

**Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz**

Pododdział Chemioterapii Diennej, Białostockie Centrum Onkologii, Białystok

# Odpowiedź na leczenie winorelbina stosowaną w sposób metronomiczny u chorej po nieskutecznej hormonoterapii hormonozależnego przerzutowego raka piersi

Response to metronomic treatment with vinorelbine in a patient after ineffective  
hormonotherapy of metastatic hormone-dependent breast cancer

**Adres do korespondencji:**

Lek. med.  
Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz  
Pododdział Chemioterapii Diennej,  
Białostockie Centrum Onkologii  
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok

Copyright © 2018 Via Medica  
ISSN 2450-1646

**STRESZCZENIE**

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Wyniki leczenia tego nowotworu są nadal niezadowolające. Leczeniem z wyboru raka piersi z nadekspresją receptorów steroidowych jest hormonoterapia. Po niepowodzeniu hormonoterapii lub w przypadku oporności na to leczenie stosuje się chemioterapię. Chemioterapia podawana w sposób metronomiczny może być skuteczną opcją leczenia w tej grupie chorych. W opisywanym przypadku opisano chorą na przerzutowego hormonozależnego raka piersi, która po niepowodzeniu hormonoterapii w pierwszej linii leczenia uzyskała korzyść kliniczną po zastosowaniu chemioterapii trójlejkowej (winorelbina, kapecytabina, cyklofosfamid) podawanej w sposób metronomiczny.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany rak piersi, hormonoterapia, chemioterapia metronomiczna

**ABSTRACT**

Advanced breast cancer is the second leading cause of death due to malignant tumours in Poland. The results of treatment of this cancer are still unsatisfactory. The treatment of choice of breast cancer with overexpression of steroid receptors is hormone therapy. After failure of hormone therapy or in patients who are resistant to this treatment, chemotherapy is used. Metronomic chemotherapy may be an effective treatment option in this group of patients. We describe a case of a patient who, after the failure of hormone therapy used as a first-line treatment, obtained a clinical benefit from metronomically administered triple chemotherapy (vinorelbine, capecitabine, cyclophosphamide).

**Key words:** advanced breast cancer, hormone therapy, metronomic chemotherapy

**Wstęp**

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. W opublikowanych danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2014 roku stwierdzono 17 379 nowych zachorowań, co stanowi 22% ogółu zachorowań na nowotwory (standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000). Co więcej, rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów

nowotworowych wśród kobiet (5975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000) [1].

Wyniki leczenia zaawansowanego raka piersi są nadal niezadowolające. Wybór metody leczenia zależy od podtypu biologicznego raka piersi. Najczęściej występującym podtypem raka piersi jest hormonozależny rak piersi, w którym występuje nadekspresja receptorów steroidowych — estrogenowych (ER, *estrogen receptor*)

oraz progesteronowych (PGR, *progesteron receptor*). Leczeniem z wyboru w tej grupie chorych powinna być hormonoterapia, nawet w przypadku obecności przerzutów narządowych. Jedynie szybko postępująca choroba przebiegająca z niewydolnością narządową, tak zwana kryza narządowa (*visceral crisis*) jest przeciwwskazaniem do tego sposobu leczenia. Wybór metody leczenia w kolejnych liniach zależy od odpowiedzi na leczenie stosowane w pierwszej linii, wcześniej stosowanych leków, dynamiki choroby, a także toksyczności związanej z leczeniem. Tylko w przypadku odpowiedzi na leczenie trwającej co najmniej 6 miesięcy, czyli braku pierwotnej oporności na hormonoterapię, można zastosować leczenie hormonalne w drugiej linii. Po wyczerpaniu możliwości hormonoterapii stosuje się chemioterapię. Klasyczna chemioterapia w tej grupie chorych, charakteryzującej się niskim indeksem proliferacyjnym, często jest nieskuteczna. Stosowanie chemioterapii podawanej w sposób metronomiczny może być skuteczną metodą leczenia w tej grupie chorych.

W przypadku opisano uzyskanie korzyści klinicznej u pacjentki leczonej winorelbina podawaną w sposób metronomiczny w skojarzeniu z cyklofosfamidem i kapecytabiną po niepowodzeniu leczenia hormonalnego.

## Opis przypadku

Siedemdziesięcioletnia chora przeżyła radykalne leczenie z powodu raka prawej piersi w 2005 roku — w grudniu 2005 roku wykonano amputację piersi sposobem Pateya. W wyniku badania histopatologicznego odnotowano: *carcinoma lobulare infiltrans* G3 (3 ogniska), przerzuty w 9 z 21 usuniętych węzłów chłonnych, w części masywne. Stopień zaawansowania pT2N2M0, IIIA. Określony wówczas status receptorowy przedstawiał się następująco: receptor estrogenowy (ER) dodatni w 30% komórek, receptor progesteronowy (PgR) ujemny, HER2 — potrójnie dodatni (3+). Na podstawie ustalonego zaawansowania pooperacyjnego oraz statusu receptorowego chorą zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego. Otrzymała 6 kursów chemioterapii według schematu FAC (5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid), a także radioterapię na obszar ściany klatki piersiowej oraz węzłów chłonnych nadobojczykowo-pachowych prawych w dawkach standardowych. Następnie przez 5 lat otrzymywała uzupełniającą hormonoterapię z zastosowaniem anastrozolu. Nie włączono leczenia trastuzumabem ze względu na zaawansowanie choroby, stopień IIIA uniemożliwił wówczas zakwalifikowanie chorej do programu lekowego. Po zakończeniu leczenia adjuwantowego chora była poddana aktywnej obserwacji.

W listopadzie 2016 roku, czyli po upływie 10 lat od zakończenia leczenia, stwierdzono nawrót choroby

w postaci licznych przerzutów do układu kostnego potwierdzonych w badaniu scyntygraficznym oraz badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*). U chorej nie występowały przerzuty narządowe. Najbardziej nasilone zmiany przerzutowe obserwowano w zakresie kręgosłupa w odcinku szyjnym i piersiowym. Chora pozostawała w dobrym stanie ogólnym według skali WHO (*World Health Organisation*)-1. Wykonane badania laboratoryjne, w tym morfologia oraz parametry biochemiczne, były w granicach normy. Ze względu na nasilone dolegliwości bólowe (7 w skali VAS, *Visual analogue scale*), zwłaszcza w okolicy kręgosłupa szyjnego, zastosowano paliatywną radioterapię w dawce całkowitej 16 Gy (4 Gy na frakcję przez 4 dni). Włączono również bisfosfoniany dożylnie — kwas zoledronowy w dawce 4 mg co 28 dni. Jednocześnie w związku z nietypowym przebiegiem HER2-dodatniego raka piersi zweryfikowano status receptorów, oznaczając je ponownie z materiału archiwalnego. Uzyskany wynik różnił się od pierwotnego. Nie potwierdzono nadekspresji receptora HER2, receptor ER okazał się dodatni w 90% komórek, PgR dodatni — w 80%, a Ki-67 dodatni — w 15% komórek.

Chorą zakwalifikowano do hormonoterapii pierwszej linii z zastosowaniem fulwestrantu. Leczenie rozpoczęto w styczniu 2017 roku w dawce standardowej 500 mg *i.m.* co 28 dni, z dawką nasycającą w 14. dniu podczas pierwszego cyklu leczenia. Leczenie kontynuowano do maja 2017 roku, kiedy to stwierdzono wyraźną progresję choroby. W scyntygrafii kości pojawiły się nowe ogniska przerzutowe oraz nastąpiło nasilenie dolegliwości bólowych. Stwierdzono również znaczny wzrost stężenia markera Ca 15.3, który uprzednio pozostawał w granicach normy. U chorej ponownie zastosowano paliatywną radioterapię, tym razem na okolicę stawu krzyżowo-biodrowego prawego w dawce jednorazowej 8 Gy. Uzyskano jedynie częściowe ustąpienie dolegliwości bólowych, pomimo tego chora nie wyrażała zgody na leczenie przeciwbólowe. Po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem fulwestrantu chorą zakwalifikowano do chemioterapii metronomicznej trójlekowej: winorelbina w dawce 40 mg *p.o.* 3 razy w tygodniu z cyklofosfamidem w dawce 50 mg/dobę podawanym w sposób ciągły oraz kapecytabina w dawce stałej 1500 mg/dobę podawanej w sposób ciągły. Leczenie zostało wdrożone 30 maja 2017 roku. Uzyskano znaczną poprawę kliniczną, dolegliwości bólowe całkowicie ustąpiły. Chora nie wymagała ani radioterapii, ani leków przeciwbólowych. W badaniu scyntygraficznym wykonanym w listopadzie 2017 roku, a następnie w maju 2018 roku stwierdzono stabilizację zmian przerzutowych w układzie kostnym. W badaniach obrazowych wykonywanych co 3 miesiące, w tym w ostatnim badaniu z maja 2018 roku, nadal nie uwidoczniło ognisk przerzutowych w narządach męzszowych.

Stężenie markera Ca 15.3 znacznie się obniżyło i obecnie, tj. czerwiec 2018 roku, utrzymuje się w granicach normy. Leczenie było dość dobrze tolerowane. Okresowo obserwowano wzrost transaminaz (ASPAT i ALAT) ze względu na towarzyszące stłuszczenie wątroby. W związku z tym 4-krotnie stosowano tygodniowe przerwy w terapii. Nie obserwowano toksyczności hematologicznej. Parametry morfologiczne krwi utrzymywały się w granicach normy. Aktualnie leczenie jest nadal kontynuowane. Chora pozostaje nadal w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez żadnych dolegliwości bólowych, otrzymuje nadal kwas zoledronowy w dawce 4 mg dożylnie, ale podawanej co 3 miesiące. Czas do progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii metronomicznej winorelbina, kapecytabina i cyklofosfamid wynosi 12 miesięcy.

## Dyskusja

Chemioterapia podawana w sposób metronomiczny może być efektywnym sposobem leczenia przerzutowego hormonozależnego raka piersi po nieskutecznej hormonoterapii.

Skuteczność schematu trójlekowego (winorelbina + kapecytabina + cyklofosfamid) stosowanego w pierwszej linii przerzutowego raka piersi, podobnie jak w opisanym przypadku, została oceniona w badaniu klinicznym II fazy VEX, w którym uczestniczyło 108 chorych na HER2-ujemnego raka piersi [2]. Mediana czasu do progresji wyniosła 25 miesięcy w grupie pacjentek nieotrzymujących uprzednio leczenia z powodu choroby uogólnionej oraz 11 miesięcy w grupie, która otrzymała taką terapię. Leczenie było dobrze tolerowane. Nie obserwowano toksyczności w stopniu IV. Najczęstsze działania niepożądane w II stopniu nasilenia obejmowały leukopenię (37%) i neutropenię (23%), zaś w trzecim stopniu — zespół ręka–stopa i odwracalne zwiększenie stężeń transaminaz (po 5%).

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
2. Montagna E, Lai A, Palazzo A, et al. 1876 A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyklofosfamide plus capecitabine (VEX) combination. *Eur J Cancer*. 2015; 51: S291–S292.