

Dariusz M. Kowalski¹, Paweł Krawczyk², Piotr Jaśkiewicz¹, Paweł Badurak¹, Maciej Krzakowski¹

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie w Warszawie

²Klinika Pneumonologii, Alergologii i Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Pemetrexed in the treatment of non-small-cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma

Adres do korespondencji:

Dr med. Dariusz M. Kowalski
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej
 Centrum Onkologii — Instytut
 ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 28 39
 Faks: +48 (22) 644 76 25
 e-mail: coval@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Rak płuca — u około 85% chorych rak niedrobnokomórkowy (NDRP) — jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce i na świecie. Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest nowotworem bardzo rzadkim, w przypadku którego rokowanie jest złe. U około 60% chorych na NDRP w momencie rozpoznania stwierdza się chorobę w stadium nieoperacyjnym (zaawansowania miejscowego lub rozsiewu). Międzybłoniaka opłucnej również rozpoznaje się u większości chorych w stadium zaawansowanym. Podstawą leczenia paliatywnego chorych na NDRP oraz złośliwego międzybłoniaka opłucnej jest paliatywna chemioterapia. Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2011 roku terapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny z zastosowaniem leku trzeciej generacji jest standardem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego (uogólnionego) NDRP. Chemioterapia z wykorzystaniem cisplatyny i pemetreksedu jest również najważniejszym postępowaniem u chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej. Wśród leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel) stosowanych w leczeniu chorych na NDRP płuca jest również pemetreksed. Czynnikiem predykcyjnym skuteczności pemetreksedu jest typ histologiczny raka. Pemetreksed stosuje się również w drugiej linii leczenia NDRP płuca po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Nowym wskazaniem dla pemetreksedu jest zastosowanie leku w ramach podtrzymującej chemioterapii po uzyskaniu przynajmniej stabilizacji choroby wstępnym leczeniem.

Słowa kluczowe: pemetreksed, chemioterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, złośliwy międzybłoniak opłucnej

ABSTRACT

Lung cancer — non-small-cell (NSCLC) in 85% of patients — is currently leading cause of cancer-related mortality in Poland and worldwide. Malignant pleural mesothelioma is a rare malignancy, but prognosis is poor. In about 60% of patients with NSCLC the disease is inoperable (locally advanced or metastatic). Pleural mesothelioma is diagnosed in advanced stage in majority of patients. Palliative treatment of patients with NSCLC and malignant pleural mesothelioma is based on chemotherapy. Platinum-based doublets with third generation drugs are standard in the first line treatment of advanced (metastatic) NSCLC. Pemetrexed and cisplatin-containing chemotherapy is most essential palliative management in advanced malignant pleural mesothelioma. Among the range of recommended third-generation drugs pemetrexed is also used in the treatment NSCLC. Histology is the predictive factor for pemetrexed efficacy in NSCLC. Pemetrexed is also used in the second-line treatment of NSCLC cancer after failure of

platinum-based initial chemotherapy. The new indication for pemetrexed is maintenance treatment after first-line chemotherapy in patients with at least disease stabilization.

Key words: pemetrexed, chemotherapy, non-small-cell lung cancer, malignant pleural mesothelioma

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 6: 292–300

Wstęp

Niemal półtora miliona chorych umiera rocznie na świecie z powodu raka płuca. Liczbę zachorowań na raka płuca na świecie w 2008 roku oszacowano na około 1,6 miliona, a liczbę zgonów na około 1,4 miliona [1]. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w ostatnich latach raka płuca rozpoznaje się u około 20 tysięcy osób, a liczba zgonów z powodu wspomnianego nowotworu jest zbliżona [2]. Rak płuca jest najczęstszym nowotworem pod względem liczby zachorowań i liczby zgonów wśród mężczyzn [1, 2].

Większość — około 85% — przypadków raka płuca stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), przy czym 40% wszystkich nowotworów płuca wywodzących się z nabłonka dróg oddechowych stanowi rak gruczołowy, 30% — rak płaskonabłonkowy, a 10% — rak wielkokomórkowy [3]. Rokowanie w przebiegu NDRP zależy od stopnia zaawansowania klinicznego, stanu sprawności chorego, ubytku masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy i wielu innych czynników (stężenie hemoglobiny, aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego i inne). Leczenie chorych na NDRP może polegać na postępowaniu chirurgicznym (wycięcie mięszu płucnego i węzłów chłonnych), radioterapii, chemioterapii, terapii ukierunkowanych molekularnie lub wyłącznym postępowaniu objawowym. Na podstawie polskich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych opublikowanych w 2011 roku stosowanie chemioterapii paliatywnej w NDRP należy rozważać u chorych w dobrym stanie ogólnym (stopień 0–1 w skali WHO lub przynajmniej 80 punktów w skali Karnofskiego), z prawidłową masą ciała lub ubytkiem nie większym niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, nieobecnością poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia oraz prawidłową funkcją układu krwiotwórczego, wątroby, nerek i układu sercowo-naczyniowego oraz oddechowego. Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi [3].

Złośliwy międzybłoniak jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z komórek mesotelium opłucnej, otrzewnej lub osierdzia. Jest to nowotwór należący do grupy tak zwanych chorób rzadkich. Częstość występowania nie przekracza 1 na 100 000 mieszkańców. Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2009 roku rozpoznano 255 nowych przy-

padków międzybłoniaka oraz stwierdzono 169 zgonów [2]. Podstawowym czynnikiem mającym zasadnicze znaczenie w etiologii tego nowotworu jest ekspozycja na azbest [4]. Rokowanie jest niepomyślne — mediana czasu przeżycia od wystąpienia pierwszych objawów wynosi 10–17 miesięcy, a mediana czasu przeżycia od rozpoznania mieści się w granicach 9–13 miesięcy [5]. Histologicznie wyróżnia się międzybłoniaki nabłonkowe (55%), mieszane (30%) i mięsakowate (15%) [3, 4, 6]. Postępowanie u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej zależy od stopnia zaawansowania klinicznego [zgodnie z klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) z 2009 roku] i obejmuje leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię. Zazwyczaj w momencie rozpoznania choroba jest zaawansowana i jedynie około 10% chorych kwalifikuje się do leczenia operacyjnego [6]. W stadium zaawansowanym wybrani chorzy są kandydatami do zastosowania chemioterapii, która pozwala na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz poprawę jakości życia. W leczeniu stosuje się dokсорubicynę, cisplatynę i pemetreksed [3].

Mechanizm działania pemetreksedu i jego metabolizm

Pemetreksed jest antagonistą kwasu foliowego o kilku punktach uchwytu. Na podstawie badań *in vitro* wykazano, że hamuje on aktywność syntazy tymidylowej (TS, *thymidylate synthase*), reduktazy dihydrofolianowej (DHFR, *dihydrofolate reductase*) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT). Wymienione białka są podstawowymi enzymami wykorzystującymi foliany uczestniczące w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Zahamowanie metabolizmu folianów prowadzi do zahamowania wzrostu komórek [4, 7–10]. Pemetreksed działa również na szlak Akt, indukując apoptozę komórek [11]. Transport pemetreksedu do wnętrza komórki odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folianów i białka błonowego wiążącego foliany. W komórkach pemetreksed jest przekształcany w poliglutaminiany przez syntetazę folylpoliglutaminianową. Powstałe poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki. Wykazują one silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Powstawanie poliglutaminianów następuje głównie w komórkach

nowotworowych. W prawidłowych tkankach organizmu zachodzi ono w mniejszym stopniu. Ponieważ powstające w wyniku poliglutaminizacji metabolity mają przedłużony okres półtrwania we wnętrzu komórki, działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych jest dłuższe [4, 7, 8, 10, 11].

Pemetreksed jest w ograniczonym stopniu metabolizowany w wątrobie. Lek ten nie hamuje izoenzymów cytochromu P450 (CYP), takich jak CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 i CYP2C9. Eliminacja odbywa się głównie przez nerki, przede wszystkim w postaci niezmienionej w wyniku wydzielenia w cewkach nerkowych, a w mniejszym stopniu w wyniku przesączania kłębuszkowego. Okres półtrwania u chorych z prawidłową funkcją nerek wynosi około 3,5 godziny. Lek wiąże się z białkami osocza w 81%. Na całkowity klirens osoczowy leku wpływa przede wszystkim funkcja nerek [5, 8].

Podawana równocześnie cisplatyna nie zmienia właściwości farmakokinetycznych tego leku, podobnie jak doustna suplementacja kwasem foliowym i domięśniowa suplementacja witaminą B₁₂ [8].

Pemetreksed hamuje syntezę puryn i pirymidyn, ale tylko w komórkach o niskiej ekspresji enzymów zależnych od folianów, takich jak syntaza tymidylowa. Pojawiły się doniesienia wskazujące, iż wrażliwość komórek NDRP wykazujących nadekspresję syntazy tymidylowej na antyproliferacyjny wpływ pemetreksedu jest wyraźnie zredukowana [12]. Ekspresja syntazy tymidylowej może mieć znaczenie jako czynnik predykcji odpowiedzi na leczenie pemetreksedem w NDRP [12–16]. Aktualnie oczekujemy na wyniki badań klinicznych, które być może pozwolą na dobór chorych do leczenia pod względem aktywności syntazy tymidylowej.

Czynnikiem predykcji skuteczności leczenia pemetreksedem w NDRP jest typ histologiczny nowotworu. Wykazano aktywność pemetreksedu w NDRP

o typie niepłaskonabłonkowym (rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy) [15].

Pemetreksed w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

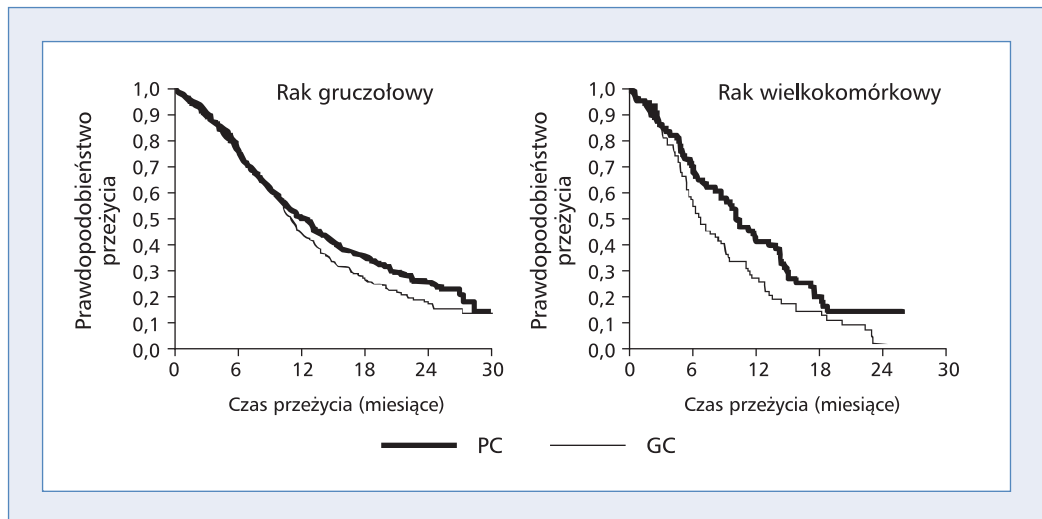
W badaniu III fazy porównującym skuteczność leczenia cisplatyną z gemcytabiną ze skutecznością terapii cisplatyną i pemetreksedem wykazano aktywność pemetreksedu w leczeniu pierwszej linii u chorych na NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym, przy czym korzyści w większym stopniu dotyczyły chorych na nowotwór o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [8, 17]. Do badania włączono 1725 chorych na NDRP. W badaniu osiągnięto założone punkty końcowe. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz całkowity odsetek odpowiedzi (RR, *response rate*) były podobne w obu grupach badania w całej populacji. Mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca w grupie chorych leczonych pemetreksedem z cisplatyną, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych gemcytabiną z cisplatyną wynosiła ona 5,1 miesiąca [iloraz ryzyka (HR, *hazard ratio*) = 1,04; 95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*): 0,94–1,15]. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 30,6% (95% CI: 27,3–33,9) w grupie chorych leczonych pemetreksedem z cisplatyną, natomiast w grupie pacjentów stosujących gemcytabinę z cisplatyną 28,2% (95% CI: 25,0–31,4). Mediana czasu przeżycia całkowitego w obu grupach wyniosła 10,3 miesiąca. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy wpływu typu histologicznego NDRP na OS wykazano istotną statystycznie różnicę mediany czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego (tab. 1, ryc. 1) [8, 17, 18].

Tabela 1. Porównanie skuteczności cisplatyny z pemetreksedem wobec cisplatyny z gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego/uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca. Zaadoptowano na podstawie: [17]

Table 1. Efficacy of cisplatin with pemetrexed versus cisplatin with gemcitabine in the treatment of first line locally advanced non-small cell lung cancer. Adapted from [17]

Typ histologiczny	Mediana OS (DDP + PMX) (miesiące)	Mediana OS (DDP + GCB) (miesiące)	HR	p
Wszyscy chorzy (n = 1725)	10,3	10,3	0,94	0,259
Rak płaskonabłonkowy (n = 473)	9,4	10,8	1,23	0,050
Rak gruczołowy (n = 847)	12,6	10,9	0,84	0,033
Rak wielkokomórkowy (n = 153)	10,4	6,7	0,67	0,027
Inne (n = 252)	8,6	9,2	1,08	0,586

n — liczebność populacji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; p — znamienność statystyczna; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka; DDP — cisplatyna, PMX — pemetreksed, GCB — gemcytabina



Rycina 1. Krzywe przeżycia całkowitego chorych z typem gruczołowym i typem wielkokomórkowym niedrobnokomórkowego raka płuca (cisplatina + pemetrekse wobec cisplatina + gemcytabina). Zaadoptowano na podstawie [8]

Figure 1. Overall survival curves of patients with adenocarcinoma and macrocellular lung cancer (cisplatin + pemetrexed vs. cisplatin + gemcitabine). Adapted from [8]

Pemetrekse w leczeniu podtrzymującym

Leczenie podtrzymujące polega na kontynuacji terapii jednym z leków stosowanych w pierwszej linii lub innym lekiem o znanej aktywności u chorych, u których nie doszło do progresji choroby po zakończeniu chemioterapii wstępnej. Leczenie podtrzymujące kontynuuje się do wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowanej toksyczności.

Skuteczność i bezpieczeństwo pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym oceniono w międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [8, 19, 20]. Uczestniczyło w nim 663 chorych na NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV, u których nie doszło do progresji choroby po podaniu czterech cykli chemioterapii opartej na związkach platyny. Chorych do grup przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej pemetrekse w dawce 500 mg/m² w dniu 1. (rytm 21-dniowy) w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, *best supportive care*) (n = 441) lub do grupy otrzymującej placebo w połączeniu z BSC (n = 222). Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności. Wszyscy chorzy otrzymywali suplementację witaminą B₁₂, kwasem foliowym i deksametazonem. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano PFS mierzony od dnia randomizacji do daty stwierdzenia pierwszej obiektywnej progresji lub zgonu (z dowolnej przyczyny). Do drugorzędowych punk-

tów końcowych należały: czas przeżycia całkowitego, wskaźnik odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo oraz jakość życia (kwestionariusz EQ-5D) [8, 19, 20]. W grupie chorych otrzymujących pemetrekse wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS z 2,6 miesiąca do 4,3 miesiąca (p < 0,0001) oraz OS z 10,6 miesiąca do 13,4 miesiąca (p = 0,012) w porównaniu z placebo. Analiza skuteczności leczenia wobec typów histologicznych NDRP potwierdziła skuteczność leczenia pemetrekse w typach raka niepłaskonabłonkowego. Dodatkowa analiza zależności uzyskanych efektów terapeutycznych wobec typu histologicznego potwierdziła wartość pemetreksedu jedynie w grupie chorych z rozpoznaniem typu raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy). Nie wykazano różnicy w zakresie PFS i OS dla raka płaskonabłonkowego (odpowiednio: 2,8 vs. 2,6 i 9,9 vs. 10,8 miesiąca). Wykazano istotną statystycznie różnicę w grupie chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym zarówno w PFS, jak i OS (odpowiednio: 4,5 vs. 2,6 i 15,5 vs. 10,3 miesiąca) [8, 19, 20].

Toksyczność 3. stopnia i wyższą znamiennej częściej obserwowano w grupie chorych otrzymujących pemetrekse (16% vs. 4%). W szczególności dotyczyło to częstości występowania zespołu zmęczenia (5% vs. 1%) i neutropenii (3% vs. 0%).

Podobną rejestrację w leczeniu podtrzymującym NDRP uzyskał erlotynib będący inhibitorem kinazy tyrozynowej i charakteryzujący się innym profilem toksyczności.

Podstawowe pytanie po analizie prezentowanego badania dotyczy sekwencji stosowanego leczenia: czy uzyskany efekt terapeutyczny jest wyrazem leczenia podtrzymującego, czy wynika z wczesnego zastosowania drugiej linii leczenia u chorych bez progresji choroby.

W badaniu Fidiasa i wsp. porównującym wcześniej zastosowaną drugą linię (leczenie bezpośrednio po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii) wobec później podanej drugiej linii (leczenie w momencie progresji choroby) wykazano znamienne wydłużenie PFS (5,7 vs. 2,7 miesiąca; $p = 0,0001$) w grupie chorych otrzymujących docetaksel bezpośrednio po zakończeniu pierwszej chemioterapii. Nie wykazano różnicy pod względem mediany przeżycia całkowitego (12,3 vs. 9,7 miesiąca; $p = 0,0853$). Docetaksel nie posiada rejestracji do leczenia podtrzymującego NDRP [21].

Pemetrekseid w leczeniu podtrzymującym po stosowaniu cisplatyny i pemetrekseidu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia podtrzymującego pemetrekseidem w ramach kontynuacji po terapii cisplatiną i pemetrekseidem oceniono w wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą. Porównywano skuteczność leczenia podtrzymującego pemetrekseidem stosowanym wraz z BSC ($n = 359$) wobec placebo z BSC ($n = 180$) u chorych z miejscowo zaawansowanym (IIIB) lub uogólnionym (IV) NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa [8, 22–26]. Losowemu doborowi poddano chorych, u których nie stwierdzono progresji choroby po czterech cyklach pierwszej linii leczenia pemetrekseidem z cisplatiną. Z grupy 939 chorych otrzymujących pemetrekseid z cisplatiną 539 chorych zostało losowo przydzielonych do grupy przyjmującej pemetrekseid lub placebo. Chorzy otrzymywali leczenie podtrzymujące do czasu wystąpienia progresji choroby lub znacznej toksyczności. Mediana liczby cykli leczenia w obu grupach wyniosła 4. Osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy badania i wykazano statystycznie istotne wydłużenie mediany PFS w grupie chorych leczonych pemetrekseidem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (2,6 vs. 3,9 miesiąca; $p = 0,0002$). Wstępna ocena mediany OS wykazała jej wydłużenie w grupie chorych otrzymujących pemetrekseid jako leczenie podtrzymujące (13,9 vs. 11,1 miesiące) w porównaniu z placebo ($p = 0,034$). Ze względu na brak końcowych danych dotyczących OS (48% chorych leczonych pemetrekseidem vs. 38% chorych przyjmujących placebo nadal żyjących) prezentowane wyniki OS należy traktować szacunkowo i poczekać na wiarygodne dane końcowe [8, 22–25].

Pemetrekseid w drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Pemetrekseid zarejestrowano do stosowania w monoterapii w leczeniu drugiej linii chorych z NDRP w stadium miejscowego zaawansowania lub rozsiewu o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy porównującym stosowanie pemetrekseidu i docetakselu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP ($n = 571$) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pemetrekseidu w drugiej linii leczenia [8, 26–27]. W całej grupie badanej wykazano podobną medianę OS (8,3 vs. 7,9 miesiąca). W analizie zależności pomiędzy medianą OS a typem histologicznym NDRP wykazano przewagę pemetrekseidu nad docetaksemem u chorych z NDRP o histologii innej niż płaskonabłonkowa (9,3 vs. 8,0 miesiące, $p = 0,047$) oraz przewagę docetakselu u chorych z rakiem płaskonabłonkowym (6,2 vs. 7,4 miesiące, $p = 0,018$). Stwierdzono znacząco mniejszą toksyczność hematologiczną i niehematologiczną pemetrekseidu niż docetakselu [8, 26–27].

Znaczenie typu histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca jako czynnika predykcyjnego odpowiedzi na leczenie pemetrekseidem

W 2011 roku Scagliotti i wsp. opublikowali wyniki zbiorczej analizy zależności typu histologicznego i skuteczności leczenia NDRP pemetrekseidem trzech badań klinicznych III fazy [15]. Analizowano badania z zastosowaniem pemetrekseidu w pierwszej linii leczenia ($n = 1725$), drugiej linii leczenia ($n = 571$) i w leczeniu podtrzymującym ($n = 663$) [15]. W każdym z tych badań badane populacje były zrównoważone pod kątem typu histologicznego NDRP w poszczególnych grupach. Wykazano istnienie statystycznie istotnej zależności pomiędzy skutecznością pemetrekseidu i typem histologicznym NDRP. Odnotowano większą skuteczność pemetrekseidu w porównaniu z innymi standardowymi schematami leczenia u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym. Uznano, że czynnikiem predykcyjnym skuteczności pemetrekseidu u chorych z NDRP jest typ histologiczny [15]. Szczegółową analizę parametrów przedstawiono w tabeli 2.

Pemetrekseid w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej

Pemetrekseid w skojarzeniu z cisplatiną zarejestrowano do leczenia chorych z nieoperacyjnym złośliwym

Tabela 2. Wyniki oceny skuteczności pemetreksedu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (analiza zbiorcza). Zaadoptowano na podstawie [15]

Table 2. Results of evaluation of effectiveness of pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer (pooled analysis). Adapted from [15]

Typ histologiczny/oceny parametr	PMX + DDP vs. GCB + DDP (I linia) (n = 1725)		PMX vs. placebo (leczenie podtrzymujące) (n = 663)		PMX vs. DXL (II linia) (n = 571)	
	PMX + DDP	DDP + GCB	PMX	Placebo	PMX	DXL
Rak płaskonabłonkowy (n)	244	229	116	66	78	94
Mediana OS (miesiące)	9,4	10,8	9,9	10,8	6,2	7,4
HR	1,23 (p = 0,050)		1,07 (p = 0,678)		1,56 (p = 0,018)	
Mediana PFS (miesiące)	4,4	5,5	2,4	2,5	2,3	2,7
HR	1,36 (p = 0,002)		1,03 (p = 0,896)		1,40 (p = 0,046)	
Odstetek odpowiedzi (%)	23,4	31,4			2,8	8,1
Rak niepłaskonabłonkowy (n)	618	634	325	156	205	194
Mediana OS (miesiące)	11,0	10,1	15,5	10,3	9,3	8,0
HR	0,84 (p = 0,011)		0,70 (p = 0,002)		0,78 (p = 0,048)	
Mediana PFS (miesiące)	5,3	5,0	4,4	1,8	3,1	3,0
HR	0,95 (p = 0,349)		0,47 (p = < 0,0001)		0,82 (p = 0,076)	
Wskaźnik odpowiedzi (%)	28,6	22,2	3,4	0,0	11,5	9,0

n — liczebność populacji; p — znamienność statystyczna; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej; DDP — cisplatyna; PMX — pemetrekse; DXL — docetaksel; HR (*hazard ratio*) — iloraz ryzyka

międzybłoniakiem płucnej. W 2003 roku opublikowano wyniki wielośrodowego badania klinicznego III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pemetreksedu z cisplatyną (n = 226) w porównaniu z leczeniem wyłącznie cisplatyną (n = 222) u nieleczonych wcześniej chemioterapią chorych na nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej [8, 28]. Chorzy uczestniczący w badaniu otrzymywali pemetrekse (500 mg/m²) i cisplatynę (75 mg/m²) w dniu 1. cyklu 21-dniowego [28]. Wykazano wydłużenie mediany OS w grupie chorych leczonych pemetrekse z cisplatyną w porównaniu z leczeniem wyłącznie cisplatyny (12,1 vs. 9,3 miesiąca; p = 0,02). Wykazano również znamienne wydłużenie PFS na korzyść schematu z pemetrekse z cisplatyną (5,7 vs. 3,9 miesiąca; p = 0,001). Współczynniki odpowiedzi wyniosły odpowiednio 41,3% w grupie chorych leczonych z pemetrekse z cisplatyną i 16,7% w grupie kontrolnej (p < 0,0001) [8, 28]. Po losowym podziale do grup pierwszych 117 chorych ze względu na nasiloną toksyczność w grupie pacjentów przyjmujących pemetrekse u kolejnych chorych wdrożono profilaktykę w postaci suplementacji witaminą B₁₂ i kwasem foliowym, co stwarza pewne wątpliwości pod względem prawidłowości metodyki badania. W tabeli 3 przedstawiono szczegółowe wyniki badania [8, 28].

W analizie jakości życia chorych skalą *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS) oraz wpływu leczenia na parametry czynności płuc wykazano istotną statystycznie

poprawę w zakresie objawów (ból i duszność) w grupie leczonej pemetrekse z cisplatyną. Stwierdzono również istotne statystycznie różnice parametrów czynności płuc. Obserwowane różnice między grupami były wynikiem poprawy stanu czynnościowego płuc w grupie leczonej pemetrekse z cisplatyną, jak również pogorszenia czynności płuc w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo odniesienia przez chorych korzyści z terapii pemetrekse z cisplatyną było większe u chorych, których stan sprawności był dobry, z nabłonkowym typem nowotworu, w niższym stopniu zaawansowania oraz z prawidłową liczbą leukocytów w krwi obwodowej [4, 8, 28].

Środki ostrożności w trakcie leczenia pemetrekse z cisplatyną

Pemetrekse może uszkadzać materiał genetyczny, w związku z tym w trakcie leczenia oraz do sześciu miesięcy po jego zakończeniu należy stosować skutecznie efektywne metody antykoncepcji. Może on również prowadzić do trwałej niepłodności u mężczyzn. Lek wykazuje działanie fetotoksyczne oraz teratogenne i nie powinien być stosowany w trakcie ciąży [8]. Ponieważ u chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego, nie zaleca się jednoczesnego podawania

Tabela 3. Porównanie skuteczności dwulekowej chemioterapii cisplatyną z pemetrekselem wobec monoterapii cisplatyną u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii. Zaadoptowano na podstawie [29]

Table 3. Effectiveness of doublet chemotherapy regimen with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma who have not received prior chemotherapy. Adapted from [29]

Oceniany parametr	Chorzy zrandomizowani i leczenia			Chorzy z pełną suplementacją witaminową		
	PMX + DDP (n = 226)	DDP (n = 222)	p	PMX + DDP (n = 168)	DDP (n = 163)	p
Mediana OS (miesiące)	12,1	9,3	0,020	13,3	10,0	0,051
Mediana PFS (miesiące)	5,7	3,9	0,001	6,1	3,9	0,008
Mediana TTF (miesiące)	4,5	2,7	0,001	4,7	2,7	0,001
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (%)	41,3%	16,7%	< 0,001	45,5%	19,6%	< 0,001

n — liczebność populacji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego, PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji choroby; TTF (*time to treatment failure*) — czas do niepowodzenia leczenia; p — znamienność statystyczna; DDP — cisplatyna; PMX — pemetrexed

żywych atenuowanych szczepionek w trakcie chemioterapii pemetrekselem [8].

Pemetrexed jest wydalany głównie w postaci niezmięnionej przez nerki. Lek nie wymaga redukcji dawki przy klirensie kreatyniny ≥ 45 ml/min. Ze względu na brak dostatecznych danych nie zaleca się stosowania pemetreksedu u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Chorzy z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu. W tej grupie chorych należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na przynajmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu [8].

W przypadku stosowania pemetreksedu łącznie z cisplatyną chory powinien otrzymać płyny w odpowiedniej ilości oraz leki przeciwwymiotne [8].

Kontrola stanu chorego i modyfikowanie leczenia pemetrekselem

Przed rozpoczęciem leczenia pemetrekselem konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne oceniające funkcję nerek i wątroby). W przypadku wystąpienia hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych w trakcie leczenia pemetrekselem modyfikacja lub wstrzymanie leczenia odbywa się na podstawie ogólnie przyjętego standardu [8].

Pemetrexed może wywoływać supresję szpiku kostnego, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią

lub niedokrwistością oraz niehematologiczne działania niepożądane, w tym niewydolność nerek, gorączkę, nudności, wymioty, pokrzywkę, ból w klatce piersiowej, wzrost aktywności transaminaz, zaburzenia rytmu serca, neuropatię obwodową i inne. Leku nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych wzrośnie co najmniej do poziomu $1500/\text{mm}^3$, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu $100\ 000/\text{mm}^3$. Decyzję o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych poprzednio najmniejszych wartości liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi oraz największego stopnia nasilenia toksyczności niehematologicznej. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić o czas niezbędny do ustąpienia działań niepożądanych. Szczegółowe informacje dotyczące modyfikowania leczenia znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego [8].

Środki stosowane w celu poprawy bezpieczeństwa leczenia pemetrekselem

W celu ograniczenia objawów toksyczności choroby leczeni pemetrekselem powinni przyjmować witaminę B₁₂ oraz kwas foliowy. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego chory powinien codziennie przyjmować doustnie kwas foliowy lub produkt wielowitaminowy zawierający kwas foliowy w dawce od 350 do 1000 mikrogramów w dawce podzielonej (2 razy dziennie). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu chory powinien przyjąć przynajmniej 5 dawek kwasu foliowego, a następnie przyjmować kwas foliowy przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostat-

niej dawki. Witaminę B₁₂ w dawce 1000 mikrogramów należy podać domięśniowo w tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia (9 tygodni). Kolejne iniekcje witaminy B₁₂ można podawać w dniu podania pemetreksedu [8].

Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych można uznać, że suplementacja witaminowa w ramach profilaktyki działań niepożądanych jest w pełni uzasadniona. Stężenie homocysteiny w osoczu krwi chorego przed rozpoczęciem leczenia pemetreksemem było istotnym czynnikiem predykcijnym wystąpienia neutropenii i trombopenii. Natomiast stężenie kwasu metylmalonowego było istotnym i niezależnym czynnikiem predykcijnym wystąpienia zapalenia błon śluzowych oraz biegunki w stopniu 3. i 4. [7, 8, 28].

W ramach profilaktyki skórnych odczynów w trakcie leczenia pemetreksemem zaleca się stosowanie u chorych doustnych kortykosteroidów w dawce 4 mg deksametazonu 2 razy na dobę lub równoważnej dawce innego steroidu przez 3 kolejne dni (dzień przed podaniem, w dniu podania oraz dzień po podaniu pemetreksedu) [8].

Podsumowanie

Pemetrekse jest lekiem nowej generacji stosowanym w leczeniu zaawansowanego i uogólnionego NDRP oraz złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Czynnikiem predykcijnym skuteczności leczenia jest typ histologiczny NDRP [15]. Pemetrekse może być stosowany u chorych na NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub w stadium rozsiewu o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa — leczenie pierwszej linii (tylko w skojarzeniu z cisplatyną), leczenie drugiej linii (monoterapia), leczenie podtrzymujące (u chorych, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny). Pemetrekse można wykorzystać również w leczeniu nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej (w skojarzeniu z cisplatyną). Decyzja o wyborze metody leczenia powinna być poprzedzona szczegółową analizą stanu chorego i opierać się na rzetelnej wiedzy medycznej. Przy kwalifikacji do leczenia należy uwzględnić wiele czynników prognostycznych oraz predykcyjnych (wiek, płeć, umiejscowienie zmian, liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu). Czas trwania leczenia zależy od jego skuteczności i tolerancji. Obiektywnej oceny skuteczności leczenia należy dokonywać co 2 cykle. Leczenie powinno być ograniczone do 4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można podać dodatkowe 2 cykle. Zastosowanie leczenia podtrzymującego pemetreksemem można rozważyć u chorych na NDRP o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa będących w bardzo dobrym stanie ogólnym [3]. U wybra-

nych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez powikłań po wcześniejszym leczeniu, u których po wcześniejszej chemioterapii paliatywnej pozwalającej uzyskać trwającą co najmniej 3 miesiące odpowiedź obiektywną wystąpiła progresja choroby, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii. Stosowanie pemetreksedu w ramach leczenia drugiej linii powinno się ograniczać wyłącznie do chorych z typem niepłaskonabłonkowym NDRP. W złośliwym międzybłoniaku opłucnej paliatywna chemioterapia pozwala u części chorych (szczególnie z rozpoznaniem typu nabłonkowatego) na umiarkowane wydłużenie przeżycia oraz okresowe zmniejszenie dolegliwości. Obecny stan wiedzy uzasadnia stosowanie dwulekowych schematów z wykorzystaniem cisplatyny i pemetreksedu. Należy zwrócić uwagę, że zastosowanie pemetreksedu wymaga właściwego przygotowania chorego (suplementacja witaminowa, deksametazon) w celu ograniczenia częstości występowania oraz nasilenia działań niepożądanych. Mimo iż lek charakteryzuje się stosunkowo dobrym profilem bezpieczeństwa, leczenie wymaga regularnej kontroli w zakresie jego bezpieczeństwa z koniecznością modyfikacji dawkowania w przypadku wystąpienia zarówno hematologicznych, jak i niehematologicznych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. i wsp. Global cancer statistics. *Ca. Cancer J. Clin.* 2011; 61: 69–90.
2. Centrum Onkologii, Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>, data dostępu: 11.12.2011.
3. Krzakowski M., Jassem J. (red.). Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. Podręcznik: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Via Medica: Polska Unia Onkologii, Gdańsk 2011: 71–96.
4. Hazarika M., White R.M., Booth B.P. i wsp. Report from the Food and Drug Administration: Pemetrexed in Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 982–992.
5. Hazarika M., White R.M., Johnson J.R. i wsp. FDA drug approval summaries: pemetrexed (Alimta). *Oncologist* 2004; 9: 482–488.
6. Kucharczyk T., Krawczyk P., Michnar M. i wsp. Pemetrekse w leczeniu I i II linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Onkol. Pol.* 2010; 13: 197–201.
7. Niyikiza C., Baker S.D., Seitz D.E. i wsp. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2002; 1: 545–552.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta®. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu/>, data dostępu: 15.01.2012.
9. Scagliotti G.V., Ceppi P., Capelletto E. i wsp. Updated clinical information on multitargeted antifolates in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2009; 10 (Supl. 1): S35–S40.
10. Rusthoven J.J., Eisenhauer E., Butts C. i wsp. Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1194–1199.
11. Su L., Liu G., Hao X. i wsp. Death Receptor 5 and cellular FLICE-inhibitory protein regulate pemetrexed-induced apoptosis in human lung cancer cells. *Eur. J. Cancer* 2011; doi:10.1016/j.ejca.2011.06.003.
12. Takezawa K., Okamoto I., Okamoto W. i wsp. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2011; 104: 1594–1601.
13. Silva A.G.E., Cole J.T. Thymidylate synthase expression and pemetrexed therapy in NSCLC. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Supl.): Abstr. e18068.

14. Sun J., Ahn J. S., Park K. i wsp. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Supl.): Abstr. 7579.
15. Scagliotti G., Brodowicz T., Shepherd F.A. i wsp. Treatment-by-Histology Interaction Analyses in Three Phase III Trials Show Superiority of Pemetrexed in Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6: 64–70.
16. Gandara D.R., Lara P.N. Jr, Mack P. i wsp. Individualizing therapy for non-small cell lung cancer: a paradigm shift from empiric to integrated decision-making. *Clin. Lung Cancer* 2009; 10: 148–150.
17. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3543–3551.
18. Syrigos K.N., Vansteenkiste J., Parikh P. i wsp. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 556–561.
19. 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.
20. Belani C.P., Brodowicz T., Ciuleanu T. i wsp. Maintenance pemetrexed (Pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo(Plac) plus BSC: A randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (18S), CRA8000.
21. Fidias P.M., Dakhil S.R, Lyss A.P. i wsp. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 591–598.
22. Paz-Ares L.G., Altug S., Vaury A.T. Treatment rationale and study design for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of maintenance pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 85.
23. Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. i wsp. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Supl.); Abstr. CRA7510.
24. Paz-Ares L.G., de Marinis F., Dediu M. i wsp. PARAMOUNT: Phase III trial results of maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). 14th World Congress on Lung Cancer, lipiec 3–7, 2011, Amsterdam, Holandia; Abstr. 482.
25. Gridelli C., de Marinis F., Pujol J.L. i wsp. Safety, resource use, and quality of life (QoL) results from PARAMOUNT: A phase III study of maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pemetrexed-cisplatin for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). 14th World Congress on Lung Cancer, lipiec 3–7, 2011, Amsterdam, Holandia; Abstr. 1399.
26. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1589–1597.
27. Russo F., Bearz A., Pampaloni G. Pemetrexed single agent chemotherapy in previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 216.
28. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J.T. i wsp. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2636–2644.