

**Katarzyna Gabalewicz**

Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

# Pacjentka z rozsiewem raka piersi — korzyść z leczenia metronomicznego winorelbina — opis przypadku

A patient with metastatic breast cancer — benefit from metronomic vinorelbine treatment — case report

**Adres do korespondencji:**

Lek. Katarzyna Gabalewicz  
 Oddział Onkologii Klinicznej  
 Dolnośląskiego Centrum Onkologii  
 we Wrocławiu  
 pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław  
 e-mail: gabalewicz.k@dco.com.pl

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

**STRESZCZENIE**

Metronomiczna chemioterapia (mCHTH) jest obiecującą i często jedyną opcją dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym, starszych, którzy nie kwalifikują się do stosowania pełnych dawek tradycyjnych programów cytostatyków. Jednocześnie podawanie małej ilości leku, znacznie poniżej maksymalnie tolerowanych dawek (MDT), w sposób ciągły lub częsty, bez długich przerw pomiędzy kursami, pozwala na uruchomienie innych mechanizmów działania cytostatyku i osiągnięcie dodatkowych efektów, przy bardzo niskiej toksyczności leczenia.

W pracy opisano przypadek pacjentki w złym stanie sprawności, obawiającej się chemioterapii, u której wdrożono leczenie metronomiczną chemioterapią, uzyskując szybką poprawę kliniczną, stabilizację choroby i możliwość dalszego leczenia. Jednoczesne dołączenie radioterapii i intensywnego leczenia wspomagającego pozwoliło na poprawę jakości życia chorej i osiągnięcie znacznej korzyści klinicznej.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia metronomiczna, rak piersi, winorelbina

**ABSTRACT**

Metronomic chemotherapy is a promising and often the only possible method of treatment for patients with bad performance status, elderly, who are not fit enough for standard doses chemotherapy regimens. Giving small amounts of medicines, more below maximum tolerable doses, in continuous way or in short intervals, without long pauses between courses, allow to trigger alternative mechanisms of drugs action, with minimal toxicity.

It is presented a case of patient in bad performance status, who was afraid of chemotherapy treatment, but gave consent to metronomic chemotherapy and this resulted in rapid clinical improvement, disease stabilisation and possibility of further treatment. Paralel radiotherapy and intensive supporting care allowed to improve a quality of life of the patient and obtain clinical benefit.

**Key words:** metronomic chemotherapy, breast cancer, vinorelbine

**Wstęp**

Chemioterapia metronomiczna (mChTH) zakłada ciągłe podawanie leku lub leków w małej dawce, co ma na celu uzyskanie porównywalnej lub większej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu ze standardową chemioterapią [1]. Jest to uznana metoda leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi [2], także u starszych chorych [3]. Stosowana jest przede wszystkim u chorych w rozsiewie, u których nie ma

konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie lub niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii. Prowadzone są również próby jej wykorzystania w leczeniu neoadjuwantowym lub podtrzymującym po radykalnym leczeniu u chorych ze złymi czynnikami rokowniczymi, szczególnie potrójnie ujemnym statusie receptorowym i/lub chorobą resztkową po leczeniu przedoperacyjnym [4].

Uważa się, że chemioterapia metronomiczna ma odmienny mechanizm działania niż tradycyjne schematy

cytostatyczne, w których leki są podawane w maksymalnych tolerowanych dawkach i mają za zadanie uszkodzenie komórkowego DNA i wyeliminowanie jak największej liczby proliferujących komórek nowotworowych przez zahamowanie ich replikacji.

Niskie dawki leków podawane w sposób ciągły mogą natomiast wpływać na wolno dzielące się komórki śródbłonna odpowiadające za angiogenezę i odrost guza w przerwach między cyklami, a zatem przełamywać w pewien sposób chemiooporność. W trakcie takiej terapii zmniejszeniu ulega liczba limfocytów T-regulatorowych, które wpływają hamująco na układ odpornościowy i zostaje pobudzona odpowiedź immunologiczna przeciw komórkom nowotworowym. Obserwuje się także obniżoną ekspresję czynnika indukowanego hipoksją typu 1 alfa (HIF1 $\alpha$ ) i zahamowanie macierzystych komórek nowotworowych [4, 5].

Do leków stosowanych w ramach chemioterapii metronomicznej należą cyclofosamid, metotreksat, kapecytabina i winorelbina. Dobrze przebadanym schematem jest skojarzenie cyclofosfamidu i metotreksatu. Winorelbina może być stosowana w różnych dawkach w monoterapii, z kapecytabiną lub z kapecytabiną i cyclofosfamidem [4, 6]. Jest to alkaloid barwinka działający na mikrotubule mitotyczne (wrzeciona podziałowe), hamujący polimeryzację tubuliny i zatrzymujący podział komórki w fazie G2-M, co powoduje jej śmierć w interfazie lub w trakcie następnej mitozy [7]. Winorelbina, tak jak inne cytostatyki w schematach chemioterapii metronomicznej, jest podawana w formie doustnej, wygodnej dla pacjenta, która dodatkowo eliminuje ryzyko miejscowego zapalenia żył i bólu w trakcie donaczyniowego podawania leku. Działaniem niepożądanym limitującym stosowanie leku w standardowym schemacie jest mielosupresja oraz obwodowa neurotoksyczność. Do innych rzadszych, ale groźnych powikłań należą kardiotoxyczność oraz porażenna niedrożność jelit [7, 8]. Przy wykorzystaniu schematów niskodawkowych stosunkowo rzadko dochodzi do działań niepożądanych (w metaanalizie 22 badań klinicznych u 30% chorych wystąpiła toksyczność 3. i 4. stopnia, natomiast była ona mniejsza podczas monoterapii) [9].

## Opis przypadku

W czerwcu 2018 roku do poradni chemioterapii Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO) zgłosiła się pacjentka leczona w przeszłości radykalnie z powodu nowotworu piersi.

W 2011 roku u chorej wykonano biopsję zmiany w prawej piersi o średnicy około 7 mm, stwierdzając histopatologicznie raka przewodowego (*carcinoma ductale invasivum partim scirrhosum Bloom II*), ze statusem receptorów estrogenowych i progesteronowych ER/+, PgR/+/+ oraz Her-2/neu/+2/, bez amplifikacji w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji „in situ” (FISH).

Po biopsji w badaniu fizykalnym w piersi stwierdzono krwiaka i zgrubienie do 2 cm, ponadto pomimo przeleczenia antybiotykiem ujawnił się objaw tak zwanej skórki pomarańczy. Klinicznie zaawansowanie oceniono na T4dN0M0 i odstąpiono od pierwotnego zabiegu. Pacjentka otrzymała wtedy chemioterapię indukcyjną — 4 kursy według schematu AC (doksorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> i cyclofosamid 600 mg/m<sup>2</sup>), następnie przeszła mastektomię radykalną sposobem Pateya (20.01.2011 r.), a wobec zaawansowania klinicznego i pooperacyjnego (ypT1N3a, nacieki torebek włóknistych węzłów chłonnych i otaczającej tkanki tłuszczowej, praktycznie brak zmian wstecznych po zastosowanym leczeniu) po zabiegu została zakwalifikowana do podania 12 kursów paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup>) i radioterapii (RT w dawce 50 Gy na obszar ściany klatki piersiowej z węzłami chłonnymi nadobojczykowo-pachowymi).

W lipcu 2011 roku rozpoczęto hormonoterapię tamoksyfenem w dawce 20 mg/dobę, który w kwietniu 2014 roku zastąpiono anastrozolem 1 mg/dobę jako leczenie sekwencyjne, dodatkowo uwzględniając przebyte przez pacjentkę zapalenie żył powierzchownych lewej kończyny górnej.

W październiku 2017 roku u chorej wystąpiło prawostronne porażenie nerwu VII, do którego dołączyły objawy zapalenia prawego ucha środkowego. Z tego powodu była hospitalizowana na oddziale laryngologii szpitala wojskowego we Wrocławiu, gdzie 18 grudnia 2017 roku w trakcie zabiegu tympanoatryoentromastoidektomii z ucha usunięto masy polipowate i ziarninowate. Histopatologicznie stwierdzono nacieki raka.

W tomografii komputerowej twarzoczaszki i szyi wykonanej w lutym 2018 roku w Poznaniu zobrazowano rozległą destrukcję piramidy kości skroniowej, nacieki części kości potylicznej, głowy żuchwy, kości czołowej, a ponadto opony twardej i płata skroniowego.

W wykonanej scyntygrafii z marca 2018 roku opisano liczne ogniska przerzutowe w całym układzie kostnym (w kręgosłupie, żebrach, obojczykach, kościach miednicy, czaszki i kościach długich), w MR OUN — ogniska przerzutów do kości z naciekiem opon i obrzękiem istoty białej płata skroniowego oraz wznowę procesu w uchu środkowym. Pacjentkę hospitalizowano na oddziale radioterapii onkologicznej w Poznaniu i zastosowano radioterapię na obszar guza prawego ucha środkowego prawego, przerzutów do czaszki (Dc = 27 Gy/9 frakcji) i prawą kość udową (6 Gy).

Po zgłoszeniu się pacjentki do DCO we Wrocławiu uzupełniono diagnostykę o tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej, nie stwierdzając rozsiewu węzłowego i narządowego. Udokumentowano liczne mieszane osteolityczno-osteosklerotyczne zmiany w układzie kostnym i nacieki miękkotkankowe wykraczające poza zarys kości z towarzyszącymi złamaniami patologicznymi kręgow i żeber.

Po konsultacji preparatów z pierwotnego zabiegu i operacji laryngologicznej u chorej potwierdzono rozsiew raka piersi ER+, PgR-, Her2neu-. Do czasu pierwszej wizyty w poradni chemioterapii pacjentka kontynuowała hormonoterapię anastrozolem.

Podczas przyjęcia była w stanie sprawności według ECOG 2/3, osłabiona, odczuwała ból (natężenie bólu w skali numerycznej NRS = 6), miernie odwodniona, z dusznością wysiłkową i dużą komponentą lękową.

W badaniu fizykalnym stwierdzono tachykardię, porażenie nerwu VII, wielopoziomą bolesność uciskową kręgow. Z chorób towarzyszących rodzina podawała cukrzycę i nadciśnienie; w echo serca wykonanym w lutym 2018 roku opisywano zmiany degeneracyjne zastawki aortalnej, przerost ścian lewej komory, rozstrzeń lewego przedsionka i tachykardię wynoszącą 126/min.

W pierwszej kolejności u chorej zastosowano leczenie objawowe (nawodnienie, leki przeciwbólowe i uspokajające). Wykonano badania laboratoryjne, nie stwierdzając istotnych odchyleń, poza anemią I stopnia i podwyższonym poziomem CA 15-3 wynoszącym 355 U/ml. Zalecono konsultację ortopedyczną pod kątem konieczności zaopatrzenia w gorset stabilizujący i konsultację radioterapeutyczną.

Biorąc pod uwagę całokształt obrazu, stan sprawności chorej, jej obawy przed chemioterapią i konieczność RT na zmiany naciekowe w kręgosłupie powodujące destrukcję kręgow, a także ekspresję receptorów i masywny rozsiew choroby w trakcie hormonoterapii, zdecydowano o rozpoczęciu paliatywnej chemioterapii winorelbiną w schemacie metronomicznym 90 mg/tydzień w dawce podzielonej 30 mg co drugi dzień [10]. Do terapii dołączono zoledronian 4 mg co 28 dni *i.v.* oraz zaplanowano radioterapię paliatywną. Chora rozpoczęła leczenie 14 czerwca 2018 roku.

W lipcu przeprowadzono RT na obszar C5–C6 (Dc = 20 Gy/5 frakcji), na obszar Th9–Th11 (Dc = 20 Gy/5 frakcji), na obszar L1–L4 (Dc = 20 Gy/5 frakcji), na obszar S1–S3 i zmiany litycznej przyległej części talerza kości biodrowej lewej nadpanewkowo (Dc = 20 Gy/5 frakcji).

W trakcie terapii stan pacjentki ulegał stopniowej poprawie, dolegliwości bólowe zmniejszały się i ustąpiły po około 2 miesiącach. Praktycznie nie występowały toksyczności hematologiczne. Pacjentka przestrzegała wszystkich zaleceń dotyczących wykonywania badań i dawkowania leków i akceptowała terapię.

W kontrolnych badaniach tomografii komputerowej pochodzących z lipca 2018 roku i października 2018 roku opisano częściowe zmniejszenie się zmian naciekowych oraz stabilizację zmian kostnych z ich większą sklerotyzacją jako odpowiedź na zastosowane leczenie. Zmniejszyło się także pogrubienie i zasięg zmian w oponach mózgowo-rdzeniowych, czemu towarzyszył spadek markera CA 15-3.

Od stycznia 2019 roku poziom markera zaczął rosnąć i w lutym osiągnął 613 U/ml. Klinicznie nie obserwowano

no cech progresji, a stan pacjentki i jej samopoczucie pozostawały bardzo dobre.

W marcu pacjentka zgłosiła się z wynikiem oznaczeniem markera, który wynosił 770 U/ml. Dostarczyła opisy tomografii komputerowej wykonane pod koniec lutego — powiększyły się pojedyncze węzły chłonne szyjne prawe oraz węzeł w sąsiedztwie podziału pnia trzewnego. Ponadto pojawiły się guzki średnicy do 0,7 cm w oponach okolicy lewego oczodołu, w którego stropie utrzymywała się rozległa osteoliza z infiltracją opon. Fizykalnie stwierdzono objawy oczne w postaci nasilenia uciekania lewej gałki ocznej przy mruganiu.

Pacjentkę konsultowano z radioterapeutą, ale nie została zakwalifikowana do ponownej RT. Jako drugą linię chemioterapii włączono kapecytabinę w monoterapii, którą kontynuuje z efektem. Rozważano schemat metronomiczny, ale pacjentka preferowała tygodniową przerwę w przyjmowaniu tabletek, wobec tego zastosowano kapecytabinę w klasycznym rytmie 2 razy dziennie przez 2 tygodnie, co 21 dni, z dobrą tolerancją.

## Dyskusja

W pracy opisano pacjentkę z wysokim ryzykiem nawrotu i rozsiewu z racji wyjściowego zaawansowania i braku uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej na zastosowane leczenie przedoperacyjne.

U chorej, mimo radykalnego leczenia w ciągu 5 lat, doszło do masywnego rozsiewu choroby i znaczącego pogorszenia stanu sprawności.

Wobec objawowej i wielomejskowej progresji, w tym nacieczenia (prawdopodobnie przez ciągłość) opon mózgowo-rdzeniowych należało rozważać wielolekową chemioterapię w celu szybkiego opanowania choroby. Jednak stan sprawności, stan psychiczny i towarzyszące objawy, a także ocena kardiologiczna uniemożliwiały leczenie, które mogłoby stwarzać duże ryzyko powikłań i nieutrzymania rytmu leczenia oraz na które pacjentka nie wyrażała zgody.

Zastosowanie winorelbin w małej dawce co drugi dzień zostało zaakceptowane przez chorą, nie wywołało żadnych toksyczności i umożliwiło jednoczesne przeprowadzenie radioterapii zmian naciekowych w kręgosłupie potencjalnie zagrażających złamaniem.

W trakcie leczenia chora pozostawała pod kontrolą kardiologa, w kontrolnych badaniach nie stwierdzano pogorszenia stanu układu sercowo-naczyniowego, pomimo że wśród działań niepożądanych winorelbin są wymieniane powikłania kardiologiczne.

Leczenie w małej dawce w monoterapii zapewniło kontrolę choroby przez około 7 miesięcy i znacząco wpłynęło na komfort życia pacjentki. Jest to zbieżne z wynikami wcześniej prowadzonych badań dotyczących tego schematu, które także dokumentowały poprawę jakości życia chorych [10].

Podsumowując, metronomiczna chemioterapia okazała się wartościową opcją leczenia, którą należy rozważyć w leczeniu zaawansowanego raka piersi, a w przyszłości być może i wczesnego raka piersi.

Nadal istnieje potrzeba badań bezpośrednio porównujących standardową chemioterapię ze schematami metronomicznymi, a także łączącymi metronomiczną chemioterapię z innymi lekami, hormonoterapią lub lekami działającymi na inne szlaki przekazywania komórkowego [6].

## Piśmiennictwo

- 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; doi: 10.1016/s2213-0896(16)06001.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann. Oncol.* (2018); 29: 1634–1657, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192>
- Biganzoli L., Lichtman S., Michel J.P. et al. Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Eur. J. Cancer* 2015; 51 (17): 2491–500. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.005. Epub 2015 Sep 1. Review.
- Rabanal C., Ruiz R., Neciosup S., Gomez H. Metronomic chemotherapy for non-metastatic triple negative breast cancer: Selection is the key. *World J. Clin. Oncol.* 2017; 8(6): 437–446. Published online 2017 Dec 10; doi: 10.5306/wjco.v8.i6.437.
- Munzone E., Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2015; 12 (11): 631–644. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.131. Epub 2015 Aug 4.
- Pogoda K., Krzakowski M., Jagiello-Gruszfeld A. Chemioterapia metronomiczna w raku piersi. *Oncol. Clin. Pract.* 2017; 13: 161–168; doi: 10.5603/OCP.2017.0018.
- Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine.
- Lapeyre-Mestre M., Gregoire N., Bugat R., Montastruc J.-L. Vinorelbine-related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 18 (1): 97–105 March 2004; doi: 10.1046/j.0767-3981.2003.00215.x.
- Liu Y., Gu F., Liang J. et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0173693; doi: 10.1371/journal.pone.0173693, indexed in Pubmed: 28296916.
- 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 (1): 30–35; doi: 10.5301/tj.5000207, indexed in Pubmed: 25702645.