

Janusz Milanowski^{1,2}, Katarzyna Szmygin-Milanowska¹

¹Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Milanowski

²Samodzielna Pracownia Chorób Fibroproliferacyjnych, Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Milanowski

Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w którym miejscu jesteśmy?

Treatment of non-small cell lung cancer — where we are?

Praca nie była finansowana.

Abstract

Lung cancer is the most common cancer in Poland and in the world, unfortunately diagnosed too late, and combined with a very poor prognosis. For most patients with NSCLC the only possibility of treatment is palliative therapy, including chemotherapy and, in the recent years, molecular targeted therapy. In first-line treatment, cisplatin-based “doublets” are most effective, and in second-line, pemetrexed and docetaxel are used. Recently, maintenance chemotherapy has been introduced.

Although standard chemotherapy improves the quality of life in the patients with advanced NSCLC, due to significant toxicity such treatment should be applied only in patients in good performance status.

The introduction of targeted therapy, based on the molecular profile of the patient has allowed the management to be personalized, which may result in more effective treatment and may be safer for the patient.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, personalized therapy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81, 1: 55–60

Streszczenie

Rak płuca jest najczęściej występującym w Polsce i na świecie nowotworem złośliwym, niestety zbyt późno rozpoznawanym i bardzo źle rokującym. Dla większości chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca jedyną możliwością terapii jest leczenie paliatywne, w tym chemioterapia, a także w ostatnich latach — terapia molekularnie ukierunkowana. W leczeniu I linii najskuteczniejsze okazały się schematy dwulekowe oparte na cysplatynie, w terapii II linii: pemetreksed i docetaksel. W ostatnich latach wprowadzono również tak zwane leczenie podtrzymujące. Jakkolwiek chemioterapia standardowa poprawia jakość życia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, to z uwagi na jej toksyczność, powinna być stosowana tylko u chorych w dobrym stanie sprawności. Pojawienie się nowych możliwości leczenia celowanego opartego na molekularnej charakterystyce chorych pozwala na zindywidualizowane leczenie, które, jak wskazują wyniki przeprowadzonych badań, może okazać się bardziej efektywne i bezpieczne.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, leczenie zindywidualizowane

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81, 1: 55–60

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski, Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii UM w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin, tel.: (81) 724 44 31, faks: (81) 724 48 23, e-mail: janusz.milanowski@umlub.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 19.03.2012 r.

Copyright © 2013 Via Medica

ISSN 0867–7077

Niemal każda publikacja dotycząca raka płuca rozpoczyna się złymi informacjami na temat wciąż rosnącej częstości jego występowania, zbyt późnego rozpoznawania i bardzo złego rokowania. Dlaczego? Wysokie wskaźniki zapadalności (1,5 mln nowych przypadków rocznie na świecie) wynikają wprost z ogromnego rozpowszechnienia palenia tytoniu. Dotychczas zrealizowane liczne programy krajowe i międzynarodowe zmierzające do ograniczenia rozpowszechnienia palenia tytoniu, a pośrednio do zmniejszenia liczby zachorowań na raka płuca, okazały się nieskuteczne. Przeciwnie, częstość zachorowań na raka płuca na świecie stale rośnie. Również w Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym. Rocznie umiera z tego powodu około 20 000 osób [1].

U większości pacjentów rak płuca już w momencie rozpoznania jest w późnym stadium zaawansowania, w którym nie ma możliwości radykalnego leczenia operacyjnego. Ponadto, nawet w grupach chorych poddanych doszczętnej resekcji, 5-letnie przeżycie wynosi 20–60% w zależności od stadium choroby, natomiast w grupie wszystkich chorych na raka płuca zaledwie 5–15%.

Od wielu lat są prowadzone badania oceniające skuteczność skринingu raka płuca. Ich celem jest obniżenie umieralności związanej z tym nowotworem. Badania tego typu były prowadzone w populacjach o wysokim ryzyku zachorowania (osoby z istotną historią palenia tytoniu, powyżej 50. rż.). Próby zastosowania tradycyjnej radiografii klatki piersiowej okazały się nieskuteczne. Następnym etapem były liczne próby zastosowania tomografii komputerowej, w tym niskodawkowej, które dały pierwsze optymistyczne rezultaty. Największym tego typu badaniem było *National Lung Screening Trial* (NLST) przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych pod auspicjami Amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka [2]. Badanie to, którego częściowe wyniki opublikowano w raporcie jesienią 2010 roku, obejmowało ogromną populację ponad 53 000 badanych. Najważniejszym wynikiem badania było zmniejszenie o 20,3% umieralności z powodu raka płuca w grupie objętej badaniem tomografii komputerowej. Co więcej, w grupie tej stwierdzono również istotny (prawie 7%) spadek umieralności z wszystkich przyczyn. Optymizm wynikający z badania nieco gaśnie, gdy docierają do czytelnika informacje ekonomiczne: jeden rok przedłużonego (w ten sposób) życia pacjenta to koszt wynoszący od 134 000 do 184 000 USD. Ponadto badania te obciążone są wieloma wadami, wśród nich bardzo małą swoistością i związaną z tym koniecznością wykonywania dużej liczby niepotrzebnych, inwazyjnych procedur diagno-

stycznych. Niewątpliwie więc, zaprzestanie palenia tytoniu jest najtańszą metodą prowadzącą do zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca.

Jak już wspomniano, większość chorych na raka płuca nie może skorzystać z najlepszej formy leczenia — radykalnego leczenia operacyjnego [3].

Podstawową metodą leczenia chorych niekwalifikujących się do zabiegu z powodu miejscowego zaawansowania choroby jest radioterapia o założeniu radykalnym, w skojarzeniu z chemioterapią, a w raku rozsiałym — także leki ukierunkowane na swoiste cele molekularne.

U wybranych chorych na zaawansowanego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej stosuje się radioterapię paliatywną. Wskazaniem do niej są również przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub do kości. Chemioterapia w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) ma stosunkowo niedługą historię: dopiero w 1995 roku opublikowano metaanalizę wykazującą przewagę chemioterapii opartej na platynie w stosunku do najlepszego leczenia objawowego (BSC, *best supportive care*) [4].

U chorych na zaawansowanego NSCLC pod wpływem paliatywnej chemioterapii z udziałem cysplatyny można uzyskać wydłużenie całkowitego przeżycia o 2–3 miesiące i zwiększenie jednoletniego przeżycia o około 10% w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym. Wyniki wielu badań klinicznych udowodniły najwyższą wartość schematów dwulekowych („dubletów”) opartych na platynie w leczeniu I linii [5]. Stwierdzono również, że żaden z proponowanych schematów dwulekowych (z paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbina) nie wykazuje przewagi nad pozostałymi, w efekcie stosowania każdego z nich uzyskuje się średni czas przeżycia około 8 miesięcy [6, 7]. Próby zastosowania schematów trój- i więcej lekowych a także zwiększenie liczby cykli chemioterapii powyżej 4–6, nie przyniosły pozytywnych wyników.

Kolejną próbę poprawienia wyników leczenia I linii było zastosowanie bewacyzumabu — przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego — jako dodatku do chemioterapii.

W dwóch badaniach III fazy oceniano efekt zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią [8, 9]. Wyniki obu badań wykazały poprawę w zakresie wskaźników odpowiedzi i czasu do progresji (PFS, *progression free survival*) u wybranych chorych w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, a jedno także wydłużenie czasu przeżycia (OS, *overall survival*). Zastosowany schemat

leczenia pozwolił na wydłużenie przeżycia całkowitego powyżej jednego roku. W obu badaniach podawanie bewacyzumabu nasilało jednak znacznie toksyczność leczenia.

Istotnymi ograniczeniami są przeciwwskazania dla zastosowania bewacyzumabu: podtyp płaskonabłonkowy NSCLC oraz krwioplucie. Lek ten nie jest zalecany w Polsce w leczeniu NSCLC z uwagi na jego wysoką toksyczność i bardzo wysoki koszt leczenia.

Obecnie chemioterapia I linii w niedrobnokomórkowym raku płuca pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u 30–40% chorych, medianę czasu całkowitego przeżycia w granicach 8–12 miesięcy, odsetek jednorocznych przeżyć w granicach 20–40% oraz odsetek 2-letnich przeżyć w granicach 5–10%. Ponadto u większości chorych uzyskuje się poprawę jakości życia [10].

Przez wiele lat wszystkie postacie histopatologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca były leczone w ten sam sposób. Analizy dokonane w dużych grupach leczonych chorych wykazały, że w postaci gruczolakoraka i raka wielkomórkowego zastosowanie schematu z pemetreksesem przekładało się na istotnie dłuższy czas przeżycia całkowitego, natomiast w przypadku raka płaskonabłonkowego skuteczniejsza okazała się gemcytabina w połączeniu z cysplatyną [11].

Inną proponowaną metodą stratyfikacji pacjentów w leczeniu I linii jest oznaczanie ekspresji genów *RRM1* i *ERCC1*. Pacjenci z niską ekspresją *ERCC1* lepiej odpowiadają na leczenie schematem cysplatyna + docetaksel, ci zaś z wysoką ekspresją — na schemat gemcytabina + docetaksel [12]. Spostrzeżenia te mają charakter doświadczalny i nigdy nie zostały poddane walidacji w dużych badaniach z losowym doбором chorych, zatem nie mogą być traktowane jako wskazówki do rutynowego postępowania.

U większości, jeśli nie u wszystkich chorych na NSCLC, po leczeniu I linii lub jeszcze w trakcie jej trwania, następuje progresja choroby. Opcją terapeutyczną dla tej grupy chorych, pod warunkiem zadowalającego stanu ogólnego, jest chemioterapia II linii przy zastosowaniu docetakselu lub pemetreksedu, stosowanych w monoterapii. Wykazano podobną skuteczność pemetreksedu i docetakselu w zakresie wskaźników przeżycia oraz jakości życia chorych, przy niższej częstotliwości istotnych efektów toksycznych (neutropenii i gorączki neutropenicznej) w grupie leczonej pemetreksesem. Średnie przeżycie tych chorych od włączenia leczenia II linii to 5–8 miesięcy, w porównaniu do 4,5 miesiąca w grupie leczonych BSC. Warto podkreślić, że odsetek odpowiedzi (RR% [*respon-*

se rate]) w tej grupie jest znikomy i wynosi od 5% do 9%, w porównaniu z około 30% w I linii. Należy jeszcze raz podkreślić, że ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym [13].

Przedmiotem wielu badań klinicznych jest nowy model leczenia NSCLC obejmujący wcześnie stosowanie leku przeciwnowotworowego w tak zwanym leczeniu podtrzymującym, po uzyskaniu stabilizacji choroby lub maksymalnej odpowiedzi na chemioterapię I linii. W tym modelu leczenia wykazano skuteczność pemetreksedu, który wydłużył istotnie zarówno PFS (4,3 v. 2,6 mies.), jak i OS (13,4 v. 10,6 mies.) u chorych z niepłaskonabłonkową postacią NSCLC [14]. Wynik opublikowanego w 2012 roku badania PARAMOUNT wykazał, że pemetreksed jest również skuteczniejszy od leczenia objawowego w leczeniu podtrzymującym u tych chorych, którzy otrzymywali go w pierwszej linii leczenia [15]. Dotyczy to jednak tylko tych osób, u których w czasie leczenia I linii nie doszło do progresji, i które były w dobrym stanie sprawności.

Wynik badania III fazy [16] wykazał, że erlotynib stosowany w leczeniu podtrzymującym po I linii chemioterapii, istotnie statystycznie wydłużał PFS (12 v. 11 mies.). Największą korzyść odnieśli chorzy z aktywującą mutacją genu *EGFR* [16, 17]. W innym badaniu przeprowadzonym w populacji azjatyckiej wykazano również pozytywny efekt gefitynibu (wydłużenie PFS), stosowanego jako leczenie podtrzymujące [18, 19]. Dane te wskazują na pewną skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu podtrzymującym u wybranych pacjentów, jednak wymagają dalszej oceny.

Leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR* (IKT *EGFR*) — gefitynib i erlotynib — zostały zarejestrowane w wielu krajach do leczenia NSCLC po niepowodzeniu chemioterapii I i/lub II linii. Mechanizm działania tych leków polega na odwracalnym hamowaniu aktywności kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu, co powoduje zahamowanie przekazywania sygnału dla proliferacji komórek nowotworowych i nasilenie ich apoptozy. W badaniach II fazy obydwie leki wykazały działanie przeciwnowotworowe, które uzyskało również potwierdzenie w badaniach III fazy: erlotynib zastosowany u chorych na NSCLC po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii chemioterapii wydłuża medianę czasu przeżycia w porównaniu z placebo o około 2 miesiące [20]. Jednak nie wszyscy chorzy w takim samym stopniu odpowiadają na leczenie tymi lekami (podobnie jak w chemioterapii II linii odsetek odpowiedzi wynosi zaledwie 6–9%). Odpo-

wiedzę uzyskuje się częściej w pewnych grupach chorych: u kobiet, w przypadku raka gruczołowego i u osób, które nigdy nie paliły tytoniu. Wyniki licznych badań wskazują, że niektóre cechy molekularne nowotworu odgrywają pewne znaczenie: warunkiem uzyskania korzyści z leczenia jest choćby minimalna ekspresja EGFR. U większości chorych z odpowiedzią na leczenie stwierdza się mutacje aktywujące kinazę tyrozynową genu EGFR [21, 22]. Jeszcze niedawno uważano, że ważnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi i czasu przeżycia chorych otrzymujących IKT EGFR jest wysoka liczba kopii genu EGFR oceniona metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) [23]. Obecnie wiadomo, że jedynym istotnym czynnikiem predykcyjnym dla tej grupy chorych jest obecność aktywującej mutacji genu EGFR [24].

Ostatnie 2 lata przyniosły pewien przełom w myśleniu i sposobie leczenia NSCLC. Podstawą tych zmian były wyniki badań klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu i erlotynibu) jako pierwszej linii leczenia. Okazało się, że u pacjentów z mutacją EGFR zastosowanie gefitynibu [19] lub erlotynibu [25] jest korzystniejsze dla chorych (wydłużenie PFS) w porównaniu z tradycyjną chemioterapią. Interesujące, że korzystne wyniki badań uzyskane początkowo w populacjach azjatyckich, potwierdziły się również u Europejczyków (badanie *European Randomized Trial of Tarceva vs. Chemotherapy* [EURTAC]) [26]. Badanie to przerwano przed jego zakończeniem po stwierdzeniu istotnego wydłużenia PFS w grupie otrzymującej erlotynib. W ten oto sposób inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR odnajdują właściwe miejsce w leczeniu NSCLC. Chorzy z mutacją EGFR mają większą szansę na powodzenie terapii przy zastosowaniu EGFR TKI zarówno w pierwszej, jak i w dalszych liniach leczenia. Dodatkowym argumentem przemawiającym na korzyść takiego postępowania jest znacznie mniejsza toksyczność leczenia i nieporównywalnie lepsza jakość życia (minimalizacja hospitalizacji, leczenie ambulatoryjne).

Wyniki wielu badań klinicznych wykazały, że chorzy z mutacjami EGFR wykazują istotnie dłuższy czas do progresji wtedy, gdy zamiast chemioterapii I linii otrzymują gefitynib lub erlotynib [24]. Wyniki te doprowadziły do zarejestrowania w Europie gefitynibu jako leku pierwszego rzutu u chorych na raka gruczołowego z mutacją EGFR. Ponieważ istnieje wiele technik molekularnych o różnej czułości i swoistości służących do oceny mutacji EGFR, opracowano swoiste przeciwciała w stosun-

ku do dwóch najczęściej występujących: delecji eksonu 19 oraz mutacji punktowej L858R [27].

W ostatnich latach rozwój wiedzy w zakresie biologii molekularnej raka płuca nabrał wyraźnego tempa. W 2007 roku Soda i wsp. zidentyfikowali inwersję w obrębie chromosomu 2 u chorych z NSCLC, która doprowadza do fuzji genów EML4 i ALK i w następstwie do onkogennej aktywacji ALK [28]; ALK jest przezbłonowym receptorem kinazy tyrozynowej, który odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu i migracji komórek. Pacjenci z mutacją EML4-ALK nie odpowiadają na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR. W 2010 roku Kwak i wsp. wykazali, że kryzotynib — drobnocząsteczkowy inhibitor ALK — zastosowany u chorych z mutacją EML4-ALK, wywołuje wysoki odsetek remisji (niemal 60% badanej grupy) [29]. Niestety, leczenie kryzotynibem może być zastosowane zaledwie u około 4% wszystkich chorych z NSCLC, ponieważ u takiego odsetka ogółu chorych stwierdza się mutację EML4-ALK. Natomiast w wyselekcjonowanych grupach ograniczonych do raka gruczołowego, niepalących, bez mutacji EGFR, mutację ALK stwierdzono u 33% chorych [30]. Wydaje się, że ta grupa pacjentów może odnieść potencjalne korzyści z leczenia kryzotynibem [31].

Interesująca, z punktu widzenia perspektyw tak zwanego leczenia „zindywidualizowanego”, jest ścieżka sygnałowa Met. Efekty jej działania są związane z gorszym rokowaniem u chorych z NSCLC. Uważa się ponadto, że jej aktywacja prowadzi do tak często obserwowanej oporności na działanie EGFR TKI. MetMAB to monowalentne przeciwciała monoklonalne łączące się z receptorem Met i blokujące w ten sposób dalsze przekazywanie sygnałów [32]. Ostatnio opublikowano wyniki badania klinicznego OAM4558g, w którym porównywano dwa ramiona — MetMAB w połączeniu z erlotynibem v. erlotynib z placebo — w II/III linii leczenia u pacjentów z NSCLC [32]. W grupie chorych z wysoką ekspresją Met leczonych MetMAB z erlotynibem stwierdzono istotne wydłużenie PFS (3 mies. v. 1,5 mies.) i OS (12,6 mies. v. 4,6 mies.). Dodanie MetMAB do erlotynibu w leczeniu tych chorych zmniejszało trzykrotnie względne ryzyko zgonu. Badanie to otwiera pewną perspektywę dla dużej grupy chorych, którzy znaleźli się w trudnej sytuacji klinicznej oporności na działanie EGFR TKI.

W praktyce klinicznej obserwuje się, że nawet po najlepszej odpowiedzi na leczenie EGFR TKI dochodzi do progresji choroby, najczęściej już przed upływem roku leczenia. Częstą przyczyną oporności na leczenie jest mutacja T790M, którą można stwierdzić w wycinkach pobranych po te-

rapii EGFR TKI, u niemal połowy chorych. Ostatnio opublikowano interesujące wyniki na temat stosowania afatynibu (BIBW 2992) — nieodwracalnego inhibitora receptorów z rodziny ErbB (EGFR, HER-2 i HER-4 — pan-ErbB inhibitor), który przejawia również aktywność skierowaną przeciw komórkom raka płuca z mutacją T790M. W badaniu o akronimie LUX-Lung 1 stosowano afatynib v. placebo u chorych na gruczolakoraka, u których progresja wystąpiła po jednej lub dwóch liniach chemioterapii i dodatkowym leczeniu EGFR TKI, prowadzonym przez co najmniej 12 tygodni. Była to grupa 585 chorych o najgorszym rokowaniu, u których według aktualnych standardów, nie było dalszych możliwości leczenia [33]. Głównymi punktami końcowymi były OS, PFS, odpowiedź na leczenie i toksyczność. W grupie pacjentów leczonych afatynibem wykazano istotne wydłużenie PFS w stosunku do placebo (3,3 mies. v. 1,1 mies.), wyższe wskaźniki kontroli choroby i obiektywnej odpowiedzi w 8. tygodniu. Nie uzyskano jednak wydłużenia wskaźnika OS. Przyczyną tego wyniku mógł być mało selektywny dobór chorych w tym badaniu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi afatynibu były biegunka oraz wysypka.

Warto podkreślić, że afatynib istotnie poprawiał stan kliniczny chorych: zmniejszał nasilenie kaszlu, duszności i bólu. Wskaźniki te stanowiące tak zwane punkty końcowe oceniane przez pacjenta (*patient-reported outcomes*) stają się coraz bardziej docenianymi parametrami ocenianym i w badaniach klinicznych. Ich uwzględnianie w metodologii badań klinicznych w raku płuca ma szczególne znaczenie w obliczu uzyskiwania tak krótkich wskaźników czasowych (PFS, OS) u tych chorych. Biorąc pod uwagę relatywnie krótki okres przeżycia chorych na raka płuca, szczególnie istotne wydaje się znaczenie odpowiedniej jakości ich życia. Ma to również związek z ogólną tendencją do ogniskowania głównych punktów końcowych raczej na wskaźnikach dotyczących jakości życia pacjenta (objawy, QoL [*quality of life*]), a nie tylko na wskaźniku OS. Wydaje się, że wraz ze wzrostem znaczenia roli aktywnego udziału pacjentów w procesie leczenia, będą oni oczekiwać na coraz więcej informacji na temat „humanitarnego” aspektu leczenia, włącznie z danymi na temat objawów niepożądanych i jego wpływu na różne składowe jakości życia. W konsekwencji, doświadczenia pacjenta w procesie leczniczym składające się na tak zwane „punkty końcowe oceniane przez pacjenta” w badaniach klinicznych, będą miały wpływ na całościową ocenę procesu leczenia i, co za tym idzie, będą podstawą procesu decyzyjnego dla klinicysty, pacjenta i płatnika.

Zastosowanie tak zwanego „leczenia celowanego” lub „ukierunkowanego molekularnie” pozwala na osiągnięcie lepszych wyników w wyselekcjonowanych podgrupach chorych, stanowiących stosunkowo niewielki odsetek ich ogólnej populacji. Wydaje się więc słuszne, że równie ważne jest zapewnienie właściwej opieki „zindywidualizowanej”, skoncentrowanej na odpowiednim leczeniu paliatywnym podejmowanym na wczesnych etapach rozwoju choroby. Takie postępowanie może w ogólnym rozrachunku okazać się bardziej efektywne w odniesieniu do całej populacji pacjentów. Słuszność tego poglądu została potwierdzona w badaniu Temela i wsp., którego wynik wykazał, że wczesne rozpoczęcie opieki paliatywnej prowadzi nie tylko do poprawy wskaźników jakości życia, ale także do znamiennego wydłużenia przeżycia całkowitego w stosunku do grupy chorych leczonych standardowo (11,6 v. 8,9 mies., $p = 0,02$) [34]. Warto zauważyć, że korzyść dla chorych w tym badaniu mierzona w postaci wydłużenia przeżycia, jest porównywalna do tej wynikającej z postępu w farmakoterapii raka płuca w ciągu ostatniej dekady. Dla przykładu: dodanie bewacyzumabu do chemioterapii (12,3 v. 10,3 mies.), erlotynib w 2 linii w porównaniu z placebo (6,7 v. 4,7 mies.), pemetreksed w leczeniu podtrzymującym (13,4 v. 10,6 mies.) — wszystkie te metody spowodowały podobne wydłużenie przeżycia chorych, kosztem zwiększenia toksyczności i ogromnych kosztów finansowych. Ponadto, każde z tych sposobów leczenia jest przeznaczone dla niewielkiej, wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów.

Z krótkiego przeglądu wiedzy na temat leczenia raka płuca wynika, że w ostatnich latach wyraźnie zmieniają się standardy w tej dziedzinie. Koncepcja molekularnej charakterystyki chorych wychodzi stopniowo ze sfery badań laboratoryjnych i doświadczalnych i wkracza do kliniki. Podstawową rolę w optymalizacji wykorzystania nowych metod leczenia „molekularnie ukierunkowanego” odgrywa wyłanianie grup chorych posiadających określony „profil molekularny”. W tak wyselekcjonowanych grupach istnieje największe prawdopodobieństwo odniesienia korzyści dzięki zastosowaniu terapii celowanej. Postępowanie takie zapobiega również niepotrzebnemu stosowaniu leków i występowaniu ich ewentualnej toksyczności u tych chorych, u których nie można liczyć na ich skuteczność.

Reasumując, ewolucja wiedzy na temat raka płuca, której jesteśmy świadkami w ostatnich latach, nie prowadzi do powstawania kolejnych linii toksycznych chemioterapii, zmierza raczej w kierunku bardziej „inteligentnego”, wybiórczego

podejścia do leczenia tej choroby, uwzględniającego istnienie różnych jej fenotypów wymagających indywidualizacji postępowania.

Wydaje się, że taki precyzyjny dobór metod leczenia zaowocuje coraz lepszymi wynikami i dalszym wydłużeniem życia chorych.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2010.
2. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. i wsp. Baseline characteristics of participants in the randomized National Lung Screening Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 1771–1779.
3. 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: 153–158.
4. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br. Med. J.* 1995; 311: 899–909.
5. Lilenbaum R., Herndon J., List M. i wsp. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life and cost-effectiveness (abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 1a.
6. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
7. Greco A.F., Gray J.R., Thompson D.S. i wsp. Prospective randomized study of four novel chemotherapy regimens in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1279–1285.
8. Sandler A., Gray R., Perry M.C. i wsp. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2542–2550.
9. Manegold C., von Pawel J., Zatloukal P. i wsp. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): BO17704. *Am. Soc. Clin. Oncol. Proc.* 2007; abst. 7514.
10. 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 of 16 controlled clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4617–4625.
11. Hanna N., Paul S., DeMarinis F. i wsp. O-5 Multiple regression analysis of prognostic variables for survival from the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41: 5–6.
12. Zheng Z., Chen T., Li X. i wsp. DNA synthesis and repair genes *RRM1* and *ERCC1* in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 800–808.
13. Langer C. J., 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: 173–181.
14. 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.
15. Paz-Ares L., de Marinis F., Dediu M. i wsp. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 247–255.
16. Cappuzzo F., Coudert B., Wierzbiński R. i wsp. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 521–529.
17. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. i wsp. Efficacy results from the randomised phase III OPTIMAL (CTONG 0802) study comparing first-line erlotinib versus carboplatin plus gemcitabine, in chinese advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 8): (Abstr. LBA13).
18. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
19. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121–128.
20. Shepherd F. A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
21. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. i wsp. *EGFR* mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497–1500.
22. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. i wsp. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129–2139.
23. Cappuzzo F., Hirsch F. R., Rossi E. i wsp. Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) and *HER2* gene amplification predict response to gefitinib therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstrakt). *Ann. Oncol.* 2004; 15 (Supl. 3): 166.
24. Pirker R., Herth F.J., Kerr K.M. i wsp. Consensus for *EGFR* mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1706–1713.
25. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. i wsp. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 735–742.
26. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. i wsp. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 239–246.
27. Rosell R., Moran T., Queralt C. i wsp. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–967.
28. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. i wsp. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561–566.
29. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. i wsp. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1693–1703.
30. Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. i wsp. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor *EML4-ALK*. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4247–4253.
31. Perner S., Wagner P.L., Soltermann A. i wsp. TTF1 expression in non-small cell lung carcinoma: association with TTF1 gene amplification and improved survival. *J. Pathol.* 2009; 21: 65–72.
32. Spigel D.R., Ervin T.J., Ramlau R. i wsp. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: (supl.), abstr. 7505.
33. Hirsh V., Cadranel J., Cong J. i wsp. Symptom and Health-related Quality of Life Benefit of Afatinib (BIBW 2992) in Advanced NSCLC Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib: Results of a Randomized Phase III Trial (LUX-Lung 1). *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6, (supl. 2), S324.
34. Temel J. S., Greer J. A., Muzikansky A. i wsp. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 733–742.