

CHEMIOTERAPIA W RAKU PŁUCA – CZY TO JUŻ TYLKO HISTORIA?

dr n. med. Tomasz Jankowski

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

SŁOWA KLUCZOWE: rak płuca, winorelbina, chemioterapia.

Wstęp

Przedmiotem analizy jest przypadek diagnostyki i leczenia pacjenta z niedrobnokomórkowym miejscowo zaawansowanym rakiem płuca z wykorzystaniem radykalnej chemioradioterapii jednoczesowej i konsolidującej terapii durwalumabem.

Na podstawie opisu przypadku można stwierdzić, że chemioterapia z wykorzystaniem winorelbiny zgodnie z zaleceniami, jak i praktyką kliniczną jest wartościową opcją leczenia raka płuca w określonych sytuacjach klinicznych.

Opis przypadku

Pacjent lat 46, w momencie rozpoznania w stanie ogólnym bardzo dobrym (skala ECOG 0), zgłosił się do Kliniki z powodu uporczywego kaszlu trwającego 2 miesiące, lekkiego osłabienia i braku apetytu. W ciągu 2 miesięcy u pacjenta nastąpiła niezamierzona utrata masy ciała (4 kg). W wywiadzie: choroby towarzyszące – nadciśnienie wymagające 2 leków hipotensyjnych i tłuszczycy, nałóg palenia (około 30 paczkolet) z okresem 5-letniej abstynencji.

Tomografia komputerowa wykazała we wnęce prawej zmianę naciekowo-zapalną o orientacyjnej wielkości około 50 x 36 mm, węzły chłonne wnęk niepowiększone.

Wykonano badanie bronchofiberoskopowe z EBUS (przezoskrzelowa biopsja węzłów chłonnych pod kontrolą USG). Wynik badania histopatologicznego: rak płaskonabłonkowy. W badaniu molekularnym: ekspresja PD-L1 na 10% komórek guza.

U pacjenta wykonano także badanie PET CT (pozytonowa tomografia emisyjna) w celu oceny rozległości nacieku nowotworowego i stopnia zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia. Wynik potwierdził wymiary guza oraz stwierdzono przerzutowe węzły chłonne wnęki prawej do 19 mm w osi krótkiej. Ustalono stopień zaawansowania wg TNM na T3N1M0, kliniczne zaawansowanie IIIA.

Na konsylium zespołu leczenia raka płuca z udziałem torakochirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, radiologa i genetyka pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego z uwagi na poziom zaawansowania choroby nowotworowej. Zalecono leczenie skojarzone: radio-chemioterapia jednoczesowa, a następnie

w razie braku progresji konsolidująca immunoterapia durwalumabem.

Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych po przyjęciu pacjenta na oddział bez odchyśleń od zakresu norm, elektrokardiogram w normie. Pomiar: waga 90 kg, wzrost 183 cm, powierzchnia ciała 2,16 m². Parametry życiowe: ciśnienie tętnicze – 145/80 mm Hg, akcja serca miarowa o częstotliwości 77/minutę.

Pacjent został zakwalifikowany do chemioterapii w schemacie KN – karboplatyna w dawce dla AUC 5 w 1. dniu i winorelbina 60 mg/m² w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu.

Dawkowanie winorelbiny było ułatwione z uwagi na możliwość stosowania leków w dawce: 20, 30 i 80 mg – pacjent otrzymał 130 mg (80 mg + 20 mg + 30 mg). Od 2. cyklu zwiększono dawkę winorelbiny do 80 mg/m² – 160 mg (2 kapsułki po 80 mg). Pacjent otrzymał 3 cykle chemioterapii w dawkach należnych, powikłane granulopenią II stopnia, trombocytopenią i anemią II stopnia.

W ramach leczenia anemii II stopnia zastosowano erytropoetynę, w leczeniu granulopenii – czynniki wzrostu granulocytów – początkowo terapeutycznie, a od 2. cyklu także w profilaktyce wtórnej.

Od 2. cyklu pacjent rozpoczął radioterapię śródpiersia – otrzymał łącznie 66 Gy.

Po zakończeniu radio-chemioterapii pacjent był pod obserwacją 4 tygodnie, następnie wykonano kontrolne badanie obrazowe (tomografia komputerowa płuca), które wykazało zmniejszenie wymiarów guza do 33 x 20 mm. Z uwagi na brak progresji po radio-chemioterapii w dawkach radykalnych podjęto decyzję o leczeniu konsolidującym – immunoterapia z wykorzystaniem durwalumabu (przeciwciała monoklonalne anty-PDL1).

Pacjent wstępnie spełniał kryteria włączenia do programu lekowego i leczenia durwalumabem w ramach terapii konsolidującej. Wykonano badania laboratoryjne i EKG konieczne do kwalifikacji (bez odchyśleń od normy). Pacjent spełniał wszystkie kryteria włączenia do leczenia i otrzymywał należne dawki przez 12 miesięcy. Podczas leczenia nie zgłaszał dolegliwości, nie stwierdzono występowania niepożądanych zdarzeń, szczególnie immunologicznych. W wykonywanych co 3 miesiące badaniach tomografii komputerowej potwierdzano dalszą częściową odpowiedź na leczenie. Obecnie

pacjent pozostaje pod obserwacją z zaleceniem badań tomograficznych co 3 miesiące.

Dyskusja

Winorelbina jest cytostatycznym środkiem przeciwnowotworowym należącym do grupy pochodnych alkaloidów barwinka. W przeciwieństwie do innych alkaloidów *Vinca* katarantynowy fragment cząsteczki został zmodyfikowany strukturalnie. Punktem działania na poziomie molekularnym jest układ tubulina/mikrotubule. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny. Działa głównie na mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza aniżeli winkrystyny. Preparat ten zatrzymuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy [1].

Lek dostępny jest zarówno w postaci dożyłnej, jak i doustnej. Obie te formy mają zastosowanie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (dawki do podawania dożylnego to 25–30 mg/m² dzień 1. i 8. co 21 dni, natomiast doustnie: 60 mg/m² dzień 1. i 8. co 21 dni, przy dobrej tolerancji można dawkę zmodyfikować do 80 mg/m²).

Zgodnie z aktualną wiedzą, praktyką medyczną i zaleceniami towarzystw naukowych w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji kierujących istotną rolę odgrywają inhibitory punktów kontroli (*checkpoints inhibitors*), zarówno w monoterapii (pembrolizumab przy wysokiej ekspresji receptora PD-L1), jak i w skojarzeniu z chemioterapią (pembrolizumab lub niwolumab plus ipilimumab). Dużą grupę pacjentów z NDRP stanowią osoby, u których zaawansowanie choroby jest mniejsze i wymagają one leczenia okołoperacyjnego (neoadiuwantowego lub pooperacyjnego) bądź chemioterapii skojarzonej z radioterapią, zarówno jednocześnie, jak i sekwencyjnie. Należy pamiętać także

o pacjentach, którzy z różnych przyczyn medycznych nie kwalifikują się do leczenia immunoterapią (m.in. zły stan ogólny, współistnienie chorób autoimmunologicznych czy innego aktywnie leczonego nowotworu oraz nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych), a także leczenia II linii po progresji podczas immunoterapii/chemioimmunoterapii. W tej grupie chorych nadal istotną rolę odgrywa leczenie z wykorzystaniem chemioterapii cytotoksycznej [2].

Jednym z leków, który ma duże zastosowanie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca jest winorelbina podawana zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna).

Preparat winorelbiny może odgrywać istotną rolę w leczeniu NDRP z uwagi na uniwersalność zastosowania, dobrą tolerancję i znany profil toksyczności. Z uwagi na możliwość podawania doustnego akceptowalne jest podanie 8. dnia cyklu w warunkach domowych po telefonicznej ocenie wyników badań laboratoryjnych.

Najczęściej występujące działania niepożądane to zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii), niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymiotów, zapaleń jamy ustnej i zapań), przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych, ściszenie, miejscowe zapalenia żył.

Wnioski

Chemioterapia z wykorzystaniem winorelbiny jest wartościową opcją leczenia raka płuca w określonych sytuacjach klinicznych, szczególnie biorąc pod uwagę wygodę i bezpieczeństwo stosowania, a także korzystny profil toksyczności.

Piśmiennictwo

1. Vinorelbine Zentiva – charakterystyka produktu leczniczego.
2. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. *Onkol Prakt Klin Edu* 2022; 8: 1-41.

Artykuł powstał we współpracy z firmą Zentiva Polska sp. z o.o.