

Główne zagadnienia z zakresu nowotworów płuca i klatki piersiowej

40. Kongres Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej,
5–8.06.2004 r., Nowy Orlean, USA
Sprawozdanie

Major issues in the area of lung and chest cancer
40th ASCO Annual Meeting, 5-8 June 2004, New Orleans, USA
A report

Tegoroczne spotkanie ASCO przyniosło sporo cennych informacji z zakresu leczenia nowotworów płuca i klatki piersiowej, stworzyło pewne nadzieje i wyznaczyło nowe cele w poszukiwaniu poprawy wyników leczenia.

This is the best news for patients with lung cancer in a long time (to najlepsza wiadomość dla chorych na raka płuca od dłuższego czasu) – powiedział dr Winton, przedstawiając wyniki badania National Cancer Institute of Canada, a w biuletynie ASCO Daily News napisano Clinical practice in early stage lung cancer poised for change (zmienia się praktyka kliniczna w raku płuca). Wszystko to w związku z wynikami dwóch badań przedstawionych na tegorocznym ASCO, opatrzonych symbolem high impact, a dotyczących uzupełniającej chemioterapii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu operacyjnym: badania JBR.10 A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer (abst. 7018) oraz badania CALGB 9633 Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer (7019).

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o złym rokowaniu. Nawet w grupie kwalifikującej się do radykalnego zabiegu operacyjnego, obejmującej w krajach o dobrze zorganizowanej służbie zdrowia zaledwie 20–25 proc. ogółu chorych, u 1/3 chorych dochodzi do nawrotu choroby i zgonu w ciągu 5 lat. Aż 80 proc. nawrotów pojawia się w ciągu 2 lat po leczeniu operacyjnym i są to głównie przerzuty odległe. Stanowi to uzasadnienie do poszukiwania metod systemowego leczenia, które poprawiłyby dotychczas osiągnięte wyniki.

W tej sytuacji zrozumiałe jest duże zainteresowa-

nie wynikami wspomnianych badań. W obu z nich wykazano znamienne wydłużenie czasu do progresji i co ważniejsze – kilkunastoprocentowe zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia. Co ważne, schematy chemioterapii zastosowane w obu badaniach, tj. winorelbina z cisplatyną w NCI-Canada i paklitaksel z karboplatyną w CALBG okazały się bezpieczne; w badaniu NCI-Canada 59 proc. chorych otrzymało powyżej 3 kursów, a w badaniu CALBG 85 proc. – 4 kursy. Chemioterapia miała nieznaczny wpływ na pogorszenie jakości życia i wiązała się z niewielką neurotoksycznością (NCI-Canada). W badaniu CALGB 3. i 4. stopień neutropenii stwierdzono u 38 proc. chorych. Osoby, które nie uczestniczyły w tegorocznym kongresie ASCO miały okazję wysłuchać obu wykładów w oryginalnej wersji kilka miesięcy później, podczas niedawno zakończonej Środkowo-europejskiej Konferencji na temat Raka Płuca w Gdańsku (23–25 września 2004 r.).

Wracając do ASCO – przedstawiono tam także pozytywne wyniki metaanalizy 6 badań japońskich z zastosowaniem schematu UFT (uracyl i tegafur) w leczeniu uzupełniającej *Survival benefit of oral UFT for adjuvant chemotherapy after completely resected non-small-cell lung cancer* (7002). Prawdopodobieństwo przeżycia pod wpływem chemioterapii uzupełniającej po 5 i 7 latach wynosiło odpowiednio 82 proc. i 76 proc., w porównaniu do 77 proc. i 69 proc. w grupie kontrolnej ($p=0,011$).

Dyskusja na temat uzupełniającej chemioterapii u chorych na NSCLC we wczesnym stadium za-

awansowania, po radykalnym leczeniu operacyjnym toczy się od lat 70. XX w. W opublikowanej w 1995 r. metaanalizie z Cambridge wykazano zwiększenie odsetka wyleczeń po 2 i 5 latach pod wpływem chemioterapii zawierającej cisplatynę, odpowiednio o 3 i 5 proc. Kolejne badania, w tym znane powszechnie ALPI (*Adjuvant Lung Project of Italy*) z 2003 r. nie wykazało korzyści z leczenia uzupełniającego, a z kolei badanie IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*) wykazało zwiększenie 5-letniego przeżycia o 4,1 proc. Wyniki te nie pozwoliły na rutynowe wprowadzenie chemioterapii uzupełniającej u chorych na NSCLC. Badania przedstawione podczas tegorocznego ASCO są zachęcające i stwarzają realną perspektywę poprawy wyników. Nie należy jednak ulegać euforii i odnosić ich automatycznie do chemioterapii uzupełniającej w raku piersi czy jelita grubego. Chemioterapia pooperacyjna najpewniej przynosi korzyść tylko u wybranych chorych na raka płuca, przy czym dotychczas trudno wskazać te kategorie. Niedawno opublikowane badania M. van de Vijvera z Holenderskiego Instytutu Onkologii, dotyczące profilu genetycznego chorych na raka piersi wykazały np., że u większości chorych można by uniknąć chemioterapii bez pogorszenia szansy wyleczenia. Nadal istnieje więc potrzeba wskazania chorych, którzy odniosą korzyść z takiego postępowania. Dotychczas analizowane markery molekularne, np. Ki67, p53 czy k-ras, nie mają istotnej wartości rokowniczej, nadzieje wiąże się natomiast z analizą profilu ekspresji genów. Pozostałe kwestie to wybór schematów chemioterapii, które poza wysoką skutecznością odznaczałyby się małą toksycznością i przystępnym kosztem.

Kontrowersje dotyczą także leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB. Jest to niejednorodna grupa chorych – stopień IIIA obejmuje różne kombinacje guzów płuca od T1 do T3 i węzłów chłonnych od N1 do N2, natomiast stopień IIIB – każdy guz płuca, któremu towarzyszy cecha N3 i każde zaawansowanie węzłowe towarzyszące guzowi T4. Niejednorodność grup pogłębia cecha N2, którą można podzielić na 2 podgrupy – mN2 i cN2, czyli mikroskopowa cecha N2 – *minimal* N2 (kiedy przerzuty stwierdza się w trakcie torakotomii, a przed leczeniem operacyjnym zaawansowanie węzłowe określono jako N0 lub N1) i makroskopowa cecha N2 – *clinical* N2, tj. ewidentne przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia, potwierdzone mikroskopowo przed leczeniem operacyjnym. 3-letnie przeżycia w obu tych podgrupach wynoszą odpowiednio 41 proc. i 14 proc. Postuluje się ponadto wprowadzenie podgrupy uN2 (*unresectable bulky*), obejmującej chorych z nieresekcyjnymi węzłami chłonnymi, nawet po leczeniu indukcyjnym, jako pod-

grupy IIIC (poprawki wg twórcy klasyfikacji TNM w raku płuca, Mountaina). Pomimo wielu kontrowersji w określeniu *operacyjności* tych chorych, zwłaszcza w przypadku cechy cN2, są oni nadal kandydatami do leczenia operacyjnego po indukcyjnej chemioterapii lub chemioradioterapii. W przedstawionym podczas ASCO 2003 badaniu INT 0139, dotyczącym roli chirurgii w leczeniu chorych z cechą N2 po indukcyjnej chemioterapii i radioterapii, wykazano jedynie u 18 proc. potwierdzonych badaniem histopatologicznym całkowitych regresji w węzłach chłonnych. Czas przeżycia chorych leczonych chirurgicznie i poddanych chemioradioterapii nie różnił się, natomiast w pierwszej grupie dłuższy był czas do progresji. Wydaje się zatem, że korzyści z leczenia operacyjnego mogą odnieść tylko chorzy z cechą N2, u których uzyskuje się całkowitą regresję po leczeniu indukcyjnym.

Poprawy wyników leczenia w tej grupie chorych poszukuje się w modyfikacji dotychczasowych schematów terapeutycznych. Próby te nie zawsze są jednak udane. Przykładowo, grupa niemiecka GLOGG przedstawiła randomizowane badanie III fazy *Cisplatin and etoposid followed by chemoradiation (hfRT/CT) vs PE alone before surgery in stage III non-small cell lung cancer (7004)*, w której nie wykazano korzyści z dołączenia radioterapii do leczenia indukcyjnego przed zabiegiem operacyjnym, a równocześnie chemioradioterapia związana była z wyższą wczesną toksycznością pod postacią III i IV stopnia zapalenia przełyku.

W leczeniu nieoperacyjnych raków płuca IIIA (N2 nieresekcyjne) i IIIB, obecnie standardem postępowania jest jednoczasowa lub sekwencyjna radiochemioterapia. Leczenie to pozwala na podwyższenie prawdopodobieństwa 2-letniego przeżycia o kilka procent w porównaniu z wyłączną radioterapią. W randomizowanym badaniu III fazy, przedstawionym przez Vokesa i wsp., *Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CTX/RT) vs CT/XRT alone for regional advanced unresectable non-small cell lung cancer (7005)*, również w tej grupie chorych chemioterapia poprzedzająca chemioradioterapię nie przyniosła korzyści, a wiązała się ze zwiększoną toksycznością. Podobnie nie przyniosła poprawy wyników tzw. konsolidująca chemioterapia po wcześniejszej radiochemioterapii (badanie Cartera *A randomized trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by either weekly paclitaxel or observation in patients with stage III non-small-cell lung cancer; abst. 7076*).

Jak wykazała metaanaliza z 1995 r., w IV stopniu zaawansowania choroby paliatywna chemioterapia wydłuża prawdopodobieństwo rocznego przeżycia o 10 proc. w porównaniu z leczeniem objawowym.

Nadal przedmiotem badań jest określenie optymalnego schematu chemioterapii, czasu leczenia, celowość leczenia chorych powyżej 70. roku życia i w niższym stopniu sprawności (PS >2). W przedstawionym podczas kongresu ASCO 2002 badaniu ECOG 1594, w którym porównano schematy chemioterapii zawierające związki platyny z lekami nowej generacji, nie stwierdzono różnic w odpowiedzi na leczenie. Podczas tegorocznego kongresu ASCO, Kubota i wsp. przedstawili badanie pt. *The four-arm cooperative study (FACS) for advanced non-small-cell lung cancer* (7006), w którym porównano schematy chemioterapii zawierające nowe leki, tj. paklitaksel z karboplatiną, gemcytabiną z cisplatiną, winorelbina z cisplatiną, z referencyjnym schematem stosowanym w Japonii zawierającym irinotecan i cisplatinę. Najlepsze wyniki osiągnięto w ramieniu referencyjnym (mediana przeżycia 14,2 mies., 59 proc. przeżyć rocznych). Wyniki osiągnięte w pozostałych ramionach były również zadowalające (mediana przeżycia od 11,4 do 14,8 mies.). Odpowiedź na leczenie (w granicach 30–33 proc.) była podobna we wszystkich czterech ramionach.

W leczeniu drugiej linii uznanym lekiem jest docetaksel w dawce 75 mg/m², podawany we wlewach dożylnych co 3 tyg. W randomizowanym badaniu II fazy, przedstawionym przez Pectasides i wsp., *Docetaxel versus docetaxel plus irinotecan as second line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer* (7033) oraz Takeda i wsp. *Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine for second line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer* (7034), nie stwierdzono korzyści ze skojarzenia docetakselu z innymi cytostatykami. Natomiast schemat cotygodniowego podawania docetakselu przy podobnym odsetku odpowiedzi był lepiej tolerowany niż klasyczny schemat podawany co 3 tyg. (randomizowane badanie III fazy, Schuette i wsp. *Second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly vs three – weekly docetaxel*; abst. 7036).

U chorych powyżej 70. roku życia i w stopniu sprawności PS ≥2 poszukuje się schematów leczenia o mniejszej toksyczności. Na uwagę zasługują 3 badania. Grupa ECOG porównała 2 schematy leczenia, tj. paklitaksel i karboplatinę z gemcytabiną i cisplatiną (7055). Nie różniły się one skutecznością ani tolerancją leczenia. W drugim badaniu grupy SWOG oceniono retrospektywnie tolerancję chemioterapii sekwencyjnej winorelbina i docetaksem pomiędzy chorymi powyżej 70. roku życia z PS 2 i 0–1. Tolerancja leczenia w grupie z PS 2 była gorsza, ale czas przeżycia do progresji był w obu grupach podobny (7056). W innym, podobnym badaniu porównano monoterapię gemcytabiną ze schematem gemcytabina i karboplatyna. Nie wykazano różnic w od-

powiedzi na leczenie, przy zwiększonej toksyczności schematu z karboplatiną (7058). Pozycję karboplatyny jako leku o mniejszej toksyczności i o podobnej skuteczności w porównaniu z cisplatiną podważył przegląd badań randomizowanych z okresu 1992–2003. Wykazano w nim nieco gorsze wyniki uzyskiwane przy użyciu skojarzenia karboplatyny z innymi lekami nowej generacji w porównaniu z tymi samymi schematami zawierającymi cisplatinę (7068). Z kolei u chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii z udziałem pochodnych platyny obiecujące są wyniki randomizowanego badania III fazy *Glob 2 Vinorelbine-carboplatin vs non-platinum doublets in inoperable non-small-cell lung cancer patients* (7016), w którym schemat zawierający winorelbina z gemcytabiną był lepiej tolerowany i pozwalał uzyskać wyższy odsetek przeżyć rocznych (odpowiednio 49 proc. i 34 proc.; p=0,01).

W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca tegoroczny kongres ASCO, podobnie jak kilka poprzednich, nie przyniósł przełomu. Na uwagę zasługuje nowy lek antracyklinowy, amrubicyna, przy użyciu którego uzyskano w leczeniu nawrotów 88 proc. częściowych regresji, 64 proc. przeżyć rocznych i medianę przeżycia 14,1 mies. (7206). W analizie retrospektywnej porównano wyniki leczenia i toksyczność chemioradioterapii w stadium choroby ograniczonej u chorych w wieku powyżej i poniżej 70 lat, nie stwierdzając różnic pomiędzy obiema grupami, poza zwiększoną toksycznością hematologiczną u ludzi starszych (7043). W badaniu II fazy przedstawionym przez Mitsuoka *Phase II study of cisplatin, etoposide and concurrent thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited stage small-cell lung cancer* (7044), ponownie podjęto temat podtrzymującej chemioterapii. W związku z osiągniętymi zachęcającymi wynikami wskazane byłoby przeprowadzenie randomizowanego badania III fazy.

Względnie dużo doniesień dotyczyło rzadkiego nowotworu, jakim jest międzybłoniak opłucnej. Od roku 1960, kiedy ustalono kryteria diagnostyczne pozwalające na pewniejsze rozpoznanie tego guza, obserwuje się stale postępujący wzrost zachorowań. Jest to również związane z ekspozycją populacji w latach 80. na azbest, który jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju tego nowotworu. Szczyt zachorowań przewiduje się w latach 2015–2020. Jest to nowotwór o agresywnym przebiegu i niewielkiej chemio- i promieniowrażliwości. Poszukuje się skuteczniejszych metod chemioterapii poprzedzającej radykalny zabieg chirurgiczny, tj. zewnątrzopłucnową pneumonektomię i pleuropneumonektomię. W dwóch badaniach przedstawiono obiecujące wyniki chemioterapii indukcyjnej z użyciem gemcytabiny i cispla-

tyny (7052 i 7193). Wysoki odsetek odpowiedzi pozwolił na przeprowadzenie całkowitych resekcji i osiągnięcie 18-miesięcznej mediany czasu przeżycia.

W ostatnich latach, podobnie jak w innych nowotworach, przedmiotem szczególnego zainteresowania w raku płuca jest tzw. leczenie celowane z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych i substancji drobnocząsteczkowych. W sesji poświęconej tym zagadnieniom przedstawiono wyniki dwóch negatywnych badań III fazy, z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej – erlotinibu w połączeniu z chemioterapią – badanie TALENT: *Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (7010)* oraz TRIBUTE: *A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (7011)*. Podobnie negatywne wyniki z połączenia chemioterapii z innym inhibitorem kinazy tyrozynowej – gefinitibem stwierdzono w badaniach INTACT 1 i INTACT 2 (*Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Therapy*). Mediana czasu przeżycia chorych w obu ramionach badania nie różniła się, a nawet w grupie otrzymującej gefinitib była nieznacznie gorsza. Z kolei w pracy Shephard i wsp. (7022) zastosowanie erlotinibu w porównaniu z placebo po chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu przyniosło wydłużenie czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia oraz tzw. czasu do pogorszenia objawowego, czyli nasilenia dolegliwości, takich jak kaszel, duszność, ból.

Przypuszcza się, że niepowodzenia skojarzenia chemioterapii z inhibitorami kinazy tyrozynowej mogą być spowodowane nieodpowiednim doбором chorych. Tak było najpewniej w przypadku badań INTACT 1 i INTACT 2, gdzie wielu chorych miało małe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie. Obecnie wiadomo, że somatyczna mutacja genu EGFR i niektóre cechy kliniczne i demograficzne (gruczolakorak, osoby niepalące, kobiety, rasa żółta) pozwalają określić grupy o względnie wysokim prawdopodobieństwie odpowiedzi na leczenie. Z drugiej strony bierze się pod uwagę antagonistyczne oddziaływanie pomiędzy chemioterapią a inhibitorami kinazy tyrozynowej na poziomie cyklu komórkowego. Inhibitory kinazy tyrozynowej, będące lekami cytostatycznymi, powodują zahamowanie komórki w fazie G1, podczas gdy leki cytotoksyczne działają głównie w fazie G2/M. Poprawę wyników można by osiągnąć poprzez optymalizację schematu leczenia. W badaniu Piperdi i wsp., przeprowadzonym na liniach komórkowych, *Schedule-dependent interaction between epidermal growth factor inhibitors and G2/M blocking chemotherapeutic agents on human NSCLC cell lines in vitro (7028)*, wykazano, że zmiana sekwencji podawania leków – wprowadzenie przerw pomię-

dzy chemioterapią i inhibitorami kinazy tyrozynowej – pozwala na uniknięcie niekorzystnego z punktu widzenia chemioterapii zatrzymania komórek w fazie G1 cyklu komórkowego. Podobnych negatywnych zależności nie zaobserwowano w skojarzeniu chemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi.

Mutacja genu EGFR występuje częściej w populacji japońskiej, dlatego też zrozumiałe jest, że wśród przedstawionych na tegorocznym kongresie ASCO nowych badań z zastosowaniem gefinitibu dominowały prace badaczy z tego kraju. Oprócz stwierdzonej już wcześniej aktywności leku, przedstawiono w nich również zwiększoną toksyczność leczenia gefinitibem pod postacią śródmiąższowego zapalenia płuc. Powikłanie to występowało częściej w grupie palących mężczyzn i u chorych z idiopatycznym włóknieniem miąższu płuc (7059, 7063, 7064).

Przedstawiono kilka prac, w których przeanalizowano wybrane czynniki molekularne w ocenie wrażliwości na gefinitib, m.in. *Evaluation of epidermal growth factor receptor as a prognostic factor to survival in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum based chemotherapy as first-line treatment (7024)*, *Molecular characteristic of non-small cell lung cancer patients sensitive to gefinitib (7025)*, *Defining gefinitib sensitivity/resistance in non-small cell lines by affymetrix gene arrays (7027)*. Doniesienia te zbiegły się w czasie z opublikowanymi równocześnie w maju br. pracami Lyncha i wsp. (*New England Journal of Medicine*) oraz Paeza i wsp. (*Science Express*), w których wykazano, że swoista mutacja somatyczna genu EGRF jest związana ze szczególnie wysokim prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie gefinitibem.

Przedstawione powyżej zagadnienia zostały omówione przez doc. M. Krzakowskiego w trakcie *Spotkania po ASCO 2004* w Gdyni, a także stały się przedmiotem dyskusji grona ekspertów w trakcie ostatnio zakończonej *9th Central European Lung Cancer Conference* w Gdańsku.

Zainteresowanym tematem leczenia raka płuca i nowotworów klatki piersiowej polecam stronę internetową *American Society of Clinical Oncology*, www.asco.org, gdzie niektóre wykłady są dostępne w wersji wirtualnej.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Renata Duchnowska

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128

00-909 Warszawa