

**Maciej Krzakowski**

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

# Nowe możliwości pooperacyjnego leczenia uzupełniającego niedrobnokomórkowego raka płuca

New approach to postoperative adjuvant treatment in non-small-cell lung cancer

**Adres do korespondencji:**

Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii  
Skłodowskiej-Curie  
ul. Rentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: (022) 546 21 69  
e-mail: maciekk@coi.waw.pl

**STRESZCZENIE**

W zależności od stwierdzonego pierwotnie stopnia zaawansowania 40–75% chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) umiera w ciągu 5 lat, mimo stosowania wyłącznie wycięcia o założeniu doszczętnym. U większości z tych chorych następuje uogólnienie choroby. Pooperacyjna radioterapia może obniżyć wskaźnik miejscowych nawrotów u chorych z cechą pN2, ale wpływa negatywnie na przeżycie chorych z zaawansowaniem nowotworu w stopniach pI i pII. Przez wiele lat dyskutowano na temat wartości pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej. Wyniki 3 randomizowanych badań przedstawionych w ostatnich latach oraz 2 metaanaliz dostarczyły dowodów na korzyści w następstwie uzupełniającej chemioterapii z bezwzględną różnicą w przeżyciu 5-letnim wynoszącą 4–15%. Korzyści w zakresie przeżycia dotyczyły przede wszystkim chorych w stopniach zaawansowania nowotworu pII i pIIIA. Pooperacyjną chemioterapię obecnie można uważać za standardowy sposób postępowania u wymienionych chorych pod warunkiem ich dobrego stanu sprawności. Podstawowy problem stanowi określenie podgrup chorych, którzy mogliby odnosić większe korzyści z chemioterapii przy lepszej tolerancji. Obydwa cele można osiągnąć w przyszłości, dobierając chorych na podstawie badań genetycznych i molekularnych.

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie uzupełniające, pooperacyjna chemioterapia

**ABSTRACT**

Depending on the pathological stage at presentation, 40–75% of non-small-cell lung cancer patients die within 5 years despite complete resection alone. The majority of them experience distant relapse. Postoperative radiotherapy may decrease the rate of local relapse in patients with pN2 disease, but has a detrimental effect on survival in stage pI and pII patients. The value of postoperative adjuvant chemotherapy has been a matter of discussion for many years. Three randomised trials published in recent years together with two large meta-analyses provided evidence in favour of adjuvant chemotherapy with an absolute benefit of 4–15% in 5 years. Survival benefit was found mainly in stage pII and pIIIA patients. At present, postoperative chemotherapy may be regarded as standard approach in these patients provided they represent good performance status. The major issue now is to identify subsets of patients who could tolerate chemotherapy better and have greater benefit from adjuvant chemotherapy. Both aims could be achieved in future by genetic and molecular-based selection.

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

## Wstęp

Leczenie chirurgiczne można stosować jedynie u 20–30% spośród wszystkich chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small-cell lung cancer*). Nawet w przypadku przeprowadzenia doszczętniej resekcji mięszu płucnego u znacznej części chorych następuje nawrót nowotworu, przy czym w większości ma on charakter przerzutów do odległych narządów. W ciągu 5-letniej obserwacji po chirurgicznym leczeniu, w zależności od pierwotnego zaawansowania, z powodu nowotworu umiera około 40% chorych w stopniu pI, około 60% chorych w stopniu pII i około 75% chorych w stopniu pIII [1]. Charakterystyka nawrotów po chirurgicznym leczeniu chorych na NSCLC uzasadnia podejmowanie prób uzupełniającego leczenia systemowego.

Stosowanie chemioterapii jest również teoretycznie celowe wobec wątpliwej skuteczności pooperacyjnej radioterapii uzupełniającej. W ramach metaanalizy PORT (*postoperative radiotherapy* — radioterapia pooperacyjna) [2] nie wykazano korzystnego wpływu na przeżycia w następstwie stosowania uzupełniającej radioterapii po doszczętnym wycięciu mięszu płucnego u chorych z rozpoznaniem NSCLC w stopniach pI–pIII łącznie. Radioterapia zmniejsza jedynie ryzy-

ko wystąpienia nawrotów miejscowych. Jediną grupą, w której napromienianie może przynosić istotne korzyści w zakresie przeżycia, są chorzy w stopniu zaawansowania nowotworu pIII z cechą pN2, co ujawniono we wspomnianej metaanalizie i badaniach obserwacyjnych [3]. Mimo wielu zastrzeżeń dotyczących metodyki metaanalizy PORT (m.in. uwzględnienie badań z zastosowaniem przestarzałych w obecnym rozumieniu sposobów napromieniania i rozpoczynaniem leczenia po niejednokrotnie zbyt długim czasie od daty operacji oraz z włączaniem chorych po nieodpowiedniej ocenie zaawansowania i poddawanych nie zawsze doszczętniej resekcji) obecnie miejsce pooperacyjnej radioterapii ogranicza się do leczenia chorych po niedoszczętnych zabiegach oraz chorych z potwierdzonym w badaniu patomorfologicznym zajęciem węzłów chłonnych grupy N2. Należy przy tym podkreślić, że obecnie zaleca się stosowanie rozszerzonych kryteriów doszczętności wycięcia mięszu płucnego (tab. 1), które w 2005 roku zostały zaproponowane przez *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). Według IASLC uznanie resekcji za doszczętną wymaga spełnienia wielu warunków, które w istotny sposób zmieniają dotychczasowe kryteria [4].

Przedstawione w 1995 roku wyniki metaanalizy *British Medical Research Council* objęły wczesne badania (lata

Tabela 1. Definicja doszczętności wycięcia mięszu płucnego z powodu NSCLC według IASLC [4]

Table 1. Definition of complete resection in NSCLC according to IASLC [4]

	Wycięcie mięszu płucnego		
	Doszczętne	Niepewne	Niedoszczętne
Magiesy — oskrzelowe — naczyniowe — okołoskrzelowe — obwodowe	Mikroskopowo /-/	Mikroskopowo /-/	Mikroskopowo +/-
Wycięcie węzłów chłonnych	Wycięcie +/- — R0 Przynajmniej 6 grup N1–3, N2–3 (gr. 7–1)	Wycięcie /±/ — R1	Wycięcie /-/ — R2
Torebka węzłów chłonnych wyciętych — osobno — N2 — w marginesie — N1	Naciekanie /-/	Nie dotyczy	Naciekanie +/-
Przerzuty do węzłów chłonnych „najwyższej” stacji	Przerzuty /-/	Przerzuty +/-	Przerzuty +/-
Komórki nowotworu w płynie z jamy opłucnej	/-/	/+/	/+/

IASLC — *International Association for the Study of Lung Cancer*; NSCLC (*non-small-cell lung cancer*) — niedrobnokomórkowy rak płuca; R0 — wycięcie świadome w granicach tkanek zdrowych i z doszczętnym (> 1 mm w największym miejscu) mikroskopowo marginesem; R1 — wycięcie mikroskopowo niedoszczętne lub przypadkowe; R2 — wycięcie makroskopowo niedoszczętne

1965–1991) z zastosowaniem chemioterapii uzupełniającej lub obserwacji i wykazały negatywny wpływ na całkowite przeżycie leków alkilujących stosowanych pooperacyjnie łącznie z napromienianiem. Stwierdzono również, że zastosowanie samej chemioterapii z udziałem cisplatyny u chorych na NSCLC w stopniach zaawansowania nowotworu I–III powodowało obniżenie ryzyka zgonu o 13% w ciągu 5-letniej obserwacji, co jednak w porównaniu z wyłączną obserwacją nie stanowiło znaczącej różnicy ( $p = 0,08$ ) [5].

W ostatniej dekadzie przedstawiono wyniki kolejnych badań dotyczących pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej oraz ich metaanalizy, które są przedmiotem niniejszej pracy.

### Randomizowane badania przeprowadzone po 1995 roku i ich metaanalizy

Od momentu opublikowania wyników metaanalizy *British Medical Research Council* [5] przedstawiono obserwacje kolejnych badań prowadzonych w Europie i Ameryce Północnej (ogółem 7) [6–12] oraz w Japonii (ogółem 8). Pięć spośród badań europejskich i amerykańskich [6, 8–11] włączono do metaanalizy *Lung Adjuvant Chemotherapy Evaluation* (LACE) [13], a wyniki wszystkich doświadczeń prowadzonych w Japonii poddano analizie [14], łącznie z niektórymi badaniami europejskimi [6, 8, 9]. Ze względu na odrębności populacji dalekowschodniej pod względem farmakogenetycznym oraz stosowanie leku niedostępnego do niedawna w Europie (tegafur z uracylem) obecne opracowanie nie przedstawia szczegółowo wyników poszczególnych badań japońskich i koncentruje się jedynie na ich łącznej analizie.

W części badań europejskich i amerykańskich wykazano znaczącą poprawę wskaźników przeżycia chorych poddawanych chemioterapii pooperacyjnej [9–11], podczas gdy w pozostałych nie ujawniono korzyści [6–8, 12]. Głównym celem w badaniach, których wynik był pozytywny, było wykazanie różnicy w przeżyciu całkowitym. W badaniu *International Adjuvant Lung Trial* (IALT) po 5-letniej obserwacji odnotowano różnice w zakresie przeżycia całkowitego i wolnego od choroby (odpowiednio: 4,1% i 5,1%) [9]. W badaniu *National Cancer Institute of Canada* (NCI-C) JBR.10 osiągnięto wydłużenie przeżycia całkowitego i wolnego od nawrotu, przy czym bezwzględna różnica w zakresie pierwszego z wymienionych wskaźników po 5-letnim okresie obserwacji wyniosła 15% [10]. Bezwzględną różnicę w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz wolnego od choroby po 5 latach osiągnięto w badaniu *Adjuvant Navelbine International Trialist Association* (ANITA) (odpowiednio: 8,6% i 8,7%) [11]. W metaanalizie LACE nie uwzględniono informacji o chorych leczonych w ramach amery-

kańskiego badania wieloośrodkowego *Intergroup National Trial* (INT) 0115 [7], ponieważ jego założeniem było porównanie wyników pooperacyjnej radioterapii stosowanej samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią cisplatiną i etopozydem (ocena wartości chemioradioterapii wobec wyłącznego napromieniania). Autorzy metaanalizy LACE wyłączyli również z oceny wyniki badania *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 9633, które zakładało leczenie wyłącznie chorych w stopniu zaawansowania nowotworu IB i stosowanie chemioterapii bez cisplatyny (karboplatyna i paklitaksel). Wspomniane badanie przyniosło początkowo wynik pozytywny, ale po dłuższej obserwacji różnice w przeżyciach chorych poddawanych chemioterapii i jedynie obserwowanych utraciły znamienne charakter. Niepowodzenie badania CALGB 9633 w zestawieniu z sukcesem badań wykorzystujących w ramach uzupełniającej chemioterapii cisplatinę dowodzi pośrednio, że stosowanie karboplatyny nie jest właściwym postępowaniem u chorych na NSCLC.

Najważniejsze założenia badań uwzględnionych w metaanalizie LACE przedstawiono w tabeli 2, natomiast informacje na temat przeżycia 5-letniego w tych badaniach zawarto w tabeli 3.

Oprócz niejednorodnej charakterystyki pod względem stopnia zaawansowania w badaniach ocenionych w ramach metaanalizy LACE zwracają uwagę różnice w zakresie częstości stosowania pooperacyjnej radioterapii u porównywanych chorych i dość wysokie odsetki pneumonektomii w badaniach IALT oraz NCI-C [9, 11], a także istotny udział niedoszczętnych resekcji w badaniu *Big Lung Trial* (BLT) [8].

Celem metaanalizy LACE [13] było potwierdzenie wartości pooperacyjnej chemioterapii oraz identyfikacja najskuteczniejszego schematu leczenia i grup chorych odnoszących największe korzyści. Analiza objęła informacje uzyskane indywidualnie na temat 4584 chorych (mężczyźni — 80%; mediana wieku — 59 lat, wiek  $> 70$  lat — 9%; stopień zaawansowania nowotworu IA, IB, II i IIIA — odpowiednio 8%, 30%, 35% i 27%; pneumonektomia — 31%; typ raka: płaskonabłonkowy, gruczołowy i inny — 49%, 39% i 12%). Najważniejszym spostrzeżeniem było potwierdzenie skuteczności pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej — bezwzględna różnica w przeżyciu całkowitym wyniosła 5,3% (48,8% vs. 43,5%) po 5-letniej obserwacji, co było znaczącą różnicą. Cytowane korzyści są zbliżone do stwierdzonych w metaanalizie z 1995 roku — ilorazy ryzyka (HR, *hazard ratio*) wyniosły odpowiednio 0,87 i 0,89. Znamienne korzyści dotyczyły również przeżycia wolnego od choroby.

Istotną poprawę w następstwie chemioterapii uzyskano u chorych w stopniach zaawansowania nowotworu II i IIIA — HR oraz 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) osiągnęły odpowiednio 0,83

Tabela 2. Najważniejsze założenia badań objętych metaanalizą LACE [14]

Table 2. A LACE meta-analysis of randomized controlled trials [14]

Badanie	Liczba chorych	TNM	Pneumonektomia	Chemioterapia	Radioterapia**
ALPI [6]	1209	I-III A	23%	MTC + VND + DDP	43% i 43%
BLT [8]	381	I-III*	Brak informacji (resekcja niedoszczętna 17%)	DDP + VND MTC + IFX + DDP MTC + VBL + DDP DDP + VRB	Brak informacji
IALT [9]	1867	I-III*	35%	DDP + VP16 DDP + VRB DDP + VBL DDP + VND	30% i 30%
NCI-C JBR.10 [10]	482	IB-I	10%	DDP + VRB	Nie dotyczy
ANITA [11]	840	IB-III A	37%	DDP + VRB	22% i 33%***

ALPI — Adjuvant Lung Project Italy; ANITA — Adjuvant Navelbine International Trialist Association; BLT — Big Lung Trial; IALT — International Adjuvant Lung Trial; LACE — Lung Adjuvant Chemotherapy Evaluation; NCI-C — National Cancer Institute of Canada; DDP — cisplatyna; IFX — ifosfamid; MTC — mitomycyna; VBL — winblastyna; VND — windezyna; VP16 — etopozyd; VRB — winorelbina; \*W badaniu BLT i IALT niewielki odsetek chorych w stopniu zaawansowania choroby IIIB; \*\*Odsetek chorych napromienianych uzupełniająco w grupie poddawanych chemioterapii i obserwowanych; \*\*\*Różnica znamienna ( $p = 0,0002$ )

Tabela 3. Przeżycie 5-letnie chorych poddawanych uzupełniającej chemioterapii wobec obserwacji w badaniach objętych metaanalizą LACE [14]

Table 3. Five years survival in patients treated with adjuvant chemotherapy vs. observation in trials of LACE meta-analysis [14]

Badanie	Przeżycie całkowite 5 lat	HR	95% CI	p
ALPI [6]	48% vs. 45%	0,96	0,81–1,13	0,96
BLT [8]	58% vs. 60%*	1,02	0,75–1,35	0,9
IALT [9]	44,5% vs. 40,4%	0,86	0,76–0,98	< 0,03
NCI-C JBR.10 [10]	69% vs. 54%	0,59	0,42–0,55	0,03
ANITA [11]	51% vs. 43%	0,80	0,66–0,96	0,017

ALPI — Adjuvant Lung Project Italy; ANITA — Adjuvant Navelbine International Trialist Association; BLT — Big Lung Trial; IALT — International Adjuvant Lung Trial; LACE — Lung Adjuvant Chemotherapy Evaluation; NCI-C — National Cancer Institute of Canada; HR (hazard ratio) — hazard względny; CI (confidence interval) — przedział ufności; p — prawdopodobieństwo; \*przeżycie 2-letnie

i 0,73–0,95. Korzyści w grupie chorych w stopniu IB miały graniczną wartość (HR 0,92 i 95% CI 0,78–1,10), a u chorych w stopniu IA gorsze wyniki obserwowano u poddawanych chemioterapii (HR 1,41 i 95% CI 0,96–2,09). W interpretacji wspomnianych obserwacji należy uwzględnić fakt, że u chorych w stopniu zaawansowania nowotworu IA najrzadziej stosowano najbardziej skuteczny schemat chemioterapii złożonej z cisplatyny i winorelbiny (13% vs. 43% w stopniach IB–III).

Według metaanalizy LACE chemioterapia była jedynym czynnikiem o znamienym wpływie na wyniki w wielowariantowej analizie. Spośród stosowanych schematów chemioterapii najskuteczniejsze było połączenie cispla-

tyny z winorelbina (HR 0,80 i 95% CI 0,70–0,91). Różnica w porównaniu ze schematami a udziałem cisplatyny i innego lub innych leków była znamienna ( $p = 0,04$ ). Należy jednak uwzględnić, że średnia dawka cisplatyny w schemacie z winorelbina była wyższa niż w pozostałych ocenianych schematach.

Dopełnieniem stanu wiedzy na temat pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej jest analiza, którą przedstawili badacze japońscy [14]. Wspomniane opracowanie nie spełnia formalnych warunków metaanalizy, ponieważ autorzy wykorzystali informacje zawarte w poszczególnych publikacjach bez wglądu w dane poszczególnych chorych. Wadą przeglądów piśmiennictwa jest

brak możliwości uaktualnienia wyników po ich opublikowaniu, co można osiągnąć w metaanalizie dzięki informacjom na temat dalszych losów chorych uzyskiwanych od poszczególnych ośrodków.

Przegląd japoński objął ogółem 11 badań i 5716 chorych, przy czym w ramach 8 badań chorzy otrzymywali schematy z zastosowaniem cisplatyny (pozostałe 3 badania — monoterapia tegafurem w połączeniu z uracylem). Należy podkreślić, że 4 spośród uwzględnionych w analizie badań przedstawiono jedynie w postaci streszczeń zjazdowych, co uniemożliwia wiarygodną ocenę kryteriów rekrutacji chorych i innych elementów ważnych dla prawidłowości metodyki badawczej.

Celem podstawowym analizy była ocena wpływu chemioterapii na przeżycie niezależnie od zastosowanego schematu, a także ocena efektu schematów chemioterapii z udziałem cisplatyny oraz monoterapii za pomocą tegafuru i uracylu. Wszystkie porównania ujawniły istotne różnice na korzyść chorych poddawanych chemioterapii (chemioterapia *vs.* obserwacja — HR 0,872 przy 95% CI 0,805–0,944 i  $p = 0,001$ ; chemioterapia z cisplatyną *vs.* obserwacja — HR 0,891 przy 95% CI 0,815–0,975 i  $p = 0,012$ ; monoterapia *vs.* obserwacja — HR 0,799 przy 95% CI 0,668–0,957 i  $p = 0,015$ ). Wyniki, które uzasadniają wartość wielolekowej chemioterapii z cisplatyną oraz monoterapii tegafurem i uracylem, należy interpretować z pewną ostrożnością ze względu na wspomniany wcześniej charakter analizy, a także fakt udziału w badaniach znacznej liczby chorych z populacji odmiennej pod względem farmakogenetycznym od przedstawicieli rasy białej.

Ważnym elementem oceny wartości leczenia uzupełniającego jest jego bezpieczeństwo. Wspomniany aspekt ma szczególne znaczenie u chorych na NSCLC poddawanych chirurgicznemu leczeniu, ponieważ działania niepożądane chemioterapii mogą mieć wyjątkowe znaczenie wobec charakteru przebytego leczenia chirurgicznego oraz zaawansowanego wieku wielu pacjentów i częstego współistnienia innych chorób.

Wyniki metaanalizy LACE [13] wskazują, że uzyskanie korzyści z pooperacyjnej chemioterapii zależy od zastosowania cisplatyny w dawce całkowitej 300–420 mg/m<sup>2</sup>. Odpowiada to podaniu 3–4 cykli chemioterapii z cisplatyną w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Realizacja zaplanowanego programu leczenia (3–4 cykle bez konieczności redukcji dawki) w dotychczasowych badaniach nie zależała wyłącznie od częstości i stopnia nasilenia działań niepożądanych, na co wskazuje dodatkowa analiza badania NCI-C JBR.10 [15]. W cytowanym badaniu pełne leczenie (4 cykle chemioterapii) otrzymało jedynie 50% chorych, ale najczęstszą przyczyną nieukończenia programu była odmowa kontynuacji (29% wszystkich chorych poddawanych chemioterapii). Działania niepożądane chemioterapii były drugą w kolejności przyczyną niezrealizowania zaplanowanego leczenia (13%).

Przegląd wyników wszystkich badań wskazuje, że ukończenie pooperacyjnej chemioterapii zgodnie z planem było możliwe u 50–85% chorych. Najwyższy odsetek (85%) odnotowano w badaniu CALGB 9633 [12]. Odsetek chorych, którzy ukończyli zaplanowane leczenie w pozostałych badaniach wyniósł odpowiednio: IALT [9] — 74%, ALPI — 69%, INT 0115 — 69%, BLT — 64%, NCI-C oraz ANITA — po 50%. Jeszcze niższe wskaźniki kompletności zaplanowanego leczenia (38–68%) odnotowano w badaniach japońskich. Zarówno w badaniach prowadzonych w Europie i Ameryce Północnej, jak również w Japonii największy problem wiązał się z mielotoksycznością i jej następstwami oraz reakcjami wymiotnymi.

W analizie wyników badania NCI-C JBR.10 wykazano, że ryzyko nieukończenia zaplanowanego leczenia w istotny sposób zależało od kilku czynników. Brak możliwości pełnej realizacji zaplanowanej chemioterapii dotyczył chorych w wieku powyżej 70 lat, kobiet i chorych po pneumonektomii [15]. Wymienione czynniki (zwłaszcza wiek i zakres resekcji) należy stanowczo uwzględniać podczas kwalifikowania chorych do chemioterapii uzupełniającej łącznie z oceną stanu sprawności i dodatkowych obciążeń zdrowotnych.

W 2007 roku została przedstawiona w postaci doniesienia zjazdowego aktualizacja wyników metaanalizy MRC z 1995 roku [16]. Cytowana aktualizacja objęła dodatkowo wyniki badań, które zostały opublikowane po 1995 roku. Ocenie zostały poddane wyniki 30 badań z losowym doбором chorych, w których porównano chirurgiczne leczenie z lub bez uzupełniającej chemioterapii. Ogółem w badaniach tych wzięło udział 8147 chorych. W 15 badaniach stosowano chemioterapię z udziałem cisplatyny bez tegafuru/uracylu, natomiast oba wymienione leki były wykorzystywane w 7 badaniach (pozostałych 8 badań — tegafur/uracyl w monoterapii). Metaanaliza potwierdziła znamienny wpływ korzystny na przeżycie chorych poddanych pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej — HR 0,86 (95% CI 0,81–0,93;  $p < 0,0001$ ), co odpowiada bezwzględnej różnicy na poziomie 4% w ciągu 5-letniej obserwacji. Interesujące jest, że w odróżnieniu od wyników metaanalizy LACE znamienne korzyści dotyczyły również chorych w stopniach zaawansowania IA i IB. Fakt ten wynika najpewniej z włączenia do analizy chorych z badań prowadzonych w Japonii — w badaniach tych chorzy z nowotworem o tak niskim zaawansowaniu stanowili większą część ocenianych populacji w porównaniu z badaniami prowadzonymi w Europie i Ameryce Północnej. Nie bez znaczenia są zapewne różnice farmakogenetyczne rasy żółtej i białej. Niezależnie od zastrzeżeń z zakresu metodyki wyniki cytowanej metaanalizy stanowią kolejne potwierdzenie celowości stosowania pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej w NSCLC.

## Dyskusja

Przedstawione wyniki randomizowanych badań i ich metaanaliz wskazują, że pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca z udziałem cisplatyny może spowodować poprawę rokowania u chorych na NSCLC. Pooperacyjna chemioterapia powinna być elementem postępowania w praktyce klinicznej, jednak wiele problemów z tym związanych wymaga rozstrzygnięcia.

Zasadnicze pytanie dotyczy kryteriów możliwie najbardziej właściwego kwalifikowania chorych. Należy pamiętać, że chorzy uczestniczący w cytowanych badaniach stanowili grupę starannie wybraną pod względem znanych czynników predykcyjnych i prognostycznych. W bardzo licznej populacji chorych z rozpoznaniem NSCLC poddawanych chirurgicznemu leczeniu znajduje się wielu chorych, którzy po uwzględnieniu wspomnianych wcześniej kryteriów (stopień zaawansowania — II i IIIA, stan sprawności — bardzo dobry lub dobry, poważne choroby współistniejące — nieobecne, specyficzne przeciwwskazania do leczenia cisplatyną — nieobecne, zakres przebytego wycięcia mięszu płucnego — resekcja inna niż pneumonektomia) nie są kandydatami do pooperacyjnej chemioterapii. Wątpliwości wiążą się z praktyczną użytecznością kryterium wieku chorych (wiek < lub > 70 lat). Po pierwsze, wiek nie stanowi *per se* kryterium o zasadniczym znaczeniu (większą wartość ma upośledzony stan sprawności i obecność dodatkowych chorób o istotnym znaczeniu klinicznym). Po drugie, chorzy powyżej tej granicy wieku nie uczestniczyli w wielu z cytowanych badań i wyciąganie ostatecznych wniosków jest niemożliwe. Po trzecie, dodatkowa analiza badania NCI-C JBR.10 z porównaniem wyników leczenia chorych poniżej 65 rż. lub 65-letnich i starszych nie potwierdziła związku gorszych wyników z zaawansowanym wiekiem [17]. W badaniu nie przyjęto ograniczenia wieku (mediana wieku w porównywanych grupach wyniosły po 61 lat, a zakresy wieku 34–78 lat i 35–82 lat), a więc uczestnikami badania byli również chorzy powyżej 65 lat i starsi (> 70 lat). Ogółem grupa powyżej 65 lat liczyła 155 chorych wobec 327 młodszych. Porównując wyniki uzyskane u chorych poniżej 65 rż. i starszych, nie wykazano mniejszych korzyści w następstwie pooperacyjnej chemioterapii w zaawansowanym wieku — przeżycie 5-letnie w tej grupie wiekowej wyniosło 66% dla poddawanych chemioterapii i 46% dla osób obserwowanych (HR 0,61;  $p = 0,04$ ). Bez względu na różnicę w zakresie przeżycia chorych w wieku powyżej 65 lat była nawet większa niż dla całej populacji. Jednocześnie autorzy analizy stwierdzili, że u chorych w zaawansowanym wieku średnia intensywność dawek cisplatyny i winorelbiny oraz liczba cykli chemioterapii były niższe. Nie odnotowano znamienych różnic w zakresie ogólnego profilu toksyczności i częstości hospitalizacji w celu leczenia powikłań chemioterapii. Wyda-

je się w związku z tym, że pooperacyjną chemioterapię można stosować u chorych na NSCLC w zaawansowanym wieku pod warunkiem ich dobrej sprawności i nieobecności poważnych chorób współistniejących.

Kolejnym zagadnieniem jest określenie najbardziej właściwego schematu pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej, co obejmuje najwyższą skuteczność i najniższe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki dotychczasowych badań i ich metaanaliz wskazują, że schemat musi zawierać cisplatynę. W metaanalizie LACE wykazano, że najlepsze wyniki uzyskano, łącząc cisplatynę z winorelbina (bezwzględna różnica — 9% w przypadku cisplastyny i winorelbiny wobec 5,3% ogółem) [14]. W obydwu badaniach [10, 11], w których stosowano wyłącznie wymienione leki, wykorzystywano schemat z 4-krotnym podawaniem winorelbiny. W badaniu NCI-C JBR.10 [10] winorelbina podawano początkowo w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> (dni — 1., 8. i 15.), a następnie z powodu znacznej toksyczności wprowadzono modyfikację dawkowania z redukcją do 25 mg/m<sup>2</sup>. Cisplatynę stosowano 2-krotnie w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> (dni — 1. i 8.), a cykle powtarzano w odstępach 28-dniowych. Natomiast w badaniu ANITA [11] wykorzystano schemat z podaniem cisplatyny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu (winorelbina stosowana w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15.). Oba cytowane schematy różnią się od stosowanego najczęściej w praktyce połączenia cisplatyny i winorelbiny, które polega na podawaniu cykli w odstępach 21-dniowych z winorelbina w dniach 1. oraz 8. Brak badań bezpośrednio porównujących obydwa schematy uniemożliwia sformułowanie ostatecznych wniosków. Jedynie pośrednia analiza wyników chemioterapii według obu schematów w uogólnionym stadium NSCLC wskazuje na ich podobną wartość.

Praktyczne znaczenie ma również określenie uzasadnień do kojarzenia pooperacyjnej chemioterapii i radioterapii. Punktem wyjścia w rozważaniach na ten temat powinno być założenie, że zgodnie z wynikiem metaanalizy LACE [14] pooperacyjna chemioterapia jest obecnie uzasadniona u chorych w stopniach zaawansowania nowotworu II i IIIA.

Wyniki cytowanej wcześniej aktualizacji metaanalizy MRC [16] wykazały, że w przypadku stosowania pooperacyjnej radioterapii dodatkowe użycie uzupełniającej chemioterapii było również korzystne (korzystny efekt był podobny do stwierdzonego w następstwie stosowania chirurgicznego leczenia bez radioterapii).

Ponadto, wyniki badań IALT [9] i ANITA [11] (w obydwu badaniach uwzględniono możliwość udziału chorych w stopniu zaawansowania nowotworu IIIA z cechą pN2) wykazały, że chorzy z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia (cecha pN2) odnosili znamienne korzyści w następstwie stosowania chemioterapii. Jednocześnie obecność cechy pN2, oprócz resekcji nieradykalnej lub nie-

pewnej, stanowi w świetle obecnej wiedzy jedyne możliwe do rozważenia wskazanie dla pooperacyjnej radioterapii [2, 3]. Prawdopodobnie obecnie nie ma możliwości rozstrzygnięcia priorytetu jednej z omawianych metod u chorych po doszczętnym wycięciu miąższu płucnego z cechą pN2. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych analiz, które powinny uwzględnić zróżnicowaną charakterystykę kategorii pN2 pod względem umiejscowienia zmienionych grup węzłów chłonnych w stosunku do guza pierwotnego i ich liczby oraz innych cech (np. stan torebki), a także histologicznego typu raka.

Kwestia stosowania pooperacyjnej radioterapii u chorych po niedoszczętnym resekcji miąższu płucnego lub wątpliwości na temat wycięcia i stanu regionalnych węzłów chłonnych pozostają również otwarte. Przyjmując zasadność stosowania w tej sytuacji pooperacyjnej radioterapii i jednocześnie uznając celowość chemioterapii, można rozważać jednoczesne lub sekwencyjne zastosowanie obu metod. W żadnym z cytowanych w niniejszej pracy badań nie wykorzystywano jednoczesnej chemioterapii i napromieniania, aczkolwiek pooperacyjną radioterapię po zakończeniu chemioterapii stosowano z częstością od 22% [11] do 43% [6]. W badaniu IALT [9] dodatkowe zastosowanie radioterapii u chorych poddawanych chemioterapii nie miało istotnego wpływu na wyniki. Natomiast w badaniu ANITA [11] napromienianie chorych z cechą pN2 poprawiało wyniki niezależnie od przydziału chorych do grupy leczonych systemowo lub obserwowanych, podczas gdy u chorych z cechą pN1 lepsze wyniki w następstwie zastosowania radioterapii odnotowano jedynie u pacjentów poddawanych obserwacji (u chorych z cechą pN1 w grupie leczonej chemioterapią, otrzymujących dodatkowo radioterapię, odnotowano wyniki zbliżone do uzyskanych u pacjentów obserwowanych).

W ogólnie negatywnym badaniu ALPI [6] nie wykazano różnic w zakresie wskaźników przeżycia między chorymi poddawanych chemioterapii z udziałem napromieniania lub bez niego.

W badaniu INT 0115 [7], w którym porównano pooperacyjną radioterapię z napromienianiem i chemioterapią stosowanymi jednocześnie, wykazano większą częstość poważnych powikłań u chorych poddawanych leczeniu skojarzonemu (zwłaszcza objawów mielosupresji i zapalenia przełyku). Cytowane obserwacje wskazują na trudności w realizacji jednoczesnej chemioterapii i napromieniania pooperacyjnego.

Niewątpliwie fakt uznania chemioterapii za wartościową metodę uzupełniającego leczenia chorych na NSCLC wymaga nowego spojrzenia na zastosowanie pooperacyjnej radioterapii w tym nowotworze. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie z uwzględnieniem nowych technik napromieniania oraz zróżnicowanej charakterystyki klinicznej chorych (zwłaszcza pod względem stanu węzłów chłonnych).

Niezależnie od zastosowania pooperacyjnej chemioterapii u części chorych na NSCLC dochodzi do nawrotu choroby. Fakt ten skłania do poszukiwania nowych czynników predykcyjnych, które bardziej precyzyjnie pozwoliłyby określić podgrupy chorych z największymi szansami osiągnięcia klinicznych korzyści przy jednoczesnej stosunkowo niewielkiej toksyczności leczenia. We wspomnianym aspekcie szczególnie przydatne mogą być badania z zakresu genomiki i proteomiki.

Zachęcające wyniki przyniosła pierwsza próba identyfikacji molekularnych czynników predykcyjnych z wykorzystaniem analizy oznaczanej immunohistochemicznie ekspresji białka ERCC1 (*excision repair cross-complementation group 1*), które odpowiada za naprawę uszkodzeń kwasu desoksyrybonukleinowego w następstwie działania leków alkilujących i promieniowania jonizującego. Retrospektywnie oceniono ekspresję białka ERCC1 w materiale tkankowym uzyskanym od 761 spośród 1867 chorych uczestniczących w badaniu IALT [9] i stwierdzono, że ekspresja białka ERCC1 dotyczyła 335 (44%) chorych. W analizie wykazano, że pooperacyjna chemioterapia znacząco wydłużała wskaźniki przeżycia jedynie u chorych bez cechy ekspresji białka ERCC1 (HR 0,65 przy 95% CI 0,50–0,86 i  $p = 0,02$ ). Natomiast różnice w zakresie przeżycia chorych z ekspresją białka ERCC1 poddawanych chemioterapii lub jedynie obserwowanych nie różniły się znacząco [18]. Różnica w zakresie mediany przeżycia całkowitego chorych poddawanych pooperacyjnej chemioterapii i jedynie obserwowanych osiągnęła 14 miesięcy (56 vs. 42 miesięcy) w przypadku braku ekspresji białka ERCC1, natomiast u chorych z ekspresją tego białka nie stwierdzono istotnej różnicy.

Obecnie trwają badania nad stworzeniem genetycznego modelu predykcyjnego i prognostycznego u chorych na NSCLC. Przykładem jest nomogram złożony z około 2070 genów, które zgrupowane w 9 zestawów pozwoliły u 89 chorych na NSCLC poddanych resekcji ocenić ryzyko nawrotu dokładniej niż na podstawie tradycyjnych czynników kliniczno-patomorfologicznych. Dodatkowo wartość modelu pomyślnie zweryfikowano u kolejnych 106 chorych leczonych w innym ośrodku [19].

Na podstawie przedstawionych wyników badań z zakresu genomiki i proteomiki być może w przyszłości stanie się możliwa indywidualna ocena potrzeby zastosowania pooperacyjnej chemioterapii u chorych na NSCLC. Warunkiem jest oczywiście potwierdzenie wyników cytowanych doniesień w badaniach prospektywnych oraz dostępność testów predykcyjnych pod względem finansowym.

## Podsumowanie

W świetle wyników randomizowanych badań i ich metaanaliz należy uznać, że pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca stosowana u chorych na NSCLC o za-

awansowaniu w stopniach II i IIIA przynosi znamienne korzyści pod względem wskaźników przeżycia.

Uzupełniająca chemioterapia powinna polegać na podaniu 3–4 cykli według schematu z udziałem cisplatyny i winorelbiny. Należy dążyć do stosowania cisplatyny w łącznej dawce 320–400 mg/m<sup>2</sup>. Powinna obowiązywać bardzo staranna kwalifikacja do leczenia z uwzględnieniem jedynie chorych w dobrym stanie sprawności i bez poważnych chorób towarzyszących, a także z wyłączeniem pacjentów po przebytej pneumonektomii. Zastosowanie chemioterapii można rozważyć również u chorych w wieku powyżej 65 lat pod warunkiem spełnienia innych kryteriów kwalifikacji.

Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, mających na celu identyfikację najbardziej odpowiedniego schematu leczenia, sposobu kojarzenia z radioterapią oraz wyjaśnienie wartości leczenia uzupełniającego chorych z cechą pN2. Najważniejszy kierunek badań wiąże się z koniecznością określenia optymalnych czynników predykcyjnych dla chemioterapii na podstawie badań z zakresu genomiki i proteomiki.

Do momentu uzyskania odpowiedzi na wszystkie wymienione pytania decyzje o zastosowaniu pooperacyjnej chemioterapii należy podejmować indywidualnie, co oznacza bezwzględną konieczność przedstawienia chorym wszystkich aspektów związanych z leczeniem.

## Piśmiennictwo

- Mountain C.F. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710–1717.
- PORT Meta-analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998; 352: 257–263.
- Lally B., Zelterman D., Colasanto J.M., Haffty B.G., Detterbeck F.C., Wilson L.D. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using The surveillance, epidemiology, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2996–3006.
- Rami-Porta R., Wittekind C., Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005; 49: 25–33.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* 1995; 311: 899–909.
- Scagliotti G.V., 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: 1453–1461.
- Keller S.M., 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.* 2004; 128: 130–137.
- Waller D., Peake M.D., Stephens R.J. i wsp. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 26: 173–182.
- 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: 351–360.
- Winton T.L., Livingston R., Johnson D. i wsp. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2589–2597.
- Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M. i wsp. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 719–727.
- Strauss G.M., Herndon J., Maddaus M.A. i wsp. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 365.
- Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. i wsp. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of 5 randomized trials including 4584 patients. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 366.
- Hotta K., Matsuo K., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3860–3867.
- Alam N., Shepherd F.A., Winton T. i wsp. Compliance with postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an analysis of National Cancer Institute of Canada and Intergroup Trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer* 2005; 47: 385–394.
- Burdett S., Arriagada R., Stewart L. i wsp. Chemotherapy in addition to surgery or surgery plus radiotherapy in non-small-cell lung cancer: two meta-analyses using individual patient data from randomised controlled trials. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2 (supl.4): 366 (a3–05).
- Pepe C., Hasan B., Winton T. i wsp. Adjuvant chemotherapy in elderly patients: an analysis of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and Intergroup BR.10. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl. 18): 366 (a7009).
- Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P. i wsp. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 983–991.
- Potti A., Mukherjee S., Petersen R. i wsp. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 570–580.