

Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej

Jacek Jassem¹, Wojciech Biernat², Kazimierz Drosik³, Rafał Dziadziuszko¹,
Radzisław Kordek⁴, Jerzy Kozielski⁵, Dariusz M. Kowalski⁶, Maciej Krzakowski⁶,
Jacek Nikliński⁷, Włodzimierz Olszewski⁸, Tadeusz Orłowski⁹, Rodryg Ramlau¹⁰,
Kazimierz Roszkowski-Śliż¹¹, Witold Rzyman¹²

Updated recommendations on systemic treatment of non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym. Rocznie umiera z tego powodu około 20.000 osób [1]. Około 85% wszystkich nowotworów płuca stanowi rak niedrobnokomórkowy (NDRP). Najczęstszymi typami NDRP są rak płaskonabłonkowy, gruczolowy i wielkokomórkowy. Do resekcji mięszu płucnego kwalifikuje się jedynie około 15-20% ogółu chorych na NDRP, a wskaźnik pięcioletnich przeżyć po leczeniu operacyjnym wynosi w zależności od stopnia zaawansowania od 20 do 70% [2-4]. Najczęstszą formą niepowodzenia w leczeniu NDRP, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.

W wielodyscyplinarnym leczeniu chorych na NDRP coraz większą rolę odgrywają systemowe metody: chemioterapia i leczenie ukierunkowane na określone cele

molekularne. Poprzednio dwukrotnie opublikowaliśmy praktyczne zalecenia dotyczące systemowego leczenia NDRP [5, 6]. Wiedza kliniczna na ten temat jednak szybko się rozwija, dlatego istnieje potrzeba stałego uaktualniania tych zaleceń. Tak jak poprzednio, oprócz NDRP, zalecenia te dotyczą również złośliwego międzybłoniaka opłucnej, którego częstość stopniowo wzrasta w większości krajów Europy [1]. Dodatkowo, w związku ze wzrastającą rolą wyniku badania mikroskopowego w wyborze metody systemowego leczenia raka płuca i międzybłoniaka opłucnej, w niniejszym opracowaniu znalazł się rozdział dotyczący diagnostyki patomorfologicznej tych nowotworów.

Przedstawiony dokument stanowi wspólne stanowisko grupy ekspertów w dziedzinie onkologii, torakochirurgii, patomorfologii i pneumonologii, przyjęte podczas spotkania, które odbyło się w Gdańsku w dniu 26 lutego 2010 r.

Diagnostyka patomorfologiczna nowotworów płuca i opłucnej

Podstawą rozpoznania raka płuca pozostaje badanie mikroskopowe. Oceny mikroskopowej można dokonać na podstawie materiału cytologicznego lub histologicznego. Materiałem do badania cytologicznego może być płwocina, wymaz z oskrzela, popłuczyny oskrzelowe i aspiraty uzyskane drogą punkcji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub przez ścianę oskrzela. W przypadkach guzów zlokalizowanych centralnie zaleca się pobrać wymazy oskrzelowe w trakcie bronchoskopii, a metodą z wyboru w guzach zlokalizowanych obwodowo jest biopsja aspiracyjna przez ścianę klatki piersiowej. Pobranie płwociny do badania mikroskopowego w przypadku podejrzenia nowotworu płuca jest wskazane tylko u chorych, u których nie planuje się bronchoskopii. Czułość

¹ Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Patomorfologii
Gdański Uniwersytet Medyczny

³ Wojewódzki Ośrodek Onkologiczny w Opolu

⁴ Zakład Patologii Nowotworów
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵ Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶ Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

⁷ Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁸ Zakład Patologii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

⁹ Klinika Chirurgii

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹⁰ Oddział Onkologii Klinicznej
Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii
w Poznaniu

¹¹ Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹² Katedra i Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej
Gdański Uniwersytet Medyczny

badania płwociny jest ograniczona, zwłaszcza w guzach położonych obwodowo, a badanie jest czasochłonne.

Ustalone kryteria cytomorfologiczne pozwalają na wiarygodne rozpoznanie raka płuca, jak też na różnicowanie raka drobnokomórkowego (DRP) i NDRP. Rozróżnienie pomiędzy rakiem gruczołowym i płaskonabłonkowym, szczególnie w postaciach wysoko-dojrzałych, nie stwarza trudności. Rozpoznając NDRP na podstawie materiału cytologicznego, należy podać typ histologiczny (jest to możliwe w około 80% przypadków) lub zaznaczyć w raporcie diagnostycznym, że nie jest to możliwe.

Jeśli materiał tkankowy do oceny mikroskopowej nie jest dostępny, wskazane jest zastosowanie panelu przeciwciał, pozwalających na dokładniejsze określenie typu histologicznego. Pozwala to na wybór odpowiedniego leczenia w przypadkach niekwalifikujących się do resekcji.

Ocena preparatów histologicznych jest standardową metodą rozpoznawania nowotworów, w tym – raka płuca. W przypadkach guzów zlokalizowanych centralnie są to wycinki pobrane w czasie bronchoskopii. Ocena mikroskopowa takiego materiału pozwala nie tylko na rozpoznanie nowotworu, ale również na dokładne określenie typu histologicznego, co ma istotne znaczenie w wyborze metody leczenia.

Do niedawna istotą przedoperacyjnego rozpoznania raka płuca, zarówno u chorych kwalifikujących jak i niekwalifikujących się do zabiegu, było odróżnienie DRP od NDRP. Postępy w zakresie leczenia systemowego NDRP i wprowadzenie leków nowej generacji stworzyły jednak sytuację, w której rozpoznanie raka płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka płuca staje się istotne w wyborze systemowego leczenia. Wiadomo, że np. pemetreksed i drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (IKT) receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) wykazują większą aktywność w gruczolakorakach niż w rakach płaskonabłonkowych [8-10]. Zastosowanie w leczeniu raka płaskonabłonkowego inhibitora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) – bewacyzumabu, może natomiast zwiększać ryzyko krwiopłucia, a nawet krwotoku zagrażającego życiu chorego [11]. Z kolei będące obecnie przedmiotem badań klinicznych leki blokujące receptor typu 1 insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor receptor type 1*, IGFR1) wydają się być mniej aktywne w gruczolakoraku w porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym. U większości chorych istnieje zatem konieczność określenia typu NDRP. Dyskusyjna jest natomiast rola immunohistochemii w diagnostyce NDRP [12-19]. Najczęściej wykorzystywanymi markerami, które pozwalają na różnicowanie gruczolakoraka z rakiem płaskonabłonkowym płuca, są TTF-1, cytokeratyna (CK) 34betaE12, CK 5 i CK 7 oraz białko p63. Żaden z nich nie jest swoisty dla określonego typu NDRP, często wykazując ekspresję różnego stopnia w nowotworach z obu tych grup [20]. Pomimo zastosowania całego panelu wspomnianych markerów immunohistochemicznych,

wraz z barwieniem na obecność śluzu, nie zawsze można jednoznacznie ustalić rozpoznanie histopatologiczne. Nie zaleca się natomiast rozpoznawania raka wielkomórkowego w materiale oligobiopsyjnym, ponieważ w materiale pooperacyjnym w takich przypadkach często rozpoznaje się bezspornie raka płaskonabłonkowego lub gruczołowego.

Obecnie jedynie 15-20% chorych na NDRP kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego. Patomorfologiczne, pooperacyjne badanie raka płuca jest najbardziej miarodajne pod względem określenia typu histologicznego oraz wskazania na ewentualną heterogenną strukturę nowotworu. Około 25% raków płuca wykazuje mieszane utkanie pod względem typu histologicznego. Diagnostyka pooperacyjna raka płuca opiera się na kryteriach zawartych w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2004 r. [7]. Istotnym uzupełnieniem rozpoznania gruczolakoraka płuca wydaje się uściślenie podtypów morfologicznych, które wchodzi w skład guza. Ma to znaczenie rokownicze ze względu na bardziej agresywny przebieg np. gruczolakoraków o budowie brodawkowej i mikrobrodawkowej [21, 22]. W świetle ostatnich klasyfikacji WHO z 1999 r. i 2004 r., rak oskrzelikowo-pęcherzykowy jest definiowany jako gruczolakorak o wyłącznie lepidycznym typie wzrostu, bez naciekania podścieliska, czyli *de facto* jest rakiem nieinwazyjnym (*in situ*). Wyklucza to stosowanie tej nazwy w odniesieniu do raków naciekających, w których obwodowo może być widoczne napęcznienie na łącznotkankowe rusztowanie mięszu płuca. Dodatkowym argumentem przemawiającym za uwzględnianiem w rozpoznaniu histopatologicznym określenia podtypu gruczolakoraka, jest częsta obecność mutacji genu *EGFR* w postaciach dobrze zróżnicowanych, zwłaszcza nieśluzowym raku pęcherzykowo-oskrzelikowym. Ułatwia to kwalifikowanie gruczolakoraków do molekularnej diagnostyki w kierunku wykrycia tego korzystnego czynnika predykcyjnego w leczeniu inhibitorami EGFR. Wyłącznie stosowanie barwienia przeciwciałem przeciw białku EGFR nie wnosi istotnych informacji diagnostyczno-terapeutycznych, gdyż jego ekspresja nie okazała się wystarczająco czułym i swoistym wyznacznikiem w doborze chorych na NDRP do tej terapii. Oceny zaburzeń genu *EGFR* (mutacje i zwiększenie liczby kopii genu) należy dokonywać na materiale tkankowym. Ocena w materiale cytologicznym jest możliwa, ale dotychczas nie została poddana pełnej walidacji. Istotnym zadaniem patomorfologa jest wybór odpowiednich fragmentów wycinków tkankowych do badania zaburzeń genu *EGFR*.

Diagnostyka patomorfologiczna międzybłoniaka, podobnie jak raka płuca, może się opierać na badaniu cytologicznym i histologicznym. W odróżnieniu od raka płuca, istotnym uzupełnieniem badania morfologicznego jest jednak określenie immunofenotypu (obecnie rzadziej cech ultrastrukturalnych), co umożliwi ustalenie jednoznacznego rozpoznania. Materiał cytologiczny w międzybłoniaku, uzyskany najczęściej drogą aspiracji płynu wysiękowego z opłucnej, zawiera liczne komórki epiteloidalne tego guza, jednak ich odróżnienie od łagodnych

komórek międzybłonka, wykazujących odczynową atypię, może być niekiedy bardzo trudne lub niemożliwe. Rozpoznanie złośliwego międzybłoniaka opłucnej powinno się opierać na ocenie materiału tkankowego, która daje możliwość stwierdzenia naciekania podścieliska; jest to niemożliwe do oceny w badaniu cytologicznym [23]. Metodą z wyboru w diagnostyce międzybłoniaka opłucnej jest pobranie licznych wycinków na drodze wideotorakoskopii.

Bardzo istotnym elementem postępowania diagnostycznego jest określenie immunofenotypu nowotworu rozrastającego się w opłucnej, przede wszystkim w celu różnicowania międzybłoniaka i rzekomomiędzybłoniakowego raka płuca (*pseudomesotheliomatous adenocarcinoma*). Podkreśla się konieczność oznaczenia ekspresji przynajmniej dwóch markerów typowych dla międzybłoniaka (kalretynina, cytokeratyna 5/6, HBME-1, produkt genu guza Wilmsa [Wilms tumor 1, WT1]) i przynajmniej dwóch charakterystycznych dla raka (tarczycowego czynnika transkrypcyjnego 1 – TTF1, antygenu rakowo-zarodkowego – CEA, BerEP4, CD15, itp.) [24]. Określenie panelu markerów jest niezbędne do jednoznacznego rozpoznania międzybłoniaka. Obraz histologiczny należy oceniać w powiązaniu z obrazem klinicznym (badanie wideotorakoskopowe, badania obrazowe). Obecność guzków i/lub guzowatego pogrubienia opłucnej zwiększa prawdopodobieństwo złośliwego charakteru zmian, a nieobecność tych cech nakazuje ostrożność w postawieniu rozpoznania międzybłoniaka [25].

Przedoperacyjna chemioterapia

Przedoperacyjna chemioterapia była przedmiotem kilku badań III fazy, których wyniki były rozbieżne [26-31]. W większości badań obserwowano względnie wysoki odsetek remisji nowotworu. Pierwsze dwa badania sugerowały także istotne zwiększenie odsetka wyleczeń pod wpływem tej metody [26, 27]. Obejmowały one jednak niewielką liczbę chorych i obciążone były nierównomiernym rozkładem czynników rokowniczych. W późniejszym badaniu, obejmującym większą grupę chorych, pod wpływem przedoperacyjnej chemioterapii uzyskano wydłużenie czasu przeżycia do progresji, ale różnica w zakresie czasu całkowitego przeżycia nie osiągnęła poziomu znamienności [28]. W kolejnych dużych badaniach III fazy z zastosowaniem schematów przedoperacyjnej chemioterapii zawierającej cisplatinę w skojarzeniu z innymi lekami, również nie obserwowano wydłużenia czasu całkowitego przeżycia [29-31]. W większości cytowanych badań przedoperacyjna chemioterapia wiązała się natomiast z niewielkim zwiększeniem ryzyka pooperacyjnych powikłań.

Zbiorcza analiza 12 badań III fazy opublikowanych do 2005 r. (łącznie 1310 chorych) wykazała natomiast zwiększenie prawdopodobieństwa pięcioletnich przeżyć o 6% (z 14% do 20%) u chorych otrzymujących przedoperacyjną chemioterapię, co odpowiada zmniejszeniu względnego ryzyka zgonu o 18% [32].

Porównanie wartości chemioterapii stosowanej przed lub po doszczętnym wycięciu mięszu płucnego z powodu NDRP jest trudne. W jedynym badaniu III fazy porównującym bezpośrednio obie te metody, nie wykazano pomiędzy nimi znamiennych różnic, ale badanie to obejmowało względnie małe grupy chorych [33]. Podobne rezultaty przyniosła zbiorcza analiza wyników badań z zastosowaniem przedoperacyjnej i pooperacyjnej chemioterapii [34].

W dotychczasowych badaniach przedoperacyjna chemioterapia lub chemioradioterapia były stosowane najczęściej u chorych w stopniu IIIA z cechą N2. Strategia leczenia w tej grupie chorych jest nadal przedmiotem kontrowersji. W dwóch dużych badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości leczenia operacyjnego nad radykalną radioterapią lub radiochemioterapią [35, 36].

Wyniki badań bez losowego doboru chorych wskazują, że zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii (dwulekowy schemat z udziałem cisplatiny i etopozydnu) w skojarzeniu z napromienianiem jest uzasadnione w przypadku lokalizacji nowotworu w górnym otworze klatki piersiowej (guz Pancoasta), ponieważ umożliwia to uzyskanie lepszych wskaźników przeżycia w porównaniu z wyłączną resekcją [37-39]. We wcześniejszych badaniach stosowano dawki przedoperacyjnej radioterapii w granicach 45-50 Gy, ale wyniki ostatnich badań wskazują, że bezpiecznie można zastosować dawkę do 66 Gy [39].

Zalecenia

Wyniki dotychczasowych badań, których przedmiotem była przedoperacyjna chemioterapia, są rozbieżne i nie pozwalają na jednoznaczną ocenę roli tej metody oraz nie dostarczają dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności. Przedoperacyjna chemioterapia może być rozważana u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA (cecha pN2), którzy spełniają kryteria doszczętniej resekcji. Ocena zaawansowania nowotworu w tej grupie powinna być szczególnie dokładna, w miarę możliwości z wykorzystaniem badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Wstępna chemioterapia powinna obejmować 2-3 cykle dwulekowego schematu zawierającego pochodną platyny w połączeniu z jednym z leków trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, paklitaksel lub docetaksel). Do resekcji mięszu płucnego mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy z całkowitą odpowiedzialnością w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia, potwierdzoną badaniem materiału uzyskanego na drodze mediastinoskopii. Chorzy tacy powinni być ponownie oceniani przez wielospecjalistyczny zespół w celu wyboru metody dalszego leczenia (chirurgia, radiochemioterapia lub wyłączna radioterapia).

Przedoperacyjna chemioterapia może być prowadzona wyłącznie w ośrodkach dysponujących pełnymi możliwościami w zakresie nowoczesnej diagnostyki i wielodyscyplinarnego leczenia raka płuca.

Przedoperacyjna chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią powinna być stosowana wyłącznie u cho-

rych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej.

Pooperacyjna chemioterapia

Opublikowana w 1995 r. metaanaliza wykazała zwiększenie prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia o około 5% pod wpływem pooperacyjnej chemioterapii z udziałem schematów zawierających cisplatynę, jednak różnica nie była znamienna [40]. Wyniki kilku kolejnych badań z losowym doбором chorych były sprzeczne [41-48]. Część badań przyniosła negatywny wynik, podczas gdy w innych uzyskano wzrost prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia w zakresie od 4 do 15% [44, 45, 48].

W prowadzonych ostatnio badaniach pooperacyjna chemioterapia obejmowała najczęściej skojarzenie pochodnych platyny z etopozydem, alkaloidami *Vinca*, mitomycyną [41-44], winorelbina [45, 48] lub paklitaksellem [46]. Jedynie w badaniach prowadzonych w Japonii stosowano połączenie uracylu z tegafurem [47]. W badaniach z udziałem pochodnych platyny leczenie obejmowało na ogół 3 lub 4 cykle chemioterapii. Spośród badanych schematów, dowody o najwyższym stopniu wiarygodności dotyczą skojarzenia cisplatyny i winorelbiny (dwa pozytywne badania – bezwzględna różnica w prawdopodobieństwie pięcioletniego przeżycia odpowiednio 15% i 9%) [45, 48]. Zwraca uwagę, że w badaniu z udziałem karboplatyny nie obserwowano znamiennej korzyści klinicznej [46].

Pięć spośród cytowanych badań [42-45, 48] zostało poddanych metaanalizie – Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) [49]. Analiza ta, obejmująca 4584 chorych, wykazała wyższy wskaźnik pięcioletnich przeżyć u chorych otrzymujących pooperacyjną chemioterapię, w porównaniu z wyłączeniem resekcją (odpowiednio 49% i 44%), przy czym w analizie podgrup korzyść ta dotyczyła wyłącznie chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA. Stosowanie chemioterapii u chorych w stopniu IB przyniosło nieznamienne korzyść, a w stopniu IA odnotowano nieznamienne pogorszenie wyników. Wśród analizowanych schematów najskuteczniejsze okazało się połączenie cisplatyny i winorelbiny. Niekorzystny wpływ na wyniki leczenia miał niższy stopień sprawności (stopień 2. według klasyfikacji WHO), natomiast inne czynniki (wiek, płeć i histologiczny typ nowotworu) nie miały znaczenia.

Aktualizacja metaanalizy Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group (NSCLC-CG), która objęła 30 badań klinicznych III fazy z udziałem 8147 chorych, wykazała wzrost prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia o 4% pod wpływem pooperacyjnej chemioterapii [50]. Korzyść ta była niezależna od wieku, płci oraz histologicznego typu nowotworu i dotyczyła wszystkich stopni zaawansowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że korzyść związaną ze stosowaniem pooperacyjnej chemioterapii w I stopniu zaawansowania wykazano wyłącznie w japońskich badaniach, obejmujących głównie chorych na gruczolakoraka. Potwierdzenie obserwacji o korzyst-

nym wpływie pooperacyjnej chemioterapii u chorych z cechą pN1 (zaawansowanie w stopniu II) stanowi wynik aktualizacji jednego z badań [51], w którym uczestniczyli wyłącznie chorzy w stopniach IB lub II [45].

W ramach metaanalizy NSCLC-CG [50] oceniono dodatkowo wartość chemioterapii zastosowanej w uzupełnieniu pooperacyjnej radioterapii (12 badań – 2660 chorych) i wykazano wzrost o 4% prawdopodobieństwa pięcioletniego przeżycia, przy czym czynniki kliniczne i patomorfologiczne również miały niewielki wpływ na korzyść związaną z pooperacyjną chemioterapią.

Korzyści związane z pooperacyjną chemioterapią potwierdzono dodatkowo w systematycznym przeglądzie badań prowadzonych w Europie, USA i Japonii [52]. Te ostatnie należy jednak traktować z ostrożnością, z uwagi na farmakogenetyczne odmienności azjatyckiej populacji.

Pooperacyjna chemioterapia powinna obecnie stanowić element standardowego leczenia chorych na NDRP. Istotnym ograniczeniem w rutynowym stosowaniu tej metody są jednak przewlekłe choroby współistniejące z rakiem płuca. U części chorych przeciwwskazaniem do chemioterapii jest niski stan sprawności oraz brak pełnej rekonwalescencji po przebytym zabiegu.

W dotychczasowych badaniach u wielu chorych obserwowano niepożądane działania (10-40% w stopniu 3.-4.), co często uniemożliwiało ukończenie leczenia (50-85% chorych). Dotyczyły one najczęściej układu krwiotwórczego i układu pokarmowego. Wyższe ryzyko nieukończenia leczenia mieli chorzy powyżej 70. roku życia, kobiety oraz chorzy poddani pneumonektomii [53]. Podeszły wiek nie powinien być jednak bezwzględnym przeciwwskazaniem do pooperacyjnej chemioterapii, zwłaszcza u chorych w dobrym stanie sprawności i bez współistniejących chorób.

Odległe wyniki dwóch badań dotyczących pooperacyjnej chemioterapii były sprzeczne. W jednym z nich wydłużenie czasu przeżycia utrzymywało się po ośmioletniej obserwacji [51], natomiast w drugim korzyść dotyczyła jedynie czasu przeżycia wolnego od nawrotu [54]. W badaniu tym stosowano jednak starsze i bardziej toksyczne schematy chemioterapii. Niezależnie od tego, wyniki wspomnianego badania wskazują na konieczność właściwego doboru chorych do pooperacyjnego leczenia.

W większości prowadzonych obecnie badań klinicznych dotyczących pooperacyjnej chemioterapii zawarta jest ocena biologicznych czynników predykcyjnych – ekspresji genów i białek uczestniczących w procesach syntezy lub naprawy DNA (np. ERCC1, RRM1 i BRCA) oraz ocena molekularnych profili rokowniczych. Wymienione czynniki mogą być w przyszłości istotnym elementem w kwalifikacji chorych do pooperacyjnej chemioterapii.

Zalecenia

W ramach klinicznej praktyki pooperacyjna chemioterapia powinna być stosowana u chorych na NDRP spełniających następujące kryteria:

- pełne pooperacyjne badanie patomorfologiczne (pTNM);
- stopień pII-IIIa ustalony na podstawie dokładnej przedoperacyjnej oceny zasięgu nowotworu i wyników pooperacyjnego badania patomorfologicznego (rola chemioterapii w stopniu IB w dotychczasowej klasyfikacji TNM jest kontrowersyjna);
- doszczętna resekcja mięszu płucnego z anatomicznym wycięciem węzłów grupy N1 oraz całkowitym lub próbnym wycięciem węzłów grupy N2;
- dobry stan ogólnej sprawności;
- nieobecność współistniejących poważnych chorób;
- zachowana wydolność ważnych narządów;
- pełna rekonwalescencja po resekcji płucnej.

Chemioterapia powinna się rozpocząć w ciągu pierwszych 6 tygodni po zabiegu i obejmować 3-4 cykle dwulekowego schematu z udziałem cisplatyny w dawce 80-100 mg/m². Preferowanym schematem jest skojarzenie cisplatyny z winorelbina. W związku z wprowadzeniem nowej klasyfikacji TNM w NDRP [55], konieczna będzie weryfikacja istniejących obecnie wskazań w odniesieniu do zaawansowania nowotworu.

Chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanym i nieoperacyjnym NDRP

Radykalna radioterapia stosowana u chorych na miejscowo zaawansowanego i nieoperacyjnego NDRP, pozwala uzyskać jedynie 5-7% pięcioletnich przeżyć. Skojarzenie radioterapii z chemioterapią ma w założeniu zwiększyć miejscowy efekt napromieniania oraz obniżyć ryzyko rozsiewu krwiopochodnego [56].

Możliwe są trzy sposoby kojarzenia chemioterapii i radioterapii: chemioterapia poprzedzająca napromienianie (indukcyjna), chemioterapia stosowana po napromienianiu (konsolidująca) oraz równoczesna chemioradioterapia. W dotychczasowych badaniach klinicznych w indukcyjnym leczeniu stosowano najczęściej pochodne platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z alkaloidami *Vinca*, etopozydem, taksoidami lub gemcytabiną, natomiast w leczeniu konsolidującym (rozpowszechnionym jedynie w USA) – głównie docetaksel. W przypadku równoczesnej chemioradioterapii na ogół stosowano pochodne platyny w monoterapii lub w schematach dwulekowych.

W metaanalizie badań III fazy wykazano, że zastosowanie indukcyjnej chemioterapii pozwala, w porównaniu z wyłączną radioterapią, uzyskać zwiększenie wskaźnika pięcioletnich przeżyć o 1,7%, a zastosowanie równoczesnej radiochemioterapii – o 2,1% [57]. Bezpośrednie porównanie równoczesnego i sekwencyjnego stosowania obu metod wykazało wyższość pierwszej z nich [58]. Równoczesna radiochemioterapia związana jest jednak z około pięciokrotnie wyższym ryzykiem ostrego popromiennego zapalenia przełyku [59], a ponad połowa chorych nie kwalifikuje się do tej formy agresywnego leczenia z powodu podeszłego wieku i współwystępujących chorób [60]. Krytycznym czynnikiem warunkującym skuteczność

skojarzonego leczenia z udziałem radioterapii i chemioterapii jest całkowity czas leczenia [61], który powinien być możliwie krótki. Dodanie indukcyjnej lub konsolidującej chemioterapii do równoczesnej chemioradioterapii nie ma wpływu na czas przeżycia, a jedynie zwiększa toksyczność leczenia [62, 63].

Nadal nie jest ustalony optymalny schemat chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią. W indukcyjnym leczeniu stosowane są na ogół standardowe schematy dwulekowe oparte na pochodnych platyny, natomiast w równoczesnej radiochemioterapii najczęściej stosowano skojarzenie cisplatyny z etopozydem lub winorelbina. Nie ma uzasadnienia stosowanie karboplatyny w miejsce cisplatyny.

Podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu skojarzonej radioterapii i chemioterapii w ramach radykalnego leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego NDRP należy wziąć pod uwagę, że chorzy w badaniach klinicznych byli na ogół w dobrym stanie sprawności, z ograniczoną wielkością guza w klatce piersiowej i bez znacznego ubytku masy ciała. Z uwagi na zwiększoną toksyczność, metoda ta (zwłaszcza – równoczesna radiochemioterapia) nie może być zalecana u wszystkich chorych. Należy także pamiętać, że korzyść kliniczna związana ze stosowaniem chemioterapii w skojarzeniu z radioterapią, jest nadal względnie niewielka.

Zalecenia

Postępowaniem z wyboru u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego, jest skojarzenie radioterapii i chemioterapii zawierającej cisplatynę, przy czym preferowana jest równoczesna radiochemioterapia. Do równoczesnego zastosowania obu metod leczenia kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znaczącego ubytku masy ciała, z prawidłowymi wskaźnikami wydolności oddechowej w badaniach spirometrycznych i gazometrycznych oraz ograniczonym zasięgiem nowotworu w klatce piersiowej. W pozostałych sytuacjach można rozważyć zastosowanie chemioterapii poprzedzającej napromienianie, z maksymalnym skróceniem okresu pomiędzy zakończeniem chemioterapii i rozpoczęciem napromieniania. W przypadku zakwalifikowania chorego do równoczesnej radiochemioterapii nie ma wskazań do dodatkowego stosowania indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii. Z uwagi na wysoką toksyczność równoczesnej radiochemioterapii, jej stosowanie jest możliwe wyłącznie w wysokospecjalistycznych ośrodkach.

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP

Przegląd badań III fazy wykazał, że u chorych na zaawansowanego NDRP pod wpływem paliatywnej chemioterapii z udziałem cisplatyny można uzyskać wydłużenie mediany całkowitego przeżycia o około 1,5 miesiąca i zwiększenie prawdopodobieństwa jednorocznego przeżycia o około 9%, w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym [64]. Skojarzenia leków trzeciej generacji

z pochodnymi platyny są bardziej skuteczne i lepiej tolerowane w porównaniu do wcześniej stosowanych schematów [65, 66]. Dodanie trzeciego leku do dwulekowego schematu zawierającego pochodne platyny nie poprawia wyników [67-69]. Wyniki metaanalizy wskazują, że schematy z udziałem karboplatyny są nieco mniej skuteczne od schematów zawierających cisplatinę [70]. W ogólnej populacji chorych na zaawansowanego NDRP wszystkie schematy z udziałem leków trzeciej generacji, w skojarzeniu z pochodnymi platyny, wykazują zbliżoną skuteczność [9, 71-75]. W jednej z metaanaliz wykazano nieznacznie dłuższy czas całkowitego przeżycia dla schematów, zawierających gemcytabinę [76], a w innej – wyższą skuteczność dwulekowych schematów zawierających docetaksel, nad schematami zawierającymi alkaloidy *Vinca* [77]. W badaniu III fazy porównującym cisplatinę z gemcytabiną wobec cisplatinę i pemetreksed, nie wykazano różnic w czasie przeżycia całkowitego i wolnego od progresji [9]. Analiza podgrup wykazała jednak, że u chorych na gruczolakoraka i raka wielkokomórkowego czas całkowitego przeżycia i czas przeżycia do progresji były dłuższe w grupie otrzymującej pemetreksed (w raku płaskonabłonkowym nieznacznie bardziej skuteczny był schemat zawierający gemcytabinę). Wyników tych nie potwierdzono w innym badaniu, jednak obejmowało ono znacznie mniejsze grupy chorych [78].

Kilka badań III fazy wykazało, że u chorych na zaawansowanego NDRP dla osiągnięcia korzyści klinicznej wystarczy podać 3-4 cykle chemioterapii i jej przedłużanie nie ma uzasadnienia [79-82]. Opublikowany niedawno przegląd badań klinicznych III fazy i metaanaliza wykazały, że dłuższa chemioterapia znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji, ale nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego i jest związana z częstszym występowaniem niepożądanych działań [83, 84].

Nowym podejściem jest tzw. leczenie konsolidujące, polegające na zastosowaniu po zakończeniu standardowej chemioterapii innego cytotoksycznego leku o udowodnionej aktywności w NDRP (docetaksel lub pemetreksed). Zastosowanie docetakselu pozwoliło uzyskać wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji [85], a pemetreksedu – również czasu całkowitego przeżycia (największą korzyść uzyskano u chorych na raka niepłaskonabłonkowego, podczas gdy u chorych na raka płaskonabłonkowego różnica była nieznamienista) [86]. Ograniczeniem drugiego z wymienionych badań było zastosowanie konsolidacji u względnie niewysokiego odsetka chorych w grupie doświadczalnej oraz niski udział chorych w grupie kontrolnej, którzy otrzymali pemetreksed w momencie progresji. Wartość konsolidującego leczenia po wstępnej chemioterapii wymaga potwierdzenia w badaniach z losowym doбором chorych, które porównałyby to postępowanie z leczeniem drugiej linii, podejmowanym w momencie wystąpienia progresji choroby. Zwiększenie intensyfikacji leczenia, w tym przy udziale czynników wzrostowych, nie ma wpływu na jego skuteczność [87].

Wiek chorego nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, ale u starszych osób znacznie częściej

występują inne poważne choroby. W grupie chorych w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie sprawności i bez dodatkowych obciążeń, dwulekowa chemioterapia z udziałem pochodnych platyny jest na ogół dobrze tolerowana, natomiast u pozostałych chorych paliatywny efekt można uzyskać przy użyciu leku trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina) w monoterapii [88-90].

Leczenie chorych w stopniu sprawności 2. według skali WHO jest przedmiotem kontrowersji, aczkolwiek niektóre badania wskazują na możliwość uzyskania korzyści pod wpływem jednolekowej chemioterapii [91, 92].

Uzyskanie obiektywnej częściowej lub całkowitej odpowiedzi związane jest z wydłużeniem czasu przeżycia, niezależnie od wyjściowych czynników rokowniczych [92].

Zalecenia

Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP powinna być stosowana u chorych spełniających następujące warunki:

- stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii;
- stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO oraz – u wybranych chorych – stopień 2;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała;
- nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia.

Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatinę i leku III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed). Nie powinno się przekraczać 4 cykli leczenia, z wyjątkiem chorych, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź; w tej grupie można podać dodatkowe dwa cykle. U chorych na niepłaskonabłonkowego raka (szczególnie gruczolakoraka) można rozważyć zastosowanie w I linii leczenia schematu zawierającego cisplatinę i pemetreksed. Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w stanie sprawności 0-1 według skali WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny), a wybrani chorzy w stopniu 2. – jednolekową chemioterapię. W trakcie chemioterapii konieczne jest wykonywanie co dwa cykle badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. Pierwszą ocenę należy przeprowadzić nie później niż po podaniu dwóch cykli. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań. Stosowanie konsolidującego lub podtrzymującego leczenia bezpośrednio po wstępnej paliatywnej chemioterapii nie może być traktowane jako rutynowe postępowanie. Metodę tę można rozważyć u wybranych chorych, uwzględniając potencjalne korzyści, typ histologiczny nowotworu i inne czynniki kliniczne.

Chemioterapia II linii

Systematyczny przegląd, obejmujący doniesienia z lat 1996-2005, wykazał niewielką, ale znamienne poprawę wskaźników przeżycia chorych poddawanych chemioterapii II linii, w porównaniu do objawowego leczenia [93]. Stosowanie w II linii wielolekowej chemioterapii zamiast monoterapii jest nieuzasadnione [93, 94].

Udowodnioną aktywność w leczeniu chorych po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny wykazują docetaksel [95, 96] i pemetreksed [97], których skuteczność jest podobna. Schematy te różnią się natomiast profilem toksyczności. Podczas stosowania pemetreksedu konieczne jest podawanie witaminy B12 i kwasu foliowego.

Kliniczna korzyść związana z chemioterapią II linii dotyczy głównie chorych z odpowiedzią na pierwszorazowe leczenie, w dobrym stanie ogólnej sprawności, z mniejszą masą nowotworu i dłuższym niż 3 miesiące czasem od zakończenia chemioterapii I linii do wystąpienia progresji. Nieco lepsze efekty uzyskuje się także u kobiet i u chorych na niepłaskonabłonkowe typy raka [98, 99].

Zalecenia

Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia stosowanie innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatinę. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.

Leki molekularnie ukierunkowane (tzw. „celowane”) w zaawansowanym NDRP

W celowanym leczeniu chorych na NDRP kliniczne zastosowanie znalazły inhibitory EGFR oraz inhibitory angiogenezy.

Inhibitory receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)

Pobudzenie EGFR i innych białek szlaku EGF nasila proliferację nowotworu oraz zwiększa jego zdolność do naciekania i tworzenia naczyń krwionośnych (angiogenezy). Szlak EGF jest w NDRP często pobudzony, zatem

jest to atrakcyjny cel przeciwnowotworowego leczenia. Zahamowanie EGFR można osiągnąć przy użyciu swoistych niskocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT), takich jak erlotynib i gefitynib, lub monoklonalnych przeciwciał wiążących się z zewnątrzkomórkową domeną EGFR, takich jak cetuksymab.

Wrażliwość na erlotynib i gefitynib jest silnie związana z aktywującymi mutacjami genu *EGFR*. Mutacje te występują częściej u chorych ze szczególnymi cechami klinicznymi (w tym – populacja wschodnioazjatycka, kobiety, osoby niepalące i gruczolakorak, zwłaszcza z komponentem oskrzelikowo-pęcherzykowym). Delecja w eksonie 19. wydaje się być związana z wyższą wrażliwością na IKT niż punktowa mutacja w eksonie 21. (L858R).

W czterech badaniach z losowym doбором chorych oceniono porównawczo wartość podawanego w sposób ciągły erlotynibu lub gefitynibu w skojarzeniu z chemioterapią I linii zawierającą pochodne platyny [100-103] i w żadnym nie wykazano zwiększonej skuteczności schematu zawierającego IKT w odniesieniu do odsetka odpowiedzi oraz czasu przeżycia do progresji lub całkowitego.

Jedynym badaniem III fazy (IPASS), do którego kwalifikowano chorych ze zwiększoną wrażliwością na IKT (niepalący lub z niewielkim narażeniem na palenie w przeszłości, gruczolakorak, populacja wschodnioazjatycka), obejmowało porównanie gefitynibu i chemioterapii (karboplatyna i paklitaksel) [104]. W całej populacji czas przeżycia wolnego od progresji, odpowiedź na leczenie i jakość życia były lepsze u chorych otrzymujących gefitynib. W zaplanowanej wcześniej analizie, w podgrupie chorych z mutacjami genu *EGFR* w eksonach 19. i 21., czas przeżycia do progresji, odsetek odpowiedzi i jakość życia były lepsze w grupie leczonej gefitynibem, podczas gdy u chorych bez mutacji – w grupie otrzymującej chemioterapię. Czas całkowitego przeżycia był w obu grupach podobny wśród ogółu chorych, natomiast liczba zgonów była zbyt mała, aby przeprowadzić analizę tego wskaźnika w odniesieniu do mutacji *EGFR*.

We wszystkich badaniach najczęściej obserwowanymi niepożądanymi objawami związanymi z leczeniem IKT były wysypka i biegunka.

Rolę IKT EGFR w II i dalszych liniach leczenia zaawansowanego NDRP oceniono w kilku dużych badaniach III fazy. Badanie BR.21, w którym porównano erlotynib z placebo u chorych w stopniu IIIB i IV NDRP, po jednej lub dwóch liniach wcześniejszej chemioterapii i niekwalifikujących się do dalszej chemioterapii, wykazało znamienne wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia w grupie otrzymującej erlotynib [105, 106]. Najsilniejszym czynnikiem predykcyjnym dla korzyści klinicznej związanej z leczeniem erlotynibem była wysoka liczba kopii genu *EGFR* w ocenie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in-situ* (FISH) [107]. Wskaźniki farmakoekonomiczne dla leczenia erlotynibem w odniesieniu do ogółu chorych były niekorzystne [108], co wskazuje na potrzebę ich selektywnego doboru do tej formy leczenia.

Podobnie zaplanowane badanie III fazy (ISEL), porównujące gefitynib i placebo u chorych w III lub IV stopniu NDRP, u których doszło do progresji po jednej lub dwóch liniach chemioterapii, nie wykazało znamiennej wydłużenia czasu przeżycia w grupie otrzymującej gefitynib, ale czas przeżycia był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej ten lek wśród osób niepalących i u chorych ze wschodniej Azji [109]. Dodatkowo, podobnie jak w badaniu BR.21, korzyść kliniczna związana z gefitynibem była zależna od wysokiej liczby kopii genu *EGFR*.

W badaniu INTEREST, porównującym gefitynib z docetaksemem u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię, skuteczność obu leków była podobna w odniesieniu do czasu przeżycia, ale jakość życia była lepsza u chorych otrzymujących gefitynib [110]. Efekt leczenia był niezależny od liczby kopii genu *EGFR*, ekspresji białka *EGFR*, mutacji *EGFR* i mutacji *KRAS* [111].

W ostatnich latach przedmiotem badań była również rola IKT *EGFR* w podtrzymującym leczeniu, stosowanym po zakończeniu chemioterapii. W badaniu typu podwójnie ślepej próby (SATURN), chorych na zaawansowanego NDRP, u których po podaniu co najmniej 4 cykli standardowej chemioterapii zawierającej pochodną platyny nie doszło do regresji, przydzielano losowo do leczenia erlotynibem lub placebo [112]. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji nowotworu lub nasilonej toksyczności. Podtrzymujące leczenie erlotynibem pozwoliło uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia.

W innym badaniu, przeprowadzonym w Japonii, chorzy na zaawansowanego NDRP, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, byli przydzielani losowo do 6 cykli schematu zawierającego pochodną platyny lub do 3 cykli tej samej chemioterapii, a następnie podtrzymującego leczenia gefitynibem [113]. Co ważne, około 30% chorych w badaniu stanowiły osoby niepalące i około 80% miało rozpoznanie gruczolakoraka. Nie stwierdzono znamienych różnic w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia, natomiast czas przeżycia do progresji był dłuższy w grupie otrzymującej gefitynib.

W badaniu ATLAS chorzy na zaawansowanego NDRP otrzymywali początkowo 4 cykle pierwszorazowego leczenia zawierającego bewacyzumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny [114]. Chorych, u których nie doszło do progresji lub znaczącej toksyczności, przydzielano losowo do podtrzymującego leczenia zawierającego bewacyzumab z erlotynibem lub bewacyzumab z placebo, które kontynuowano do progresji. Badanie przerwano po stwierdzeniu dłuższego czasu przeżycia do progresji w grupie otrzymującej erlotynib.

Cetuksymab jest monoklonalnym przeciwciałem, które wiąże się z zewnątrzkomórkową domeną *EGFR*. Lek ten działa poprzez blokowanie homodimeryzacji i heterodimeryzacji tego receptora, prowadząc do jego internalizacji, degradacji i zahamowania przekazywania szlaku sygnałowego *EGFR*.

W badaniu FLEX chorzy na zaawansowanego NDRP, u których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) stwierdzono w komórkach guza ekspresję *EGFR* (przynajmniej 1% komórek), byli losowo przydzielani do 6 cykli chemioterapii zawierającej cisplatynę i winorelbiny z udziałem lub bez udziału cetuksymabu, przy czym w ramieniu doświadczalnym cetuksymab podawano do chwili wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub progresji choroby [115]. U chorych otrzymujących cetuksymab uzyskano nieznaczne (5 tygodni) wydłużenie czasu całkowitego przeżycia, przy podobnym czasie przeżycia wolnego od progresji. Chorzy otrzymujący cetuksymab mieli częściej wysypkę, biegunkę, odczyny w miejscu podania leku, głęboką neutropenię (3-4. stopień) i posocznicę. Odpowiedź związana z cetuksymabem nie była zależna od typu histologicznego nowotworu, płci, wcześniejszego narażenia na dym tytoniowy i mutacji genu *KRAS*, natomiast lepsze wyniki uzyskano u chorych, u których pojawiła się wysypka [116]. W innym badaniu III fazy (BMS 099) dodanie cetuksymabu do chemioterapii zawierającej taksoid i karboplatynę nie miało wpływu na wyniki leczenia [117].

Niewielka korzyść, związana z zastosowaniem cetuksymabu i znacząca toksyczność spowodowały, że lek ten nie został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki i w Unii Europejskiej u chorych na zaawansowanego NDRP.

Zalecenia

Nie ma wskazań do równoczesnego stosowania IKT *EGFR* i chemioterapii I linii w zaawansowanym NDRP. W przypadku mutacji genu *EGFR* leczenie IKT zarówno w I, jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii *EGFR* w komórkach nowotworu jest wątpliwa. Leczenie podtrzymujące z udziałem IKT wymaga dalszych badań. Dotychczasowy stan wiedzy nie pozwala na zalecanie stosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego NDRP.

Inhibitory angiogenezy

Angiogeneza ma istotne znaczenie w patogenezie wzrostu i rozsiewu nowotworów. Proces ten można hamować stosując monoklonalne przeciwciała, niskocząsteczkowe IKT *VEGFR* i inne leki.

Rolę bewacyzumabu, stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, oceniono w dwóch badaniach III fazy. W obu badaniach uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem nieplaskonabłonkowego zaawansowanego raka płuca, w dobrym stanie ogólnym, bez przerzutów do mózgu, krwiopłucia, współwystępowania zaburzeń krzepnięcia, konieczności przyjmowania leków przeciwkrzepliwych oraz niekontrolowanego nadciśnienia. W badaniu ECOG (E4599) wykazano, że dodanie bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg do chemioterapii zawierającej karboplatynę i paklitaksel zwiększyło wskaźniki odpowiedzi oraz przeżycia wolnego od progresji i całkowitego [118]. Leczeniu

bewacyzumabem towarzyszyła zwiększona toksyczność, w tym nadciśnienie, gorączka neutropeniczna, proteiuria i krwawienia. Korzyść związana ze stosowaniem bewacyzumabu była większa w podgrupie chorych na gruczolakoraka, natomiast nie stwierdzono jej u chorych w wieku powyżej 70 lat [119].

W trzylatnym badaniu AVAiL chemioterapię zawierającą cisplatinę i gemcytabinę porównano z tą samą chemioterapią w połączeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg lub 7,5 mg/kg [120]. Badanie to wykazało nieznacznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji w grupach otrzymujących obie dawki bewacyzumabu, ale nie było to związane z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia.

Dwie przeprowadzone niedawno metaanalizy wykazały, że leczenie bewacyzumabem w różnych zastosowaniach związane jest ze zwiększonym ryzykiem perforacji przewodu pokarmowego [121] oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych [122].

Zalecenia

Niewielka korzyść z dodania bewacyzumabu do chemioterapii, przy istotnym zwiększeniu toksyczności leczenia, nie uzasadnia stosowania tego leku w rutynowym postępowaniu u chorych na zaawansowanego NDRP.

Chemioterapia w złośliwym międzybłoniaku opłucnej

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest u większości chorych rozpoznawany w zaawansowanym stadium, co nie pozwala na podjęcie radykalnego leczenia (zewnątrzopłucnowa pleuropneumektomia lub dekortykacja).

Skuteczność chemioterapii w zaawansowanym złośliwym międzybłoniaku opłucnej jest ograniczona (obiektywna odpowiedź – około 20% chorych, mediana czasu całkowitego przeżycia w granicach 6-9 miesięcy). Najbardziej aktywne są leki z grupy antymetabolitów. Wielolekowa chemioterapia nieznacznie zwiększa wskaźnik odpowiedzi w porównaniu z jednolekową, ale nie ma to istotnego wpływu na czas przeżycia. W dużym badaniu III fazy stwierdzono zbliżoną skuteczność monoterapii winorelbiną (lek niezarejestrowany w międzybłoniaku) i chemioterapii według schematu MVP [123].

Badanie III fazy, w którym pemetrekseid w skojarzeniu z cisplatiną porównano do monoterapii cisplatiną, wykazało wyższość dwulekowego schematu w zakresie odsetka remisji, czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz wskaźników jakości życia [124]. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania korzyści związanej z leczeniem pemetrekseidem było większe u chorych w dobrym stanie sprawności, z nabłonkowatym typem nowotworu, mniejszym zaawansowaniem zmian i prawidłową liczbą białych krwinek [125]. Wyniki badań klinicznych wskazują, że wcześniejsze rozpoczęcie paliatywnej chemioterapii pozwala uzyskać lepsze wyniki niż leczenie odroczone. Zastosowanie pemetrekseidu w II linii leczenia pozwala uzyskać wydłużenie czasu prze-

życia do progresji, ale nie wpływa na czas całkowitego przeżycia [126].

Wyniki dotychczasowych badań II fazy, w których stosowano indukcyjną chemioterapię w skojarzeniu z miejscowymi metodami leczenia, są obiecujące [127]. Postępowanie takie można rozważyć u wybranych chorych w II i III stopniu zaawansowania i bez przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia. Ukazały się również doniesienia wskazujące na skuteczność radioterapii, szczególnie w leczeniu uzupełniającym po zewnątrzopłucnowej pneumonektomii [128-130]. Nie ma dowodów wskazujących na skuteczność uzupełniającej chemioterapii po leczeniu operacyjnym. Nadal eksperymentalny charakter mają inne metody systemowego leczenia (np. leki immunomodulujące, czy inhibitory przekazu sygnałów wewnątrzkomórkowych).

Zalecenia

Paliatywna chemioterapia zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej może być rozważana u chorych w dobrym stanie sprawności, u których istnieje możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (zalecana jest klasyfikacja RECIST, z modyfikacją dla złośliwego międzybłoniaka opłucnej). Spośród obecnie dostępnych leków najbardziej korzystny paliatywny efekt wywołuje pemetrekseid w skojarzeniu z cisplatiną. Alternatywą może być stosowanie monoterapii z udziałem cisplatin, jednego z antymetabolitów (analog kwasu foliowego lub pirymidyn) lub doksorubicyny. Skojarzone leczenie (chirurgiczne, systemowe i ewentualnie radioterapia) powinno być prowadzone wyłącznie w wysokospecjalistycznych ośrodkach dysponujących doświadczonym zespołem onkologów klinicznych i torakochirurgów oraz dostępem do nowoczesnej radioterapii (konformalna lub z modulacją intensywności dawki).

Podsumowanie

Zalecenia zawarte w niniejszym dokumencie mają odniesienie do codziennej praktyki klinicznej, a ich celem jest wdrożenie nowoczesnych standardów wielodyscyplinarnego leczenia nowotworów płuca i opłucnej, z uwzględnieniem krajowych możliwości. Niezależnie od tego, autorzy niniejszego opracowania pragną zwrócić uwagę na znaczenie prospektywnych badań klinicznych w rozwoju wiedzy na temat biologii i kliniki omawianych nowotworów. Badania te umożliwiają uczestniczącym w nich chorym dostęp do nowoczesnych technologii i innowacyjnych leków. Ważny jest więc szeroki udział chorych w tych badaniach, szczególnie jeśli oprócz aspektów klinicznych obejmują one analizę cech biologicznych nowotworu opartą na ocenie materiału tkankowego lub krwi obwodowej.

Podziękowanie

Autorzy dziękują Pani mgr Małgorzacie Banaszek za pomoc w organizacji konferencji, Gdańskiemu Oddziałowi

Polskiego Towarzystwa Onkologicznego za objęcie jej swoim patronatem, oraz firmom: AstraZeneca, Eli Lilly, Pierre Fabre Medicament, Roche i Sanofi-Aventis za udzielone wsparcie.

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk

Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut, 2008.
- Bülzebruck H, Bopp R, Drings P i wsp. New aspects in the staging of lung cancer: prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992; 70: 1102-10.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R i wsp. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 96: 440-7.
- Jassem J, Skokowski J, Dziadziuszko R i wsp. Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1141-6.
- Jassem J, Drosik K, Dziadziuszko R i wsp. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja okrągłego stołu. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 160-6.
- 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 J Oncol*, 2007; 57: 71-8.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC; 2004.
- Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2556-68.
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J i wsp. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 587-95.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF i wsp. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-91.
- Barlesi F, Pinot D, Legoffic A i wsp. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer* 2005; 93: 450-2.
- Camilo R, Capelozzi VL, Siqueira SA, Del Carlo BF. Expression of p63, keratin 5/6, keratin 7, and surfactant-A in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 37: 542-6.
- Johansson L. Histopathologic classification of lung cancer: Relevance of cytokeratin and TTF-1 immunophenotyping. *Ann Diagn Pathol* 2004; 8: 259-67.
- Kalhor N, Zander DS, Liu J. TTF-1 and p63 for distinguishing pulmonary small-cell carcinoma from poorly differentiated squamous cell carcinoma in previously pap-stained cytologic material. *Mod Pathol* 2006; 19: 1117-23.
- Kargi A, Gurel D, Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15: 415-20.
- Khayyata S, Yun S, Pasha T i wsp. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol* 2009; 37: 178-83.
- Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere MH i wsp. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001; 32: 918-25.
- Tan D, Li Q, Deeb G i wsp. Thyroid transcription factor-1 expression prevalence and its clinical implications in non-small cell lung cancer: a high-throughput tissue microarray and immunohistochemistry study. *Hum Pathol* 2003; 34: 597-604.
- Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P i wsp. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol* 2010 (w druku).
- Aida S, Shimazaki H, Sato K i wsp. Prognostic analysis of pulmonary adenocarcinoma subclassification with special consideration of papillary and bronchioloalveolar types. *Histopathology* 2004; 45: 468-76.
- Yokose T, Suzuki K, Nagai K i wsp. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer* 2000; 29: 179-88.
- Stahel RA, Weder W, Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 (supl. 4): 73-5.
- Butnor KJ, Sporn TA, Ordóñez NG. Recommendations for the reporting of pleural mesothelioma. *Virchows Arch* 2007; 450: 15-23.
- Chung A, Colby TV, Cagle P i wsp. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1183-200.
- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C i wsp. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-8.
- Roth JA, Fosella F, Komaki R i wsp. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673-80.
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D i wsp. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 247-53.
- Gilligan D, Nicolson M, Smith I i wsp. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929-37.
- Pisters K, Vallieres E, Bunn PA Jr i wsp. Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (supl): 389s (abstrakt).
- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF i wsp. A phase III randomized study of surgery alone or surgery plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): follow-up data on Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 2008; 26 (supl): 399 (abstrakt).
- Burnett S, Stewart LA, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 611-21.
- Felip E, Massuti B, Alonso G i wsp. Surgery (S) alone, preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy followed by S, or S followed by adjuvant (adj) PC chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the NATCH. *J Clin Oncol* 2009; 27 (supl): 382s (abstrakt).
- Lim E, Harris G, Patel A i wsp. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (supl): 408 (abstrakt).
- van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE i wsp. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442-50.
- Albain KS, Swann RS, Rusch VW i wsp. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379-86.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ i wsp. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-8.
- Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M i wsp. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008; 26: 644-9.
- Kappers I, van Sandick JW, Burgers JA i wsp. Results of combined modality treatment in patients with non-small-cell lung cancer of the superior sulcus and the rationale for surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 741-6.

40. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
41. Keller SM, Adak S, Wagner H i wsp. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-22.
42. Waller D, Peake MD, Stephens RJ i wsp. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-82.
43. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V i wsp. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
44. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
45. Winton T, Livingston R, Johnson D i wsp. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
46. Strauss GM, Herndon II JE, Maddaus MA i wsp. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2006; 24 (supl): 365s (abstrakt).
47. Kato H, Ichinose Y, Ohta M i wsp. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-21.
48. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M i wsp. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
49. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV i wsp. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
50. Burdett S, Arriagada R, Lesley S i wsp. Chemotherapy (CT) in addition to surgery or surgery plus radiotherapy (RT) in non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomized controlled trials (RCTs) *J Thorac Oncol* 2007; 2 (supl): 366.
51. Butts CA, Ding K, Seymour L i wsp. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28: 29-34.
52. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H i wsp. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-7.
53. Alam N, Shepherd FA, Winton T i wsp. Compliance with post-operative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an analysis of National Cancer Institute of Canada and Intergroup Trial JBR.10 and a review of the literature. *Lung Cancer* 2005; 47: 385-94.
54. Arriagada R, Dunant A, Pignon J-P i wsp. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 35-42.
55. Wrona A, Jassem J. Nowa klasyfikacja TNM w raku płuca. *Onkol Prakt Klin* 2010 (w druku).
56. Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 335-42.
57. Rolland E, Le Chevalier T, Auperin A i wsp. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007; 2 (supl): 309.
58. Auperin A, Estelle R, Walter C i wsp. Concomitant radio-chemotherapy (RT-CT) versus sequential RT-CT in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2 (supl): 310.
59. Rowell NP, O'Rourke N. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD002140.
60. De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M i wsp. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009; 20: 98-102.
61. Machtay M, Hsu C, Komaki R i wsp. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 667-71.
62. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ i wsp. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698-704.
63. Hanna NH, Neubauer M, Yiannoutsos C i wsp. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755-60.
64. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.
65. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB i wsp. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-53.
66. Goffin J, Lacchetti Ch, Ellis PM i wsp. First line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 260-74.
67. Delbaldo C, Michelis S, Syz N i wsp. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-84.
68. Alberola V, Camps C, Provencio M i wsp. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-13.
69. Hatem AA, Elttar I, Lobericio Jr FR i wsp. Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64: 194-8.
70. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M i wsp. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
71. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr i wsp. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
72. Schiller JH, Harrington D, Belani CP i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
73. Greco AF, Gray, JR, Thompson DS i wsp. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1279-85.
74. Gao G, Jiang J, Liang X i wsp. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65: 339-344.
75. Gronberg BH, Bremnes RM, Flotten O i wsp. Phase III study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3217-23.
76. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R i wsp. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005; 47: 69-80.
77. Douillard JY, Laporte S, Fossella F i wsp. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 939-46.
78. Park JO, Kim SW, Ahn JS i wsp. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5233-9.
79. von Plessen C, Bergman B, Andresen O i wsp. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 966-73.
80. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A i wsp. A phase III trial comparing a defined duration of therapy vs continuous therapy followed by second line therapy in advanced stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335-43.
81. Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC i wsp. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three vs six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1336-43.
82. 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: 155-63.
83. Soon YY, Stockler MR, Askie LM i wsp. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 20: 3277-84.

84. da Silveira JP, dos Santos LV, Sasse E Ch i wsp. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 601-607.
85. Fidias P, Dakhil SR, Lyss AP 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: 591-8.
86. Ciuleanu T, Brodowicz Z, 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: 1432-40.
87. Gatzemeier U, von Pavel J, Gottfried M. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-9.
88. Langer CJ, Manola J, Bernardo P i wsp. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
89. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
90. Frasci G, Lorusso V, Panza N i wsp. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-36.
91. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C i wsp. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007; 110: 2027-34.
92. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA i wsp. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-6.
93. Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol J-L. Second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer* 2006; 51: 159-172.
94. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V i wsp. Meta-analysis of single agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as a second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1836-43.
95. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R i wsp. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
96. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN i wsp. 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. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
97. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV 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: 1589-97.
98. Tassinari D, Scarpi E, Sartori S i wsp. Second line treatments in non-small-cell lung cancer: A review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135: 1596-609.
99. Di Maio M, Lama N, Morbiato A i wsp. Clinical assessment of patients with advanced non-small-cell lung cancer eligible for second-line chemotherapy: A prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur J Cancer* 2010; 46: 735-43.
100. Herbst RS, Prager D, Hermann R i wsp. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
101. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A i wsp. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
102. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C i wsp. 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: 777-84.
103. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH i wsp. 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: 785-94.
104. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
105. Shepherd FA, Pereira RJ, Ciuleanu T i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
106. Bezzak A, Lee CW, Ding K i wsp. Quality-of-life outcomes for adjuvant chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer: results from a randomized trial, JBR.10. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5052-9.
107. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K i wsp. Role of *KRAS* and *EGFR* as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4268-75.
108. Bradbury PA, Tu D, Seymour L i wsp. Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1-9.
109. Thatcher N, Chang A, Parikh P i wsp. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
110. Kim ES, Hirsch V, Mok T i wsp. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 1809-18.
111. Douillard J-Y, Shepherd FA, Hirsch V i wsp. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 744-52.
112. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L 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. *Lancet Oncol* 2010 (w druku).
113. Takeda K, Hida T, Sato T i wsp. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Trial (WJTOG-0203). *J Clin Oncol* 2010; 28: 753-60.
114. Miller VA, O'Connor P, Soh C i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb 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 (supl): 18s (abstrakt).
115. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A i wsp. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
116. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach Li 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; 28: 911-7.
117. O'Byrne KJ, 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. *J Clin Oncol* 2009; 27 (supl): 15s (abstrakt).
118. Sandler A, Gray R, Perry MC i wsp. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
119. Sandler AB, Kong G, Strickland D i wsp. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group (ECOG) study E4599 of bevacizumab (BV) with paclitaxel/carboplatin (PC) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2008; 3 Suppl. 4: S283.
120. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P i wsp. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
121. Sanjaykumar H, Chu D, Shenhong W. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 559-68.
122. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R i wsp. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients. *JAMA* 2008; 300:2277-85.
123. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P i wsp. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685-94.
124. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J 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: 2636-44.
125. Symanowski J, Rushoven J, Nguyen B i wsp. Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of

- emetrexed + cisplatin in malignant pleural mesothelioma (abstrakt). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 647.
126. Jassem J, Ramlau R, Santoro A i wsp. Pemetrexed plus best supportive care versus best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1698-704.
 127. Weder W, Stahel RA, Bernhard J i wsp. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196-202.
 128. De Perrot M, Feld R, Cho B i wsp. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413-8.
 129. Krug L, Pass H, Rusch V i wsp. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3007-13.
 130. Bokulbas S, Manegold C, Eberlein M i wsp. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer* 2010 (w druku).