

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium zaawansowania miejscowego lub rozsiewu w kontekście programu lekowego

Advanced or metastatic non-small-cell lung cancer treatment – new Polish government regulation

dr n. med. Dariusz M. Kowalski¹, dr hab. n. med. Paweł Krawczyk²

¹ *Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski*

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

STRESZCZENIE

W artykule przedstawiono aktualne zalecenia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca wobec ustaleń aktualnie obowiązującego programu lekowego.

SŁOWA KLUCZOWE: program lekowy, NDRP, pemetreksed, erlotynib, gefitynib, docetaksel

ABSTRACT

The article presents the non-small-cell lung cancer current treatment recommendations in consideration of Polish government regulation.

KEY WORDS: medication program, NSCLC, pemetrexed, erlotinib, gefitinib, docetaxel

WSTĘP

Leczenie raka płuca uzależnione jest od uzyskanego rozpoznania histologicznego (rak drobnokomórkowy, rak niedrobnokomórkowy), stopnia zaawansowania klinicznego i szeregu czynników prognostycznych oraz predykcyjnych. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) pozostaje domeną leczenia zachowawczego opartego na chemioterapii i radioterapii. W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) zakres leczenia obejmuje zastosowanie: chirurgii, radioterapii, chemioterapii i terapii ukierunkowanych molekularnie. W wybranych przypadkach metody mogą być łączone (leczenie skojarzone). Do podstawowych czynników prognostycznych NDRP należą: stopień zaawansowania klinicznego, stan sprawności fizycznej (skala Karnofsky'ego, WHO, ECOG), stopień utraty masy ciała oraz obecność ciężkich chorób współistniejących. Podstawową metodą leczenia NDRP pozostaje wykonanie lobektomii, bilobektomii lub pneumonektomii, w każdym przypadku z limfadenektomią. Poza szczególnymi sytuacjami klinicznymi nie jest rekomendowane wykonywanie operacji oszczędzających (tumorektomii, segmentektomii). W przypadku pooperacyjnego stopnia zaawansowania powyżej I (IIA, IIB, IIIA, IIIB) rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii uzupełniającej (adiuwantowej) polegającej na podaniu od 2 do 4 cykli chemioterapii złożonej z cisplatyny i winorelbiny [1]. Radioterapia uzupełniająca jest bezwzględnie wskazana u chorych z mikroskopową niedoszczędnością zabiegu operacyjnego (R1). Napromienianie uzupełniające chorych z pooperacyjną cechą N2 nadal jest przedmiotem kontrowersji. Zgodnie z obowiązującymi wynikami metaanalizy PORT postępowanie takie zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej bez wpływu na medianę przeżycia całkowitego [2]. Leczenie chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA i IIIB obejmuje możliwość zastosowania chemioterapii wstępnej (neoadiuwantowej), poprzedzającej zabieg chirurgiczny (wybrani chorzy), lub terapii skojarzonej metodą chemioradioterapii (sekwencyjnej lub jednoczesnej) [3, 4]. Niestety, do leczenia chirurgicznego kwalifikuje się do 15%, a do leczenia metodą radiochemioterapii do 20–30% chorych. Ponad 60% chorych z rozpoznaniem NDRP kwalifikowanych jest do leczenia paliatywnego, obejmującego chemioterapię, leki ukierunkowane molekularnie i radioterapię. Część chorych ze względu na niekorzystne czynniki prognostyczne może zostać zakwalifikowana jedynie do leczenia objawowego, bez aktywnego leczenia onkologicznego. Leczenie systemowe obejmuje zastosowanie klasycznych cytostatyków i leków ukierunkowanych molekularnie, zarówno w I, jak i w II linii. Standardem w I linii leczenia jest zastosowanie chemio-

terapii dwulekowej obejmującej połączenie cisplatyny (lub wyjątkowo karboplatyny) z winorelbina, gemcytabiną, pemetrekselem, paklitakselem, docetakselem lub w wybranych sytuacjach z etopozydem [5, 6]. Zgodnie z wynikami badania porównującego schemat cisplatyna i gemcytabina ze schematem cisplatyna i pemetrekselem korzyść z leczenia z użyciem pemetreksedu odnoszą wyłącznie chorzy z niepłaskonabłonkowym typem NDRP (rak gruczołowy, wielkokomórkowy, typ mieszany z przewagą typu niepłaskonabłonkowego) [7]. Obecnie stosowanie bewacyzumabu w leczeniu NDRP nie jest rekomendowane [8]. U chorych z obecną mutacją aktywującą w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor*) istnieje możliwość zastosowania drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*): erlotynibu i gefitynibu [9, 10]. Leczenie II linii oparte jest na monoterapii pemetrekselem lub docetakselem. Dobór leku powinien być uzależniony przede wszystkim od typu histologicznego NDRP (płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy). Ze względu na wyniki metaanalizy porównującej monoterapię z polichemioterapią w II linii leczenia nie jest zalecane stosowanie schematów wielolekowych po niepowodzeniu chemioterapii I linii [11]. Tak jak poprzednio, u chorych z mutacją aktywującą EGFR, którym nie podawano TKI w I linii, może być zastosowany zarówno erlotynib, jak i gefitynib. Leczenie systemowe, a zwłaszcza chemioterapia III i kolejnych linii, nie jest rekomendowane w rutynowej praktyce klinicznej [8]. Tego typu postępowanie w chwili obecnej powinno być prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Na każdym etapie leczenia istnieje możliwość zastosowania radioterapii o założeniu paliatywnym (teleterapia, brachyterapia). Na każdym etapie leczenia należy uwzględnić również leczenie wspomagające (BSC, *best supportive care*). W każdym przypadku konieczne jest stałe monitorowanie bezpieczeństwa leczenia (badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne) oraz monitorowanie skuteczności stosowanej terapii (najczęściej przy użyciu spiralnej tomografii komputerowej). Rekomendowanym systemem oceny odpowiedzi na leczenie jest klasyfikacja RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Ocena odpowiedzi powinna być prowadzona co 2 cykle leczenia. Uzyskanie odpowiedzi obiektywnej (odpowieź całkowita, częściowa lub stabilizacja) uprawnia do kontynuacji leczenia. Spełnienie kryteriów progresji choroby jest sytuacją nakazującą przerwanie leczenia. Artykuł prezentuje obecne możliwości leczenia NDRP miejscowo zaawansowanego lub w stadium rozsiewu w kontekście zaktualizowanego programu lekowego leczenia NDRP [12].

LECZENIE NDRP WOBEC PROGRAMU LEKOWEGO 2013

Leczenie I linii – pemetreksed

Leczenie I linii NDRP z użyciem pemetreksedu dotyczy wyłącznie chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołowym (AC, *adenocarcinoma*), rakiem wielkomórkowym (LC, *large cell*) oraz typami mieszanymi z przewagą ww. typów. Nie jest możliwe leczenie chorych z rakiem płaskonabłonkowym (SCC, *squamous cell*), rakiem bez ustalonego typu (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz bez możliwości ustalenia typu pomimo wykonania dodatkowych badań immunohistochemicznych (NOS, *not otherwise specified*). Rozpoznanie może zostać postawione wyłącznie na podstawie wyniku badania histologicznego. Rozpoznanie cytologiczne typu NDRP na dzień dzisiejszy nie uprawnia do kwalifikacji chorego do leczenia pemetreksedem z cisplatyną w ramach programu lekowego. Do leczenia mogą być kwalifikowani chorzy wyłącznie w IV stopniu zaawansowania klinicznego (stadium rozsiewu) lub IIIB (ale niekwalifikujący się do radykalnej radioterapii lub chemioradioterapii). Nie jest możliwe leczenie chorych w stopniu zaawansowania IIIA. Chorzy powinni mieć ukończony 18. r.ż. i być w dobrym stanie ogólnym definiowanym w skali WHO na 0–1 (co przekłada się na 100–80 punktów w skali Karnofsky'ego). Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie badania obrazowego ze zdefiniowaniem zmian mierzalnych. Konieczne jest wykonanie spiralnej tomografii komputerowej klatki piersiowej (KT) oraz innych obszarów, o ile znajdują się tam zmiany mierzalne. Alternatywnym badaniem dla KT jest badanie rezonansu magnetycznego (MR). Program dopuszcza ocenę zmian mierzalnych na podstawie klasycznego radiogramu klatki piersiowej (RTG KLP), o ile zmiana jest otoczona przez prawidłowy miąższ płucny. Wymienione wymagania definiowane są stosowanymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (RECIST 1.1, *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*). Badania obrazowe powinny zostać wykonane nie później niż na 28 dni przed rozpoczęciem leczenia. Konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT), fosfatazy zasadowej (FZ) i wykonanie testu ciążowego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Wymagana jest prawidłowa czynność układu krwiotwórczego (granulocyty $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytki krwi 100 000/ mm^3), nerek (stężenie kreatyniny $< 1,5 \times$ górnej granicy normy [GGN] i klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min), oraz wątroby (stężenie bilirubiny $< 1,5 \times$ GGN; AspAT, AlAT i FZ $< 3 \times$ GGN lub

$< 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby). Konieczność oceny ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przed leczeniem nie została dostatecznie jasno określona. Wydaje się, że zapisy programu nie nakazują diagnostyki OUN w przypadku braku objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Nie jest możliwe stosowanie programu w odniesieniu do chorych ze świeżo zdiagnozowanymi przerzutami do OUN. Program zezwala na leczenie tej grupy tylko w przypadku poprzedniego przeprowadzenia leczenia miejscowego (radioterapii, radiochirurgii, chirurgii). Konieczne jest uzyskanie co najmniej stabilizacji choroby OUN potwierdzonej badaniem obrazowym (KT, MR) wykonanym najwcześniej po 4 tygodniach od zakończenia leczenia. Chorzy wymagający pomimo przeprowadzonego leczenia miejscowego stosowania wzrastających dawek glikokortykosteroidów nie kwalifikują się do terapii w ramach programu lekowego. Przeciwwskazania do leczenia stanowią ciąża, okres karmienia piersią i inne, zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Kontrolowane choroby współistniejące nie są kryterium wykluczenia z programu. Wyjątki stanowią przebyty w ciągu ostatniego roku zawał mięśnia sercowego oraz leczenie komorowych zaburzeń rytmu serca. Oczywiście, przeciwwskazania do stosowania pemetreksedu, cisplatyny, kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i deksametazonu wykluczają chorych z terapii w Programie. Leczenie może zostać rozpoczęte jedynie po spełnieniu wszystkich wymaganych kryteriów.

Musi ono zostać poprzedzone premedykacją polegającą na podawaniu kwasu foliowego (350–1000 mcg doustnie w 2 dawkach podzielonych) co najmniej 5 dni przed leczeniem, w jego trakcie i w ciągu 21 dni po jego zakończeniu, podaniu witaminy B₁₂ (1000 mcg domięśniowo) 7 dni przed leczeniem, a następnie co 9 tygodni w trakcie leczenia oraz deksametazonu (2 \times 4 mg doustnie) w dniu poprzedzającym podanie, w dniu podania i dzień po podaniu pemetreksedu (dni -1, 0, +1). Pemetreksed w I linii leczenia NDRP musi być podany wyłącznie z cisplatyną w dawce 75 mg/m². Nie jest możliwe stosowanie pemetreksedu w połączeniu z karboplatyną. Nie jest możliwe zwiększanie dawki cisplatyny do 80 lub 100 mg/m². Pemetreksed podawany jest w dawce 500 mg/m². Powinien on zostać podany jako lek pierwszy, cisplatyna podawana jest jako następna. Oba leki muszą być zastosowane w dniu 1. każdego cyklu. Cykle powtarzane są co 21 dni. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeprowadzana jest co 2 cykle. Rekomendowaną skalą oceny jest klasyfikacja RECIST 1.1. Po potwierdzeniu co najmniej stabilizacji choroby (SD, *stable disease*) po 2 cyklach możliwe jest podanie 4 cykli leczenia. Podanie do maksymalnie 6 cykli leczenia zarezerwowane jest wyłącznie dla sytuacji osiągnięcia odpowiedzi

częściowej (PR, *partial response*), odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) lub pogłębienia poprzedniej odpowiedzi z SD do PR lub CR. Progresja choroby (PD, *progressive disease*) w każdym momencie jest wskazaniem do natychmiastowego zakończenia terapii. W trakcie leczenia, przed każdym cyklem konieczne jest oznaczenie co najmniej morfologii krwi z rozmazem i stężenia kreatyniny w surowicy. Po zakończeniu leczenia konieczne jest wykonanie badań obrazowych w okresie do 28 dni po ostatniej dawce leku. Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku PD, pogorszenia stanu ogólnego chorego, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności 3. lub 4. stopnia CTC (CTC, *Common Toxicity Criteria*), obniżenia stanu sprawności do 3–4 (KPS < 70 punktów), objawów nadwrażliwości na którykolwiek składnik leczenia, istotnego pogorszenia jakości życia chorego lub wycofania przez niego zgody na leczenie. Modyfikowanie czasu podawania leczenia zależne od toksyczności hematologicznej i niehematologicznej powinno być prowadzone według ogólnie przyjętych zasad i rekomendacji oraz być zgodne z ChPL.

Leczenie I linii – erlotynib

Leczenie I linii NDRP z użyciem erlotynibu obejmuje wyłącznie chorych z rozpoznaniem AC oraz z typem mieszanym z przewagą AC. Nie jest możliwe leczenie chorych z SCC, LC, NOS i NDRP. Rozpoznanie może zostać postawione na drodze zarówno histologicznej, jak i cytologicznej. Warunkiem koniecznym jest potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie kodującym EGFR w komórkach nowotworu. Do leczenia mogą być kwalifikowani chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego IV, IIIA lub IIIB (ale niekwalifikujący się do radykalnej radioterapii ani do chemioradioterapii lub leczenia chirurgicznego). Wymagany jest brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego NDRP. Chorzy powinni mieć ukończony 18. r.ż. i być w dobrym stanie ogólnym (WHO 0–1). Badania obrazowe przy kwalifikacji do leczenia są takie same jak w przypadku kwalifikacji do leczenia pemetreksedem. Wybrane zmiany mierzalne muszą spełniać warunki klasyfikacji RECIST 1.1. W przypadku obecności zmiany pojedynczej i uprzednio stosowanej radioterapii musi się ona znajdować poza obszarem napromieniania. Konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, fosfatazy zasadowej i wykonanie testu ciążowego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Wymagana jest prawidłowa czynność układu krwiotwórczego (zgodna z ChPL), nerek (stężenie kreatyniny < 1,5× górnej granicy normy i klirens kreatyniny \geq 45 ml/min) oraz wątroby (stężenie bilirubi-

ny < 1,5× GGN, AspAT, AlAT i FZ < 3× GGN lub <5× GGN w przypadku przerzutów do wątroby). Zapisy Programu Lekowego dotyczące chorych z przerzutami do OUN są identyczne jak w przypadku pemetreksedu, z dodatkowym warunkiem braku występowania objawów neurologicznych. Przeciwwskazania zawarte w ChPL stanowią przeciwwskazanie do leczenia. Tak jak w przypadku pemetreksedu zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatniego roku oraz leczone komorowe zaburzenia rytmu serca są przeciwwskazaniami do leczenia erlotynibem. Zabronione jest stosowanie erlotynibu łącznie z chemioterapią lub innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie. Leczenie można rozpocząć jedynie po spełnieniu wszystkich wymaganych kryteriów.

Nie wymaga ono żadnej premedykacji. Erlotynib stosuje się w dawce 150 mg podawanej o tej samej porze dnia raz na dobę doustnie (60 min przed posiłkiem lub 120 min po posiłku). Cykl rozpoczyna się w dniu 1. i trwa on 30 dni (30 tabletek). Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeprowadzana jest co 2 cykle (60 dni). Rekomendowaną skalą oceny jest klasyfikacja RECIST 1.1. Termin ważności wykonywanych badań oceniających skuteczność w trakcie terapii wynosi 14 dni. Leczenie prowadzone jest do PD lub nieakceptowalnej toksyczności albo wycofania przez chorego zgody na leczenie. W jego trakcie przed każdym cyklem konieczne jest oznaczenie co najmniej stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz w surowicy. Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku PD, pogorszenia się stanu ogólnego chorego, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności 3. lub 4. stopnia CTC (CTC, *Common Toxicity Criteria*), obniżenia stanu sprawności do 2–3–4 (KPS < 70 punktów), wystąpienia objawów nadwrażliwości na którykolwiek składnik leczenia, istotnego pogorszenia jakości życia chorego lub wycofania przez niego zgody na leczenie. Przerwa w leczeniu trwająca 21 dni spowodowana toksycznością jest bezwzględny wskazaniem do jego zakończenia. Modyfikowanie dawki leku jest dopuszczalne i uzależnione od stopnia działań niepożądanych. Modyfikacja dawkowania polega na obniżeniu dawki erlotynibu o 50 mg (do 100 mg, a następnie do 50 mg). W przypadku stosowania preparatów wpływających na CYP3A4 lub wystąpienia jakichkolwiek powikłań leczenia postępowanie powinno być zgodne z ChPL.

Leczenie I linii – gefitynib

Leczenie I linii NDRP z użyciem gefitynibu obejmuje wyłącznie chorych z rozpoznaniem AC oraz typem z przewagą AC. Rozpoznanie może zostać postawione wyłącznie na podstawie wyniku badania histologicznego. Rozpoznanie cytologiczne typu NDRP na dzień dzisiejszy nie uprawnia do kwalifikacji

chorego do leczenia gefitynibem w ramach programu lekowego. Nie jest możliwe leczenie chorych z SCC, LC, NOS i NDRP. Wymagane jest potwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie kodującym *EGFR*, ale wyłącznie w eksonie 19 lub 21. Do leczenia mogą być kwalifikowani chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego IV lub IIIB (ale niekwalifikujący się do radykalnej radioterapii lub chemioradioterapii). Inaczej niż w przypadku erlotynibu – nie jest możliwe leczenie chorych w stopniu IIIA. Wymagany jest brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego NDRP. Chorzy powinni mieć ukończony 18. r.ż. i być w dobrym stanie ogólnym (WHO 0–1). Badania obrazowe przy kwalifikacji do leczenia są takie same jak w przypadku kwalifikacji do leczenia erlotynibem. Wybrane zmiany mierzalne muszą spełniać warunki klasyfikacji RECIST 1.1. W przypadku obecności zmiany pojedynczej i uprzedniego stosowania radioterapii musi się ona znajdować poza obszarem napromieniania. Konieczne jest wykonanie morfologii krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny, bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej, fosfatazy zasadowej i wykonanie testu ciążowego u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Wymagana jest prawidłowa czynność układu krwiotwórczego (granulocyty $\geq 1500/\text{mm}^3$, płytki krwi $100\ 000/\text{mm}^3$), nerek (stężenie kreatyniny $< 1,5\times$ górnej granicy normy i klirens kreatyniny $\geq 45\ \text{ml/min}$) oraz wątroby (stężenie bilirubiny $< 1,5\times$ GGN; AspAT, AlAT i FZ $< 3\times$ GGN lub $< 5\times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby). Zapisy programu lekowego dotyczące chorych z przerzutami do OUN są identyczne jak dla erlotynibu. Przeciwwskazania zawarte w ChPL stanowią przeciwwskazania do leczenia. Tak jak w przypadku pemetreksedu przebyty w ciągu ostatniego roku zawał mięśnia sercowego oraz leczone komorowe zaburzenia rytmu serca są przeciwwskazaniem do leczenia erlotynibem. Zabronione jest stosowanie gefitynibu łącznie z chemioterapią lub innymi lekami z grupy ukierunkowanych molekularnie. Leczenie może zostać rozpoczęte jedynie po spełnieniu wszystkich wymaganych kryteriów. Nie wymaga ono żadnej premedykacji. Gefitynib stosuje się w dawce 250 mg podawanej o tej samej porze dnia raz na dobę doustnie. Lek może być podawany i na czczo, i w trakcie posiłków. Cykl rozpoczyna się w dniu 1. i trwa 28 dni (28 tabletek). Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeprowadzana jest co 2 cykle (56 dni). Rekomendowaną skalą oceny jest klasyfikacja RECIST 1.1. Termin ważności badań oceniających skuteczność w trakcie terapii wynosi 14 dni. Leczenie prowadzone jest do PD lub nieakceptowalnej toksyczności albo wycofania przez chorego zgody na leczenie. W trakcie leczenia przed każdym cyklem konieczne jest oznaczenie co

najmniej stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz w surowicy. Leczenie powinno zostać przerwane w przypadku PD, pogorszenia stanu ogólnego chorego, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności 3. lub 4. stopnia CTC (CTC, *Common Toxicity Criteria*), zmniejszenia stanu sprawności do 3–4 (KPS < 60 punktów), wystąpienia objawów nadwrażliwości na którykolwiek składnik leczenia, istotnego pogorszenia jakości życia chorego lub wycofania przez niego zgody na leczenie. W przypadku gefitynibu program lekowy nie definiuje czasu trwania przerwy w leczeniu spowodowanej jego toksycznością. W trakcie terapii gefitynibem nie jest możliwa modyfikacja dawki (oczywiście z wyjątkiem zaprzestania leczenia). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek powikłań postępowanie powinno być zgodne z ChPL.

Leczenie II linii – erlotynib

Do leczenia erlotynibem w II linii NDRP kwalifikują się chorzy z PD po co najmniej jednej linii chemioterapii wielolekowej opartej na pochodnych platyny (w grupie chorych > 70 . r.ż. dopuszczalna jest monoterapia w I linii). Minimalny czas od zakończenia chemioterapii do rozpoczęcia leczenia erlotynibem wynosi 3 tygodnie. Nie mogą być obecne działania niepożądane uprzednio stosowanej chemioterapii (z wyjątkiem utraty owłosienia). Pozostałe kryteria kwalifikacji, oceny odpowiedzi i czasu trwania leczenia są tożsame z kryteriami stosowania erlotynibu w I linii NDRP.

Leczenie II linii – gefitynib

Warunki programu lekowego leczenia NDRP w Polsce nie przewidują możliwości leczenia gefitynibem w II linii ani w kolejnych liniach leczenia NDRP.

Leczenie II linii – pemetreksed

Do leczenia pemetreksedem w II linii NDRP kwalifikują się chorzy z PD po co najmniej jednej linii chemioterapii wielolekowej opartej na pochodnych platyny (w grupie chorych > 70 . r.ż. dopuszczalna jest monoterapia w I linii). Konieczne jest udokumentowanie odpowiedzi na chemioterapię I linii spełniającej kryteria co najmniej SD (CR, PR, SD). Minimalny czas wolny od progresji choroby powinien wynosić 3 miesiące. Nie mogą być obecne działania niepożądane uprzednio stosowanej chemioterapii (z wyjątkiem utraty owłosienia). Pozostałe kryteria kwalifikacji, premedykacji, leczenia, oceny odpowiedzi i czasu trwania leczenia są tożsame z kryteriami stosowania pemetreksedu w I linii NDRP.

Pemetreksed w II linii leczenia stosowany jest wyłącznie w monoterapii.

Leczenie II linii – docetaksel

Do leczenia docetakselem w II linii NDRP kwalifikują się chorzy z PD po co najmniej jednej linii chemioterapii wielolekowej opartej na pochodnych platyny (w grupie chorych > 70. r.ż. dopuszczalna jest monoterapia w I linii). Konieczne jest udokumentowanie odpowiedzi na chemioterapię I linii spełniającej kryteria co najmniej SD (CR, PR, SD). Minimalny czas wolny od progresji choroby powinien wynosić 3 miesiące. Nie mogą być obecne działania niepożądane uprzednio stosowanej chemioterapii (z wyjątkiem utraty owłosienia). Pozostałe kryteria kwalifikacji, premedykacji, oceny odpowiedzi i czasu trwania leczenia są tożsame z kryteriami stosowania pemetreksedu w I i II linii NDRP, z wyjątkami podanymi poniżej:

1. Do leczenia kwalifikują się chorzy niezależnie od typu histologicznego NDRP (AC, LC, SCC, NOS, NDRP).
2. Docetaksel w II linii leczenia stosowany jest wyłącznie w monoterapii.
3. Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m², podawana jest w dniu 1. cyklu, co 21 dni (wlew trwający 60 min).
4. Premedykacja obejmuje wyłącznie podawanie deksametazonu w dawce dobowej 16 mg doustnie w 2 dawkach podzielonych w dniu poprzedzającym podanie, dniu podania i dzień po podaniu docetakselu.

PODSUMOWANIE

Program lekowy leczenia NDRP obejmuje leczenie I i II linii z użyciem wybranych leków w określonych sytuacjach kli-

nicznych. W próbie usystematyzowania leczenia z użyciem drogich leków (pemetreksed, erlotynib, gefitynib) nie ustrzeżono się niestety kilku pułapek. Przyjęto definicje leczenia systemowego kolejnych linii bez rozgraniczenia na chemioterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie. Skutkiem tego jest brak możliwości leczenia cisplatiną z pemetreksedem chorych z PD po leczeniu TKI. Program dopuszcza w takiej sytuacji zastosowanie pemetreksedu w monoterapii, co nie jest optymalnym sposobem postępowania. Wyjściem z sytuacji jest zastosowanie programów dwulekowych opartych na pochodnej platyny z winorelbina, gemcytabiną lub paklitakselem. Podobny problem pojawia się u chorych leczonych radykalnie operacyjnie, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą, i u chorych leczonych chemioradioterapią. Wydaje się, że w tej grupie chorych z PD po 12 miesiącach od zakończenia całości leczenia optymalne byłoby zastosowanie procedur terapeutycznych jak dla I linii leczenia NDRP.

Niezaprzeczną zaletą programu lekowego jest umożliwienie leczenia chorych TKI (erlotynib, gefitynib) w I linii, uważane obecnie za optymalny sposób postępowania. Pomimo kilku niezamierzonych wad programu pekowy uszczegóławia i doprecyzowuje algorytm postępowania w leczeniu wybranych grup chorych z NDRP. Konsekwencją doboru i personalizacji leczenia może być uzyskiwanie lepszych wyników przekładających się na wydłużenie czasu przeżycia chorych i poprawę jakości ich życia.

Piśmiennictwo

1. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. et al.: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (21): 3552-3559.
2. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352(9124): 257-263.
3. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F. et al.: Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 172-178.
4. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E. et al.: Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2181-2190.
5. Delbaldo C., Michiels S., Syzi N. et al.: 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: 470-484.
6. Boni C., Tiseo M., Boni L. et al.: Triplets versus doublets, with or without cisplatin, in the first-line treatment of stage IIIB–IV non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a multicenter randomised factorial trial (FAST). *Br. J. Cancer* 2012; 106: 658-665.
7. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al.: Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 21: 3543-3551.
8. Jassem J., Biernat W., Drosik K. et al.: Updated recommendations on systemic treatment of non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78(6): 418-431.
9. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddui M. et al.: Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. *Clin. Lung Cancer* 2012; 13: 107-114.

10. Hui G., Xin D., Dong W. et al.: Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Transl. Lung Cancer Res.* 2012; 1(2): 129-144.
11. Di Maio M., Chiodini P., Georgoulas V. et al.: Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared With Combination Chemotherapy As Second-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(11): 1836-1843.
12. [online: www.nfz.gov.pl].

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:

dr n. med. Dariusz M. Kowalski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5
tel.: (22) 546-28-39
fax.: (22) 643-93-85
e-mail: coval@coi.waw.pl