

Robert Wiraszka<sup>1</sup>, Tomasz Lewandowski<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii, Radomskie Centrum Onkologii

<sup>2</sup>Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

## Długotrwała odpowiedź na monoterapię winorelbiną w trzecim rzucie leczenia chorego na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Long-lasting response to vinorelbine monotherapy in the third-line treatment of a patient with advanced non-small cell lung cancer

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Robert Wiraszka

Oddział Onkologii

Radomskie Centrum Onkologii

ul. Uniwersytecka 6, 26-600 Radom

Tel.: 48 377 90 20

e-mail: r.wiraszka@onkologiaradom.pl

### STRESZCZENIE

Rak płuca dzieli się na dwie główne grupy, zależnie od typu histologicznego: rak drobnokomórkowy (SCLC) i niedrobnokomórkowy (NSCLC). Mimo że podstawową metodą leczenia NSCLC jest chirurgia, to kwalifikuje się do niej jedynie około 15% chorych we wczesnych stadiach zaawansowania. U części chorych, w stadiach IIIA i IIIB, stosowana jest radiochemioterapia — do tej metody kwalifikuje się kolejne 20–30% chorych. Pozostałe 55–65% chorych poddaje się leczeniu paliatywnemu lub objawowemu. Przed podjęciem decyzji o postępowaniu należy wziąć pod uwagę czynniki prognostyczne, którymi w przypadku NSCLC są: stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności ogólnej, stopień utraty masy ciała i obecność istotnych chorób współistniejących oraz mające w ostatnich latach coraz większe znaczenie czynniki predykcyjne, takie jak: typ histopatologiczny, obecność mutacji aktywujących *EGFR*, *BRAF*, rearanżacja *ALK*, *ROS1* czy ekspresja PD-L1. W rzadko podejmowanym leczeniu III rzutu, u chorych w dobrym stanie ogólnym i odnoszących korzyść z dotychczasowej chemioterapii, można rozważać monoterapię winorelbiną lub gemcytabiną. W niniejszej pracy omówiono leczenie III rzutu w NSCLC u chorego z długotrwałą, 25-miesięczną odpowiedzią.

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

### ABSTRACT

Lung cancer includes two main groups, depending on the histological type: small cell (SCLC) and non-small cell (NSCLC) lung cancer. Although surgery is the basic method of treatment of NSCLC, only about 15% of patients are eligible for this treatment in their early stages. In some patients, in the stages IIIA and IIIB, chemoradiation is used — another 20–30% of patients are eligible for this method. The remaining 55–65% of patients are palliative or symptomatic. Before making a decision about the proceeding one should take into account prognostic factors that in the case of NSCLC are: clinical stage, general fitness, weight loss and the presence of significant co-morbidities and, having more and more important in recent years, predictive factors, such as: histopathological type, presence of *EGFR* activating mutations, *BRAF*, *ALK* rearrangement, *ROS1* or expression PD-L1. In rarely used third-line treatment, in patients with good performance status and benefiting from previous chemotherapy, vinorelbine or gemcitabine monotherapy may be considered. This paper presents third-line treatment in NSCLC in a patient with a long-term, 25-month response.

**Key words:** lung cancer, chemotherapy, vinorelbine

## Wstęp

Rak płuca dzieli się na dwie główne grupy, zależnie od typu histologicznego: rak drobnokomórkowy (SCLC, *small cell lung cancer*) i niedrobnokomórkowy (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). O ile w leczeniu SCLC stosuje się przede wszystkim chemioterapię i radioterapię, to w leczeniu NSCLC obok wymienionych metod istotną rolę odgrywają chirurgia i terapie ukierunkowane molekularnie. Mimo że podstawową metodą leczenia NSCLC jest chirurgia, to kwalifikuje się do niej jedynie około 15% chorych we wczesnych stadiach zaawansowania. U części chorych, w stadiach IIIA i IIIB, stosowana jest radiochemioterapia — do tej metody kwalifikuje się kolejne 20–30% chorych. Pozostałe 55–65% chorych poddaje się leczeniu paliatywnemu lub objawowemu [1]. Leczenie paliatywne obejmuje chemioterapię, radioterapię oraz zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, w tym inhibitorów punktów kontroli odpowiedzi immunologicznej. Przed podjęciem decyzji o postępowaniu należy wziąć pod uwagę czynniki prognostyczne, którymi w przypadku NSCLC są: stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności ogólnej, stopień utraty masy ciała i obecność istotnych chorób współistniejących oraz mające w ostatnich latach coraz większe znaczenie czynniki predykcyjne, takie jak: typ histopatologiczny, obecność mutacji aktywujących *EGFR*, *BRAF*, rearanżacja *ALK*, *ROS1* czy ekspresja PD-L1. Podstawowym schematem chemioterapii I rzutu jest terapia dwulekowa oparta na cisplatinie z winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem, paklitakselem lub etopozydem. W przypadku przewlekłej choroby nerek cisplatinę można zastąpić karboplatiną [2]. Leczenie cytostatyczne II rzutu obejmuje pemetreksed i docetaksel [2, 3]. W rzadko podejmowanym leczeniu III rzutu, u chorych w dobrym stanie ogólnym i odnoszących korzyść z dotychczasowej chemioterapii, można rozważyć monoterapię winorelbiną lub gemcytabiną. W niniejszej pracy omówiono leczenie III rzutu w NSCLC u chorego z długotrwałą, 25-miesięczną odpowiedzią.

## Opis przypadku

Pacjent w wieku 72 lat z rozpoznaniem NSCLC, prawdopodobnie płaskonabłonkowym płuca prawego, z przerzutami do płuca lewego w stadium cT3N3M1b, zaczął chorować w czerwcu 2015 roku, w wieku 69 lat. W wyjściowym badaniu tomografii komputerowej (TK) płuc stwierdzono guz płuca prawego (segment 10.) o wymiarach 65 × 55 mm z guzkami satelitarnymi do 12 mm. Węzły obu wnęk miały wielkość do 24 × 17 mm. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono istotnych zmian. Weryfikację mikroskopową oraz pierwsze dwa rzuty leczenia przeprowadzono poza ośrodkiem autorów.

W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) połączonym z TK (PET/TK) wykonanym w dniu 14.08.2015 roku stwierdzono aktywną metabolicznie zmianę w płacie dolnym płuca prawego [o wymiarach 53 × 69 × 79 mm, standaryzowany współczynnik gromadzenia znacznika (SUV, *standardized uptake value*) = 10,5] ze zmianami satelitarnymi (o wymiarach do 16 × 25 mm, SUV = 7,9) oraz z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia po obu stronach i z przerzutem do płuca lewego (o wymiarach 10 × 10 mm, SUV = 5,8). Chory początkowo był leczony chemioterapią — podano 3 cykle karboplatyny z winorelbiną (do października 2015 roku), a w II rzucie — 2 cykle docetakselu (w okresie od 29.08.2016 do 03.10.2016 roku). Terapia ta była powikłana agranulocytozą i z tego powodu została zakończona, a chorego skierowano do leczenia objawowego. Spośród chorób towarzyszących stwierdzono przebyte obustronne operacje przepuklin pachwinowych, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię oraz żylaki podudzi.

W badaniu TK klatki piersiowej wykonanym na zakończenie leczenia w dniu 12.10.2016 roku w porównaniu z badaniem z 29.10.2015 roku stwierdzono progresję nacieku przy dolnym biegunie wnęki prawej do wymiarów 62 × 42 × 45 mm, spikularne wypustki sięgające opłucnej przeponowej; pojawiły się także liczne nowe ogniska przerzutowe w mięszu płuc; nie stwierdzono zmian w nadbrzuszu i układzie kostnym.

Ze względu na zaawansowanie choroby nie podejmowano konsultacji radioterapeutycznej.

Pierwsza wizyta w Radomskim Centrum Onkologii (RCO) miała miejsce 10.11.2016 roku — chory zgłosił się tu ze skierowaniem od lekarza rodzinnego. W wywiadzie pacjent zgłosił dystans do zmęczenia 500–600 metrów, na I piętro wchodził z zadyszką; nie zgłaszał spadku masy ciała, nie krwawił. Stan ogólny w skali sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* oceniono jako ECOG 1.

W dniu 04.11.2016 roku chory rozpoczął chemioterapię winorelbiną w monoterapii w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>, czyli 120 mg (96 kg + 184 cm; powierzchnia ciała = 2,15 m<sup>2</sup>) w rytmie cotygodniowym. Do 20.09.2017 roku podano łącznie 40 cykli winorelbiny, kończąc ten etap chemioterapii z racji uzyskania dobrego efektu klinicznego, przy braku istotnej toksyczności leczenia.

Kontrolne badania TK klatki piersiowej wykonywano: 29.12.2016 roku (stabilizacja — SD, *stabilization of the disease*), 10.04.2017 roku (częściowa regresja — PR, *partial regression*), 26.07.2018 roku (SD) i 02.10.2017 roku (SD). Oceny dokonywano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Po 5. cyklu podanym 12.12.2016 roku pacjent zgłosił pogorszenie kliniczne — kaszel i duszność (z powodu której nie mógł spać na prawym boku). Włączono z dobrym efektem objawowe leki przeciwzapalne. W lipcu 2017 roku chory pojechał na kilka dni nad morze, gdzie chodził na spacerzy na dystansach do 10 km dziennie.

W dniach 26–30.10.2017 roku pacjent przebywał na oddziale kardiologii z powodu łagodnej arytmii nadkomorowej (PSVC, *premature supraventricular contraction*). Kolejne TK klatki piersiowej wykonano 27.12.2017 roku z powodu zmniejszenia masy ciała z 96 do 92 kg w okresie po zakończeniu chemioterapii, spadku apetytu, bólu w prawej połowie klatki piersiowej, nasilenia duszności (po przejściu 200 m). W badaniu TK stwierdzono progresję — powiększyły się guzki w segmencie 3. i 4. płuca lewego, stan pozostałych zmian w regionie klatki piersiowej był taki jak poprzednio.

W badaniu USG jamy brzusznej z 22.02.2018 roku nie stwierdzono zmian. W dniu 12.03.2018 roku pacjent upadł w domu po szybkim wstaniu z krzesła (wywiad pochodził od rodziny; chory nie pamiętał okoliczności zdarzenia), doznając złamania żeber dolnych lewych. Podczas pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym nie stwierdzono odchyłań neurologicznych. W TK ośrodkowego układu nerwowego nie odnotowano patologii. W dniu 25.04.2018 roku, po 7 miesiącach przerwy, wobec progresji klinicznej i uzyskanego wcześniej efektu terapeutycznego, zdecydowano po rozmowie z chorym o powrocie do chemioterapii winorelbina w monoterapii.

W okresie 26–30.05.2018 roku pacjent przebywał na oddziale kardiologii z powodu częstoskurczu nadkomorowego. W dniu 30.08.2018, po podaniu 13 cykli chemioterapii, w badaniu rentgenograficznym (RTG) płuc stwierdzono częściową regresję uprzednio opisywanych zagęszczeń. Prowadzone leczenie nadal nie wiązało się z istotną toksycznością. Po podaniu 26 cykli chemioterapii, 26.11.2018 roku, wykonano TK klatki piersiowej: w porównaniu z badaniem poprzednim powiększyły się guzki w segmencie 3. i 4. płuca lewego, zmniejszyły się zmiany niedodmowe w płucu prawym, część węzłów chłonnych uległa powiększeniu, pojawiła się także zatorowość płucna. U chorego włączono heparynę drobnocząsteczkową, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami. Wobec progresji choroby zakończono chemioterapię. Łączny czas trwania III rzutu leczenia, z obserwacją po pierwszych 40 cyklach i ponownym włączeniu winorelbiny, wyniósł 25 miesięcy.

## Dyskusja

Większość chorych z rozpoznaniem NSCLC już w momencie jego ustalenia jest w późnym stadium zaawansowania (nieoperacyjnym), co powoduje, że odsetek osób przeżywających 5 i więcej lat nie przekracza w całej grupie 5–15% [4], a większość chorych kwalifikuje się wyjściowo do paliatywnego leczenia systemowego. Mimo intensywnego rozwoju leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii klasyczna chemioterapia pozostaje leczeniem z wyboru u wielu chorych. Przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę

czynniki prognostyczne, którymi w przypadku NSCLC są: stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności ogólnej, stopień utraty masy ciała i obecność istotnych chorób współistniejących. Zastosowanie leczenia oparte- go na cisplatynie pozwala na wydłużenie przeżycia całkowitego o 2–3 miesiące i zwiększenie przeżycia 1-rocznego o 10% wobec najlepszego leczenia objawowego (BSC, *best supportive care*) [5]. Wśród schematów opartych na cisplatynie (dwulekowych, z dodatkiem winorelbiny, gemcytabiny lub taksanów) nie wykazano przewagi żadnego z nich nad pozostałymi. Mediana czasu przeżycia uzyskana po zastosowaniu dowolnego z tych schematów wynosi około 8 miesięcy [6, 7]. Rokowanie pogarsza fakt, że u większości chorych po zakończeniu I linii chemioterapii (a nierzadko już w jej trakcie) dochodzi do progresji choroby. Wówczas, przy uwzględnieniu wspomnianych czynników rokowniczych, można myśleć o kwalifikowaniu chorych do II linii chemioterapii paliatywnej przy użyciu pemetreksedu lub docetakselu — oba leki wykazują podobną skuteczność w zakresie wskaźników przeżycia oraz jakości życia chorych, przy niższej częstotliwości istotnych efektów toksycznych (neutropenii i gorączki neutropenicznej) w grupie leczonej pemetreksedem. Efekt leczenia chemioterapią uzyskuje zaledwie około 9–10% pacjentów (w leczeniu I linii — około 30%) i trwa on 5–8 miesięcy wobec 4,5 miesiąca w grupie chorych poddanych wyłącznie BSC [8, 9]. Przy doborze chemioterapii II linii można uwzględnić typ histologiczny NSCLC (pemetreksed w raku niepłaskonabłonkowym, a docetaksel w raku płaskonabłonkowym) [10]. Ze względu na niskie odsetki odpowiedzi oraz krótki czas ich trwania szczególnie ważna jest staranna kwalifikacja chorych do kolejnych linii chemioterapii [9]. W piśmiennictwie polskim nie zaleca się chemioterapii III linii w NSCLC [10]. W piśmiennictwie światowym ukazały się nieliczne publikacje na ten temat, a wnioski z nich płynące wskazują na konieczność starannego doboru chorych, którzy mogą zostać zakwalifikowani do tej linii leczenia zgodnie z powszechnie przyjętymi czynnikami prognostycznymi [11–13]. Brak badań III fazy z randomizacją oceniających zastosowanie III i kolejnych linii leczenia u chorych na NSCLC, ale w retrospektywnej analizie z 2006 roku odnotowano, że 42% chorych biorących wcześniej udział w badaniach klinicznych otrzymywało takie leczenie [14]. W badaniach II fazy stosowano programy zarówno zawierające cisplatynę, jak i bez cisplatyny. Ze względu na mniejszą toksyczność, zwłaszcza w tej grupie chorych, monoterapia może być korzystną opcją terapeutyczną. Największe badania, obejmujące około 100 pacjentów, dotyczą pemetreksedu. Obserwowano w nich 7–16% odpowiedzi obiektywnych oraz kontrolę choroby nawet u 53% leczonych, a także medianę czasu całkowitego przeżycia 11,6–12,8 miesiąca przy akceptowalnej, według autorów, toksyczności [15–17]. Zastosowanie docetakselu w niskich cotygodniowych dawkach pozwalało na

uzyskanie 23% odpowiedzi i mediany przeżycia całkowitego 7 miesięcy [18], a irynotekanu — odpowiednio — 19% i 10,4 miesiąca [19]. W badaniu z winorelbiną stosowaną metronomicznie odnotowano 11% odpowiedzi obiektywnych i medianę czasu całkowitego przeżycia 9,4 miesiąca, przy czym 30% chorych przeżyło minimum rok od rozpoczęcia leczenia, a najczęściej obserwowaną toksycznością była neutropenia, występująca u 24% leczonych. Należy jednak zaznaczyć, że dla około jednej czwartej włączonych chorych była to II linia leczenia [20]. Podstawowym czynnikiem przedłużonego przeżycia przy zastosowaniu chemioterapii III linii okazał się stopień kontroli choroby po I i II linii chemioterapii (HR = 0,47, 95% CI: 0,33–0,67, p = 0,001) [11]. Opisany w niniejszej pracy przypadek pacjenta leczonego III linią chemioterapii jednolekowej z 2-letnim efektem stanowi przykład możliwości odniesienia przez chorych istotnej korzyści z takiego postępowania.

## Piśmiennictwo

- Kowalski D, Krawczyk P. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu w kontekście programu lekowego. In: *OncoReview* 2013; 3; 2: 95–101.
- Krzakowski M, Jassem J (ed.). Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. In: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. 2013 rok, tom I. *Onkol Prak Klin*. 2013; 9, supl B: 71–90.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18(10): 2095–2103, doi: 10.1200/JCO.2000.18.10.2095, indexed in Pubmed: 10811675.
- Milanowski J, Szymgin-Milanowska K. Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w którym miejscu jesteśmy? *Pneumonol Alergol Pol*. 2013; 81(1): 55–60.
- Lilenbaum R, Herndon J, List M, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21: 1a.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92–98, doi: 10.1056/NEJMoa011954, indexed in Pubmed: 11784875.
- Greco F, Gray J, Thompson D, et al. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2002; 95(6): 1279–1285, doi: 10.1002/cncr.10810.
- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(3): 173–181, indexed in Pubmed: 11830607.
- Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol Prak Klin*. 2009; 5(1): 1–8.
- <http://forumrakapluca.pl/dla-lekarzy/wytyczne-terapeutyczne/>.
- Girard N, Jacouat P, Gainet M, et al. Third-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol*. 2009; 4(12): 1544–1549.
- Genestreti G, Grossi F, Genova C, et al. Third- and further-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients: an overview. *Future Oncol*. 2014; 10(13): 2081–2096, doi: 10.2217/fo.14.96, indexed in Pubmed: 25396779.
- Favaretto AG, Pasello G. Second and third line treatment in advanced non-small cell lung cancer. *European Oncology*. 2009; 5(1): 38–40, indexed in Pubmed: 20040271.
- Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2006; 11(10): 1095–1099, doi: 10.1634/theoncologist.11-10-1095, indexed in Pubmed: 17110629.
- Sun JM, Lee KW, Kim JH, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009; 39(1): 27–32, doi: 10.1093/jco/hyn118, indexed in Pubmed: 18952704.
- Chang MH, Ahn JS, Lee J, et al. The efficacy of pemetrexed as a third- or fourth-line therapy and the significance of thymidylate synthase expression in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010; 69(3): 323–329, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.12.002, indexed in Pubmed: 20061047.
- Lee JH, Yu CJ, Chen KY, et al. Pemetrexed for heavily pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Formos Med Assoc*. 2010; 109(5): 338–344, doi: 10.1016/s0929-6646(10)60061-7.
- Petrioli R, Pozzessere D, Messinese S, et al. Weekly low-dose docetaxel in advanced non-small cell lung cancer previously treated with two chemotherapy regimens. *Lung Cancer*. 2003; 39(1): 85–89, doi: 10.1016/s0169-5002(02)00306-9.
- Matsubara N, Maemondo M, Inoue A, et al. Phase II study of irinotecan as a third- or fourth-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: NJLCG0703. *Respir Investig*. 2013; 51(1): 28–34, doi: 10.1016/j.resinv.2012.09.004, indexed in Pubmed: 23561256.
- Kontopodis E, Hatzidaki D, Varthalitis I, et al. A phase II study of metronomic oral vinorelbine administered in the second line and beyond in non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study of the Hellenic Oncology Research Group. *J Chemother*. 2013; 25(1): 49–55, doi: 10.1179/1973947812Y.00000000050, indexed in Pubmed: 23433445.