rak piersi jest także najczęstszą przyczyną przerzutów skórnych [4]. Ta szczególna sytuacja kliniczna wymaga odmiennego podejścia: z jednej strony przerzuty tak zlokalizowane zawsze będą z perspektywy pacjentki widocznym, namacalnym, a więc palącym problemem. Z drugiej strony łatwiejszymi będą ocena odpowiedzi na leczenie i zastosowanie interwencji miejscowych.

Przedstawiamy przypadek chorej leczonej wielospecjalistycznie z powodu rozsiewu skórniego raka piersi, a u której nie można było zastosować klasycznych, dożylnych schematów chemioterapii.

Opis przypadku

Pacjentka obciążona nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 2, otyłością oraz kamicą nerkową zachorowała na raka prawej piersi w wieku 55 lat. Pierwotnie obecny był niewielki guz w kwadrancie górnym zewnętrznym oraz zajęte węzły chłonne w pasze, okolicy nad- i podobojczykowej (potwierdzone cytologicznie). W badaniu histopatologicznym biopsji guza pierwotnego opisano raka inwazyjnego bez specjalnego typu G3. Guz prezentował fenotyp luminalny z wysoką ekspresją receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) (odpowiednio ER 90%; PR 80%) bez nadekspresji receptora HER2. Nie oceniano wtedy ekspresji Ki67. Po wykluczeniu rozsiewu wyjściowy stopień zaawansowania określono na cT1N3.

Zastosowano chemioterapię okołoperacyjną według schematu 6 × AT (docetaksel w dawce 75 mg/m²; doksorubicyna w dawce 50 mg/m², co 3 tygodnie), w połowie której wykonano mastektomię sposobem Maddena z plastyką skóry sposobem Y i jednoczesną limfadenektomią szyjną. Pooperacyjny stopień zaawansowania określono na ypT0N3a: stwierdzono zajęcie 15 z 16 pobranych węzłów chłonnych (tak pachowych, jak i podobojczykowych), bez zmian patologicznych w węzłach nadobojczykowych i szyjnych. Następnie chorą poddano uzupełniającej radioterapii i hormonoterapii letrozolem. W trakcie leczenia rozwinął się obrzęk limfatyczny prawej kończyny górnej, tylko częściowo poddający się rehabilitacji. Ponadto leczenie powikłane było zakrzepicą żył głębokich prawej kończyny dolnej z wtórnym zespołem pozakrzepowym.

Po 4 latach leczenia rozpoznano klinicznie rozsiew do skóry i tkanki podskórnej klatki piersiowej w okolicy blizny po mastektomii. Weryfikacja histopatologiczna potwierdziła obecność ognisk raka piersi, o innym niż pierwotny fenotypie: ER 10%; PR < 1%; HER2 — niejednoznaczny, bez amplifikacji genu w badaniu molekularnym. Ponownie wykluczono rozsiew do narządów wewnętrznych.

Chora otrzymała 4 cykle chemioterapii paliatywnej liposomalną doksorubicyną z cyklofosfamidem (w dawkach odpowiednio 60 mg/m² i 600 mg/m², co 3 tygodnie). Z powodu spodziewanych problemów z dostępem dożylnym implantowano port naczyniowy, w typowej lokalizacji podobojczykowej. Leczenie powikłane nawracającymi infekcjami zakończono z powodu stwierdzenia progresji zmian skórnych. Podjęto próbę hormonoterapii eksemestanem, która, choć była dobrze

tolerowana, zakończyła się po 3 miesiącach szybką progresją, z przejściem rozsiewu w obręb skóry lewej piersi i okolic oraz pojawieniem się nowych ognisk w skórze brzucha. W obrębie części przerzutów umiejscowionych w fałdach skórnych w okolicy piersi powstały płytkie, sączące, bolesne owrzodzenia, ponadto wystąpił obrzęk limfatyczny lewej kończyny górnej. Istotnie zwiększało to zapotrzebowanie chorej na opiekę medyczną i pogorszyło jakość jej życia.

Z uwagi na brak skuteczności dotychczasowego leczenia, w 8. miesiącu od rozpoznania rozsiewu rozpoczęto kolejną linię paliatywnej chemioterapii kapecytabiną w dawce 2000 mg/m² p.o. w dniach 1.–14. oraz winorelbina w dawce 60 mg/m² p.o. w dniach 1. i 8., w cyklach co 3 tygodnie. Cztery takie cykle pozwoliły uzyskać częściową regresję rozsiewu skórniego. Umożliwiło to przejściowe przerwanie leczenia i wykonanie kosmetycznej mastektomii prostej lewej piersi. Następnie kontynuowano chemioterapię według dotychczasowego schematu, uzyskując łącznie 10 miesięcy utrzymującej się kontroli choroby, przy dobrej tolerancji subiektywnej. W końcowych miesiącach leczenia zmniejszono jego intensywność z powodu pogarszającej się tolerancji hematologicznej.

Następnie stwierdzono progresję zmian skórnych w okolicy blizny po lewostronnej mastektomii. Podjęto próbę paliatywnej hormonoterapii fulwestrantem w dawce 500 mg co miesiąc. Uzyskano trwającą 6 miesięcy stabilizację choroby. Następnie doszło do progresji rozsiewu skórniego: zaobserwowano nowe zmiany skórne w rejonie międzyłopatkowym, nadobojczykowym lewym, pojawiły się objawy ze strony zmian w okolicy podbrzusza (ból, wysięk). Port naczyniowy usunięto w związku z nowymi przerzutami w skórze nad nim, a także jego pogarszającą się drożnością. Następnie przeprowadzono paliatywną radioterapię objawowych zmian powłok brzusznych po stronie prawej (5 × 4 Gy).

W celu kontrolowania pozostałych ognisk rozsiewu skórniego, po 24 miesiącach od rozpoznania rozsiewu, chorą zakwalifikowano do chemioterapii paklitaksellem w dawce 80 mg/m² co tydzień. W związku z masywnymi już obrzękami limfatycznymi obu kończyn górnych oraz prawej kończyny dolnej narastały problemy z uzyskiwaniem wkłucia obwodowego, zaburzające rytm leczenia. Z powodu braku możliwości implantacji portu w zajętej obustronnie przez nowotwór okolicę podobojczykową zastosowano rzadkie rozwiązanie — cewnik implantowano z dostępu pachwinowego, wyprowadzając port na przednią powierzchnię uda.

Ponieważ przez cały okres leczenia w żadnym z powtarzanych badań obrazowych [ultrasonograficznym (USG), radiologicznym (RTG), tomografii komputerowej (TK), scyntygrafii] nie uwidoczniło przerzutów poza skórą i tkanką podskórną, poszukiwano metod leczenia miejscowego. Po niespełna 2 miesiącach terapii

paklitakselem chorą zakwalifikowano do elektrochemioterapii (ECT, *electrochemotherapy*) zmian skórnych z zastosowaniem dożylnie podawanej bleomycyny. Z powodu ich rozległości terapia była podzielona na 3 etapy i łącznie trwała 3 miesiące.

W przerwach między zabiegami oraz po nich kontynuowano chemioterapię paklitakselem w rytmie dostosowanym do tempa gojenia się zmian i tolerancji hematologicznej. Elektrochemioterapia była tolerowana dość dobrze. Powikłania występowały jedynie miejscowo, pod postacią pojedynczych owrzodzeń skóry. Z powodu zakażenia skóry nad portem naczyniowym usunięto go.

W wyniku leczenia obserwowano spektakularną regresję ognisk rozsiewu skórno, zmniejszenie dolegliwości bólowych ze spadkiem zapotrzebowania na analgetyki, stopniowe wygojenie się uprzednio obecnych owrzodzeń i subiektywną poprawę samopoczucia chorej. Stan ten utrzymywał się przez 7 miesięcy od zakończenia ECT.

Po 36 miesiącach od rozpoznania rozsiewu nastąpiła kolejna progresja, w postaci nowych przerzutów do węzłów nadobojczykowych lewych i do skóry nad nimi — poza obszarem poddawanym ECT. Masywne obrzęki kończyn nie pozwalały już na prowadzenie leczenia dożylnego. Nie było też możliwości interwencji miejscowej. Prowadzenie terapii dodatkowo utrudniało pojawienie się dużego wola zamostkowego, uciskającego na drogi oddechowe. Zastosowano chemioterapię metronomiczną z użyciem cyklofosfamidu w dawce 50 mg/dobę oraz metotreksatu w dawce 10 mg raz w tygodniu. Przyniosła ona kolejne 6 miesięcy stabilizacji.

Kolejna progresja obejmowała zmiany węzłowe i skórne w lewym dole nadobojczykowym oraz nowe zmiany na skórze pleców — wszystkie nadal poza obszarem uprzednio poddawanym ECT. Napromieniono bolesne zmiany w lewym dole nadobojczykowym, po czym zdecydowano o próbie zastosowania doustnej chemioterapii metronomicznej schematem VEX (winorelbina 40 mg *p.o.* 3 ×/tyg.; kapecytabina 1500 mg/d.; cyklofosfamid 50 mg/d. — dawkowanie ciągłe) [5]. Uzyskano trwającą nieco ponad 3 miesiące stabilizację zmian, z redukcją dolegliwości bólowych, mimo że schemat opierał się na lekach, którymi chora była uprzednio leczona.

Kolejna dynamiczna progresja obejmowała cały obszar klatki piersiowej, tym razem również okolice poddawane uprzednio ECT. Stan ogólny pacjentki pogarszał się. Podjęto próbę kolejnej linii leczenia: w związku z wyczerpaniem aktywnych leków — powrócono do klasycznego frakcjonowania kapecytabiny. Nie udało się jednak zatrzymać postępu rozsiewu. Około miesiąca później, 47 miesięcy od rozpoznania rozsiewu, chora zmarła.

Dyskusja

Nieprzypadkowo większość „klasycznych” schematów chemioterapii łączy wspólny rytm co 3 tygodnie i wspólny czas występowania nadiru około 10. dnia. Taka konwergencja jest przejawem kompromisu między maksymalnym efektem cytotoksycznym a akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa wyrażonym czasem trwania nieuniknionej mielosupresji. Stosunkowo niedawno zgłębiono wielopłaszczyznowość mechanizmów działania leków przeciwnowotworowych i heterogenność ich efektów w zależności od parametrów ekspozycji na nie komórek nowotworu czy jego mikrośrodowiska. Zauważono, że nie tylko cząsteczki zaprojektowane z myślą o konkretnym punkcie uchwytu potrafią wywierać bardzo selektywne działanie na konkretne „*hallmark capabilities*” nowotworu. Choć koncepcja chemioterapii metronomicznej jest starsza niż pierwsze terapie molekularnie ukierunkowane, to wydaje się, że jej obecny rozwój nie pozostaje bez związku z rozwojem wiedzy o kluczowych dla nowotworu szlakach regulacji metabolizmu komórkowego i interakcji międzykomórkowych. Wykazano, iż chemioterapia metronomiczna poza typowym efektem cytotoksycznym wykazuje działanie hamujące neoangiogenezę [6, 7], stymulujące przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną [8–11], a także indukujące starzenie się komórki nowotworowej [12].

Z praktycznego punktu widzenia metronomiczny sposób podawania chemioterapii wiąże się z wieloma korzyściami. Mniej intensywne ekspozycja organizmu na leki cytotoksyczne oznacza mniejsze nasilenie działań niepożądanych, lepszy profil bezpieczeństwa, a co za tym idzie możliwość łatwiejszego kojarzenia z innymi modalnościami terapii. Niekiedy jest to jedyna opcja leczenia przyczynowego u chorych, których stan nie pozwala na otrzymywanie schematów klasycznych. Duża część schematów metronomicznych opiera się na lekach doustnych, co dodatkowo zwiększa wygodę prowadzenia leczenia i poprawia jakość życia pacjenta. Choć w praktyce klinicznej obserwuje się tendencję, by schematy tego rodzaju stosować w dalszych liniach, gdy stan chorego się pogarsza, to istnieje coraz więcej dowodów na skuteczność takiego podejścia również w liniach wcześniejszych. Ponadto choć zwykle aktywność leków cytotoksycznych w leczeniu luminałnych raków piersi jest niska, to istnieją przesłanki, również z badań klinicznych, mówiące o skuteczności aktywności schematów metronomicznych także w tego typu rakach [13–17].

Elektrochemioterapia jest skuteczną miejscową metodą leczenia zmian nowotworowych, zwłaszcza niepoddających się innym rodzajom terapii. Zabieg polega na ogólnym lub miejscowym podaniu leku przeciwnowotworowego z równoczesnym przyłożeniem do

guza prądu elektrycznego o określonych parametrach. Główny mechanizm działania opiera się na zjawisku odwracalnej elektroporacji, tj. przejściowego zwiększenia przepuszczalności błon komórkowych pod wpływem oddziaływania odpowiednio modulowanego pola elektrycznego, co z kolei prowadzi do wielokrotnie większej ekspozycji wnętrza komórki na lek. Opisywano również inne efekty zabiegu: indukcja niedokrwienia w mechanizmie lokalnego skurczu tętniczek oraz toksyczności dla komórek śródbłonna; promowanie nacieku zapalnego w poddawanych zabiegowi obszarze; toksyczność związana z elektrolyzą i migracją elektrolitów w macierzy międzykomórkowej [18–21]. Metoda, choć nie objęta refundacją w Polsce, stanowi cenną opcję terapeutyczną, szczególnie w przypadkach izolowanych zmian skórnych o rozległości uniemożliwiającej resekcję.

Przedstawiony przypadek obrazuje interdyscyplinarne wyzwania w przypadku stwierdzenia rozsiewu skórniego nowotworu. Pokazuje, jak ścisła współpraca specjalistów wielu dziedzin, polegająca na ciągłym dostosowywaniu modalności leczenia do zmieniającej się sytuacji klinicznej, potrafi dawać bardzo dobre efekty przy akceptowalnej toksyczności. Określa potencjalne miejsce chemioterapii metronomicznej w leczeniu raka piersi, wskazując na jej użyteczność nie tylko w ostatniej linii leczenia — wszak poza AT i AC wszystkie schematy leczenia stosowane u tej chorej można nazwać metronomicznymi. Wreszcie, w świetle zwiększającej się liczby dowodów na to, iż znane nam leki potrafią wykazywać różne mechanizmy działania w różnych dawkach, przedstawiony przypadek skłania do refleksji nad możliwościami ponownego wykorzystania chemioterapeutyków, na które w przeszłości wystąpiła oporność.

Konflikt interesów

Paweł Potocki otrzymywał honoraria i granty podymowane od firm Amgen, Merck, Pierre-Fabre, Roche.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359–E386P. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. *Cancer in Poland in 2015*. *Cancer* 2017. Online. Available: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (accessed: 02.01.2018).
3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3).
4. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: A meta-analysis of data. *South Med J*. 2003; 96: 164P–167P. doi: 10.1097/01.SMJ.0000053676.73249.E5.
5. Montagna E, Lai A, Palazzo A, et al. A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (suppl. 3): abstract 1876P. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30826-7.
6. Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. *Angiogenesis*. 2013; 16: 481P–492P. doi: 10.1007/s10456-013-9334-0.
7. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*. 2002; 62: 6938–6943.
8. Tanaka H, Matsushima H, Mizumoto N, et al. Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells. *Cancer Res*. 2009; 69: 6978–6986. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1101.
9. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2007; 56: 641–648. doi: 10.1007/s00262-006-0225-8.
10. Ge Y, Domschke C, Stoiber N, et al. Metronomic cyclophosphamide treatment in metastasized breast cancer patients: immunological effects and clinical outcome. *Cancer Immunol Immunother*. 2012; 61: 353P–362P. doi: 10.1007/s00262-011-1106-3.
11. Scurr M, Pembroke T, Bloom A, et al. Low-dose cyclophosphamide induces antitumor T-cell responses, which associate with survival in Metastatic Colorectal Cancer Europe PMC Funders Group. *Clin Cancer Res*. 2017; 15: 6771–6780. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0895.
12. Ewald JA, Desotelle JA, Wilding G, et al. Therapy-induced senescence in cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2010; 102: 1536–1546. doi: 10.1093/jnci/djq364.
13. Camerini A, Puccetti C, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer*. 2015; 15: 2–7. doi: 10.1186/s12885-015-1354-2.
14. De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori*. 2015; 101: 30–35. doi: 10.5301/tj.5000207.
15. Scoccia C. Safety of first-line chemotherapy with metronomic single-agent oral vinorelbine in elderly patients with NSCLC. *Anticancer Res*. 2017; 37: 6. doi: 10.21873/anticancer.11679.
16. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 160: 501–509. doi: 10.1007/s10549-016-4009-3.
17. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71: 663–670. doi: 10.1007/s00280-012-2055-z.
18. Mir LM, Orlowski S, Belehradek J, et al. Electrochemotherapy potentiation of antitumor effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer* 1991; 27: 68–72.
19. Jaroszeski MJ, Dang V, Pottinger C, et al. Toxicity of anticancer agents mediated by electroporation in vitro. *Anticancer Drugs*. 2000; 11: 201–208.
20. Sersa G, Cemazar M, Parkins CS, et al. Tumour blood flow changes induced by application of electric pulses. *Eur J Cancer* 1999; 35: 672–677.
21. Markelc B, Sersa G, Cemazar M. Differential mechanisms associated with vascular disrupting action of electrochemotherapy: intravital microscopy on the level of single normal and tumor blood vessels. *PLoS One* 2013; 8: 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0059557.