

Wyniki systemowego leczenia pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca w praktyce klinicznej

Krzysztof Adamowicz

Wstęp. Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem na świecie. Każdego roku notuje się ponad 1,4 mln nowych przypadków i około 1,3 mln zgonów z powodu raka płuca. Dane dotyczące wyników leczenia paliatywnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce są skąpe.

Metody. Analizie poddano wyniki chemioterapii pierwszej linii u 204 chorych na raka płuca leczonych w okresie od 2011 do 2014 r w dwóch ośrodkach.

Wyniki. Średni wiek badanej grupy wynosił $63,4 \pm 8,3$ roku; 155 chorych otrzymało chemioterapię z udziałem cisplatyny, 33 — schematy zawierające karboplatynę, 8 — inhibitory kinazy tyrozynowej dla *EGFR*, 8 — monoterapię winorelbina lub gemcytabiną. Całkowitą regresję uzyskano u 2 chorych, częściową odpowiedź — u 52 chorych (25%), stabilizację u 92 (45%), a u 58 (28%) chorych doszło do progresji. Mediana czasu przeżycia całkowitego w całej grupie wynosiła 12 miesięcy. Chemioterapia wielolekowa oparta na cisplatynie w porównaniu z chemioterapią z udziałem karboplatyny i z monoterapią związana była z większą toksycznością ogółem ($p = 0,04$). Większa toksyczność dotyczyła powikłań hematologicznych i niewydolności nerek mierzonej poziomem kreatyniny w surowicy krwi. Nie stwierdzono wpływu chemioterapii na ogólną jakość życia.

Wnioski. Wyniki leczenia paliatywnego niedrobnokomórkowego raka płuca w codziennej praktyce są porównywalne do uzyskanych w prospektywnych badaniach klinicznych pomimo innej populacji leczonych chorych. Zastosowanie paliatywnej chemioterapii nie miało istotnego wpływu na jakość życia.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 24–33

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, wyniki leczenia

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem na świecie. Każdego roku notuje się ponad 1,4 mln nowych przypadków i około 1,3 mln zgonów z powodu raka płuca. [1]. Co prawda, dla mężczyzn liczby te od pewnego czasu nie wzrastają, lecz w wielu miejscach na świecie (w tym w Polsce) ciągle wzrasta liczba przypadków raka gruczołowego u obu płci oraz wszystkich rodzajów raka płuca wśród kobiet. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce

rozpoznaje się około 21 000 nowych zachorowań na raka płuca rocznie, z czego u mężczyzn prawie 15 000 i ponad 6000 u kobiet [2]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 80–85% wszystkich pierwotnych nowotworów układu oddechowego w Polsce [2].

Mimo pewnej poprawy we wczesnej diagnostyce i leczeniu w ostatnich dziesięcioleciach, rokowanie w raku płuca pozostaje złe. W Polsce zaledwie około 11,9% mężczyzn i 16,9% kobiet przeżywa pięć lat, a większość z nich

Poradnia Onkologiczna i Chemioterapia Ambulatoryjna
Szpital Specjalistyczny w Wejherowie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Adamowicz K. The results of first line systemic therapy of NSCLC in clinical practice. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 24–33.

Należy cytować wersję pierwotną.

jest leczona już od momentu diagnozy tylko paliatywnie [2, 3]. Pomimo postępu i rozwoju terapii molekularnych oraz nowych chemioterapeutyków chorych z przerzutowym rakiem płuca praktycznie nie można wyleczyć. Szczególnie złe rokowanie dotyczy chorych na NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego III B i IV. W ostatniej dekadzie mediana czasu przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego NDRP, otrzymujących leczenie systemowe w ramach badań klinicznych, wzrosła jednak z kilku do ponad 20 miesięcy w niektórych badaniach [4–7]. Tę poprawę uzyskano dzięki modyfikacji wcześniej stosowanych schematów leczenia [8–11], ale przede wszystkim dzięki zastosowaniu nowych leków, takich jak inhibitory kinazy tyrozynowej dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) i inhibitory *ALK* [12–20].

Dane dotyczące wyników paliatywnego leczenia chorych na raka płuca w Polsce są skąpe. Brakuje też danych dotyczących toksyczności leczenia i jakości życia leczonych chorych. Niniejsze badanie, obejmujące dużą grupę chorych poddanych terapii systemowej w ramach codziennej praktyki klinicznej, jest próbą oceny rzeczywistej skuteczności leczenia w tej populacji po uwzględnieniu możliwości terapeutycznych w ramach refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Podjęto także próbę określenia czynników wpływających na czas przeżycia całkowitego leczonych chorych.

Material i metody

Przedmiotem badania było 204 chorych na nieoperacyjnego, przerzutowego NDRP (ICD10 = C34), którzy od 2011 roku do 2014 roku otrzymali chemioterapię pierwszej linii w Szpitalu Specjalistycznym w Wejherowie oraz w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku. Grupę tę stanowili chorzy z pierwotnym lub wtórnym rozsiewem nowotworu, którzy nie kwalifikowali się do próby leczenia radykalnego. Dane kliniczne uzyskano ze źródłowej dokumentacji — z kart chorobowych. Przeanalizowano łącznie dokumentację 210 chorych, spośród których z dalszej analizy wyłączono 6 z niepełnymi danymi w dokumentacji medycznej.

Przedmiotem analizy były: wiek, płeć, wykształcenie, palenie papierosów, wywiad rodzinny, wzrost, masa ciała, nasilenie bólu, rozpoznanie histopatologiczne, ocena *EGFR* i zastosowany schemat leczenia. Jako palaczy tytoniu definiowano osoby, które paliły co najmniej jeden papieros dziennie w ciągu co najmniej 12 miesięcy. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka definiowano jako zachorowanie na raka płuca u krewnych pierwszego i/lub drugiego stopnia. Dane te uzyskano od chorych na podstawie wywiadu. Masę ciała i wzrost rejestrowano u wszystkich chorych w momencie rozpoczęcia leczenia. Odpowiedź oceniano przy użyciu skali RECIST 1.1, zawsze na podstawie badania tomokomputerowego.

Do analizy przyjęto dane dotyczące toksyczności leczenia według klasyfikacji działań niepożądanych WHO (World

Health Organization), stwierdzone w planowanym pierwszym dniu kolejnego cyklu chemioterapii, bez względu na jej schemat. Toksyczność hematologiczną oceniano na podstawie rzeczywistych wyników badań laboratoryjnych, wykonywanych w dniu planowanego podania chemioterapii. Pozostałe działania niepożądane analizowano, wykorzystując zapisy z dokumentacji medycznej prowadzonej przez lekarza prowadzącego.

Jakość życia oceniano na podstawie formularza EORTC QLQ-C30 [21]. Ankiety w polskiej wersji językowej chorzy wypełniali w ostatnim tygodniu poprzedzającym rozpoczęcie chemioterapii oraz w pierwszym tygodniu po jej zakończeniu.

W analizie wyników zastosowano podstawowe statystyki opisowe. Średnie arytmetyczne porównywano testem t-Studenta w przypadku dwóch zmiennych i na podstawie analizy ANOVA dla więcej niż dwóch zmiennych. W ocenie związku pomiędzy czynnikami demograficznymi i klinicznymi a odpowiedzią na leczenie zastosowano regresję logistyczną. Wpływ poszczególnych czynników na czas przeżycia całkowitego chorych oceniano przy użyciu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa z testem ilorazu wiarygodności. Wartość *p* poniżej 0,05 uznano za statystycznie istotną.

W ocenie jakości życia uwzględniono szczegółowe instrukcje podane przez EORTC. Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Excel firmy Microsoft oraz program PQSTAT w wersji 1.4. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę dyrektorów obu jednostek oraz Komisji Bioetycznej przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Gdańsku. Warunkiem jej uzyskania było przedstawienie bazy danych z zachowaniem pełnej anonimowości indywidualnych danych chorych.

Wyniki

Charakterystykę badanych chorych przedstawiono w tabeli I. Średni wiek badanej grupy wynosił $63,4 \pm 8,3$ roku, mediana 65 lat; 13% stanowili chorzy w wieku powyżej 70 lat; 64% stanowili mężczyźni; 78% chorych z pierwotnie rozsianym nowotworem; 90% stanowili byli lub obecni palacze papierosów. Najliczniejszym podtypem histologicznym był rak gruczołowy (46,6%) i rak płaskonabłonkowy (41,6%). Mutację *EGFR* oznaczono w 98 przypadkach, a wykrytą ją w 10 z nich.

W pierwszej linii leczenia terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu zastosowano w ośmiu przypadkach, w drugiej linii leczenia — w jednym, a w jednym nie zastosowano pomimo identyfikacji mutacji *EGFR* z powodu niekontrolowanych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.

U 155 chorych zastosowano schematy chemioterapii z udziałem cisplatyny, w 33 przypadkach — z udziałem karboplatyny, a w pozostałych 8 przypadkach — monoterapię winorelbina lub gemcytabiną. Zastosowany schemat

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych

Cecha	Liczba
Stan sprawności	
0	108 (53%)
1	80 (39%)
2	16 (8%)
Przerzuty odległe	
tak	178 (87%)
nie	26 (13%)
Wiek (lata)	
41–50	19 (9%)
51–60	62 (30%)
61–70	96 (47%)
> 70	27 (13%)
Płeć	
kobiety	73 (36%)
mężczyźni	131 (64%)
Typ histologiczny	
rak gruczołowy	93 (46,6%)
rak płaskonabłonkowy	85 (41,7%)
inne	13 (6,4%)
nieznane	13 (6,4%)
Mutacja <i>EGFR</i>	
obecna	10 (4,9%)
nieobecna	88 (43,1%)
nie badano	108 (53,0%)
Rak płuca w rodzinie	
tak	18 (9%)
nie	186 (91%)
Miejsce zamieszkania	
miasto	135 (66%)
wieś	69 (34%)
Palenie papierosów w wywiadzie	
tak	184 (90%)
nie	20 (10%)
Wykształcenie	
niższe niż średnie	70 (34%)
średnie	72 (35%)
wyższe	62 (30%)
Rozsiew nowotworowy	
pierwotny	159 (78%)
wtórny	45 (22%)

leczenia nie miał związku ze stanem ogólnym ($p = 0,17$), płcią ($p = 0,19$), wykształceniem chorych ($p = 0,19$), miejscem zamieszkania ($p = 0,15$), paleniem papierosów ($p = 0,69$) oraz pierwotnym lub wtórnym uogólnieniem nowotworu ($p = 0,97$). Znalezione związki pomiędzy wyborem monoterapii oraz

wyborem schematów opartych na karboplatynie w stosunku do schematów opartych na cisplatynie a wiekiem ($p < 0,01$). Karboplatynę stosowano częściej u osób w wieku podeszłym. Monoterapię stosowano w każdym przypadku u pacjentów po 75 roku życia i w stanie ogólnym = 2.

W przypadku rozpoznania gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych leczenie pemetrekselem w pierwszej linii zastosowano w 21 przypadkach.

Całkowitą regresję uzyskano w 2 przypadkach (jeden przypadek chemioterapii opartej na cisplatynie i jeden przypadek terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej). Częściową odpowiedź uzyskano u 52 chorych (25,5%), stabilizację u 92 chorych (45,1%), a u 58 (28,4%) doszło do progresji.

W analizie wieloczynnikowej (regresja logistyczna) odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa regresja) przy użyciu cisplatyny nie była związana z analizowanymi czynnikami. Zaobserwowano jednak trend w stosunku do wyższego prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie po dodaniu pemetrekselem do cisplatyny (tab. II). Dla karboplatyny ilość przypadków nie spełniała założenia statystycznego dla analizy wieloczynnikowej.

Spośród 204 analizowanych chorych 3 nadal żyło w momencie przeprowadzenia analizy. Mediana czasu przeżycia całkowitego w całej grupie wyniosła 12,1 miesiąca. W analizie wieloczynnikowej znamienne wpływy na czas przeżycia całkowitego miały stan sprawności (PS = 0 sprzyjał dłuższemu przeżyciu), schemat leczenia (dłuższe przeżycie przy leczeniu cisplatyną) i odnotowanie odpowiedzi na leczenie (tab. III). Mediana przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych cisplatyną wyniosła: 12,1 miesiąca (po dodaniu pemetrekselem — 12,7 miesiąca); dla leczonych karboplatyną — 10,6 miesiąca; dla monoterapii — 10,2 miesiąca; dla leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej dla *EGFR* — 21,2 miesiąca. Mediana czasu przeżycia całkowitego dla raka gruczołowego wyniosła 12,6 miesiąca i nie różniła się znamienne od mediany czasu przeżycia całkowitego dla innych typów raka niedrobnokomórkowego (11,9 miesiąca; $p = 0,22$).

Terapię drugiej linii zastosowano u 139 chorych (68%). 35 chorych nie otrzymało chemioterapii drugiej linii z powodu złego stanu ogólnego, 21 chorych z powodu szybkiej progresji i przewidywanego krótkiego okresu przeżycia; dalsze losy 8 chorych pozostały nieznane, a jeden odmówił dalszego leczenia. Drugą linię chemioterapii zastosowano tylko u jednego spośród chorych, którzy w pierwszej linii otrzymali jednolekową chemioterapię. W przypadku zastosowania w pierwszej linii chemioterapii z udziałem platyny, w kolejnej stosowano monoterapię docetakselem ($n = 89$), pemetrekselem ($n = 18$), gemcytabiną ($n = 19$) i winorelbiną ($n = 12$) i terapię anty-*EGFR* ($n = 1$).

Czas przeżycia chorych, u których zastosowano tylko jedną linię leczenia, był krótszy w porównaniu z tymi,

Tabela II. Wpływ czynników demograficznych i klinicznych na odpowiedź na leczenie w przypadku leczenia cisplatyną

	-95% CI	+95% CI	Wald stat.	Wartość p
Stan sprawności	-0,89207	0,499571	0,305573	0,58041
Dodanie pemetreksedu	-3,91701	0,324714	2,755215	0,096938
Wiek	-0,07819	0,021592	1,235977	0,266248
Płeć	-0,81292	0,735198	0,009682	0,921616
Typ histopatologiczny	-0,43621	0,778585	0,305138	0,580679
Obecność przerzutów odległych	-0,6217	2,253003	1,237026	0,266045

Tabela III. Wpływ czynników demograficznych i klinicznych na czas przeżycia całkowitego (analiza wieloczynnikowa)

	-95% CI	+95% CI	Stat. t	Wartość p
Stan sprawności	-2,82465	-0,79149	-3,50796	0,000562
Dodanie pemetreksedu	-1,35659	2,973976	0,73663	0,462242
Schemat chemioterapii	0,054997	1,821152	2,095165	0,037461
Wiek	-0,08897	0,068761	-0,25266	0,800799
Typ histopatologiczny	-0,81468	0,688952	-0,16491	0,869186
Obecność odpowiedzi na leczenie	5,159973	8,092461	8,913318	< 0.000001

Tabela IV. Udział działań niepożądanych w zależności od schematu chemioterapii. Znamiennie różnice wyróżniono pogrubieniem

Toksyczność	Udział toksyczności 3. i 4. stopnia			
	erlotynib/gefitinib	cisplatyna	karboplatyna	monoterapia
Wymioty	0/8	22/155	2/33	1/8
Biegunka	1/8	15/155	3/33	1/8
Infekcje	0/8	6/155	1/33	0/8
Niedokrwistość	0/8	34/155	1/33	0/8
Małopłytkowość	0/8	20/155	1/35	0/8
Neutropenia	0/8	51/155	3/33	0/8
Neuropatia	0/8	7/155	0/33	0/8
Nefrotoksyczność*	0/8	19/155	1/33	0/8
Toksyczność skórna i suchość rogówki	2/8	1/155	0/33	0/8
Ototoksyczność	0/8	2/155	0/33	0/8

*definiowana jako wzrost poziomu kreatyniny powyżej wartości referencyjnych

u których stosowano kolejne linie terapii (mediana odpowiednio: 9,9 i 12,9 miesiąca; $p < 0,01$). Czas przeżycia całkowity chorych otrzymujących w pierwszej lub w drugiej linii pemetreksed był podobny w porównaniu z chorymi leczonymi bez udziału tego leku (mediana odpowiednio 12,5 i 12,0 miesięcy, $p = 0,33$). Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych, którzy w drugiej linii otrzymali docetaksel, wynosiła 12,1 miesiąca.

Do najczęstszych działań niepożądanych w grupie chorych leczonych chemioterapią należały: toksyczność hematologiczna, w tym neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość, a także neuropatia obwodowa, wymioty i biegunki (tab. IV). Rzadziej występowały zakażenia,

utrata włosów, osłabienie i zaparcia. Ogólna toksyczność nie była związana ze stanem ogólnym ($p = 0,13$), płcią ($p = 0,67$), wykształceniem ($p = 0,25$), miejscem zamieszkania ($p = 0,76$), paleniem papierosów ($p = 0,17$), pierwotnym lub wtórnym uogólnieniem nowotworu ($p = 0,85$), cukrzycą ($p = 0,09$), nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,35$) i odpowiedzią na leczenie ($p = 0,89$). Toksyczność ogólna była natomiast zależna od rodzaju chemioterapii (monoterapia w stosunku do schematów wielolekowych; $p < 0,01$) oraz wieku (poniżej lub powyżej 70 lat; $p < 0,01$). Stwierdzono także znamienne różnice w ogólnej toksyczności w grupach otrzymujących chemioterapię opartą na różnych pochodnych platyny (cisplatyna vs karboplatyna; $p = 0,04$). Ryzyko wystąpienia

toksyczności było wyższe u chorych leczonych cisplatyną. Wyższa toksyczność chemioterapii opartej na cisplatynie dotyczyła jedynie powikłań hematologicznych i wzrostu poziomu kreatyniny w surowicy krwi. Ponadto w dwóch przypadkach udokumentowano audiometrycznie pogorszenie słuchu. Inny profil toksyczności obserwowano w przypadku inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (tab. IV).

Średnia liczba cykli chemioterapii w całej grupie chorych wynosiła 3,65 (zakres od 2 do 6 cykli). Jedynie w 15 przypadkach podano więcej niż 4 cykle. Liczba cykli nie była związana ze schematem leczenia ($p = 0,67$). U żadnego z chorych w trakcie leczenia nie doszło do zgonu toksycznego. Chemioterapię z powodu toksyczności odraczano 105 razy (14,9% podań). Najczęstszymi przyczynami odroczeń były: neutropenia (85,3% odroczeń, w tym gorączka neutropeniczna 1,3%), niedokrwistość (6,5%), małopłytkowość (4,7%) i biegunka (3,5%). Z kolei u 21 chorych zredukowano dawkę chemioterapii (wszyscy chorzy leczeni byli cisplatyną, nie licząc redukcji karboplatyny w ramach wyliczenia pola pod krzywą po zwiększeniu się wartości kreatyniny w surowicy krwi). U 12 chorych leczenie przerwano z powodu toksyczności (11 chorych leczonych cisplatyną i 1 chory leczony karboplatyną). Nasilenie bólu przed leczeniem i po leczeniu nie różniło się znamienne ($p = 0,19$) i nie miało związku z odpowiedzią na leczenie ($p = 0,27$).

Ponieważ formularze jakości życia wydawano pacjentom od stycznia 2013 roku, ten aspekt uwzględniono tylko u 129 chorych. Średni wiek tej grupy wyniósł $64 \pm 7,9$ roku. Jakość życia nie była związana z wiekiem, płcią, miejscem zamieszkania i odpowiedzią na leczenie. Ze względu na małą liczebność badanej grupy chorych nie analizowano odrębnie jakości życia w podgrupach otrzymujących poszczególne schematy chemioterapii. W odniesieniu do całej grupy w trakcie leczenia obserwowano jedynie zwiększenie nasilenia nudności i wymiotów ($p = 0,02$), zaparc ($p < 0,01$) i zmniejszenie duszności ($p < 0,01$).

Dyskusja

Przeszukaliśmy bazę danych PubMed, stosując określenia „nowotwory płuca” i „leczenie farmakologiczne”; zastosowaliśmy filtry: „z randomizacją” i „badania III fazy” w celu wyszukania badań zestawionych w tabeli V. Następnie ograniczyliśmy wyniki do okresu między 1 stycznia 2000 roku a 31 grudnia 2015 roku w 10 wiodących czasopismach (*Annals of Oncology, British Journal of Cancer, Cancer, Clinical Cancer Research, European Journal of Cancer, Journal of Clinical Oncology, Journal of the National Cancer Institute, Lancet Oncology, Lancet i New England Journal of Medicine*). Z zestawienia wyłączono dokumenty dotyczące biologicznych lub innych czynników prognostycznych w oderwaniu od głównych wyników badań, a także badania z randomizacją II fazy oraz oparte na leczeniu wspomagającym. Średnie przeżycie we wszystkich wymienionych badaniach wyniosło

12,8 miesiąca. Średnia ta obniża się do 9,9 miesiąca dla badań z oceną klasycznej chemioterapii (po wykluczeniu badań z inhibitorami kinazy dla *EGFR* i *ALK*). W przedstawionym przez nas materiale mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 12 miesięcy. Wyniki leczenia mierzone czasem przeżycia całkowitego w codziennej praktyce klinicznej wydają się być zatem porównywalne z wynikami uzyskiwanymi obecnie w prospektywnych badaniach III fazy.

Nie można jednak bezpośrednio porównywać tych median ze względu na inne populacje chorych. Z drugiej jednak strony większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia [2]. Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem, osiągając szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia, u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia. Podobnie było w naszej populacji, w której średni wiek chorych wyniósł 63 lata. Wyraźnie mniejsza ilość chorych po 75 roku życia wynika najprawdopodobniej z zaniechania toksycznego leczenia przeciwnowotworowego w tej grupie chorych na rzecz właściwego leczenia objawowego. Również przewaga mężczyzn oraz palaczy papierosów była typowa dla tego nowotworu i zgodna z danymi z literatury.

Nasze badanie rzuca jednak światło na kilka istotnych problemów w codziennej praktyce klinicznej. Oceniając nasze wyniki, należy uwzględnić kilka czynników. Po pierwsze, decyzję o podjęciu leczenia podejmowali zawsze leczący specjaliści w zakresie onkologii klinicznej. Co prawda ich decyzje mogły być subiektywne, ale daje się zauważyć kilka istotnych prawidłowości. W badanej grupie znalazło się 27 chorych w wieku powyżej 70 lat, w tym dziewięciu powyżej 75 lat, z czego ośmiu było leczonych monoterapią, bez udziału pochodnych platyny. Widać wyraźną tendencję do stosowania monoterapii u osób w wieku podeszłym. Z drugiej jednak strony u wszystkich tych chorych lekarze prowadzący określali stopień sprawności jako drugi, a 90% z nich miało co najmniej dwa obciążenia kliniczne innymi poważnymi chorobami internistycznymi. Nie jest zatem do końca jasne, czy to wiek, czy stopień sprawności i obciążenia były głównymi czynnikami decydującymi o zastosowaniu monoterapii. Po drugie, stosowano w nim różne schematy chemioterapii oparte na cisplatynie i karboplatynie (z wyraźną przewagą tej pierwszej). W odrębnej analizie wykazano istotną różnicę w zakresie całkowitego przeżycia na korzyść cisplatyny. Ograniczeniem tego porównania jest jednak stosunkowo niewielka liczba chorych otrzymujących schematy oparte na karboplatynie ($n = 33$). Po trzecie, przeprowadzona analiza wykazała istotny wpływ stanu sprawności i wieku chorych na czas przeżycia całkowitego, co było stwierdzane również w badaniach klinicznych adresowanych do chorych w starszych grupach wiekowych [22, 23]. Nasze badanie ma jednak również kilka potencjalnych wad. Najważniejszą

Tabela V. Wyniki leczenia paliatywnego chorych na NDRP w badaniach III fazy od 2000 roku (szczegółowe dane i piśmiennictwo dostępne u autorów)

Pierwszy autor	Rok	Pierwotny punkt końcowy	OS (miesiące)	Liczba pacjentów
Sculier JP	2000	OS	8	297
Gatzemeier U	2000	OS	8,6	414
Ranson M	2000	OS	6,8	157
Frasci G	2000	OS	7	120
Fossella FV	2000	OS	8,5	373
Comella P	2000	OS	11,5	180
von Pawel J	2000	OS	8,5	438
Bonomi P	2000	QoI, OS	9,9	599
Shepherd FA	2000	OS	7	103
Sandler AB	2000	OS	9,1	522
Vansteenkiste JF	2001	RR	7,2	169
Kelly K	2001	OS	8	408
Smith IE	2001	OS	7	308
Souquet PJ	2002	OS	10	259
Scagliotti GV	2002	RR	9,8	607
Rosell R	2002	RR	9,8	618
Kosmidis P	2002	OS	10,4	509
Sculier JP	2002	OS	8,2	280
Socinski MA	2002	QoI, OS	8,9	230
Schiller JH	2002	OS	7,9	1155
Smit EF	2003	OS	8,9	480
Wachters FM	2003	OS	10,5	240
Belani CP	2003	RR, TTP	10,1	390
Danson S	2003	OS	8,8	372
Fossella F	2003	OS	11,3	1218
Gridelli C	2003	QoI	9,5	503
Gridelli C	2003	OS	9	707
Negoro S	2003	OS	12	398
Comella P	2004	OS	9,7	264
Georgoulas V	2004	OS	10,5	319
Stathopoulos GP	2004	OS	11	360
Laack E	2004	OS	8,5	300
O'Brien ME	2004	OS	8	419
Herbst RS	2004	OS	9,9	1037
Giaccone G	2004	OS	10,9	1093
Kubota K	2004	OS	11,3	302
Williamson SK	2005	OS	11	367
Sederholm C	2005	OS	10,3	325
Herbst RS	2005	OS	10,6	1059
Belani CP	2005	OS	9,8	369
Leighl NB	2005	OS	9,2	774
Pujol JL	2005	PFS	11,1	311
Georgoulas V	2005	OS	9,7	413
Bissett D	2005	OS	11,5	362
Lilenbaum RC	2005	OS	8,8	561
Rudd RM	2005	OS	10	422
Martoni A	2005	OS	11	272

→

Tabela V (cd.). Wyniki leczenia paliatywnego chorych na NDRP w badaniach III fazy od 2000 roku (szczegółowe dane i piśmiennictwo dostępne u autorów)

Pierwszy autor	Rok	Pierwotny punkt końcowy	OS (miesiące)	Liczba pacjentów
Westeel V	2005	OS	11,9	566
Sandler A	2006	OS	12,3	878
von Plessen C	2006	QoI, OS	8	297
Kudoh S	2006	OS	14,3	180
Ramlau R	2006	OS	7,5	829
Booton R	2006	OS	9,5	433
Paz-Ares L	2006	OS	10,4	670
Paccagnella A	2006	OS, RR	10,8	319
Park JO	2007	OS	15,9	314
Hainsworth JD	2007	OS	8	345
Helbekkmo N	2007	OS	7,3	432
Gridelli C	2007	OS	11,5	240
Gatzemeier U	2007	OS	11	1159
Sculier JP	2007	OS	11,9	281
Novello S	2007	OS	13	250
Ohe Y	2007	OS	13,9	581
Comella P	2007	OS	10,7	433
Kosmidis PA	2008	OS	10,49	452
Kubota K	2008	OS	14,1	393
Scagliotti GV	2008	OS	10,8	1669
Ramlau R	2008	OS	12,3	623
Blumenschein GR Jr	2008	OS	12,4	612
Belani CP	2008	OS	9,5	444
Kosmidis PA	2008	OS	10,49	452
Reynolds C	2009	OS	6,7	170
Lee SM	2009	OS	8,9	720
Ciuleanu T	2009	PFS	13,4	663
Mok TS	2009	PFS	18,6	1217
Grønberg BH	2009	QoI	7,3	446
Pirker R	2009	OS	11,3	1100
Tan EH	2009	TTF	9,9	381
Takeda K	2009	OS	10,3	130
Fidias PM	2009	OS	12,3	309
Treat JA	2010	OS	8,7	1135
Reck M	2010	PFS	13	1043
Stathopoulos GP	2010	toksyczność	10	236
Lee DH	2010	PFS	14,1	161
Takeda K	2010	OS	13,7	598
Lynch TJ	2010	PFS	9,69	676
Scagliotti G	2010	OS	10,7	926
Okamoto I	2010	OS	15,2	564
Maemondo M	2010	PFS	30,5	230
Kosmidis PA	2011	OS	11,1	398
Koch A	2011	OS	8,50	316
Gaafar RM	2011	OS	10,9	173
Hirsh V	2011	OS	10,0	828
Lara PN Jr	2011	OS	13,4	649

→

Tabela V (cd.). Wyniki leczenia paliatywnego chorych na NDRP w badaniach III fazy od 2000 roku (szczegółowe dane i piśmiennictwo dostępne u autorów)

Pierwszy autor	Rok	Pierwotny punkt końcowy	OS (miesiące)	Liczba pacjentów
Groen HJ	2011	OS	8,2	561
Quoix E	2011	OS	10,3	226
Coudert B	2012	PFS and TTP	11,9	889
Manegold C	2012	OS	11,0	839
Boni C	2012	OS	11,3	433
Fløtten Ø	2012	OS	7,0	444
Sun JM	2012	PFS	22,2	135
Han JY	2012	OS	22,9	309
Lee JS	2012	OS	8,5	924
Socinski MA	2012	RR	12,1	1052
Scagliotti GV	2012	OS	9,0	960
Scagliotti GV	2012	OS	13	1090
Gridelli C	2012	OS	11,6	900
Paz-Ares LG	2012	OS	12,5	904
Lee SM	2012	OS	3,7	350
Inoue A	2013	OS	27,7	228
Socinski MA	2013	RR	19,9	1052
Yoshioka H	2013	OS	15,2	564
Karampeazis A	2013	TTP	BD	357
Zukin M	2013	OS	9,3	205
Sequist LV	2013	PFS	16,6	1269
Paz-Ares LG	2013	PFS	13,9	939
Barlesi F	2013	PFS	12,8	376
Johnson BE	2013	PFS	14,4	1145
Patel JD	2013	OS	13,4	939
Wu YL	2013	PFS	18,3	451
Barlesi F	2014	PFS	17,1	376
Alfonso S	2014	OS	8,23	176
Laurie SA	2014	OS	13,1	306
Yang JC	2014	PFS	27,9	253
Langer CJ	2014	OS	9,8	681
Zhou C	2015	OS	29,7	165
Wu YL	2015	PFS	26,3	217
Kubota K	2015	OS	17,1	608
Kubota K	2015	OS	20,9	227
Langer CJ	2015	RR	13,8	546
O'Brien ME	2015	OS	17,4	600
Giaccone G	2015	OS	20,3	332
Abe T	2015	OS	14,8	276
Zhou C	2015	PFS	24,3	276
Shukuya T	2015	OS	13,6	355
Thatcher N	2015	OS	11,5	1093
Paz-Ares L	2015	OS	11,5	633
Yang JC	2015	OS	33	709

OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie; PFS (*progression-free survival*) — przeżycie wolne od progresji; TTP (*time to progression*) — czas do progresji; RR (*response rate*) — odsetek odpowiedzi; QoL (*quality of life*) — jakość życia; BD — brak danych

z nich jest charakter retrospektywny. Z kolei brak znamien-nych różnic w czasie przeżycia całkowitego dla odmiennych typów histologicznych raka niedrobnokomórkowego płuca można tłumaczyć brakiem zastosowania wyraźnej odmienności terapeutycznej dla raka gruczołowego. W naszym przypadku zaledwie 21 chorych w pierwszej linii terapii było leczonych pemetreksedem i 8 inhibitorami *EGFR*. Wynikało to częściowo z okresu przeprowadzania badania, kiedy to pemetreksed był refundowany tylko w II linii leczenia (w tym okresie 34 chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego rozpoczęło terapię I linii). Ponadto duża grupa chorych nie spełniała kryteriów programu NFZ. W analizowanej populacji spośród kwalifikowanych do leczenia przy wykorzystaniu pemetreksedu aż u 12 chorych stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny, 7 chorych odmówiło dojeżdżania 35 km do najbliższego ośrodków dysponującego możliwością leczenia pemetreksedem, 5 chorych miało przerzuty do mózgu, w 3 przypadkach stwierdzono nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych niespełniające kryterium włączenia do terapii, w 2 przypadkach stwierdzono stan ogólny PS = 2, w kolejnych 2 przypadkach — przeciwwskazanie sercowo-naczyniowe, a w 1 przypadku przyczyna pozostała nieznaną. Zastanawia również niski odsetek chorych z mutacją w genie *EGFR* (10 osób spośród 204 chorych — niespełna 5%). W polskiej populacji wynosi on około 8,4% [24]. Przyczyny tego zjawiska pozostają nieznanne, zwłaszcza rozbieżności pomiędzy ośrodkami (dla Wejherowa odsetek ten wynosił zaledwie 3,2%). Może to być spowodowane odmiennym profilem populacyjnym leczonych tam chorych. Dominowali tu mężczyźni, palacze papierosów oraz użytkownicy innych form zażywania tytoniu (charakterystyczne dla populacji Kaszub palenie fajki czy zażywanie tabaki). Z kolei następstwem wspomnianego faktu jest niski odsetek chorych, u których zastosowano leczenie anty-*EGFR*, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

W przedstawionym materiale u 5,8% chorych leczenie przerwano z powodu toksyczności, a u 10,3% zmniejszono dawki chemioterapii. U 33 chorych stwierdzono wystąpienie co najmniej dwóch poważnych toksyczności. Przedstawione przez nas dane dotyczące toksyczności mogą być jednak zaniżone z powodu retrospektywnego charakteru badania. Zaledwie u 8 chorych (3,9%) zaszła konieczność hospitalizacji w trakcie leczenia. We wszystkich przypadkach było to związane z niedokrwistością wymagającą przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Wyniki te wskazują, że paliatywną chemioterapię chorych na raka płuca można w większości przypadków prowadzić bezpiecznie w warunkach ambulatoryjnych. Warto podkreślić, że u większości chorych prowadzono też profilaktykę wtórną przy użyciu granulocytowych czynników wzrostu, co zmniejszało ryzyko istotnych klinicznie neutropenii po pierwszym incydencie.

Większa toksyczność chemioterapii opartej na cisplatynie jest zgodna z danymi z piśmiennictwa [25, 26]. Karbopla-

tyna pojawiła się w badaniach klinicznych na początku lat 80. ubiegłego wieku jako preparat o aktywności podobnej do cisplatyny, lecz odmiennym profilem toksyczności, obejmującym supresję szpiku kostnego, znacznie zaś mniej toksyczny w stosunku do nerek i układu nerwowego oraz mniej emetogenny [25]. Utało się przekonanie, że karboplatyna jest lepiej tolerowanym lekiem niż cisplatyna. Przedstawione dane oraz ich interpretacja potwierdzają naszą hipotezę, że toksyczność leczenia obserwowana w codziennej praktyce klinicznej może być większa w porównaniu do wyników uzyskiwanych w badaniach klinicznych, a lekarze w obawie przed nią mogą sięgać po karboplatynę, która w naszym badaniu okazała się lekiem o mniejszym udziale poważnych toksyczności. Nie można jednak tych wyników ze sobą porównywać, bo populacje leczonych cisplatyną i karboplatyną różniły się od siebie istotnie. W populacji leczonej karboplatyną średnia wieku była wyższa i częściej występowały współistniejące obciążenia internistyczne. Nie zmienia to jednak faktu, że karboplatyna była lekiem lepiej tolerowanym, o mniejszym potencjale emetogennym i nefrotoksycznym, ale też mniej skutecznym pod względem odpowiedzi na leczenie i czasu przeżycia całkowitego.

W naszym materiale pierwsza linia paliatywnej chemioterapii z powodu raka płuca nie miała istotnego wpływu na ogólną jakość życia. Już w poprzednich pracach wskazywaliśmy, że leczenie systemowe często nie ma istotnego wpływu na jakość życia u chorych leczonych paliatywnie na niedrobnokomórkowego raka płuca [27]. Ponadto w odniesieniu do całej grupy w trakcie leczenia obserwowano zwiększenie nasilenia nudności i wymiotów oraz zaparcia, ale też zmniejszenie duszności.

Wnioski

Przedstawione wyniki wskazują, że skuteczność leczenia paliatywnego chorych na nowotwory niedrobnokomórkowe płuca w codziennej praktyce klinicznej może być porównywalna z uzyskiwaną w badaniach klinicznych z udziałem klasycznych chemioterapeutyków, a pochodne platyny różnią się nie tylko profilem toksyczności, ale także skutecznością kliniczną. To ostatnie należałoby jednak potwierdzić w dobrze zaprojektowanym badaniu obserwacyjnym.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Dr n. med. Krzysztof Adamowicz
Szpital Specjalistyczny w Wejherowie
Poradnia Onkologiczna
ul. Jagalskiego 10
80-200 Wejherowo
tel: +48 58 572 78 28
e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

Otrzymało: 9 lipca 2016 r.

Przyjęto do druku: 25 listopada 2016 r.

Písmiennictwo

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M i wsp. *GLOBOCAN 2012 v 1.0. Cancer incidence and mortality worldwide*: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2013 (<http://globocan.iarc.fr>).
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Warszawa: Centrum Onkologii-Instytut, 2012.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP i wsp. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23–34.
4. Kubota K, Ichinose Y, Scagliotti G i wsp. Phase III study (MONET1) of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): Asian subgroup analysis. *Ann Oncol* 2014; 25: 529–536.
5. Wu YL, Zhou C, Liam CK i wsp. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. See comment in PubMed Commons below. *Ann Oncol* 2015; 26: 1883–1889.
6. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M i wsp. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24: 54–59.
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K i wsp. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–2388.
8. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP i wsp. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 591–598.
9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
10. Kubota K, Kawahara M, Ogawara M i wsp. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1135–1142.
11. Kosmidis PA, Fountzilias G, Eleftheraki AG i wsp. Paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2011; 22: 827–834.
12. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957.
13. Treat JA, Gonin R, Socinski MA i wsp. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 540–547.
14. Lee SM, Khan I, Upadhyay S i wsp. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1161–1170.
15. Boni C, Tiseo M, Boni L i wsp. Triplets versus doublets, with or without cisplatin, in the first-line treatment of stage IIIB-IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a multicenter randomised factorial trial (FAST). *Br J Cancer* 2012; 106: 658–665.
16. Han JY, Park K, Kim SW i wsp. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1122–1128.
17. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S i wsp. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 777–786.
18. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N i wsp. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327–3334.
19. Zhou C, Wu YL, Chen G i wsp. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26: 1877–1883.
20. Yang JC, Wu YL, Schuler M i wsp. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 141–151. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>.
21. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C i wsp. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007; 110: 2027–2034.
22. Comella P, Frasci G, Carnicelli P i wsp. Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 91: 489–497.
23. Krawczyk P, Reszka K, Ramlau R i wsp. Prevalence of rare EGFR gene mutations in non-small-cell lung cancer: a multicenter study on 3856 Polish Caucasian patients. *Ann Oncol* 2016; 27: 358–359.
24. Canetta R, Goodlow J, Smaldone L i wsp. Pharmacologic characteristic of carboplatin: Clinical experience. W: *Carboplatin (JM-8): Current perspectives and future directions*. Bunn PA, Canetta R, Ozols RF i wsp. (eds.). Philadelphia: WB Saunders, 1990: 19–38.
25. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1556–1562.
26. Saad ED, Adamowicz K, Katz i wsp. Assessment of quality of life in advanced non-small-cell lung cancer: an overview of recent randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 807–814.