

Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych

Jacek Jassem¹, Kazimierz Drosik², Rafał Dziadziuszko¹, Radziśław Kordek³,
Jerzy Kozielski⁴, Dariusz Kowalski⁵, Maciej Krzakowski⁵, Jacek Nikliński⁶,
Włodzimierz Olszewski⁷, Tadeusz Orłowski⁸, Rodryg Ramlau⁹, Kazimierz Roszkowski-Śliż¹⁰

Systemic treatment of non-small cell lung cancer – recommendations based on the results of reliable clinical trials

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym. Rocznie umiera z tego powodu około 20 000 osób [1]. Około 85% wszystkich nowotworów płuca stanowią raki niedrobnokomórkowe (płaskonabłonkowy, gruczolowy i wielkokomórkowy). Podstawową formą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest resekcja miąższu płucnego, jednak kwalifikuje się do niej tylko około 20% ogółu chorych. U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, w zależności od stopnia zaawansowania, prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosi 20-70% [2-4], a najczęstszą formą niepowodzenia, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu. W wielodyscyplinarnym leczeniu chorych na NDRP coraz większą rolę odgrywa chemioterapia, a w ostatnich latach – także stosowanie leków ukierunkowanych na swoiste cele molekularne. W roku 2005 opublikowaliśmy zalecenia dla praktyki klinicznej dotyczące systemowego leczenia NDRP [5]. W związku z licznymi nowymi doniesieniami, obecnie stało się konieczne

uaktualnienie tych zaleceń. Tak jak poprzednio, oprócz NDRP dotyczą one również złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Przedstawione tu zalecenia stanowią wspólne stanowisko ich autorów – grupy ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii, przyjęte podczas spotkania okrągłego stołu w dniu 5 października 2007 roku.

Chemioterapia przedoperacyjna

Przedoperacyjna chemioterapia była przedmiotem kilku badań III fazy, przy czym ich wyniki były rozbieżne. W większości badań obserwowano względnie wysoki odsetek remisji nowotworu. Pierwsze dwa badania sugerowały także istotne zwiększenie odsetka wyleczeń pod wpływem tej metody [6, 7]. Obejmowały one jednak niewielką liczbę chorych i obciążone były nierównomiernym rozkładem czynników rokowniczych. W późniejszym badaniu, obejmującym większą grupę chorych, pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii uzyskano wydłużenie czasu do progresji, ale różnica w czasie przeżycia nie osiągnęła poziomu znamienności [8]. Także w dwu kolejnych dużych badaniach III fazy nie obserwowano wydłużenia czasu przeżycia pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii [9, 10]. Zbiorcza analiza 7 badań III fazy z udziałem 988 chorych wykazała natomiast zwiększenie prawdopodobieństwa przeżyć pięcioletnich o 6% [11].

Zalecenia

Dotychczasowe wyniki dotyczące przedoperacyjnej chemioterapii są rozbieżne, nie pozwalają na jednoznaczny ocenę roli tej metody oraz nie dostarczają dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności. W tej sytuacji trudno jest ustalić ściśle wskazania do jej stosowania. Wydaje się, że przedoperacyjna chemioterapia może być rozważana u wybranych chorych w stopniu zaawansowa-

¹ Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna w Gdańsku

² Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

³ Zakład Patologii Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴ Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruzlicy
Śląska Akademia Medyczna

⁵ Klinika Nowotworów Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

⁶ Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej
Akademia Medyczna w Białymstoku

⁷ Zakład Patologii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

⁸ Klinika Chirurgii
Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc w Warszawie

⁹ Oddział Onkologii
Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruzlicy w Poznaniu

¹⁰ Instytut Gruzlicy i Chorób Płuc w Warszawie

nia IIIA (cecha N2), spełniających kryteria operacyjności ocenione na podstawie badania patomorfologicznego podejrzanych węzłów chłonnych (w szczególności należy wykluczyć cechę N3). Zaleca się wówczas podanie 2-3 cykli dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny w połączeniu z jednym z leków trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel lub docetaksel). W trakcie leczenia należy ściśle monitorować odpowiedź. Po zakończeniu chemioterapii bezwzględnie konieczna jest ponowna ocena zaawansowania choroby w obrębie śródpiersia, z badaniem histopatologicznym materiału uzyskanego drogą mediastinoskopii. Do resekcji miąższu płucnego mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy z potwierdzoną badaniem histopatologicznym całkowitą remisją zmian w węzłach śródpiersiowych. U pozostałych chorych postępowaniem z wyboru jest radykalna radioterapia lub radiochemioterapia. Przedoperacyjna chemioterapia może być prowadzona wyłącznie w ośrodkach dysponujących pełnymi możliwościami w zakresie nowoczesnej diagnostyki i wielodyscyplinarnego leczenia raka płuca.

Chemioterapia pooperacyjna

Opublikowana w 1995 roku metaanaliza wykazała blisko 5% zwiększenie prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia pod wpływem chemioterapii pooperacyjnej z udziałem schematów zawierających cisplatynę, jednak różnica ta nie była znamienna [12]. Wyniki kilku kolejnych badań z losowym doбором chorych były sprzeczne [13-19]. Część badań przyniosła negatywny wynik, podczas gdy w innych uzyskano wzrost prawdopodobieństwa pięcioletnich przeżyć w zakresie od 4 do 15%. W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach, w chemioterapii pooperacyjnej stosowano najczęściej skojarzenie pochodnych platyny z etopozydem, alkaloidami *Vinca* [15] lub lekami nowej generacji – winorelbina [16, 19] bądź paklitaksel [17]. Jedynie w badaniach prowadzonych w Japonii stosowano połączenie uracylu z tegafurem [18]. W badaniach z udziałem pochodnych platyny leczenie obejmowało na ogół 3 lub 4 cykle chemioterapii. Spośród badanych schematów, dowody o najwyższym stopniu wiarygodności dotyczą skojarzenia cisplatyny i winorelbiny (dwa pozytywne badania; bezwzględna różnica w prawdopodobieństwie pięcioletniego przeżycia odpowiednio 9% i 15%) [16, 19]. Zwraca uwagę, że znamiennej korzyści klinicznej nie obserwowano w badaniach z udziałem karboplatyny.

Przedstawiona niedawno metaanaliza dotychczasowych badań klinicznych III fazy (30 badań dotyczących pooperacyjnej chemioterapii; 8 147 chorych) wykazała wzrost prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia o 4% [20]. Korzyść ta była niezależna od wieku, pfc i typu histologicznego nowotworu i dotyczyła wszystkich stopni zaawansowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że korzyść związana ze stosowaniem chemioterapii pooperacyjnej w I stopniu zaawansowania dotyczyła badań japońskich, obejmujących głównie chorych na gruczolakoraka. W zawartej w tym doniesieniu dodatkowej analizie doty-

czącej roli chemioterapii w uzupełnieniu pooperacyjnej radioterapii (12 badań, 2 660 chorych) wykazano 4% wzrost prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia. Także i tutaj czynniki kliniczne i patomorfologiczne miały niewielki wpływ na korzyść związaną z pooperacyjną chemioterapią.

Przedstawione wyniki wskazują, że pooperacyjna chemioterapia powinna obecnie stanowić element standardowego leczenia chorych na NDRP. Istotnym ograniczeniem w rutynowym stosowaniu tej metody są jednak przewlekłe choroby współistniejące z rakiem płuca. Ponadto u części chorych przeciwwskazaniem do chemioterapii jest niski stan sprawności oraz brak pełnej rekonwalescencji po przebytych zabiegach. Należy zwrócić uwagę, że w dotychczasowych badaniach klinicznych u dużej części chorych nie udało się przeprowadzić pełnej kuracji. Podeszły wiek nie powinien być bezwzględnym przeciwwskazaniem do pooperacyjnej chemioterapii, zwłaszcza jeśli nie towarzyszą mu inne schorzenia lub niski stan sprawności.

Obecnie w większości badań klinicznych dotyczących pooperacyjnej chemioterapii zawarta jest ocena biologicznych czynników warunkujących uzyskanie korzyści związanych z chemioterapią (np. ekspresja białek ERCC1 i RRM1 oraz badanie mikromacierzy DNA). Wydaje się, że czynniki te mogą być w przyszłości istotnym elementem w kwalifikacji chorych do pooperacyjnej chemioterapii.

Z a l e c e n i a

Pooperacyjna chemioterapia powinna być stosowana u chorych na NDRP spełniających następujące kryteria:

- pełne pooperacyjne badanie patomorfologiczne (pTNM),
- stopień II-IIIa ustalony na podstawie dokładnej przedoperacyjnej oceny zasięgu nowotworu i wynikach pooperacyjnego badania patomorfologicznego (rola chemioterapii w stopniu IB jest kontrowersyjna),
- doszczętna resekcja miąższu płucnego z anatomicznym wycięciem węzłów grupy N1 – węzły wnęki i okołoskrzelowe (segmentarne, międzypłatowe i płatowe) oraz wycięciem lub biopsją węzłów grupy N2 – węzły aortalne (okna aortalno-płucnego, okołoaortalne) i dolnego śródpiersia (podostrogowe, okołoprzełykowe i więzadła płucnego),
- dobry stan ogólnej sprawności,
- brak współistniejących poważnych schorzeń,
- pełna rekonwalescencja po resekcji płucnej.

Chemioterapia powinna się rozpocząć w ciągu pierwszych 7 tygodni po zabiegu i obejmować 3-4 cykle dwulekowego schematu z udziałem cisplatyny w dawce 80-100 mg/m². Preferowanym schematem jest skojarzenie cisplatyny z winorelbina.

Chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP

Radykalna radioterapia stosowana u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP pozwala uzyskać jedynie 5-7% pięcioletnich przeżyć. Skojarzenie radioterapii z chemioterapią ma w założeniu zwiększyć miejscowy efekt napromieniania oraz obniżyć ryzyko rozwoju krwiopochodnego [21].

Stosowane są trzy sposoby kojarzenia chemioterapii i radioterapii: chemioterapia poprzedzająca napromienianie (indukcyjna), chemioterapia stosowana po napromienianiu (konsolidująca) oraz równoczesna chemioradioterapia. W dotychczasowych badaniach klinicznych w leczeniu indukcyjnym stosowano najczęściej pochodne platyny (cisplatynę lub karboplatinę) w skojarzeniu z alkaloidami *Vinca*, etopozydem, taksoidami lub gemcytabiną, natomiast w leczeniu konsolidującym (upowszechnionym zwłaszcza w USA) – głównie docetaksel. W przypadku równoczesnej chemioradioterapii stosowano na ogół pochodne platyny w monoterapii lub w schematach 2-3-lekowych.

Opublikowana w 1995 roku metaanaliza badań III fazy wykazała, że skojarzenie radioterapii z chemioterapią zawierającą pochodne platyny pozwala uzyskać zwiększenie odsetka przeżyć po dwu i pięciu latach odpowiednio o 4% i 2% w porównaniu z wyłączną radioterapią [12]. Późniejsze badania kliniczne wykazały, że zarówno chemioterapia indukcyjna, jak i stosowana równocześnie z napromienianiem pozwala uzyskać niewielkie, ale istotne wydłużenie czasu przeżycia [22-26]. Krytycznym czynnikiem warunkującym skuteczność skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii i chemioterapii jest całkowity czas leczenia [27], należy zatem dążyć, aby był on jak najkrótszy. Uaktualniona metaanaliza przedstawiona w roku 2007 wykazała, że indukcyjna chemioterapia związana jest ze zwiększeniem prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia o 1,7%, a równoczesna chemioradioterapia – o 2,1% [28]. Bezpośrednie porównanie chemioradioterapii równoczesnej i sekwencyjnej wykazało wyższość pierwszej z wymienionych metod [29-32]. Przewagę tę potwierdziły także wyniki niedawnej metaanalizy opartej na uaktualnionych danych dotyczących indywidualnych chorych – prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia pod wpływem równoczesnej chemioradioterapii i sekwencyjnego zastosowania obu metod wynosiło odpowiednio 15,1% i 10,6% [33]. Równoczesna chemioradioterapia związana była jednak z około pięciokrotnie wyższym ryzykiem ostrego popromiennego zapalenia przełyku, natomiast częstość innych powikłań nie różniła się znacząco. Indukcyjna lub konsolidująca chemioterapia jako dodatek do równoczesnej chemioradioterapii nie mają wpływu na czas przeżycia, a jedynie zwiększają toksyczność leczenia [34, 35].

Nadal trwają dyskusje dotyczące optymalnych leków w skojarzonym leczeniu z udziałem radioterapii i chemioterapii. Największe doświadczenie dotyczy dwulekowych schematów zawierających cisplatynę z etopozydem lub

alkaloidami *Vinca* (winblastyną lub winorelbina). Nie ma natomiast przesłanek do stosowania karboplatyny w miejsce cisplatyny.

Rozważając możliwość kojarzenia chemioterapii i radioterapii w ramach radykalnego leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP należy wziąć pod uwagę, że chorzy w badaniach klinicznych byli na ogół w dobrym stanie sprawności, z ograniczoną wielkością guza w klatce piersiowej i bez znacznego ubytku masy ciała. Z uwagi na zwiększoną toksyczność, metoda ta (zwłaszcza równoczesna chemioradioterapia) nie może być zatem zalecana u wszystkich chorych. Należy także pamiętać, że korzyść kliniczna związana ze stosowaniem chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią jest nadal względnie niewielka.

Z a l e c e n i a

U chorych kwalifikujących się do radykalnej radioterapii należy ją skojarzyć z chemioterapią zawierającą cisplatynę. Jeśli pozwala na to stan chorego oraz zaawansowanie nowotworu, preferowana jest równoczesna chemioradioterapia. W indywidualnych sytuacjach klinicznych, np. w przypadku dużej masy guza, jako alternatywę można rozważyć chemioterapię poprzedzającą napromienianie. W takiej sytuacji należy dążyć do maksymalnego skrócenia okresu pomiędzy zakończeniem chemioterapii i rozpoczęciem napromieniania. Nie zaleca się natomiast stosowania chemioterapii po napromienianiu. Do skojarzonego leczenia kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znaczącego ubytku masy ciała i z prawidłowymi wskaźnikami wydolności oddechowej w badaniach spirometrycznych i gazometrycznych. W przypadku równoczesnej chemioradioterapii niezbędnym warunkiem jest także ograniczony zasięg nowotworu w klatce piersiowej. Z uwagi na wysoką toksyczność równoczesnej chemioradioterapii, jej stosowanie jest możliwe wyłącznie w jednostkach wysokospecjalistycznych.

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP

Metaanaliza badań III fazy wykazała, że u chorych na zaawansowanego NDRP pod wpływem paliatywnej chemioterapii z udziałem cisplatyny można uzyskać wydłużenie mediany całkowitego przeżycia o 2-3 miesiące i zwiększenie prawdopodobieństwa jednorocznego przeżycia o około 10% w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [12]. Skojarzenie leków trzeciej generacji z pochodnymi platyny przyniosło poprawę skuteczności i tolerancji chemioterapii w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów [36-39]. Najlepsze wyniki uzyskuje się przy użyciu schematów dwulekowych (dodanie trzeciego leku cytotoksycznego nie poprawia wyników) [39-41]. Nie wykazano wyższości któregośkolwiek z leków trzeciej generacji w skojarzeniu z pochodnymi platyny [42-45], natomiast schematy z udziałem karboplatyny są mniej skuteczne w porównaniu do schematów zawierających cisplatynę [46, 47]. Chemioterapia I linii pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u 30-40% chorych, me-

dianę czasu całkowitego przeżycia w granicach 8-12 miesięcy, odsetek rocznych przeżyć w granicach 20-40% oraz odsetek dwuletnich przeżyć w granicach 5-10%. Ponadto u większości chorych uzyskuje się subiektywną poprawę.

Kilka badań III fazy wykazało, że u chorych na zaawansowanego NDRP korzystać klinicznie można osiągnąć podając 3-4 cykle chemioterapii i jej przedłużanie nie ma uzasadnienia [48-51]. Nie ma także dowodów na zwiększenie skuteczności leczenia w wyniku jego intensyfikacji, w tym przy udziale czynników wzrostowych [52].

Wiek chorego nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, a jego znaczenie jest związane z częstszym występowaniem poważnych chorób współistniejących u starszych osób. W grupie chorych powyżej 70 lat, w dobrym stanie sprawności i bez dodatkowych obciążeń, chemioterapia dwulekowa z udziałem pochodnych platyny jest na ogół dobrze tolerowana, natomiast u pozostałych chorych efekt paliatywny można uzyskać przy użyciu leku trzeciej generacji w monoterapii [53-55].

Leczenie chorych ze znacznie upośledzonym stopniem sprawności (2. w skali Zubroda/WHO) jest przedmiotem kontrowersji, aczkolwiek niektóre badania wskazują na możliwość uzyskania korzyści pod wpływem jednolekowej chemioterapii [56, 57]. Uzyskanie przez chorego odpowiedzi obiektywnej (PR, CR) związane jest z wydłużeniem czasu przeżycia, niezależnie od wyjściowych czynników rokowniczych [58].

Z a l e c e n i a

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki:

- stopień zaawansowania IIIB (z wysiękiem opłucnowym) i IV, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii,
- dobry stan sprawności,
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie,
- nieobecność istotnego ubytku masy ciała,
- nieobecność poważnych chorób współistniejących.

Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny (3-4 cykle). Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności ogólnej mogą otrzymać chemioterapię wielolekową; u chorych z upośledzoną sprawnością alternatywę stanowi chemioterapia jednolekowa. W trakcie chemioterapii konieczne jest prowadzenie badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. Pierwsza ocena powinna zostać przeprowadzona nie później niż po podaniu 2 cykli. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.

Chemioterapia II linii

Dwa badania III fazy wykazały skuteczność docetakselu w ramach leczenia II linii chorych po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (progresja lub nawrót po wcześniejszej odpowiedzi). W pierwszym

z badań, pod wpływem docetakselu stwierdzono znamienne wydłużenie czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz (dla zarejestrowanej następnie dawki 75 mg/m²) nieznamienną poprawę wskaźników jakości życia w porównaniu do leczenia objawowego [59]. W drugim badaniu, porównującym docetaksel z ifosfamidem lub winorelbina, nie wykazano wydłużenia czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia, ale jakość życia chorych leczonych docetakselem była lepsza [60]. Wyniki cytowanych badań stały się podstawą zarejestrowania docetakselu w chemioterapii II linii zaawansowanego NDRP po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Alternatywnym lekiem w chemioterapii II linii jest pemetreksed. Badanie III fazy wykazało podobną skuteczność pemetreksedu i docetakselu w zakresie wskaźników przeżycia oraz jakości życia chorych, przy niższej częstości neutropenii i gorączki neutropenicznej oraz hospitalizacji z tego powodu w grupie leczonej pemetreksedem [61]. Podczas stosowania pemetreksedu konieczne jest podawanie witaminy B12 i kwasu foliowego.

Aktywność w chemioterapii II linii wykazują także inne leki trzeciej generacji (topotekan, winflunina, ixسابepilon [62-64]), ale dotychczas nie są one zarejestrowane w tym wskazaniu.

Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują, że korzyść kliniczna związana z chemioterapią II linii dotyczy głównie chorych w dobrym stanie ogólnej sprawności, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji [65].

Systematyczny przegląd obejmujący doniesienia z lat 1996-2005 wykazał możliwość niewielkiej, ale znamiennej, poprawy wskaźników przeżycia chorych poddawanych chemioterapii II linii w porównaniu do objawowego leczenia. Wyniki tego opracowania wskazują równocześnie, że w II linii leczenia nieuzasadnione jest stosowanie chemioterapii wielolekowej zamiast monoterapii [66].

Z a l e c e n i a

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu I linii z udziałem pochodnych platyny, którego wynikiem była obiektywna odpowiedź trwająca przynajmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnej sprawności i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W ramach chemioterapii II linii największe uzasadnienie ma stosowanie docetakselu lub pemetreksedu, ale w przypadku długotrwałej remisji po leczeniu I linii można także powtórzyć poprzedni schemat leczenia. Nie ma dowodów na skuteczność w II linii innych leków trzeciej generacji.

Terapie celowane

Leki z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR) – gefitynib i erlotynib – zostały zarejestrowane w wielu krajach u chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu chemioterapii I i/lub II linii. Obecnie jedynym lekiem z tej grupy zarejestrowanym w krajach Unii Europejskiej jest erlotynib. Mechanizm działania IKT EGFR polega na odwracalnym hamowaniu aktywności kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), co wywołuje przerwanie kaskady przekazywania sygnału wzmagającego proliferację i hamującego apoptozę w komórkach nowotworu.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych II fazy w zaawansowanym NDRP obydwie leki wykazały obiecującą aktywność przeciwnowotworową – u chorych po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii chemioterapii uzyskiwano 12-18% obiektywnych odpowiedzi oraz około 40% subiektywnych popraw [67-69]. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła 7-13 miesięcy, a leczenie było względnie dobrze tolerowane. W badaniach III fazy podawanie gefitynibu lub erlotynibu równocześnie z chemioterapią I linii u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIB lub IV nie przyniosło wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z wyłączną chemioterapią [70-73]. Erlotynib zastosowany u chorych na NDRP po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii chemioterapii wydłuża o 2 miesiące medianę czasu przeżycia w porównaniu do placebo [74].

Odpowiedź na leki z grupy IKT EGFR uzyskuje się częściej u chorych z określonymi cechami demograficznymi i klinicznymi – u kobiet, w raku gruczołowym i u osób, które nigdy nie paliły tytoniu. Do innych korzystnych czynników predykcyjnych należy podtyp oskrzelikowo-pęcherzykowy raka gruczołowego (nieśluzotwórczy) oraz żółta rasa.

Trwają poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi i czasu przeżycia chorych. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że warunkiem uzyskania korzyści z leczenia jest choćby minimalna ekspresja EGFR w komórkach nowotworu. Nasilenie ekspresji EGFR nie jest jednak wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym. U większości chorych z odpowiedzią na leczenie IKT EGFR, w komórkach guza stwierdza się mutacje aktywujące kinazę tyrozynową genu *EGFR* [75, 76]. U osób z klasycznymi mutacjami genu *EGFR* (delecje egzonu 19. i mutacje punktowe egzonu 21.), udział odpowiedzi zawarty był w granicach 30-100%, przy czym w większości prac przekraczał on 60% [77]. Istotnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi i czasu przeżycia chorych otrzymujących IKT EGFR w porównaniu do placebo jest wysoka liczba kopii genu *EGFR* (amplifikacja lub wysoki poziom polisomii genu *EGFR*) oceniona metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) [78-80]. Znaczenie wymienionych cech molekularnych dla podejmowania decyzji o wyborze leczenia pomiędzy chemioterapią II linii a leczeniem IKT EGFR jest jednak dotychczas niepotwierdzone. Negatywnym czynnikiem

predykcyjnym odpowiedzi na IKT EGFR jest natomiast mutacja genu *K-ras* [81].

W ostatnim czasie przedstawiono wyniki dwu badań III fazy oceniających efekt zastosowania bewacyzumabu (monoklonalne skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego) w skojarzeniu z chemioterapią [82, 83]. Oba badania wykazały zwiększenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie czasu do progresji w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, a jedno [82] – także wydłużenie czasu przeżycia. Należy zwrócić uwagę, że z obu badań wyłączono chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, krwiotłuciem oraz zaburzeniami krzepnięcia, a także poddawanych leczeniu przeciwkrzepliwemu. Mimo to niepożądane działania były częstsze i bardziej nasilone u chorych otrzymujących bewacyzumab.

Zalecenia

Leczenie erlotynibem można rozważyć u wybranych chorych na NDRP po niepowodzeniu I lub II linii chemioterapii. Leczenie powinno być prowadzone w ramach protokołów terapeutycznych, na podstawie ściśle określonych czynników molekularnych (ekspresja receptora EGFR, liczba kopii genu *EGFR*, mutacje genu *EGFR*, brak mutacji genu *K-ras*), patomorfologicznych (rak gruczołowy – podtyp nieśluzotwórczy raka pęcherzykowo-oskrzelikowego) i klinicznych (brak narażenia na dym tytoniowy w wywiadzie). Celowe jest stworzenie ośrodków wykonujących ocenę ekspresji receptora EGFR metodą immunohistochemiczną i/lub kopii genu *EGFR* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH).

Stosowanie bewacyzumabu w praktyce klinicznej dotyczy wąskiej grupy chorych, a dotychczasowe wyniki nie dają wystarczających podstaw do zalecania tego preparatu w rutynowym postępowaniu.

Chemioterapia w złośliwym międzybłoniaku opłucnej

Skuteczność chemioterapii w zaawansowanym złośliwym międzybłoniaku opłucnej jest ograniczona (obiektywna odpowiedź u około 20% chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia w granicach 6-9 miesięcy). Najbardziej aktywne są leki z grupy antymetabolitów, ale żaden z nich nie może być uznany za standard. Chemioterapia wielolekowa nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi, ale nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia. W dużym badaniu III fazy stwierdzono zbliżoną skuteczność monoterapii winorelbina i chemioterapii według schematu MVP [84].

Badanie III fazy, w którym pemtreksed (antymetabolit nowej generacji) w skojarzeniu z cisplatyną porównano do monoterapii cisplatyną, wykazało wyższość chemioterapii z udziałem pemtreksedu w zakresie odsetka remisji, czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz wskaźników jakości życia [85]. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania korzyści związanej z leczeniem pemtreksedem było większe u chorych z dobrym

stanem sprawności, typem nabłonkowym nowotworu, mniejszym zaawansowaniem zmian i prawidłową liczbą białych krwinek [86]. Na podstawie wymienionych obserwacji pemetreksed został zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej. Wyniki badań klinicznych wskazują, że wcześniejsze rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii pozwala uzyskać lepsze wyniki niż leczenie odroczone. Zastosowanie pemetreksedu w II linii leczenia wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na czas przeżycia [87].

Wyniki dotychczasowych badań II fazy, w których chemioterapię kojarzono z miejscowymi metodami leczenia są obiecujące [88], ale nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla rutynowego stosowania skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii. Podobnie eksperymentalny charakter mają inne metody leczenia systemowego (np. leki immunomodulujące czy inhibitory przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych).

Zalecenia

Paliatywna chemioterapia zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej może być rozważana u chorych w dobrym stanie sprawności, u których istnieje możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (zalecana jest klasyfikacja RECIST z modyfikacją dla złośliwego międzybłoniaka opłucnej). Spośród obecnie dostępnych leków najbardziej korzystny efekt paliatywny wykazuje pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. Alternatywą może być stosowanie monoterapii z udziałem cisplatyny, jednego z antymetabolitów (analog kwasu foliowego lub pirymidyn) lub doksorubicyny. Skojarzone leczenie (chirurgiczne i systemowe) może być stosowane jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Leczenie złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Podziękowanie

Autorzy dziękują Pani mgr Małgorzacie Banaszek za pomoc w organizacji konferencji, Oddziałowi Gdańskiemu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego za objęcie jej swoim patronatem, oraz firmom: Sanofi-Aventis, Eli Lilly, Pierre Fabre Medicament i Roche za udzielenie wsparcia tej inicjatywie.

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: jjassem@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarnowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2003.
2. Bülzebruck H, Bopp R, Drings P i wsp. New aspects in the staging of lung cancer: prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992; 70: 1102-10.
3. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R i wsp. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 96: 440-7.
4. Jassem J, Skokowski J, Dziadziuszko R i wsp. Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1141-6.
5. 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: 160-6.
6. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C i wsp. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
7. Roth JA, Fosella F, Komaki R i wsp. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
8. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D i wsp. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-3.
9. Nicolson M, Gilligan D, Smith I i wsp. Pre-operative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): First results of the MRC LU22/NVALT/EORTC 08012 multi-centre randomised trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl.): 389s (abstrakt).
10. Pisters K, Vallieres E, Bunn Jr PA i wsp. Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl.): 389s (abstrakt).
11. Burnett S, Stewart LA, Rydzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611-21.
12. 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.
13. Keller SM, Adak S, Wagner H i wsp. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
14. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V i wsp. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
15. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
16. Winton T, Livingston R, Johnson D i wsp. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
17. Strauss GM, Herndon II JE, Maddaus MA i wsp. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006; 24 (supl): 365s (abstrakt).
18. Kato H, Ichinose Y, Ohta M i wsp. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-21.
19. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M i wsp. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
20. Burdett S, Arriagada R, Lesley S i wsp. Chemotherapy (CT) in addition to surgery or surgery plus radiotherapy (RT) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (supl): 366.
21. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 335-42.
22. Arriagada R, Le Chevalier T, Rekaewicz E i wsp. Cisplatin-based chemotherapy (CT) in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): late analysis of a French randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 16: 446a (abstrakt).

23. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL i wsp. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B [CALGB] 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-4.
24. Sause W, Kolesar P, Taylor S i wsp. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 358-64.
25. Schaake-Koning C, Van den Bogaert W, Dalesio O i wsp. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 524-30.
26. Cakir S, Egehan I. A randomised clinical trial of radiotherapy plus cisplatin versus radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 309-16.
27. Machtay M, Hsu C, Komaki R i wsp. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 667-71.
28. Estelle R, Le Chevalier T, Auferin A i wsp. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (supl): 309.
29. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M i wsp. Phase III study of concurrent vs. sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer: five-year median follow-up results. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.
30. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ i wsp. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage NSCLC: RTOG 9410 *J Clin Oncol* 2003; 22: 62 (abstrakt).
31. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M i wsp. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87-98.
32. Fournel P, Robinet G, Thomas P i wsp. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5910-7.
33. Auferin A, Estelle R, Walter C i wsp. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (supl): 309.
34. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ i wsp. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698-704.
35. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R i wsp. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023 *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl): 387s (abstrakt).
36. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY i wsp. Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
37. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H i wsp. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 254-61.
38. Bonomi P, Kim KM, Fairclough D i wsp. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin vs etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-31.
39. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB i wsp. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-53. Review.
40. Delbaldo C, Michelis S, Syz N i wsp. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-84.
41. Boni CB, Boni E, Tiseo 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: preliminary results of a multicenter randomized factorial study. *J Thorac Oncol* 2007; 8 (supl 4): 318 (abstrakt).
42. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr i wsp. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
43. Schiller JH, Harrington D, Belani CP i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
44. Greco AF, Gray, JR, Thompson DS i wsp. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1279-85.
45. Scagliotti GP, von Pavel P, Biesma J i wsp. Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemonaive patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) *J Thorac Oncol* 2007; 8 (supl 4): 306 (abstrakt).
46. Katshuyuki H, Keitaro M, Hiroshi U i wsp. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852-9.
47. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M i wsp. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
48. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC i wsp. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-1343.
49. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A i wsp. A phase III trial comparing a defined duration of therapy vs continuous therapy followed by second line therapy in advanced stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335-43.
50. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M i wsp. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52: 155-63.
51. Socinski MA, Baggstrom MQ, Hensing TA. Duration of therapy in advanced, metastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003; 1: 33-8
52. Gatzemeier U, von Pavel J, Gottfried M. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-9.
53. Langer CJ, Manola J, Bernardo P i wsp. 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: 173-81.
54. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
55. Frasci G, Lorusso V, Panza N i wsp. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-36.
56. Filkenstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: a Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1986; 4: 702-709.
57. Lilenbaum R, Herndon J, List M i wsp. 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 *J Clin Oncol* 2002; 21: 1a.
58. Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K i wsp. Relationship between response and survival in more than 50,000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 142 phase III trials. *J Thorac Oncol* 2007; 5: 402-407.
59. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i wsp. 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: 2095-2103.
60. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN i wsp. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-2362.
61. Hanna N, Paul S, DeMarinis F i wsp. O-5 Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41: 5-6.
62. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M i wsp. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2800-2807.
63. Krzakowski M, Douillard J, Ramlau R i wsp. Phase III study of vinflunine versus docetaxel in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with a platinum-containing regimen. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl): 387s (abstrakt).
64. Vansteenkiste J, Lara PN Jr, Le Chevalier T, i wsp. Phase II clinical trial of the epothilone B analog, ixabepilone, in patients with non small-

- cell lung cancer whose tumors have failed first-line platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3448-3455.
65. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
 66. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol J-L. Second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006; 51: 159-172.
 67. Kris M, Natale RB, Herbst R i wsp. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158.
 68. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G i wsp. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-2246.
 69. Perez-Soler R, Chachoua A, Hubrman M i wsp. Final results from a phase II study of erlotinib (Tarceva™) monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of platinum based therapy (abstrakt). *Lung Cancer* 2003; 41 (supl. 2): S246.
 70. Giaccone G, Johnson DH, Manegold C i wsp. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-784.
 71. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH i wsp. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-794.
 72. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A i wsp. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-1552.
 73. Herbst RS, Prager D, Hermann R i wsp. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5856-5858.
 74. Shepherd FA, Rodriguez Pereira J, Ciuleanu TE i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
 75. Paez JG, Janne PA, Lee JC i wsp. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-1500.
 76. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R i wsp. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
 77. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to EGFR antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587-595.
 78. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E i wsp. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 643-655.
 79. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC i wsp. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-144.
 80. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr. i wsp. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5034-5042.
 81. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X i wsp. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2890-2896.
 82. Sandler AB, Gray R, Perry MC i wsp. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
 83. Manegold C, von Pawel J, Zatloukal P i wsp. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl.): 388s (abstrakt).
 84. Muers M, Fisher P, Snee M i wsp. A randomized phase III trial of active symptom control (ASC) with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: first results of the Medical Research Council (MRC)/British Thoracic Society (BTS) MS01 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl): 390s (abstrakt).
 85. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J i wsp. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636-2644.
 86. Symanowski J, Rushoven J, Nguyen B i wsp. Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed + cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 647.
 87. Jassem J, Ramlau R, Santoro A i wsp. Pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* (w druku).
 88. Weder W, Stahel RA, Bernhard J i wsp. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196-1202.