

Aneta Dobrzyńska-Rutkowska, Agata Chrzanowska-Kapica

Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie

Długotrwała odpowiedź na leczenie chemioterapią metronomiczną z zastosowaniem winorelbiny u pacjentki z rozpoznaniem raka płuca w stadium rozsiewu

Prolonged response to treatment with metronomic chemotherapy with navelbine in a patient with a diagnosis of advanced lung cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Aneta Dobrzyńska-Rutkowska
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Centrum Onkologii
 im. Świętego Jana z Dukli w Lublinie
 ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
 tel.: +48 (81) 4541028
 e-mail: aneta.rut77@gmail.com

STRESZCZENIE

Chemioterapia metronomiczna (MCT) jest ciągle niedocenianą metodą leczenia chorych na nowotwory złośliwe. Leczenie w sposób metronomiczny polega na podawaniu małych dawek cytostatyków w krótkich odstępach czasu i jego celem jest zahamowanie angiogenezy niezbędnej do wzrostu i rozwoju nowotworów. Jest to zasadnicza różnica w stosunku do konwencjonalnej chemioterapii, gdzie stosujemy maksymalne akceptowalne dla organizmu dawki cytostatyków w schematach najczęściej co kilka tygodni. Terapia metronomiczna zakłada uzyskiwanie korzystnych efektów leczenia przy maksymalnym zmniejszeniu występowania działań niepożądanych. W aktualnych standardach leczenia onkologicznego chemioterapię metronomiczną wykorzystuje się głównie w leczeniu paliatywnym — najczęściej w kolejnych liniach leczenia onkologicznego. Ma ona zastosowanie w nowotworach litych, takich jak rak piersi, rak płuca, ale również w terapii nowotworów pochodzenia hematologicznego. W pracy opisano przypadek pacjentki z rozpoznaniem raka płuca w stadium rozsiewu, po uprzednich terapiach wieloma liniami standardowego leczenia onkologicznego, u której zastosowanie winorelbiny w schemacie metronomicznym przyniosło długotrwałą korzyść kliniczną.

Słowa kluczowe: chemioterapia metronomiczna, leczenie antyangiogenne, rak płuca

ABSTRACT

Metronomic chemotherapy (MCT) is still an underestimated method of treatment of patients with malignant neoplasms. Treatment in a metronomic manner consists in administering small doses of cytostatics in short intervals of time and its aim is to inhibit angiogenesis necessary for the growth and development of tumors. This is a major difference to conventional chemotherapy where we use the maximum body-acceptable doses of cytostatics in schemas most often every few weeks. Metronomic therapy assumes obtaining beneficial effects of treatment with the maximum reduction of the occurrence of side effects. In current standards of oncological treatment we use metronomic chemotherapy mainly in palliative treatment — most often in subsequent lines of oncological treatment. It is used in solid tumors such as breast cancer, lung cancer but also in the treatment of tumors of hematological origin.

The paper describes the case of a patient diagnosed with lung cancer at the dissemination stage, after previous therapies, with many lines of standard oncological treatment, in which the use of vinorelbine in the metronomic scheme resulted in a long-term clinical benefit.

Key words: metronomic drug chemotherapy, anti-angiogenic treatment, lung cancer

Wstęp

Neoangiogeneza jest procesem polegającym na tworzeniu nowych naczyń krwionośnych ze śródbłonka naczyń już istniejących. Jest to mechanizm warunkujący wzrost nowotworów złośliwych. Komórki nowotworowe wytwarzają czynniki proangiogenne, takie jak czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) wraz z receptorem (VEGFR), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet derived growth factor*), ponadto hamują wytwarzanie inhibitorów angiogenezy, do których należy między innymi trombospodina-1 (TSP-1, *thrombospondin-1*). Dochodzi do zaburzenia lokalnej równowagi między inhibitorami a aktywatorami angiogenezy. Związek między transformacją nowotworową a nabywaniem potencjału antyangiogennego przez rozwijający się guz nowotworowy nie jest do końca poznany i wciąż trwają badania w tym kierunku [1–4].

Chemioterapeutyki mają podstawowe znaczenie w terapii nowotworów złośliwych. Zazwyczaj podawane są pacjentom w maksymalnych tolerowanych dawkach (MTD, *maximum tolerated dose*). Często powoduje to wystąpienie działań niepożądanych, takich jak supresja prawidłowej funkcji szpiku kostnego, uszkodzenie nabłonka śluzówki przewodu pokarmowego, kardiotoksyczność czy zaburzenia prawidłowej funkcji nerek. Żeby zminimalizować toksyczność chemioterapii opartej na MTD, konieczne jest stosowanie 2–3-tygodniowych przerw między podawaniem serii cytostatyków [5, 6].

Chemioterapia metronomiczna (MCT, *metronomic chemotherapy*) stanowi obiecującą metodę leczenia chorych na nowotwory złośliwe, które są odporne na dotychczasowe leczenie chemioterapią w standardowych schematach w stadium nawrotu choroby. Polega ona na częstym podawaniu leków cytotoksycznych w małych dawkach, co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i konieczności przerywania leczenia z ich powodu. Tego rodzaju terapia może oddziaływać na komórki nowotworu pośrednio, czyli przez hamowanie angiogenezy, ponieważ zapewnia stałą ekspozycję wolniej proliferujących komórek śródbłonka na leki cytotoksyczne. Mimo że rzadko dochodzi do całkowitych regresji, metoda ta, jak wykazano w badaniach klinicznych, pozwala na uzyskanie i przedłużenie czasu do progresji schorzenia, czasu przeżycia całkowitego oraz poprawy jakości życia chorych [7, 8]. Do najczęściej stosowanych leków w MCT należą: cyklofosamid, kapecytabina, winorelbina, metotreksat i etopozyd [9].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej na zaawansowanego, przerzutowego raka płuca, po wcześniejszym leczeniu standardowym, u której zastosowanie winorelbiny w sposób metronomiczny przyniosło długotrwałą korzyść kliniczną.

Opis przypadku

U pacjentki, obecnie 61-letniej, w badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej wykonanym 27.01.2012 roku stwierdzono obecność zmiany guzowatej o nieregularnym kształcie wielkości 3 × 2 cm, z pasemkowatymi wypustkami na obwodzie w segmencie 1./2. lewego płuca. Dodatkowo przy łuku aorty po prawej stronie wykryto pakiet węzłowy o wymiarach 3,2 × 1,3 cm. Wykonano również badanie tomograficzne ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nie opisano żadnych zmian podejrzanych o pochodzenie nowotworowe.

W wywiadzie chorobowym pacjentka przeżyła leczenie z powodu raka przewodowego *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) prawej piersi — w dniu 19.11.2008 roku przeszła zabieg częściowego wycięcia prawej piersi z następową amputacją piersi prawej. Wykonano również biopsję węzła wartowniczego w dniu 5.12.2008 roku. Użytko następujący wynik badania histopatologicznego: *Carcinoma ductale in situ typus non-comedo carcinoma et solidum*, postać rozproszona, immunohistochemicznie: receptory estrogenowe (ER)- reakcja silnie dodatnia w 80% komórek, receptory progesteronowe (PGR)- reakcja silnie dodatnia w 60% komórek, receptor HER2- bez nadekspresji (0). Po zabiegu operacyjnym w leczeniu uzupełniającym pacjentka otrzymywała tamoksyfen przez 5 lat.

Z powodu wykrytej zmiany guzowatej w prawym płucu chora zgłosiła się do torakochirurga i po konsylium lekarskim została zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. W dniu 29.03.2012 roku wykonano lobektomię lewostronną z limfadenektomią. W wyniku histopatologicznym stwierdzono: *adenocarcinoma tubulare pulmonis* CK7(+), TTF1(+), CK20(-), ER(-), PGR(-), węzeł chłonny okołooskrzelowy — *adenocarcinoma metastaticum*, konglomerat węzłowy N5 — *adenocarcinoma metastaticum*. Ustalono stopień zaawansowania raka płuca na pT2N3M0, stopień IIIB. Z uwagi na całokształt obrazu klinicznego schorzenia nowotworowego pacjentkę zakwalifikowano do 4 kursów uzupełniającej chemioterapii według schematu PG (cisplatyna w dawce 80 mg/m² w dniu 1., gemcytabina w dawce 1000 mg/m² w dniach 1. i 8., co 21 dni), a następnie, ze względu na cechę N3, do uzupełniającej radioterapii. Chemioterapię chora otrzymała zgodnie z planem do sierpnia 2012 roku. Po jej zakończeniu zastosowano uzupełniającą radioterapię (56 Gy/g) do października 2012 roku. W TK wykonanej po zakończeniu leczenia uzupełniającego nie stwierdzono cech aktywnej choroby nowotworowej. Pacjentka pozostawała w aktywnej obserwacji pod opieką Poradni Onkologicznej COZL.

W dniu 20.03.2015 wykonano kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej, w którym uwidoczniono obecność

rozsianych zmian o charakterze metastatycznym w zakresie obu płuc. Największe zmiany opisano w prawym płucu w segmencie 4., o wielkości 14 mm, oraz w płucu lewym w segmencie 7., o wielkości 11 mm. Poza tym nie stwierdzono innych zmian metastatycznych. W celu potwierdzenia rozsiewu pobrano wycinek z prawego płuca — w badaniu histopatologicznym: *adenocarcinoma metastaticum*, obraz mikroskopowy przemawiał za brodawkowatą odmianą średniozróżnicowanego gruczolakoraka przerzutowego z płuc. Ze względu na przedłużoną diagnostykę zmian w płucach ponownie wykonano TK w dniu 10.08.2015 roku. W badaniu opisano zwiększenie liczby i wielkości zmian metastatycznych maksymalnie do 20 mm średnicy, niektóre zlewały się ze sobą. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii według schematu: pemetreksed w dawce 500 mg/m² w dniu 1. i cisplatyna w dawce 75 mg/m², co 21 dni, zgodnie z programem lekowym, po wcześniejszej premedykacji witaminą B12 i kwasem foliowym. Chora otrzymała 4 kursy chemioterapii według wyżej wymienionego schematu do 02.12.2015 roku. W TK oceniającym skuteczność terapii stwierdzono stabilizację choroby według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) v. 1.1. Pacjentka znajdowała się pod obserwacją.

W czerwcu 2016 roku w TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej uwidoczono progresję zmian metastatycznych w płucach przy braku innych zmian przerzutowych w przebiegu raka płuca. Wysłano bloczek parafinowy na oznaczenie mutacji w genie *EGFR* i stwierdzono obecność mutacji aktywującej w eksonie 18. Wobec powyższego pacjentkę zakwalifikowano do terapii erlotynibem, którą rozpoczęto w dniu 18.08.2016 roku w standardowych dawkach. Po 3 cyklach leczenia w TK stwierdzono progresję schorzenia według RECIST v. 1.1 (zmiany przerzutowe w płucach powiększyły się do 23–24 mm średnicy, poprzednio wielkości do 19 mm, a dodatkowo pojawiły się nowe zmiany metastatyczne w płucach). Wobec bardzo dobrego stanu ogólnego (stan sprawności 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*), prawidłowych parametrów wydolności szpiku i nerek pacjentkę zakwalifikowano do kolejnego rzutu paliatywnego leczenia — chemioterapii według schematu karboplatyna [pole powierzchni pod krzywą (AUC, *area under the curve*) 5] w dniu 1. i paklitaksel w dawce 175 mg/m² w dniu 1., co 21 dni. Chora otrzymała 6 kursów chemioterapii według powyższego schematu (ostatnie 2 kursy w dawkach zredukowanych do 75% dawek należnych z powodu toksyczności hematologicznej w stopniu III/IV).

W badaniu TK wykonanym w dniu 09.05.2017 roku opisano stabilizację zmian metastatycznych w płucach i śródpiersiu. Chora pozostawała w obserwacji do września 2017 roku. W wykonanej wówczas kontrolnej TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej stwierdzono progresję licznych zmian metastatycznych

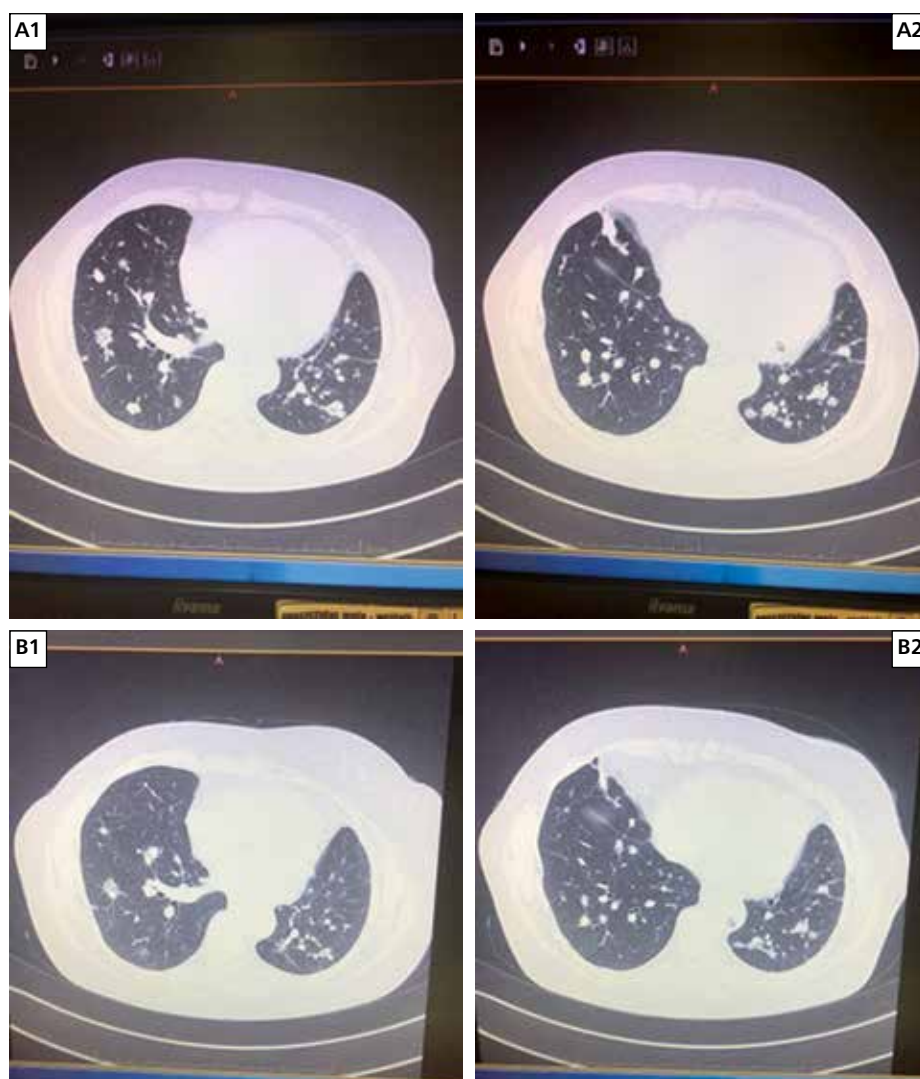
w płucach oraz węzłów chłonnych śródpiersia. Biorąc pod uwagę przebieg dotychczasowego leczenia, bardzo dobry stan ogólny oraz prawidłową wydolność narządową, a także preferencje chorej, pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii winorelbiną w schemacie metronomicznym — 3 × 50 mg/tydzień. W dniu 06.12.2017 roku wykonano TK w celu oceny skuteczności leczenia — zmiany metastatyczne w płucach uległy niewielkiemu zmniejszeniu w porównaniu z badaniem poprzednim, węzły chłonne śródpiersia — bez istotnych różnic (ryc. 1). Chora kontynuowała terapię winorelbiną w dawkach jak wyżej. Ponowna ocena tomograficzna wykonana w dniu 05.02.2018 roku wskazywała na stabilizację zmian w płucach i śródpiersiu w porównaniu z badaniem poprzednim, bez nowych zmian w przebiegu schorzenia zasadniczego. Pacjentka nadal kontynuuje chemioterapię winorelbiną według powyższego schematu. Pozostaje w dobrym stanie ogólnym, nie odczuwa istotnych dolegliwości związanych z przyjmowanym leczeniem onkologicznym. Wyniki badań laboratoryjnych utrzymują się w granicach normy, nie stwierdzono istotnej toksyczności hematologicznej, nerkowej czy neurologicznej. Planowana jest ponowna ocena tomograficzna za 2 miesiące.

Dyskusja

Rak płuca to najczęściej występujący w Polsce nowotwór złośliwy, charakteryzujący się zróżnicowanym przebiegiem i wrażliwością na leczenie onkologiczne, stanowi też pierwszą przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej. Pierwotny rak płuca wywodzi się komórek nabłonkowych. Można wyróżnić 4 typy histologiczne raka płuca: rak gruczolowy (występuje w ok. 40% — najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy (występuje w ok. 30%), rak drobnokomórkowy (występuje w ok. 15%) oraz rak wielkokomórkowy (występuje w ok. 10%) [10]. W leczeniu raka płuca wykorzystuje się takie metody leczenia jak chirurgia, chemioterapia i radioterapia.

Przedstawiono przypadek chorej na raka gruczolowego lewego płuca obecnie w stanie rozsiewu. Od 7 miesięcy pacjentka jest otrzymuje MCT z zastosowaniem winorelbiny w ramach kolejnego rzutu leczenia systemowego. Jak widać, przynosi to niewątpliwe korzyści. Ponadto sama forma terapii — doustna — oraz brak konieczności hospitalizacji związanej z leczeniem onkologicznym zwiększa komfort życia pacjentki.

W MCT stosowano dotychczas różne leki przeciwnowotworowe, takie jak etopozyd, cyklofosfamid, topotekan, metotreksat, temozolomid, docetaksel, bewacyzumab, winorelbina [11]. Do tej pory w badaniach klinicznych wykazano między innymi, że zastosowanie *in vitro* nanomolarnych lub nawet piko-



Rycina 1. Odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii winorelbina — poprawa rysunku płucnego, zmniejszenie rozsiewu drobnoguzkowego w obu płucach. A — wrzesień 2017 roku; B — grudzień 2017 roku

molarnych stężeń winblastyny, pomimo że nie wpłynęło istotnie na zahamowanie proliferacji komórek śródbłonkowych, prowadziło do zatrzymania procesu neowaskularyzacji poprzez blokowanie takich funkcji komórek śródbłonka jak zdolność do migracji czy wytwarzania proteaz [12]. Warto zauważyć, że gdy celem są prawidłowe komórki śródbłonka, a nie komórki nowotworowe, to już 5–100 razy mniejsze stężenia chemioterapeutyków mogą wpływać na żywotność i funkcję komórek śródbłonka i w konsekwencji działać terapeutycznie [13].

Chemioterapia stosowana standardowo w maksymalnych tolerowanych dawkach cytostatyków wiąże się z dużą częstością działań niepożądanych ze strony różnych układów i narządów, ale także z koniecznością wdrażania dodatkowych działań terapeutycznych,

a nawet hospitalizacją chorych i ma wpływ na wzrost kosztów leczenia. Co najważniejsze, wpływa bezpośrednio na komfort życia samego pacjenta. Zastosowanie MCT charakteryzującej się podobną skutecznością co standardowa chemioterapia ogranicza występowanie nasilonych działań niepożądanych i może w przyszłości być jedną z częściej stosowanych metod leczenia. Trzeba jednak pamiętać, że mimo zalet MCT, takich jak aktywność zarówno antyangiogenna, jak i przeciwnowotworowa, podobnie jak w przypadku innych terapii przeciwnowotworowych, dochodzi także do nawrotów choroby. Wciąż brakuje niezbitych i dostatecznie silnych dowodów na skuteczność tego rodzaju leczenia. Obecnie trwają badania, które mają potwierdzić wyższość MCT nad standardową chemioterapią, ale na ich ostateczne wyniki trzeba jeszcze poczekać [9].

Podsumowanie

Chemioterapia metronomiczna stanowi jedną z nowszych metod leczenia. W pewnych wskazaniach może być „konkurencyjna” dla standardowej chemioterapii. Nie istnieją dowody na wyższą skuteczność MCT w pierwszej linii leczenia rozsianej choroby nowotworowej czy też w leczeniu uzupełniającym. Konieczne są dalsze badania, które by to potwierdziły. Niewątpliwą zaletą omawianej metody leczenia przeciwnowotworowego jest mniejsza toksyczność i większy komfort życia chorych, co jest szczególnie ważne w przypadku leczenia osób starszych [14].

Piśmiennictwo

1. Folkman J. Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Mol Med.* 1995; 1: 120–122.
2. Namiecińska M, Marciniak K, Nowak JZ. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor. *Post Hig Med Dośw.* 2005; 59: 573–583.
3. Skóra J, Biegus J, Pupka A, et al. Molecular basics of angiogenesis. *Post Hig Med Dośw.* 2006; 60: 410–415.
4. Vilorio-Petit A, Miquerol L, Yu JL, et al. Contrasting effects of VEGF gene disruption in embryonic stem cell-derived versus oncogene-induced tumors. *EMBO J.* 2003; 22: 4091–4102.
5. Baguley BC, Holdaway KM, Thomsen LL, et al. Inhibition of growth of colon 38 adenocarcinoma by vinblastine and colchicine: evidence for a vascular mechanism. *Eur J Cancer.* 1991; 27: 482–487.
6. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res.* 2000; 60: 1878–1886.
7. Emmenegger U, Shaked Y, Man S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of chronic low-dose metronomic cyclophosphamide therapy in mice. *Mol Cancer Ther.* 2007; 6: 2280–2289.
8. Allegrini G, Di Desidero T, Barletta MT, et al. Clinical, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic UFT and cyclophosphamide plus celecoxib in patients with advanced refractory gastrointestinal cancers. *Angiogenesis.* 2012; 15: 275–286.
9. Collovà E, Sebastiani F, De Matteis E, et al. Use of metronomic chemotherapy in oncology: Results from a national Italian survey. *Tumori.* 2011; 97: 454–458.
10. Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. *Onkol Prak Klin.* 2013; 1: 70–90.
11. Rolski J, Pawlicki M. Nowe farmakologiczne możliwości leczenia raka piersi. *Współczesna Onkologia.* 2002; 6: 586–596.
12. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D, et al. Antiangiogenesis is produced by non-toxic doses of vinblastine. *Blood.* 1999; 94: 4143–4155.
13. Laquente B, Vinals F, Germa JR. Metronomic chemotherapy: an antiangiogenic scheduling. *Clin Transl Oncol.* 2007; 9: 93–98.
14. Stuglik E, Püsküllüoğlu M, Słowik A, Krzemieniecki K. Terapia metronomiczna: postęp czy ślepy zaułek? *Onkol Prak Klin.* 2014; 10: 239–243.