

**Maciej Krzakowski**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Niedrobnokomórkowy rak płuca — podtrzymujące leczenie pemetreksedem

Non-small-cell lung cancer — maintenance treatment with pemetrexed

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
 Klinika Nowotworów Płuca  
 i Klatki Piersiowej  
 Centrum Onkologii — Instytut  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa  
 Tel.: +48 (22) 546 21 69  
 Faks: +48 (22) 546 29 82  
 e-mail: maciekk@coi.waw.pl

**STRESZCZENIE**

W licznych badaniach z losowym doбором poddano ocenie wartość podtrzymującego leczenia — z kontynuacją lub zmianą leku — u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby po chemioterapii pierwszej linii z udziałem pochodnej platyny. Wyniki części badań wykazały, że po zastosowaniu podtrzymującego leczenia — w porównaniu z placebo — możliwe jest uzyskanie opóźnienia progresji choroby, ale jedynie w przypadku dwóch leków (pemetreksedu i erlotynibu) stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia ogółem. Oba leki są obecnie zarejestrowane i mogą być stosowane w klinicznej praktyce. Jednak nadal istnieją wątpliwości dotyczące optymalnego wykorzystania podtrzymującego leczenia w klinicznej praktyce ze względu na kilka nierozstrzygniętych problemów, które powinny być przedmiotem dalszych badań, i stosowanie podtrzymującego leczenia może być rozważane u wybranych chorych. Celem pracy jest szczegółowe omówienie wyników badań i zagadnień związanych z podtrzymującym leczeniem pemetreksedem.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, leczenie podtrzymujące

**ABSTRACT**

Numerous randomised trials have investigated the value of maintenance treatment using of the same or different agents in patients with advanced non-small-cell lung cancer with objective response or stable disease following first-line platinum-based chemotherapy. The results of some studies have shown that maintenance chemotherapy may delay disease progression compared with placebo, but significant benefit in terms of overall survival prolongation has been demonstrated in case of two agents only (pemetrexed and erlotinib). Both agents are currently approved and may be used in clinical practice. However, some controversies still exist on the optimal use of maintenance treatment in clinical practice due to several unresolved issues to be answered in further studies and the use of maintenance therapy have to be recognised as an option in selected patients. This paper is aimed to discuss the results of clinical trials and details of maintenance treatment with pemetrexed.

**Key words:** non-small-cell lung cancer, chemotherapy, maintenance treatment

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 2: 55–59

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
 2013, tom 9, nr 2, 55–59  
 Copyright © 2013 Via Medica  
 ISSN 1734–3542  
 www.opk.viamedica.pl

**Wstęp**

Chemioterapia (dwulekowe schematy z udziałem pochodnej platyny — 4–6 cykli) jest jedną z metod stosowanych w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium

zaawansowanym [1, 2]. W przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi możliwe jest często wydłużenie czasu przeżycia do około 10–12 miesięcy oraz zmniejszenie dolegliwości i uzyskanie lepszej jakości życia chorych w porównaniu z wyłączeniem leczenia objawowym. Poszukiwanie nowych możliwości poprawy rokowania

Tabela 1. Podtrzymujące leczenie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) — wyniki badań z losowym doborem chorych

Badanie	Leczenie podtrzymujące	PFS	OS	QoL
<b>Zmiana leku w fazie podtrzymującej</b>				
FTOCG [3]	Winorelbina	↑ 2 miesiące	↓ 2 miesiące	/-
Fidias [4]	Docetaksel	↑ 3 miesiące*	↑ 2 miesiące	↔
CECOG JMEN [5]	Pemetreksed	↑ 2 miesiące*	↑ 3 miesiące*	↔
SATURN [6]	Erlotynib	↑ 2 miesiące*	↑ 1 miesiąc*	↔
ATLAS [7]	Bewacyzumab ± erlotynib	↑ 1 miesiąc*	↓ 2 miesiące	/-
IFCT-GFPC [8]	Erlotynib	↑ 1 miesiąc*	↔	/-
WJTOG [9]	Gefitynib	↔	↔	/-
INFORM [10]	Gefitynib	↑ 2 miesiące*	↔	/-
<b>Kontynuacja podawania leku w fazie podtrzymującej</b>				
CECOG [11]	Gemcytabina	↑ 1,5 miesiąca*	↔	/-
Belani [12]	Gemcytabina	↔	↔	/-
IFCT-GFPC [8]	Gemcytabina	↑ 2 miesiące*	↔	/-
PARAMOUNT [13]	Pemetreksed	↑ 1 miesiąc*	↑ 3 miesiące*	↔
AVAPERL [14]	Bewacyzumab ± pemetreksed	↑ 3 miesiące*	↔	/-

↑ — wydłużenie; ↓ — skrócenie; ↔ — bez różnic; /- — brak informacji; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia ogółem; QoL (*quality of life*) — jakość życia; \* — znamienna różnica

chorych na zaawansowanego NDRP obejmują — między innymi — wykorzystanie koncepcji podtrzymującego leczenia, które może być zastosowane po zakończeniu wstępnej chemioterapii i — w założeniu — ma prowadzić do uzyskania dodatkowych korzyści w zakresie wskaźników przeżycia oraz jakości życia. Podtrzymujące leczenie może polegać na dalszym stosowaniu jednego z leków użytych podczas wstępnej chemioterapii lub innego leku. Wydłużenie leczenia może opóźnić progresję choroby i odroczyć rozpoczęcie kolejnego etapu postępowania, ale jednocześnie istnieje ryzyko pogorszenia jakości życia wskutek występowania niepożądanych działań. Nie bez znaczenia — przynajmniej u części chorych — jest skrócenie czasu przeżycia wolnego od leczenia.

### Analiza wyników wszystkich badań

Wyniki szeregu doświadczeń klinicznych z losowym doborem chorych [3–14] (tab. 1) wykazały możliwość uzyskania znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (1–3 miesiące) [4–8, 10, 11, 13, 14], ale jedynie w trzech badaniach [5, 6, 13] osiągnięto znamienne korzyści pod względem czasu przeżycia ogólnego (wydłużenie: 1–3 miesiące w porównaniu z placebo). W większości badań nie określono wpływu podtrzymującego leczenia na wskaźniki jakości życia, a wyniki pozostałych nie wykazały pogorszenia [4, 6, 13].

Jedynie w badaniu, które przeprowadzili Fidias i wsp. [4], porównano podtrzymujące leczenie docetaksemem

z zaplanowanym pierwotnie stosowaniem leku w przypadku wystąpienia progresji choroby. Wyniki wspomnianego badania nie wykazały znamiennej różnicy pod względem czasu przeżycia ogółem, co prawdopodobnie wiązało się ze stosunkowo niewielką liczbą chorych.

W dotychczasowych badaniach nie określano pierwotnie rodzaju „ratunkowego” leczenia u chorych z progresją choroby. Część — niekiedy istotna (od 83% [12] do 28% [6]) — chorych w dotychczasowych badaniach nie otrzymywała żadnego leczenia w sytuacji wystąpienia progresji choroby. W większości badań stosowano w chwili progresji choroby — zgodnie z pierwotnym założeniem — lek badany w kontrolnych grupach (tzw. *cross-over*), co mogło wpływać na możliwość określenia rzeczywistego wpływu na czas przeżycia ogółem.

Jedynie wyniki nielicznych badań wskazały czynniki predykcyjne korzyści z leczenia podtrzymującego. Użycie obiektywnej odpowiedzi podczas wstępnej chemioterapii wskazywało na większe prawdopodobieństwo korzyści w dwóch badaniach [4, 13], natomiast w dwóch innych [5, 6] predykcyjne znaczenie miała stabilizacja choroby. Sprzeczność wyników wiąże się z faktem stosowania innego leku podczas fazy podtrzymującej w badaniach CECOJ-JMEN [5] i SATURN [6]. Dodatkowo, wyniki badań SATURN [6] i INFORM [10], w których po wstępnej chemioterapii stosowano jeden z inhibitorów tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), wykazały predykcyjne znaczenie obecności nadekspresji białka EGFR w przypadku podtrzymują-

Tabela 2. Wyniki badań na temat podtrzymującego leczenia z udziałem pemetrekse du

Badanie	Liczba chorych	Główny cel	Faza wstępna	PFS (miesiące)	OS (miesiące)
CECOG-JMEN [5]	PXD — 441	PFS	DDP + GCB CBDCA + GCB/DXL/PXL	4,0	13,4
	wobec			wobec	wobec
	/-/ — 222			2,0	10,6
				p < 0,00001	p = 0,012
PARAMOUNT [13]	PXD — 359	PFS	DDP + PXD	4,1	13,9
	wobec			wobec	wobec
	/-/ — 180			2,8	11,0
				p = 0,00006	p = 0,02
AVAPERL [14]	BEW + PXD — 128	PFS	DDP + PXD + BEW	7,4	Nieosiągnięty
	wobec			wobec	wobec
	BEW — 125			3,7	15,7
				p < 0,001	p = 0,23

PXD — pemetrekse d; /-/ — placebo; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia ogółem; DDP — cisplatyna; GCB — gemcytabina; DXL — docetaksel; PXL — paklitaksel; BEW — bewacyzumab

cego stosowania erlotynibu [6] i mutacji w genie *EGFR* dla gefitynibu [10]. W badaniu CECOG-JMEN lepsze wyniki podtrzymującego leczenia zostały osiągnięte u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego [5].

W większości opublikowanych badań ocenę wartości podtrzymującego leczenia przeprowadzono w grupach znacznie mniejszych (od 16% [8] do 66% [11]) w porównaniu z liczbą chorych, którzy otrzymywali wstępną chemioterapię, co świadczy — między innymi — o trudnościach w przeprowadzeniu przedłużonego leczenia.

Wszystkie wymienione powyżej obserwacje na temat dotychczasowych badań z losowym doбором chorych uzasadniały wątpliwości dotyczące rzeczywistej wartości podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego NDRP.

### Analiza wyników badań z zastosowaniem pemetrekse du

Pemetrekse d w podtrzymującym leczeniu oceniono zarówno w badaniu ze zmianą leku [5], jak i ze stosowaniem pemetrekse du w fazie wstępnej oraz podtrzymującej (tab. 2) [13, 14]. Należy pamiętać, że w badaniu AVAPERL [14] celem było wykazanie wartości bewacyzumabu dodanego do chemioterapii oraz pemetrekse du w podtrzymującym leczeniu.

W badaniu CECOG-JMEN [5] — po czterech cyklach chemioterapii wstępnej — chorych przydzielano do jednej z grup porównywanych w proporcji 2:1. Badanie wykazało znamienne lepsze wyniki pod względem obu wskaźników przeżycia oraz znamiennej zależność korzyści i histologicznego typu nowotworu. W podgrupie chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego mediana czasu przeżycia ogółem

była — w porównaniu z placebo — o około 5 miesięcy większa (15,5 wobec 10,3 miesiąca) po zastosowaniu pemetrekse du (rak płaskonabłonkowy — różnica nieznamienna). Zastrzeżenie wobec wyników badania wiąże się z faktem nieokreślenia pierwotnie leczenia w chwili wystąpienia progresji choroby oraz z zastosowaniem pemetrekse du u zaledwie 19% chorych w leczeniu „ratunkowym” (różnice potencjalnie mniejsze w przypadku stosowania leku u większej liczby chorych). Leczenie podtrzymujące — w ocenie badaczy — było względnie dobrze tolerowane.

Wartość podtrzymującego leczenia pemetrekse dem po wstępnej chemioterapii z udziałem tego leku i pochodnej platyny (4 cykle) była przedmiotem oceny w badaniu PARAMOUNT (randomizacja w stosunku 2:1) [13]. W badaniu osiągnięto znamienne dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby i ogólne, a korzyści nie zależały od analizowanych czynników o potencjalnie predykcyjnym znaczeniu. Chorzy z grupy placebo bardzo rzadko otrzymywali pemetrekse d w sytuacji wystąpienia progresji choroby (4%). W grupie chorych poddawanych leczeniu podtrzymującemu znamienne częściej występowały niektóre działania niepożądane (neutropenia, niedokrwistość i objawy zespołu znużenia). Przeprowadzono analizę wpływu leczenia na jakość życia chorych i nie stwierdzono znamiennego pogorszenia w związku z podtrzymującym stosowaniem pemetrekse du [15]. Wartość wspomnianej analizy obniża jednak wykorzystanie skali EQ-5d, która jest uważana za klasyfikację o mniejszej wiarygodności (przede wszystkim — mniejsza wrażliwość ze względu na uproszczony system określania zmian w zakresie poszczególnych parametrów) niż inne systemy porównawczej oceny jakości życia [16]. Chorzy poddawani podtrzymującemu leczeniu pemetrekse dem wymagali znamienne częściej stosowania granulopoetyn, antybiotyków oraz przeta-

czania krwi i produktów krwiopochodnych. W grupie leczonych podtrzymująco istotnie częściej konieczna była hospitalizacja z powodu powikłań leczenia [15].

Wyniki badania AVAPERL [14] są stosunkowo najmniej wartościowe, ponieważ przedstawiono jedynie wstępne obserwacje na temat wpływu leczenia na czas przeżycia ogółem. W grupie chorych leczonych podtrzymująco bewacyzumabem i pemetrekse dem znacznie częściej występowały niepożądane działania, co można jednak wiązać z antyangiogennym leczeniem.

## Omówienie

Koncepcja podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego NDRP po wstępnej chemioterapii pierwszej linii nadal jest przedmiotem dyskusji. Zastrzeżenia na temat wspomnianej metody postępowania wynikają — przede wszystkim — z nieprawidłowości pod względem zastosowanej metodyki większości badań. Wyniki badania PARAMOUNT niewątpliwie mają znaczenie dla oceny wartości podtrzymującego leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, ale badanie również może wywoływać zastrzeżenia. Przede wszystkim jego głównym celem było wykazanie znamiennej różnicy pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i wstępnie — przed rozpoczęciem badania — nie określono rodzaju leczenia stosowanego w przypadku wystąpienia progresji choroby. Wątpliwości są również związane z niepewnym — pod względem metodyki — określeniem wpływu leczenia na wskaźniki jakości życia.

Niewątpliwie — ze względu na charakterystykę kliniczną — wprowadzanie nowych metod leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP jest trudne, co wynika z krótkiego czasu przeżycia oraz — często — upośledzonego stanu sprawności i współwystępowania innych chorób o istotnym znaczeniu dla prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego. Podtrzymujące leczenie nie jest postępowaniem, które może być stosowane u wszystkich chorych po zakończeniu wstępnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny. Omawiane postępowanie można rozważać u wybranych chorych z rozpoznaniem NDRP o innym niż rak płaskonabłonkowy typie histologicznym, u których:

- po wstępnej chemioterapii stwierdzono obiektywną odpowiedź lub stabilizację choroby;
- utrzymuje się bardzo dobry lub dobry stan sprawności (stopnie 0 lub 1 według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia);
- nie występują przetrwałe niepożądane działania wcześniejszej chemioterapii.

Chorzy z przetrwałymi następstwami niekorzystnymi wstępnej chemioterapii oraz upośledzonym stanem sprawności powinni być jedynie obserwowani, a ponowne leczenie można zastosować w sytuacji wystąpienia

progresji choroby. Niezwykle ważne jest szczegółowe wyjaśnienie chorym wszystkich okoliczności związanych z podtrzymującym leczeniem (istotne ryzyko wystąpienia niepożądanych działań oraz skrócenie tzw. „czasu przeżycia wolnego od leczenia” przy jednoczesnym stosunkowo niewielkim wpływie na długość przeżycia ogółem). Wstępne obserwacje [17] wskazują, że chorzy akceptują ryzyko związane z podtrzymującym leczeniem pod warunkiem istotnego (przynajmniej 3 miesiące, najczęściej — 6 lub więcej miesięcy) wydłużenia czasu przeżycia.

Prognozyjne czynniki dla korzyści z podtrzymującego leczenia nie zostały dotychczas określone. Nie przeprowadzono również — prawidłowego pod względem metodyki — badania, które prospektywnie porównałoby pemetrekse dem stosowany podtrzymująco w porównaniu z leczeniem „ratunkowym” podejmowanym w chwili wystąpienia progresji choroby.

Wszystkie wymienione okoliczności sprawiają, że zastosowanie podtrzymującego leczenia pemetrekse dem chorych na zaawansowanego NDRP jest nadal przedmiotem kontrowersji i konieczne są dalsze badania prospektywne.

## Piśmiennictwo

1. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C. i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): 56–64.
2. Brodowicz T., Ciuleanu T., Crawford J. i wsp. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 1223–1229.
3. Westeel V., Quoix E., Moro-Sibilot D. i wsp. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 499–506.
4. Fidias P.M., Dakhil S.R., Lyss A.P. 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.
5. Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. i wsp. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
6. Capuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L. i wsp. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 521–529.
7. Miller V.A., O'Connor P., Soh C. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (ATLAS) comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with bevacizumab for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 18.
8. Perol M., Chouaid C., Milleron B.J. i wsp. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15.
9. Takeda K., Hida T., Sato T. i wsp. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 753–760.
10. Zhang L., Shenglin M., Song X. i wsp. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients

- with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (supl.): LBA7511.
11. 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: 155–163.
  12. Belani C.P., Waterhouse D.M., Ghazal H. i wsp. Phase III study maintenance gemcitabine and best supportive (BSC) care versus BSC, following standard therapy with gemcitabine-carboplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (supl.): 15.
  13. Paz-Ares L., de Marinis F., Dediu M. i wsp. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 247–255.
  14. Barlesi F., de Castro J., Dvornichenko V. i wsp. AVAPERL: final efficacy outcomes for patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer randomised to continuation maintenance with bevacizumab or bevacizumab + pemetrexed after first-line bevacizumab-cisplatin-pemetrexed treatment. *Eur. J. Cancer* 2011; 47 (supl.): a34LBA.
  15. Gridelli C., de Marinis F., Pujol J.-L. i wsp. Safety, resource use, and quality of life in PARAMOUNT. A phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 1713–1721.
  16. Bharmal M., Thomas J. Comparing the EQ-5D and the SF-6D descriptive systems to assess their ceiling effects in the US general population. *Value Health* 2006; 9: 262–271.
  17. Peeters L., Sibille A., Anrys B. i wsp. Maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer. A pilot study on patients' perceptions. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 1291–1295.