

## Łukasz Kwinta

Katedra i Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
Oddział Kliniczny Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

# Długotrwałe leczenie chorej na uogólnionego raka piersi z wykorzystaniem kilku linii chemioterapii metronomicznej

Long-term treatment using subsequent lines of metronomic chemotherapy in a female patient with metastatic breast cancer

#### Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Kwinta  
Katedra i Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
Oddział Kliniczny Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków  
e-mail: lukasz.kwinta@gmail.com

#### STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet o ciągle wzrastających współczynnikach zachorowalności. Jedną ze strategii optymalizacji leczenia jest metronomiczne dawkowanie cytostatyków. Przedstawiono opis przypadku klinicznego dotyczący chorej, u której wielomiesięczna (ponad dwuletnia) chemioterapia metronomiczna pozwoliła na kontrolę choroby przy dobrej tolerancji chemioterapii i zachowaniu dobrej jakości życia.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, terapia metronomiczna, leczenie, jakość życia

#### ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women with constantly increasing incidence rate. One of the strategies for optimizing treatment is the metronomic dosing of cytotoxic drugs.

This case report presents female patient who has received metronomic chemotherapy for over two years. Applied treatment allowed to achieve disease control with good tolerance and quality of life.

**Key words:** breast cancer, metronomic therapy, treatment, quality of life

## Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet o wciąż wzrastających współczynnikach zachorowalności. Mimo to w ostatnim czasie obserwuje się tendencję spadkową w zakresie umieralności związanej z rakiem piersi [1]. Jedną z przyczyn tego zjawiska stanowi niewątpliwie większa świadomość społeczna zagrożeń związanych z tym nowotworem, co skutkuje większym odsetkiem raków piersi zdiagnozowanych na wczesnym etapie. Z ko-

lei czynnikiem wpływającym na wydłużenie przeżyć chorych z zaawansowaną postacią choroby jest lepsze rozumienie biologii raka piersi, czego efektem są nowo opracowane leki o odmiennych mechanizmach działania. Pomimo rejestracji wielu nowoczesnych leków celowanych ich dostępność w ramach polskiego systemu refundacyjnego jest bardzo ograniczona, co narzuca konieczność maksymalnego wykorzystania leków starszych generacji. Jedną ze strategii optymalizacji leczenia jest metronomiczne dawkowanie cytostatyków (głównie w formie doustnej), czyli częste (niejednokrot-

nie codzienne) podawanie leków w stosunkowo małych dawkach. Niniejszy opis przypadku klinicznego dotyczy chorej, u której wielomiesięczna (ponad dwuletnia) chemioterapia metronomiczna pozwoliła na kontrolę choroby przy dobrej tolerancji chemioterapii i zachowaniu dobrej jakości życia.

## Opis przypadku

W marcu 2015 roku 46-letnia kobieta zgłosiła się do poradni podstawowej opieki zdrowotnej zaniepokojona nasilającymi się od kilku tygodni dolegliwościami bólowymi kości krzyżowej i stawów biodrowych. W wykonanym badaniu radiologicznym (RTG) kości miednicy stwierdzono obecność osteosklerotycznych zmian ogniskowych o charakterze przerzutowym, których lokalizacja odpowiadała zgłaszanym dolegliwościom bólowym. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyień od normy (pacjentka informowała później, że lekarz nie przeprowadził na tamtym etapie badania piersi). Pacjentkę skierowano do poradni onkologicznej w celu poszerzenia diagnostyki. W badaniu przedmiotowym stwierdzono guz w górnym zewnętrznym kwadrancie lewej piersi średnicy około 15 mm, co zostało potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (USG) piersi oraz mammografii. Nie stwierdzono powiększonych regionalnych węzłów chłonnych, czemu towarzyszył ich prawidłowy obraz w badaniu USG. W USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej nie uwidoczniło zmian przerzutowych. W wykonanym badaniu scyntygrafii układu kostnego stwierdzono obecność zmian o charakterze przerzutowym w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy oraz prawej kości udowej. Poza podwyższoną aktywnością fosfatazy alkalicznej (131 U/l, przy normie 32–104 U/l) nie odnotowano w badaniach laboratoryjnych istotnych odchyień od normy (w tym prawidłowy poziom Ca 15-3). W kwietniu 2015 roku chora została poddana zabiegowi operacyjnemu usunięcia guza piersi (BCT, *breast conserving therapy*). Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano zrazikowego raka piersi G2 pT1Nx o fenotypie raka potrójnie ujemnego (nie udało się oznaczyć Ki-67 w dostępnym materiale tkanekowym). W związku z synchronicznym uogólnieniem procesu nowotworowego po zabiegu operacyjnym wdrożono paliatywne leczenie cytostatykami. W okresie od kwietnia do września 2015 roku pacjentka otrzymywała chemioterapię według schematu 4 × AC (doksorubicyna z cyklofosfamidem) w typowych dawkach z następową chemioterapią 4 × docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>. Leczenie AC z pełną trójlekową profilaktyką nudności i wymiotów było powikłane nudnościami w stopniu G1 i osłabieniem w stopniu G2, docetaksel był bardzo dobrze tolerowany. Jednocześnie z chemioterapią wdrożono leczenie kwasem zoledronowym.

W trakcie chemioterapii dolegliwości bólowe ustąpiły. Po jej zakończeniu pacjentka pozostawała pod ścisłą kontrolą onkologiczną. Co miesiąc otrzymywała wlew kwasu zoledronowego.

W lutym 2016 roku chora zgłosiła wystąpienie dolegliwości bólowych odcinka lędźwiowego kręgosłupa. W wykonanym badaniu scyntygraficznym układu kostnego stwierdzono progresję choroby (pojawienie się kilku nowych ognisk przerzutowych w kręgosłupie oraz żebrach). W badaniach obrazowych nie uwidoczniło zmian nowotworowych w narządach jamy brzusznej i klatki piersiowej. W związku z brakiem zajęcia narządów miękkich, a co za tym idzie brakiem konieczności zastosowania agresywnej chemioterapii, podjęto decyzję o wdrożeniu chemioterapii winorelbiną stosowaną w formie doustnej w dawkowaniu metronomicznym (50 mg 3 razy w tygodniu). Jednocześnie z uwagi na coraz gorszą tolerancję kwasu zoledronowego (objawy rzekomogrypowe) zdecydowano o modyfikacji dawkowania na 4 mg co 12 tygodni. Po miesiącu leczenia winorelbiną dolegliwości bólowe ustąpiły. Po 3 miesiącach stwierdzono normalizację aktywności fosfatazy alkalicznej (po raz pierwszy od rozpoznania choroby), w scyntygrafii układu kostnego wykonanej w lipcu 2016 roku potwierdzono regresję części zmian przerzutowych. W trakcie chemioterapii winorelbiną jedynie kilkukrotnie neutropenia w stopniu G2 wymagała przerwania leczenia na 1–2 tygodnie, poza tym leczenie było dobrze tolerowane. Dopiero we wrześniu 2016 roku (po ponad pół roku leczenia) z uwagi na okresowo występujące nudności (G1) oraz osłabienie (G2) zredukowano dawkę winorelbiny do 40 mg *p.o.* co 2 dni, a następnie do 30 mg *p.o.* co 2 dni, co pozwoliło opanować te objawy. W kwietniu 2017 roku pacjentka zaczęła zgłaszać objawy o charakterze czuciowej neuropatii obwodowej w obrębie kończyn dolnych (obejmujące początkowo jedynie stopy, a w kolejnym etapie podudzia). Leczenie winorelbiną kontynuowano do maja 2017 roku. Wówczas, z uwagi na nasilające się objawy neuropatii (G2), które nie były akceptowane przez pacjentkę, zakończono powyższą terapię. Zdecydowano o wdrożeniu chemioterapii III linii również w oparciu o schemat z dawkowaniem metronomicznym (cyklofosfamid w dawce 50 mg *p.o.* codziennie, metotreksat w dawce 2,5 mg *p.o.* 2 razy w tygodniu). Leczenie to (przy stabilizacji choroby) kontynuowano przez 5 miesięcy do czasu stwierdzenia progresji choroby w październiku 2017 roku (pojawiła się zmiana o charakterze przerzutowym w prawym płucu o średnicy 13 mm oraz kilka nowych zmian przerzutowych w żebrach, czemu towarzyszył wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej do 175 U/l. Terapii tej nie towarzyszyły istotne działania niepożądane).

Od października 2017 roku pacjentka otrzymuje kapcytabinę w dawce 1000 mg 2 razy na dobę (dawkowanie ciągłe). Poza okresowo występującymi nudnościami (maksymalnie w stopniu G2) dwukrotnie stwierdzono neutro-

penię G2, która wymagała przerwania leczenia na tydzień. Obecnie u chorej okresowo występują dolegliwości bólowe w stawach biodrowych o nasileniu maksymalnie 4/10, dobrze kontrolowane diklofenakiem. W kontrolnych badaniach obrazowych w styczniu 2018 roku stwierdzono całkowitą regresję zmiany przerzutowej w płucu przy stabilizacji obrazu choroby w obrębie układu kostnego.

## Dyskusja

Prezentowany przypadek chorej na uogólnionego raka piersi stanowi przykład kilkuletniego przebiegu choroby oraz skutecznej chemioterapii kilku linii, wśród których doustne schematy chemioterapii metronomicznej stosowane są bez przerwy przez ponad 2 lata. Powolny przebieg choroby oraz brak masywnego zajęcia narządów mięszsowych uzasadnia wdrożenie mniej agresywnych strategii postępowania. Z uwagi na fenotyp raka potrójnie ujemnego nie było możliwe zastosowanie hormonoterapii. Trzy linie chemioterapii metronomicznej (winorelbina, cyklofosfamid z metotreksatem oraz kapecytabina) pozwoliły na długotrwałą kontrolę choroby. Podczas 26 miesięcy leczenia wyniki badań laboratoryjnych tylko kilkakrotnie wymagały odroczenia kontynuacji terapii maksymalnie o 2 tygodnie. Jedynie długotrwałe stosowanie winorelbiny (dopiero po

14 miesiącach ciągłej terapii) musiało zostać przerwane z powodu nietolerancji (neuropatii obwodowej, działania niepożądanego typowego dla leków wpływających na remodeling cytoszkieletu). W świetle dostępnych danych (m.in. badania ZOOM) leczenie kwasem zoledronowym zmodyfikowano do mniej intensywnego (dawkowanie co 4 i co 12 tygodni wiąże się z porównywalną skutecznością [2]). Dzięki dobrej tolerancji terapii pacjentka nadal pozostaje aktywna zawodowo.

Chemioterapia metronomiczna jest atrakcyjną strategią terapeutyczną również z uwagi na wielokierunkowe mechanizmy działania. Z badań wynika, że poza bezpośrednią aktywnością cytotoksyczną/cytostatyczną stosowanie cytostatyków w schematach metronomicznych wiąże się dodatkowo między innymi z aktywnością immunomodulującą i antyangiogenną [3].

## Piśmiennictwo

1. Jassem J, Krakowski M (red.). Rak piersi — praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wydanie 2. Via Medica, Gdańsk 2014.
2. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 663–670.
3. Nars MS, Kaneno R. Immunomodulatory effects of low dose chemotherapy and perspectives of its combination with immunotherapy. *Int J Cancer.* 2013; 132: 2471–2478.