

**Katarzyna Stencel<sup>1,2</sup>, Daria Świniuch<sup>1,2</sup>, Rodryg Ramlau<sup>1,2</sup>**
<sup>1</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Chemioterapia chorych na raka płuca

Chemotherapy in the treatment of lung cancer

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Katarzyna Stencel  
 Katedra i Klinika Onkologii  
 Uniwersytet Medyczny  
 im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
 e-mail: katarzyna.stencel@skpp.edu.pl

**STRESZCZENIE**

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami. W ostatnich latach opracowano i wprowadzono do praktyki klinicznej leczenie ukierunkowane dla chorych z określonymi zaburzeniami molekularnymi. W leczeniu raka płuca istnieje nadal szereg wskazań klinicznych, w których rozważa się zastosowanie chemioterapii lub chemioterapia jest leczeniem z wyboru. W pracy przedstawiono aktualne zalecenia oraz wskazania do zastosowania chemioterapii w leczeniu pooperacyjnym, przedoperacyjnym, radykalnym i paliatywnym chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz zalecenia dotyczące drobnokomórkowego raka płuca.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia, rak płuca, niedrobnokomórkowy rak płuca, drobnokomórkowy rak płuca

**ABSTRACT**

Lung cancer is the most common cancer-related cause of deaths. Recently, targeted therapy for patients with specific molecular disorders and immunotherapy have been developed and introduced into clinical practice. However, there are a number of specific clinical situations in lung cancer patients in which chemotherapy is considered either as an option or the treatment of choice. The paper presents current recommendations and indications for the use of chemotherapy in the preoperative, postoperative, radical and palliative treatment of non-small-cell lung cancer as well as recommendations in small-cell lung cancer.

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

Onkol Prakt Klin Edu 2021; 7, 2: 100–108

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

## Wprowadzenie

W 2016 roku na raka płuca zachorowało w Polsce 14,5 tys. mężczyzn i 7,7 tys. kobiet. W tym samym roku odnotowano 16,2 tys. zgonów z powodu raka płuca u mężczyzn i 7,6 tys. u kobiet [1]. Pomimo wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej nowych metod leczenia rokowanie chorych na raka płuca jest nadal złe. Stwierdzenie obecności swoistych zaburzeń molekularnych stanowi dodatni czynnik predykcyjny skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia, wiążą się z poprawą jakości życia chorych, a ponadto wykazują odmienny profil bezpieczeństwa. Mutacja w genie *EGFR* i rearanżacja genu *ALK* lub *ROS1* dotyczą jednak tylko niewielkiej grupy chorych. W ostatnich latach al-

ternatywą dla standardowej chemioterapii, szczególnie w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu schematów opartych na pochodnych platyny, jest immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Chociaż mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) chorych na zaawansowanego raka płuca leczonych klasyczną chemioterapią nie przekracza 12 miesięcy, u części chorych jest to jedyna możliwa opcja terapeutyczna. W leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowi leczenie z wyboru. Podobna sytuacja dotyczy leczenia radykalnego chorych w stopniu zaawansowania miejscowego, w którym chemioterapia jest jednym z elementów leczenia skojarzonego. W pracy przedstawiono aktualne zalecenia oraz wskazania do zastosowania chemioterapii w leczeniu przedoperacyjnym,

Tabela 1. Badania kliniczne uwzględnione w metaanalizie LACE

Badanie kliniczne	Liczba chorych	Stopień zaawansowania	Schemat CHT	Czas przeżycia całkowitego			p
				5-letni OS (%)		HR (95% CI)	
				CHT	Ramię kontrolne		
IALT [5] <i>International Adjuvant Lung Trial</i>	1867	I-II	Cisplatyna + alkaloidy vinca	44,5	40,4	0,86 (0,76–0,98)	< 0,03
JBR.10 [6]	482	IB-II	Cisplatyna + NVB	69	54	0,69 (0,52–0,91)	0,04
ANITA [7] <i>Adjuvant Navelbine International Trialist Association 01</i>	840	I-IIIa	Cisplatyna + winorelbina	51,2	42,6	0,80 (0,66–0,96)	0,02
ALPI [8] <i>Adjuvant Lung Cancer Project Italy</i>	1088	I-IIIa	Cisplatyna + mitomycyna, windezyna	–	–	0,95 (0,81–1,12)	0,58
BLT [9] <i>Big Lung Trial</i>	307	I-III	Schematy trójlekowe	–	–	0,95 (0,71–1,27)	0,90
LACE [3] <i>Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation</i>	4584	I-III	Schematy oparte na cisplatynie	48,8	43,5	0,89 (0,82–0,96)	0,004

CHT — chemioterapia; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; HR (*hazard ratio*) — iloraz szans; CI (*confidential interval*) — przedział ufności

pooperacyjnym, radykalnym i paliatywnym chorych na niedrobnokomórkowego (NDRP) oraz drobnokomórkowego raka płuca (DRP).

### Leczenie uzupełniające (adiuwantowe)

U około 30% chorych na raka płuca nowotwór rozpoznaje się w stadium zaawansowania umożliwiającym leczenie chirurgiczne, a odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 90% i 41%, odpowiednio w stopniu zaawansowania IA i IIIa [2]. U części chorych w chwili wykonywania resekcji mięszu płucnego obecne są mikroprzerzuty, co powoduje ryzyko nawrotu choroby. U większości chorych w chwili nawrotu po zabiegu operacyjnym stwierdza się chorobę uogólnioną. Leczenie uzupełniające chorych na NDRP jest ważną strategią, mającą na celu poprawę wyników leczenia w zakresie OS i zwiększenia odsetka wyleczeń. Aktualne wytyczne dotyczące uzupełniającego zastosowania chemioterapii u chorych na raka płuca poddanych leczeniu chirurgicznemu opierają się na wynikach metaanalizy LACE (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*), opublikowanej w 2008 roku [3]. Wcześniej dane, pochodzące z dużej metaanalizy uwzględniającej wyniki 52 badań klinicznych z randomizacją, wskazywały na korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie w zakresie czasu OS ze zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć o 5% [4]. Analizę LACE zaplanowano w celu identyfikacji najskuteczniejszego schematu chemioterapii pooperacyjnej

oraz wyodrębnienia grupy chorych, która odnosi z takiego leczenia największe korzyści. Analiza uwzględnia dane pochodzące z 5 badań klinicznych, do których włączono ponad 4,5 tysiąca chorych. Najważniejsze założenia i wyniki tych badań zestawiono w tabeli 1.

Pierwszorzędowym punktem końcowym metaanalizy LACE był OS, podczas gdy drugorzędowe punkty końcowe stanowiły między innymi bezpieczeństwo leczenia oraz czas wolny od choroby (DFS, *disease free survival*), który obejmuje czas wolny od nawrotu choroby (RFS, *recurrence free survival*) oraz — w przypadku nieobecności nawrotu choroby — czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [3]. W metaanalizie LACE wykazano statystycznie istotną korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie oraz zmniejszenie ryzyka zgonu o 11% w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymują chemioterapii uzupełniającej (HR 0,89; 95% CI, 0,82–0,96; p = 0,005), co przekłada się na zwiększenie odsetka 3-letnich i 5-letnich przeżyć odpowiednio o 3,9% oraz 5,3% i jest zgodne z wynikami metaanalizy opublikowanej w 1995 roku [4]. Wykazano również, że zastosowanie schematu złożonego z cisplatyny i winorelbiny wiąże się z największą redukcją ryzyka zgonu (20%; HR 0,80; 95% CI 0,70–0,91) i największą korzyścią w zakresie odsetka 5-letnich przeżyć (zwiększenie o 8,9% w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymują chemioterapii uzupełniającej). Korzyść z zastosowania chemioterapii jest niezależna od wieku i płci oraz rozpoznania histologicznego, ale zależy od stopnia sprawności chorego (większa u chorych w lep-

szym stanie sprawności). Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych natomiast jest większe u chorych po 70. roku życia oraz u chorych poddanych pneumonektomii. Do analizy włączono niewielką liczbę chorych w stopniu zaawansowania IA (347), natomiast w grupie chorych w stopniu zaawansowania IB (1371) redukcja ryzyka zgonu pod wpływem chemioterapii uzupełniającej wynosiła 8% (HR 0,92; 95% CI 0,78–1,10), ale nie była znamienna. Podobne wyniki uzyskano w badaniu klinicznym CALGB 9633 (*Cancer and Leukemia Group B*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii według schematu karboplatyna plus paklitaksel u chorych w stopniu zaawansowania IB, poddanych zabiegowi chirurgicznemu (HR 0,83; 95% CI 0,64–1,08;  $p = 0,12$ ). Wyjątek stanowili chorzy, u których wielkość guza pierwotnego przekraczała 4 cm (HR 0,69; 95% CI 0,48–0,99;  $p = 0,043$ ) [10]. Według obowiązującej aktualnie klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*; VIII edycja) chorzy z obecnością guzów > 4 cm klasyfikowani są do stopnia zaawansowania IIA lub wyższego, wobec czego kwalifikuje się ich do chemioterapii uzupełniającej [2]. Podczas kongresu ASCO (*American Society for Medical Oncology*) w 2019 roku przedstawiono wyniki badania klinicznego JIPANG, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu cisplatylna plus pemetreksed w odniesieniu do standardowej chemioterapii uzupełniającej u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca. Chorych po doszczętnym zabiegu chirurgicznym, w stopniu zaawansowania II–IIIA przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia z pemetreksedem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i cisplatiną w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. bądź do ramienia z winorelbiną w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. cyklu i cisplatiną w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. cyklu. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był RFS. Od marca 2012 roku do sierpnia 2016 roku do badania włączono 804 chorych, spośród których do analizy skuteczności włączono 784 (389 w ramieniu z pembrolizumabem i cisplatiną oraz 395 w ramieniu z winorelbiną i cisplatiną). Mediana czasu obserwacji wynosiła 45,2 miesiąca, a mediana RFS 38,9 miesiąca w ramieniu z pembrolizumabem i cisplatiną oraz 37,3 miesiąca w ramieniu z winorelbiną i cisplatiną (HR 0,98; 95% CI 0,81–1,20;  $p = 0,045$ ). Odsetek 3-letnich przeżyć wynosił odpowiednio 83,5% wobec 87,2% (HR 0,98; 95% CI 0,71–1,35). Odsetek działań niepożądanych był znacząco niższy w ramieniu z pemetreksedem niż w ramieniu z winorelbiną — gorączkę neutropeniczną w stopniu 3. lub 4. stwierdzono u odpowiednio 0,3% i 11,6% chorych, neutropenię — u 22,8% i 81,1%, niedokrwistość — u 2,8% i 9,3%, a wyłysienie — u 12,8% i 30,1% chorych. Mimo że badanie było badaniem negatywnym i nie spełniło pierwszorzędnego punktu końcowego, wykazano, że pemetreksed z cisplatiną cechuje się podobną skutecznością co winorelbina z cisplatiną, przy

zdecydowanie lepszej tolerancji w leczeniu uzupełniającej chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca [11]. Próby wskazania grupy chorych odnoszących największą korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej skupiały się na ocenie zależności skuteczności chemioterapii i czynników molekularnych, których przykładem jest ekspresja genów naprawy DNA (*ERCC1, excision repair cross-complementation 1*) lub aktywność syntazy tymidylanowej [12, 13]. Nie udowodniono przydatności oceny molekularnych czynników predykcyjnych w kwalifikacji do chemioterapii uzupełniającej.

Aktualne wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego zalecają pooperacyjną chemioterapię u chorych w stopniu zaawansowania II i IIIA. Powinna ona obejmować 3–4 cykle chemioterapii złożonej z cisplatylną w dawce 80–100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., skojarzonej z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu leczenia.

Chemioterapię uzupełniającą można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stopniu sprawności, z pełną rekonwalescencją po zabiegu chirurgicznym oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych. Powinna się ona rozpocząć do 6–8 tygodni po zabiegu operacyjnym i w przypadku obecności wskazań może być skojarzona z pooperacyjną radioterapią [14].

## Leczenie przedoperacyjne

Zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej budzi nadal wiele kontrowersji — wstępną chemioterapię rozważa się zazwyczaj u chorych w stopniu zaawansowania IIIA z obecnością cechy N2, a decyzja dotycząca leczenia systemowego, radioterapii lub leczenia chirurgicznego powinna być zawsze podejmowana przez zespół wielodyscyplinarny, złożony ze specjalistów w dziedzinie onkologii klinicznej, patomorfologii, torakochirurgii, radioterapii i radiologii. Kontrowersje związane z chemioterapią przedoperacyjną wynikają głównie z większego ryzyka powikłań leczenia chirurgicznego w przypadku stosowania wstępnej chemioterapii oraz możliwości progresji nowotworu podczas chemioterapii w sytuacjach chemiooporności.

W metaanalizie, do której włączono 32 badania kliniczne (w tym 22 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii pooperacyjnej i 10 badań oceniających chemioterapię przedoperacyjną), obejmującej ponad 10 000 chorych, nie wykazano istotnej statystycznie korzyści z zastosowania leczenia pooperacyjnego w porównaniu z leczeniem przedoperacyjnym (HR 0,99; 95% CI 0,81–1,21;  $p = 0,91$ ). Zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie otrzymującej leczenie systemowe wykazano w grupie chorych poddanych chemioterapii pooperacyjnej (HR dla OS 0,80; 95% CI 0,74–0,87;

$p < 0,001$ ) i w grupie poddanej chemioterapii przedoperacyjnej (HR dla OS 0,81; 95% CI 0,68–0,97;  $p = 0,024$ ) [15]. W 2010 roku opublikowano wyniki metaanalizy obejmującej dane pochodzące z 13 badań klinicznych z randomizacją, do których włączono ponad 3000 chorych. Wykazano, że zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 16% w porównaniu z chorymi, którzy zostali poddani jedynie leczeniu chirurgicznemu (HR 0,84; 95% CI 0,77–0,92;  $p = 0,0001$ ). Podobne wyniki dotyczą chorych w III stopniu zaawansowania (HR 0,84; 95% CI 0,75–0,95;  $p = 0,005$ ) [16]. Dane dotyczące przeżycia chorych w I i II stopniu zaawansowania były dostępne tylko dla jednego badania włączonego do metaanalizy. Wynika z niego, że chorzy w I stopniu zaawansowania nie odnoszą korzyści z leczenia neoadiuwantowego (HR dla OS 0,99; 95% CI 0,56–1,76;  $p = 0,97$ ), podczas gdy u chorych w II stopniu zaawansowania może ono niekorzystnie wpływać na przeżycie (HR dla OS 2,35; 95% CI 1,03–5,38;  $p = 0,042$ ). W tym przypadku należy jednak brać pod uwagę niewielką liczbę włączonych do badania chorych (99 chorych w I stopniu zaawansowania oraz 47 chorych w II stopniu zaawansowania) [17]. Kolejna metaanaliza, z 2017 roku, obejmuje 11 badań klinicznych porównujących skuteczność chemioterapii poprzedzającej zabieg operacyjny z leczeniem operacyjnym w pierwszym etapie. Wykazano, że zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej wiąże się z dłuższym OS, DFS oraz wykazuje trend w kierunku zwiększenia odsetka przeżyć 3-letnich i 5-letnich w porównaniu z leczeniem chirurgicznym. Wprawdzie u chorych poddanych chemioterapii neoadiuwantowej rzadziej wykonuje się zabieg chirurgiczny, ale w grupie tej notuje się większy odsetek resekcji mikroskopowo radykalnych (resekcja R0), a odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 52,1% [18]. W 2018 roku w „American Journal of Clinical Oncology” ukazała się praca porównująca skuteczność leczenia przedoperacyjnego (chemioterapii lub chemioradioterapii) z jednoczasową radiochemioterapią radykalną u chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IIIA/N2. Analiza uwzględniała 7 prospektywnych badań klinicznych III fazy oraz 4 metaanalizy. Wykazano, że zastosowanie leczenia przedoperacyjnego nie wiąże się z korzyściami w zakresie przeżycia w odniesieniu do chorych poddawanych skojarzonej radiochemioterapii, koreluje natomiast z większą śmiertelnością. Wśród chorych w stopniu zaawansowania IIIA/N2 nie zidentyfikowano żadnej podgrupy chorych, którzy odnosiliby jakąkolwiek korzyść z leczenia chirurgicznego [19]. Opcją terapeutyczną dla chorych w stopniu zaawansowania IIIA jest obecnie skojarzona jednoczesna radiochemioterapia z następną konsolidującą immunoterapią durwalumabem.

Chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią przedoperacyjną znajduje zastosowanie w leczeniu guzów

górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guzy Pancoasta). Dołączenie chemioterapii do radioterapii znacząco poprawiło w tym przypadku wyniki leczenia. Odsetek resekcji mikroskopowo doszczętnych wynosi 92% w porównaniu z 66% u chorych poddanych jedynie przedoperacyjnej radioterapii. U około 30% chorych po przedoperacyjnej radiochemioterapii stwierdza się patologiczną odpowiedź całkowitą (pCR, *pathological complete response*). Odsetek nawrotów miejscowych jest w tej grupie zdecydowanie niższy i wynosi 23% w porównaniu z 58% u chorych, którzy przed zabiegiem operacyjnym otrzymali jedynie radioterapię [20, 21].

Aktualne wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego zalecają rozważenie zastosowania 2–3 cykli schematów chemioterapii zawierających cisplatynę w skojarzeniu z drugim lekiem (winorelbina, gemcytabina, docetaksel lub pemetreksed) u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA/N2, przy czym kwalifikacja do leczenia powinna się zawsze odbywać na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego. Do chemioterapii przedoperacyjnej powinno się kwalifikować jedynie chorych, u których możliwe jest wykonanie lobektomii, ponieważ udowodniono, że przeprowadzenie pneumonektomii nie poprawia wyników w zakresie OS w odniesieniu do radykalnej radiochemioterapii. Warunkiem kwalifikacji do leczenia chirurgicznego po chemioterapii neoadiuwantowej jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię w materiale pobranym podczas mediastinoskopii, potwierdzonej w badaniu patomorfologicznym oraz w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej. W przypadku guzów Pancoasta zaleca się zastosowanie 2 cykli chemioterapii opartej na cisplatynie i napromienianie w dawce 50–60 Gy przed zabiegiem operacyjnym [14].

### **Chemioterapia jako element leczenia radykalnego chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania**

U chorych w stopniu zaawansowania IIIA, u których niemożliwe jest przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego, oraz u chorych w stopniu zaawansowania IIIB postępowaniem z wyboru jest skojarzenie chemioterapii z radioterapią.

W metaanalizie, w której uwzględniono dane pochodzące od ponad 1200 chorych (6 badań klinicznych), wykazano istotną statystycznie korzyść w zakresie OS z jednoczasowego zastosowania obu metod w porównaniu z chemioterapią i radioterapią stosowanymi sekwencyjnie. Zastosowanie chemioradioterapii jednoczasowej w odniesieniu do sekwencyjnej zmniejsza ryzyko zgonu o 16% (HR 0,84;  $p = 0,004$ ) oraz ryzyko progresji miejscowej lub w obrębie regionalnych węzłów chłonnych o 23% (HR 0,77;  $p = 0,01$ ). Nie wykazano jednak

Tabela 2. Schematy leczenia stosowane w zaawansowanym NDRP

Pierwsza linia leczenia	Druga linia leczenia
1. Cisplatyna (75–80 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. co 21 dni w skojarzeniu z następującymi lekami: <ul style="list-style-type: none"> <li>— Etopozyd (100–120 mg/m<sup>2</sup>) <i>i.v.</i> d. 1., 2. i 3.</li> <li>— Winorelbina (25–30 mg/m<sup>2</sup>) <i>i.v.</i> d. 1. i 8.</li> <li>— Winorelbina (60–80 mg/m<sup>2</sup>) <i>p.o.</i> d. 1. i 8.</li> <li>— Gemcytabina (1000–1250 mg/m<sup>2</sup>) <i>i.v.</i> d. 1. i 8. (rejestracja wyłącznie z cisplatyną)</li> <li>— Paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup>) <i>i.v.</i> d. 1.</li> <li>— Docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup>) <i>i.v.</i> d. 1.</li> <li>— Pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup>) <i>i.v.</i> d. 1. (rejestracja tylko z cisplatyną 75 mg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> W przypadku przeciwwskazań do cisplatyny należy rozważyć karboplatynę (AUC 5–6 <i>i.v.</i> d. 1.) w skojarzeniu z wyżej wymienionymi lekami	1. Docetaksel (75 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. co 21 dni 2. Pemetreksed (500 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. co 21 dni (rak niepłaskonabłonkowy)

*i.v.* (łac. *intravenous*) — dożylnie; AUC (*area under the curve*) — pole powierzchni pod krzywą

przewagi leczenia jednoczasowego nad sekwencyjnym w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) (HR 0,90;  $p = 0,07$ ) ani w zakresie zmniejszenia ryzyka powstania przerzutów odległych (HR 1,04;  $p = 0,69$ ) [22].

W ramach postępowania radykalnego u chorych w III stopniu zaawansowania stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z winorelbina lub etopozydem w ramach leczenia jednoczasowego, a w leczeniu sekwencyjnym oprócz wymienionych schematów dodatkowo cisplatynę w skojarzeniu z taksoidem (dawki jak w leczeniu paliatywnym — tab. 2). W leczeniu sekwencyjnym w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny rozważyć można zastosowanie karboplatyny (AUC 5) [14]. W przypadku jednoczasowej chemioradioterapii nie bez znaczenia są powikłania takiego postępowania — ryzyko popromiennego zapalenia przełyku jest w tym przypadku blisko 5-krotnie wyższe niż podczas leczenia sekwencyjnego (HR 4,9;  $p < 0,001$ ) [22].

U chorych w III stopniu zaawansowania po zakończeniu jednoczasowej chemioradioterapii zaleca się zastosowanie konsolidującej immunoterapii durwalumabem przez okres 12 miesięcy. Skuteczność i bezpieczeństwo takiego postępowania oceniano w ramach badania klinicznego III fazy PACIFIC. Jednym z kryteriów włączenia do badania był czas, jaki minął od zakończenia leczenia radykalnego (nie więcej niż 42 dni). Do badania włączono ponad 700 chorych, których losowo, w stosunku 2:1, przydzielono do ramienia z durwalumabem lub placebo. Leczenie konsolidujące prowadzono przez okres 12 miesięcy. Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych badania był PFS, którego wydłużenie wykazano w ramieniu z durwalumabem (mPFS 16,8 wobec 5,6 miesiąca w ramieniu z placebo; HR 0,52; 95% CI 0,42–0,65;  $p < 0,001$ ). Wykazano również wydłużenie mediany czasu do zgonu lub stwierdzenia przerzutów odległych (23,2 wobec 14,6 miesiąca) [23]. W 2019 roku opublikowano uaktualnione wyniki badania klinicznego

PACIFIC po okresie obserwacji z medianą wynoszącą ponad 30 miesięcy. Wykazano, że dodanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego po jednoczasowej chemioradioterapii zmniejsza ryzyko zgonu aż o 31% (mediana OS w ramieniu z durwalumabem nie została osiągnięta, podczas gdy w ramieniu z placebo wynosiła 29,1 miesiąca). Odsetki przeżyć 12-, 24- i 36-miesięcznych wynosiły dla durwalumabu i placebo odpowiednio 83,1% wobec 74,6%, 66,3% wobec 55,3% i 57% wobec 43,5% [24]. Jednoczasowa chemioradioterapia z następową immunoterapią konsolidującą durwalumabem przez okres 12 miesięcy jest więc zalecaną opcją terapeutyczną dla chorych na NDRP z ekspresją liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand 1*)  $\geq 1\%$ , w stopniu zaawansowania III, u których niemożliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne [25]. Obecnie trwa badanie kliniczne III fazy PACIFIC-5, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia konsolidującego durwalumabem po sekwencyjnej chemioradioterapii [26].

## Leczenie NDRP w IV stopniu zaawansowania

### Pierwsza linia leczenia

Cele leczenia chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania obejmują przede wszystkim poprawę jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia. Główną metodą leczenia w uogólnionym nowotworze płuca pozostaje chemioterapia. Należy jednak pamiętać, że nie każdego chorego na NDRP w stadium uogólnienia możemy kwalifikować do takiego postępowania. Aby uzyskać zamierzony efekt leczenia, do chemioterapii paliatywnej można kwalifikować chorych w dobrym lub bardzo dobrym stopniu sprawności wg klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), bez

poważnych chorób towarzyszących (choroby układu sercowo-naczyniowego lub układu oddechowego), z prawidłową wydolnością układu krwiotwórczego oraz wątroby i nerek, bez utraty masy ciała powyżej 10% w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz z możliwością obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) [27]. Udowodniono, że chemioterapia wiąże się z wydłużeniem przeżycia chorych w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym. Redukcję ryzyka zgonu o 27% i poprawę rocznego przeżycia o 10% w grupie chorych otrzymujących wielolekową chemioterapię opartą na związkach platyny wykazano w metaanalizie 52 badań klinicznych, opublikowanej w 1995 roku [4]. U chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do leczenia schematami dwulekowymi, można rozważyć monoterapię, jednak należy liczyć się z gorszym efektem terapeutycznym [28]. W chemioterapii chorych na NDRP cisplatynę można zastosować w połączeniu z gemcytabiną, etopozydem, winorelbiną, paklitaksellem, docetaksellem lub pemetrekselem (tab. 2). Pemetrekselem, będąc inhibitorem kwasu foliowego, wpływa negatywnie na procesy metaboliczne uczestniczące w podziale komórki. Głównym mechanizmem działania pemetrekselemu jest inhibicja syntazy tymidylanowej niezbędnej do syntezy pirymidyn, reduktazy dihydrofolianowej oraz formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (enzym zaangażowany w syntezę puryn i zależny od kwasu foliowego) [29, 30]. Aby zapobiec toksyczności (np. gorączka neutropeniczna) u chorych otrzymujących pemetrekselem, należy zastosować suplementację kwasem foliowym w dawce 350–1000 µg dziennie w formie doustnej oraz witaminę B<sub>12</sub> w dawce 1000 µg co 9 tygodni domięśniowo [31, 32].

W badaniu III fazy porównującym skuteczność schematów złożonych z cisplatyny i gemcytabiny oraz cisplatyny i pemetrekselemu w pierwszej linii leczenia u chorych na NDRP wykazano, że w podtypie histologicznym innym niż płaskonabłonkowy skuteczniejsze jest skojarzenie cisplatyny z pemetrekselem. Chorzy otrzymywali cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i gemcytabinę w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1. i 8. lub cisplatynę w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> z pemetrekselem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie. Leczenie kontynuowano do 6 cykli. U chorych na raka gruczołowego płuca OS w ramieniu z cisplatyną i pemetrekselem wynosił 12,6 miesiąca w porównaniu z 10,9 miesiąca w ramieniu z cisplatyną i gemcytabiną (HR = 0,84; 95% CI 0,71–0,99; p = 0,03), w raku wielkokomórkowym natomiast OS wynosił odpowiednio 10,4 i 6,7 miesiąca (HR = 0,67; 95% CI 0,48–0,96; p = 0,03) [32]. U chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do zastosowania cisplatyny, należy rozważyć schemat dwulekowy z karboplatiną, który — jak wykazano w metaanalizach z losowym doborem chorych — wydaje się jednak mniej skuteczny.

Wykazano między innymi, że zastosowanie cisplatyny wiązało się z dłuższym przeżyciem chorych oraz wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) w porównaniu z karboplatiną (odpowiednio 30% i 24%) [33].

W leczeniu paliatywnym pierwszej linii u chorych na NDRP należy zastosować 3–4 cykle chemioterapii. Jedynie u chorych w dobrym stanie sprawności, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na dotychczasowe leczenie, można rozważyć kolejne 2 cykle [34, 35].

Opcję terapeutyczną dla chorych na raka gruczołowego, w bardzo dobrym stanie sprawności, bez przetrwałych działań niepożądanych po wcześniejszym leczeniu, u których potwierdzono odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby, stanowi leczenie podtrzymujące pemetrekselem. Leczenie to jest przeznaczone wyłącznie dla chorych na NDRP o typie niepłaskonabłonkowym. Skuteczność leczenia podtrzymującego pemetrekselem oceniono w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy PARAMOUNT, do którego włączono 1022 chorych. Spośród 939 chorych uczestniczących w fazie indukcji 539 przydzielono do ramienia z terapią podtrzymującą pemetrekselem w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, *best supportive care*), a 180 chorych otrzymywało placebo i BSC. W grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 38% w porównaniu z placebo (HR 0,62; 95% CI 0,49–0,79; p < 0,0001). Mediana PFS wyniosła odpowiednio 4,1 miesiąca w ramieniu z pemetrekselem i 2,8 miesiąca w ramieniu z placebo. Leczenie podtrzymujące pemetrekselem było dobrze tolerowane [36].

Znaczną grupę chorych na NDRP stanowią pacjenci w podeszłym wieku. U tych chorych w dobrym stanie sprawności zastosowanie chemioterapii wielolekowej przynosi podobne korzyści terapeutyczne jak w młodszej grupie wiekowej, co wykazano w dotychczasowych badaniach [37].

W jednym z badań, porównującym dwulekowy schemat oparty na związkach platyny z monoterapią winorelbiną lub gemcytabiną u chorych w przedziale wiekowym 70–89 lat, wykazano przewagę terapii wielolekowej nad monoterapią w zakresie OS. Mediana OS wyniosła odpowiednio 10,3 miesiąca i 6,2 miesiąca (HR = 0,64; 95% CI 0,52–0,78; p < 0,0001). Większą toksyczność zaobserwowano u chorych otrzymujących schemat dwulekowy [38].

#### Druga linia leczenia

Chemioterapia drugiej linii jest przeznaczona jedynie dla chorych w dobrym stanie ogólnym, bez utrwalonych powikłań po wcześniejszym leczeniu, u których uzyskano długotrwałą odpowiedź na poprzednią terapię systemową [39]. Udokumentowaną skutecznością w le-

Tabela 3. Schematy leczenia stosowane w zaawansowanym DRP

Pierwsza linia	Druga linia
1. Schemat PE co 21 dni — Cisplatyna (80 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. + etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1., 2., 3. — Cisplatyna (60 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. + etopozyd (120 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1., 2., 3. — Cisplatyna (25–30 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1., 2., 3. + etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1., 2., 3. 2. Schemat KE co 21 dni (w przypadku przeciwwskazań do cisplatyny) — Karboplatyna (AUC 5–6) <i>i.v.</i> d. 1. + etopozyd (100 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1., 2., 3. 3. Schemat CAV co 21 dni — Cyklofosfamid (1000 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. + doksorubicyna (45 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. + winkrystyna (1,4 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. (maksymalna dawka całkowita — 2 mg)	1. Schemat CAV co 21 dni — Cyklofosfamid (1000 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. + doksorubicyna (45 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. + winkrystyna (1,4 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1. (maksymalna dawka całkowita — 2 mg) 2. Topotekan (1,5 mg/m <sup>2</sup> ) <i>i.v.</i> d. 1.–5. co 21 dni 3. Topotekan (2,3 mg/m <sup>2</sup> ) <i>p.o.</i> d. 1.–5. co 21 dni

*i.v.* (łac. *intravenous*) — dożylnie; AUC (*area under the curve*) — pole powierzchni pod krzywą

czeniu drugiej linii NDRP po stwierdzeniu progresji w trakcie leczenia systemowego opartego na związkach platyny lub po jego zakończeniu cechują się docetaksel i pemetreksed. W wielu badaniach III fazy wykazano wydłużenie czasu do progresji o maksymalnie 4 miesiące [40, 41]. Korzyść w zakresie OS u chorych otrzymujących docetaksel w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym wykazano w prospektywnym badaniu, którego wyniki opublikowano w 2000 roku. Zarówno czas do progresji, jak i mediana OS były dłuższe w ramieniu z docetakselem niż w ramieniu BSC i wynosiły odpowiednio 10,6 wobec 6,7 tygodnia oraz 7,0 wobec 4,6 miesiąca [40].

U chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy pemetreksed okazał się nieznacznie skuteczniejszy od docetakselu, wykazując tym samym mniejszą toksyczność [36].

Należy podkreślić, że schematy chemioterapii wielolekowej w drugiej linii leczenia chorych na NDRP nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej [42].

## Leczenie DRP w IV stopniu zaawansowania

### Pierwsza linia leczenia

Rokowanie chorych na DRP jest złe. Mediana OS u chorych w stadium uogólnienia otrzymujących leczenie systemowe nie przekracza 1 roku, a 2 lata przeżywa mniej niż 5% chorych [43, 44].

Podstawową metodę leczenia DRP stanowi chemioterapia. W pierwszej linii leczenia chorych na DRP najskuteczniejsze są schematy oparte na związkach platyny [35, 45]. Najczęściej stosowanym schematem chemioterapii jest schemat PE (cisplatyna + etopozyd) (tab. 3). U chorych, u których istnieją przeciwwskazania

do stosowania cisplatyny, należy rozważyć modyfikacje powyższego schematu i zastosować karboplatynę [46]. W leczeniu pierwszej linii chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania skuteczność wykazują również schematy zawierające antracykliny: CAV lub CAE (cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna lub etopozyd) [47]. Niemniej jednak w dostępnych wynikach metaanaliz wykazano lepszą skuteczność schematów zawierających platynę [48].

Standardowe postępowanie obejmuje 4–6 cykli chemioterapii, w których należy unikać nieuzasadnionych zmian dawkowania leków.

### Leczenie nawrotu DRP

Chemioterapia u chorych z nawrotem DRP cechuje się ograniczoną skutecznością. Wybór schematu leczenia zależy przede wszystkim od czasu, jaki upłynął od terapii pierwszej linii, i odpowiedzi na to leczenie [49, 50].

Korzyść z powrotu do pierwotnego schematu leczenia w postaci chemioterapii opartej na związku platyny uzyskują chorzy, u których nawrót choroby nastąpił po upływie co najmniej 3 miesięcy od pierwotnej terapii [51]. Mediana PFS od ponownego wdrożenia leczenia cytostatykami wyniosła 5,5 miesiąca (95% CI 4,4–6,0), a mediana OS — 7,9 miesiąca (95% CI 6,9–9,7) [51].

Dużo mniejszą skuteczność chemioterapii II linii obserwuje się u chorych z nawrotem choroby przed upływem 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia. Wówczas można rozważyć schematy takie jak CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna) lub topotekan w postaci dożylniej lub doustnej (tab. 2) [50]. Chemioterapia topotekaniem w postaci doustnej w porównaniu z BSC wiąże się z wydłużeniem OS i poprawą jakości życia. Mediana OS w ramieniu z topotekaniem wynosiła 25,9 tygodnia (95% CI 18,3–31,6) w porównaniu z 13,9 tygodnia (95% CI 11,1–18,6) w ramieniu

z BSC [52]. Porównując w badaniu III fazy skuteczność schematu CAV i topotekanu, nie wykazano znamienych różnic pod względem zarówno mediany OS (około 6 miesięcy w przypadku obu schematów), PFS (13,3 tygodnia dla topotekanu i 12,3 tygodnia dla schematu CAV), jak i ORR [53]. Topotekan w postaci doustnej i dożylniej wykazuje podobną skuteczność [54]. Oba leki charakteryzują się również porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W przypadku topotekanu w postaci dożylniej częściej obserwowano neutropenię w stopniu 4. i niedokrwistość w stopniach 3. i 4. Z kolei małopłytkowość w stopniu 4. i biegunka częściej występowały u chorych otrzymujących topotekan w formie doustnej [54].

W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii (tak zwana pierwotna oporność na chemioterapię), należy rozważyć leczenie objawowe, radioterapię paliatywną bądź kwalifikację do badań klinicznych [50].

Rodzaj i intensywność terapii drugiej linii DRP należy uzależnić od stanu klinicznego chorych i tolerancji leczenia.

## Podsumowanie

Pomimo wprowadzenia do codziennej praktyki klinicznej leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii chemioterapia nadal pozostaje podstawową metodą leczenia chorych na raka płuca. Chorzy otrzymujący immunoterapię lub leki ukierunkowane molekularnie, u których występuje progresja choroby, są potencjalnymi kandydatami do chemioterapii, przy czym w przypadku leków celowanych należy również rozważyć zastosowanie innego leku ukierunkowanego w zależności od mechanizmu oporności.

U chorych ze wskazaniami do leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym z wyboru stosuje się chemioterapię według schematu z zastosowaniem cisplatyny i winorelbiny.

Chemioterapia stanowi także kluczowy element skojarzonego leczenia radykalnego (obok radioterapii i immunoterapii). Leki cytotoksyczne podawane w schematach dwulekowych z pochodnymi platyny oraz stosowane w monoterapii stanowią często leczenie z wyboru lub opcję terapeutyczną w leczeniu paliatywnym chorych na NDRP w stadium rozsiewu. W leczeniu DRP postępowaniem z wyboru pozostaje chemioterapia z zastosowaniem dubletów platyny samodzielnie lub w skojarzeniu z immunoterapią.

## Piśmiennictwo

1. onkologia.org.pl.
2. Goldstraf P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. Proposals for revision of the TNM stage grouping

- in the forthcoming (eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 11: 39–51.
3. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3552–3559, doi: [10.1200/JCO.2007.13.9030](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030), indexed in Pubmed: [18506026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18506026/).
4. 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 randomised clinical trials. *BMJ.* 1995; 311(7010): 899–909, doi: [10.1136/bmj.311.7010.899](https://doi.org/10.1136/bmj.311.7010.899).
5. Arragada R, Bergman B, Dunant A, et al. 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.
6. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, National cancer Institute of United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2589–97.
7. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(9): 719–727, doi: [10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X), indexed in Pubmed: [16945766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945766/).
8. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(19): 1453–1461, doi: [10.1093/jnci/djg059](https://doi.org/10.1093/jnci/djg059), indexed in Pubmed: [14519751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14519751/).
9. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 26(1): 173–182, doi: [10.1016/j.ejcts.2004.03.041](https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.03.041), indexed in Pubmed: [15200998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15200998/).
10. Strauss G, Herndon J, Maddaus M, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and north Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008; 26(31): 5043–5051, doi: [10.1200/jco.2008.16.4855](https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.4855).
11. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, et al. Randomized phase III study of pemetrexed/cisplatin (Pem/Cis) versus vinorelbine/cisplatin (Vnr/Cis) for completely resected stage II-IIIa non-squamous non-small-cell lung cancer (Ns-NSCLC): The JIPANG study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 8501–8501, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.8501](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.8501).
12. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, et al. IALT Bio Investigators. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 355(10): 983–991, doi: [10.1056/NEJMoa060570](https://doi.org/10.1056/NEJMoa060570), indexed in Pubmed: [16957145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16957145/).
13. Novello S, Grohe C, Geissler M, et al. Preliminary results of the international tailored chemotherapy adjuvant trial: the ITACA trial. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(suppl 2): S179.
14. Krzakowski M, Jassem J, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15(1): 20–50, doi: [10.5603/OCP.2018.0056](https://doi.org/10.5603/OCP.2018.0056).
15. Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(11): 1380–1388, doi: [10.1097/jto.0b013e3181b9ecca](https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181b9ecca).
16. Song WA, Zhou NK, Wang W, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol.* 2010; 5(4): 510–516, doi: [10.1097/JTO.0b013e3181cd3345](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181cd3345), indexed in Pubmed: [20107424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107424/).
17. Liao M, Zhou YZ, Ding JA, et al. O-215 The study of peri-operative chemotherapy in stage I-IIIa NSCLC. *Lung Cancer.* 2003; 41: S63, doi: [10.1016/s0169-5002\(03\)91873-3](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(03)91873-3).
18. Zhang XN, Huang L. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in non-metastatic non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017; 8(52): 90327–90337, doi: [10.18632/oncotarget.20044](https://doi.org/10.18632/oncotarget.20044), indexed in Pubmed: [29163832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163832/).
19. Jeremić B. Induction therapies plus surgery versus exclusive radiochemotherapy in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Clin Oncol.* 2018; 41(3): 267–273, doi: [10.1097/COC.0000000000000416](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000416), indexed in Pubmed: [29116951](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116951/).



20. Detterbeck F, Jones D, Rosenman J, et al. Pancoast tumors. Rivera M., Socinski M. Diagnosis and treatment of lung cancer: an evidence based guide for the practicing clinicians. Philadelphia: WB Saunders. 2001: 233–243.
21. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121(3): 472–483, doi: [10.1067/mtc.2001.112465](https://doi.org/10.1067/mtc.2001.112465), indexed in Pubmed: [11241082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11241082/).
22. Aupérin A, Pécoux CLe, Rolland E, et al. Meta-Analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181–2190, doi: [10.1200/jco.2009.26.2543](https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.2543).
23. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1919–1929, doi: [10.1056/nejmoa1709937](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709937).
24. Gray J, Villegas A, Daniel D, et al. Three-Year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC — update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(2): 288–293, doi: [10.1016/j.jtho.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.002).
25. <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations>.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706690>.
27. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228–247, doi: [10.1016/j.ejca.2008.10.026](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026).
28. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer. *JAMA.* 2004; 292(4): 470–484, doi: [10.1001/jama.292.4.470](https://doi.org/10.1001/jama.292.4.470).
29. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C, et al. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1999; 17(4): 1194–1199, doi: [10.1200/JCO.1999.17.4.1194](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.4.1194), indexed in Pubmed: [10561178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10561178/).
30. Shih C, Habeck L, Mendelsohn L, et al. Multiple folate enzyme inhibition: mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA). *Adv Enzyme Regul.* 1998; 38(1): 135–152, doi: [10.1016/s0065-2571\(97\)00017-4](https://doi.org/10.1016/s0065-2571(97)00017-4).
31. Bunn P, Paoletti P, Pawel J, et al. Vita-min B12 and folate reduce toxicity of Alimta (Pemetrexed Disodium, LY231514, MTA) a novel antifolate/antimetabolite. *Proc Am Soc Clin.* 2001 (abstr 300).
32. Scagliotti G, Parikh P, Pawel J, et al. 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(21): 3543–3551, doi: [10.1200/jco.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.0375).
33. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(11): 847–857, doi: [10.1093/jnci/djk196](https://doi.org/10.1093/jnci/djk196).
34. Jassem J, Drosik K, Dziadziuszko R, et al. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej; uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Nowotwory J Oncol.* 2007; 57: 71–78.
35. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15.
36. Paz-Ares L, Marinis Fde, Dediu M, et al. 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(3): 247–255, doi: [10.1016/s1470-2045\(12\)70063-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70063-3).
37. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(5): 362–372, doi: [10.1093/jnci/95.5.362](https://doi.org/10.1093/jnci/95.5.362), indexed in Pubmed: [12618501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12618501/).
38. Chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378(9796): 1079–1088.
39. Hanna N., Paul S., DeMarinis F. i wsp. Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in non-small cell lung cancer ( NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41 ( suppl. 2): 5-6 (a0-5).
40. Shepherd F, Dancey J, Ramlau R, et al. 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(10): 2095–2103, doi: [10.1200/jco.2000.18.10.2095](https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.10.2095).
41. Hanna N, Shepherd F, Fossella F, et al. 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(9): 1589–1597, doi: [10.1200/jco.2004.08.163](https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.163).
42. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, et al. Meta-Analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(11): 1836–1843, doi: [10.1200/jco.2008.17.5844](https://doi.org/10.1200/jco.2008.17.5844).
43. Lally B, Urbanic J, Blackstock A, et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *The Oncologist.* 2007; 12(9): 1096–1104, doi: [10.1634/theoncologist.12-9-1096](https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-9-1096).
44. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, et al. Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol.* 1986; 4(9): 1307–1313, doi: [10.1200/JCO.1986.4.9.1307](https://doi.org/10.1200/JCO.1986.4.9.1307), indexed in Pubmed: [3018182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3018182/).
45. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000; 30(1): 23–36, doi: [10.1016/s0169-5002\(00\)00127-6](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(00)00127-6).
46. Rossi A, Maio MDI, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012; 30(14): 1692–1698, doi: [10.1200/jco.2011.40.4905](https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.4905).
47. Roth B, Johnson D, Einhorn L. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1992; 10(2): 282–291.
48. Pujol JL, Daurès JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *BJC.* 2000; 83(1): 8–15, doi: [10.1054/bjoc.2000.1164](https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1164).
49. Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2001; 33 Suppl 1: S99–107, doi: [10.1016/s0169-5002\(01\)00309-9](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(01)00309-9), indexed in Pubmed: [11576714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576714/).
50. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, et al. ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: vi99–v105, doi: [10.1093/annonc/mdt178](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt178), indexed in Pubmed: [23813929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813929/).
51. Genestreti G, Tiseo M, Kenmotsu H, et al. Outcomes of Platinum-Sensitive Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Platinum/Etoposide Rechallenge: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2015; 16(6): e223–e228, doi: [10.1016/j.clcc.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.04.006), indexed in Pubmed: [25983005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983005/).
52. O'Brien M, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(34): 5441–5447, doi: [10.1200/jco.2006.06.5821](https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.5821).
53. von Pawel J, Schiller J, Shepherd F, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999; 17(2): 658–667, doi: [10.1200/jco.1999.17.2.658](https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.2.658).
54. Eckardt J, von Pa, Pujol JL. Phase III study of oral compared intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(15): 2086–2092.