

## Wprowadzenie

W ostatnich latach jesteśmy świadkami istotnej ewolucji w zakresie możliwości systemowego leczenia przeciwnowotworowego. Poznanie bardzo wielu uwarunkowań genetycznych i molekularnych nowotworów złośliwych przyniosło wprowadzenie wielu leków ukierunkowanych molekularnie, a zrozumienie mechanizmów nadzorujących odpowiedzią immunologiczną stało się podstawą wprowadzenia nowoczesnych metod immunoterapii. Leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapia przyczyniły się do istotnego wydłużenia przeżycia chorych na wiele nowotworów. Niemniej jednak nadal jedną z podstawowych metod leczenia chorych na nowotwory jest klasyczna chemioterapia. Nadal są podejmowane próby poprawienia zarówno efektywności, jak i bezpieczeństwa chemioterapii, czego przykładem jest stosowanie schematów jednolekowych i skrócenie interwałów pomiędzy kursami.

Wraz z pojawianiem się nowych leków cytotoksycznych w formie doustnej pojawia się coraz więcej możliwości stosowania tych leków w trybie metronomicznym. Metronomiczna chemioterapia polega na przewlekłym stosowaniu leków cytotoksycznych w sposób ciągły i w niskich dawkach. Takie postępowanie pozwala utrzymać adekwatną intensywność dawkowania leku cytotoksycznego przy zdecydowanym zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych. Wymieniony sposób leczenia jest zwykle dobrze tolerowany i w wielu sytuacjach prowadzi do osiągnięcia znaczących korzyści. Jest bardzo wartościową metodą leczenia chorych na zaawansowane nowotwory, których stan sprawności lub wiek nie pozwala na wykorzystanie bardziej intensywnych strategii chemioterapii. Jednak podstawową kwestią warunkującą decyzję o zastosowaniu chemioterapii metronomicznej są cechy nowotworu. W przypadku nowotworów charakteryzujących się bardzo wysoką agresywnością i wysokim indeksem proliferacyjnym jednorazowe podanie większości schematów chemioterapii w dużej dawce jest cytotoksyczne w stosunku do większości komórek w guzie. Z kolei w guzach o wysokim zróżnicowaniu i niewielkiej dynamice taka strategia oddziałuje raptem na kilka-kilkanaście procent komórek znajdujących się akurat w fazie podziału. W przypadku nowotworów o niewielkiej dynamice chemioterapia metronomiczna wydaje się opcją z wyboru. Co więcej, działanie chemioterapii metronomicznej jest wielokierunkowe, obok bezpośredniego toksycznego działania w stosunku do komórek nowotworowych. Strategia ma potencjał antyangiogeny — poprzez hamowanie proliferacji komórek śródbłonna oraz immunomodulujący — poprzez zmniejszanie populacji limfocytów Treg czy komórek MDSC, a także przez stymulowanie dojrzałości komórek dendrytycznych. Chemioterapia metronomiczna to nie tylko stosowanie pojedynczych leków, ale również stosowanie metronomicznych schematów skojarzonych (m.in. cyklofosfamid + metotreksat, winorelbina + kapecytabina + cyklofosfamid, topotekan + cyklofosfamid, kapecytabina + temozolomid). Coraz więcej informacji pojawia się na temat chemiohormonoterapii metronomicznej czy stosowania chemioterapii metronomicznej w skojarzeniu z lekami celowanymi (np. badanie EORTC75111 — cyklofosfamid + pertuzumab + trastuzumab w leczeniu chorych w podeszłym wieku na HER2-dodatniego raka piersi). Przykłady wykorzystania chemioterapii metronomicznej w praktyce są coraz liczniejsze, m.in. rak piersi, rak jajnika, rak żołądka, rak trzustki, rak jelita grubego czy nowotwory neuroendokrynne.

W niniejszym suplemencie czasopisma „Onkologia w Praktyce Klinicznej” przedstawiono przykłady stosowania chemioterapii metronomicznej, które stanowią potwierdzenie wartości omawianej metody i uzasadniają rozważenie w praktyce klinicznej.

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie

Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński  
— *Collegium Medicum* w Krakowie

