

Małgorzata Majecka

Oddział Onkologiczny Dzienny, Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej w Starachowicach

Długotrwała odpowiedź na leczenie terapią metronomiczną u chorej w podeszłym wieku z licznymi obciążeniami internistycznymi, u której rozpoznano raka gruczołowego płuca w IV stopniu zaawansowania

Long-term response to metronomic therapy treatment of an elderly female patient with numerous internal disorders, recognized with IV stage of lung adenocarcinoma

Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Majecka
 Oddział Onkologiczny Dzienny, Powiatowy Zakład Opieki Zdrowotnej,
 ul. Radomska 70, 27-200 Starachowice
 tel.: +48 412 739 138
 e-mail: majeckakotwica@tlen.pl

STRESZCZENIE

Chemioterapia metronomiczna polega na przewlekłym stosowaniu małych dawek leków w regularnych, krótkich odstępach czasu, co umożliwia długotrwałą kontrolę choroby bez zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Jest to szczególnie wartościowa metoda u chorych w starszym wieku, w gorszym stanie sprawności, obciążonych wywiadem internistycznym. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej w podeszłym wieku, w gorszym stanie sprawności, z licznymi obciążeniami internistycznymi, u której rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca lewego w IV stopniu zaawansowania, którą poddano leczeniu winorelbina w schemacie metronomicznym.

Słowa kluczowe: metronomiczna winorelbina, niedrobnokomórkowy rak płuca, osoby w podeszłym wieku

ABSTRACT

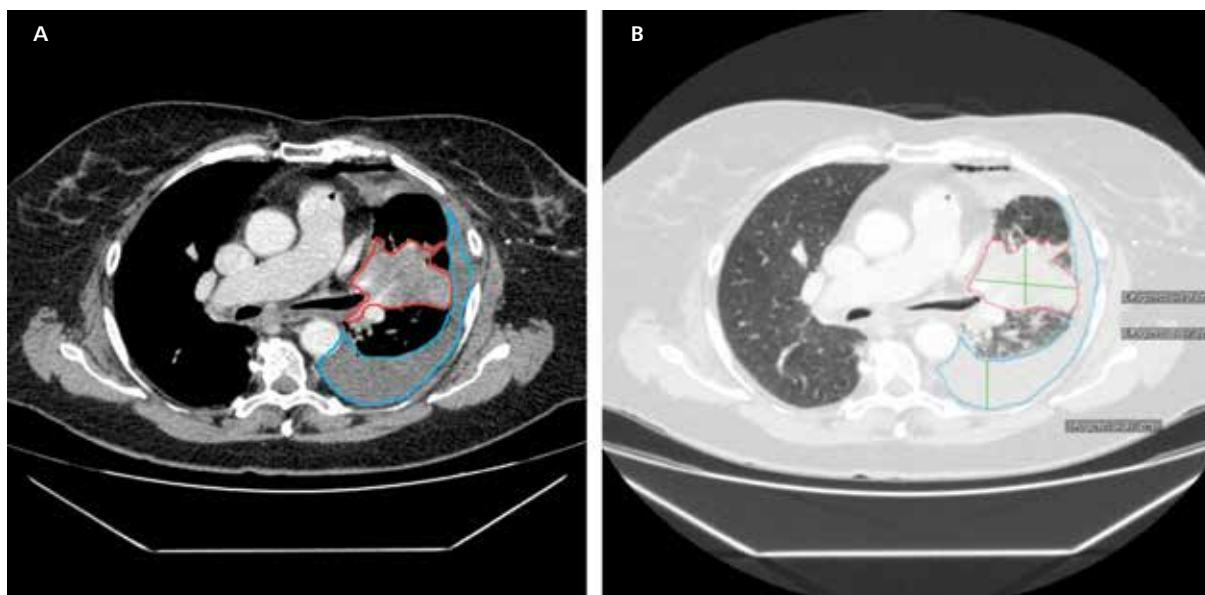
Metronomic chemotherapy is a protracted treatment with low dosage of medication at regular short intervals enabling long-term control of the disease without a high risk of adverse side events. It is particularly beneficial method used among elderly patients with impaired physical conditions and internal disorders. In the following work, the treatment of an elderly patient with impaired physical condition, numerous internal disorders and recognized with non-small-cell IV stage lung cancer treated with metronomic vinorelbine, has been described.

Key words: metronomic vinorelbine, non-small-cell lung cancer, elderly

Wstęp

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu raka w krajach wysokorozwiniętych, w tym również w Polsce [1, 2]. Oko-

ło 40% chorych z rozpoznaniem zaawansowanym NDRP stanowią pacjenci w wieku powyżej 70. roku życia [3]. Wybór leczenia w tej grupie chorych jest trudny z powodu ich ogólnego stanu zdrowia, chorób współistniejących oraz uwarunkowań społeczno-rodzinnych.



Rycina 1. Tomografia klatki piersiowej z 3 marca 2017 roku

Chemioterapia metronomiczna, która zakłada ciągle podawanie leków w małej dawce, stanowi interesującą opcję terapeutyczną ze względu na dodatkowy efekt antyangiogeny i immunomodulujący przy jednocześnie niewielkiej toksyczności w porównaniu ze standardową chemioterapią [4, 5]. Tę metodę leczenia, jako najbardziej wartościowe postępowanie, należy rozważyć przede wszystkim u pacjentów w starszym wieku i w gorszym stanie sprawności.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki w podeszłym wieku z licznymi obciążeniami internistycznymi z rozpoznaniem NDRP w IV stopniu zaawansowania, u której w leczeniu paliatywnym zastosowano winorelbinę w postaci doustnej podawaną w schemacie metronomicznym.

Opis przypadku

Siedemdziesięcioletnia chora z rozpoznaniem w marcu 2017 roku rakiem gruczołowym lewego płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego (T3N1M1 — przerzuty do kości, lewostronny wysięk opłucnowy) w kwietniu 2017 roku zgłosiła się do Poradni Onkologicznej w Powiatowym Zakładzie Opieki Zdrowotnej w Starachowicach.

Pacjentka była diagnozowana od listopada 2016 roku z powodu nawracającego płynu w lewej jamie opłucnowej oraz dolegliwości bólowych po lewej stronie klatki piersiowej, a także znacznej utraty masy ciała (ok. 20 kg w ciągu 6 mies.). W wykonanym podczas hospitalizacji w listopadzie 2016 roku badaniu ultrasonograficznym

(USG) jam opłucnowych stwierdzono obecność płynu w lewej jamie około 70 mm. Ewakuowano 700 ml płynu o cechach wysięku (najpewniej o charakterze zapalnym).

W grudniu 2016 roku chorą ponownie hospitalizowano z powodu podobnych dolegliwości. W badaniu metodą tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej stwierdzono obecność płynu w lewej jamie opłucnowej, niedodmę segmentów podstawnych i zmniejszenie objętości płata 9. i 10. lewego płuca z zaburzeniami upowietrzenia, a także konsolidację mięszu w segmencie 3. lewego płuca o wymiarach 56 × 18 × 21 mm. Pacjentkę skierowano na dalszą diagnostykę na Oddział Chorób Płuc i Gruźlicy w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym w Czerwonej Górze, w którym przebywała od 2 do 17 marca 2017 roku. W ponownie wykonanej TK klatki piersiowej (marzec 2017 r.) opisano zmianę guzowatą wnęki lewej o wymiarach 58 × 42 mm, płyn w lewej jamie opłucnowej o grubości płaszcza około 24 mm (ryc. 1A i 1B).

Wykonano punkcję jamy opłucnowej, pobrano płyn do badania cytologicznego: stwierdzono obecność komórek raka niedrobnokomórkowego, prawdopodobnie gruczolakoraka. W bronchoskopii wykonanej w marcu 2017 roku uwidocznił krtań, tchawicę, ostrogę główną o budowie prawidłowej. Prawe drzewo oskrzelowe było prawidłowe. Lewe drzewo oskrzelowe przekrwione, śluzówki wałowate, nacieczone, światło zwężone i wypełnione wydzieliną śluzowo-ropną. Pobrano mikrowycinki do badania histopatologicznego. Popłuczyny oskrzelowe odesłano do badania cytologicznego w kierunku prątków gruźlicy. Uzyskano wynik ujemny. W badaniach bakteriologicznym i mikologicznym nie wyhodowano patogenów.



Rycina 2. Obraz pozytonowej emisyjnej tomografii po podaniu fluorku sodu z dnia 4 sierpnia 2017 roku

W badaniu histopatologicznym z drzewa lewego oskrzela rozpoznano naciek gruczolakoraka. Mucykarmin (+), TTF1 (+++). Nie wykryto mutacji genu *EGFR*, odczyn ALK był negatywny.

Z powodu niewydolności serca (II klasa wg *New York Heart Association*), nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, otyłości [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 36,6 kg/m² — II stopień otyłości], zwyrodnienia stawów biodrowych pacjentka przyjmuje długotrwanie leki: bioprolol w dawce 2,5 mg/dobę, perindopril w dawce 5 mg/dobę, torasemid w dawce 10 mg/dobę, spironolakton w dawce 25 mg/dobę, kwas acetylosalicylowy w dawce 75 mg/dobę, metforminę o przedłużonym działaniu 1000 mg/dobę oraz insulinę.

Na konsylium wielodyscyplinarnych zespołów terapeutycznych 15 marca 2017 roku zdecydowano o zakwalifikowaniu pacjentki do terapii paliatywnej.

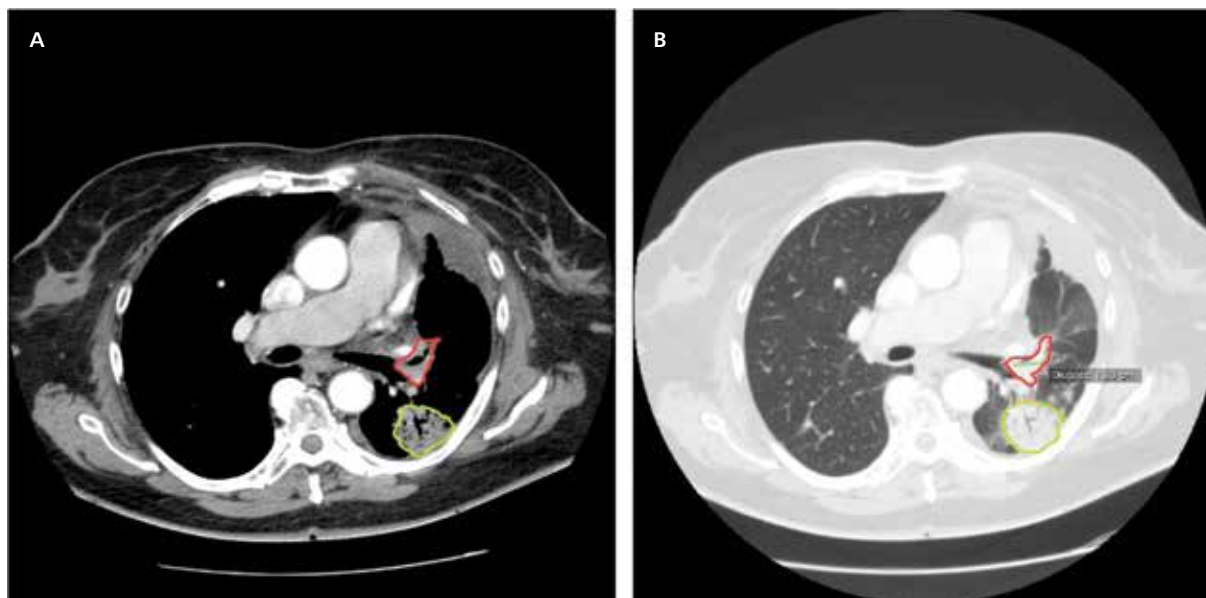
Z powodu nasilonych dolegliwości bólowych kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym [5 punktów w skali *Numerical Rating Scale* (NRS)] leczenie rozpoczęto od paliatywnej radioterapii na obszar kręgosłupa Th10–L3. Podano jedną frakcję 8 Gy w kwietniu 2017 roku. W tym samym czasie chora wymagała ponownej ewakuacji płynu z lewej jamy opłucnowej. Uzyskano 1700 ml wysięku. W maju 2017 roku przeprowadzono paliatywne napromienianie na obszar guza lewego płuca dawką 20 Gy w 4 frakcjach po 5 Gy. Kolejną dwukrotną ewakuację płynu z lewej jamy opłucnowej wykonano równoległe. Łącznie pobrano 3500 ml płynu. Po konsul-

tacji kardiologicznej w maju 2017 roku nie stwierdzono przeciwwskazań kardiologicznych do chemioterapii (frakcja wyrzutowa wynosiła 60%).

Od 5 czerwca 2017 roku pacjentka rozpoczęła chemioterapię metronomiczną winorelbina w postaci doustnej w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu z bardzo dobrą tolerancją kliniczną i hematologiczną.

W wykonanym 4 sierpnia 2017 roku badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) po podaniu fluorku sodu (NaF) uwidoczniło zmiany o charakterze przerzutowym z wyjątkiem zmian w obrębie głowy kości udowej prawej (zmiany zwyrodnieniowe) (ryc. 2).

W sierpniu 2017 roku włączono do leczenia kwas zoledronowy w dawce 4 mg co 28 dni. W dniu 16 sierpnia 2017 roku pacjentka wymagała ponownego odbarczenia lewej jamy opłucnowej (ewakuowano 900 ml mętnego płynu). W tym samym miesiącu w terminie kolejnego kursu chemioterapii pacjentka zgłosiła pogorszenie stanu ogólnego [osłabienie, brak apetytu, nudności II stopnia wg skali Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), a także narastającą duszność wysiłkową]. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych zdiagnozowano leukopenię III stopnia, neutropenię II stopnia oraz niedokrwistość I stopnia według WHO. W badaniach obrazowych uwidoczniło płyn w lewej jamie opłucnowej, który ewakuowano, uzyskując 900 ml. Z powyższych powodów odroczone chemioterapię do 30 sierpnia 2017 roku. Od 30 sierpnia 2017 roku konty-



Rycina 3. Obraz tomografii komputerowej klatki piersiowej z 21 grudnia 2017 roku

nuowano leczenie winorelbina według wcześniejszego schematu z dobrą, kliniczną tolerancją terapii.

Wyniki badań laboratoryjnych wskazywały jednak na leukopenię II stopnia oraz neutropenię I stopnia według WHO. W związku z upośledzoną tolerancją hematologiczną dawkę winorelbiny doustnej zredukowano do 30 mg 3 razy w tygodniu (od 9 września 2017 r.).

W dniu 21 grudnia 2017 roku w kontrolnym badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono całkowitą regresję płynu w lewej jamie opłucnowej, regresję o 70% wielkości zmiany guzowatej lewej wnęki o obecnej średnicy 18 mm. Pojawiły się zagęszczenia miąższowe (zmiany zapalne) (ryc. 3A i 3B).

W wykonanym 13 kwietnia 2018 roku kontrolnym badaniu tomograficznym klatki piersiowej i jamy brzusznej opisano stacjonarny charakter zmian w porównaniu z obrazem z 21 grudnia 2017 roku. W okolicy lewej wnęki widoczne są zmiany resztkowe (po leczeniu) (ryc. 4A), odwnękowo w segmentach 1./2., 3., 4., 5. i 6. zagęszczenia miąższowe z widocznym brochogramem powietrznym (ryc. 4C) i płyn w lewej jamie opłucnowej o grubości płaszczka około 58 mm (ryc. 4B). Obrazy TK klatki piersiowej omówiono z radiologiem. Z uwagi na charakter zapalny opisanych wyżej zmian włączono antybiotykoterapię z grupy fluorochinolonów z następową kontrolą po zakończonym leczeniu.

Pacjentka nadal kontynuuje chemioterapię metronomiczną w dawce 30 mg z dobrą tolerancją kliniczną i hematologiczną, zgłasza jedynie dolegliwości bólowe stawów biodrowych (2 punkty w skali NRS), które utrudniają poruszanie się (pacjentka korzysta z wózka inwalidzkiego). Powyższa dysfunkcja wynika ze zwyrodnienia stawów biodrowych.

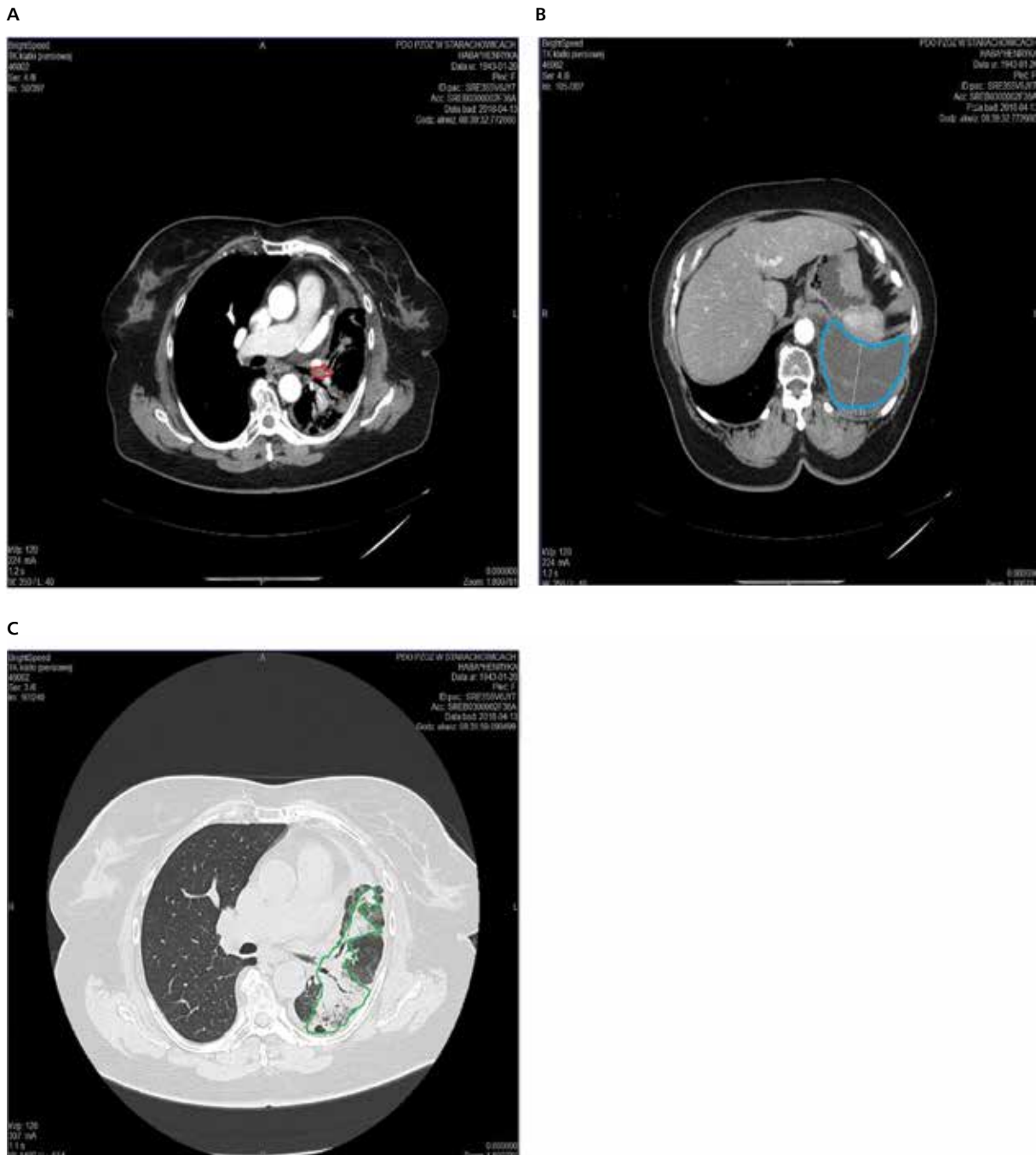
W badaniu PET NaF z dnia 4 sierpnia 2017 roku w tej okolicy stwierdzono masywne zmiany zwyrodnieniowe i zapalne bez obecności przerzutów.

Dyskusja

W niniejszym artykule zaprezentowano opis przypadku chorej w podeszłym wieku: 75 lat z licznymi obciążeniami internistycznymi, w gorszym stanie ogólnym, u której rozpoznano raka gruczołowego płuca w IV stopniu zaawansowania. Zastosowano leczenie winorelbina doustną w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu. W trakcie leczenia wystąpiły powikłania hematologiczne pod postacią leukopenii III stopnia, neutropenii II stopnia oraz nudności II stopnia według WHO. Z tego powodu dawkę winorelbiny zredukowano do 30 mg 3 razy w tygodniu [2, 5]. Pacjentka otrzymuje leczenie według powyższego schematu od 11 miesięcy. Od listopada 2016 roku (momentu diagnozowania i rozpoznania choroby) pacjentka wymagała częstych ewakuacji płynu z lewej jamy opłucnowej, w trakcie leczenia ostatni raz lewą jamę opłucnową odbarczono 16 sierpnia 2017 roku. Klinicznie i w badaniach obrazowych bez cech obecności płynu opłucnowego.

Powyższy opis przypadku dowodzi, że chemioterapia metronomiczna jest użyteczną i bezpieczną metodą leczenia chorych w starszym wieku i w gorszym stanie ogólnym z rozpoznaniem, rozsianym NDRP, jeśli wziąć pod uwagę czas przeżycia wolnego od progresji oraz niewielki stopień toksyczności [6, 7].

Dotychczasowe rezultaty prowadzonego leczenia u pacjentki są zbieżne z obserwacjami na większych grupach pacjentów. Julien i wsp. [7] oraz Bonomi



Rycina 4. Obrazy tomografii komputerowej klatki piersiowej z 13 kwietnia 2018 roku

i wsp. wykazali, że leczenie jednym cytostatykiem nie jest terapią na „brak czegoś lepszego” u pacjentów, u których agresywna terapia nie jest możliwa. Dawka winorelbiny doustnej 30 mg 3 razy w tygodniu zapewniła dalszą kontrolę choroby bez występowania działań niepożądanych [8].

Leczenie prowadzone jest ambulatoryjnie. Doustna forma podawania leku ma przełożenie na komfort i jakość życia [9].

Podsumowanie

Metronomiczna terapia doustną winorelbina jest bezpieczną formą leczenia pacjentów w starszym wieku, w gorszym stanie ogólnym, ze współistniejącymi chorobami internistycznymi z rozpoznaniem, rozsiałym NDRP, która pozwala na długotrwałą stabilizację choroby przy optymalnej współpracy pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Dylewska M, Mikulowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce — perspektywa społeczna i medyczna 2016. Sequence HC Partners—Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2016.
2. Camerini A, Puccetti C, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer* 2015; 15: 395. Doi: 10.1186/s12885-015-1354-2.
3. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2000, featuring the use of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1276–1299.
4. Pogoda K, Krzakowski M, Jagiello-Grunsweld A. Chemioterapia metronomiczna w raku piersi. *Onkol Prak Klin – Edukacja.* 2017; 3: 181–188.
5. Guetz S, Tufman A, Pawel J, et al. Metronomic treatment of advanced non-small-cell lung cancer with daily oral vinorelbine — a phase I trial. *OncoTargets and Therapy.* 2017; 10: 1081–1089.
6. Iulii F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori.* 2015; 101: 30–35.
7. Julien S, Jacoulet P, Dubiez A, Westeel V, Depierre A. Non-small cell lung cancer: A study of long-term survival after vinorelbine monotherapy. *The Onkologist.* 2000; 5: 115–119.
8. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 1602–1613.
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: 458–459. doi: 10.1700/950.10397.