

Ewa Stuglik, Mirosława Püsküllüoğlu, Agnieszka Słowik, Krzysztof Krzemieniecki

Klinika Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Terapia metronomiczna — postęp czy ślepy zaułek?

Metronomic therapy — a real progress or a dead end?

Adres do korespondencji:

Lek. Agnieszka Słowik
Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii SU
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
Tel.: (+48 12) 424 88 88
e-mail: agnesnew@wp.pl

STRESZCZENIE

Terapia metronomiczna (MCT) jest obiecującą metodą leczenia chorych na nowotwory. Celem leczenia metronomicznego jest zahamowanie angiogenezy niezbędnej do wzrostu i rozwoju nowotworów. Jest to osiągane dzięki podawaniu małych dawek leków w krótkich odstępach czasu, co odróżnia MCT od konwencjonalnej chemioterapii opartej na podawaniu maksymalnych tolerowanych dawek co kilka tygodni. Wspomniane postępowanie w założeniu umożliwia zmniejszenie niepożądanych działań oraz pozwala na uzyskanie korzystnych wyników leczenia. Obecnie znajduje zastosowanie w dalszych etapach leczenia onkologicznego, przede wszystkim raka piersi, ale również wielu innych nowotworów.

Słowa kluczowe: terapia metronomiczna, chemioterapia, terapia paliatywna

ABSTRACT

The metronomic therapy (MCT) is a promising method of anticancer treatment. Its purpose is to inhibit angiogenesis which is essential for the tumor's growth and evolution. It is achieved by giving the patient low doses of drugs in short intervals. That differs the metronomic therapy from the conventional chemotherapy which is based on administration of maximal tolerated doses of drugs every few weeks. Metronomic therapy helps to minimize the side effects and to achieve favorable results in cancer patients. Nowadays, it is used as subsequent line of treatment, mainly in breast cancer, but also in many other neoplastic diseases.

Key words: metronomic drug therapy, chemotherapy, palliative treatment

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 5, 239–243
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 5: 239–243

Wprowadzenie

Neoangiogeneza jest procesem polegającym na wytwarzaniu nowych naczyń krwionośnych ze śródbłonna naczyń już istniejących. W przypadku choroby nowotworowej kapilary zaopatrujące komórki nowotworu w substancje odżywcze oraz tlen są elementem niezbędnym w procesie progresji choroby. Zauważono, że komórki śródbłonna w pierwszej kolejności obumierają w przypadku podania leków cytotoksycznych [1]. Stosowanie chemioterapii w tradycyjny sposób — podawanie kolejnych dawek maksymalnych tolerowanych (MTD, *maximum tolerated dose*) co 2–4 tygodnie — umożliwia naprawę śródbłonna naczyniowego naczyń odżywiają-

cych nowotwór [1, 2]. Zapobiega temu terapia metronomiczna (MCT, *metronomic chemotherapy*), różniąc się od tradycyjnej podawaniem, najczęściej doustnie, niskich (1/10 do 1/3 MTD) dawek leków cytotoksycznych w krótszych odstępach czasowych. Bezpośrednie działanie na komórki nowotworowe niewielkich dawek leków zachodzi w bardzo małym stopniu lub w ogóle nie ma miejsca [3].

Celem MCT jest przede wszystkim zahamowanie angiogenezy — osiąga się to przez: wybiórcze zahamowanie proliferacji i migracji komórek śródbłonna, indukcję ich apoptozy, wzrost stężenia endogennego inhibitora angiogenezy (trombospondyna-1) oraz obniżenie żywotności progenitorowych komórek śródbłonna (EPC,

endothelial progenitor cells) w szpiku [4]. Zniszczenie kapilar powoduje apoptozę i martwicę komórek nowotworowych. Nowotwór pozbawiony naczyń krwionośnych może osiągnąć maksymalnie objętość 1–2 mm³, czyli taką, przy której wymiana substancji odżywczych, metabolitów i tlenu może odbywać się jedynie w procesie dyfuzji [1].

Rys historyczny

Jednym z pierwszych naukowców zajmujących się badaniem znaczenia angiogenezy w procesie nowotworzenia był amerykański naukowiec Judah Folkman. Wyniki swoich badań opublikował w 1971 roku na łamach czasopisma *New England Journal of Medicine*. Trzy z jego postulatów są aktualne do dzisiaj. Po pierwsze uznał, że angiogeneza jest niezbędna nowotworowi do osiągnięcia rozmiarów większych niż minimalne. Ponadto stwierdził, że komórki nowotworowe produkują czynnik angiogenezy guza (TAF, *tumor angiogenesis factor*), odpowiedzialny za indukcję tworzenia nowych naczyń. Po trzecie, przedstawił koncepcję, że zapobieganie angiogenezie może stanowić podstawę leczenia przeciwnowotworowego [5].

W roku 2001 opublikowane zostały wyniki badań Browdera z laboratorium Folkmana potwierdzające potencjalny efekt hamujący nowotworzenie (na etapie promocji) niewielkich dawek chemioterapeutyków podawanych w krótkich odstępach czasowych — udowodnił on, że MCT (z wykorzystaniem cyklofosfamidu) 3-krotnie skuteczniej niż terapia konwencjonalna hamuje rozwój guza [6, 7]. W tym samym czasie profesor Robert Kerbel z uniwersytetu w Toronto opublikował wyniki badań pokazujące, że podanie winblastyny łącznie z przeciwciałem skierowanym przeciw receptorom czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) u myszy powoduje natychmiastową całkowitą regresję guza [6, 8]. Jako pierwszy terminu „chemioterapia metronomiczna” użył w roku 2000 Douglas Hanahan. Zaznaczył on, że w nowej metodzie leczenia „mniej znaczy więcej” [3, 7].

Mechanizm działania

Angiogeneza jest regulowana przez liczne cytokiny [3], co przedstawiono w tabeli 1. Główne działanie w procesie tworzenia naczyń przypisuje się czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń A (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*), oddziałującemu na komórki za pomocą odpowiednich receptorów: VEGFR-1, VEGFR-2 i NRP-1 [5]. Czynnik VEGF, uznawany za czynnik TAF opisywany w pracach Folkmana, może działać autokrynnie na komórki nowotworowe. Sposób ten różni się od parakrynnego wrażliwością na działa-

Tabela 1. Cytokiny regulujące angiogenezę [3]

Właściwości proangiogenne	Właściwości antyangiogenne
VEGF	Angiostatyny
PlGF	Endostatyny
PDGF	Trombospondyna
bFGF	TIMP
IL-8	

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — czynnik wzrostu śródbłonna naczyń; PlGF (*placental growth factor*) — czynnik wzrostu łożyska; PDGF (*platelet-derived growth factor*) — płytkopochodny czynnik wzrostu; bFGF (*basic fibroblast growth factor*) — zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów; IL-8 (*interleukine 8*) — interleukina 8; TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinase*) — tkankowe inhibitory metaloproteinaz

nie odpowiednich antygenów. Mechanizm parakrynnny łatwiej jest zneutralizować przez skierowane przeciwko VEGF przeciwciała [9].

W śródbłunku naczyń guzów nowotworowych na jedną komórkę przypada nawet około 40 000 receptorów VEGFR-2 z bardzo wysokim powinowactwem do VEGF (50–770 pmol/l) [10]. Czynnik VEGF, działając na komórki, już w ciągu kilku minut powoduje zmiany przepuszczalności naczyń, a jego dłuższe działanie wywołuje poprzez rearanżację ekspresji genów proliferację i migrację komórek śródbłonna, co w rezultacie prowadzi do uformowania nowych naczyń krwionośnych [5]. Komórki śródbłonna naczyń zaopatrujących guz różnią się jakościowo od śródbłonna zdrowych tkanek — wykazują nadekspresję specyficznych 46 i obniżoną ekspresję 33 transkryptów [2]. Działanie terapii metronomicznej skupia się właśnie na angiogenezie mediowanej przez VEGF-A [11].

W licznych badaniach wykazano, że w przypadku stosowania MCT leki cytotoksyczne hamowały proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłonna, nie wywierając wpływu na pozostałe linie komórkowe, w tym mysich fibroblastów oraz ludzkich komórek limfoidalnych [7]. Ponadto rozprzestrzenianie się naczyń nowotworu prawdopodobnie, w niewielkim stopniu, zależy od napływu prekursorowych komórek ze szpiku kostnego [1]. Zatem małego stopnia zahamowanie jego aktywności przez systematyczne podawanie niewielkich dawek leków cytotoksycznych może wspomóc efekt antyangiogeny tego typu terapii.

Jedną z przeszkód w stosowaniu MCT jest rozwój oporności [8]. Prawdopodobnie wiąże się to ze stresem, który pobudza komórki nowotworowe do sekrecji cytokin oraz czynników wzrostu pobudzających angiogenezę [8]. Co więcej, nowotwory mogą uzyskiwać zdolność przetrwania w warunkach hipoksji [8]. Na powstanie oporności mogą wpływać również zmiany absorpcji, dystrybucji i przemian podawanych leków związane z ukrytą złośliwością nowotworu, równoczesnym stoso-

waniem innych metod leczenia, czynnikami żywieniowymi oraz zmianami metabolizmu [12]. W teorii terapia metronomiczna ma pozwalać na ominięcie problemów związanych z genetyczną zmiennością prowadzącą do lekooporności, jednak w praktyce dochodzi do niepowodzeń tego rodzaju leczenia [8].

Zalety stosowania terapii metronomicznej

Niższe dawki leków są równoznaczne z mniejszą toksycznością dla organizmu [7]. Działania niepożądane są wówczas znacznie słabiej wyrażone w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią [13]. Zazwyczaj osiągają one nasilenie w stopniu 1. lub 2. według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Najczęściej obserwuje się męczliwość, nudności, anemię.

Metronomiczna terapia może być łączona z ukierunkowanymi inhibitorami angiogenezy (np. sunitynib — inhibitor wielokinazowy, m.in. dla VEGFR-1, -2, -3) lub z przeciwciałami przeciwko naskórkowemu receptorowi czynnika wzrostu 2 (EGFR-2, *epidermal growth factor receptor 2*) [4, 7, 14]. Co szczególnie istotne dla chorych operowanych, MCT nie ma wpływu na szybkość gojenia się ran [10].

Dzięki sposobowi podawania leków (przede wszystkim doustnie, a nie dożylnie) można w znacznym stopniu ograniczyć czas przebywania chorych w szpitalu oraz poprawić jakość życia [4]. Wszystkie wymienione wyżej aspekty umożliwiają wydłużenie czasu bezpiecznego stosowania MCT, co pozwala na długotrwałe stosowanie tej formy terapii.

Ograniczenia terapii metronomicznej

Bergers i Hannah zauważyli, że skuteczność MCT jest bardzo wysoka w przypadku nowotworów we wczesnym stadium zaawansowania. Jej efektywność jest natomiast znacznie mniejsza w leczeniu zaawansowanej choroby nowotworowej [5]. Naukowcy wiążą ten fakt z większą dojrzałością naczyń krwionośnych na tym etapie karcynogenezy. Kluczowe wydaje się zwiększenie liczby perycytów [11].

Istotnym problemem związanym z MCT jest dobór optymalnej biologicznej dawki leków (dawka, która pozwala uzyskać największe działanie przeciwnowotworowe przy możliwie najmniejszej toksyczności) [1, 15], jak również ocena skuteczności MCT [15, 16]. Potrzebne są wiarygodne czynniki predykcyjne oraz parametry, które pozwalałyby ocenić jej skuteczność. Jednym z takich wyznaczników skuteczności jest osoczowe stężenie czynników pro- i antyangiogennych oraz cytokin [6]. Na przykład w przypadku myszy obniżone

stężenie śródbłonkowych komórek progenitorowych EPC koreluje z optymalną dawką leków oraz odpowiednią strategią terapii [6]. W badaniach u ludzi wykazano natomiast, że u chorych na raka piersi leczonych talidomidem w połączeniu z cyklofosfamidem stwierdzono podwyższone stężenie apoptotycznych, cyrkulujących komórek śródbłonka jedynie w przypadku odpowiedzi na zastosowane leczenie [6, 13]. Zaobserwowano również, że w przypadku stosowania cyklofosfamid, kapecytabiny oraz bewacyzumabu w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi obserwuje się wzrost średniej objętości krwinki czerwonej (MCV, *mean cell volume*) bez innych zmian w parametrach hematologicznych, następujący do 9. tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Wyższe wartości MCV zostały stwierdzone u chorych z remisją nowotworu lub stabilizacją choroby. Mimo że różnice te nie są znaczące, wzrostowi MCV towarzyszy wydłużenie czasu do progresji oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji w ciągu najbliższych 12 miesięcy. Nie należy jednak zapominać, że makrocytozie może towarzyszyć zwiększona liczba zjawisk niepożądanych, takich jak nadciśnienie, proteinuria oraz anemia [17].

Leki obecnie wykorzystywane w terapii metronomicznej

Wyniki badań włoskich naukowców wskazują, że najczęściej wykorzystywanym lekiem w MCT jest cyklofosfamid [4]. Drugie miejsce na liście zajmuje kapecytabina, wyprzedzając metotreksat, winorelbina i etopozyd [4].

Zastosowanie terapii metronomicznej

Z badania przeprowadzonego wśród włoskich onkologów wynika, że MCT stosowana jest najczęściej w przypadku raka piersi (prawie 2-krotnie częściej niż w zajmujących drugą pozycję na liście nowotworach przewodu pokarmowego). W dalszej kolejności jej zastosowanie obejmuje raka gruczołu krokowego, nowotwory płuca oraz głowy i szyi, a także nowotwory hematologiczne [4].

Obecny stan terapii metronomicznej

Terapia metronomiczna stanowi obiecującą metodę leczenia chorych na nowotwory odporne na dotychczasowe leczenie w stadium nawrotu choroby (zwłaszcza w połączeniu z celowanym leczeniem przeciwnowotworowym) [12, 14]. Mimo że całkowite regresje są rzadkie, metoda ta daje nadzieję na uzyskanie i przedłużenie czasu do wystąpienia progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz poprawę jego jakości [18].

Wciąż brakuje niezbitych i dostatecznie silnych dowodów na skuteczność MCT. Mimo iż w badaniach klinicznych II fazy nad MCT zostały osiągnięte obiecujące wyniki, nadal brakuje potwierdzenia z III fazy badań klinicznych o wyższości MCT nad chemioterapią konwencjonalną [4]. Obecnie są prowadzone badania kliniczne III fazy na temat skuteczności MCT w leczeniu potrójnie negatywnego raka piersi, raka jelita grubego oraz raka gruczołu krokowego [6].

Perspektywy wykorzystania terapii metronomicznej

Obecnie wiadomo, że skuteczność MCT jest większa w połączeniu z substancją o działaniu antyangiogennym (trombospondyna) lub innymi lekami (talidomid) [18]. Aby jeszcze bardziej zwiększyć jej efektywność, można dołączyć leki nowej generacji (np. przeciwciała monoklonalne lub leki indukujące apoptozę) [15]. Obiecujące wyniki dają zwłaszcza próby zastosowania imantynibu w kombinacji z cyklofosfamidem. Imantynib indukuje apoptozę perycytów poprzez hamowanie interakcji płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) z jego receptorem — PDGFR (PDGFR- β , *platelet-derived growth factor receptor* β), a cyklofosfamid pobudza apoptozę dzielących się komórek śródbłonna. Skutkuje to zwiększeniem przepuszczalności naczyń guza i ułatwia dyfuzję imantynibu do jego wnętrza [18]. Podobne rezultaty można uzyskać, stosując sunitynib z CTX [18].

W przyszłości należałoby poszerzyć zakres badań nad mechanizmem działania podawanych w kombinacji leków, tak aby mieć możliwość lepszego doboru terapii do typu guza, jego lokalizacji czy wręcz zindywidualizowania leczenia u pojedynczego pacjenta.

Podsumowanie

Terapia metronomiczna jest stosunkowo nową metodą leczenia. W pewnych wskazaniach może stanowić metodę konkurencyjną dla standardowej chemioterapii. Obecnie trwają badania nad możliwością jej szerszej implementacji do praktyki klinicznej. Nierozstrzygnięte pozostaje pytanie o jej skuteczność w leczeniu pierwszej linii rozsianej choroby nowotworowej lub leczeniu uzupełniającym w nowotworach litych. Potrzebne są kolejne badania, które jednoznacznie wskażą, czy MCT ma szansę stać się alternatywą dla klasycznej chemioterapii. Potencjalną zaletą omawianej metody podawania leków cytotoksycznych jest jej mniejsza toksyczność i większa dogodność dla chorych. Aspekt ten jest szczególnie ważny w przypadku osób starszych. Obserwuje się stały wzrost odsetka osób po 65. roku

życia z rozpoznaniem choroby nowotworowej, z gorszymi zdolnościami do odnowy po chemioterapii (w tym szpiku), często z licznymi chorobami współistniejącymi oraz polipragmazją, będącą przyczyną licznych interakcji. Takim chorym często nie proponuje się leczenia systemowego z użyciem chemioterapii ze względu na wysoką toksyczność klasycznej terapii. Wówczas MCT mogłaby być skutecznym rozwiązaniem tego problemu, umożliwiając realizację terapii przeciwnowotworowej przy minimalnym obciążeniu całego organizmu. Pozytywne wyniki badań III fazy nad MCT mogłyby zatem przynieść nową, wysoce akceptowalną alternatywę leczniczą dla wielu chorych.

W związku z mniejszą toksycznością MCT bardzo interesującą alternatywą wydaje się łączenie tej metody z terapią ukierunkowaną molekularnie. Synergizm terapeutyczny za pośrednictwem działania na różne punkty uchwytu może się okazać kluczowy i w efekcie stanowić mechanizm przełamania głównego ograniczenia terapii metronomicznej, jaką jest lekooporność. Brak ciężkich działań niepożądanych, jak i doustna droga podania MCT, umożliwiającą prowadzenie leczenia w domu pacjenta, pozwala na znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Wymagane są jednak dalsze badania.

Piśmiennictwo

1. Bujak A., Kałás W. Chemioterapia metronomiczna jako nowa strategia leczenia chorób nowotworowych. *Metronomic chemotherapy: A new approach in cancer therapy*. Postępy Hig. Med Dośw. 2008; 62: 364–371.
2. Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol.* 2001; 2: 733–740.
3. Laquente B., Viñals F., Germà J.R. Metronomic chemotherapy: an antiangiogenic scheduling. *Clin. Transl. Oncol.* 2007; 9: 93–98.
4. Collovà E., Sebastiani F., De Matteis E. i wsp. Use of metronomic chemotherapy in oncology: Results from a national Italian survey. *Tumori* 2011; 97: 454–458.
5. Sitohy B., Nagy J.A., Dvorak H.F. Anti-VEGF/VEGFR Therapy for Cancer: reassessing the target. *Cancer Res.* 2012; 72: 1909–1914.
6. Pasquier E., Kieran M.W., Sterba J. i wsp. Moving forward with metronomic chemotherapy: meeting report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Chemotherapy in Paediatric Oncology. *Transl. Oncol.* 2011; 4: 203–211.
7. Su W.H., Ho T.Y., Li Y.T., Lu C.H., Lee W.L., Wang P.H. Metronomic therapy for gynecologic cancers. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2012; 51: 167–178.
8. Garber K. Could less be more? Low-dose chemotherapy goes on trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 82–84.
9. Cao Y., E G., Wang E. i wsp. VEGF Exerts an Angiogenesis-Independent Function in Cancer Cells to Promote Their Malignant Progression. *Cancer Res.* 2012; 72: 3912–3918.
10. Blankenberg F.G., Backer M.V., Levashova Z., Patel V., Backer J.M. In vivo tumor angiogenesis imaging with site-specific labeled (99m) Tc-HYNIC-VEGF. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2006; 33: 841–848.
11. Albertsson P., Lennernäs B., Norrby K. On metronomic chemotherapy: modulation of angiogenesis mediated by VEGF-A. *Acta Oncol.* 2006; 45: 144–155.
12. Emmenegger U., Shaked Y., Man S. i wsp. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of chronic low-dose metronomic cyclophosphamide therapy in mice. *Mol. Cancer Ther.* 2007; 6: 2280–2289.
13. Munoz R., Shaked Y., Bertolini F., Emmenegger U., Man S., Kerbel R.S. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *Breast* 2005; 14: 466–479.
14. Allegrini G., Di Desidero T., Barletta M.T. i wsp. Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and

- cyclophosphamide plus celecoxib in patients with advanced refractory gastrointestinal cancers. *Angiogenesis* 2012; 15: 275–286.
15. Shaked Y., Emmenegger U., Man S. i wsp. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005; 106: 3058–3061.
 16. Kamen B.A., Glod J., Cole P.D. Metronomic Therapy from a Pharmacologists' View. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006; 28: 325–327.
 17. Dellapasqua S., Bagnardi V., Bertolini F. i wsp. Increased mean corpuscular volume of red blood cells predicts response to metronomic capecitabine and cyclophosphamide in combination with bevacizumab. *Breast* 2012; 21: 309–313.
 18. Penel N., Adenis A., Bocci G. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 82: 40–50.