

Małgorzata Pieniążek¹, Barbara Radecka^{1, 2}

¹Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

²Instytut Medycyny, Uniwersytet Opolski w Opolu

Doustna winorelbina dawkowana metronomicznie w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi u chorej w podeszłym wieku

Metronomic oral vinorelbine in treatment of an elderly woman with locally advanced breast cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Małgorzata Pieniążek
 Opolskie Centrum Onkologii
 ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
 tel.: +48 77 441 60 90 lub 91
 faks: +48 77 4416003
 e-mail: pieniazdzgosia@interia.pl

Copyright © 2019 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Z roku na rok coraz więcej kobiet w podeszłym wieku z istotnym obciążeniem internistycznym choruje na raka piersi. W przypadku zaawansowanych klinicznie raków piersi z ekspresją receptorów estrogenowych preferowanym postępowaniem jest hormonoterapia, leczenie o szczególnie korzystnym profilu bezpieczeństwa. W sytuacjach wykorzystania dostępnych opcji leczenia hormonalnego i/lub wytworzenia wtórnej oporności na takie leczenie postępowaniem z wyboru jest chemioterapia. Cytostatyki mogą być podawane w sposób klasyczny — w pełnych dawkach, w cyklach co 2–3 tygodnie lub metronomicznie — w niskich dawkach codziennie lub co kilka dni. Ten ostatni sposób dawkowania charakteryzuje się niską toksycznością.

Przedstawiono przypadek kobiety w podeszłym wieku chorej na miejscowo zaawansowanego raka piersi, u której po 3 liniach hormonoterapii zastosowano winorelbine doustną podawaną metronomicznie. Leczeniem tym uzyskano kontrolę choroby nowotworowej przez kilka miesięcy i nie obserwowano żadnej toksyczności leczenia.

Słowa kluczowe: rak piersi, terapia metronomiczna, winorelbina, chorzy w podeszłym wieku

ABSTRACT

Every year, more and more elderly women with significant comorbidities suffer from breast cancer. In the case of clinically advanced luminal breast cancer, endocrine therapy is preferred due to particularly favorable safety profile. If you use the available options for hormonal treatment or when it comes to secondary endocrine resistance, it is advisable to use chemotherapy. Cytostatics with proven efficacy in the treatment of breast cancer are administered often and in small doses (metronomic therapy), which makes the treatment less toxic than a full-dose chemotherapy. This paper presents the case of an elderly woman suffering from locally advanced breast cancer, in whom metronomically administered vinorelbine was applied after 3 lines of lines of endocrine therapy. The treatment was followed by control of the tumor disease for several months, furthermore no toxicity of the treatment was observed.

Key words: breast cancer, metronomic therapy, vinorelbine, elderly patients

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce i stanowi prawie 1/4 wszystkich zachorowań [1]. Zachorowalność wzrasta z wiekiem [1]. W grupie kobiet po 70. roku życia obser-

wuje się wzrost zachorowalności i umieralności z powodu raka piersi [1]. Ta populacja stanowi szczególne wyzwanie w codziennej praktyce onkologa klinicznego. Często są to chore obciążone licznymi chorobami współistniejącymi, a przez to bardziej narażone na działania niepożądane. Chore takie zazwyczaj preferują mniej agresywne

leczenie i są niechętnie częstym wizytom w ośrodku onkologicznym. W przypadku zaawansowanych raków z ekspresją receptorów estrogenowych (tzw. raków ER dodatnich) preferowanym leczeniem jest hormonoterapia [2]. Poza niewątpliwą efektywnością, dodatkowym atutem tej metody leczenia w populacji kobiet w podeszłym wieku jest szczególnie niska toksyczność. Po wykrzystaniu wszystkich możliwych leków hormonalnych lub w przypadku rozpoznania wtórnej hormonooporności rozważa się zastosowanie chemioterapii. Wydaje się, że podawanie małych dawek cytostatyków w sposób ciągły lub częsty (terapia metronomiczna) umożliwiała wykorzystanie potencjału leczniczego cytostatyków przy możliwie najniższej toksyczności i może być optymalnym leczeniem dla tej grupy chorych.

Opis przypadku

Chora w wieku 69 lat po raz pierwszy zgłosiła się do Opolskiego Centrum Onkologii w listopadzie 2002 roku. W badaniu fizykalnym stwierdzono guz piersi prawej o średnicy około 4,5 cm oraz powiększone pachowe węzły chłonne po stronie prawej. Obraz mammograficzny był zgodny z badaniem fizykalnym. W badaniu cytologicznym materiału z pierwotnego guza pobranego w drodze biopsji cienkoigłowej rozpoznano: *carcinoma*. Kliniczne zaawansowanie oceniono jako cT3N1 według klasyfikacji TNM edycja 6 [3]. Chorej zaproponowano leczenie operacyjne, jednak nie zgłosiła się przez kilka kolejnych lat. Ponownie zgłosiła się w czerwcu 2011 roku, będąc już wówczas w wieku 78 lat. W badaniu fizykalnym guz miał średnicę 7 cm, w skórze obserwowano objaw lupiny pomarańczowej, a nad guzem — owrzodzenie. Pobrano wycinek z pierwotnego guza i w badaniu histopatologicznym rozpoznano inwazyjnego raka przewodowego z naciekaniami skóry, w stopniu histologicznej złośliwości G2, o profilu immunohistochemicznym: ER (+++); PgR (+++); HER2 ujemny (1+). Ki67 nie oceniono. W RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej nie stwierdzono przerzutów. Na podstawie badania fizykalnego i wykonanych badań obrazowych wyjściowe kliniczne zaawansowanie określono jako cT4bN1M0 – IIIB [3].

Ponadto chora była leczona z powodu istotnych schorzeń współistniejących — przewlekłej choroby niedokrwiennej serca powikłanej zawałem serca w 2000 roku i w 2007 roku i leczonej angioplastyką gałęzi międzykomorowej przedniej i gałęzi marginalnej w 2007 roku oraz cukrzycy typu 2 w trakcie insulinoterapii i przewlekłej niewydolności nerek.

Analizując czynniki zależne od chorej i choroby, uznano, że optymalnym leczeniem będzie hormonoterapia. Włączono tamoksyfen, który chora przyjmowała od czerwca 2011 roku do marca 2014 roku. Leczeniem



Rycina 1. Piersz prawa z krwawiącym owrzodzeniem spowodowanym naciekiem nowotworowym w dniu rozpoczęcia leczenia

uzyskano zmniejszenie wymiarów guza w piersi i wygojenie owrzodzenia. Leczenie monitorowano badaniem fizykalnym i okresowo wykonywaną mammografią, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej. W marcu 2014 roku u chorej wystąpiła zatorowość płucna. Z tego powodu odstawiono tamoksyfen i włączono niesterydowy inhibitor aromatazy — anastrozol, który chora przyjmowała od marca 2014 roku do sierpnia 2017 roku. Leczeniem uzyskano stabilizację choroby. W 6. roku leczenia hormonalnego zaobserwowano miejscową progresję. Z uwagi na umiarkowaną dynamikę choroby oraz niestwierdzenie przerzutów do narządów miękkich kontynuowano hormonoterapię, stosując steroidowy inhibitor aromatazy — eksemestan. Po 6 miesiącach tego leczenia odnotowano dalszą wyraźną progresję miejscową, w skórze nad guzem pojawiło się krwawiące okresowo owrzodzenie. Z uwagi na przebytą zatorowość płucną oraz narastającą wtórną hormonooporność nie zastosowano fulwestrantu. Zdecydowano o leczeniu chemioterapią. Przed wyborem leczenia doprecyzowano, jakie efekty terapii są dla chorej ważne. Głównym oczekiwaniem chorej, będącej wówczas już w wieku 85 lat, było ograniczenie krwawienia z owrzodzenia, brak działań niepożądanych, jak również uniknięcie częstych wizyt w ośrodku onkologicznym. Te czynniki zadecydowały o zastosowaniu doustnego leczenia winorelbina dawkowaną w sposób metronomiczny — dawka 30 mg co drugi dzień. Chora rozpoczęła leczenie 28 marca 2018 roku (ryc. 1). W trakcie sześciu kursów leczenia obserwowano systematyczną regresję nacieku nowotworowego, gojenie owrzodzenia, ustąpienie krwawień (ryc. 2). Następnie obserwowano stabilizację choroby. Leczenie stosowano przez 10 miesięcy, po czym zaobserwowano progresję — powiększenie owrzodzenia i bóle piersi objętej naciekiem nowotworowym (ryc. 3). Po rozmowie z chorą, która była zmęczona wieloletnim



Rycina 2. Częściowe wygojenie się owrzodzenia piersi prawej po 1 miesiącu metronomicznego stosowania winorelbiny doustnej

zmaganiem się z chorobą oraz przewlekłym leczeniem, zdecydowano o zastosowaniu najlepszego leczenia objawowego.

Przez cały okres leczenia winorelbina monitorowano parametry morfotyczne i biochemiczne, nie stwierdzając żadnych odchyśleń od normy. Chora negowała również inne działania niepożądane leczenia.

Dyskusja

U chorych w podeszłym wieku, zazwyczaj obciążonych schorzeniami współistniejącymi, często występują ograniczenia odnośnie możliwości zastosowania różnych cytostatyków. Choroba niedokrwienna serca, przebyty zawał serca znacząco podnoszą ryzyko kardi toksyczności. Z tego powodu zaleca się u takich chorych unikanie zastosowania antracyklin [4]. Z kolei wystąpienie cukrzycy z nieregulowanymi wartościami glikemii ogranicza zastosowanie taksoidów, ponieważ konieczne w premedykacji sterydy prowadzą do trudno poddających się korekcji wzrostów glikemii. Hiperglikemia podczas leczenia taksoidami może przyspieszać rozwój neuropatii obwodowej [5–7]. W prezentowanym przypadku odstąpiono zatem od zastosowania antracyklin i taksoidów. Rozważano podanie kapecytabiny, jednak nie podjęto takiego leczenia z uwagi na współistnienie choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy, a tym samym wysokie ryzyko wystąpienia niemego niedokrwienia mięśnia sercowego podczas leczenia pochodną fluoropirymidyny [8]. W opisanej sytuacji klinicznej za optymalne uznano zastosowanie winorelbiny dawkowanej metronomicznie, które to leczenie charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa.

Paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka ER dodatniego po niepowodzeniu hormonote-



Rycina 3. Miejscowa progresja raka — zniekształcenie piersi prawej i ponowne pojawienie się krwawiącego owrzodzenia

rapii wymaga postępowania, które pozwoli kontrolować chorobę nowotworową przy korzystnym profilu bezpieczeństwa i zachowaniu dobrej jakości życia. Takie wymagania spełnia zastosowanie cytostatyków o udowodnionej skuteczności w raku piersi, na przykład winorelbiny, dawkowanych metronomicznie, czyli częstym podawaniem leku w niskiej dawce [9]. Taki sposób dawkowania charakteryzuje się unikatowym mechanizmem działania. Oprócz działania antyproliferacyjnego, które winorelbina wywołuje poprzez hamowanie łączenia się mikrotubul, przyczynia się do aktywacji mechanizmów antyangiogennych i immunomodulujących [9]. Dane oceniające skuteczność i profil działań niepożądanych winorelbiny podawanej metronomicznie pochodzą jedynie z badań II fazy i badań *real life*. Na podstawie dotychczasowych doniesień wydaje się, że ta opcja leczenia jest najbardziej skuteczna w przypadku raka z dodatnimi receptorami estrogenowymi [9]. Brakuje wiarygodnych danych co do efektywności tej terapii u chorych na uogólnionego raka trójjącego [10]. Natomiast w badaniu obejmującym chore w podeszłym wieku i z ograniczonymi rezerwami (*frail*), cierpiące z powodu uogólnionego HER2 dodatniego raka piersi dodanie metronomicznej chemioterapii do pertuzumabu i trastuzumabu wpłynęło na wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji choroby o 7 miesięcy w porównaniu z wyłączną blokadą HER2 przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [11]. W analizie zbiorczej badań nad chemioterapią metronomiczną wykazano, że średni wskaźnik odpowiedzi wynosi 26%, średni wskaźniki kontroli choroby — 56,3%, natomiast czas trwania odpowiedzi — 4,6 miesiąca. Ponadto analizy potwierdziły, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko — u mniej niż 5% chorych, a śmiertelność związana z chemioterapią metronomiczną stanowiła 0,4% [12].

Ocena skuteczności monoterapii winorelbina dawkowaną metronomicznie była przeprowadzona w niewielkiej grupie kobiet w podeszłym wieku (32 chore). W badaniu stosowano dawkę 30 mg co drugi dzień jako leczenie pierwszej lub drugiej linii prowadzone

do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [13]. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 68,7%, w tym 6 całkowitych (18,8%) i 16 częściowych (50%). Sześć chorych (18,7%) osiągnęło stabilizację choroby, a wskaźnik kontroli wyniósł 87,4%. Korzyść kliniczna definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa oraz stabilizacja choroby wynosiła 50%. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy uzyskano medianę czasu wolnego od progresji równą 9,2 miesiąca [13].

Nie jest ustalona optymalna dawka winorelbiny doustnej w dawkowaniu metronomicznym [9]. W badaniach, oprócz winorelbiny, najczęściej metronomicznie stosuje się cyklofosfamid, kapecytabinę czy etopozyd [9].

Podsumowanie

Leczenie chorych na uogólnionego raka piersi, będących w podeszłym wieku, obciążonych licznymi współistniejącymi schorzeniami, jest szczególnym wyzwaniem dla klinicysty w codziennej praktyce. Głównym celem paliatywnego leczenia systemowego w tej grupie chorych jest opanowanie choroby nowotworowej przy jak najmniejszym obciążeniu. Takie warunki spełnia leczenie niewymagające częstych wizyt w ośrodku onkologicznym, przyjmowane w formie doustnej i prezentujące korzystny profil działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę te czynniki, chemioterapia metronomiczna wydaje się szczególnie wartościowa w takiej populacji chorych. Chociaż leczenia tego nie oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych z losowym doбором chorych, a jedynie w badaniach II fazy, wytyczne ESO-ESMO

uznają chemioterapię metronomiczną jako wartościową opcję postępowania terapeutycznego [14].

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
2. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. et al. Breast cancer. *Oncol. Clin. Pract.* 2018; 14 (4): 216–225; doi: 10.5603/OCP.2018.0028.
3. Sobin L.H., Wittekind C.H. (red.). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. Wiley-Liss, New York 2002.
4. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (36): 2768–2801; doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Docetaxel, 2015.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Paclitaxel, 2017.
7. Gajewski P., Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik Chorób Wewnętrznych. Wyd. V, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Xeloda, 2019.
9. Cazzaniga M.E., Biganzoli L., Cortesi L. et al. Treating advanced breast cancer with metronomic chemotherapy: what is known, what is new and what is the future? *Oncotargets Ther.* 2019; 12: b2989–2997; doi:10.2147/OTT.S189163.
10. Cazzaniga M.E., Cortesi L., Ferzi A. et al. Metronomic Chemotherapy in Triple Negative Metastatic Breast Cancer: The Future Is Now? *Int. J. Breast Cancer* 2017; 1683060; doi:10.1155/2017/1683060.
11. Wildiers H., Tryfonidis K., Dal Lago L. et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 323–336; doi: 10.1016/S1470-2045(18)30083-4.
12. Lien K., Georgsdottir S., Sivanathan L. et al. Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *Eur. J. Cancer* 2013; 49: 3387–3395; doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.038.
13. De Iulio 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: 0.5301/tj.5000207.
14. 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; doi: 10.1093/annonc/mdy192.