

Magdalena Knetki-Wróblewska<sup>1,2</sup>, Maciej Krzakowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

# Chemioterapia metronomiczna w niedrobnokomórkowym raku płuca — aktualny stan wiedzy

Metronomic chemotherapy in non-small-cell lung cancer — current status

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Knetki-Wróblewska M, Krzakowski M. Metronomic chemotherapy in non-small-cell lung cancer — current status. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 37–42.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Knetki-Wróblewska  
 Klinika Nowotworów Płuca  
 i Klatki Piersiowej  
 Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie  
 e-mail: magdalena.knetki@coi.pl

## STRESZCZENIE

Chemioterapia pozostaje leczeniem z wyboru chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Nową opcją terapeutyczną może być chemioterapia metronomiczna polegająca na częstym podawaniu małych dawek cytostatyków, co pozwala na zmniejszenie toksyczności leczenia. Mechanizmy działania chemioterapii metronomicznej są złożone — kluczowe jest oddziaływanie antyangiogenne i modulacja układu immunologicznego. Dla chorych z rozpoznaniem zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca lekiem o największym znaczeniu jest doustna winorelbina — o korzystnym profilu bezpieczeństwa i wygodna do stosowania z uwagi na doustną formę. Opublikowano kilka badań dokumentujących aktywność doustnej winorelbiny dawkowanej metronomicznie w tej grupie chorych. Jednakże istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań prospektywnych, których wyniki pozwolą na określenie roli chemioterapii metronomicznej w codziennej praktyce klinicznej.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia metronomiczna, niedrobnokomórkowy rak płuca, winorelbina

## ABSTRACT

Chemotherapy remains a standard treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Metronomic chemotherapy — frequent administration of low-dose cytotoxic agents — may be a new option with minimal toxicity. This method may have complex mechanisms of action — the antiangiogenic effects and modulation of the immune system are crucial. Vinorelbine could be an option for non-small-cell lung cancer patients because of its favourable safety profile and the oral form of the drug is easy to administer. There are some studies documenting the clinical activity of oral vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. However, further prospective studies are necessary to assess the place of metronomic chemotherapy in clinical practice.

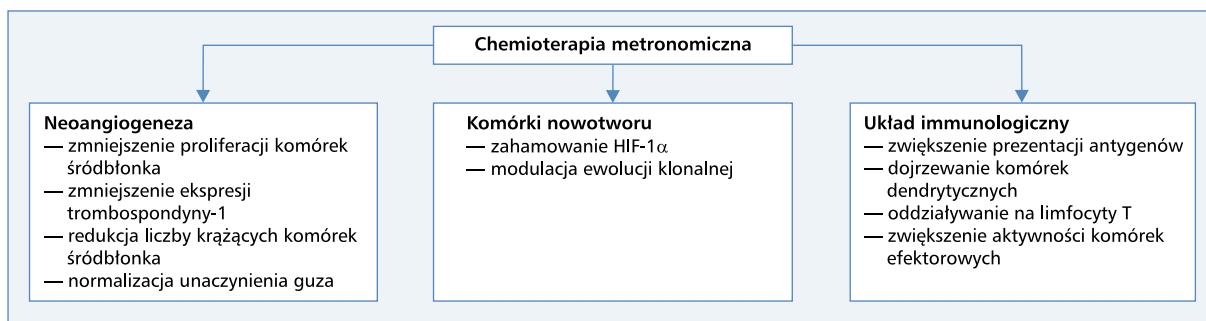
**Key words:** metronomic, NSCLC, vinorelbine

Copyright © 2016 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

## Wstęp

Standardem postępowania u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym, u których nie potwierdzono obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR*, jest paliatywna chemioterapia. Pacjenci o zadowalającym stopniu sprawności mogą być kwalifikowani do dwulekowych schematów opartych na pochodnych platyny. U chorych w podeszłym wieku bądź charakteryzujących się gorszym

stopniem sprawności należy rozważyć zastosowanie monoterapii (najczęściej winorelbina lub gemcytabina) lub jedynie najlepsze leczenie wspomagające [1]. Standardowe schematy dawkowania leków cytotoksycznych przewidują ich podawanie w maksymalnych tolerowanych dawkach co 21 dni [1]. Długość przerw między kolejnymi cyklami chemioterapii wynika przede wszystkim z konieczności opanowania mielotoksyczności. W tym czasie dochodzi też do niekorzystnych — z punktu widzenia skuteczności prowadzonego leczenia — zmian



Rycina 1. Mechanizmy oddziaływania chemioterapii metronomicznej (na podstawie [2])

w podścielisku i naczyniach krwionośnych nowotworu, co skutkuje opornością na chemioterapię [2]. Podstawowym mechanizmem odpowiadającym za ten efekt jest regeneracja śródbłónka naczyń krwionośnych nowotworu. Wykazano, że częstsze stosowanie niektórych leków cytotoksycznych (m.in. cyklofosfamidu, metotreksatu, gemcytabiny i winorelbiny) w niższych dawkach ma działanie antyangiogenne [3, 4]. Ten sposób dawkowania leków cytotoksycznych określono jako chemioterapię metronomiczną, a ostatnie lata przyniosły nowe dane dotyczące mechanizmów działania przeciwnowotworowego oraz skuteczności i bezpieczeństwa tej metody leczenia.

Większość danych literaturowych odnoszących się do chemioterapii metronomicznej dotyczy chorych z rozpoznaniem raka piersi, NDRP i raka gruczołu krokowego [5]. W odniesieniu do zaawansowanego NDRP lekiem o największym znaczeniu jest doustna winorelbina.

W niniejszej pracy przedstawiono przesłanki teoretyczne leżące u podstaw chemioterapii metronomicznej i dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat chemioterapii metronomicznej doustną winorelbina u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP.

## Mechanizmy działania chemioterapii metronomicznej

Mechanizmy działania chemioterapii metronomicznej przedstawiono na rycinie 1. Jej skuteczność zależy od bezpośredniego działania cytostatycznego tylko w niewielkim stopniu. Większe znaczenie ma działanie antyangiogenne i immunomodulujące [6].

### Efekt antyangiogeny

Działanie antyangiogenne jest związane z upośledzeniem funkcji komórek śródbłónka naczyń krwionośnych nowotworu, co prowadzi do zahamowania ich proliferacji i migracji oraz indukcji apoptozy [3, 4]. Istotne znaczenie ma wzrost stężenia trombospondyny-1 (TSP-1), które jest białkiem o silnym działaniu

hamującym angiogenezę. Trombospondyna-1 hamuje angiogenezę bezpośrednio, w związku z indukowaniem apoptozy i hamowaniem migracji komórek śródbłónka, oraz pośrednio — przez czynniki wzrostu [7]. Obserwuje się również zmniejszoną mobilizację komórek progenitorowych śródbłónka ze szpiku [5].

### Efekt immunomodulujący

W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w dziedzinie immunoterapii nowotworów, a leki immunokompetentne (tzw. inhibitory punktów kontrolnych — np. ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) zostały uznane za skuteczne w leczeniu niektórych nowotworów (np. NDRP lub czerniaków). Leki cytotoksyczne, których działanie przeciwnowotworowe opiera się na bezpośrednim działaniu na komórki nowotworowe, również mają zdolność modulacji układu immunologicznego. Chemioterapia dawkowana w sposób metronomiczny pozwala na wzmocnienie efektu immunostymulacyjnego przy minimalnym wpływie immunosupresyjnym [2]. Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za to działanie wymienia się między innymi indukowanie apoptozy immunozależnej, zwiększenie prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne i nasilenie immunogenności komórek nowotworowych. Ponadto obserwuje się zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych. Przewlekła stymulacja korzystnych — z punktu widzenia leczenia przeciwnowotworowego — mechanizmów odpowiedzi immunologicznej pozwala na wydłużenie czasu kontroli nowotworu. Postuluje się również efekt synergistyczny chemioterapii metronomicznej i leków immunokompetentnych [2].

## Winorelbina

Winorelbina należy do grupy leków cytotoksycznych z rodziny alkaloidów barwinka. Wiąże się z mikrotubulami mitotycznymi i blokuje cykl komórkowy w fazie G2-M, co powoduje śmierć komórki w interfazie lub kolejnym procesie mitozy [8]. Dostępne są dwie postacie

Tabela 1. Działania niepożądane winorelbiny dawkowanej w sposób standardowy (na podstawie [12])

|                         | Winorelbina w postaci doustnej |                     | Winorelbina w postaci dożylniej |                     |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------|
|                         | Ogółem (%)                     | W 3.–4. stopniu (%) | Ogółem (%)                      | W 3.–4. stopniu (%) |
| Niedokrwistość          | 86                             | 5                   | 84                              | –                   |
| Neutropenia             | 63                             | 46                  | 89                              | 62                  |
| Gorączka neutropeniczna | –                              | 3                   | –                               | 8                   |
| Nudności                | 83                             | 11                  | 46                              | –                   |
| Biegunka                | 40                             | 3                   | 16                              | 0                   |
| Utrata masy ciała       | 45                             | 0                   | 49                              | 3                   |

leku — dożylna oraz doustna (biodostępność doustnej winorelbiny jest szacowana na około 40%). Średni okres półtrwania leku wynosi około 40 godzin, a okres półtrwania aktywnego metabolitu (4-O-deacetylowinorelbina) osiąga 168 godzin [9]. Winorelbina jest metabolizowana w wątrobie przez cytochrom CYP3A4 i wydalana z żółcią. Rekomenduje się przyjmowanie kapsułek winorelbiny w całości, popijając niewielką ilością wody [10].

#### Chemioterapia standardowa

Początkowo u chorych z rozpoznaniem NDRP stosowano jedynie dożylną postać winorelbiny — udokumentowano jej skuteczność zarówno w paliatywnej chemioterapii (monoterapia lub schemat 2-lekowy oparty na pochodnych platyny), jak i w leczeniu skojarzonym z metodami postępowania radykalnego (chemioradioterapia, uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna — schematy 2-lekowe oparte na pochodnych platyny). Opracowanie doustnej postaci leku pozwoliło, po ustaleniu optymalnego schematu dawkowania leku, na przeprowadzenie doświadczeń oceniających skuteczność i bezpieczeństwo. Ustalono, że dawka dożylna 30 mg/m<sup>2</sup> odpowiada doustnej dawce 80 mg, a dawka 25 mg/m<sup>2</sup> jest równoważna dawce doustnej 60 mg. Stwierdzono również, że optymalnym schematem dawkowania winorelbiny w postaci doustnej jest schemat zakładający podanie 60 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym cyklu (dzień 1., 8., 15.) i eskalację dawki do 80 mg/m<sup>2</sup> w przypadku akceptowalnej tolerancji leczenia (przede wszystkim hematologicznej) [11, 12].

W grupie 115 chorych z zaawansowanym NDRP przeprowadzono prospektywne badanie II fazy, którego pierwszorzędnym celem było ustalenie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Oceniano również czas trwania odpowiedzi, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) i czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz profil bezpieczeństwa obydwu postaci winorelbiny [12]. Wykazano porównywalną skuteczność leku stosowanego doustnie wobec leku stosowanego dożylnie w odniesieniu do odsetka obiektywnych odpowiedzi (14% wobec 12%). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 3,2 oraz 2,1 mie-

siąca, a mediana czasu przeżycia całkowitego osiągnęła 9,3 i 7,9 miesiąca. Zaobserwowano nieznaczne różnice w profilu toksyczności winorelbiny w zależności od drogi podania leku. U chorych otrzymujących doustną winorelbine dominowały nudności (83%) i wymioty (65%) oraz niedokrwistość (86%) i neutropenia (63%). W grupie chorych otrzymujących lek dożylnie przeważały neutropenia (89%), niedokrwistość (84%) oraz ubytek masy ciała (49%) i nudności (46%).

W tabeli 1 podsumowano dane dotyczące działań niepożądanych związanych ze stosowaniem winorelbiny w omawianym badaniu [12].

Ocena skuteczności doustnej winorelbiny w monoterapii była przedmiotem kilku innych badań prospektywnych II fazy. W większości doświadczeń stosowano stałą dawkę 60 mg/m<sup>2</sup> w rytmie cotygodniowym bez eskalacji dawki. Na uwagę zasługują badania przeprowadzone u chorych w wieku podeszłym (≥ 70. rż.) oraz charakteryzujących się gorszym stopniem sprawności [stopień 2. wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Wymienieni chorzy również odnosili korzyść kliniczną z prowadzonego leczenia. Szczegółowe omówienie wszystkich doniesień wykracza poza ramy niniejszej pracy; najważniejsze wyniki dotychczas opublikowanych badań dokumentujących stosowanie doustnej winorelbiny u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP przedstawia tabela 2.

#### Chemioterapia metronomiczna — monoterapia

Chemioterapia metronomiczna polega na stosowaniu leków ze zwiększoną częstotliwością. Doustna droga podania wydaje się w tych okolicznościach najwygodniejsza dla chorego. Skuteczność i bezpieczeństwo doustnej winorelbiny stosowanej metronomicznie oceniano w populacji chorych z rozpoznaniem NDRP poddawanych leczeniu radykalnemu oraz wśród chorych, u których stosowano jedynie paliatywną chemioterapię. Istotne było ustalenie schematu dawkowania i maksymalnej tolerowanej dawki leku.

W badaniu I fazy prowadzonym w populacji 73 chorych z rozpoznaniem zaawansowanych nawrotowych nowotworów litych (rak piersi, NDRP, rak gruczołu

Tabela 2. Wyniki wybranych badań oceniających skuteczność doustnej winorelbiny stosowanej w monoterapii (dawkowanie standardowe)

| Autor                 | Linia | Liczba chorych | Oceniane leki           | ORR (%)     | PFS (miesiące) | OS (miesiące)                |
|-----------------------|-------|----------------|-------------------------|-------------|----------------|------------------------------|
| Jassem i wsp. [12]    | I     | 115            | VRB p.o. vs<br>VRB i.v. | 14 vs 12    | 3,2 vs 2,1     | 9,3 vs 7,9                   |
| Chen i wsp. [13]*     | I     | 117            | VRB vs ERL              | 8,9 vs 22,8 | 2,53 vs 4,57   | 9,3 vs 11,67<br>(p = 0,6957) |
| Camerini i wsp. [14]* | I     | 43             | VRB                     | 18,6        | 4,0            | 8,0                          |
| Gridelli i wsp. [15]* | I     | 56             | VRB                     | 11,0        | 3,7            | 8,2                          |
| Kanard i wsp. [16]*   | I     | 58             | VRB                     | 3,4         | 3,5            | 7,5                          |
| Hirsch i wsp. [17]    | I     | 189            | VRB p.o. vs<br>VRB i.v. | 4 vs 13     | 3,8 vs 5,5     | 6,0 vs 9,0                   |
| Kosmidis i wsp. [18]* | I     | 74             | VRB vs PXL              | 6 vs 13     | 2,1 vs 2,6     | 3,1 vs 5,1<br>(p = 0,95)     |
| Rossi i wsp. [19]     | II    | 20             | VRB                     | 0           | 2,0            | 4,0                          |

\*Badania dotyczące chorych w wieku podeszłym i/lub chorych o średnim stopniu sprawności (ECOG = 2)

ORR (*objective response ratio*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; VRB — winorelbina; ERL — erlotynib; PXL — paklitaksel

krokowego) stosowano 3 różne dawki winorelbiny podawane 3 razy w tygodniu (30, 40 lub 50 mg) [20]. W omawianej pracy analizowano zarówno parametry związane ze skutecznością prowadzonego leczenia (czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia porównywano w trzech podgrupach po upływie 4 i 6 miesięcy), jak i działania niepożądane oraz stężenie potencjalnych markerów angiogenezy [czynniki wzrostu fibroblastów typu 2 (FGF2, *fibroblast growth factor type 2*), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFA, *vascular endothelial growth factor*), interleukina 8 (IL-8) i TSP-1]. Na podstawie przeprowadzonych analiz autorzy pracy uznali, że optymalne jest stosowanie winorelbiny w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu. Wykazali również wartość predykcyjną stężenia FGF2 i IL-8. Spośród istotnych klinicznie działań niepożądanych prowadzonego leczenia najczęściej obserwowano niedokrwistość i neutropenię [20]. Autorzy innych doniesień oceniających bezpieczeństwo doustnej winorelbiny dawkowanej metronomicznie u chorych z zaawansowanymi nowotworami wskazali również za optymalną dawkę 50 mg [9, 21].

Opierając się na wynikach omawianych prac, zaprojektowano prospektywne badanie II fazy u chorych w wieku podeszłym z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP, u których w pierwszej linii leczenia systemowego stosowano rekomendowaną dawkę winorelbiny w postaci doustnej [22]. Analizie poddano grupę 43 chorych w wieku 70 lat i więcej, w stopniu klinicznego zaawansowania IIIB lub IV, o dobrym lub średnim stopniu sprawności (ECOG 0–2). Leczenie prowadzono do udokumentowanej progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Oceniano odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia. Analizowano również

jakość życia chorych oraz — u części z nich — stężenie VEGF i TSP1. W badanej grupie zaobserwowano 19% obiektywnych odpowiedzi. Niemal 60% chorych odniosło korzyść kliniczną (kontrola choroby utrzymująca się co najmniej 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia). Mediana PFS osiągnęła wartość 5 miesięcy, a mediana OS — 9 miesięcy. Odsetek chorych pozostających w obserwacji po 1 roku wyniósł 37%. Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi prowadzonego leczenia były: niedokrwistość (44%), uczucie zmęczenia (32%), biegunki (10%). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 3. Nie zaobserwowano negatywnego wpływu leczenia na jakość życia chorych definiowaną wynikami uzyskanymi w kwestionariuszu czynnościowej oceny leczenia przeciwnowotworowego — module płucnym (FACT-L, *Functional Assessment Cancer Therapy — Lung*). Wyższe stężenie VEGF przed rozpoczęciem leczenia stanowiło czynnik predykcyjny uzyskania odpowiedzi na winorelbine dawkowaną metronomicznie [22].

Autorzy innej publikacji analizowali skuteczność i bezpieczeństwo doustnej postaci winorelbiny stosowanej metronomicznie u chorych w drugiej lub kolejnych liniach paliatywnej chemioterapii [23]. W grupie 46 chorych oceniano odsetek obiektywnych odpowiedzi, wskaźniki przeżycia oraz profil toksyczności. Zaobserwowano 11% obiektywnych odpowiedzi, a u kolejnych 20% chorych stwierdzono stabilizację zmian. Mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 2,2 i 9,4 miesiąca. Odsetek chorych pozostających w obserwacji przez rok od momentu rozpoczęcia leczenia wyniósł 30%. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leczenia były niedokrwistość (58% chorych) oraz neutropenia (28% chorych), która w 11% była powikłana gorączką

**Tabela 3. Wyniki badań II fazy z zastosowaniem doustnej winorelbiny w monoterapii dawkowanej metronomicznie u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca**

| Autor                  | Liczba chorych | Średnia wieku | PS = 2 (%) | ORR (%) | PFS | OS  |
|------------------------|----------------|---------------|------------|---------|-----|-----|
| Camerini i wsp. [22]   | 43             | 80            | 62         | 19      | 5   | 9   |
| Kontopodis i wsp. [23] | 46             | 65            | 19         | 11      | 2,2 | 9,4 |

PS (*performance status*) — stopień sprawności; ORR (*objective response ratio*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolny od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

**Tabela 4. Działania niepożądane doustnej winorelbiny dawkowanej metronomicznie w monoterapii u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca na podstawie wyników opublikowanych badań II fazy**

|                | Ogółem (%)           |                        | W 3.–4. stopniu (%)  |                        |
|----------------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
|                | Camerini i wsp. [22] | Kontopodis i wsp. [23] | Camerini i wsp. [22] | Kontopodis i wsp. [23] |
| Niedokrwistość | 44                   | 58,6                   | 0,1                  | 4,3                    |
| Neutropenia    | 4                    | 28                     | 0,1                  | 24                     |
| Zmęczenie      | 32                   | 54,4                   | 0,1                  | 10,9                   |
| Biegunka       | 10                   | 8,7                    | 0,1                  | 2,2                    |
| Nudności       | 8                    | 13,0                   | 0                    | 2,2                    |
| Wymioty        | 5                    | 15,2                   | 0                    | 4,3                    |

neutropeniczną). Najczęściej obserwowaną toksycznością pozahematologiczną było zmęczenie (54% chorych). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 4.

#### Chemioterapia metronomiczna — schematy 2-lekowe

W ostatnim czasie opublikowano również wyniki badań prowadzonych w populacji chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP, w których doustną winorelbiny podawaną w schemacie metronomicznym łączono z innymi lekami przeciwnowotworowymi [24, 25]. W pierwszym badaniu przeprowadzono analizę skuteczności winorelbiny w dawkowaniu metronomicznym w połączeniu z sorafenibem [24]. Plan badania zakładał podzielenie grupy 46 chorych na 3 kohorty w zależności od dawki winorelbiny (odpowiednio — 60, 90 lub 120 mg tygodniowo). Dodatkowo — w zależności od tolerancji leczenia — eskalowano dawkę sorafenibu. Dawka początkowa wynosiła  $2 \times 200$  mg na dobę, a dawka maksymalna —  $2 \times 800$  mg na dobę. Oceniano odsetek obiektywnych odpowiedzi na prowadzone leczenie, parametry przeżycia, profil bezpieczeństwa leków oraz wartość predykcyjną stężenia markerów angiogenezy (m.in. TSP-1 i krążących komórek śródbłonna). Analizowano również zmiany dotyczące unaczynienia nowotworu, które oceniano metodą rezonansu magnetycznego z dynamicznym wzmocnieniem kontrastowym (DCE-MR, *dynamic contrast-enhanced magnetic resonance*).

W całej analizowanej populacji uzyskano 9% obiektywnych odpowiedzi, a u około 65% chorych wykazano korzyść kliniczną. Mediana PFS i OS wyniosły odpowiednio 4,4 i 8,2 miesiąca. Niewielka liczba chorych i zróżnicowanie dawek ocenianych leków utrudnia wnioskowanie dotyczące optymalnych dawek leków lub jednoznaczne określenie profilu bezpieczeństwa leczenia. Analiza wieloczynnikowa wykazała natomiast niezależną wartość predykcyjną stężenia biomarkerów (liczba krążących komórek śródbłonna, parametry DCE-MR) [24].

W innym prospektywnym badaniu II fazy oceniano wartość winorelbiny dawkowanej w schemacie  $3 \times 60$  mg na tydzień w połączeniu z cisplatyną w standardowej dawce  $80 \text{ mg/m}^2$  co 21 dni [25]. Analizowano grupę 41 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP charakteryzujących się dobrym stopniem sprawności. U 37% chorych uzyskano częściową odpowiedź na leczenie, a u kolejnych 28% — stabilizację zmian. Mediana PFS wyniosła 4,2 miesiąca, a mediana OS — 12 miesięcy. Odsetek chorych pozostających w obserwacji przez rok od rozpoczęcia badania wyniósł 52%. Toksyczności hematologiczne zaobserwowano u większości pacjentów (niedokrwistość — 85% chorych; leukopenia — 40%; neutropenia — 54%). U 3 chorych leczenie było powikłane gorączką neutropeniczną [25].

Obecnie trwa badanie, którego celem jest ocena skuteczności winorelbiny dawkowanej metronomicznie w połączeniu z bewacyzumabem (NCT00755170).

W innym projekcie oceniona będzie wartość leczenia podtrzymującego doustną winorelbina dawkowaną w schemacie metronomicznym u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP po chemioterapii opartej na pochodnych platyny (NCT02176369) [26].

## Podsumowanie

Ostatnie lata przyniosły nowe dane dotyczące chemioterapii metronomicznej. Obecnie wiadomo, że obok efektu antyangiogenego dużą rolę odgrywa działanie immunomodulujące. Najwięcej doniesień dotyczy metronomicznego stosowania cyklofosfamid i winorelbiny, czyli leków stosowanych od wielu lat w standardowych dawkach. W przypadku NDRP lekiem o potencjalnym znaczeniu klinicznym jest doustna winorelbina. Dane literaturowe wskazują na bardzo dobry profil bezpieczeństwa, szczególnie w grupie chorych na NDRP, o dobrym i średnim stopniu sprawności, otrzymujących winorelbina w ramach pierwszej linii leczenia [22]. Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie opublikowano wyników badania III fazy, którego celem byłoby porównanie skuteczności i bezpieczeństwa winorelbiny dawkowanej w sposób standardowy z winorelbina dawkowaną metronomicznie u chorych z rozpoznaniem NDRP. Istotne jest określenie podgrupy chorych, którzy mogliby odnieść największą korzyść z chemioterapii metronomicznej. Autorzy doniesień dotyczących tego zagadnienia sugerują, że chemioterapia metronomiczna powinna być rozważona u chorych w wieku podeszłym, u których istnieją przeciwwskazania do dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Chemioterapia metronomiczna może też stanowić opcję terapeutyczną dla chorych uprzednio leczonych paliatywną chemioterapią [23].

W chwili obecnej chemioterapia metronomiczna nie stanowi uznanego standardu postępowania w leczeniu chorych z rozpoznaniem NDRP. Istnieje potrzeba prowadzenia badań prospektywnych z losowym doбором chorych, których wyniki pozwolą na określenie realnych korzyści klinicznych. Istotnym elementem powinna być prospektywna ocena jakości życia chorych poddawanych chemioterapii metronomicznej, która z założenia może być stosowana w sposób nieprzerwany aż do progresji choroby. Interesującym zagadnieniem będzie też próba identyfikacji czynników predykcyjnych w odniesieniu do działania antyangiogenego tej formy leczenia oraz analiza skuteczności chemioterapii metronomicznej w połączeniu z lekami immunomodulującymi lub antyangiogennymi.

## Piśmiennictwo

1. Reck M., Popat S., Reinmuth N. i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25: 27–39.
2. Andre N., Carre M., Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat. Rev. Clin. Oncol* 2014; 11: 413–431.
3. Browder T., Butterfield C., Kraling B. i wsp. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.* 2000; 60: 1878–1886.
4. Hanahan D., Bergers G., Bergsland E. Less is more, regularly metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1045–1047.
5. Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A. i wsp. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? *Clin. Rev. Oncol.* 2015; 95: 46–61.
6. Mavreoidis L., Sheldon H., Briasoulis E. i wsp. Metronomic vinorelbine: anti-angiogenic activity in vitro in normoxic and severe hypoxic conditions, and severe hypoxia-induced resistance to its anti-proliferative effect with reversal by Akt inhibition. *Int. J. Oncol.* 2015; 47: 455–464.
7. Wierzbowska A., Krawczyńska A., Wrzesień-Kuś A., Sobczak-Pluta A., Robak T. Trombospondyna-1 i jej znaczenie w biologii nowotworów układu krwiotwórczego. *Acta Haematol. Pol.* 2004; 35: 15–26.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Strides. [http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_vinorelbinestrides\\_0.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_vinorelbinestrides_0.pdf).
9. Briasoulis E., Pappas P., Puozzo C. i wsp. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients in patients with advanced refractory cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 6454–6461.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Navelbine (Vinorelbium), [http://file.esculap.com/pl/20080613\\_avelbine\\_kaps\\_chpl.pdf](http://file.esculap.com/pl/20080613_avelbine_kaps_chpl.pdf).
11. Krzakowski M., Lucas C., Gridelli C. Fractionated scheme of oral vinorelbine as single-agent therapy or in combination with cisplatin concomitantly with thoracic radiotherapy in stage III non small cell lung cancer: dose escalation phase I trial. *Clinical Lung Cancer* 2014; 15: 266–273.
12. Jassem J., Ramlau R., Karnicka-Mlodkowska H. i wsp. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Annals of Oncology* 2001; 12: 1375–1381.
13. Chen Y.M., Tsai C.M., Fan W.C. i wsp. Phase II randomized trial of erlotinib or vinorelbine in chemo-naive, advanced, non-small cell lung cancer patients aged 70 Years or older. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 412–418.
14. Camerini A., Valsuani C., Mazzoni F. i wsp. Phase II trial of single-agent oral vinorelbine in elderly (> 70 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1290–1295.
15. Gridelli C., Manegold C., Mali P. i wsp. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: a multicentre phase II trial. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2424–2431.
16. Kanard A., Jatoi A., Castillo R., Geyer S., Schulz T. Oral vinorelbine for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in elderly patients: a phase II trial of efficacy and toxicity. *Lung Cancer* 2004; 43: 345–353.
17. Hirsh V., Desjardins P., Needles B. i wsp. Oral versus intravenous administration of vinorelbine as a single agent for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a randomized phase II trial. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007; 30: 245–251.
18. Kosmidis P., Syrigos K., Kalofonos H. i wsp. Vinorelbine versus paclitaxel for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status of 2. *Anticancer Res.* 2012; 32: 175–181.
19. Rossi D., Catalano V., Alessandrini P. A phase II study of single-agent oral vinorelbine in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 2007; 8: 382–385.
20. Briasoulis E., Aravantinos G., Kouvatseas G. i wsp. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group clinical translational study. *BMC Cancer* 2013; 13: 263.
21. Rajdev L., Negassa A., Dai Q. i wsp. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 68: 1119–1124.
22. Camerini A., Puccetti C., Donati S. i wsp. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer* 2015; 15: 359.
23. Kontopodis E., Hatzidaki D., Vartalitis I. i wsp. A phase II study of metronomic oral vinorelbine administered in the secondline and beyond in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. *J. Chomother.* 2013; 25: 49–55.
24. Tan E., Tan D., Li W., Haalan B., Ang M. Metronomic vinorelbine (oral) in combination with sorafenib in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 88: 289–296.
25. Katsaounis P., Kotsakis A., Agelaki S. i wsp. Cisplatin in combination with metronomic vinorelbine as front-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015; 75: 821–827.
26. U.S. National Institutes of Health, <https://clinicaltrials.gov>.