

Skuteczność winorelbiny u chorego na opornego chłoniaka z komórek płaszczka – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}, Zbigniew Sawicki³, Piotr Tokajuk²

Chłoniaki złośliwe stanowią heterogenną grupę nowotworów złośliwych. Rozwój chemiooporności często uniemożliwia zastosowanie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego. W niniejszej pracy przedstawiono przebieg leczenia za pomocą winorelbiny chorego na nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Uzyskano 10-miesięczny okres odpowiedzi, a w trakcie leczenia nie obserwowano poważnych działań niepożądanych. Przedstawiono również przegląd literatury dotyczącej leczenia winorelbina chorych na chłoniaki złośliwe.

The activity of vinorelbine in a patient with relapsed mantle cell lymphoma – a case report and review of literature

Lymphomas are a heterogeneous group of diseases and their chemoresistance is often responsible for poor treatment results. In this paper we report the efficacy of vinorelbine in the treatment of a patient with relapsed mantle cell lymphoma. The duration of response was 10 months and treatment toxicity was mild. We also present a review of the literature pertinent to the role of vinorelbine in the treatment of lymphoma patients.

Słowa kluczowe: winorelbina, chłoniaki nieziarnicze

Key words: vinorelbine, non-Hodgkin's lymphoma

Wstęp

Chłoniaki złośliwe stanowią grupę nowotworów złośliwych o bardzo heterogennym obrazie histopatologicznym, jak również zróżnicowanym obrazie klinicznym. Są to nowotwory stosunkowo dobrze rokujące – u wielu pacjentów możliwe jest uzyskanie całkowitej remisji, wieloletnich przeżyć bezobjawowych, a u niektórych – wyleczenie. Niestety, nierzadko dochodzi do nawrotu choroby nowotworowej – konieczne jest wtedy ponowne wdrożenie leczenia cytotoksycznego (zazwyczaj innego niż pierwotne). Stosowanie wielu różnorodnych schematów chemioterapii prowadzi do rozwoju chemiooporności, co uniemożliwia dalsze skuteczne leczenie przeciwnowotworowe. Z tego powodu nieustannie trwają badania nad nowymi metodami leczenia chorych na chłoniaki złośliwe, mogącymi stanowić kolejne opcje terapeutyczne.

W niniejszej pracy opisano przebieg leczenia chorego na chłoniaka z komórek płaszczka, u którego doszło do kolejnego nawrotu choroby nowotworowej. Z powodu wyczerpania możliwości standardowego leczenia prze-

ciwnowotworowego zastosowano chemioterapię opartą o jeden z cytostatyków nowej generacji – winorelbinę.

Opis przypadku

54-letni chory, został przyjęty do Oddziału Chemioterapii Nowotworów i Chorób Wewnętrznych Białostockiego Centrum Onkologii z powodu nasilonej duszności spoczynkowej i znacznego osłabienia. Powyższe objawy narastały gwałtownie od kilku dni. Pacjent był leczony od 4 lat z powodu chłoniaka z komórek płaszczka (CD 20+, Bcl-2+, Ki-67+ w około 10% komórek), w IV stadium zaawansowania klinicznego (według Ann Arbor). Jako pierwszy rzut leczenia przeciwnowotworowego zastosowano schemat chemioterapii CHOP, a następnie – z powodu nawrotów choroby zasadniczej – ESHAP, CNOP, rituksimab, ifosfamid i etopozyd, fludarabinę w monoterapii, jak również w skojarzeniu z mitoksantronem i cyklofosfamidem. W dniu przyjęcia stan ogólny chorego był bardzo ciężki (WHO PS 4), obserwowano tachypnoe (40/min), przyspieszoną, miarową czynność serca (120-140/min), hipotonię (RR 90/60 mm Hg). Obwodowe węzły chłonne (zlokalizowane w okolicy podżuchwowej, szyjnej, nadobojczykowej, pachowej i pachwinowej) były powiększone do około 5-6 cm, niebolesne, twarde, tworzyły pakiety. Badania dodatkowe (tomografia komputerowa klatki piersiowej oraz

¹ Klinika Onkologii, Akademia Medyczna w Białymstoku

² Oddział Onkologii Klinicznej, Białostockie Centrum Onkologii

³ Indywidualna Praktyka Lekarska, Białostockie Centrum Onkologii

twarczaszki, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej) wykazały znacznie powiększone (do 50 mm) węzły chłonne w obrębie śródpiersia, nosowej części gardła, a także powiększoną śledzionę. Stwierdzono progresję choroby nowotworowej w trakcie leczenia cytotoksycznego (ostatni cykl chemioterapii – FMD, podany był około 3 tygodnie przed opisywaną hospitalizacją). Z uwagi na fakt, że standardowe schematy leczenia cytotoksycznego zostały uprzednio wykorzystane, zdecydowano się na zastosowanie nowego leku – winorelbiny (w dawce 25 mg/m² *i.v.*). Pierwsze podanie cytostatyku chory zniósł bez powikłań. W przeciągu kilku dni obserwowano ustąpienie duszności spoczynkowej, znaczną poprawę stanu ogólnego i wydolności fizycznej chorego, a także częściową regresję powiększonych węzłów chłonnych. Z uwagi na korzystny efekt terapeutyczny, jak również dobrą tolerancję stosowanego leczenia, kontynuowano terapię winorelbina w dawce jak wyżej, w rytmie co 7 dni. Po upływie kilku tygodni podjęto decyzję o dodaniu do winorelbiny innych cytostatyków: metotreksatu w dawce 25 mg/m² oraz bleomycyny w dawce 30 mg *i.v.* Powyższy schemat chemioterapii stosowano następnie w warunkach ambulatoryjnych co 14-21 dni. Leczenie było dobrze tolerowane przez chorego, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, w tym gorączki neutropenicznej. Z powodu neutropenii stosowano czynniki wzrostu granulocytów lub odraczano o tydzień termin podania kolejnego kursu chemioterapii. Spośród poważnych działań niepożądanych obserwowano jedynie toksyczność hematologiczną o łagodnym nasileniu. Po 10 miesiącach terapii doszło do progresji choroby nowotworowej i z tego powodu powyższe leczenie zostało zakończone.

Omówienie

Leczenie chorych na nawrotowe i odporne nieziarnicze chłoniaki złośliwe jest szczególnym problemem. Wybór skutecznego schematu leczenia może być ograniczony przez zły stan ogólny lub podeszły wiek chorego, jak również współistniejące poważne schorzenia (np. niewydolność krążenia, choroba wieńcowa, niewydolność nerek). Ponadto, u niektórych chorych mogą istnieć bezwzględne przeciwwskazania do stosowania wybranych leków cytotoksycznych, np. antracyklin, pochodnych platyny, czy też ifosfamidu. Jednak, z uwagi na znaczną skuteczność leczenia cytostatykowego u chorych na chłoniaki nieziarnicze należy pamiętać, że zastosowanie chemioterapii umożliwia: uzyskanie radykalnej poprawy stanu ogólnego chorego, zmniejszenie nasilenia dolegliwości związanych z rozwojem choroby nowotworowej, a nierzadko – znaczące wydłużenie życia. W związku z tym niezbędne jest zastosowanie schematów chemioterapii wyróżniających się z jednej strony niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, z drugiej zaś – wysoką aktywnością przeciwnowotworową.

Pochodne alkaloidów *Vinca rosea* (barwinek różowaty) są stosowane od dawna w chemioterapii chłoniaków nieziarniczych, będąc ważnymi składowymi podsta-

wowych programów leczenia cytotoksycznego, w tym także pierwszego rzutu (np. CHOP, CHOP – R, COP, MEV, MEVA, CHOEP, EPOCH, CODOX). Powyższe schematy chemioterapii charakteryzują się wysoką aktywnością przeciwnowotworową, przy akceptowalnym nasileniu działań niepożądanych. W przypadku winkrystyny najczęściej obserwowanym powikłaniem jest neurotoksyczność, zaś w przypadku winblastyny – mielotoksyczność. Jedną ze stosunkowo niedawno wprowadzonych do praktyki klinicznej pochodnych barwinka różowatego jest winorelbina. Lek ten, analogicznie do innych cytostatyków z tej grupy, wykazuje działanie fazowo – specyficzne. Winorelbina wiąże się w komórkach nowotworowych z białkiem – tubuliną, podstawowym budulcem wrzeciona mitotycznego, doprowadzając do depolimeryzacji tubuliny, uszkodzenia wrzeciona podziałowego, a w następstwie – do zahamowania mitozy w metafazie i ułatwienia apoptozy komórki [1]. Interesujące jest, iż cechą odróżniającą winorelbina od winkrystyny i winblastyny jest szczególnie wysoki (ok. 20 : 1) stosunek pomiędzy stężeniem leku koniecznym do uszkodzenia wrzeciona podziałowego i stężeniem niezbędnym do związania z tubuliną aksonalną. W efekcie winorelbina charakteryzuje się mniejszą neurotoksycznością niż winkrystyna i winblastyna [2]. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym, związanym ze stosowaniem winorelbiny, jest neutropenia. Cytostatyk ten ponadto wywiera działanie miejscowo drażniące podczas wlewów dożylnych, co może prowadzić do rozwoju stanów zapalnych naczyń krwionośnych.

Dotychczas aktywność przeciwnowotworową winorelbiny wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych, m.in. u chorych na raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuca [3-5]. Była ona stosowana zarówno w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi cytostatykami (np. 5-fluorouracylem, doksorubicyną, trastuzumabem, cisplatyną, karboplatyną, docetakselem) [3-5]. Winorelbina wykazuje także aktywność w leczeniu chorych na inne nowotwory złośliwe, np. raka jajnika, raka gruczołu krokowego, szpiczaka mnogiego, międzybłoniaka opłucnej, nowotworów okolicy głowy i szyi oraz ziarnicę złośliwą [3, 6, 7].

Dane dotyczące efektywności winorelbiny w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki złośliwe są skąpe. Próby zastosowania winorelbiny dotyczyły chorych na chłoniaki nieziarnicze różnego typu: o wysokim [8-11], o pośrednim [11, 12] i niskim stopniu złośliwości [8]. Aktywność tego leku, stosowanego w monoterapii, w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki złośliwe różnego typu wynosiła od 18% do 46% [8, 12, 13]. Wyższe odsetki odpowiedzi (65%) obserwowano u chorych na chłoniaki nieziarnicze o wysokim stopniu złośliwości [14], ale w przypadku zastosowania go łącznie z epirubicyną i prednizonem. Zazwyczaj, winorelbina była jednym ze składników kolejnego rzutu chemioterapii [8-10, 12-16], rzadziej stosowano ją w pierwszym rzucie leczenia przeciwnowotworowego [11]. U chorych na chłoniaki nieziarnicze winorelbina była skojarzona z następującymi cytostatykami: gemcytabiną, [16], epirubicyną [14], prednizonem [9,

11], a także z rituksymabem [16]. Co ciekawe, była ona stosowana również u chorych na chłoniaki nieziarnicze, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii wysokodawkowej. Otóż w badaniu klinicznym II fazy, przeprowadzonym przez *Hellenic Cooperative Oncology Group* [17], u 22 chorych na nawrotowe i odporne rozlane chłoniaki złośliwe z dużych komórek B, poddano ocenie aktywność winorelbiny w skojarzeniu z gemcytabiną. U tych chorych zastosowano uprzednio przynajmniej jeden rzut leczenia cytotoksycznego (mediana – 2 rzuty chemioterapii). Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 50% (14% – CR, 36% – PR). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 8,1 miesiąca, podczas gdy mediana całkowitego przeżycia chorych – 12,9 miesiąca. Mielotoksyczność stosowanego leczenia była dość znacząca, mimo rutynowego stosowania profilaktyki z zastosowaniem G-CSF. Neutropenię w 4 stopniu według skali CTC (*Common Toxicity Criteria*) obserwowano u 23% chorych, zaś 3 chorych (14%) było hospitalizowanych z powodu gorączki neutropenicznej. Ponadto, małopłytkowość i niedokrwistość w 4 stopniu według skali CTC obserwowano odpowiednio u 9% i 4,5% chorych. Neurotoksyczność w 2 stopniu według skali CTC obserwowano u 9% chorych, zaś w 4 stopniu – u 9% chorych. Dodatkowo, 39% cykli leczenia było odroczone z powodu mielosupresji.

W innym badaniu klinicznym II fazy, obejmującym 15 chorych na nawrotowe i odporne nieziarnicze chłoniaki złośliwe, poddano ocenie aktywność winorelbiny w skojarzeniu z gemcytabiną (10 chorych – DLBCL, 4 chorych – chłoniaki T-komórkowe) [9]. Chorzy ci z różnych powodów nie kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie, ani do chemioterapii wysokodawkowej. Chorzy ci byli uprzednio poddawani intensywnemu leczeniu cytotoksycznemu (mediana – 3 rzuty chemioterapii). Aż u 8 chorych stwierdzono oporność na ostatnio stosowaną chemioterapię, a podwyższone stężenie LDH – u 73% pacjentów. Wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni według programów zawierających dokсорubicynę; aż u 87% pacjentów stosowano także leczenie cytostatyczne, w składzie którego znajdowały się pochodne platyny. Znaczna część pacjentów (66% chorych) przebyła również radioterapię. Odsetek odpowiedzi na zastosowane w tym badaniu leczenie wyniósł 53% (33% – CR, 20% – PR). Mediana czasu do kolejnego leczenia cytotoksycznego wyniosła 4,4 miesiąca, zaś mediana całkowitego przeżycia chorych – 13,8 miesiąca. Leukopenię w 3 i/lub 4 stopniu według skali CTC obserwowano u 58% chorych, natomiast małopłytkowość i niedokrwistość w 3 i/lub 4 stopniu według skali CTC – odpowiednio u 33% i 17% chorych. Transfuzje koncentratu krwinek czerwonych konieczne były u 67% chorych, zaś transfuzje koncentratu krwinek płytkowych u 27% (4 chorych). Dodatkowo, w 43% cykli leczenia konieczna była redukcja dawki leków cytotoksycznych.

W ostatnim czasie wykazano, iż u chorych na chłoniaki nieziarnicze w podeszłym wieku winorelbina (w dawce 25 mg/m² i.v. 1-go i 8-go dnia) w skojarzeniu z prednizonem (w dawce 30 mg w dniach od 1. do 8.) w rytmie co 3 tygodnie wykazuje efekt przeciwnowotwo-

rowy. Otóż w grupie 30 pacjentów w wieku 70-96 lat używano następujące odsetki odpowiedzi: 10% – CR, 30% – PR, 30% – NC, mediana czasu trwania CR – 29 miesięcy, mediana ogólnego przeżycia – 10 miesięcy [11]. Należy podkreślić, iż czynnikiem ograniczającym podawanie chemioterapii według tego schematu (oprócz progresji nowotworu) była niewydolność szpiku. U części chorych z tej grupy, u których obserwowano dalszy rozwój choroby nowotworowej, stosowano z powodzeniem drugi rzut chemioterapii.

Co ciekawe, winorelbina wykazywała także aktywność przeciwnowotworową u chorych na chłoniaki złośliwe, poddawanych chemioterapii wysokodawkowej, wspomaganą przeszczepem szpiku [18].

W przedstawionym przypadku, pomimo złego stanu ogólnego chorego oraz wyczerpania możliwości włączenia standardowo stosowanych leków cytostatycznych, pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii „ratunkowej”. Zadecydowano o zastosowaniu winorelbiny w monoterapii, uzyskując wręcz spektakularną poprawę stanu ogólnego chorego. W dalszym przebiegu leczenia podjęto próbę rozszerzenia schematu chemioterapii o inne cytostatyki. Było to podyktowane dążeniem do poprawy efektywności leczenia z uwagi na teoretycznie większą aktywność schematów wielolekowych. Niniejsze doniesienie stanowi pierwszy opis w literaturze zastosowania schematu BMV (bleomycyna, metotreksat, winorelbina) w leczeniu chorego na nieziarniczego chłoniaka z komórek płaszczka. Dotychczas udokumentowano aktywność schematu BMV w leczeniu chorych na raka okolicy głowy i szyi oraz raka przełyku [6,7], a także zbliżonych do niego schematów VMF i VEM (winorelbina, metotreksat, fluorouracyl lub epirubicyna) w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi [4, 5].

Podsumowanie

W niniejszym doniesieniu udokumentowano skuteczność winorelbiny w leczeniu chorego na nawrotowego, opornego na chemioterapię chłoniaka z komórek płaszczka. Należy podkreślić dobrą tolerancję zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Wybór schematu leczenia cytotoksycznego u chorych na nawrotowe i odporne chłoniaki złośliwe nieziarnicze powinien opierać się przede wszystkim na standardowo stosowanych schematach terapii przeciwnowotworowej. W sytuacjach szczególnych (np. zły stan ogólny pacjenta, poważne współistniejące choroby, przeciwwskazania lub oporność na leczenie z udziałem pochodnych platyny i antybiotyków antracyklinowych) konieczna jest indywidualizacja postępowania i zastosowanie alternatywnych metod chemioterapii. Wydaje się, iż u niektórych chorych na chłoniaki nieziarnicze skutecznym leczeniem przeciwnowotworowym może być zastosowanie winorelbiny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami. Konieczne są dalsze badania pozwalające na pełną ocenę aktywności przeciwnowotworowej tego leku oraz na wybór optymalnego schematu chemioterapii. Ważnym atutem winorelbiny jest jej dostępność w postaci doustnej, preferowanej

przez wielu chorych, co może w przyszłości przyczynić się do dalszej poprawy jakości życia chorych na chłoniaki złośliwe.

Prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz
Klinika Onkologii, Akademia Medyczna w Białymstoku
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
e-mail: mwojtuk@amb.edu.pl

Piśmiennictwo

- Jordan MA, Thrower D, Wilson L. Mechanism of inhibition of cell proliferation by Vinca alkaloids. *Cancer Res* 1991; 51: 2212-22.
- Binet S, Chaineau E, Fellous A i wsp. Immunofluorescence study of the action of navelbine, vincristine and vinblastine on mitotic and axonal microtubules. *Int J Cancer* 1990; 46: 262-6.
- Aapro MS, Harper P, Johnson SA, Vermorken JB. Developments in cytotoxic chemotherapy: advances in treatment utilising vinorelbine. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 40: 251-263.
- Webb MS, Saltman DL, Connors JM, Goldie JH. A literature review of single agent treatment of multiply relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 975-82.
- Muller-Beissenhirtz H, Kasper C, Nuckel H, Duhrsen U. Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. *Ann Hematol* 2005; 84: 796-801.
- Di RN, Brugiattelli M, Montanini A i wsp. Vinorelbine, gemcitabine, procarbazine and prednisone (ViGePP) as salvage therapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of a phase II study conducted by the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 473-9.
- Monfardini S, Aversa SM, Zoli V i wsp. Vinorelbine and prednisone in frail elderly patients with intermediate-high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol* 2005; 16: 1352-8.
- Balzarotti M, Santoro A, Tondini C i wsp. Activity of single agent vinorelbine in pretreated non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1996; 7: 970-2.
- Rule S, Tighe M, Davies S, Johnson S. Vinorelbine in the treatment of lymphoma. *Hematol Oncol* 1998; 16: 101-5.
- Zinzani PL, Tani M, Stefoni V i wsp. Efficacy of vinorelbine, epirubicin and prednisone combination regimen in pretreated elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2001; 86: 287-290.
- Sarris AH, Psyrri A, Hagemester F i wsp. Infusional vinorelbine in relapsed or refractory lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 291-9.
- Xiros N, Economopoulos T, Valsami S i wsp. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003; 27: 1097-9.
- Iop A, Cartei G, Isaia A. Vinorelbine, bleomycin and methotrexate as a salvage therapy for patients with head and neck squamous carcinoma in relapse after cisplatin/fluorouracil. *Ann Oncol* 1998; 9: 225-7.
- Moroni M, Giannetta L, Gelosa G i wsp. Second-line chemotherapy with bleomycin, methotrexate, and vinorelbine (BMV) for patients with squamous cell carcinoma of the head, neck and esophagus (SCC-HN&E) pretreated with a cisplatin-containing regimen: a phase II study. *J Chemother* 2003; 15: 394-9.
- Elomaa I, Joensuu H, Blomqvist C. Vinorelbine, methotrexate and fluorouracil (VMF) as first-line therapy in metastatic breast cancer: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 699-703.
- Isik B, Altundag K. Vinorelbine, methotrexate and fluorouracil (VMF) as first-line therapy in metastatic breast cancer: significance of the time between initiation of adjuvant therapy and of therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 175.
- Papageorgiou ES, Tsigotis P, Dimopoulos M i wsp. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol* 2005; 75: 124-9.
- Magagnoli M, Sarina B, Balzarotti M i wsp. Mobilizing potential of ifosfamide/vinorelbine-based chemotherapy in pretreated malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001, 28: 923-7.

Otrzymano: 12 października 2007 r.
Przyjęto do druku: 20 stycznia 2008 r.