

MACIEJ KRZAKOWSKI

Postępy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Advances in Management of Non-Small-Cell Lung Cancer

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

Streszczenie

Rokowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca jest wciąż niezadowalające (wskaźnik przeżycia 5-letniego < 15%), mimo prowadzonych od wielu lat badań. W ciągu ostatnich lat podjęto wiele działań w celu zmniejszenia wskaźnika umieralności. Obecny przegląd obejmuje najbardziej obiecujące kierunki postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Wśród nich, stosowanie leczenia skojarzonego i wdrożenie do praktyki metod leczenia opartego na właściwościach molekularnych może mieć szczególną wartość. Zagadnienie chemioterapii pooperacyjnej jest wciąż przedmiotem kontrowersji, chociaż ostatnie doniesienia dostarczają istotnych danych do interpretacji wpływu chemioterapii u chorych poddawanych leczeniu chirurgicznemu. Standardem postępowania w miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca powinna być chemioradioterapia jednoczesowa. Chemioterapia jest uważana za standardowe leczenie chorych w stadium uogólnionym. Dane odnośnie do leczenia opartego na charakterystyce molekularnej wymagają dalszych badań, ponieważ korzyści z tego postępowania dotyczą nielicznych chorych i nie upoważniają do jego stosowania w praktyce klinicznej (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 1091–1102).

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia uzupełniająca, skojarzona chemioradioterapia, leczenie celowane.

Abstract

Despite years of research, the prognosis for patients with non-small-cell lung cancer remains unsatisfactory, with five-year survival rate of 15% at best. During the recent years, numerous efforts have been made to reduce the death rate among patients with non-small-cell lung cancer. This review will focus on the most promising advances in the management of lung cancer. Among them, the use of multidisciplinary treatment and the implementation of molecular-based customised systemic therapy might represent particular value. The issue of adjuvant chemotherapy is still controversial. However, the most recent results generated an important information for interpreting the potential impact of adjuvant chemotherapy for patients with resected non-small-cell lung cancer. The standard of care for locally advanced non-small-cell lung cancer has now evolved to concurrent delivery of chemotherapy and thoracic radiotherapy. Chemotherapy is considered a standard treatment for patients with metastatic disease. The data for molecular-based therapies need further investigation, since they benefit a minority of patients. There are currently little data to support the use of molecular-based agents within a scope of routine practice (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 1091–1102).

Key words: non-small-cell lung cancer, adjuvant chemotherapy, combined chemoradiotherapy, target-therapy.

Rak płuca jest rozpoznawany na świecie rocznie u niemal 1 000 000 osób [1]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (nd.r.p.) stanowi obecnie około 85% wszystkich przypadków raka płuca, każdego roku jest więc stwierdzany u około 850 000 chorych na świecie. Powyższe fakty obrazują skalę globalnego problemu zdrowotnego związanego z nd.r.p. Problem ten dotyczy również Polski –

rocznie nd.r.p. jest rozpoznawany u około 18 000 chorych [2]. Prowadzone od wielu lat badania przedkliniczne i kliniczne przyczyniły się do uzyskania niewielkiej poprawy wyników leczenia chorych na nd.r.p., ale są one wciąż wysoce niezadowalające. Świadczy o tym niski wskaźnik przeżyć 5-letnich ogółem dla wszystkich stopni klinicznego zaawansowania, który nie przekracza

15%. Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem możliwym do wyleczenia we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania (wskaźniki przeżyć 5-letnich wahają się od 70% w stopniu IA do 40% w stopniu IIB) [3]. W nowotworach bardziej zaawansowanych miejscowo wyniki są wyraźnie gorsze (wskaźniki przeżyć 5-letnich nie przekraczają 30% w stopniu IIIA i 20% w stopniu IIIB). U chorych w stadium uogólnienia praktycznie nie obserwuje się przeżycia 5-letniego [3].

Perspektyw poprawy przedstawionych wyników można szukać w kilku obszarach. Pierwszym z nich jest większe wykorzystanie wiedzy na temat molekularnej charakterystyki nd.r.p. w celu wyodrębnienia osób z grup ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Kolejnym jest poprawa wczesnego wykrywania z wykorzystaniem zjawisk molekularnych i możliwość stosowania celowanego leczenia opartego na molekularnej charakterystyce nowotworu. Do uzyskania lepszych wskaźników wyleczeń lub długotrwałych przeżyć u chorych na nd.r.p. może bez wątpienia przyczynić się szersze wykorzystanie możliwości postępowania skojarzonego z udziałem wszystkich metod leczenia zarówno konwencjonalnych, jak i całkowicie nowych.

Obecne opracowanie jest przeglądem badań klinicznych przedstawionych w ostatnich latach, których celem była poprawa wyników leczenia n.d.r.p. Nie wszystkie z tych badań przyniosły wyniki, które są podstawą do wykorzystania w ramach praktyki klinicznej. Część z cytowanych wyników stanowi nadal przedmiot naukowych dyskusji. Mogą jednak w najbliższym czasie mieć istotny wpływ na postępowanie w ramach praktyki klinicznej.

Chemioterapia uzupełniająca we wczesnym stadium

Stosowanie pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej nie jest zalecane przez żadne z obecnie obowiązujących opracowań dotyczących zasad postępowania u chorych na nd.r.p. we wczesnych stopniach zaawansowania.

Koncepcja wykorzystania pooperacyjnego leczenia systemowego wynika przede wszystkim z ukadowego charakteru nawrotów po leczeniu chirurgicznym. U większości chorych na nd.r.p. poddawanych doszczętnemu leczeniu chirurgicznemu we wczesnych stopniach zaawansowania nawroty mają przede wszystkim charakter przerzutów poza obszar klatki piersiowej. Nawrót miejscowy (w klatce piersiowej) po pierwotnym leczeniu chirurgicznym w stopniach I i II występuje zaledwie u około 10% chorych, natomiast na-

wrót systemowy (przerzuty) stanowi niemal 80% przyczyn niepowodzenia [4]. Następstwem są wskaźniki przeżycia 5-letniego, które dla chorych w I i II stopniu zaawansowania wynoszą odpowiednio 60–70% i 40–50% [3]. Przerzuty są więc główną przyczyną niewyleczenia u przynajmniej 30% chorych w I stopniu i ponad 50% chorych w II stopniu zaawansowania klinicznego.

Przesłanką do podejmowania prób uzupełniającego leczenia systemowego jest niewątpliwie wciąż kontrowersyjna rola pooperacyjnej radioterapii. Uzupełniające napromienianie było przedmiotem wielu badań zarówno retrospektywnych, jak też prospektywnych. Część z tych badań wykazała możliwość zmniejszenia ryzyka wystąpienia wznowy w klatce piersiowej, natomiast żadne z prospektywnych badań randomizowanych nie udowodniło znamiennego statystycznie wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego u chorych napromienianych pooperacyjnie w porównaniu do chorych poddawanych wyłącznie obserwacji. Metaanaliza PORT (post-operative radiotherapy trials), obejmująca wyniki wszystkich badań randomizowanych na temat uzupełniającej radioterapii, ujawniła ryzyko zwiększenia o 21% względnego ryzyka zgonu w niektórych grupach chorych (I i II stopień zaawansowania) napromienianych pooperacyjnie [5]. Interpretacja tych wyników powinna niewątpliwie uwzględnić, wśród analizowanych badań, również doświadczenia z okresu stosowania mniej nowoczesnych technik napromieniania. Negatywny wpływ na przeżycie chorych mógł przynajmniej w części wynikać z częstszych powikłań w grupie chorych napromienianych w sposób mniej nowoczesny niż obecnie. Uwzględniając wyniki metaanalizy PORT oraz wszystkich badań interpretowanych pojedynczo, przyjmuje się dość powszechnie zasadność pooperacyjnej radioterapii jedynie u chorych z potwierdzonymi w badaniu patologicznym przerzutami do węzłów chłonnych śródpiercia po stronie guza (cecha pN2). Napromienianie tych chorych niewątpliwie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego i wydłuża przeżycie wolne od nowotworu [6].

Uzasadnienie stosowania pooperacyjnej chemioterapii wykazały po raz pierwszy wyniki metaanalizy Cambridge [7], które uwiaryściły niewielkie przedłużenie życia u chorych poddawanych leczeniu uzupełniającemu z udziałem cisplatyny. Różnice na poziomie 3% dla obserwacji 2-letniej i 5% dla obserwacji 5-letniej nie były znamienne statystycznie, ale stanowiły przesłankę dla podjęcia nowych badań prospektywnych (z udziałem nowych leków). Badania te rozpoczęto w Europie, Ameryce Północnej i Japonii z założeniem rekrutacji dużej liczby chorych w celu uzyskania poprawy wskaźnika całkowitego przeżycia o przynaj-

mniej 5%. Spośród opublikowanych wyników tych badań, szczególnie ważne są wyniki badania ALPI (Adjuvant Lung Project Italy) [8] i badania IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) [9]. W obu badaniach uczestniczyło wiele ośrodków europejskich, a uzyskane obserwacje zostały opublikowane niemal jednocześnie. Wyniki badań są sprzeczne (badanie ALPI dało wynik negatywny, natomiast badanie IALT przyniosło wynik pozytywny), ale sprzeczność ta niewątpliwie wymaga komentarza.

Oprócz wymienionych badań europejskich, w ostatnich latach zostały przedstawione wyniki badań przeprowadzonych przez japońską grupę JCOG (Japan Clinical Oncology Group) [10, 11]. Badania grupy japońskiej dotyczyły wybranych podgrup chorych. W pierwszym z nich leczenie uzupełniające stosowano u chorych we wczesnych stopniach zaawansowania i uzyskano statystycznie znamienne wpływy chemioterapii na przeżycie [10]. Drugie z badań japońskich dotyczyło uzupełniającej chemioterapii po doszczętnym leczeniu chirurgicznym, stosowanej u chorych z cechą pN2 i przyniosło wynik negatywny [11].

Badanie ALPI było prowadzone w 66 ośrodkach włoskich i 5 w innych krajach europejskich (m.in. Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie). Chorzy na nd.r.p. w stopniu zaawansowania I, II i IIIA byli po radykalnym wycięciu mięszu płucnego kwalifikowani losowo do chemioterapii lub obserwacji z opcją stosowania radioterapii w zależności od preferencji ośrodka. Chemioterapia polegała na podaniu 3 cykli mitomycyny, windezyiny i cisplatyny. W grupie 1209 chorych leczonych uzupełniająco lub jedynie obserwowanych, po okresie obserwacji (o medianie 64,5-miesięcznej) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu ogółem oraz w przeżyciu do czasu wystąpienia progresji, co w opinii autorów badania było wynikiem negatywnym [8].

Wyniki badania IALT zostały po raz pierwszy przedstawione podczas konferencji ASCO (American Society of Clinical Oncology) w 2003 r., a następnie w postaci pełnej publikacji na początku 2004 r. [9]. W badaniu wzięło udział 148 ośrodków europejskich, w których pooperacyjnej randomizacji poddano 1867 chorych z rozpoznaniem nd.r.p. w stopniu I, II lub IIIA. Wybrani losowo chorzy otrzymywali pooperacyjną chemioterapię lub byli jedynie obserwowani. Podobnie jak w badaniu ALPI, dopuszczano również stosowanie radioterapii uzupełniającej według standardów stosowanych w uczestniczących ośrodkach. Uzupełniająca chemioterapia polegała na podaniu 3 lub 4 cykli złożonych z cisplatyny i jednego z alkaloidów roślinnych lub etopozydu. Przyjęto 4 warianty dawkowania cisplatyny (80 mg/m² – 4 cykle,

100 mg/m² – 3 cykle, 100 mg/m² – 4 cykle lub 120 mg/m² – 3 cykle), z czego wynikała różnica w liczbie cykli ogółem dopuszczonych w projekcie badania. Niemal 50% chorych otrzymało cisplatynę w dawce 100 mg/m² – 3 lub 4 tygodnie i etopozyd (program PE), a u około 1/2 chorych zastosowano cisplatynę w połączeniu z winorelbina. Poza tym, wykorzystywano w skojarzeniu z DDP winblastynę lub windezyinę. Wyniki przedstawiono po obserwacji z medianą 56 miesięcy, które wykazały znamienne statystycznie korzyści w grupie chorych poddawanych chemioterapii. Przeżycie 5-letnie w grupie leczonych wyniosło 44,5%, a w grupie obserwowanych 40,4% (p < 0,03). Odpowiednio, wskaźniki przeżycia wolnego od nowotworu po 5 latach wyniosły 39,4% i 34,3% (p < 0,003). Badanie niewątpliwie przyniosło wynik pozytywny i jest argumentem za stosowaniem uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej.

Różnice między wynikami badań ALPI i IALT wynikają z kilku przyczyn. Po pierwsze, w ramach chemioterapii stosowanej w badaniu ALPI wykorzystano mitomycynę – lek aktywny w leczeniu nd.r.p., ale jednocześnie obciążony istotną pneumotoksycznością. Większe ryzyko poważnych powikłań płucnych mogło przyczynić się do uzyskania gorszego wyniku, co mogło mieć szczególne znaczenie u chorych poddawanych również radioterapii. Pogląd ten uzasadnia fakt podania aż u 26% chorych mniejszej dawki cisplatyny niż w założeniach badania (protokół zakładał podanie łącznej dawki 300–400 mg/m², podczas gdy rzeczywista dawka podana u 26% chorych była < 240 mg/m²). Podanie zaniżonej dawki podstawowego leku w programie chemioterapii było związane z ogólną toksycznością. Po drugie, ogólny odsetek wczesnych zgonów z powodu toksyczności leczenia był niższy w badaniu IALT w porównaniu do stwierdzonego w badaniu ALPI. Po trzecie, w porównaniu do badania ALPI, w badaniu IALT znalazło się procentowo mniej chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych (cecha pN0) lub wyłącznie z przerzutami do węzłów chłonnych wewnątrzplucnych i wnękowych (cecha pN1), a ich dystrybucja w obu ramionach badania IALT była podobna. W mniejszym stopniu odnosi się do badania IALT w związku z tym ewentualny zarzut, że radioterapia stosowana u chorych z mniej zaawansowanymi zmianami w układzie chłonnym wpłynęła na „sztuczną” poprawę wyników chemioterapii.

Z wynikiem badania IALT są zbieżne obserwacje grupy japońskiej [10]. Kato et al. przeprowadzili badanie randomizowane, w którym 979 chorych na raka gruczołowego w stopniu zaawansowania T1N0 lub T2N0 otrzymywało po doszczętnym leczeniu chirurgicznym chemioterapię

(uracyl-tegafur) lub było poddanych wyłącznie obserwacji. Stwierdzono znamienne statystycznie wzrost odsetka przeżyć, przy czym korzyści osiągały chorzy w stopniu T2N0. Wyniki te dotyczą grupy chorych jednolitej pod względem typu histologicznego i stopnie zaawansowania, aczkolwiek jest to grupa wąska (chorzy z rozpoznaniem raka gruczołowego i z cechą N0).

Odmienny wynik uzyskali Tada et al. [11], którzy u 119 chorych z potwierdzoną patologicznie cechą N2 (pierwotnie stopnie zaawansowania klinicznego I–III) stosowali 3 cykle chemioterapii (cisplatyna i windezyne) po doszczętnym leczeniu chirurgicznym. Badanie zostało przerwane przedwcześnie z powodu niedostatecznej rekrutacji (59 chorych – leczenie uzupełniające, 60 chorych – obserwacja). W obu grupach uzyskano zbliżone wyniki w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji (odpowiednio, 18,3 i 16,1 miesiąca; $p = 0,66$) i czasu przeżycia ogółem (36 miesięcy w obu grupach). Wskaźnik przeżycia 5-letniego był nawet nieznacznie bardziej korzystny dla chorych wyłącznie obserwowanych (odpowiednio, 28,2 i 36,1%; $p = 0,89$). Badanie przyniosło negatywny wynik, ale interpretację niewątpliwie utrudnia fakt przerywania badania we wczesnym etapie rekrutacji chorych i związanej z tym niewielkiej liczebności próby.

Wyniki badania IALT i ALPI (mimo negatywnego charakteru drugiego z wymienionych) mogą mieć istotne znaczenie dla postępowania w ramach praktyki klinicznej. Wykazanie, że zastosowanie uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej prowadzi do uzyskania bezwzględnej korzyści w całkowitym przeżyciu na poziomie 4% nie tylko jest znamienne statystycznie, ale również jest wynikiem nieznacznie gorszym lub nawet porównywalnym do korzyści obserwowanych w odniesieniu do uzupełniającego leczenia systemowego w innych nowotworach. Uzupełniające stosowanie tamoksyfenu w raku piersi, chemioterapii opartej na cisplatynie w raku jajnika lub chemioterapii z fluorouracylem oraz folinianem jest powszechnie akceptowane przy zbliżonych wartościach bezwzględnych korzyści w odniesieniu do przeżycia. Jak wyliczyli autorzy badania IALT, stosowanie uzupełniającej chemioterapii opartej na cisplatynie po leczeniu chirurgicznym we wczesnym n.d.r.p. może w ciągu roku zapobiec śmierci około 7 000 chorych na całym świecie [9].

Obecnie jest przygotowywana kolejna metaanaliza wyników randomizowanych badań na temat leczenia uzupełniającego n.d.r.p., która obejmuje niemal 5000 chorych leczonych w ramach najnowszych badań (w tym, badania IALT i ALPI). Do czasu opublikowania wyników tej analizy nie można przyjąć pozytywnego wyniku pojedyncze-

go badania (badanie IALT) za ostateczny argument za włączeniem uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej do standardu postępowania w n.d.r.p., nawet wobec zastrzeżeń dotyczących metodyki w stosunku do badania ALPI. Uważa się, że przygotowywana metaanaliza może dostarczyć dowodów, które uzasadnią rutynowe stosowanie uzupełniającej chemioterapii. Można również oczekiwać, że uda się ustalić dokładne wskazania do stosowania chemioterapii uzupełniającej w n.d.r.p. i na podstawie charakterystyki molekularnej tego nowotworu będzie można określić podgrupy chorych, u których prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści z chemioterapii pooperacyjnej jest największe.

Chemioradioterapia w stadium zaawansowania miejscowego

Chorzy w stadium miejscowego zaawansowania, u których nie ma możliwości wykonania anatomicznej resekcji stanowią przynajmniej 20% wszystkich chorych z rozpoznaniem n.d.r.p. U chorych z tej grupy prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosi 10–20%. Wyniki mogą być jeszcze gorsze u chorych z płynem w jamie opłucnej, co stanowi przeciwwskazanie do podejmowania radioterapii o założeniu radykalnym [3].

Wartość skojarzonego postępowania (chemioterapia i radioterapia) w przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego n.d.r.p., poza możliwościami doszczętnego leczenia chirurgicznego, została po raz pierwszy udokumentowana wynikiem metaanalizy z Cambridge [7]. Wykazanie niewielkiej poprawy wskaźnika przeżycia 5-letniego uzyskanej w następstwie łącznego stosowania radioterapii i chemioterapii potwierdzało teoretyczne założenia o korzystnej interakcji obu metod. Na podstawie wyników metaanalizy z Cambridge nie można było określić najlepszego sposobu kojarzenia obu metod.

Ostatnie lata przyniosły dwa zasadnicze ustalenia w odniesieniu do leczenia chorych na n.d.r.p. w stadium miejscowego zaawansowania, którzy nie są zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego o założeniu radykalnym, ale mogą być poddawani radykalnej radioterapii. Po pierwsze, u chorych w takiej sytuacji klinicznej napromienianie powinno odbywać się według powszechnie przyjmowanych standardów, skojarzone z chemioterapią, pod warunkiem braku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania leków cytotoksycznych. Po drugie, w przypadku skojarzonej chemioradioterapii optymalnym postępowaniem jest stosowanie

obu metod jednocześnie [6]. Uzasadnieniem dla jednoczesnego stosowania obu metod jest możliwość zwiększenia stopnia miejscowej kontroli. Teoretycznym uzasadnieniem dla jednoczesnego stosowania obu metod jest promieniouczerwający wpływ wielu leków oraz możliwość jednoczesnego oddziaływania przeciwnowotworowego chemioterapii poza obszarem klatki piersiowej. Rozwój skojarzonego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego nd.r.p. ilustruje kilka kluczowych badań, z których omówione niżej dotyczyły przede wszystkim optymalnego sposobu kojarzenia chemioterapii i radioterapii.

W pierwszym etapie badań porównywano wyłącznie radioterapię i chemioradioterapię. Argumentu, przesądzającego o wyższości skojarzonego leczenia nad wyłącznie radioterapią, dostarczyły badania amerykańskich grup CALGB (Cancer and Leukemia Group B) [12] i RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [13]. W pierwszym z wymienionych badań leczenie złożone z 2 cykli chemioterapii (cisplatyna i winblastyna) oraz radioterapii (dawka 60 Gy) prowadziło do uzyskania znacznie lepszych wyników w porównaniu do wyłączonej radioterapii (wskaźniki przeżycia 7-letniego wyniosły odpowiednio 13 i 6%) [12]. W drugim z badań wykazano nie tylko wyższość chemioradioterapii nad wyłącznym napromienianiem (mediana przeżycia 13,2 i 11,4 miesiąca; $p = 0,04$), ale również nad radioterapią hiperfrakcjonowaną z podaniem dawki całkowitej 69,6 Gy w 2 frakcjach dziennie po 1,2 Gy (mediana przeżycia 12 miesięcy) [13].

Następny etap badawczy był związany z porównaniem sekwencyjnego i jednoczesnego stosowania chemioterapii i radioterapii. Pierwszy sygnał, świadczący o znamiennej statystycznie wyższości jednoczesnej chemioradioterapii, pochodził z randomizowanego badania grupy EORTC (European Organization of Research and Treatment in Cancer). Chorzy byli wyłącznie napromieniani, otrzymywali radioterapię i cisplatynę w dawce 30 mg/m² co 7 dni lub byli poddawani napromienianiu w połączeniu z cisplatyną podawaną codziennie w dawce 6 mg/m². Wyniki tego badania były krytykowane ze względu na zastosowanie napromieniania w 2 etapach (30 Gy w 10 frakcjach i po 2 tygodniach 25 Gy w 10 frakcjach) [14]. Niemniej jednak badanie po raz pierwszy wskazało na możliwość uzyskania poprawy przeżycia w wyniku zwiększenia stopnia miejscowej kontroli po zastosowaniu jednoczesnej chemioradioterapii. Uzyskano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie wskaźników przeżycia u chorych poddanych chemioradioterapii z cisplatyną stosowaną codziennie w porównaniu do wyłącznie napromienianych (wskaźniki przeżycia rocznego, 2-letnie-

go i 3-letniego wyniosły odpowiednio: 54, 46, 26% i 13, 16 i 2%). Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w przypadku stosowania cisplatyny codziennie lub w rytmie 7-dniowym, aczkolwiek wyniki były korzystniejsze w grupie leczonych cisplatyną codziennie. Wyniki badania EORTC stanowiły niewątpliwie bodziec do podjęcia dalszych doświadczeń klinicznych, których celem było rozstrzygnięcie zagadnienia optymalnego łączenia chemioterapii i napromieniania.

Dotychczas przedstawione wyniki badań randomizowanych z porównaniem chemioradioterapii sekwencyjnej i jednoczesnej pozwalają ocenić, że bardziej skuteczne jest jednoczesne stosowanie obu metod. Spośród nich, najbardziej istotne ze względów metodycznych (odpowiednia liczba chorych) są badania grupy japońskiej i amerykańskiej, które wykazały bezdyskusyjną poprawę w zakresie kontroli miejscowej nowotworu i wydłużenie przeżycia ogółem [15, 16].

Furuse et al. [15] stosowali u 320 chorych radioterapię jednocześnie (2 cykle po 28 Gy w odstępie 10 dni) z chemioterapią (2 cykle złożone z cisplatyny, mitomycyny i windezyne) lub sekwencyjnie (56 Gy) po takiej samej chemioterapii. Mimo zastosowania radioterapii w podzielonych cyklach (obawy o ujemny wpływ na wyniki w związku z ryzykiem przyspieszenia repopulacji komórek nowotworu w przerwie między cyklami napromieniania), wyniki uzyskane w ramieniu z chemioradioterapią jednoczesną były znacznie lepsze. Odpowiedź uzyskano odpowiednio u 84 i 66% ($p = 0,0002$), a mediany przeżycia ogółem wyniosły 16,5 i 13,3 miesiące ($p = 0,04$). W grupie chorych leczonych jednoczasowo stwierdzono bardziej nasiloną mielotoksyczność w związku z leczeniem.

Grupa RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) podjęła badanie 3-ramienne z udziałem sekwencyjnej chemioradioterapii (frakcjonowanie konwencjonalne, dawka 60 Gy), jednoczesnej chemioradioterapii (frakcjonowanie konwencjonalne, dawka 60 Gy) i jednoczesnej chemioradioterapii (hiperfrakcjonowanie, dawka 69,6 Gy) [16]. We wszystkich grupach stosowano cisplatynę i winblastynę. Ogółem leczono 611 chorych, a najlepsze wyniki uzyskano u chorych poddawanych jednoczasowej chemioradioterapii z konwencjonalnym frakcjonowaniem dawki promieniowania, a najgorsze w przypadku sekwencyjnego leczenia. Badania RTOG potwierdziły wyniki grupy japońskiej i współdecydowały o uznaniu chemioradioterapii jednoczasowej za optymalne postępowanie u chorych na nd.r.p. w stadium miejscowo zaawansowania.

W przypadku chemioradioterapii miejscowo zaawansowanego nd.r.p. istnieje wiele kontrowers-

syjnych zagadnień. Wciąż nie udowodniono w ramach badań III fazy wyższości chemioterapii z udziałem tzw. nowych leków (gemcytabiny, winorelbiny, taksoidów) stosowanych w jednoczesnym skojarzeniu z radioterapią. Za możliwością uzyskania lepszych wyników przemawiają przesłanki teoretyczne (możliwość tzw. „synchronizacji” komórkowej pod wpływem taksoidów lub winorelbiny oraz opóźnienia procesów naprawy uszkodzeń popromiennych pod wpływem gemcytabiny) i wyniki kilku badań II fazy, w których wymienione leki stosowano zarówno sekwencyjnie, jak i z napromienianiem. Niewyjaśnionym problemem jest ewentualne dodanie chemioterapii wstępnej (indukcyjnej) lub/i uzupełniającej w połączeniu z chemioradioterapią jednoczasową. Oba zastosowania chemioterapii zostały ujęte w badaniu LAMP (Locally Advanced Multimodality Protocol), którego wstępne wyniki zostały przedstawione w postaci streszczenia zjazdowego [17]. W grupie 276 chorych stosowano losowo chemioterapię (karboplatyna i paklitaksel) przed radioterapią, taką samą chemioterapię przed chemioradioterapią z udziałem obu wymienionych leków lub chemioterapię według takiego samego programu stosowaną po zakończeniu jednoczesnej chemioradioterapii. Najlepsze wyniki stwierdzono w ostatniej z wymienionych grup (chemioradioterapia jednoczasowa i uzupełniająca chemioterapię) – mediana przeżycia w poszczególnych grupach wynosiła odpowiednio 13, 12,8 i 16,1 miesiąca. Należy podkreślić, że mimo wyraźnej toksyczności (przede wszystkim odczyny zapalne przelyku) 67% chorych ukończyło zaplanowaną chemioradioterapię i 75% chorych otrzymało uzupełniającą chemioterapię.

Jednoczesne stosowanie chemioterapii i radioterapii u chorych na nd.r.p. w stadium miejscowego zaawansowania zostało uznane za postępowanie standardowe. W przypadku chorych ogólnie sprawnych, bez istotnego ubytku masy ciała i poważnych obciążeń dodatkowych, oraz gdy istnieją techniczne możliwości przeprowadzenia napromieniania, chemioradioterapia powinna być zawsze stosowana, ponieważ w porównaniu do wyłączonego napromieniania prowadzi do podwojenia wskaźników 5-letnich przeżyć.

Chemioterapia w stadium uogólnionym

Przez kilka dziesięcioleci paliatywna chemioterapia nd.r.p. była jednym z najbardziej kontrowersyjnych zagadnień w onkologii. Początkowy całkowity nihilizm został zastąpiony nadmiernym entuzjazmem i dopiero w ostatnich latach doszło

do określenia rzeczywistej wartości i wskazań do chemioterapii w stadium uogólnionym nd.r.p. Punktem zwrotnym w określeniu miejsca chemioterapii paliatywnej nd.r.p. były wyniki metaanalizy z Cambridge [7], które wykazały znamienne statystycznie wzrost wskaźnika rocznego przeżycia i istotne wydłużenie mediany przeżycia.

Chemioterapia w stadium uogólnienia nd.r.p. nie prowadzi do uzyskania trwałego wyleczenia, wskaźniki obiektywnych odpowiedzi są wciąż niższe od obserwowanych w czasie paliatywnego leczenia innych nowotworów i dotyczą około 1/3 chorych, a czas przeżycia chorych leczonych paliatywnie jest krótszy niż w innych nowotworach. Przez wiele lat panował pogląd o przewadze działań niepożądanych nad nieznacznymi korzyściami terapeutycznymi. Prawdziwy postęp wynika ze zmiany nihilistycznego podejścia do paliatywnej chemioterapii nd.r.p. Określone zostały racjonalne zasady kwalifikacji chorych do paliatywnej chemioterapii i przyjęto zasadę wcześniejszego jej rozpoczynania, udoskonalone zostały metody leczenia wspomagającego, wprowadzono nowe leki o lepszym indeksie terapeutycznym (lepsza tolerancja wobec zbliżonej lub wyższej aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu do leków stosowanych wcześniej). Wiadomo, że u odpowiednio dobranych chorych jest możliwe, w porównaniu do tradycyjnej chemioterapii, uzyskanie wydłużenia mediany przeżycia o około 4 miesiące i podwojenie wskaźnika rocznych przeżyć. Nowością jest możliwość uzyskania u niemal 10% chorych przeżycia 2-letniego oraz poprawy jakości życia chorych. Dyskusje na temat zasadności chemioterapii uogólnionego nd.r.p. zostały zastąpione przez rozważania nad celowością stosowania u wybranych chorych chemioterapii drugiej linii. Ostatnia dekada przyniosła potwierdzenie faktu podstawowego znaczenia cisplatyny w chemioterapii nd.r.p. oraz odejście od teorii „więcej znaczy lepiej”, ponieważ nie potwierdzono większych korzyści po stosowaniu programów zawierających więcej niż 2 leki cytotoksyczne. Wprowadzone do badań klinicznych nowe leki przyczyniły się nie tylko do zmiany podejścia w stosunku do chemioterapii wielolekowej, ale również umożliwiły powrót do koncepcji monoterapii uzasadnionej w szczególnych sytuacjach klinicznych (chorzy w wieku podeszłym oraz chorzy z obniżoną sprawnością ogólną).

Wszystkie wymienione obserwacje znalazły odbicie w ostatnio opublikowanych wytycznych postępowania u chorych na uogólnionego nd.r.p. w ramach praktyki klinicznej [6, 18]. Wciąż jednak w odniesieniu do paliatywnej chemioterapii nd.r.p. istnieje wiele kontrowersji. Należy do nich wybór najlepszego (najskuteczniejszego i najbez-

piecniejszego) programu chemioterapii. W 2002 r. Schiller et al. po raz pierwszy porównali 4 programy złożone z pochodnych platyny i nowych leków (gemcytabiny, paklitakselu i docetakselu) [19]. Wszystkie 4 programy dały niemal takie same wyniki co do czasu przeżycia oraz wykazały się zbliżonym profilem toksyczności. Ważniejsze jednak było potwierdzenie ich większej wartości w porównaniu do monoterapii cisplatyną i chemioterapii wielolekowej złożonej z leków tradycyjnie stosowanych.

Kontrowersje budzi wciąż zagadnienie długości prowadzenia chemioterapii paliatywnej u chorych na zaawansowanego nd.r.p. Jest to istotne w związku z wprowadzeniem nowych leków o lepszej tolerancji, umożliwiających dłuższe ich stosowanie. Ostatnio opublikowane dane wskazują, że chemioterapia paliatywna nie powinna być prowadzona dłużej niż 9–12 tygodni (3–4 cykle) [20–22]. Większość dotychczasowych badań na temat długości leczenia zakładało jednak przedłużone stosowanie programów wielolekowych z udziałem tradycyjnych leków. Nie można wykluczyć, że gorsze wyniki uzyskiwane po stosowaniu przedłużonego leczenia wiążą się z jego większą toksycznością ze względu na wykorzystanie w programach chemioterapii tradycyjnych leków. Być może wartościowa byłaby podtrzymująca monoterapia jednym z nowych, lepiej tolerowanych leków. Sugeruje to wynik badania grupy CECOG (Central European Cooperative Oncology Group) – spośród 354 chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii (4 cykle cisplatyny i gemcytabiny), 206 zostało następnie losowo przydzielonych do grupy z chemioterapią podtrzymującą (gemcytabina) lub do grupy wyłącznie obserwowanych. Stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie czasu do progresji (odpowiednio, 6,6 i 5,0 miesięcy; $p < 0,001$) [23]. Wynik cytowanego badania wymaga weryfikacji i nie jest ostatecznym uzasadnieniem do stosowania chemioterapii podtrzymującej.

Wyniki kilku badań sugerują korzyści z chemioterapii drugiego wyboru z użyciem docetakselu zarówno w porównaniu do leczenia objawowego, jak też innych leków stosowanych w ramach chemioterapii drugiej linii. Korzyści te odnoszą się oczywiście do chorych, którzy utrzymują dobry stan sprawności i nie prezentują istotnych działań niepożądanych o charakterze utrwalonym [24–26]. Na podstawie wymienionych danych wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (American Society of Clinical Oncology – ASCO) uznają docetaksel za uzasadnione leczenie drugiej linii pod warunkiem odpowiedniego stanu sprawności chorych, u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii z pochodnymi platyny [18].

Pamiętać należy, że wyniki badań klinicznych są uzyskiwane u chorych odpowiednio dobranych. Charakterystyka chorych leczonych w praktyce klinicznej wielokrotnie odbiega od idealnych parametrów chorych leczonych w ramach badań. Z tego względu, należy zachować pewną ostrożność przy przenoszeniu wyników badań do praktyki. Konieczne jest zachowanie racjonalnych kryteriów i stosowanie chemioterapii paliatywnej u chorych bez istotnych obciążeń (pochodzenia nowotworowego oraz innych) oraz z zachowaną ogólną sprawnością i bez znaczącej utraty masy ciała. Niezwykle ważna jest możliwość monitorowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie paliatywnej chemioterapii u właściwie dobranych chorych zapewnia korzyści indywidualne i populacyjne.

Nowe możliwości leczenia systemowego

Ograniczenia wydolności chemioterapii w nd.r.p. były bodźcem do podjęcia prób wykorzystania charakterystyki molekularnej tego nowotworu. W procesach powstawania, wzrostu i przebiegu klinicznego (w tym, podatności na leczenie) nd.r.p. istotną rolę odgrywa receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor – EGFR). Aktywacja EGFR przyczynia się do promocji proliferacji, angiogenezy, inwazyjności i zdolności tworzenia przerzutów oraz hamowania apoptozy w nd.r.p. Teoretycznie, wartościowe terapeutycznie może być hamowanie za pomocą inhibitora drobnocząsteczkowego (gefitynib) procesu wewnątrzkomórkowego przekazu sygnałów kontrolowanego przez kinazę tyrozyny związaną z EGFR.

Dobrą tolerancję i dodatkowo dowody na aktywność przeciwnowotworową gefitynibu obserwowano w badaniach I fazy, w których znalazła się stosunkowo liczna grupa chorych z rozpoznaniem zaawansowanego nd.r.p. Potwierdzeniem tych obserwacji były wyniki badań II fazy (w tym, badań randomizowanych tej fazy) [27, 28]. Badania te znane pod nazwą IDEAL 1 i 2 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) zostały przygotowane w celu potwierdzenia aktywności przeciwnowotworowej gefitynibu i oceny dwóch dobowych dawek leku (250 mg – dawka wyższa od najniższej aktywnej i 500 mg – dawka najwyższa tolerowana). Dawki zostały ustalone na podstawie obserwacji klinicznych oraz prowadzonych wcześniej analiz farmakokinetycznych. W obu cytowanych badaniach gefitynib stosowano w ramach monoterapii u chorych poprzednio poddawanych chemioterapii (gefitynib stanowił leczenie

drugiej lub trzeciej linii uogólnionego nd.r.p.). Oba badania potwierdziły aktywność gefitynibu (wskaźniki odpowiedzi dla dawki 250 mg wyniosły 18,4% w badaniu IDEAL 1 oraz 11,8% w badaniu IDEAL 2). Jednocześnie u około 40% chorych z objawami nowotworu udało się uzyskać poprawę subiektywną. Wyniki te były na tyle zachęcające w kontekście bardzo ograniczonych możliwości leczenia drugiej lub trzeciej linii chorych na nd.r.p., że zdecydowano rozpocząć 2 badania III fazy z wykorzystaniem gefitynibu w połączeniu z chemioterapią. Badania III fazy nazwano INTACT 1 i 2 (Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment). W marcu 2004 r. przedstawiono wyniki obu badań w ramach pełnych artykułów na łamach czasopisma (wcześniej były dostępne jedynie w formie streszczeń zjazdowych) [29, 30]. W badaniu INTACT 1 porównano chemioterapię (cisplatyna i gemcytabina) w skojarzeniu z gefitynibem (250 mg i 500 mg) z samą chemioterapią, a w badaniu INTACT 2 przy takim samym założeniu stosowano w ramach chemioterapii karboplatinę i paklitaksel. Wyniki obu badań były oczekiwane z nadzieją nie tylko ze względu na wcześniejsze wykazanie aktywności gefitynibu w badaniach II fazy, ale również ze względu na możliwość stosowania leków cytotoksycznych w pełnych dawkach przy skojarzeniu z gefitynibem (gefitynib nie wykazuje tzw. „nakładającej się toksyczności” w odróżnieniu do 3-lekowych programów chemioterapii). Dodatkowym argumentem za skojarzeniem gefitynibu i chemioterapii była obserwowana w badaniach przedklinicznych ich znacząca addytywność. Obie publikacje na temat skojarzenia gefitynibu i chemioterapii były rozczarowaniem – ogółem leczono w nich ponad 2 000 chorych i dodanie gefitynibu do chemioterapii nie przyniosło poprawy wyników w zakresie żadnego ze wskaźników oceny skuteczności leczenia. Nie obserwowano nawet nieznamiennego trendu w kierunku lepszych wyników w grupach chorych, którzy otrzymywali gefitynib. W badaniu INTACT 1 dla grupy chorych poddawanych chemioterapii z gefitynibem w dawce 500 mg i 250 mg oraz placebo mediany przeżycia ogółem wynosiły odpowiednio 9,9, 9,9 i 10,0 miesiąca. W badaniu INTACT 2 podobne wartości wyniosły 8,7, 9,8 i 9,9 miesiąca.

Negatywny wynik obu badań z udziałem gefitynibu w zestawieniu z podobnym wynikiem obu opublikowanych ostatnio wyników badań z zastosowaniem erlotynibu (inhibitor kinazy tyrozyny EGFR) wymaga komentarza. Po pierwsze, przynajmniej część wniosków badań IDEAL mogła być niesłuszna. Po drugie, najprawdopodobniej istnieją dodatkowe czynniki molekularne, które mają wpływ na skuteczność przeciwnowotworo-

wą gefitynibu. Czynniki te nie były dotychczas brane pod uwagę.

Nawiązując do pierwszego z wymienionych zastrzeżeń, wydaje się, że nie wybrano podgrup chorych z najwyższym prawdopodobieństwem uzyskania korzyści z leczenia gefitynibem. W przypadku stosowania leków o działaniu skierowanym przeciw EGFR nie dysponujemy wartościami czynnikami predykcyjnymi. Można mówić o braku identyfikacji fenotypu wrażliwości na gefitynib. Niewątpliwa heterogenność molekularna nd.r.p. mogła być przyczyną wystąpienia nieprawdziwie ujemnego wyniku w całej populacji chorych, którzy uczestniczyli w badaniach INTACT. Można przytoczyć doświadczenia z badań nad wykorzystaniem trastuzumabu w leczeniu chorych na raka piersi. Włączenie do badań zarówno chorych z nadekspresją receptora HER2 (HER2 3+), jak i chorych z umiarkowanym stopniem ekspresji (HER2 2+) spowodowało wystąpienie w całej populacji chorych (HER2 3+ i 2+) wskaźnika odpowiedzi na trastuzumab stosowany w monoterapii w granicach 15% [31, 32], co jest wynikiem podobnym do uzyskanego w badaniach IDEAL. Dopiero świadomość, że tylko część chorych z umiarkowaną ekspresją receptora HER2 odpowiada na leczenie trastuzumabem, tzn. chore z amplifikacją genu HER2 potwierdzoną w badaniu fluoroscencyjną hybrydyzacją *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization), przyniosła lepsze wyniki.

Ważnym, aczkolwiek często pomijanym, zagadnieniem jest potencjalny antagonizm leków o działaniu cytotoksycznym i cytostatycznym. Najbardziej znanym przykładem jest znany antagonizm chemioterapii i tamoksyfenu stosowanych w ramach uzupełniającego leczenia chorych na raka piersi. Antagonizm ten stwierdzono w badaniu randomizowanym, które polegało na jednoczesnym lub sekwencyjnym stosowaniu chemioterapii (cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl) i tamoksyfenu [33]. Lepsze wyniki uzyskano u chorych, u których stosowanie tamoksyfenu rozpoczęto po zakończeniu chemioterapii. Być może zależny od schematu mechanizm antagonizmu występuje w przypadku gefitynibu i chemioterapii. Gefitynib wykazuje zarówno działanie antyproliferacyjne, jak i proapoptotyczne. Efekt antyproliferacyjny zależy od zatrzymania cyklu komórek z ekspresją EGFR w fazie G1 (z udziałem *p27*), co przez analogię do tamoksyfenu może wywołać mniejszą wrażliwość tych komórek na działanie leków cytotoksycznych. Mechanizm proapoptotyczny natomiast może być korzystny w skojarzeniu z chemioterapią. Problemem byłoby obecnie rozdzielenie efektu antyproliferacyjnego i proapoptotycznego gefitynibu podczas jego podawa-

nia łącznie z chemioterapią. Z danych przedklinicznych wynika, że bardziej aktywny od podawania ciągłego jest przerywany schemat stosowania gefitynibu (np. podanie przez 2 dni przed paklitakselem zwiększało aktywność tego leku). Efekt antyproliferacyjny wymaga podawania leku w sposób ciągły, efekt proapoptyczny natomiast jest łatwiej osiągany podczas stosowania okresowego [34]. Pośrednim dowodem na słuszność tej koncepcji jest część wyników badania INTACT 2 [30]. W podgrupie chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego stwierdzono tendencję do wydłużenia przeżycia w przypadku otrzymujących chemioterapię i gefitynib dłużej niż 90 dni w porównaniu do samej chemioterapii (mediany przeżycia odpowiednio, gefitynib 500 mg – 13,7 miesiąca, gefitynib 250 mg – 19,7 miesiąca i placebo – 12,5 miesiąca). Gefitynib powinien więc raczej stanowić leczenie podtrzymujące stosowane sekwencyjnie po chemioterapii niż postępowanie współuczestniczące w indukowaniu odpowiedzi. Bardziej racjonalne wydaje się wykorzystanie gefitynibu (leku cytotatycznego) do leczenia chorych, u których wcześniej uzyskano istotne zmniejszenie masy nowotworu za pomocą metod miejscowego leczenia (leczenie chirurgiczne, radioterapia, radiochemioterapia).

Można zastanawiać się, czy niepowodzenie dotychczasowych badań z drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozyny odbije się na badaniach nad wykorzystaniem w leczeniu nd.r.p. przeciwciał monoklonalnych. Wydaje się, że analogie nie są oczywiste. Cel dla przeciwciał monoklonalnych i drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozyny jest wspólny – ten sam receptor. Jednak ze względu na odmienne mechanizmy oddziaływania na ten sam receptor nie można przenosić bezkrytycznie doświadczeń uzyskanych w czasie badań nad inhibitorami na problem zastosowania przeciwciał monoklonalnych. Przykładem pomyślanej próby z wykorzystaniem monoklonalnego przeciwciała jest wynik randomizowanego badania II fazy, w którym w ramach leczenia pierwszej linii stosowano u chorych na nd.r.p. cisplatynę i winorelbina samodzielnie lub w połączeniu z cetuksymabem [35]. Wyniki badania są wstępne, ponieważ nie podano informacji na temat czasu przeżycia do progresji, ale wskaźniki odpowiedzi i tzw. kontroli nowotworu były lepsze w przypadku chorych leczonych za pomocą cetuksymabu (odpowiednio, wskaźniki odpowiedzi – 53,3 i 32,2% oraz wskaźniki kontroli nowotworu – 93,3 i 77,4%). Ważnym zagadnieniem jest identyfikacja optymalnych kandydatów do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi.

Problemowi racjonalizacji terapeutycznego wykorzystania przeciwciała monoklonalnego

w nd.r.p. było badanie zespołu z MD Anderson Cancer Center [36]. Właściwe badanie zostało poprzedzone wstępnym badaniem przesiewowym w celu identyfikacji chorych na zaawansowanego nd.r.p. z ekspresją białka HER2. Wstępna selekcja opierała się na immunohistochemicznym określeniu stopnia ekspresji HER2 lub ocenie stężenia „zrzuconego” antygeny w surowicy krwi w badaniu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Do leczenia zakwalifikowano wybranych w ten sposób 21 chorych z rozpoznaniem n.d.r.p. w stopniu IIIB lub IV, u których stwierdzono immunohistochemicznie ekspresję na poziomie przynajmniej 1+ lub poziom antygeny „zrzuconego” w surowicy krwi przynajmniej 15 ng/ml w badaniu ELISA. Leczenie polegało na zastosowaniu 6 cykli chemioterapii (cisplatyna i winorelbina) oraz trastuzumabu w typowych dawkach przez okres prowadzenia chemioterapii i następnie w ramach leczenia podtrzymującego. Odpowiedź częściowa wystąpiła u 8 (38%) chorych, a 13 (62%) chorych przeżyło rok przy medianie czasu do progresji 36 tygodni. Nie stwierdzono wzajemnie ujemnego negatywnego wpływu chemioterapii i trastuzumabu na wskaźniki farmakokinetyczne. Nie mniej ważne od wspomnianych wyników leczenia przeciwnowotworowego są obserwacje, które wynikały z wstępnego skriningu. Wśród wszystkich chorych poddanych badaniu przesiewowemu w kierunku nadekspresji HER2, nadekspresję (HER2 3+) stwierdzono u zaledwie 5% (18 z 360) badanych. Stężenie antygeny w surowicy > 15 ng/ml stwierdzono u 9% (27 z 288). Wśród chorych ze stężeniem HER2 w surowicy > 15 ng/ml nadekspresję wykazano u 24% (4 z 17), w porównaniu do zaledwie 2% (3 ze 145) ze stężeniem HER2 w surowicy < 15 ng/ml w badaniu ELISA. Cytowane badanie wskazuje na mniejszą częstość występowania nadekspresji HER2 (HER2 3+) u chorych na nd.r.p. w porównaniu z poprzednio przedstawianymi obserwacjami oraz na konieczność bardzo starannego doboru chorych z rozpoznaniem nd.r.p. do ewentualnego leczenia trastuzumabem. Nadekspresja HER2 u chorych na nd.r.p. występuje u nie więcej niż 10% chorych. Z tego względu, w opinii badaczy z MD Anderson, jest wskazana wstępna selekcja mniej kosztownym testem ELISA, który opiera się na badaniu łatwo dostępnego materiału (surowica krwi) oraz może być wykonany szybciej i zapewnia wyższą wiarygodność wyniku. Obserwacje te sugerują, że badanie immunohistochemiczne należy wykonywać tylko w przypadku stwierdzenia testem ELISA stężenia HER2 w surowicy > 15 ng/ml.

Podobne wyniki uzyskano w badaniu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 2598 [37]. Spośród 139 chorych poddanych wstępnemu ba-

daniu przesiewowemu w kierunku ekspresji HER2, nadekspresję HER2 (HER2 3+) stwierdzono jedynie u 9% badanych. Do leczenia karboplatiną i paklitaksellem w połączeniu z trastuzumabem zakwalifikowano 52 chorych (w tym, 22 z ekspresją 1+, 23 z ekspresją 2+ i 8 z ekspresją 3+). Odpowiedź częściową stwierdzono u 24,5% chorych. Mediana przeżycia do progresji wyniosła 3,3 miesiąca, mediana przeżycia ogółem 10,1 miesiąca, a rok przeżyło 42% chorych. Leczenie było dobrze tolerowane, a bezobjawowe klinicznie obniżenie frakcji wyrzutu lewej komory wystąpiło jedynie u 7% chorych. Autorzy podkreślili konieczność przeprowadzenia oceny wartości trastuzumabu u chorych na zaawansowanego nd.r.p. w ramach badania randomizowanego III fazy.

Przedstawione wcześniej wyniki badań nad wykorzystaniem gefitynibu w leczeniu chorych na nd.r.p. niewątpliwie stanowią przykład niepowodzeń, które często zdarzają się w onkologii. Wskazują jednocześnie na znaczenie prawidłowości w zakresie projektowania badań klinicznych z udziałem leków o działaniu molekularnym (tzw. leczenie celowane). Model przedkliniczny nie zawsze odzwierciedla sytuację kliniczną i zjawiska

obserwowane w trakcie badań przedklinicznych nie powinny być automatycznie podstawą konstrukcji badań klinicznych. Odpowiedź na leki o działaniu zorientowanym na charakterystykę molekularną może zależeć od wielu czynników i podjęcie badań klinicznych powinno być poprzedzone próbą określenia możliwie szerokiego panelu czynników predykcyjnych. Badania kliniczne z wykorzystaniem leków o działaniu opartym na charakterystyce molekularnej powinny być bezwzględnie kontynuowane w oparciu na wiedzy z zakresu genomiki i protonomiki oraz z wykorzystaniem bardziej racjonalnych przesłanek klinicznych.

Zakończenie

Perspektyw poprawy wyników leczenia chorych z rozpoznaniem nd.r.p. należy szukać w wykorzystaniu możliwości diagnostyki molekularnych nieprawidłowości uczestniczących w patogenezie nd.r.p. oraz w stosowaniu metod leczenia celowanego. Nie zastąpią one całkowicie tradycyjnych metod leczenia, ale powinno się dążyć do ich włączenia w model skojarzonego postępowania.

Piśmiennictwo

- [1] **Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM:** GLOBOSCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2001.
- [2] **Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński WA:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii – Instytut, Warszawa 2003.
- [3] **Mountain CF:** Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997, 111, 1710–1717.
- [4] **Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF:** Survival in early-stage non-small-cell lung cancer. *Ann Thor Surg* 1995, 60, 466–472.
- [5] **PORT Metaanalysis Trialists Group:** Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998, 352, 257–263.
- [6] **Spira A, Ettinger DS:** Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004, 350, 379–392.
- [7] **Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative GROUP:** Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995, 311, 899–909.
- [8] **Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crino L, Giaccone G, Silvano G, Mirtelli M, Clerici M, Cognetti F, Tonato M:** 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.
- [9] **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.
- [10] **Kato H, Tsuboi M, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Hamajima N, Wada H, Suemasu K, Ohta M:** A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I (T1N0M0, T2N0M0) adenocarcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22, 621 (abstract).
- [11] **Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, Koike T, Nishizawa N, Nagai K, Kato H:** A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304). *Lung Cancer* 2004, 43, 167–173.
- [12] **Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR:** Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *N Engl J Med* 1996, 334, 1210–1215.
- [13] **Sause W, Kolesar P, Taylor SI, Johnson D, Livingston R, Komaki R, Emami B, Curran W Jr, Byhardt R, Dar AR, Turrisi A:** Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000, 117, 358–364.
- [14] **Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renaud A, Rodrigus P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier J-P, van Zandwijk N,**

- Bartelink H:** Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992, 326, 524–530.
- [15] **Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y:** Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17, 2692–2699.
- [16] **Curran WJ, Scott C, Langer C, Komaki R, Lee J, Hauser S, Cox J:** Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19, 484 (abstract).
- [17] **Choy H, Curran WJ, Scott CB, Bonomi P, Travis P, Haluschak J, Belani CP:** Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized phase II study of three chemo-radiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21, 291 (abstract).
- [18] **Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfeld MR:** American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004, 22, 330–353.
- [19] **Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH:** Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002, 346, 92–98.
- [20] **Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, Norton A, Ashley S:** Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001, 19, 1336–1343.
- [21] **Depierre A, Quoix E, Mercier M, Breton J, Moro-Sibilot D, Debieuvre D, Richard P, Raymond S, Milleron B, Herman D, David M, Lebas F, Depierre B, Wetseel V:** Maintenance chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized study of vinorelbine (V) versus observation (OB) in patients responding to induction therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20, 309 (abstract).
- [22] **Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, Unger P, Lee J, Lee JH, Tynan M, Moore M, Kies MS:** Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20, 1335–1343.
- [23] **Krzakowski M, Wenczl M, Brodowicz T, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, Cucevic B, Gyurkovits K, Ernst U, Zielinski Ch, Zwitter M:** Gemcitabine and Cisplatin (GC) +/- subsequent maintenance therapy with single-agent gemcitabine in advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary results of a randomized trial of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). *Lung Cancer* 2003, 41 (suppl. 2), 29 (abstract).
- [24] **Huisman C, Smit EF, Giaccone G, Postmus PE:** Second-line chemotherapy in relapsing or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18, 3722–3730.
- [25] **Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J:** Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000, 18, 2095–2103.
- [26] **Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, Kalman L, Miller V, Lee JS, Moore M, Gandara D, Karp D, Vokes E, Kris MG, Kim Y, Gamza F, Hammershaimb L:** 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, 2534–2542.
- [27] **Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit IE, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J:** Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21, 2237–2246.
- [28] **Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC:** Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003, 290, 2149–2158.
- [29] **Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, von Pavel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A:** Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 1). *J Clin Oncol* 2004, 22, 777–784.
- [30] **Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH:** Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 2). *J Clin Oncol* 2004, 22, 785–794.
- [31] **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L:** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001, 344, 783–792.
- [32] **Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, Slamon DJ, Murphy M, Novotny WF, Burchmore M, Shak S, Stewart SJ, Press M:** Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20, 719–726.
- [33] **Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, Cobau CD, Levine EG, Ingle JN, Pritchard KI, Schneider DJ, Abeloff MD, Norton L, Henderson IC, Lew D, Livingston RB, Martino S, Osborne CK:** Adjuvant chemohormonal thera-

- py for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG 8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21, 143 (abstract).
- [34] **Baselga J:** Combining the anti-EGFR agent gefitinib with chemotherapy in non-small-cell lung cancer: how do we go from INTACT to impact? *J Clin Oncol* 2004, 22, 759–761.
- [35] **Gatzemeier U, Rosell R, Ramlau R, Robinet G, Szczesna A, Quoix E, Font A, Jimenez E, Mueser A, Harstrick A:** Cetuximab (C225) in combination with cisplatin/vinorelbine in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor (EGFR) positive advanced non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22, 642 (abstract).
- [36] **Zinner RG, Glisson BS, Fossella FV, Pisters KMW, Kies MS, Lee PM, Massarelli E, Sabloff B, Fritsche HA, Ro JY, Ordonez NG, Tran HT, Yang Y, Smith TL, Mass RD, Herbst RS:** Trastuzumab in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with HER2-overexpressing, untreated, advanced non-small cell lung cancer: report of a phase II trial and findings regarding optimal identification of patients with HER2-overexpressing disease. *Lung Cancer* 2004, 44, 99–110.
- [37] **Langer CJ, Stephenson P, Thor A, Vangel M, Johnson DJ:** Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group study 2598. *J Clin Oncol* 2004, 22, 1180–1187.

Adres do korespondencji:

Maciej Krzakowski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: maciekk@coi.waw.pl