

Piotr Witasik, Bogusława Karaszewska

Poradnia Chemioterapii, Centrum Onkologii „KOMED” w Koninie

Długotrwała odpowiedź na leczenie chemioterapią metronomiczną doustną winorelbina u 46-letniej pacjentki z rozpoznaniem raka piersi w stadium rozsiewu

Prolonged response to treatment with metronomic chemotherapy with oral vinorelbine in a 46 years old patient with a diagnosis of advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Piotr Witasik
Poradnia Chemioterapii,
Centrum Onkologii „KOMED” w Koninie
ul. Wojska Polskiego 6, 62-500 Konin
tel. 63 242 80 09, faks 63 240 61 36
e-mail: piotrwitasik@interia.eu

STRESZCZENIE

W pracy opisano przypadek pacjentki leczonej z powodu raka piersi, u której wykonano mastektomię lewostronną, następnie zastosowano adiuwantową chemioterapię oraz hormonoterapię. Po kilkunastu latach rozpoznano przerzuty raka piersi do kości oraz węzłów chłonnych klatki piersiowej. W leczeniu rozsiewu choroby nowotworowej zastosowano winorelbina w schemacie metronomicznym, uzyskując długotrwałą korzyść kliniczną przy małej toksyczności terapii.

Słowa kluczowe: rak piersi, chemioterapia metronomiczna, winorelbina

ABSTRACT

The following paper describes a case of a female patient treated for breast cancer who underwent left-sided mastectomy, followed by adjuvant chemotherapy and hormone therapy. After a dozen or so years, metastases of breast cancer to the bone and lymph nodes of the chest were diagnosed. In the treatment of neoplastic dissemination, vinorelbine was used in the metronomic scheme, resulting in a long-term clinical benefit with low toxicity of therapy.

Key words: breast cancer, metronomic chemotherapy, vinorelbine

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie. W Polsce choroba ta w ostatnim stuleciu stała się jednym z największych zagrożeń przedwczesnej umieralności kobiet. Częstość występowania raka piersi wzrasta z wiekiem. Początek lat 80. przyniósł szybki wzrost zachorowalności, natomiast od połowy lat 90. utrwaliła się tendencja spadkowa umieralności. Zależność ta jest szczególnie widoczna u kobiet młodych. Rozejście się trendów umieralności i zachorowalności świadczy o większej skuteczności wczesnego rozpoznawania i leczenia [1]. Wpływ na poprawę efektu leczenia mają także nowe strategie terapii. Jednym z takich rozwiązań jest chemioterapia metronomiczna

(MCT, *metronomic chemotherapy*), która zakłada ciągłe podawanie leku w małej dawce. Założeniem leczenia metronomicznego jest uzyskanie porównywalnej lub większej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu ze standardową chemioterapią [2].

Istnieje kilka mechanizmów potencjalnie odpowiedzialnych za skuteczność MCT. Jednym z najlepiej poznanych jest efekt antyangiogeny. W klasycznych schematach chemioterapii występują kilkutygodniowe przerwy, w trakcie których może dochodzić zarówno do odbudowy komórek nowotworowych, jak i neoangiogenezy. Stosowanie leku cytotoksycznego częściej, w małych dawkach, pozwala na zmniejszenie proliferacji komórek śródbłonkowych w obrębie guza. MCT stymuluje także funkcje układu immunologicznego. Komórki

dendrytyczne dojrzewają, nasileniu ulegają procesy prezentacji antygenów, a następnie nasila się cytotoksyczność komórek efektorowych układu odpornościowego [3]. Kolejny mechanizm MCT jest związany z bezpośrednim oddziaływaniem na komórki nowotworowe, który polega na wpływie na macierzyste komórki nowotworowe i hamowaniu ekspresji czynnika indukowanego hipoksją typu 1 α [4]. Dzięki różnym mechanizmom działania MCT możliwa jest lepsza kontrola procesu nowotworowego.

W niniejszej pracy opisano długotrwałą odpowiedź na leczenie MCT z zastosowaniem doustnej winorelbiny u pacjentki z rakiem piersi w stadium rozsiewu.

Opis przypadku

Pacjentka po usunięciu przydatków prawych oraz resekcji części jajnika lewego z powodu torbieli endometrialnych w lipcu 2005 roku pozostawała pod kontrolą Poradni Ginekologicznej. W kontrolnym USG piersi, w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi lewej stwierdzono zmianę litą. W listopadzie 2005 roku, w wieku 34 lat, pacjentka zgłosiła się do Kliniki Onkologii Ginekologicznej celem usunięcia guzka. W badaniu śródoperacyjnym stwierdzono włókniakogruczolakę. Po ocenie histopatologicznej całego materiału pooperacyjnego rozpoznano inwazyjnego raka przewodowego piersi o stopniu złośliwości G2. Na Oddziale Chirurgii Onkologicznej poszerzono zabieg, wykonując mastektomię lewostronną modo Patey. Stwierdzono mikroprzerzuty do węzłów chłonnych pachowych po stronie lewej (stopień zaawansowania pT1 pN1mi M0). W badaniu immunohistochemicznym (IHC, *immunohistochemistry*) stwierdzono dodatni status receptorów estrogenowych (ER ++++) i receptorów progesteronowych (PGR ++++), nie oznaczano rutynowo Ki67. Pacjentkę zakwalifikowano do adiuwantowej 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 pierwszy kurs tego leczenia poza tutejszą poradnią, na kontynuację leczenia została skierowana do ośrodka bliżej miejsca zamieszkania — do Centrum Onkologii „KOMED” w Koninie. Pacjentka otrzymała łącznie 4 cykle chemioterapii według schematu AC w należnych dawkach, z dość dobrą tolerancją leczenia. Po zakończonej chemioterapii uzupełniającej i konsultacji ginekologicznej u pacjentki zastosowano 5-letnią hormonoterapię tamoksifenem w standardowej dawce 20 mg na dobę. Pacjentka pozostawała pod kontrolą Poradni Onkologicznej. W regularnie wykonywanych kontrolnych badaniach obrazowych, przedmiotowych i laboratoryjnych nie stwierdzono cech wznowy procesu nowotworowego.

We wrześniu 2017 roku pacjentka była diagnozowana na Oddziale Chorób Wewnętrznych z powodu

obrzęku twarzy i bezgłosu z podejrzeniem zespołu żyły głównej górnej. W badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono w szczycie lewego płuca policykliczną zmianę ogniskową wielkości około 10 mm, dwa guzki zlokalizowane podopłucnowo wielkości 2 mm oraz powiększone węzły chłonne śródpiersiowe (przytchawicze prawe na poziomie łuku aorty do ok. 11 mm, w okienku aortalno-płucnym do ok. 12 mm, w okolicy wnęki prawej do ok. 13 mm w osi krótkiej). Nie uwidoczniło poszerzenia żyły głównej górnej. Badanie TK wykazało obraz szyi w granicach normy. W badaniu TK jamy brzusznej nie stwierdzono zmian podejrzanych o proces nowotworowy. W USG węzłów chłonnych obwodowych nie stwierdzono cech adenopatii. Podczas hospitalizacji przypadek pacjentki konsultowano kardiologicznie, laryngologicznie i pulmonologicznie. Wykonano panel autoprzeciwiać. Włączono leczenie objawowe i sterydoterapię, uzyskując poprawę stanu ogólnego pacjentki. Z podejrzeniem choroby układowej pacjentkę skierowano do Poradni Reumatologicznej. Ze względu na niecharakterystyczną zmianę guzkową w szczycie płuca lewego zalecono kontrolę onkologiczną.

Po ocenie onkologicznej pacjentkę w trybie pilnym skierowano na badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z podaniem fluorodeoksyglukozy celem wykluczenia wznowy procesu nowotworowego przy niejednoznacznych wynikach wykonanych badań obrazowych. Pod koniec października 2017 roku pacjentka zgłosiła się z wynikiem badania PET — stwierdzono aktywny metabolicznie proces nowotworowy w łożu pooperacyjnej, w węzłach chłonnych podobojczykowych lewych, węzłach chłonnych śródpiersia prawego, węzłach chłonnych wnęki prawej oraz węzłach chłonnych przy lewym oskrzeli. W układzie mięśniowo-szkieletowym aktywne metabolicznie ogniska w trzonie kręgu L3, wyrostku kolczystym kręgu L4 oraz kości biodrowej prawej. Nie stwierdzono ognisk wzmoczonej utylizacji glukozy w mięszu płuc. Pacjentce wykonano USG piersi — w okolicy lewego dołu pachowego uwidoczniło hipoechogeniczną, bezechową zmianę ogniskową o wymiarach 16 × 20 mm. Wykonano biopsję gruboigłową zmiany. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *invasive carcinoma of no special type*.

W IHC wykazano dodatni status ER i PGR w jądrach komórek nowotworowych. Oznaczono białko HER-2 za pomocą przeciwciała króliczego (2+). W badaniu molekularnym nie stwierdzono amplifikacji genu HER-2. Ze względu na nasilający się obrzęk twarzy i bezgłos po rozmowie z pacjentką podjęto decyzję o kwalifikacji do chemioterapii ratunkowej 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. Dodatkowo ze względu na obecność zmian metastatycznych w układzie

kostnym włączono dożylnie kwas zoledronowy w standardowej dawce. Pacjentka średnio tolerowała dożylne wlewy cytostatyków, nie wyraziła zgody na implantację portu naczyniowego. Po 3. kursie chemioterapii AC nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego pacjentki. Z podejrzeniem progresji procesu nowotworowego pacjentka została skierowana na ocenę w warunkach szpitalnych. Na podstawie wykonanych badań obrazowych (TK klatki piersiowej, USG jamy brzusznej) stwierdzono stabilizację procesu nowotworowego. Ze względu na brak zgody pacjentki na kontynuację leczenia dożylnymi wlewami cytostatyków, pacjentce zaproponowano chemioterapię doustną. Pacjentka zaakceptowała proponowane leczenie i od końca stycznia 2018 roku została zakwalifikowana do leczenia doustną winorelbiną w dawkach metronomicznych: 50 mg 3 razy w tygodniu. Pacjentka zgodziła się na kontynuację leczenia kwasem zoledronowym we wlewach dożylnych w dawce 4 mg co 28 dni. Wykonywano regularne oceny procesu nowotworowego i skuteczności terapii. Pierwsze dwie oceny po 6 tygodniach leczenia, następne co 12 tygodni. Oceny skuteczności leczenia zostały oparte na analizie wielkości zmian niemierzalnych (atypowe węzły chłonne klatki piersiowej do 15 mm w osi krótkiej, płyn w worku osierdziowym). W każdej z ocen według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) v. 1.1 nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (nie-CR) oraz progresji procesu nowotworowego (nie-PD) (CR, *complete response*; PD, *progressive disease*). Ostatnią ocenę skuteczności leczenia wykonano w lutym 2019 roku według kryteriów RECIST 1.1 i stwierdzono utrzymującą się odpowiedź: nie-CR, nie-PD. Pacjentka kontynuuje MCT winorelbiną, pozostaje w dobrym stanie ogólnym, obrzęk twarzy i bezgłos ustąpiły. Pacjentka bardzo dobrze toleruje leczenie. Wyniki badań laboratoryjnych utrzymują się w granicach normy, nie stwierdzono toksyczności leczenia.

Dyskusja

Chemioterapia metronomiczna jest wartościową metodą leczenia pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym, obciążonych licznymi dodatkowymi schorzeniami, zwłaszcza w starszym wieku. Doustna chemioterapia w schemacie metronomicznym jest opcją terapeutyczną możliwą do rozważenia także u osób

młodszych. U pacjentki, której przebieg choroby i leczenia opisano powyżej, wybór doustnej terapii winorelbiną w dawkach metronomicznych wynikał między innymi z braku akceptacji przez pacjentkę dalszego leczenia dożylnymi wlewami cytostatyków. Powyższy przypadek potwierdza, że w leczeniu paliatywnym dla pacjenta bardzo ważna jest dobra tolerancja terapii, mniej działań niepożądanych, jakość życia, krótszy czas spędzony w szpitalu czy poradni chemioterapii potrzebny do kontynuacji leczenia. Dlatego czasami nawet u osób w młodszym wieku leczenie paliatywne prowadzone ambulatoryjnie, doustna forma podania leku, komfort życia w trakcie terapii sprawiają, że MCT może być najlepiej akceptowalną formą leczenia.

Podsumowanie

W metaanalizie badań klinicznych oceniających MCT u chorych na uogólnionego raka piersi odsetki obiektywnych odpowiedzi i korzyści klinicznej wyniosły odpowiednio: 34 i 56%. Odsetek chorych bez progresji choroby po 6 miesiącach wyniósł 57%, a odsetki chorych przeżywających 1 rok i 2 lata wyniosły, odpowiednio, 70% i 40%. Toksyczność 3. i 4. stopnia wystąpiła u 30% chorych. Nie wykazano znamiennej różnicy w zależności od stosowanego leku oraz liczby wykorzystywanych leków (monoterapia vs. schematy wielolekowe). Zaobserwowano natomiast trend mniejszej toksyczności u chorych poddanych monoterapii [5].

Przedstawiony przypadek potwierdza, że MCT może być efektywnym sposobem paliatywnego leczenia przerzutowego raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J. Epidemiologia, czynniki ryzyka i profilaktyka. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Rak piersi — praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2014: 1–16.
2. Cardoso F., Colleoni M., Leo A.D. et al. Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice. *Cancer Treatment Communications* 2016; 6: S1–S10.
3. André N., Carré M., Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014; 11: 413–431.
4. Munzone E., Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12: 631–644.
5. Pogoda K., Krzakowski M., Jagiello-Gruszfeld A. Metronomic chemotherapy in breast cancer. *Oncol. Clin. Pract.* 2017; 13: 161–168.