

Tomasz Jankowski

Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli w Lublinie

Metronomiczna winorelbina z kapecytabiną: nowa opcja w przerzutowym raku piersi?

Metronomic vinorelbine with capecytabine: a new option in metastatic breast cancer?

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Jankowski
Oddział Onkologii Klinicznej
z Pododdziałem Chemioterapii Diennej,
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. św. Jana z Dukli w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
e-mail: yankitom@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet w Polsce. Rocznie z jego powodu umiera około 5000 Polek. Poniżej przedstawiono opis przypadku chorej leczonej z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi. U pacjentki po zakończeniu leczenia wystąpiły przerzuty w kościach i skórze. Zastosowano chemioterapię metronomiczną winorelbina w skojarzeniu z kapecytabiną z dobrą skutecznością przy małej toksyczności.

Słowa kluczowe: rak piersi, winorelbina, terapia metronomiczna, kapecytabina

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer among Polish women. Every year around 5000 women dies due to this disease. This is case report of locally advanced breast cancer patient. After treatment patient was diagnosed with metastatic disease in bones and skin. Patient was treated with metronomic regimen including vinorelbine and capecytabine with good response and low toxicity.

Key words: breast cancer, vinorelbine, metronomic regimen, capecytabine

Wstęp

Rak piersi jest jednym z najczęstszych schorzeń onkologicznych w Polsce [1]. Leczenie holistyczne polega na połączeniu wielu technologii medycznych i metod terapii: chirurgii, radioterapii, leczenia systemowego, chemioterapii, immunoterapii, leczenia anty-HER2 czy hormonoterapii [2]. Wiele z nich obarczonych jest znaczną toksycznością przy niedużej skuteczności. W celu poprawy rezultatów leczenia, przy jednoczesnym zmniejszeniu toksyczności, testuje się nowe sposoby dawkowania czy łączenia chemioterapeutyków w schematy terapii. Jedną z nowszych form leczenia jest terapia metronomiczna polegająca na częstym podawaniu małych dawek cytostatyków, co powoduje ciągłą ekspozycję na leczenie przy możliwie najniższej toksyczności. W ten

sposób w leczeniu chorych na raka piersi można stosować zarówno winorelbina (w dawce 30–50 mg 3 razy w tygodniu), jak i kapecytabinę (w dawce 500–1000 mg 2–3 razy dziennie).

W badaniach VICTOR-1 i VICTOR-2 wykazano, że doustna metronomiczna terapia według schematu winorelbina + kapecytabina cechuje się wysoką skutecznością i małą toksycznością u pacjentek z zaawansowanym HER2-ujemnym HR-dodatnim rakiem piersi.

Opis przypadku

Siedemdziesięciosześcioletnia kobieta zgłosiła się w lutym 2015 roku do Poradni Chirurgicznej z powodu dużego guza prawej piersi, z owrzodzeniem o wymiarach



Rycina 1. Guz prawej piersi, z owrzodzeniem o wymiarach 4 × 4 cm, zaczerwieniem skóry, naciekiem na pachę i okolicę nadobojczykową prawą (luty 2015 r.)

4 × 4 cm, zaczerwieniem skóry, naciekiem na pachę i okolicę nadobojczykową prawą (ryc. 1). W badaniu przedmiotowym stwierdzono objawy zapalnego raka piersi z owrzodzeniem, zaawansowanie określono na cT4dN3M0. Wykonano biopsję gruboigłową, w której potwierdzono rozpoznanie raka przewodowego naciekającego, Bloom-3, G3. W badaniach immunohistochemicznych (IHC) stwierdzono obecność receptorów estrogenowych w 70% na (++) i progesteronowych w 20% na (+++). Wynik HER2 w badaniu IHC: (2+). Wykonano badanie metodą fluorescencyjnej hybridyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) i stwierdzono brak amplifikacji genu *HER2*.

Oznaczono również wskaźnik proliferacji Ki67: dodatni w 60% komórek nowotworowych. Ustalono podtyp molekularny raka piersi: luminalny B.

Z uwagi na duże zaawansowanie miejscowe wykonano tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w którym poza znanymi zmianami nowotworowymi nie stwierdzono innych ognisk choroby nowotworowej.

Pacjentkę, otrzymującą leczenie z powodu wielu chorób towarzyszących (nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzyca i żylaki podudzi), zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej według schematu AT (adriamycyna w dawce 50 mg/m², docetaksel w dawce 75 mg/m²). W okresie od marca do sierpnia 2015 roku podano 6 cykli chemioterapii AT. Leczenie było bardzo źle tolerowane. Występowały nudności i wymioty, które często nie ustępowały po lekach przeciwwymiotnych.

Pomimo profilaktycznego stosowania filgrastimu u pacjentki wystąpiła gorączka neutropeniczna wymagająca hospitalizacji i podawania dwóch antybiotyków. Chorą dwukrotnie hospitalizowano: z powodu anemii III stopnia — przetaczano koncentrat krwinek czerwonych, oraz z powodu trombocytopenii IV stopnia z objawami skazy krwotocznej — przetoczono koncentrat krwinek płytkowych. Z uwagi na żylaki podudzi u pacjentki nie zastosowano erytropoetyny w celu leczenia niedokrwistości wtórnej po chemioterapii. Po zakończeniu chemioterapii uzyskano znaczą regresję zmian nowotworowych w prawej piersi i pasze, a także całkowitą regresję owrzodzenia w prawej piersi. Z uwagi na dobrą odpowiedź na leczenie w październiku 2015 roku zastosowano paliatywną radioterapię lewej piersi, prawej pachy i prawej okolicy nadobojczykowej w dawce 20 Gy. Chora dobrze tolerowała radioterapię, wystąpił nieznaczny wczesny odczyn popromienny pod postacią zaczerwienienia skóry. Równocześnie z radioterapią rozpoczęto paliatywną hormonoterapię letrozolem w dawce 2,5 mg/dobę.

Pacjentka stawiała się na kontrole do Poradni Onkologicznej, gdzie wykonywano regularne badania obrazowe, laboratoryjne i przedmiotowe.

W maju 2017 roku chora zgłosiła się do Poradni Chirurgicznej Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej z powodu licznych zmian guzkowych w tkance podskórnej tułowia, karku i szyi. Największe zmiany miały około 8 mm średnicy, były twarde, nieruchome, niebolesne. W poradni usunięto jedną z nich i w badaniu histopatologicznym

potwierdzono przerzut z raka piersi. Wykonano TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej, w której uwidoczono także drobne zmiany przerzutowe w kościach (żebra, kręgosłup Th6–Th10). W dniu badania pacjentka w stanie ogólnym dość dobrym, stopień sprawności oceniono na 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego były nieduże [4 punkty w skali *Visual Analogue Scale* (VAS)], wymagające podawania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Ze względu na liczne zmiany w tkance podskórnej, obejmujące dużą powierzchnię skóry, zastosowanie radioterapii było niemożliwe. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia systemowego.

Ponieważ nowotwór wykazywał duży stopień zaawansowania histopatologicznego, charakteryzował się wysokim wskaźnikiem Ki67 i szybkim nawrotem, zdecydowano o rozpoczęciu chemioterapii paliatywnej. Pacjentkę w wieku 77 lat, obciążoną licznymi chorobami towarzyszącymi, otyłą, źle tolerującą chemioterapię AT, zakwalifikowano do chemioterapii z zastosowaniem winorelbiny i kapecytabiny w dawkach metronomicznych.

Od lipca 2017 roku włączono leczenie według schematu przedstawionego w badaniu VICTOR-1: winorelbina w dawce 40 mg doustnie 3 razy w tygodniu i kapecytabina w dawce 500 mg 3 razy dziennie w terapii ciągłej.

Leczenie było dobrze tolerowane, pacjentka zgłaszała tylko niewielkie zaczerwienienie skóry palców dłoni i stóp (zespół ręka–stopa w stopniu I), okresowo biegunki (w stopniu I) i nudności.

Po 3 miesiącach leczenia nastąpiła nieznaczna regresja zmian podskórnych. W badaniach obrazowych nadal bez zmian przerzutowych w narządach mięszowych.

W kolejnym badaniu obrazowym wykonanym w lutym 2018 roku stan ogólny jak poprzednio. Chora kontynuuje terapię w dotychczasowych dawkach, obecnie tolerancja leczenia jest bardzo dobra, pacjentka nie wymaga podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*).

Terapia metronomiczna z zastosowaniem dwóch aktywnych w raku piersi cytostatyków u przedstawionej pacjentki cechowała się wysoką skutecznością przy dobrym profilu tolerancji.

Dyskusja

Terapia metronomiczna, czyli podawanie małych dawek leków w krótkich odstępach czasowych, jest jedną z metod podawania cytostatyków w zaawansowanych i przerzutowych nowotworach. Taki sposób leczenia stosuje się u chorych na raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, raka jelita grubego czy międzybłoniaka

opłucnej. Leki, które można w ten sposób stosować, to między innymi doustna winorelbina, kapecytabina czy cyklofosfamid. Wykorzystuje się także schematy składające się z dwu i więcej cytostatyków podawanych w formie metronomicznej.

Głównym celem leczenia metronomicznego jest zahamowanie angiogenezy — procesu niezbędnego do rozwoju nowotworu. Neoangiogeneza to tworzenie się naczyń krwionośnych ze śródbłonna naczyń już istniejących. Wykazano, iż są one bardzo wrażliwe na małe dawki cytostatyków [3–5]. Podawanie mniejszych dawek leku wpływa na zmniejszenie toksyczności przy porównywalnej skuteczności.

Jak wynika z badań VICTOR-1 i VICTOR-2, doustna metronomiczna terapia według schematu winorelbina + kapecytabina cechuje się wysoką skutecznością i małą toksycznością u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym HR-dodatnim.

W badaniu VICTOR-1 stosowano leczenie winorelbina w dawce 40 mg doustnie 3 razy w tygodniu i kapecytabina 500 mg 3 razy dziennie w terapii ciągłej. Wśród 31 pacjentów korzyść kliniczną (rozumianą jako odpowiedź częściowa i całkowita — 5 osób, oraz stabilizacja choroby — 9 osób) uzyskano u 18 pacjentek (58%). Szczególnie dobrą skuteczność terapii stwierdzono u pacjentek powyżej 70. roku życia. Odsetek odpowiedzi wyniósł w tej podgrupie 39%, a mediana czasu do progresji — 10,5 miesiąca. Tolerancja leczenia była dość dobra, główny problem stanowiła neutropenia w stopniu 3.–4., którą stwierdzono u 6% chorych (2,2 % z nich to osoby w wieku > 70 lat) [6]. Wyniki badania VICTOR-1 zostały potwierdzone w badaniu walidacyjnym VICTOR-2 na większej grupie chorych [7]. W innych badaniach II fazy podawano metronomicznie winorelbina w monoterapii, na przykład w dawce 30 mg/m² co drugi dzień [8].

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2012.
2. Krzakowski M. Nowe możliwości w uzupełniającym leczeniu systemowym chorych na raka piersi. *Onkol Prak Klin.* 2007; 3: 8–15.
3. Bujak A, Kalas W. Chemioterapia metronomiczna jako nowa strategia leczenia chorób nowotworowych. *Postępy Hig Med Dośw.* 2008; 62: 364–371.
4. Su WH, Ho TY, Li YT, et al. Metronomic therapy for gynecologic cancers. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012; 51: 167–178.
5. Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, et al. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast.* 2005; 14: 466–479.
6. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F, et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: the Phase I-II VICTOR-1 study. *Int J Breast Cancer.* 2014; 769790.
7. Cazzaniga ME; on behalf of the VICTOR-2 Study. Poster presentation at 10th European Breast Cancer Conference (abstract 375). Amsterdam, The Netherlands, 9–11 March 2016.
8. De Iullis F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori.* 2015; 101: 30–35.