

Kamil Kuć

Oddział Onkologiczny z Pododdziałem Diennej Chemioterapii, Wojewódzki Szpital im. Świętego Ojca Pio w Przemyślu

Chemioterapia metronomiczna w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu jako terapia poprawiająca jakość życia pacjentów leczonych paliatywnie

Metronomic chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer as a treatment for improving the quality of life in patients treated with palliative care

Adres do korespondencji:

Lek. Kamil Kuć
Oddział Onkologiczny
z Pododdziałem Diennej Chemioterapii,
Wojewódzki Szpital im. Świętego Ojca Pio
w Przemyślu
ul. Monte Cassino 18, 37-700 Przemyśl
tel. + 48 (16) 677 55 10
e-mail: kkuc@wszp.pl

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Chemioterapia metronomiczna jest obecnie rozważana jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów w starszym wieku biologicznym, w gorszym stanie sprawności lub z istotnymi klinicznie obciążeniami chorobowymi, u których ze względu na ryzyko nasilonych działań niepożądanych klasycznie dawkowana chemioterapia jest przeciwwskazana, a przewiduje się korzyść z leczenia systemowego przyczynowego. Praktyka kliniczna wskazuje, że może ona być z powodzeniem stosowana jako jeden z elementów leczenia paliatywnego. Celem chemioterapii metronomicznej jest przede wszystkim kontrola postępu choroby podstawowej i dzięki temu poprawa jakości życia chorych, przy zachowaniu minimalnego ryzyka wystąpienia działań ubocznych stosowanej terapii. W niniejszej publikacji przedstawiono przypadek 86-letniej chorej z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, u której dzięki zastosowaniu terapii metronomicznej winorelbina uzyskano około 9,5-miesięczną kontrolę postępu choroby oraz zdecydowaną poprawę jakości życia bez istotnej klinicznie toksyczności.

Słowa kluczowe: chemioterapia metronomiczna, rak płuca, winorelbina, leczenie paliatywne

ABSTRACT

Metronomic chemotherapy is currently considered as one of the therapeutic options in patients with older biological age, in poor performance status or with clinically significant comorbidities, in which, due to the risk of severe side effects, conventionally administered chemotherapy is contraindicated but clinical benefit is expected from systemic therapy. Everyday practice indicates that it can be successfully used as one of the elements of palliative treatment. The aim of the metronomic chemotherapy is primarily to control the progress of the underlying disease, and thus improve the quality of life of patients with minimal risk of side effects of therapy. This paper presents the case of an 86-year-old woman with diagnosed non-small-cell lung cancer at the dissemination stage, in which metronomic therapy with vinorelbine resulted in about 9.5-month control of disease progression and a definitive improvement in quality of life without clinically significant toxicity.

Key words: metronomic chemotherapy, lung cancer, vinorelbine, best supportive care

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Roczną liczbę zachorowań szacuje się na około 1,2 mln, natomiast liczbę zgonów — na około 1,1 mln [1]. Większość zachorowań występuje w krajach rozwiniętych [2]. Liczby zgonów i zachorowań są na zbliżonym poziomie, co wynika z zazwyczaj późnego rozpoznania choroby, a przez to z bardzo złego rokowania. Wskaźniki 5-letnich przeżyć w krajach europejskich wynoszą średnio około 11%. W Europie w 2017 roku rak płuca stanowił główną przyczynę zgonów z powodu choroby nowotworowej, stanowiąc odpowiednio 24% zgonów nowotworowych u mężczyzn i 15% u kobiet. W Polsce rak płuca stanowi około 1/4 zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 1/8 zachorowań u kobiet oraz jest jednocześnie najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych u obydwu płci. Wskaźnik 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi około 14% [3]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia raka płuca nadal jest aktywne palenie tytoniu. W krajach rozwiniętych ryzyko wystąpienia raka płuca związanego z czynnym paleniem tytoniu wynosi 92% u mężczyzn i 65% u kobiet [4]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80–90% wszystkich zachorowań na raka płuc, a 5-letnie przeżycie chorych w IV stopniu zaawansowania NDRP szacuje się na około 5% [5].

W Polsce w dalszym ciągu większość chorych z NDRP rozpoznawanych jest w III/IV stopniu zaawansowania choroby. Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem NDRP w stadium rozsiewu, którzy nie wykazują mutacji genetycznych kwalifikujących do leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz ze współistniejącymi przeciwwskazaniami do immunoterapii, pozostaje paliatywna chemioterapia. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) z 2018 roku pacjenci o zadowalającym stopniu sprawności, ocenionym na przykład na podstawie skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0–2 mogą być kwalifikowani do schematów dwulekowych opartych na pochodnych platyny. W tej grupie chorych korzyści z chemioterapii w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, *best supportive care*) obserwuje się niezależnie od wieku, płci oraz typu histopatologicznego. Chemioterapia dwulekowa wykazuje przewagę nad monoterapią. Również u starszych chorych w stanie sprawności ECOG 0–2 z zachowaną prawidłową czynnością narządów wewnętrznych europejskie wytyczne zalecają stosowanie schematów dwulekowych, jednakże w tej sytuacji przede wszystkim w oparciu o karboplatinę ze względu na jej korzystniejszy profil toksyczności. U pacjentów w starszym wieku, którzy nie kwalifikują się do terapii dwulekowej, pozostaje do rozważenia także monoterapia. Na podstawie aktualnie dostępnych danych naukowych bezspeczne jest stwierdzenie, że u chorych

na NDRP w stanie sprawności ECOG 2 zastosowanie chemioterapii wydłuża przeżycie całkowite i poprawia jakość życia w porównaniu z BSC. Bezpieczeństwo tak prowadzonej terapii wydaje się być porównywalne z obserwowanym u chorych w stanie sprawności ECOG 0–1 [6]. Zalecenia amerykańskiej narodowej sieci szpitali onkologicznych (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) potwierdzają wytyczne europejskie w zakresie chemioterapii paliatywnej [5]. Istotny wydaje się fakt, że w chwili obecnej zarówno zalecenia polskich, jak i światowych towarzystw naukowych (m.in. ESMO, NCCN), traktujące o leczeniu raka płuca nie precyzują miejsca chemioterapii metronomicznej w terapii chorych z rozpoznaniem raka płuca w stadium rozsiewu, pozostawiając jedynie możliwość stosowania monoterapii u pacjentów niekwalifikujących się do dubletu, bez określenia schematu proponowanej monoterapii. Wydaje się wobec tego, że wciąż istnieje potrzeba określenia roli chemioterapii metronomicznej w codziennej praktyce klinicznej.

Opis przypadku

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 86-letniej pacjentki skierowanej do Poradni Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala w Przemyślu po hospitalizacji w Oddziale Pulmonologicznym z rozpoznaniem płynu w lewej jamie opłucnowej w przebiegu zmiany przerzutowej *adenocarcinoma* jelita grubego. Dodatkowo u chorej rozpoznano stan po nefrektomii lewostronnej z powodu marskości nerki (1997 r.), nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę typu 2. W badaniu cytologicznym płynu uzyskanego drogą torakocentezy lewostronnej potwierdzono obecność komórek nowotworowych typu gruczolakoraka. Podczas pierwszej wizyty w poradni onkologicznej (05.01.2018 r.) stan ogólny chorej określono na ECOG 2. W wywiadzie stwierdzono stan po radykalnym usunięciu raka gruczolowego G2 jelita grubego w drodze polipectomii (2016 r.), bez wskazań do leczenia uzupełniającego, w obserwacji, bez ewidentnych cech wznowy. W dniu wizyty Ca 19–9 wynosił 16,5 U/ml (norma), a CEA 4,06 ng/ml (norma). W kontrolnym RTG klatki piersiowej — przywnętkowo po stronie prawej wyodrębnił się owalny cień — do dalszej diagnostyki w badaniu TK. Stwierdzono również płyn w jamach opłucnowych. W USG jamy brzusznej nie wykazano cech czynnego procesu nowotworowego. Ze względu na duże ryzyko nefropatii pokontrastowej związane z przebytą nefrektomią oraz wiekiem pacjentki odstąpiono od wykonania badania tomograficznego. Skierowano chorą do dalszej diagnostyki na Oddziale Chirurgii Klatki Piersiowej. Dnia 16.01.2018 roku wykonano u pacjentki wideoskopię lewostronną z pobraniem wycinków. Z powodu szybko narastającego płynu w jamie opłucnowej lewej w trakcie wideoskopii wykonano również pleurodezę talkiem. W wyniku badania histopatologicz-

nego uzyskano rozpoznanie przerzutów raka gruczołowego o immunofenotypie raka płuc. Wobec powyższego u chorej wykluczono związek aktualnie diagnozowanego procesu nowotworowego z rakiem jelita grubego oraz rozpoznano ostatecznie raka gruczołowego płuca prawego w IV stopniu zaawansowania klinicznego z cechą M1a ze względu na obecność wysięku nowotworowego w opłucnej strony prawej i lewej. Ze względu na stan ogólny chorej, dodatkowe istotne klinicznie obciążenia chorobowe, w tym stan po nefrektomii lewostronnej oraz wiek biologiczny, pacjentka nie kwalifikowała się do leczenia przyczynowego w oparciu o pochodne platyn. Celem próby uzyskania kontroli nad chorobą podstawową zaproponowano chemioterapię metronomiczną winorelbina w dawce 50 mg doustnie 3 razy w tygodniu. Po uzyskaniu zgody chorej na proponowaną terapię dnia 09.02.2018 roku rozpoczęto chemioterapię metronomiczną winorelbina. Leczenie prowadzono do 02.11.2018 roku. W kontrolnych badaniach obrazowych wykonywanych w przebiegu leczenia celem określenia okresowej skuteczności chemioterapii wykazywano co najmniej utrzymującą się stabilizację choroby. W RTG klatki piersiowej z dnia 18.04.2018 roku stwierdzono regresję płynu w lewej jamie opłucnowej, poza tym obraz stabilny; w RTG klatki piersiowej z 28.06.2018 i 15.10.2018 roku — obraz stabilny. W kontrolnych badaniach USG jamy brzusznej z 18.04.2018, 27.06.2018 oraz 15.10.2018 roku nie stwierdzono zmian budzących podejrzenie zmian przerzutowych. W trakcie całego przebiegu leczenia nie odnotowano nasilenia duszności, epizodów bólu, znacznego osłabienia oraz jakiegokolwiek toksyczności 3. i 4. stopnia. Stan chorej do ostatniej wizyty w Poradni Onkologicznej utrzymywał się na poziomie ECOG 1/2. 20.11.2018 roku nastąpił zgon pacjentki z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dyskusja

Chemioterapia maksymalnymi tolerowanymi dawkami (MTD) jest aktualnie jedną z podstawowych opcji terapeutycznych zalecanych przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe u chorych z rozpoznaniem przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez stwierdzonej obecności mutacji aktywującej w genie EGFR, rearanżacji ALK i ROS1 oraz bez nadekspresji PD-L1. Standardowe schematy dawkowania leków cytotoksycznych przewidują ich podawanie w maksymalnych tolerowanych dawkach. Długość przerw między kolejnymi cyklami chemioterapii wynika przede wszystkim z toksyczności stosowanego leczenia systemowego i związanej z nią konieczności opanowania wczesnych działań niepożądanych terapii, zwłaszcza mielotoksyczności [6]. Niestety w tym samym czasie w podścielisku i naczyniach krwionośnych nowotworu dochodzi do niekorzystnych z punktu widzenia skutecz-

ności chemioterapii zmian, które skutkują opornością na chemioterapię. Przede wszystkim zalicza się do nich regenerację śródbłonka naczyń krwionośnych nowotworu [7]. Terapia MTD wykorzystuje silną selektywną presję na heterogenną populację komórek nowotworowych, co skutkuje eliminacją wrażliwych na leczenie klonów komórkowych, pozostawiając klony odporne na chemioterapię i umożliwiając ich ponowny wzrost między cyklami. Dodatkowo w mikrośrodowisku guza nowotworowego dochodzi do szeregu zmian, które przyczyniają się do oporności komórek nowotworowych na klasyczną chemioterapię. W przeciwieństwie do klasycznie dawkowanej chemioterapii, której efekt zależny jest w głównej mierze od cytotoksycznego działania leków na komórki nowotworowe, chemioterapia metronomiczna opiera się w przeważającej mierze na oddziaływaniu antyangiogennym oraz modyfikacji układu immunologicznego [8]. Chemioterapia metronomiczna może być alternatywną opcją przede wszystkim u chorych w gorszym stanie ogólnym, starszych lub obciążonych istotnymi klinicznie chorobami dodatkowymi, u których istnieją przeciwwskazania do terapii opartej na pochodnych platyn. Terapia ta w przeciwieństwie do standardowej chemioterapii z zastosowaniem maksymalnych tolerowanych dawek polega na częstym podawaniu małych dawek chemioterapeutyków, co przede wszystkim przekłada się na zmniejszenie toksyczności leczenia przy zachowaniu potencjalnej skuteczności terapeutycznej. Dla chorych z rozpoznaniem przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca lekiem o największym znaczeniu w kontekście terapii metronomicznej jest winorelbina, charakteryzująca się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wygodną do stosowania formą doustną. Spośród innych aktywnych w raku płuca cytostatyków dawkowanie metronomiczne można zastosować również w przypadku leczenia cyklofosfamidem czy metotrexatem. Aktualnie chemioterapia metronomiczna nie stanowi uznanego standardu postępowania u pacjentów w dobrym stanie sprawności, u których preferuje się terapię dwulekową. Natomiast powszechnie przyjmuje się, że może ona stanowić alternatywę postępowania terapeutycznego u chorych w podeszłym wieku, kwalifikujących się do leczenia paliatywnego, u których istnieją przeciwwskazania do klasycznej chemioterapii a przewiduje się uzyskanie korzyści klinicznej z zastosowania leczenia systemowego. W tej grupie chorych podstawowym celem klinicznym jest przede wszystkim utrzymanie kontroli nad postępem choroby i kontrola objawów związanych z toczącym się w organizmie procesem nowotworowym, a nie walka o zmniejszenie sumarycznej masy guza.

Zastosowana u chorej winorelbina należy do grupy leków cytotoksycznych zaliczanych do alkaloidów barwnika. Mechanizm jej działania polega na wiązaniu się z mikrotubulami mitotycznymi i blokowaniu przez to cyklu komórkowego w fazie G2-M, co w następstwie powoduje śmierć komórki [9]. Skuteczność i bezpie-

czeństwo winorelbiny doustnej stosowanej metronomicznie oceniono dotychczas w populacji chorych z rozpoznaniem NDRP poddawanych zarówno leczeniu radykalnemu, jak i paliatywnemu [8]. W badaniu I fazy przeprowadzonym przez Briasoulisa i wsp. na populacji 73 chorych z rozpoznaniem zaawansowanych nawrotowych nowotworów litych, w tym między innymi NDRP, stosowano 3 różne dawki winorelbiny podawane doustnie 3 razy w tygodniu (30, 40 lub 50 mg). Autorzy pracy uznali, że optymalne jest stosowanie winorelbiny w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu. Z działań niepożądanych najczęściej obserwowano niedokrwistość i neutropenię [8, 10]. W innym badaniu prowadzonym przez zespół kierowany przez Mencoboni oceniano bezpieczeństwo podawania winorelbiny w pierwszej linii leczenia starszych pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, którzy nie kwalifikowali się do polichemioterapii. Do badania włączono 76 pacjentów przyjmujących winorelbine w schemacie metronomicznym 50 mg doustnie 3 razy w tygodniu do czasu progresji choroby, pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności lub rezygnacji chorego z leczenia. Korzyść kliniczną zaobserwowano u 50% pacjentów. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 8,0 miesiący. Jakąkolwiek toksyczność 1./2. stopnia obserwowano u 53 pacjentów (69,7%), toksyczność stopnia 3. u 8 pacjentów (10,5%). Jeden pacjent miał biegunkę 4. stopnia. Na podstawie powyższych wyników autorzy badania stwierdzili, że terapia metronomiczna z wykorzystaniem doustnej winorelbiny w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu u pacjentów w starszym wieku, którzy nie kwalifikują się do polichemioterapii, jest bezpieczną opcją terapeutyczną, umożliwiającą długoterminową stabilizację choroby przy dobrej tolerancji leczenia [11]. W prospektywnym badaniu 2. fazy MOVE prowadzonym przez Camerini i wsp. również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania winorelbiny podawanej doustnie w schemacie metronomicznym w dawce 50 mg 3 razy w tygodniu u pacjentów w starszym wieku (≥ 70 lat), w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–2) z rozpoznaniem NDRP w stadium IIIB–IV. Do badania włączono 43 chorych nieotrzymujących uprzednio chemioterapii z powodu NDRP. Średni wiek badanych wyniósł 80 lat. Większość badanych miała co najmniej 3 poważne choroby współistniejące oraz oceniona została przez badaczy na ECOG 2 (27). Leczenie prowadzono nieprzerwanie do progresji choroby, pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności lub odmowy pacjenta. Poza skutecznością i bezpieczeństwem terapii oceniano także jakość życia związaną z chorobą. Korzyść kliniczną definiowaną jako uzyskanie co najmniej stabilizacji choroby uzyskano u 58,1% badanych. Średni czas do progresji choroby wyniósł 5 miesięcy, a mediana ogólnego przeżycia — 9 miesięcy. Leczenie było dobrze tolerowane, z rzadko występującą poważną toksycznością. Niezależnie od stopnia nasilenia najczęściej

obserwowane działania niepożądane to: niedokrwistość u 44%, zmęczenie u 32,4% i biegunka u 10,5%. Jakość życia związana z chorobą nie ulegała zmianie w sposób istotny statystycznie w trakcie całego leczenia. Autorzy badania również potwierdzili bezpieczeństwo i skuteczność doustnej winorelbiny stosowanej w schemacie metronomicznym u starszych pacjentów z zaawansowanym NDRP [12].

Podsumowanie

Opisywany przypadek jest przykładem zastosowania chemioterapii metronomicznej winorelbina jako elementu leczenia paliatywnego. Dzięki omawianej strategii leczenia przyczynowego uzyskano kontrolę nad postępem choroby oraz utrzymującą się poprawę jakości życia poprzez znielowanie objawów, które często towarzyszą chorym z rozsiałym NDRP. Korzyść kliniczna, jaką uzyskała chora, wyniosła około 9,5 miesiąca i jest zgodna z aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Bardzo dobry profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii również znajduje potwierdzenie w danych literaturowych. Niestety w dalszym ciągu nie opublikowano wyników badań III fazy, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo winorelbiny podawanej w schemacie klasycznym i metronomicznym. Istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań celem określenia roli terapii metronomicznej u chorych leczonych z powodu NDRP.

Piśmiennictwo

1. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 4–66.
2. Parkin D.M. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 533–543.
3. Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory klatki piersiowej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Wydanie 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 1–19.
4. Peto R., Lopez A.D., Boreham J. et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Oxford University Press, Oxford 1994.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-small cell lung cancer. W: NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Version 3. 2019.
6. Planchard D., Popat S., Kerr K. et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 29 (Suppl. 4): 192–237.
7. Andre N., Carre M., Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014; 11: 413–431.
8. Knetki-Wróblewska M., Krzakowski M. Chemioterapia metronomiczna w niedrobnokomórkowym raku płuca — aktualny stan wiedzy. *Onkol. Prakt. Klin.* 2016; 2: 41–46.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Strides, http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_vinorelbinestrides_0.pdf.
10. Briasoulis E., Aravatinos G., Kouvatseas G. et al. 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.
11. Mencoboni M., Filiberti R.A., Taveggia P. et al. Safety of First-line Chemotherapy with Metronomic Single-agent Oral Vinorelbine in Elderly Patients with NSCLC. *Anticancer Res.* 2017; 37: 3189–3194.
12. 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: 359.