

Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Jassem

Systemowe leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca — od nihilizmu do nadziei

Systemic treatment of patients with non small cell lung cancer: from nihilism to hope

Praca nie była finansowana

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 79–81

W niniejszym zeszycie „Pneumonologii i Alergologii Polskiej” znajdują Państwo czwartą edycję opinii polskich ekspertów na temat systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Pierwsze opracowanie na ten temat ukazało się w 2005 roku [1] i było następnie aktualizowane co 2–3 lata.

Rak płuca jest nowotworem szczególnym — po pierwsze: przynoszącym w skali świata największe żniwo śmierci, po drugie — niezwykle zależnym od praktycznie jednego czynnika etiologicznego — palenia tytoniu, po trzecie — charakteryzującym się dramatycznie niskimi odsetkami wyleczeń, nieprzekraczającymi 10–15%. Obok niezbędnych działań zapobiegawczych, potrzeba poprawy wyników leczenia tego nowotworu jest zatem oczywista.

Systemowe leczenie NDRP w ciągu ostatnich dekad przeszło istotną ewolucję. Jeszcze w końcu lat 80. ubiegłego wieku chemioterapia w tej grupie chorych była stosowana rzadko, bowiem uważano ją za nieskuteczną lub wręcz szkodliwą. Stopniową zmianę spowodowało pojawienie się na początku lat 80. cisplatyny. Substancja ta była znana już w połowie XIX wieku, ale jej przeciwnowotworowe właściwości odkryto dopiero 130 lat później. W drugiej połowie lat 80. i na początku lat 90. u chorych na zaawansowanego NDRP przeprowadzono kilka badań z randomizacją,

w których stosowano oparte na cisplatynie schematy chemioterapii. Opublikowana w 1995 roku metaanaliza tych badań wykazała, że pod wpływem paliatywnej chemioterapii można uzyskać wydłużenie mediany całkowitego przeżycia o 2–3 miesiące i zwiększenie prawdopodobieństwa jednorocznego przeżycia o około 10% w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [2]. Co ważne, u chorych otrzymujących paliatywną chemioterapię obserwowano również zmniejszenie dolegliwości związanych z zaawansowanym NDRP. Efekt ten okupiony był jednak dość znaczną toksycznością chemioterapii i uciążliwościami związanymi z dożylną formą leczenia.

W ciągu kolejnych kilkunastu lat podjęto wiele prób znalezienia najsukuteczniejszych schematów chemioterapii oraz wskazania grup chorych, u których przynosi ona największą korzyść. Osią większości schematów chemioterapii w NDRP pozostała cisplatyna (później także karboplatyna), którą kojarzono z kolejno pojawiającymi się lekami cytotoksycznymi. Badania te nie pozwoliły wyłonić konkretnego „optymalnego” schematu chemioterapii ani wskazać istotnych czynników predykcyjnych umożliwiających indywidualizację leczenia. Udało się jednak ustalić właściwą liczbę leków w schemacie (dwa), czas trwania leczenia (maksymalnie kilka cykli), wartość leczenia wspomagającego, rolę chemioterapii II linii

i leczenia podtrzymującego, a także wiele innych szczegółowych aspektów. Wiedza ta pozwala coraz lepiej wykorzystać chemioterapię w NDRP oraz ograniczać jej toksyczność. Niestety, temu postępowi nie towarzyszyło wprowadzanie do praktyki klinicznej kolejnych leków cytotoksycznych — ostatnim z nich był pemetreksed, zarejestrowany do leczenia NDRP w 2008 roku. Mimo skromnego efektu terapeutycznego, chemioterapia stała się powszechnie akceptowaną formą paliatywnego leczenia zaawansowanego NDRP.

Rozwój wielu leków przeciwnowotworowych ma podobny scenariusz: najpierw są one przedmiotem badań w bardziej zaawansowanych, a następnie — w mniej zaawansowanych stadiach choroby. Podobną drogę przeszła chemioterapia w NDRP. Już po kilku latach od rozpoczęcia jej stosowania w rozsiały raku pojawiły się pierwsze wyniki badań, w których kojarzono ją z miejscowymi metodami — chirurgią i radioterapią. Po okresie mniej udanych prób, w latach 90. opublikowano kilka dużych badań klinicznych, których wyniki wskazywały na niewielką, ale istotną korzyść związaną z pooperacyjną chemioterapią [2]. Późniejsza metaanaliza, obejmująca schematy chemioterapii z udziałem leków III generacji, potwierdziła tę korzyść [3] i z czasem metoda ta stała się rutynowym postępowaniem. Badania ostatnich lat pozwoliły wybrać schematy pooperacyjnej chemioterapii łączące w sobie niezbędną skuteczność, akceptowalną toksyczność i rozsądną cenę, a także wskazały optymalny czas trwania leczenia i grupy chorych, w których metoda ta poprawia wskaźniki przeżycia. Ustalono także miejsce i wskazania do przedoperacyjnej chemioterapii [4]. Przełom wieków przyniósł także wiele badań klinicznych, w których wykazano, że w miejscowo zaawansowanym NDRP skojarzenie chemioterapii z radykalną radioterapią, zwłaszcza równoczesne stosowanie obu metod, pozwala uzyskać niewielki, ale istotny klinicznie wzrost wskaźników przeżycia w porównaniu z wyłączeniem radioterapii [5, 6].

Punktem zwrotnym w systemowym leczeniu NDRP stało się odkrycie w ostatnich dekadach XX wieku patofizjologicznej roli szlaków sygnałowych w rozwoju nowotworów i możliwości ich swoistego hamowania. Pojawienie się doustnych inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR zapoczątkowało erę terapii ukierunkowanych molekularnie, które w NDRP (podobnie jak w wielu innych nowotworach) w coraz większym stopniu zaczęły wypierać tradycyjną chemioterapię [7]. W następnych latach pojawiały się kolejne potencjalne cele molekularne terapii przeciwnowotworowych:

rearanżacje genów *ALK*, *ROS1*, *RET* i *NTRK1*, mutacje genów *HER2* i *BRAF* czy amplifikacje genów *MET* i *ALK* i proces ten trwa nadal. Niedrobnokomórkowy rak płuca staje się w ten sposób stopniowo zbiorem wielu podtypów wymagających odrębnego podejścia terapeutycznego. W efekcie można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że w ciągu najbliższych kilkunastu lat molekularny profil stanie się głównym wyznacznikiem metody systemowego leczenia tego nowotworu. Leczenie ukierunkowane molekularnie staje się równocześnie coraz bardziej „celowane”, bowiem predykcyjne biomarkery pozwalają na precyzyjny dobór chorych do poszczególnych leków. Szybki rozwój onkologii molekularnej stwarza dużą nadzieję na istotny postęp w systemowym leczeniu NDRP i przełamanie długotrwałej stagnacji.

Przedstawiona pokrótce ewolucja systemowego leczenia NDRP uzasadnia konieczność uważnego śledzenia przez klinicystów zmian w tej dziedzinie i ich wdrażania w rutynowym postępowaniu. Nie jest to łatwe zadanie — w piśmiennictwie pojawiają się tysiące naukowych artykułów, w tym wiele doniesień zmieniających praktykę kliniczną. Rolą eksperckich opinii jest zebranie tej wiedzy, wyselekcjonowanie najważniejszych doniesień, ich krytyczna ocena i formułowanie na tej podstawie praktycznych wskazówek przydatnych klinicystom. Zalecenia te nie mogą być wiążące i nie powinny odbierać lekarzowi prawa do indywidualnych decyzji terapeutycznych. Istnieje jednak wiele danych wskazujących, że postępowanie oparte na naukowych dowodach, w tym zwłaszcza na wynikach badań klinicznych z randomizacją i metaanalizach jest skuteczniejsze niż leczenie empiryczne, oparte na lokalnych zwyczajach czy indywidualnych przekonaniach lekarza.

Zmiana paradygmatu w leczeniu NDRP znajduje także odzwierciedlenie w zawartości polskich zaleceń na ten temat. W kolejnych edycjach coraz więcej miejsca poświęca się aspektom patomorfologicznym i molekularnym tego nowotworu, bowiem ich rola w wyborze metody systemowego leczenia szybko wzrasta. W tegorocznym opracowaniu bardzo rozszerzono także podrozdział dotyczący metod ukierunkowanych molekularnie, stają się one bowiem rutynowym elementem leczenia tego nowotworu. Podobnie jak poprzednio, w obecnym opracowaniu uwzględniono polskie realia w zakresie dostępności poszczególnych metod leczenia. Sytuacja w tej dziedzinie często się zmienia, konieczne jest zatem jej bieżące śledzenie. Liczymy, że nasze opracowanie będzie pomocne w codziennej

pracy klinicystów oraz pozwole na racjonalizację leczenia NDRP i lepsze wykorzystanie obecnych możliwości w tej dziedzinie.

Konflikt interesów

Jacek Jassem: Roche — grant naukowy; Boehringer Ingelheim, Eli Lilly — komitet doradczy; Astra Zeneca, Roche — wykład.

Piśmiennictwo:

1. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. i wsp. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej; Konferencja okrągłego stołu. *Nowotwory J. Oncol.* 2005; 55: 160–166.
2. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br. Med. J.* 1995; 311: 899–909.
3. Arriagada R., Dunant A., Pignon J.-P. i wsp. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 35–42.
4. Song W.A., Zhou N.K., Wang W. i wsp. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 510–516.
5. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 335–342.
6. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. i wsp. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2181–2190.
7. Li T., Kung H.-J., Mack P.C. i wsp. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: Implications for current and future therapies. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1039–1049.