

Pierwotny rak płuca należy do grupy najczęściej występujących w Polsce nowotworów. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne raka płuca: rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy, rak gruczolowy i rak wielkokomórkowy. Ze względu na cechy kliniczne raki płuca dzieli się na niedrobnokomórkowe (NSCLC) i drobnokomórkowe. Zasadniczą rolę w terapii NSCLC pełni leczenie chirurgiczne. Wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego jest możliwe tylko we wczesnych, tj. I i II stopniu zaawansowania wg AJCC. W Polsce do grupy tej należy tylko ok. 10 proc. nowo rozpoznawanych przypadków NSCLC. Przez wiele lat rak niedrobnokomórkowy płuca był uznawany za nowotwór prawie całkowicie niewrażliwy na cytostatyki. Obecnie znanych jest kilkanaście leków wykazujących aktywność w tej jednostce chorobowej. Należą do nich: cisplatyna, ifosfamid, mitomycyna C, winoreblina, taksany oraz gemcytabina. Celem leczenia chemicznego stosowanego u chorych z NSCLC jest zmniejszenie masy nowotworu i umożliwienie wykonania terapeutycznego zabiegu chirurgicznego (stopień III) lub wydłużenie czasu przeżycia i poprawa jego komfortu (stopień IV). Wyniki metaanalizy wskazują na fakt, że chemioterapia paliatywna przedłuża życie w porównaniu z grupą chorych leczonych tylko objawowo, korzyść ta, pomimo statystycznej znamienności, nie jest duża i wynosi ok. 6–10 tyg. Ifosfamid wykazuje aktywność w monoterapii (tylko krótkotrwałe remisje) i wchodzi w skład programów wielolekowych, stosowanych w chemioterapii neoadjuwantowej oraz paliatywnej, podawanej w IV stopniu zaawansowania.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, ifosfamid.

# Zastosowanie ifosfamidu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

*Ifosfamide in the treatment of non-small cell lung cancer*

Piotr Rzepecki, Tomasz Sarosiek, Cezary Szczylik

Klinika Onkologii, Ośrodek Przeszczepiania Szpiku, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

## WSTĘP

Pierwotny rak płuca należy do grupy najczęściej występujących w Polsce nowotworów. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne raka płuca: rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy, rak gruczolowy i rak wielkokomórkowy. Ze względu na cechy kliniczne dzieli się je na niedrobnokomórkowe (NSCLC) i drobnokomórkowe. Zasadniczą rolę w terapii NSCLC pełni leczenie chirurgiczne. Wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego jest możliwe tylko we wczesnych stadiach choroby, tj. I i II stopniu zaawansowania wg AJCC. W Polsce do grupy tej należy tylko ok. 10 proc. nowo rozpoznawanych przypadków NSCLC. Przez wiele lat rak niedrobnokomórkowy płuca był uznawany za nowotwór prawie całkowicie niewrażliwy na cytostatyki. Obecnie znanych jest kilkanaście leków wykazujących aktywność w tej jednostce chorobowej. Przedstawiono je w tab. 1.

Najsukuteczniejszym cytostatykiem jest cisplatyna, która wchodzi w skład zdecydowanej większości programów leczenia cytostatycznego w NSCLC. Celem leczenia chemicznego jest zmniejszenie masy nowotworu i umożliwienie wykonania terapeutycznego

zabiegu chirurgicznego lub wydłużenie czasu przeżycia i poprawa jego komfortu. Podejmowane są także próby oceny roli, jaką odgrywa chemioterapia adjuwantowa u chorych po radykalnym zabiegu chirurgicznym. Niestety, w przeciwieństwie do raka drobnokomórkowego skuteczność chemioterapii u chorych na raka niedrobnokomórkowego jest wyraźnie niższa.

**Tab. 1. Aktywność cytostatyków w raku niedrobnokomórkowym płuca [1, 2]**  
*Table 1. Efficacy of chemotherapy in non small cell lung cancer [1, 2]*

| Skuteczność | Leki         |
|-------------|--------------|
| >20 proc.   | cisplatyna   |
|             | ifosfamid    |
|             | mitomycyna C |
|             | paklitaksel  |
|             | docetaksel   |
|             | irinotekan   |
|             | topotekan    |
|             | gemcytabina  |
| <20 proc.   | winoreblina  |
|             | etopozyd     |
|             | winblastyna  |
|             | windezyna    |
|             | karboplatyna |

*Non-small cell lung cancer (NSCLC) includes squamous, large cell and adenocarcinoma subtypes. It is the leading cause of morbidity and mortality in Poland. Surgery is the treatment of choice in this disease but most cases are diagnosed in stage III (locoregionally advanced disease) or stage IV (metastatic disease). Therefore combination of radiation and chemotherapy presents the best option for meeting the goals of palliation or prolongation of survival. Metaanalysis indicates that chemotherapy provides a statistically significant benefit over the best supportive care for prolonging survival although the advantage is slight and measured as 6 to 10 weeks. However quality of life during and post chemotherapy cycles was not properly estimated in any of the trials. At best 10-20% of stage IIIB patients may be cured but relapse is common and the median survival remains poor, within the range of 10 to 14 months. Five-year survival following radiation therapy in advanced unresectable lung cancer remains 5-10%. Combination chemotherapy plus radiation may improve these numbers by 2-4%. Cisplatin, ifosfamide, mitomycin C, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine are among drugs with response rates greater than 15%.*

*Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, ifosfamide.*

Ifosfamid wykazuje aktywność w monoterapii (tylko krótkotrwałe remisje) i wchodzi w skład programów wielolekowych stosowanych w chemioterapii neoadjuwantowej, uzupełniającej czy paliatywnej stosowanej w IV stopniu zaawansowania [1-3].

### **IFOSFAMID W CHEMIOTERAPII NEOADJUWANTOWEJ**

Chemioterapia neoadjuwantowa jest stosowana u chorych z III stopniem zaawansowania raka niedrobnokomórkowego płuca. U chorych w stadium IIIA celem jest doprowadzenie, poprzez zmniejszenie wymiarów nowotworu, do wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego. W stopniu IIIB chemioterapia tego typu zwykle poprzedza radioterapię.

W latach 1993-1997 w czterech ośrodkach onkologicznych we Włoszech 43 chorych z NSCLC w stopniu IIIA (10) i IIIB (33) otrzymało 3 kursy chemioterapii ICE: ifosfamid, cisplatyna, etopozyd, przeprowadzone w odstępach 3-tygodniowych z następowym wsparciem czynnikiem wzrostu dla linii granulocytarnej. Po tym leczeniu chorzy byli kwalifikowani do radykalnego leczenia chirurgicznego albo do dalszej chemioterapii (2 kursy) i/lub leczniczej radioterapii. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 69 proc. Mediana czasu do progresji choroby u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego wyniosła 8 mies., a u chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym 26 mies. Mediana całkowitego przeżycia dla całej grupy wyniosła 12,5 mies. Leczenie charakteryzowało się akceptowalną toksycznością, głównie hematologiczną [4].

W 1999 r. opublikowano wyniki belgijskiego badania randomizowanego III fazy porównującego zastosowanie dodatkowych trzech kursów chemioterapii MIP: cisplatyna, ifosfamid i mitomycyna lub radioterapii zastosowanych po trzech kursach MIP u chorych

z NSCLC w stadium IIIA i IIIB. Nie zaobserwowano statystycznie znacznej różnicy w czasie trwania odpowiedzi pomiędzy ww. grupami chorych. Pacjenci, którzy po trzech kursach MIP byli leczeni radioterapią mieli statystycznie znacznie dłuższy czas miejscowej kontroli zmiany nowotworowej w porównaniu z grupą leczoną tylko chemioterapią [5].

Baldini E. i wsp. badali bezpieczeństwo stosowania i skuteczność chemioterapii, składającej się z winorebliny, ifosfamidu i cisplatyny (VIP) z następową leczniczą radioterapią u 28 chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIB. Po trzech kursach chemioterapii u chorych z odpowiedzią na leczenie bądź ze stabilną chorobą zastosowano radioterapię. Odsetek odpowiedzi po trzech VIP-ach wyniósł 58 proc. (1 całkowita i 14 częściowych odpowiedzi), 7 chorych miało stabilną chorobę, a u 4 stwierdzono progresję. U 14 chorych zrealizowano program naświetlań. Porównując wymiary guza przed i po radioterapii stwierdzono 6 całkowitych remisji, stan 3 chorych oceniono jako stabilizację, a u 5 miejscową progresję. Mediany czasu do progresji i całkowitego przeżycia wyniosły odpowiednio 14 i 26 mies., a wskaźniki 1- i 2-letniego przeżycia określono na 61 i 52 proc. Program skojarzonego leczenia był dobrze tolerowany [6].

Opublikowane w latach 1998-1999 wyniki badań randomizowanych, grupy z MD Anderson Cancer Center i hiszpańskiej, porównujących grupę chorych z NSCLC w stopniu IIIA leczonych chemioterapią przedoperacyjną z następowym radykalnym leczeniem chirurgicznym z grupą leczoną tylko operacyjnie wykazały statystycznie znacznie dłuższy czas przeżycia w grupie leczonej neoadjuwantową chemioterapią. Mediana czasu przeżycia wyniosła 22 mies., w porównaniu z 10 mies. w grupie leczonej tylko operacyjnie [7].

W prospektywnym badaniu niemieckim porównywano 2 grupy chorych. Pierwsza obejmowała pacjentów leczonych chemioterapią – 2 kursy ifosfamidem z carboplatyną i etopozydem z następową radioterapią (45 Gy 2 razy dziennie po 1,5 Gy) i chemioterapią – carboplatyna z windezyną i leczeniem operacyjnym, jeśli zmiana kwalifikowała się do tego typu postępowania lub radioterapią konwencjonalną (16 Gy, 2 Gy/dziennie) w przypadku przeciwwskazań do operacji. Badaniem objęto 54 chorych, z których 69 proc. odpowiedziało na wstępną chemioterapię, chorobę kwalifikującą się do leczenia chirurgicznego miało 74 proc., odsetek kompletnych resekcji wyniósł 63 proc. Ponad 90-proc. redukcję wymiarów guza miało 50 proc. chorych (z tych, którzy kwalifikowali się do leczenia chirurgicznego) i był to niezależny czynnik rokowniczy, wskazujący na długie przeżycie po leczeniu operacyjnym. Dla średniego okresu obserwacji, wynoszącego 44 mies. obliczony współczynnik całkowitego przeżycia wyniósł 35 proc. dla stopnia IIIA; 26 proc. dla stopnia IIIB; 56 proc. dla chorych, u których uzyskano >90-proc. redukcję masy guza przed leczeniem operacyjnym. Ww. leczenie trójskładnikowe okazało się być postępowaniem znacząco poprawiającym wskaźniki 3-letniego przeżycia u chorych z NSCLC w stopniu III [8].

## CHEMIOTERAPIA U CHORYCH Z NSCLC W STOPNIU IV

Stosowanie leczenia cytostatykami u chorych z NSCLC w IV stopniu zaawansowania nadal budzi wiele kontrowersji. Wyniki badań randomizowanych są sprzeczne. W 1997 r. Lopez i wsp. opublikowali wyniki metaanalizy wskazujące na fakt, że stosowanie chemioterapii zawierającej cisplatynę zmniejsza względne ryzyko zgonu o 27 proc. i zwiększa odsetek chorych żyjących rok o 10 proc. Mediana czasu życia w gru-

pie leczonej była o 6 tyg. większa w porównaniu z grupą leczoną tylko objawowo. W żadnych z badań nie oceniano w odpowiedni sposób jakości życia [9].

287 chorych z NSCLC w stopniu IIIB lub IV, w stanie ogólnym ocenianym w skali ECOG-WHO 0–1 lub 2 włączono do prospektywnego, randomizowanego badania. Byli oni losowo przydzielani do dwóch badanych grup. Pierwsza była leczona tylko objawowo, a druga dodatkowo otrzymywała chemioterapię IEP: ifosfamid, epirubicynę, cisplatynę lub MVP: mitomycynę C, cisplatynę i winblastynę. Za pomocą kilku testów oceniano jakość życia u chorych z obu badanych grup. Podano co najmniej 2 kursy chemioterapii. Chorzy byli leczeni do 6 kursów chemioterapii lub do progresji choroby nowotworowej. Prawdopodobieństwo przeżycia roku wynosiło 13 proc., 30 proc. i 39 proc. odpowiednio dla grupy leczonej tylko objawowo, schematem IEP i MVP, a 2 lat 6 proc. 8 proc. i 13 proc. Poprawę jakości życia we wszystkich zastosowanych testach uzyskali tylko chorzy w grupie leczonej chemioterapią [10].

W latach 1999–2001 opublikowano kilka prac, w tym wielośrodkowe, mówiących o skuteczności i dobrej tolerancji programu chemioterapii złożonego z winorebliny, ifosfamidem oraz cisplatyną u chorych w stadiach IIIB i IV niedrobnokomórkowego raka płuca. Mediana czasu przeżycia dla chorych leczonych w ten sposób wyniosła ok. 12 mies. [11–13].

Japończycy oceniali skuteczność i toksyczność dwóch schematów chemioterapii u chorych z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Program dwulekowy: cisplatyna i windezyna (VP) z trójlekowym: cisplatyna, windezyna i ifosfamidem. Oba schematy były podawane co 4 tyg. Odsetek odpowiedzi wyniósł

49,3 proc. w ramieniu VIP i 44,6 proc. w grupie VP, różnica nie była znamienna statystycznie. Mediana czasu trwania odpowiedzi, czasu przeżycia i 2-letnie przeżycie wynosiły odpowiednio 26,5 tyg., 49,6 tyg. i 14,9 w ramieniu VIP oraz 28,7 tyg., 37,1 tyg. i 12,3 w grupie VP. Jediną statystycznie znamienną różnicę stwierdzono w czasie przeżycia, na korzyść chemioterapii VIP (w analizie multywariacyjnej Coxa,  $p=0,0131$ ) [13].

W kilku pracach oceniano, czy dodatek ifosfamidem do chemioterapii: winoreblina+ cisplatyna lub gemcytabina + cisplatyna wpływa na skuteczność leczenia. Nie znaleziono statystycznie znamiennych różnic w badanych wskaźnikach, tj. odsetku odpowiedzi, medianie przeżycia, czasie do progresji choroby nowotworowej [15, 16].

Onkolodzy belgijscy porównywali skuteczność schematu opartego na cisplatynie, carboplatynie i ifosfamidzie (CCI) z kursami chemioterapii złożonymi z gemcytabiny, carboplatyny i cisplatyny (CCG) lub gemcytabiny i ifosfamidem (IG). Zrandomizowano 284 chorych z IV stopniem niedrobnokomórkowego raka płuca, uprzednio nieleczonych. Wykazano wyższość chemioterapii opartej na gemcytabinie nad uprzednio stosowaną terapią CCI. Różnice w czasie przeżycia nie były jednak statystycznie znamienne, za wyjątkiem niektórych podgrup chorych, tj. kobiet czy starszych pacjentów, u których różnica w przeżyciu pomiędzy grupami leczonymi schematami CCG i IG w porównaniu z chorymi otrzymującymi CCG była statystycznie znamienna [17].

W ostatnich latach próbuje się wprowadzić do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca nowe cytostatyki. Poza gemcytabiną należą do nich: docetaksel, irinotecan, paklitaksel. Wyniki dotychczas zrealizowanych badań mówią o wysokiej skuteczności tych leków, porówny-

walnej z uprzednio stosowanymi kursami chemioterapii. Działają one również u chorych opornych na cisplatinę. W skład wielu nowych schematów leczenia wchodzi również ifosfamid. Toksyczność tego typu leczenia może być w pełni akceptowana [18–24].

Powyższe dane wskazują na fakt, że ifosfamid ma ugruntowaną pozycję w chemioterapii neoadjuwantowej oraz wchodzi w skład wielu schematów leczenia chemicznego u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Jego aktywność w tej jednostce chorobowej jest wysoka i stawia ten lek w czołowie cytostatyków obok takich leków, jak cisplatina, inhibitory wrzeciona podziałowego czy gemcytabina.

## PIŚMIENNICTWO

- Orzechowska-Juzwenko K (red.). *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych*. Volumes z o.o., Wrocław 2000.
- Krzakowski M (red.). *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*. Drukarnia Paper&Tina, Warszawa 2003.
- Madej G. *Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci*. PZWL, Warszawa 1999.
- Scinto AF, Ferraresi V, Milella M, et al. *Ifosfamide, cisplatin and etoposide combination in locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: a phase II study*. *Br J Cancer* 1999; 81: 1031-36.
- Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. *A randomized phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small-cell lung cancer responding to induction chemotherapy*. *European Lung Cancer Working Party Ann Oncol* 1999; 10: 295-303.
- Baldini E, Silvano G, Tibaldi C, et al. *Sequential chemoradiation therapy with vinorelbine, ifosfamide and cisplatin in stage IIIB non-small cell lung cancer: a phase II study*. *Semin Oncol* 2000; 27 (suppl. 1): 28-32.
- Rosell R, Gomez-Cordina JG, Camps C, et al. *Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial*. *Lung Cancer* 1999; 26: 7-14.
- Thomas M, Rube C, Semik M, et al. *Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1185-93.
- Lopez PG, Stewart DJ, Newman TE, et al. *Chemotherapy in stage IV (metastatic) non-small cell lung cancer*. *Provincial Lung Disease Site Group. Cancer Prev Control* 1997; 1: 18-27.
- Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W, Clinch J. *Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy*. *Lung Cancer* 1999; 24: 17-24.
- Recchia F, Lococo A, Campisi C, et al. *Carboplatin, ifosfamide and vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study*. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 57-61.
- Ahn JB, Ko WK, Lee JG, et al. *Effect of vinorelbine, ifosfamide and cisplatin combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer*. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 622-28.
- Montalar J, Morales S, Maestu I, et al. *Vinorelbine, ifosfamide and cisplatin as first-line treatment in patients with inoperable non-small cell lung cancer*. *Lung Cancer* 2001; 34: 305-11.
- Kodani T, Ueoka H, Kiura K, et al. *A phase III randomized trial comparing vindesine and cisplatin with or without ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: long-term follow-up results and analysis of prognostic factors*. *Lung Cancer* 2002; 36: 313-19.
- Souquet PJ, Tan EH, Rodrigues Pereira J, et al. *GLOB-1: a prospective randomised clinical phase III trial comparing vinorelbine-cisplatin with vinorelbine-ifosfamide-cisplatin in metastatic non-small-cell lung cancer patients*. *Ann Oncol* 2002; 13: 1853-61.
- Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. *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.
- Sculier JP, Lafitte JJ, Lecomte J, et al. *A three-arm phase III randomized trial comparing combinations of platinum derivatives, ifosfamide and/or gemcitabine in stage IV non-small-cell lung cancer*. *Ann Oncol* 2002; 13: 874-82.
- Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. *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.
- Fujita A, Ohkubo T, Hoshino H, et al. *Phase II study of cisplatin, ifosfamide and irinotecan with rhG-CSF support in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer*. *Br J Cancer* 2003; 89: 1008-12.
- Mauer AM, Ansari RH, Hoffman PC, et al. *Phase I/II investigation of paclitaxel, ifosfamide and carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer*. *Ann Oncol* 2003; 14: 722-28.
- Chen YM, Shin JF, Lee CS, et al. *Phase II study of docetaxel and ifosfamide combination chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients failing previous chemotherapy with or without paclitaxel*. *Lung Cancer* 2003; 39: 209-14.
- Ichiki M, Rikimaru T, Gohara R, et al. *Phase II study of irinotecan and ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *Oncology* 2003; 64: 306-11.
- Kosmas C, Tsavaris NB, Makatsoris T, et al. *A phase I-II study of docetaxel-ifosfamide-cisplatin (DIP) combination chemotherapy regimen in advanced non small cell lung cancer*. *Int J Cancer* 2002; 98: 141-7.
- Fujita A, Takabatake H, Tagaki S, et al. *Phase I/II study of cisplatin, ifosfamide and irinotecan with rhG-CSF support in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 279-83.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Piotr Rzepecki**

Klinika Onkologii  
Ośrodek Przeszczepiania Szpiku  
Centralny Szpital Kliniczny  
Ministerstwa Obrony Narodowej  
Wojskowy Instytut Medyczny  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa