

Maciej Krzakowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca

Second-line treatment in non-small cell lung cancer

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski
Centrum Onkologii — Instytut im.
Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 21 69
e-mail: sekretariat4@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

U około 50% chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowanym można uzyskać kliniczne korzyści ze stosowania chemioterapii pierwszej linii z udziałem pochodnych platyny, ale u niemal wszystkich chorych ostatecznie dochodzi do progresji choroby. W tym okresie choroby u części chorych może nadal występować zadowalający stan sprawności i możliwe jest rozważenie stosowania aktywnego leczenia. Monoterapia drugiej linii z wykorzystaniem docetakselu lub pemetreksedu stanowi jedną z możliwości leczenia i u starannie dobranych chorych prowadzi do uzyskania okresowego ustąpienia dolegliwości oraz wydłużenia życia w porównaniu z przeżyciem osiąganym w następstwie stosowania wyłącznie aktywnego leczenia objawowego. Erlotinib — drobnocząsteczkowy inhibitor tyrozynowej kinazy — jest również skuteczny u chorych na zaawansowanego NDRP poprzednio poddawanych chemioterapii. Można go stosować w ramach leczenia drugiej linii w przypadkach, w których nie ma możliwości stosowania chemioterapii lub występuje jej nietolerancja, oraz w ramach leczenia trzeciej linii po niepowodzeniu wcześniejszych dwóch linii chemioterapii. Najlepsze leczenie objawowe jest nadal wartościową metodą postępowania u chorych z upośledzoną sprawnością. Wiele zagadnień związanych z leczeniem drugiej linii u chorych na zaawansowanego NDRP wymaga wyjaśnienia (np. optymalny czas leczenia, ponowne stosowanie leków użytych w ramach wcześniejszej chemioterapii, najlepsze wykorzystanie leków celowanych) i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w celu uzyskania poprawy rokowania chorych.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie drugiej linii, chemioterapia, leczenie celowane

ABSTRACT

Approximately 50% of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) may achieve clinical benefit with first-line platinum-based chemotherapy, but nearly all of them develop progressive disease. At this stage, some patients may still have an adequate performance status and they are considered for active treatment. Second-line monotherapy with docetaxel or pemetrexed is a therapeutic option and in carefully selected patients it may produce temporary symptom relief as well as modest life prolongation compared to survival time achieved with active symptomatic care alone. Erlotinib — small-molecule tyrosine kinase inhibitor — is also effective in chemotherapy-pretreated patients with advanced NSCLC and may be used as second-line therapy in patients not suitable or intolerant to cytotoxic agents or as third-line therapy after failure of second-line chemotherapy. Best supportive care is still a valid option for patients with poor performance status. A number of questions concerning second-line therapy in patients with advanced NSCLC remain to be answered (eg, optimal duration, rechallenge with agents used in first-line, optimal use of targeted therapies) and further clinical research is mandatory to improve outcome of patients.

Key words: non-small-cell lung cancer, second-line therapy, chemotherapy, targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 1–8

Wstęp

Wśród wszystkich rozpoznań niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) stadium zaawansowanej choroby pierwotnie stwierdza się u przynajmniej 60% chorych, co oznacza brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia (chirurgiczne leczenie lub radiochemioterapia). U chorych z rozpoznaniem NDRP w zaawansowanym stadium (uogólnienie choroby oraz miejscowe zaawansowanie z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych nadobojczykowych lub węzłowych i śródpiersiowych po przeciwległej stronie i/lub naciekaniami struktur śródpiersia lub obecnością satelitarnych przerzutów w obrębie tego samego płata) można stosować paliatywną chemioterapię, której celem jest zmniejszenie dolegliwości i objawów, poprawa jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia. Podstawową metodą leczenia chorych na zaawansowanego NDRP jest chemioterapia z wykorzystaniem 2-lekowych schematów, które zawierają pochodną platyny w skojarzeniu z jednym z leków nowej generacji [1–3]. U około 30% chorych poddawanych chemioterapii pierwszej linii uzyskuje się obiektywną odpowiedź, a u kolejnych około 30% chorych występuje stabilizacja choroby. Mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddawanych paliatywnej chemioterapii wynosi obecnie 8–10 miesięcy [1, 4–6]. Po okresie remisji lub stabilizacji choroby u wszystkich chorych dochodzi do progresji, co na ogół jest wskazaniem do podejmowania jedynie objawowego leczenia. Jednocześnie u części chorych, u których występuje progresja choroby po pierwotnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, stan sprawności jest nadal zadowalający i potencjalnie możliwe jest zastosowanie leczenia drugiej linii. Obecne omówienie stanowi przegląd stanu wiedzy na temat możliwości leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, u których dochodzi do progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii. W przeglądzie uwzględniono przede wszystkim wyniki badań z losowym doбором chorych.

Chemioterapia wobec objawowego leczenia

Jedynie badanie fazy III — TAX 317 — w którym porównano wartość chemioterapii drugiej linii i tak zwanego najlepszego leczenia objawowego (leki przeciwbólowe, antybiotyki, przetoczenia krwi oraz paliatywne napromienianie), zakładało stosowanie docetakselu w dawce 100 mg/m² w odstępach 21-dniowych do chwili wystąpienia progresji choroby lub poważnych działań niepożądanych. Głównym celem badania było wykazanie przewagi chemioterapii pod względem wpływu na czas przeżycia całkowitego [7]. W trakcie realizacji badania obniżono dawkę docetakselu do 75 mg/m² z po-

wodu wysokiego odsetka mielosupresji. Ostatecznie docetaksel w dawkach 100 i 75 mg/m² otrzymało 49 i 55 chorych, a leczenie objawowe dotyczyło 100 chorych. Różnica w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego wszystkich chorych (104 — docetaksel i 100 — leczenie objawowe) wyniosła około 1,5 miesiąca (7,0 vs. 4,6 miesiąca) i była znamienna ($p = 0,047$). Analiza podgrup chorych w zależności od dawki docetakselu ujawniła znamienne przewagę chemioterapii jedynie w przypadku stosowania tego leku w niższej dawce (75 mg/m² — 7,5 vs. 4,6 miesiąca; $p = 0,010$), podczas gdy różnica dla wyższej dawki nie była istotna (100 mg/m² — 5,9 vs. 4,6 miesiąca). Stosowanie chemioterapii wiązało się ze znamienne częstszym występowaniem objawów mielosupresji i biegunek, ale różnice w porównaniu z objawowym leczeniem były mniej wyraźne w przypadku stosowania docetakselu w niższej dawce. Ocena wszystkich wskaźników jakości życia wykazała znamienne większe korzyści w grupie chorych poddawanych chemioterapii, co w większym stopniu dotyczyło wyższej dawki docetakselu niezależnie od bardziej nasilonej toksyczności [8]. Wyniki badania TAX 317 były podstawą zarejestrowania docetakselu (75 mg/m²) w leczeniu drugiej linii po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny.

Docetaksel wobec innych leków cytotoksycznych

W ramach kilku badań porównano docetaksel z innymi lekami u chorych, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię pierwszej linii z udziałem pochodnych platyny (najważniejsze elementy wspomnianych badań przedstawiono w tabeli 1). Jedynie w badaniu TAX 320 [9] pierwszoplanowym celem było wykazanie przewagi pod względem czasu przeżycia całkowitego, natomiast pozostałe badania zaplanowano z zamiarem wykazania porównywalnego efektu ocenianych leków lub głównym celem było wykazanie zależności w zakresie innych wskaźników (odsetek odpowiedzi, czas przeżycia do progresji lub odsetek chorych z przeżyciem 12 miesięcy). Pod względem analizy głównych celów badań w przypadku żadnego z wymienionych doświadczeń nie wykazano znamiennej przewagi leków porównywanych z docetaksem. W badaniu TAX 320 [9] docetaksel stosowano w dawkach 100 mg/m² lub 75 mg/m² i wykazano znamienne różnice na korzyść niższej dawki tego leku w porównaniu z winorelbina lub ifosfamidem pod względem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi i odsetka chorych bez progresji po 26 tygodniach obserwacji (odpowiednio — 7% vs. 1% i 17% vs. 8%), natomiast w przypadku wyższej dawki docetakselu znamienna różnica dotyczyła jedynie odpowiedzi (11% vs. 1%). Wskaźnik 12-miesięcznego przeżycia był znamienne wyższy u cho-

Tabela 1. Chemioterapia drugiej linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym — docetaksel w porównaniu z innymi lekami (badania z losowym doбором chorych)

Table 1. Second-line chemotherapy in advanced NSCLC — comparing docetaxel to other drugs (randomized clinical studies)

Autor	Faza	Cel	Założenie	Chorzy	Leczenie	Wynik
Fossella [9]	III	OS	Wyższość	373	DXL vs. VRB/IFX	Negatywny
Hanna [10]	III	OS	Porównywalność	571	DXL vs. PXD	Negatywny
Esteban [12]	IIR	ORR	Porównywalność	71	DXL vs. PXL	Negatywny
Bonom [13]	III	OS 1 rok	Porównywalność	849	DXL vs. PXL-p	Negatywny
Ramlau [14]	III	OS 1 rok	Porównywalność	829	DXL vs. TPT	Negatywny
Krzakowski [15]	III	PFS	Porównywalność	551	DXL vs. VFL	Negatywny

III — badanie III fazy; IIR — badanie II fazy z losowym doбором chorych; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; OS 1 rok — wskaźnik przeżycia 12 miesięcy; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; DXL — docetaksel; VRB/IFX — winorelbina lub ifosfamid; PXL — paklitaksel; PXD — pemetrekseid; PXL-p — paklitaksel w poliglumeks; TPT — topotekan; VFL — winflunina

rych otrzymujących docetaksel w niższej dawce niż w grupie kontrolnej (32% vs. 19%; $p = 0,025$), a pod względem głównego celu badania (czas przeżycia całkowitego) nie wykazano istotnych różnic między ocenianymi grupami chorych. Ponadto, chorzy otrzymujący docetaksel byli w większym stopniu narażeni na występowanie neutropenii i gorączki neutropenicznej. Pierwotnym założeniem porównania docetakselu w dawce 75 mg/m² z pemetrekseidem w dawce 500 mg/m² (oba leki stosowane w 21-dniowym rytmie) było udowodnienie przewagi nowego antymetabolitu pod względem wpływu na czas przeżycia całkowitego, ale ostatecznie wprowadzono poprawkę z założeniem wykazania porównywalnego efektu obu leków [10]. Ponadto, w trakcie realizacji badania zmieniono statystyczną metodę określenia porównywalności obu leków. Wśród drugoplanowych celów badania znajdowało się porównanie wskaźników jakości życia, co teoretycznie uzasadniała dobra tolerancja pemetrekseidu stosowanego w skojarzeniu z kwasem foliowym i witaminą B₁₂ wykazana w ramach wcześniejszych badań [11]. Mediany czasu przeżycia całkowitego po zastosowaniu pemetrekseidu i docetakselu nie różniły się znamienne (odpowiednio — 8,3 i 7,9 miesiąca), co również dotyczyło porównania wskaźników odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji. W grupie chorych leczonych z zastosowaniem docetakselu znamienne częściej obserwowano neutropenię i jej następstwa (zakażenia, hospitalizacje i stosowanie granulopoetyn), ale nie stwierdzono istotnych różnic pod względem wskaźników jakości życia. Analizując czynniki o znaczeniu prognostycznym, wykazano znamienne korzystny wpływ dobrego stanu sprawności (0–1 vs. 2), stopnia zaawansowania (III vs. IV) i czasu, jaki upłynął od chemioterapii pierwszej linii (\geq lub $<$ 3 miesiące). Wyniki bada-

nia należy interpretować ostrożnie ze względu na wspomniane wcześniej zmiany w metodyce statystycznej oceny — w najlepszym wypadku mogą one świadczyć o zbliżonej wartości docetakselu i pemetrekseidu, co również potwierdza identyczny wskaźnik przeżycia 12 miesięcy (30%). Niezależnie od przedstawionych zastrzeżeń pemetrekseid (500 mg/m²) zarejestrowano w leczeniu drugiej linii zaawansowanego NDRP.

Badanie hiszpańskiej grupy, które przeprowadzono w celu porównania docetakselu i paklitakselu, miało charakter doświadczenia II fazy z losowym doбором chorych i zakładało ocenę mniej toksycznych schematów podawania obu leków w rytmie 7-dniowym [12]. Metodyka badania uniemożliwia ocenę wskaźników przeżycia i wartościową obserwacją jest jedynie wykazanie podobnych wskaźników odpowiedzi oraz wyższej mielotoksyczności docetakselu. Ze względu na brak badań III fazy paklitakselu nie zarejestrowano w leczeniu drugiej linii zaawansowanego NDRP.

W przypadku leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP wartościowe może być zastosowanie leku o lepszej tolerancji. Teoretycznie wspomniane warunki spełniają leki, które dzięki chemicznej modyfikacji cechuje wolne uwalnianie i lepsza dystrybucja tkankowa. Przykładem takiego leku jest paklitaksem w postaci skoniugowanej z polimerem. W badaniu III fazy porównano wymieniony lek z docetakselem [13]. Tolerancja nowej postaci paklitakselu była lepsza z wyjątkiem częstszego występowania neuropatii, ale nie udało się uzyskać znamienych korzyści w zakresie wskaźników przeżycia. Badanie przedstawiono jedynie w postaci zjazdowego doniesienia i nowa postać paklitakselu ma jedynie eksperymentalne zastosowanie. Zainteresowanie możliwością stosowania leczenia drogą doustną spowodowało podjęcie próby porówna-

nia docetakselu z topotekaniem, który jest dostępny w postaci dożylniej i doustnej. W badaniu III fazy nie wykazano różnic pod względem przeżycia 12 miesięcy (odpowiednio — 29% i 25%), przy czym wymieniony wskaźnik stanowił pierwszoplanowy cel badania [14]. Porównanie odpowiedzi i czasu przeżycia całkowitego oraz wskaźników jakości życia wykazało nieznamienne przewagę docetakselu. Docetaksel częściej powodował neutropenię, a w związku ze stosowaniem topotekanu częściej obserwowano niedokrwistość i małopłytkowość. Wyniki przytaczanych obserwacji nie stanowią dotychczas podstaw do zarejestrowania topotekanu w leczeniu drugiej linii zaawansowanego NDRP.

Ostatnio w ramach zjazdowego doniesienia przedstawiono wyniki badania III fazy, które zaplanowano w celu wykazania porównywalnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji docetakselu i winfluniny (nowy inhibitor układu mikrotubularnego z grupy alkaloidów) [15]. W badaniu potwierdzono jednakową skuteczność ocenianych leków, przy różnym profilu niepożądanych działań. W związku z tym winflunina należy nadal do leków o zastosowaniu eksperymentalnym w NDRP.

Optymalny schemat docetakselu

Wobec najlepiej udokumentowanej wartości docetakselu w leczeniu drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP uzasadnione jest określenie najbardziej skutecznej i bezpiecznej dawki oraz rytmu stosowania leku. Wyniki badań dotyczących innych nowotworów wskazują, że stosowanie docetakselu w niższych dawkach powtarzanych w odstępach 7-dniowych jest postępowaniem lepiej tolerowanym (mniejsze ryzyko neutropenii i jej następstw) i jednocześnie ma skuteczność zbliżoną do klasycznego schematu.

Kilka badań z losowym doбором chorych, których celem było porównanie 7- i 21-dniowych schematów stosowania docetakselu, podsumowano w metaanalizie [16], w której nie wykazano znamiennej różnicy pod względem czasu całkowitego przeżycia chorych (odpowiednio — 26 i 27 tygodni). Jediną różnicą było znacznie rzadsze występowanie neutropenii w przypadku schematu 7-dniowego, co jednak nie wpływało na istotne zmniejszenie ryzyka gorączki neutropenicznej. Cytowane obserwacje uzasadniają stosowanie obu schematów, przy czym niższe ryzyko mielotoksyczności podczas stosowania docetakselu w rytmie 7-dniowym niweluje konieczność częstszych podań chemioterapii.

Optymalna dawka pemetreksedu

Odpowiednia suplementacja kwasem foliowym i witaminą B₁₂ umożliwia eskalację dawki pemetreksedu po-

wyżej 500 mg/m². Koncepcję większej skuteczności po zastosowaniu wyższej dawki (900 mg/m²) oceniono w badaniu III fazy, którego wyniki jednak nie wykazały dodatkowych korzyści w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (główny cel) oraz pozostałych wskaźników skuteczności [17]. Nie stwierdzono również znamiennych różnic pod względem częstości występowania działań niepożądanych, aczkolwiek występowały one nieco częściej wśród chorych otrzymujących wyższą dawkę pemetreksedu.

Predykcyjne czynniki dla docetakselu i pemetreksedu

Jedynym źródłem informacji na temat czynników o predykcyjnym znaczeniu dla możliwości uzyskania korzyści z chemioterapii drugiej linii u chorych na zaawansowanego NDRP jest retrospektywna analiza wyników badania III fazy, w którym wykazano porównywalną wartość docetakselu i pemetreksedu [10]. Wieloczynnikowa analiza wszystkich chorych (docetaksel i pemetreksed) ujawniła znamienne dłuższy czas przeżycia całkowitego kobiet oraz chorych z pierwotnym rozpoznaniem NDRP w stadium miejscowego zaawansowania i w bardzo dobrym stanie sprawności podczas rozpoczęcia chemioterapii drugiej linii, a także chorych z obiektywną odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii [18]. Wśród wymienionych czynników największe liczbowo różnice dotyczyły porównania stanu sprawności (0 vs. 1 i 2 — 12,7 vs. 8,3 i 2,6 miesiąca) oraz kategorii odpowiedzi na pierwsze leczenie (obiektywna odpowiedź wobec stabilizacji i progresji — 15,8 vs. 10,5 i 4,6 miesiąca). Wieloczynnikowa analiza nie potwierdziła predykcyjnego znaczenia histologicznego typu NDRP oraz czasu od zakończenia chemioterapii pierwszej linii do rozpoczęcia kolejnego leczenia, które miały znamienne wpływ w jednoczynnikowej analizie. Nie stwierdzono również znaczenia rodzaju schematu chemioterapii pierwszej linii. Wartość cytowanych obserwacji zmniejsza retrospektywny charakter analizy oraz fakt jej przeprowadzenia w odniesieniu do połączonych grup chorych leczonych docetaksem i pemetrekse- dem. Predykcyjne czynniki zidentyfikowane w cytowanej analizie oraz inne należy poddać prospektywnej ocenie.

Erlotynib wobec objawowego leczenia

U większości chorych na NDRP stwierdza się ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), którego aktywacja wiąże się z progresją nowotworu. Przekaz sygnałów

zależnych od EGFR może stanowić cel ukierunkowanego leczenia. Możliwości blokowania procesu aktywacji EGFR obejmują stosowanie drobnocząsteczkowych inhibitorów tyrozynowej kinazy (hamowanie procesu fosforylacji w obrębie wewnątrzkomórkowej domeny receptora) oraz monoklonalnych przeciwciał (hamowanie wiązania ligandu z zewnątrzkomórkową domeną receptora) [19]. W ramach klinicznej praktyki zastosowanie ma obecnie pierwsza z wymienionych metod, a erlotynib jest jedynym lekiem dopuszczonym do stosowania u chorych na zaawansowanego NDRP po niepowodzeniu paliatywnej chemioterapii pierwszej linii z udziałem pochodnych platyny lub wymienionej chemioterapii pierwszej linii i następnie leczenia drugiej linii docetakselem.

Porównanie erlotynibu z objawowym postępowaniem w ramach badania III fazy (BR.21) we wspomnianej wyżej populacji chorych wykazało znamienne przewagę tego leku pod względem wpływu na mediany czasu przeżycia całkowitego (odpowiednio — 6,7 vs. 4,7 miesiąca; $p < 0,001$) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (odpowiednio — 2,2 i 1,8 miesiąca; $p < 0,001$) [20]. Leczenie z zastosowaniem erlotynibu było również znamienne bardziej skuteczne w zakresie wpływu na wskaźniki jakości życia oraz objawy zależne od nowotworu (kaszel, duszność, ból). Z powodu niepożądanych działań leczenia erlotynibem nie ukończono u zaledwie 5% chorych, a w porównaniu z placebo znamienne częściej obserwowano zmiany skórne oraz epizody biegunki i zakażeń (częstość zakażeń tłumaczy znacznie dłuższy okres obserwacji chorych aktywnie leczonych). W interpretacji wyników badania należy podkreślić fakt kwalifikowania chorych zarówno 2-krotnie poddawanych wcześniejszej chemioterapii, jak również chorych, którzy otrzymali wyłącznie leczenie pierwszej linii i nie byli kandydatami do kolejnej chemioterapii z powodu przeciwwskazań (np. przetrwałe powikłania). W związku z tym chorzy w badaniu BR.21 nie stanowili równie optymalnie dobranej grupy w porównaniu z cytowanymi wcześniej badaniami nad chemioterapią. Niepowodzeniem zakończyło się podobnie zaplanowane badanie z innym inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR (gefitynib), który nie jest zarejestrowany w większości krajów.

Przydatne czynniki dla erlotynibu

Leczenie drugiej linii z zastosowaniem erlotynibu prowadzi do uzyskania odpowiedzi u zaledwie 5–10% chorych [19, 20]. W ramach retrospektywnych analiz zależności wyników leczenia i cech demograficzno-klinicznych ustalono, że znamienne wyższy odsetek odpowiedzi można osiągnąć u chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu. Przydatne znaczenie dla prawdopodob-

ieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie erlotynibem miała również rasa (żółta), płeć (kobieta) i histologiczny typ nowotworu (gruczolakorak) oraz fakt osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi w następstwie wcześniejszej chemioterapii, aczkolwiek wymienione czynniki miały mniejsze znaczenie niż palenie tytoniu [20, 21]. Ze względu na stosunkowo niewielki odsetek chorych odnoszących obiektywną korzyść z zastosowania erlotynibu oraz wobec znacznej liczby chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP podjęto próby identyfikacji molekularnych czynników (biomarkerów) o znaczeniu predykcyjnym, których ocena łącznie z cechami demograficzno-klinicznymi umożliwiłaby zastosowanie leku jedynie u osób z największym prawdopodobieństwem osiągnięcia odpowiedzi i uzyskania poprawy w zakresie przeżycia. W retrospektywnych analizach wykazano, że prawdopodobieństwo uzyskania terapeutycznych korzyści w następstwie stosowania drobnocząsteczkowych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR zależy od stopnia ekspresji białka EGFR [21, 22] oraz liczby kopii [21, 23] i rodzaju mutacji w genie *EGFR* [24, 25]. Wyniki wspomnianych analiz nie są jednoznaczne pod względem wpływu biomarkerów na prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi oraz wydłużenia przeżycia chorych, jak również różnią się w odniesieniu do poszczególnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Predykcyjna wartość wymienionych biomarkerów wymaga potwierdzenia w prospektywnych badaniach, a ostateczne wprowadzenie do klinicznej praktyki musi być poprzedzone standaryzacją metod oceny.

Kontrowersje

Wiele zagadnień związanych z leczeniem drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP wciąż wymaga wyjaśnienia. Część kontrowersyjnych zagadnień (np. predykcyjne znaczenie biomarkerów dla erlotynibu) omówiono wcześniej.

Koncepcję ponownego wykorzystania pierwotnie stosowanego schematu wielolekowej chemioterapii z udziałem cisplatyny lub karboplatyny oceniano w ramach kilku badań z losowym doбором chorych. Niestety tylko jedno z doświadczeń miało charakter badania III fazy, a dodatkowo przerwano je przedwcześnie ze względu na wysoki odsetek zgonów w następstwie pneumotoksyczności. Wspólną analizę badań utrudnia stosunkowo niewielka liczba chorych w poszczególnych badaniach oraz stosowanie docetakselu w grupie kontrolnej jedynie w części badań. Metaanaliza wspomnianych badań przedstawiona w postaci doniesienia zjazdowego wykazała brak znamiennej przewagi wielolekowej chemioterapii drugiej linii nad monoterapią w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (od-

Tabela 2. Chemioterapia drugiej linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym — skuteczność wobec wieku chorych (retrospektywna analiza badania randomizowanego) [27]

Table 2. Second-line chemotherapy in advanced NSCLC — age-related efficiency (retrospective analysis of randomized study) [27]

Wskaźnik skuteczności	Wiek ≥ 70. roku życia		Wiek < 70. roku życia	
	PXD	DXL	PXD	DXL
ORR (%)	5,0	5,6	9,8	9,2
SD (%)	60,0	41,7	43,3	47,1
PFS (miesiące)	4,6	2,9	3,0	3,9
OS (miesiące)	9,5	7,7	7,8	8,0
OS 1 rok (%)	20,4	23,1	30,8	30,8

ORR (*overall response rate*) — wskaźnik odpowiedzi ogółem; SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; OS 1 rok — wskaźnik przeżycia 12 miesięcy; DXL — docetaksel; PXD — pemetreksed

powiednio — 38 i 35 tygodni) oraz większą toksyczność wielolekowych schematów [26]. Wydaje się, że najbardziej uzasadniona jest prospektywna ocena koncepcji stosowania reindukcji u chorych z progresją choroby po okresie dłuższym niż 3 miesiące pod warunkiem nieobecności przetrwałych powikłań chemioterapii pierwszej linii.

Dotychczas nie wyjaśniono również zagadnienia długości chemioterapii drugiej linii, ponieważ nie przeprowadzono żadnego badania z losowym doбором chorych dotyczącego tej problematyki. W cytowanych wcześniej badaniach porównawczych docetakselu i innych leków chemioterapię kontynuowano do wystąpienia progresji lub poważnych działań niepożądanych i średnio stosowano 2 [8, 14, 15], 3 [9] lub 4 [10] cykle leczenia. Czas trwania 2–3 cykli chemioterapii drugiej linii odpowiada około 2-miesięcznemu przeżyciu wolnemu od progresji, który odnotowano w większości badań.

Osoby w wieku powyżej 70. roku życia stanowią niemal 40% wszystkich chorych na NDRP i w tej grupie nowotwór częściej rozpoznaje się w stadium zaawansowanym. W przypadku chorych w podeszłym wieku przyjmuje się możliwość stosowania wielolekowej chemioterapii pierwszej linii pod warunkiem dobrej sprawności i nieobecności poważnych chorób dodatkowych. W przypadku leczenia drugiej linii nie przeprowadzono prospektywnych badań z udziałem wyłącznie chorych w podeszłym wieku. Posiadane informacje pochodzą z retrospektywnych analiz badań, które nie przewidywały ograniczenia związanego z wiekiem chorych. W badaniu porównawczym docetakselu i pemetreksedu [10] chorzy powyżej 70. roku życia stanowili 15% ogólnej liczby w obu grupach badania i retrospektywna analiza skuteczności oraz tolerancji nie wykazała znamiennych różnic między chorymi starszymi oraz młodszymi [27]. Porównując skuteczności obu leków

u chorych w podeszłym wieku, nie wykazano znamiennej różnicy, aczkolwiek liczbowo dłuższe przeżycie dotyczyło otrzymujących pemetreksed (tab. 2). Retrospektywny charakter cytowanej analizy i stosunkowo niewielka liczba chorych ogranicza statystyczną wartość cytowanych wyników. Jednocześnie wspomniane obserwacje wskazują, że zaawansowany wiek chorych nie powinien być decydującym czynnikiem w kwalifikowaniu do chemioterapii drugiej linii. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnej oceny chemioterapii drugiej linii z udziałem chorych w wieku powyżej 70. roku życia. W retrospektywnej analizie wyników uzyskanych w badaniu BR.21 u chorych 70-letnich lub starszych (około 22%) wykazano zbliżony stopień korzyści w zakresie przeżycia i wskaźników jakości życia w porównaniu z odnotowanymi u młodszych osób. Tolerancja erlotynibu była gorsza i chorzy w podeszłym wieku znacznie częściej nie mogli kontynuować leczenia [28].

Podsumowanie

Możliwość stosowania aktywnego leczenia drugiej linii w przypadku chorych na zaawansowanego NDRP należy rozpatrywać z uwzględnieniem kilku istotnych uwarunkowań, do których należy bardzo krótki czas przeżycia oraz obecność objawów związanych z nowotworem i wcześniejszym leczeniem pierwszej linii oraz współwystępowanie poważnych chorób. Jednocześnie w przypadku podejmowania leczenia drugiej linii prawdopodobieństwo uzyskania istotnych klinicznie korzyści jest stosunkowo niewielkie (obiektywna odpowiedź — około 10% chorych, mediana przeżycia chorych z odpowiedzią — około 6 miesięcy). W związku z tym decyzje o zastosowaniu leczenia drugiej linii powinno się podejmować po szczegółowej

analizie możliwości uzyskania korzyści (przede wszystkim — zmniejszenie dolegliwości i objawów choroby) wobec ryzyka wystąpienia niepożądanych działań leczenia, przy czym obecnie wartość czynników o znaczeniu predykcyjnym dla toksyczności jest ograniczona. Zasadniczym wskaźnikiem jest stopień sprawności, a dodatkowe znaczenie ma płeć i stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz kategoria odpowiedzi na pierwsze leczenie.

Chemioterapię drugiej linii można stosować u chorych w zadowalającym stanie sprawności, u których nie stwierdza się obecności klinicznie istotnych powikłań wcześniejszego leczenia i jest możliwość oceny odpowiedzi.

Zgodnie z rejestracyjnymi wskazaniami możliwe jest stosowanie docetakselu (75 mg/m^2) lub pemetreksedu (500 mg/m^2) w odstępach 21-dniowych, aczkolwiek w związku z przeprowadzeniem kilku badań z losowym doborem chorych i uzyskaniem powtarzalnych wyników (mediana czasu przeżycia całkowitego w granicach 5,7–7,9 miesiąca) w większym stopniu uzasadnione jest stosowanie pierwszego z wymienionych leków. Nie bez znaczenia są również wspomniane wcześniej zastrzeżenia związane z metodyką rejestracyjnego badania pemetreksedu. Nie zaleca się stosowania docetakselu w niższej dawce (80 mg/m^2) w odstępach 7-dniowych ze względu na niedogodności związane z koniecznością częstszego podawania leku. Chemioterapię drugiej linii powinno się stosować przez krótki czas (2–3 cykle), a dłuższe leczenie (4–6 cykli) można rozważać wyjątkowo u chorych z bardzo dobrą tolerancją oraz obiektywnymi korzyściami w postaci obiektywnej odpowiedzi i zmniejszenia objawów nowotworu. Całkowicie nieuzasadnionym postępowaniem jest kontynuowanie chemioterapii drugiej linii do chwili wystąpienia progresji choroby lub wyczerpania tolerancji leczenia. Chemioterapię drugiej linii można podjąć u osób w podeszłym wieku, aczkolwiek obowiązuje w tym wypadku bardzo staranna ocena stanu chorych.

U chorych z przeciwwskazaniami do zastosowania chemioterapii drugiej linii możliwe jest leczenie erlotynibem. Kwalifikacja do leczenia erlotynibem musi zawsze uwzględniać czynniki demograficzno-kliniczne (szczególnie istotny jest negatywny wywiad w kierunku palenia tytoniu) i molekularne (ekspresja EGFR i amplifikacja genu *EGFR*). Stosowanie erlotynibu można rozważyć w podeszłym wieku, przy czym toksyczność leczenia może stanowić większy problem niż u chorych poniżej 70. roku życia.

Przedstawione możliwości leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego NDRP stanowią niewątpliwą postępowanie. Jednocześnie należy dążyć do wyjaśnienia wielu wątpliwości związanych ze stosowaniem chemioterapii i leków celowanych, co może przyczynić się do dalszej poprawy rokowania chorych na NDRP.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G. i wsp. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 330–353.
3. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. i wsp. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Nowotwory — J. Oncol.* 2007; 57: 71–78.
4. Scagliotti G.V., De Marinis F., Rinaldi M. i wsp. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4285–4291.
5. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
6. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3543–3551.
7. Shepherd F.A., 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.
8. Dancey J., Shepherd F.A., Gralla R.J., Kim Y.S. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer* 2004; 43: 183–194.
9. Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N. 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. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2354–2362.
10. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. 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.
11. Adjei A.A. Current data with pemetrexed (Alimta) in non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2003; 4 (supl. 2): 64–67.
12. Esteban E., Gonzales de Sande L., Fernandez Y. i wsp. Prospective randomised phase II study of docetaxel versus paclitaxel administered weekly in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1640–1647.
13. Bonomi P., Paz-Ares L., Langer C. i wsp. Xyotax versus docetaxel for the second-line treatment of non-small cell lung cancer: the STELLAR 2 phase III study. *Lung Cancer* 2005; 49 (supl. 2): 35 (a099).
14. Ramlau R., Gervais R., Krzakowski M. i wsp. Phase III study comparing topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2800–2807.
15. Krzakowski M., Douillard J.Y., Ramlau R. i wsp. Phase III study of vinflunine versus docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with a platinum-containing regimen. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. 18): 387 (a7511).
16. Di Maio M., Perrone F., Chiodini P. i wsp. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1377–1382.
17. Cullen M., Zatloukal P., Sörenson S. i wsp. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 939–945.
18. Weiss G.J., Rosell R., Fossella F. i wsp. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2008; 18: 453–460.
19. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3235–3242.

20. Shepherd F.A., Rodrigues-Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
21. Tsao M.S., Sakurada A., Cutz J.C. i wsp. Erlotinib in lung cancer — molecular and clinical predictors of outcome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 133–144.
22. Dziadziuszko R., Hirsch F.R., Varella-Garcia M. i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGFR) immunohistochemistry: comparison of antibodies (Abs) and cut points to predict benefit from gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 403 (a 7576).
23. Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn McCoy J. i wsp. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number detected by fluorescence in situ hybridization associates with increased sensitivity to gefitinib in patients with bronchioalveolar carcinoma subtypes: a Southwest Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6838–6845.
24. Lynch T.J., Bell D.W., 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.
25. Pao W., Miller V., Zakowski M. i wsp. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 13306–13311.
26. Di Maio M., Chiodini P., Georgoulas V. i wsp. Single-agent vs combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of individual data of five randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl. 15): 436 (a8052).
27. Weiss G.J., Langer C., Rosell R. i wsp. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4405–4411.
28. Wheatley-Price P., Ding K., Seymour L., Clark G.M., Shepherd F.A. Erlotinib for advanced non-small cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2350–2357.