

Rekomendacje • Recommendations

Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu

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, Beata Utracka-Hutka¹¹, Marek Wojtukiewicz¹²

Recommendations on the systemic treatment of non-small cell lung cancer: a Round Table Conference

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym. Rocznie umiera z tego powodu ponad 20 000 osób [1]. Około 85% wszystkich nowotworów płuca stanowią raki niedrobnokomórkowe (płaskonabłonkowy, gruczołowy i wielkokomórkowy). Leczeniem z wyboru w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) jest zabieg operacyjny, jednak kwalifikuje się do niego tylko około 20% ogółu chorych. W większości przypadków wykonanie doszczętnego zabiegu jest niemożliwe z powodu znacznego zaawansowania miejscowego i regionalnego nowotworu już w momencie rozpoznania. U chorych poddanych resekcji miąższu płucnego uzyskuje się jedynie 30-40% wyleczeń pięcioletnich, a najczęstszą formą niepowodzenia, niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu, jest jego rozsiew.

Niezadowalające wyniki leczenia chorych na NDRP skłaniają do stosowania nowych metod, w tym chemioterapii, a w ostatnich latach – także tzw. terapii celowanych. Szybko rozwijająca się wiedza na temat roli systemowego leczenia NDRP wymaga stałego uaktualniania zaleceń dla praktyki klinicznej. Obok aspektów medycznych, istotnym problemem staje się wzrastający koszt leczenia

nowymi preparatami przeciwnowotworowymi. W niniejszym opracowaniu przedstawiono krótko wyniki badań klinicznych nad systemowym leczeniem NDRP oraz zaproponowano zalecenia dotyczące stosowania tej formy leczenia. Opracowanie to obejmuje dodatkowo międzybłoniaka opłucnej, albowiem nowotwór ten, z uwagi na rosnącą liczbę zachorowań i złe wyniki leczenia, staje się poważnym problemem medycznym i społecznym. Przedstawione tu zalecenia stanowią wspólne stanowisko ich autorów – grupy ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii – przyjęte podczas spotkania okrągłego stołu 15 grudnia 2004 roku.

Chemioterapia przedoperacyjna

Chemioterapia przedoperacyjna w NDRP ma na celu wczesne zniszczenie mikroprzerzutów oraz zmniejszenie masy guza w klatce piersiowej, ułatwiające wykonanie resekcji. Ponadto metoda ta pozwala ocenić indywidualną odpowiedź nowotworu na zastosowane leczenie. Przedoperacyjna chemioterapia jest najczęściej stosowana u chorych z granicznym stopniem operacyjności (IIIA z cechą N2), u których rokowanie jest szczególnie niekorzystne. W badaniach II fazy, pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii uzyskiwano względnie wysokie odsetki odpowiedzi i resekcyjności, przy dobrej tolerancji leczenia. Pierwsze dwa badania III fazy wykazały zaskakująco korzystny efekt przedoperacyjnej chemioterapii [2, 3]. Badania te należy jednak interpretować bardzo ostrożnie z uwagi na złe wyniki uzyskane w grupach kontrolnych leczonych wyłącznie chirurgicznie, niewielką liczbę chorych i nierównomierny rozdział istotnych czynników rokowniczych. W jedynym dotychczas, ukończonym i opublikowanym badaniu III fazy, obejmującym dużą grupę chorych, pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii uzyskano wydłużenie czasu do progresji, ale różnica w cza-

¹ Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, AM w Gdańsku

² Wojewódzki Ośrodek Onkologiczny w Opolu

³ Katedra Onkologii, UM w Łodzi

⁴ Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruzlicy, ŚAM

⁵ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

⁶ Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej, AM w Białymstoku

⁷ Zakład Patologii, Centrum Onkologii –

Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie 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

¹¹ Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii –

Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

¹² Zakład Onkologii, AM w Białymstoku

się przeżycia nie osiągnęła poziomu znamienności [4]. Analiza podgrup w tym badaniu sugerowała natomiast, że większą korzyść kliniczną pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii można uzyskać u chorych we wcześniejszych stopniach zaawansowania nowotworu (cecha N0-N1). Wyniki kilku innych, przeprowadzonych w ostatnich latach, badań nie zostały dotychczas opublikowane.

Najwyższy odsetek remisji pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii uzyskiwano stosując skojarzenie pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel lub docetaksel). Dotychczas nie ustalono jednak optymalnego schematu leczenia oraz czasu trwania kuracji. W tej sytuacji zalecenia dotyczące przedoperacyjnej chemioterapii nie są oparte na dowodach I stopnia, to jest najwyższego poziomu naukowego uzasadnienia.

Zalecenia

Przedoperacyjna chemioterapia może być rozważana u wybranych chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIA, spełniających kryteria operacyjności ocenione na podstawie badania mediastinoskopowego z histologiczną oceną podejrzanych węzłów chłonnych (w szczególności należy wykluczyć cechę N3). Zaleca się wówczas podanie 2-3 cykli dwulekowego schematu, zawierającego pochodną platyny i cytostatyk trzeciej generacji. W trakcie leczenia konieczne jest ściśle monitorowanie odpowiedzi. Przedoperacyjna chemioterapia może być prowadzona wyłącznie w ośrodkach dysponujących pełnymi możliwościami w zakresie nowoczesnej diagnostyki i wielodyscyplinarnego leczenia.

Chemioterapia pooperacyjna

Uzasadnieniem dla stosowania pooperacyjnej chemioterapii w NDRP są złe wyniki chirurgicznego leczenia oraz wysokie ryzyko rozsiewu w dalszym przebiegu choroby. Pierwsze próby z użyciem leków alkilujących i alkaloidów roślinnych przyniosły negatywne wyniki. W kilku późniejszych badaniach, z udziałem schematów zawierających cisplatynę, obserwowano niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznym zabiegiem chirurgicznym. Opublikowana w 1995 roku metaanaliza wykazała zmniejszenie o 13% względnego ryzyka zgonu pod wpływem chemioterapii z udziałem schematów zawierających cisplatynę, jednak różnica ta nie była znamienna [5]. W ostatnich latach pooperacyjna chemioterapia była przedmiotem serii dużych badań z losowym doбором chorych. W grupie tej, spośród sześciu dotychczas ukończonych badań III fazy [6-11], cztery [8-11] wykazały istotne wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem tej metody. W największym z badań, które przyniosły wynik pozytywny (poprawa bezwzględna w zakresie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia o 4%), stosowano skojarzenie cisplatyny z lekami tradycyjnymi (etopozyd, alkaloidy *Vinca*) [8]. W trzech pozostałych badaniach, zakończonych pozytywnym wynikiem, stosowano dwulekowe schematy, zawierające preparaty nowej generacji – cisplatynę z wino-

relbiną [9], karboplatynę z paklitaksem [10] i połączenie uracylu z tegafurem [11] (ostatnie z wymienionych badań dotyczyło wyłącznie chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka). Największą korzyść kliniczną obserwowano u chorych w I i II stopniu zaawansowania. Mimo że do badań tych kwalifikowano wyłącznie chorych spełniających wymagające kryteria, w części z nich nie udało się w pełni zrealizować założonego planu leczniczego z powodu powikłań, w tym śmiertelnych. W najbliższym czasie oczekiwane są wyniki pozostałych ukończonych badań oraz przeprowadzenie kolejnej metaanalizy.

Dotychczasowe doświadczenia z zastosowaniem pooperacyjnej chemioterapii pozwalają sformułować wnioski, że leczenie to może wydłużać średni czas przeżycia chorych poddanych doszczętnej resekcji. Największy zysk terapeutyczny wydają się przynosić schematy z udziałem leków trzeciej generacji. Nadal nie można jednak wskazać grup chorych, u których zastosowanie tej metody może przynieść największą korzyść, nieznanym jest optymalny schemat i czas leczenia. Istotna jest także względnie wysoka toksyczność pooperacyjnej chemioterapii, w tym zwiększone ryzyko zgonów pooperacyjnych. Rozważając możliwość zastosowania pooperacyjnej chemioterapii u chorych na NDRP należy uwzględnić, że są oni często obciążeni współistniejącymi chorobami, przede wszystkim związanymi z długotrwałym narażeniem na dym tytoniowy, z których wiele stanowi względne przeciwwskazanie do chemioterapii. Obecność takich chorób, jak również stan sprawności, powinny być zatem głównymi kryteriami kwalifikacji do tej formy leczenia.

Zalecenia

Pooperacyjna chemioterapia wymaga spełnienia standardów dotyczących badań diagnostycznych i procedur chirurgicznych. W szczególności dotyczy to możliwości uzyskania pełnego pooperacyjnego rozpoznania histopatologicznego, obejmującego ocenę histologiczną zgodną z klasyfikacją WHO, ocenę czynników wpływających na cechę T (wielkość guza, lokalizacja, niedodma, naciekanie oskrzeli, naczyń, opłucnej i innych narządów, marginesy wycięcia) oraz ocenę nadesłanych w preparacie i oddzielnie węzłów chłonnych. Powinny one obejmować grupę N1 – węzły wnęki i okołoskrzelowe (segmentarne, międzypłatowe i płatowe), oraz grupę N2 (co najmniej 6 węzłów).

Zastosowanie chemioterapii po doszczętnej resekcji miąższu płucnego można rozważyć u wybranych chorych na NDRP w stopniu IB i II. Kandydaci do leczenia muszą spełniać następujące warunki: dobry stan ogólny, brak współistniejących poważnych schorzeń oraz pełna rekonwalescencja po resekcji płucnej. Chemioterapia powinna się rozpocząć w ciągu pierwszych 6-8 tygodni po zabiegu i obejmować 3-4 cykle dwulekowego schematu z udziałem pochodnej platyny.

Chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP

Podstawową metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP jest radioterapia, jednak stosowana wyłącznie pozwala ona uzyskać jedynie 57% pięcioletnich przeżyć. Jedną z metod zmierzających do poprawy wyników leczenia jest skojarzenie radioterapii z chemioterapią. Strategia ta ma w założeniu zwiększyć miejscowy efekt napromieniania oraz obniżyć ryzyko rozsiewu krwiopochodnego [12].

Stosowane są dwa sposoby kojarzenia chemioterapii i radioterapii: chemioterapia poprzedzająca napromienianie (indukcyjna) oraz podawana równocześnie z napromienianiem; w obu przypadkach z użyciem schematów chemioterapii zawierających cisplatynę. Praktycznie nie stosuje się natomiast chemioterapii w uzupełnieniu napromieniania.

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 [5]. Późniejsze badania kliniczne wykazały, że zarówno chemioterapia indukcyjna, jak i stosowana równocześnie z napromienianiem pozwalają uzyskać niewielkie, ale istotne wydłużenie czasu przeżycia [13-17]. W kilku badaniach III fazy stwierdzono wyższość równoczesnej chemioradioterapii nad chemioterapią indukcyjną, jednak kosztem znacznego zwiększenia toksyczności [18-20]. Dotychczas nie ustalono optymalnych warunków kojarzenia radioterapii i chemioterapii, w szczególności nie określono schematu chemioterapii, który łączyłby wysoką aktywność z niską toksycznością.

Rozważając możliwość kojarzenia chemioterapii i radioterapii w miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP należy wziąć pod uwagę, że chorzy w badaniach klinicznych byli na ogół w dobrym stanie sprawności i bez znacznego ubytku masy ciała. Metoda ta (zwłaszcza równoczesna chemioradioterapia), z uwagi na swoją toksyczność nie może być zatem zalecana u wszystkich chorych, zwłaszcza jeśli założenie leczenia jest paliatywne. Należy także pamiętać, że korzyść kliniczna, związana ze stosowaniem chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią, jest nadal względnie niewielka.

Zalecenia

U chorych kwalifikujących się do radykalnej radioterapii należy rozważyć możliwość jej skojarzenia z chemioterapią zawierającą cisplatynę. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć chemioterapię poprzedzającą napromienianie lub równoczesną chemioradioterapię (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 wartościami wskaźników wydolności oddechowej. W przy-

padku równoczesnej chemioradioterapii niezbędnym warunkiem jest także ograniczony zasięg nowotworu w klatce piersiowej. Z uwagi na wysoką toksyczność równoczesnej chemioradioterapii, jej stosowanie zaleca się 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 1-rocznego przeżycia o 10% w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [5]. Skojarzenie leków trzeciej generacji z pochodnymi platyny przyniosło poprawę skuteczności i tolerancji chemioterapii w porównaniu do wcześniej stosowanych programów [21-24]. Najlepsze wyniki uzyskuje się przy użyciu programów dwulekowych (programy trzylekowe nie poprawiają wyników) [25, 26]. Nie wykazano wyższości któregośkolwiek z leków trzeciej generacji w skojarzeniu z pochodnymi platyny [27-29]. Wyniki ostatnio przeprowadzonej metaanalizy wskazują natomiast, że schematy chemioterapii z udziałem karboplatyny mogą być mniej skuteczne w porównaniu do schematów zawierających cisplatynę [30]. Obecnie chemioterapia I linii pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u 30-40% chorych, medianę czasu całkowitego przeżycia w granicach 8-12 miesięcy, 1-roczone przeżycie w granicach 20-40% oraz 2-letnie przeżycie w granicach 5-10%. Ponadto u większości chorych uzyskuje się subiektywną poprawę.

Kilka badań III fazy wykazało, że u chorych z korzyścią kliniczną (odpowiedź obiektywna lub stabilizacja zmian ze zmniejszeniem dolegliwości) optymalne jest podanie 3-4 cykli chemioterapii (wyjątkowo 6 cykli) [31, 32]. Dłuższe stosowanie chemioterapii oraz leczenie podtrzymujące nie mają dostatecznego uzasadnienia. Nie ma także dowodów na zwiększenie skuteczności leczenia w wyniku jego intensyfikacji, w tym przy udziale czynników wzrostowych [33, 34].

Wiek chorego nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, a jego znaczenie jest związane z częstszym występowaniem u starszych osób poważnych chorób towarzyszących. W grupie chorych powyżej 70. roku życia w dobrym stanie sprawności i bez dodatkowych obciążeń, chemioterapia dwulekowa z udziałem pochodnych platyny jest na ogół dobrze tolerowana, natomiast u pozostałych chorych dobry efekt paliatywny można uzyskać przy użyciu jednolekowej terapii preparatami trzeciej generacji [35-37].

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 [38, 39].

Zalecenia

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących, u których możliwa jest ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Proponuje się stosowanie schematów dwulekowych z udziałem cisplatyny (3-4 cykle), a jedynie w przypadku postępującej regresji – kontynuowanie leczenia do 6 cykli. Chorzy w wieku powyżej 70. roku życia mogą być poddani chemioterapii wielolekowej w dobrym stanie sprawności ogólnej (u chorych z upośledzoną sprawnością ogólną alternatywę stanowi chemioterapia jednolekowa).

Chemioterapia II linii

Względnie długi czas trwania odpowiedzi oraz zadowalający stan wydolności narządowej i nieobecność przetrwałych następstw chemioterapii I linii mogą u wybranych chorych uzasadniać podejmowanie chemioterapii II linii. Dotyczy to także chorych, którzy otrzymali chemioterapię w skojarzeniu z chirurgią lub radioterapią w ramach pierwotnego leczenia.

Dwa badania III fazy wykazały skuteczność docetakselu w ramach chemioterapii II linii chorych z niepowodzeniem chemioterapii I linii (pierwotny brak odpowiedzi lub nawrót po wcześniejszej odpowiedzi). W pierwszym z badań, w grupie otrzymujących docetaksel stwierdzono znamienne wydłużenie czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz wskaźników jakości życia w porównaniu do leczenia objawowego [40]. W drugim badaniu, porównującym docetaksel z ifosfamidem lub winorelbina, nie wykazano znamienych różnic w zakresie czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia, ale jakość życia chorych leczonych docetakselem była lepsza [41]. Wyniki cytowanych badań stały się podstawą zarejestrowania docetakselu w chemioterapii II linii zaawansowanego NDRP po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny. Decyzję o rejestracji podjęto przede wszystkim z uwagi na korzyści w zakresie jakości życia oraz względnie wysoki wskaźnik przeżycia 1-rocznego (32%) w porównaniu do leczenia objawowego (10%).

Potencjalne zastosowanie w chemioterapii II linii mogą mieć inne leki trzeciej generacji, ale dotychczas nie przeprowadzono badań III fazy, porównujących te leki z docetakselem lub najlepszym leczeniem objawowym (dane na ten temat pochodzą jedynie z badań II fazy). W tej sytuacji leki te mogą być stosowane wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują, że korzystnymi czynnikami predykcijnymi odpowiedzi na chemioterapię II linii są: bardzo dobry stan sprawności, zaawansowanie zmian i czas od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji (powyżej lub poniżej 3 miesięcy) [42].

Nowe możliwości chemioterapii II linii związane są ze stosowaniem pemetreksedu. Badanie III fazy, porów-

nujące pemetreksed i docetaksel u chorych z nawrotem NDRP po wcześniejszej chemioterapii z udziałem cisplatyny, wykazało w obu grupach podobny czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia, przy znamiennej lepszej tolerancji pemetreksedu [43].

Zalecenia

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny, w wyniku której uzyskano obiektywną odpowiedź, trwającą przynajmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w bardzo 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.

Terapie celowane

Leki z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR) – gefitynib i erlotynib – zostały zarejestrowane w wielu krajach do leczenia NDRP po niepowodzeniu chemioterapii I i/lub II linii. Jak dotąd preparaty te nie zostały zarejestrowane w krajach Unii Europejskiej. 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 [44-46]. Mediana czasu odpowiedzi wynosi 7-13 miesięcy, leczenie jest względnie dobrze tolerowane. W badaniach III fazy z jednoczesnym zastosowaniem gefitynibu lub erlotynibu i chemioterapii I rzutu u chorych na NDRP w IIIB lub IV stopniu zaawansowania nie stwierdzono poprawy czasu przeżycia w porównaniu z wyłączną chemioterapią [47-50]. Erlotynib zastosowany u chorych na NDRP po niepowodzeniu jednego lub dwóch rzutów chemioterapii wydłuża o 2 miesiące medianę czasu przeżycia w porównaniu do placebo [51]. Znaczenie IKT EGFR w leczeniu NDRP w I-III stopniu zaawansowania pozostaje przedmiotem badań klinicznych.

Odpowiedź na leki z grupy IKT EGFR uzyskuje się znacznie 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 oraz rasa dale-

kowschodnia. W niektórych badaniach większą korzyść kliniczną obserwowano ponadto u chorych z nasiloną wysypką – najczęstszym działaniem niepożądanym IKT EGFR.

Trwają poszukiwania molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi i czasu przeżycia chorych. Dodatnia reakcja barwna dla EGFR w badaniu immunohistochemicznym jest częstym zjawiskiem w NDRP – do uzyskania odpowiedzi niezbędna jest choćby minimalna ekspresja receptora. Stopień ekspresji EGFR nie jest jednak wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym. U większości osób z odpowiedzią na leczenie IKT EGFR, w komórkach guza stwierdza się mutacje aktywujące kinazę tyrozynową genu *EGFR* [52, 53]. U osób z tym typem mutacji odsetek odpowiedzi wynosi około 50%. Wstępne doniesienia wskazują także, że istotnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na IKT EGFR może się okazać amplifikacja *EGFR* oraz *HER-2*, oceniona metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W badaniu retrospektywnym osób otrzymujących gefitynib w ramach programu rozszerzonego dostępu, mediana czasu przeżycia u chorych z amplifikacją *EGFR* i amplifikacją *HER-2* wynosiła 21 miesięcy w porównaniu do 9 miesięcy w grupie pozostałych chorych [54]. Negatywnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na IKT EGFR jest natomiast mutacja genu *K-ras*.

Zalecenia

Zastosowanie IKT EGFR jest uzależnione od rejestracji tych leków. Tę formę leczenia można rozważyć u wybranych chorych na NDRP, po niepowodzeniu I linii chemioterapii (chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia II linii) lub u wybranych chorych po niepowodzeniu chemioterapii II linii. Warunkiem kwalifikacji do leczenia IKT EGFR jest rozpoznanie oparte na badaniu histopatologicznym. Leczenie takie powinno być prowadzone w ramach programów terapeutycznych, według ściśle określonych molekularnych i klinicznych czynników predykcyjnych.

Chemioterapia w złośliwym międzybłoniaku płucnej

Leczenie chirurgiczne o założeniu doszczętnym można zastosować u nielicznych chorych z rozpoznaniem złośliwego międzybłoniaka płucnej. Mediana przeżycia chorych po takim leczeniu wynosi zaledwie około 18 miesięcy, ponieważ u większości z nich dochodzi do nawrotu. U przynajmniej 80% chorych złośliwy międzybłoniak płucnej rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym, w którym doszczętne leczenie chirurgiczne nie jest możliwe. Jedną z metod paliatywnego leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka płucnej stanowi chemioterapia.

Paliatywna chemioterapia w złośliwym międzybłoniaku płucnej ma ograniczoną skuteczność (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 tradycyjnych leków cytotoksycznych nie może być uznany za standard. Chemioterapia wielolekowa nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi, ale nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia.

Badanie III fazy, w którym pemetrekse (antymetabolit nowej generacji) w skojarzeniu z cisplatiną porównano do monoterapii cisplatiną, wykazało znamienne różnice na korzyść chemioterapii z udziałem pemetreksedu w zakresie odsetka remisji, czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz wskaźników jakości życia [55]. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania korzyści w wyniku chemioterapii z udziałem pemetreksedu było większe u chorych z dobrym stanem sprawności, typem nabłonkowym nowotworu, mniejszym zaawansowaniem zmian, prawidłową liczbą krwinek białych i prawidłowym poziomem homocysteiny [56]. Na podstawie wymienionych obserwacji pemetrekse został zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego międzybłoniaka płucnej.

Wyniki dotychczasowych badań II fazy, w których chemioterapię kojarzono z metodami miejscowego leczenia, są obiecujące, ale nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla rutynowego stosowania skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii. Podobnie, eksperymentalne znaczenie mają inne metody leczenia systemowego (np. leki immunomodulujące, inhibitory przekazu sygnałów wewnątrzkomórkowych).

Zalecenia

Paliatywna chemioterapia zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka płucnej może być rozważana u chorych w dobrym stanie sprawności, u których istnieje możliwość oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy użyciu kryteriów RECIST (modyfikacja dla złośliwego międzybłoniaka płucnej). Spośród obecnie dostępnych leków najbardziej korzystny efekt paliatywny wykazuje pemetrekse w skojarzeniu z cisplatiną. Alternatywą może być stosowanie monoterapii z udziałem cisplatin, jednego z antymetabolitów (analog kwasu foliowego lub pirymidyn) lub doksorubicyny. Skojarzone leczenie (chirurgiczne i systemowe) może być stosowane jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Autorzy dziękują Paniom mgr Agnieszce Kukowskiej i mgr Joannie Laskowskiej za pomoc techniczną w organizacji konferencji, Oddziałowi Gdańskiemu Polskiego Towarzystwa Onkologicznego za objęcie jej swoim patronatem, oraz firmom: AstraZeneca, Aventis, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, Pierre Fabre Medicament i Roche za udzielenie finansowego wsparcia tej inicjatywie.

Prof. dr hab. n. med. Jacek Jassem
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
AM w Gdańsku
ul Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
jjassem@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; 2003.
2. Rossell 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: 153-158.
3. 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: 673-680.
4. 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: 247-253.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Winton TL, Livingston R, Johnson D i wsp. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10 (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 17.
10. Strauss GM, Herndon J, Maddaus DW i wsp. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633 (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 17.
11. 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; 350:1713-1721.
12. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced nonsmall cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 335-342.
13. Arriagada R, Le Chevalier T, Rekeciewicz 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 (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 446a.
14. 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: 1210-1214.
15. 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: 358-364.
16. 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: 524-530.
17. 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: 309-316.
18. 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: 2692-2699.
19. 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 (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 621.
20. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanowa 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.
21. 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: 360-367.
22. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H i wsp. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel and cisplatin versus vindesine and cisplatin in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 296a.
23. 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: 623-631.
24. Rudd RM, Gower NH, James LH i wsp. Phase III randomized comparison of gemcytabine and carboplatin (GC) with mitomycin, ifosfamide, and cisplatin (MIP) in advanced NSCLC (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 292a.
25. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA i wsp. Addressing the optimal number of cytotoxic agents in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 623.
26. Delbado C, Syz N, Michiels S i wsp. Adding a second or a third drug to a chemotherapy regimen in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a meta-analysis of the literature (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 624.
27. 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: 3210-3218.
28. 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: 92-98.
29. Kubota K, Nishiaki Y, Ohashi Y i wsp. Four-Arm Cooperative Study (FACS) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 616.
30. 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: 3852-3859.
31. 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.
32. 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: 1335-1343.
33. Krzakowski M, Wenczl M, Brodowicz T i wsp. Gemcitabine and cisplatin (GC) +/- subsequent maintenance therapy with single-agent gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): preliminary results of a randomized trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) (abstrakt). *Lung Cancer* 2003; 41 (supl. 2): S29.
34. Georgoulis V, Ardavanis A, Agelidou M i wsp. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel versus docetaxel/cisplatin in patients with inoperable advanced and metastatic NSCLC (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 291a.
35. 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: 173-181.
36. 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.
37. Frasci G, Lorusso V, Panza N i wsp. Gemcytabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-2536.
38. 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.
39. 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 (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 1a.
40. Shepherd FA, Dancy 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A i wsp. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 7010.
50. Herbst RS, Prager D, Hermann R i wsp. TRIBUTE – A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 7011.
51. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE i wsp. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 7022.
52. 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.
53. 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.
54. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E i wsp. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and HER2 gene amplification predict response to gefitinib therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstrakt). *Ann Oncol* 2004; 15 (Supl. 3): 166.
55. 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.
56. 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.

Otrzymano i przyjęto do druku: 31 stycznia 2005 r.