

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. C. Szczylik

Konsolidujące leczenie systemowe w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca

Consolidation therapy in advanced non-small cell lung cancer

Abstract

Standard management of advanced non-small cell lung cancer includes palliative chemotherapy, but its efficacy is modest. In most cases a few cycles of palliative chemotherapy are administered, as there is no evidence of benefit associated with prolonged treatment. Recently, there is an interest in a new approach including treatment continuation using cytotoxic compounds of proved efficacy in second-line treatment, such as docetaxel and pemetrexed, or targeted agents (erlotinib, gefitinib, cetuximab and bevacizumab). This review presents the current knowledge on this therapeutic strategy including the results of most relevant phase III studies and their metaanalyses.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, maintenance therapy, docetaxel, pemetrexed, targeted therapies
Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 439–444

Streszczenie

Standardowym postępowaniem w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca jest paliatywna chemioterapia, ale jej wyniki nie są zadowalające. W większości przypadków przeprowadza się kilka cykli leczenia, ponieważ nie ma dowodów, że przedłużanie go przynosi istotną kliniczną korzyść. W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziło nowe podejście do leczenia podtrzymującego, polegające na jego kontynuowaniu z użyciem leków cytotoksycznych o udowodnionej skuteczności w II linii leczenia, takich jak docetaksel i pemetreksed lub leków molekularnie ukierunkowanych (erlotynib, gefitynib, cetuksymab i bewacyzumab). W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący tej strategii leczniczej, uwzględniający wyniki najważniejszych badań klinicznych z losowym doбором chorych oraz ich metaanaliz.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, podtrzymujące leczenie, docetaksel, pemetreksed, terapie celowane
Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 439–444

Wstęp

Rak płuca jest w większości rozwiniętych krajów świata najczęściej występującym nowotworem złośliwym. Około 85% wszystkich nowotworów płuca stanowią raki niedrobnokomórkowe (NDRP) — płaskonabłonkowy, gruczołowy i wielkomórkowy. U około 80% chorych na NDRP wyjściowe

zaawansowanie lub zły stan ogólny nowotworu uniemożliwiają przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka (III stopień) postępowaniem z wyboru jest radioterapia lub radiochemioterapia, natomiast u części chorych w stadium rozsiewu można zastosować paliatywne leczenie systemowe. W wyborze postępowania w tej grupie istotne zna-

Adres do korespondencji: dr n. med. Renata Duchnowska, Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego, ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa, tel.: 22 681 71 10, faks: 22 681 84 37, e-mail: rdt@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 08.02.2010 r.
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 0867–7077

Tabela 1. Badania kliniczne III fazy dotyczące podtrzymującej chemioterapii w rozsiałym NDRP**Table 1. Phase III studies of maintenance chemotherapy in advanced NSCLC**

Badanie/Study	n	Leczenie standardowe v. z podtrzymującą chemioterapią/ Standard v. standard plus maintenance chemotherapy	HR 95% CI PFS	HR 95% CI OS
Barata i wsp. [7]	220	4 v. 6 GK	0,80 (0,61–1,06)	0,77 (0,59–1,01)
Ciuleanu i wsp. [8]	663	4 P lub K z G, D lub T v. 4 P lub K z G, D lub T v. → PEM do progresji	0,60 (0,49–0,73)	0,79 (0,63–1,01)
Fidias i wsp. [9]	307	4 GK v. 4GK→D do 6 kursów	0,71 (0,55–0,92)	0,84 (0,65–1,08)
Brodowicz i wsp. [10]	206	4 GK v. 4 GK→G do progresji	0,69 (0,56–0,86)	0,84 (0,52–1,38)
Smith i wsp. [11]	308	3 MPV v. 6 MPV	0,92 (0,77–1,10)	0,88 (0,72–1,07)
Socinski i wsp. [12]	230	4 TK v. TK do progresji	NR	0,96 (0,82–1,12)
Belani i wsp. [13]	130	4 TK v. 4TK→T do progresji	NR	1,02 (0,66–1,57)
von Plessen i wsp. [14]	297	3 v. 6 VK	0,86 (0,68–1,09)	1,04 (0,82–1,32)
Westeel i wsp. [15]	181	4 MIP v. 4 MIP→VR do 6 kursów	0,77 (0,55–1,08)	1,08 (0,79–1,48)
Park i wsp. [16]	314	4 v. 6 P z T, D lub G	0,63 (0,50–0,80)	1,11 (0,82–1,48)

N — liczba chorych w badaniu; GK — gemcytabina, karboplatyna; D — docetaksel; G — gemcytabina; P — cisplatyna; T — paklitaksel; PEM — pemetreksed; MPV — mitomycyna, cisplatyna, winblastyna; TK — paklitaksel, karboplatyna; VK — winblastyna, karboplatyna; MIP — mitomycyna, ifosfamid, cisplatyna; VR — winorelbina; ORR (overall response rate) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PFS (progression-free survival) — czas do progresji; m — miesiące; HR (hazard ratio) — współczynnik ryzyka; p — prawdopodobieństwo; OS (overall survival) — czas całkowitego przeżycia; NR (not reporter) — nie podano

czenie ma stan ogólny chorego, współistniejące choroby, możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi i preferencje chorego.

Obecnie standardem postępowania w rozsiałym NDRP jest podanie 3–4 kursów chemioterapii wykorzystującej pochodne platyny [1–6]. W wybranej grupie chorych, u których osiągnięto odpowiedź pod wpływem pierwszorazowej chemioterapii, w przypadku progresji nowotworu można rozważyć leczenie II linii przy użyciu docetakselu, pemetreksedu lub erlotynibu albo ponowne zastosowanie wyjściowego schematu.

Klasyczna chemioterapia podtrzymująca

W podtrzymującym leczeniu NDRP można zastosować przedłużone leczenie przy użyciu pierwszorazowego schematu lub jednego z jego składników, albo zastosować inny lek (to drugie rozwiązanie można traktować jako wcześniejsze wdrożenie leczenia II linii). W rozsiałym NDRP rola klasycznej podtrzymującej chemioterapii, definiowanej jako kontynuowanie leczenia po indukcyjnej fazie, obejmującej z reguły 3–4 cykle, była przedmiotem kilku badań, w których stosowano różne schematy, w większości wykorzystującej pochodne platyny. W poszczególnych badaniach leczenie podtrzymujące kontynuowano do 6 kursów lub do progresji choroby, przy czym w tym drugim przypadku w fazie podtrzymującej wyko-

rzystywano często tylko jeden z leków stosowanych w pierwszorazowym schemacie (tab. 1) [7–16]. Niedawno opublikowana metaanaliza (13 badań z randomizacją, około 3000 chorych) wykazała, że zastosowanie wydłużonej chemioterapii pozwala uzyskać dłuższy czas do progresji (ryzyko względne [HR, hazard ratio] = 0,75; 95% CI 0,69–0,81; $p < 0,0001$), przy minimalnym wpływie na czas całkowitego przeżycia (HR = 0,92; 95% CI 0,86–0,99; $p = 0,03$) [17]. Klasyczne leczenie podtrzymujące związane było jednak ze zwiększonym nasileniem działań niepożądanych i obniżeniem jakości życia (QL, quality of life) chorych [11, 14, 16]. Nieosiągnięcie wydłużenia całkowitego przeżycia mimo wydłużenia czasu do progresji było najpewniej spowodowane tym, że część chorych w grupie kontrolnej otrzymała w momencie progresji nowotworu aktywne leczenie II linii. Należy przy tym pamiętać, że celem podtrzymującej chemioterapii w zaawansowanym NDRP nie jest całkowita eliminacja komórek nowotworowych, ale odroczenie progresji nowotworu i związanych z tym dolegliwości. Uzyskany efekt jest jednak na tyle skromny, że zarówno w polskich, jak i międzynarodowych zaleceniach nie proponuje się wydłużania pierwszorazowej chemioterapii powyżej 4 cykli [18, 19]. Wyjątkiem są chorzy, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź — w grupie tej można podać dodatkowe dwa cykle.

Konsolidująca chemioterapia

W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudziło nowe podejście do podtrzymującego leczenia, tak zwana konsolidacja. Obejmuje ona zastosowanie schematów o mniejszej toksyczności lub innym profilu działań niepożądanych i wykazanej wcześniej skuteczności w II linii leczenia. We wspomnianej wyżej metaanalizie korzyść w odniesieniu do czasu do progresji była większa przy użyciu tej formy leczenia niż kontynuacji pierwszorazowego schematu (HR odpowiednio 0,67; 95% CI 0,6–0,75 i 0,82; 95% CI 0,73–0,91) [17].

Standardowymi cytotoksycznymi lekami stosowanymi w monoterapii II linii w zaawansowanym NDRP są docetaksel i pemetreksed. Rola pierwszego z nich w konsolidującym leczeniu została oceniona w badaniu III fazy, w którym chorzy, u których nie doszło wcześniej do progresji, po 4 cyklach chemioterapii zawierającej cisplatynę i gemcytabinę przydzielani byli losowo do niezwłocznego leczenia docetakselem w dawce 75 mg/m² podawanego co 3 tygodnie do 6 cykli, lub do odroczenia zastosowania tego leku do momentu progresji nowotworu [9]. Zgodnie z oczekiwaniami niezwłoczne zastosowanie docetakselu pozwoliło uzyskać znamienne wydłużenie czasu do progresji (odpowiednio 5,7 w porównaniu z 2,7 miesiącami w grupie kontrolnej; $p = 0,0001$), jednak w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia, który był głównym wskaźnikiem oceny, różnica ta nie była znamienna. Toksyczność leczenia była podobna w obu grupach.

Rolę pemetreksedu w konsolidującym leczeniu oceniono w badaniu *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG-JMEN)*, w którym chorzy bez progresji po 4 kursach standardowej chemioterapii trzeciej generacji (gemcytabina, docetaksel lub paklitaksel z cisplatyną lub karboplatiną) przydzielani byli losowo do obserwacji lub do dalszego leczenia pemetreksedem w dawce 500 mg/m² co 21 dni prowadzonym aż do progresji choroby [8]. Zastosowanie pemetreksedu przy zaznaczonej, ale akceptowalnej toksyczności, pozwoliło na wydłużenie mediany czasu do progresji o 2 miesiące oraz mediany czasu całkowitego przeżycia o 3 miesiące (odpowiednio HR = 0,60, 95% CI 0,49–0,73; $p < 0,00001$ i 0,79, 95% CI 0,65–0,95; $p < 0,012$). Korzystny efekt dotyczył w szczególności chorych na niepłaskonabłonkowego raka (mediana czasu do progresji odpowiednio 4,4 i 1,8 miesięcy; HR = 0,70, 95% CI 0,56–0,88; $p = 0,002$), zwłaszcza gruczolakoraka (mediana czasu do progresji 4,6 v. 2,7 miesięcy; HR = 0,51; $p < 0,00001$). Różnica we wrażliwości na pemetreksed w poszczególnych podtypach NDRP była najprawdopodobniej spowodowana tym, że ekspresja syn-

tazy tymidylanowej, głównego enzymu hamowanego przez ten lek, jest wyższa u chorych na płaskonabłonkowego raka w porównaniu z gruczolakorakiem [20]. Niewątpliwym ograniczeniem tego badania jest niski udział chorych z grupy kontrolnej, u których w momencie progresji nowotworu zastosowano leczenie pemetreksedem (*cross-over*). Uniemożliwia to porównanie skuteczności leku w tak zwanej wczesnej i opóźnionej II linii leczenia. Konsolidujące leczenie było dobrze tolerowane, nie zaobserwowano znamiennej różnicy w toksyczności III i IV stopnia w skali *National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), chociaż wydaje się, że brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę skumulowanej toksyczności niższych stopni, takich jak zmęczenie czy osłabienie.

Konsolidujące leczenie molekularnie ukierunkowane

Konsolidujące leczenie podtrzymujące drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT [TKI, *tyrosine kinase inhibitors*]) było przedmiotem kilku badań (tab. 2) [21–27]. W większości z nich IKT stosowano w grupach chorych niewyselekcjonowanych pod względem cech kliniczno-patologicznych i molekularnych. W jednym badaniu *Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC* (SATURN) oceniana immunohistochemicznie ekspresja receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 1 (EGFR, *epidermal growth factor receptor 1*) była jednym z kryteriów stratyfikacji chorych [21], a w końcowej fazie realizacji innego badania (EORTC 08021) wprowadzono warunek silnej ekspresji EGFR [22]. U chorych z rozsiewem leczenie rozpoczynano po zakończeniu standardowej chemioterapii, a w miejscowo zaawansowanym NDRP — po zakończeniu radiochemioterapii. Poprawę czasu do progresji osiągnięto w 4 badaniach, jednak w większości bez wpływu na czas całkowitego przeżycia. W jednym badaniu (SWOG 0023) chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP po wcześniejszej równoczesnej radiochemioterapii i konsolidującym leczeniu docetakselem przydzielano losowo do dalszego leczenia gefitynibem lub placebo. W badaniu tym czas całkowitego przeżycia w grupie chorych otrzymujących gefitynib był paradoksalnie krótszy niż w grupie kontrolnej (mediana odpowiednio 23 i 35 miesięcy; $p = 0,013$) [27].

Badanie SATURN jest dotychczas największym badaniem klinicznym III fazy oceniającym leczenie konsolidujące z zastosowaniem leku z grupy IKT [21]. W badaniu tym chorzy byli przydzielani losowo do leczenia erlotynibem lub pla-

Tabela 2. Badania III fazy z zastosowaniem podtrzymującego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w rozsiałym NDRP**Table 2. Phase III studies of maintenance therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced NSCLC**

Badanie/ /Study	Stopień/ /Stage	n	Leczenie indukcyjne/ /Induction therapy	Leczenie podtrzymujące/ /Maintenance therapy	Główny wskaźnik oceny/ /Primary endpoint	Effekt IKT/ /Effect of TKI
SATURN [21]	IIIB/IV	889	Chemioterapia	E v. placebo	PFS	↑ PFS i OS
EORTC 08021 [22]	IIIB/IV*	172	Chemioterapia	G v. placebo	OS	Zamknięte z powodu niskiego naboru
INFORM [23]	IIIB/IV	296**	Chemioterapia	G v. placebo	PFS	W trakcie
FAST-ACT [24]	IIIB/IV	154	Chemioterapia	E v. bez dalszego leczenia	NPR w 8 tyg.	NPR: NS; ↑ PFS
WJTOG 0203 [25]	IIIB/IV	598	Chemioterapia	G v. bez dalszego leczenia	OS	OS: NS; ↑ PFS
ATLAS [26]	IIIB/IV	768	Chemioterapia	Bewacyzumab plus placebo v. bewacyzumab plus E	PFS	↑ PFS
SWOG 0023 [27]	IIIA/IIIB	243***	Radiochemioterapia → docetaksel	G v. placebo	OS	↓ OS

*w końcowym okresie badania wprowadzono warunek ekspresji EGFR w badaniu immunohistochemicznym; **planowana liczba; ***randomizacja do G lub placebo; E — erlotynib; G — gefitynib; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; PFS (*progression-free survival*) — czas do progresji; NPR (*non-progression*) — odsetek bez progresji; NS — nieznamienne statystycznie; PD (*progression of the disease*) — progresja choroby; ↑ — poprawa; ↓ — obniżenie

cebo po podaniu 4 kursów standardowej chemioterapii. Poza wydłużeniem czasu do progresji (HR = 0,71, 95% CI 0,62–0,82; $p < 0,0001$) po raz pierwszy wykazano także niewielką, aczkolwiek znamioną poprawę czasu całkowitego przeżycia (mediana odpowiednio 12 i 11 miesięcy; HR 0,81 [0,7–0,95; $p = 0,0088$]). Efekt działania erlotynibu był najbardziej spektakularny u chorych z potwierdzoną mutacją genu *EGFR* (HR dla czasu do progresji 0,10, 95% CI 0,04–0,25; $p < 0,0001$) oraz znamienno w grupach o korzystnym fenotypie klinicznym: u kobiet (HR = 0,56; 95% CI 0,42–0,76), u chorych z gruczolakorakiem (HR = 0,60; 95% CI 0,48–0,75), u niepalących (HR = 0,56; 95% CI 0,38–0,81) i u chorych rasy żółtej (HR = 0,58; 95% CI 0,38–0,87). Podobnie jak w badaniu CECOG-JMEN, w konstrukcji badania nie zaplanowano jednak zastosowania erlotynibu w momencie progresji nowotworu i w efekcie tylko około 20% chorych z grupy kontrolnej otrzymało ten lek w II linii. Toksyczność leczenia podtrzymującego była akceptowalna i obejmowała głównie biegunkę i skórny wysypkę. Na podstawie tego badania Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zarejestrowała erlotynib jako konsolidujące leczenie u chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego NDRP, u których po podaniu 4 cykli chemioterapii zawierającej pochodne platyny uzyskano stabilizację (w tej podgrupie w badaniu *First Line in Lung Cancer* [FLEX] uzyskano wydłużenie mediany czasu przeżycia o 2,3 miesiące).

W innym badaniu (ATLAS), w którym w grupie kontrolnej oprócz chemioterapii zastosowano bewacyzumab, również stwierdzono niewielką, ale zna-

mienną korzyść z leczenia podtrzymującego erlotynibem (mediana czasu do progresji w porównaniu z grupą kontrolną odpowiednio 4,8 i 3,7 miesięcy; HR = 0,722, 95% CI 0,592–0,881; $p = 0,0012$) [26].

W dwóch badaniach FLEX i BMS099 w leczeniu podtrzymującym chorych na zaawansowanego NDRP zastosowano hamowanie szlaku EGFR przy użyciu przeciwciała monoklonalnego anty-EGFR — cetuksymabu [28, 29]. W badaniu (FLEX) cetuksymab dołączono do chemioterapii zawierającej cisplatynę z winorelbina, po czym kontynuowano podawanie tego leku aż do progresji nowotworu [28]. Podawanie cetuksymabu pozwoliło co prawda znamienno wydłużyć całkowite przeżycie (HR = 0,871; 95% CI 0,762–0,996; $p = 0,0044$), ale bezwzględny zysk wyniósł zaledwie 1,2 miesiąca, przy koszcie wydłużenia życia o rok, wynoszącym około 540 000 dolarów. W efekcie lek ten nie uzyskał rejestracji amerykańskiej Agencji do Spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejskiej Agencji do Spraw Leków (EMA, *European Medicines Agency*). W badaniu tym mediana całkowitego przeżycia była dłuższa dla rasy żółtej w porównaniu z białą (odpowiednio 19,5 i 9,6 miesięcy), co jest prawdopodobnie wynikiem większego udziału w tej populacji raka gruczolowego, niepalących chorych i kobiet. Nie udało się jednak wyodrębnić wiarygodnych czynników molekularnych określających podgrupy o największej potencjalnej korzyści z leczenia, a jedynym czynnikiem związanym z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia było pojawienie się wysypki po pierwszym kursie leczenia (HR = 0,631, 95% CI 0,515–0,774; $p < 0,001$) [30]. W drugim badaniu

Tabela 3. Analiza wybranych badań dotyczących podtrzymującego leczenia o typie konsolidacji**Table 3. Analysis of selected consolidation therapy studies**

Cechy badania/ <i>Study characteristics</i>	CECOG-JEMEN	SATURN	ATLAS
Uwzględnienie <i>crossover</i>	Nie	Nie	Nie
Główny wskaźnik oceny/ <i>endpoint</i>	OS	PFS	PFS
Leczenie II rzutu	Uwzględniono	Uwzględniono	Uwzględniono
Mediana PFS (mies.)			
HR; p	4,0 v. 2,0 0,6 (p < 0,001)	3,0 v. 2,7 0,71 (p = 0,001)	4,8 v. 3,8 0,72 (p = 0,0012)
Mediana OS (mies.)			
HR; p	13,4 v. 10,6 0,79 (p = 0,012)	12,0 v. 11,0 0,81	NS
Toksyczność (stopień III–IV)	Neutropenia 3% v. 0%, Zmęczenie 5% v. 1%	Wysypka 9% v. 0%, Biegunka 2% v. 0%	Wysypka 10% v. 0,5%, Biegunka 9% v. 0,8%

PFS (*progression-free survival*) — czas do progresji; OS (*overall survival*) — czas całkowitego przeżycia; m — miesiące; HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; p — prawdopodobieństwo; NS — niezamienne statystycznie

Tabela 4. Analiza jakości życia w badaniach dotyczących podtrzymującego leczenia w NDRP**Table 4. Quality of life outcomes in maintenance clinical studies in advanced NSCLC**

Badany lek/ <i>Studied compound</i>	Wpływ na QL/ <i>QL effect</i>
Pemetreksed	LCSS; czas do nasilenia objawów bez różnic pomiędzy ramionami w badaniu
Erlotynib	FACT-L; leczenie erlotynibem nie wpłynęło na pogorszenie QL
Erlotynib i bewacyzumab	Nie oceniono

QL (*quality of life*) — jakość życia; LCSS (*Lung Cancer Symptom Scale*) — Skala objawów Raka Płuca; FACT-L (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung*) — ocena czynnościowa podczas leczenia — płuco

(BMS099) leczenie podtrzymujące cetuksymabem dodane do taksonu (docetakselu lub paklitakselu) nie miało wpływu na parametry przeżycia [29].

Podsumowanie

Obecny stan wiedzy nie uzasadnia rutynowego wydłużania dwulekowej chemioterapii u chorych na zaawansowanego NDRP. Pewną korzyść, zwłaszcza w zakresie wydłużenia czasu do progresji, może natomiast przynieść konsolidujące leczenie z zastosowaniem cytotoksycznych leków o potwierdzonej aktywności w II linii leczenia zaawansowanego NDRP lub leków molekularnie ukierunkowanych. Toksyczność konsolidującego leczenia jest na ogół akceptowalna, ale jego wpływ na jakość życia nie jest dobrze poznany. Interpretacje wielu badań utrudnia nieuwzględnienie w ich konstrukcji tak zwanego *crossover*, czyli aktywnego leczenia chorych z grupy kontrolnej w momencie progresji nowotworu. Nie można zatem jednoznacznie rozstrzygnąć, czy zastosowanie konsolidującego leczenia bezpośrednio po zakończeniu indukcyjnej fazy chemioterapii jest bardziej skuteczne niż odroczenie go do czasu progresji.

Niezależnie od potencjalnych korzyści związanych z konsolidującym leczeniem w zaawansowanym NDRP, celowość jego stosowania jest nadal kontrowersyjna. Przerwa w podawaniu chemioterapii daje czas na ustąpienie toksyczności związanej z indukcyjną chemioterapią i odbudowę układu odpornościowego. Dla połowy chorych otrzymujących standardowe leczenie są to średnio dwa miesiące. W tym czasie można także zrealizować swoje osobiste pragnienia i zobowiązania. Wielu chorych nadal nie ma dolegliwości w okresie progresji choroby, a u niektórych w związku z typem nawrotu (np. przerzuty do mózgu) chemioterapia ma ograniczone zastosowanie. Zaletą IKT w porównaniu z chemioterapią jest ich mniejsza toksyczność (aczkolwiek u części chorych uciążliwa może być długotrwała wysypka skórna) i dogodniejsza, doustna postać. Leczenie to może zatem stanowić alternatywę dla chemioterapii u chorych z dolegliwościami towarzyszącymi nowotworowi, ale nadal w dobrym stanie ogólnym i zdecydowanych na dalsze leczenie. Wydaje się, że leki tej grupy mogą również znaleźć zastosowanie u chorych z rozsiewem do ośrodkowego układu nerwowego [31, 32].

W systemowym leczeniu onkologicznym coraz większą uwagę zwraca się obecnie na właściwy dobór chorych oparty na wiarygodnych czynnikach predykcyjnych. Takim korzystnym czynnikiem dla leczenia pemetreksedem wydaje się być gruczolowy typ raka. W odniesieniu do leków z grupy IKT lepsze efekty uzyskuje się u chorych na gruczolakoraka, niepalących, a szczególnie — u chorych z amplifikacją lub mutacją genu *EGFR* w komórkach guza, u których leki te wydają się skuteczniejsze niż tradycyjna chemioterapia. W dobie indywidualizacji leczenia onkologicznego potrzebą chwili jest zatem stworzenie w Polsce sieci referencyjnych ośrodków wykonujących podstawowe badania molekularne w NDRP, obejmujące ocenę amplifikacji genu *EGFR* metodą FISH (*Fluorescence in situ hybridization*), obecności mutacji genu *EGFR*, a po weryfikacji ich przydatności klinicznej — również szeregu markerów wrażliwości na poszczególne schematy chemioterapii, takich jak ekspresja ERCC1, RRM1 i BRCA1, czy ekspresja syntazy tymidylanowej. Konieczne jest także objęcie tych testów refundacją ze środków publicznego systemu ubezpieczeń zdrowotnych.

Piśmiennictwo

1. Booton R., Thatcher N. Chemotherapy in advanced non small cell lung cancer: indication, intensity and duration. *Curr. Opin. Oncol.* 2002; 14: 191–198.
2. Socinski M.A., Baggstrom M.Q., Hensing T.A. Duration of therapy in advanced, metastatic nonsmall cell lung cancer. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2003; 1: 33–38.
3. Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379–392.
4. Socinski M.A. Clinical issues in the management of non-small cell lung cancer and the role of platinum based therapy. *Clin. Lung Cancer* 2004; 5: 274–289.
5. Vergnenegre A. Stage IV non-small cell lung cancer. Duration of chemotherapy for locally advanced non small cell lung cancers. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 16S72–16S77.
6. Lustberg M.B., Edelman M.J. Optimal duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2007; 8: 38–46.
7. Barata F.J., Parente B., Teixeira N. i wsp. Optimal duration of chemotherapy in non-small-cell lung cancer: multicenter, randomized, prospective clinical trial comparing 4 vs 6 cycles of carboplatin and gemcitabine. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: S666 (supl.); abstr. P2–235).
8. Ciuleanu T., Brodowicz T., Zielinski C. i wsp. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
9. Fidias P.M., Dakhlil S.R., Lyss A.P. i wsp. Phase III study of immediate versus delayed docetaxel after induction therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: updated report with survival. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 591–598.
10. Brodowicz T., Krzakowski M., Zwitter M. i wsp. Cisplatin and gemcitabine first line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52: 155–163.
11. Smith I.E., O'Brien M.E., Talbot D.C. i wsp. 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.
12. Socinski M.A., Schell M.J., Peterman A. i wsp. 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.* 2001; 20: 1335–1343.
13. Belani C.P., Barstis J., Perry M.C. i wsp. Multicenter randomized trial for stage IIIB or IV non small cell lung cancer using weekly paclitaxel and carboplatin followed by maintenance weekly paclitaxel or observation. *J. Clin. Oncol.* 2003; 15: 2933–2939.
14. von Plessen C., Bergman B., Andresen O. i wsp. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent QOL benefits in advanced non small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2006; 95: 966–973.
15. Westeel V., Quoix E., Moro-Sibilot D. i wsp. Randomized study of maintenance vinorelbine in responders with advanced non small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 499–506.
16. Park J.O., Kim S.W., Ahn J.S. i wsp. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non progressive after two cycles of platinum based chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5233–5239.
17. Soon Y.Y., Stockler M.R., Askie L.M., Boyer M.J. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2009; 20: 3277–3284.
18. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. i wsp. Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej; uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Nowotwory* 2007; 57: 71–78.
19. Azzoli C.G., Baker S. Jr, Temin S. i wsp. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6251–6266.
20. Ceppi P., Volante M., Saviozzi S. i wsp. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006; 107: 1589–1596.
21. Cappuzzo F., Coudert B.P., Wierzbiński R. i wsp. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN study. *J. Thor. Oncol.* 2009; 4 (supl. 1): 289.
22. Meerbeek J.V. A randomized phase III study of follow up with or without adjuvant Gefitinib (Iressa TM) following chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer EORTC08021. <http://www.eortc.be/protocol/details.asp?protocol=08021>.
23. INFORM study. <http://clinicaltrials.gov>.
24. Lee J.S., Ignacio J., Yu C. i wsp. FAST-ACT: a phase II randomized double-blind trial of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment in patients (pts) with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (supl.): abstr. 8031.
25. Takeda K., Hida T., Sato T. i wsp. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Results of West Japan Thoracic Oncology Trial (WJTOG-0203). *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 713–715.
26. Miller V.A., Das A., Rossi M. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: LBA8002.
27. Kelly K., Chansky K., Gaspar L.E. i wsp. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer. SWOG0023. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2450–2456.
28. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A. i wsp. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.
29. Lynch T.J., Patel T., Dreisbach L. i wsp. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J. Clin. Oncol.* 2010; 29: 911–917.
30. O'Byrne K.J., Bondarenko I., Barrios C. i wsp. Molecular and clinical predictors of outcome for cetuximab in non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLEX study FLEX. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 15.
31. Duchnowska R. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu przerzutów do mózgu w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 92–98.
32. Kim J.E., Lee D.H., Choi Y. i wsp. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. *Lung Cancer* 2009; 65: 351–354.