

Chemioradioterapia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Paul Baas, Jose S.A. Belderbos, Michel van den Heuvel

Current Opinion in Oncology 2011, 23: 140–149.

Dr Baas,

Department of Thoracic Oncology,
The Netherlands Cancer Institute,
Amsterdam, Holandia.

Dr Belderbos,

Department of Radiation Oncology,
The Netherlands Cancer Institute,
Amsterdam, Holandia.

Dr van den Heuvel,

Department of Thoracic Oncology,
The Netherlands Cancer Institute,
Amsterdam, Holandia.

Adres do korespondencji:

Paul Baas,
Department of Thoracic Oncology,
Plesmanlaan 121,
1066CX Amsterdam,
The Netherlands;
e-mail: p.baas@nki.nl

CEL PRACY

U większości chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (nonsmall cell lung cancer, NSCLC) w chwili rozpoznania występują zaawansowane przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia. Zasadniczą rolę w leczeniu tych chorych odgrywa radioterapia, obecnie standardowo kojarzona z chemioterapią. Autorzy przedstawiają postępy w aplikacji klinicznej kolejnych strategii terapeutycznych u chorych na NSCLC oraz najnowsze osiągnięcia w tym zakresie. Ustosunkowują się do takich problemów, jak optymalizacja kojarzenia chemioterapii z lekami o działaniu ukierunkowanym oraz z radioterapią.

OSTATNIE ODKRYCIA

Przeanalizowano opublikowane ostatnio wyniki badań dotyczących skojarzonej chemioradioterapii (chemoradiotherapy, CRT) oraz dane pochodzące z dwóch metaanaliz. Niektóre leki, jak np. cisplatylna, pemetreksed i etopozyd, można uznać za predysponowane do wykorzystania w ramach CRT, innych natomiast należy unikać lub zachować ostrożność podczas ich stosowania (adriamycyna, gemcytabina).

PODSUMOWANIE

Z przeprowadzonej przez autorów analizy wynika, że w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC nastąpił pewien postęp, strategie terapeutyczne nadal jednak wymagają udoskonalenia. Projektując nowe metody postępowania, należy uwzględnić takie czynniki wpływające na wynik leczenia, jak stopień sprawności chorego, biologia nowotworu, dawkowanie napromieniania, technika radioterapii (modulowanie intensywności wiązki, planowanie czterowymiarowe) oraz dawkowanie leków. Konieczne jest przeprowadzenie dobrze zaprojektowanych badań, określających relację między potencjalnymi korzyściami a działaniami niepożądanymi leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE

chemioradioterapia, niedrobnokomórkowy rak płuca, III stopień zaawansowania, leki o ukierunkowanym działaniu

WPROWADZENIE

U większości chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) nowotwór rozpoznawany jest w postaci zaawansowanej. U około 40% chorych NSCLC jest na tyle zaawansowany miejscowo, że leczenie operacyjne jest niemożliwe. W tej populacji od dziesięcioleci zasadniczą metodą postępowania była radioterapia. Wyniki radioterapii chorych leczonych w latach 70. i 80. ubiegłego wieku były niezadowolające, a mediana czasu przeżycia całkowitego krótka.^{1,2} Dobór chorych do leczenia sprawiał trudności, częściowo z powodu niedoskonałych metod diagnostycznych w zakresie ustalania wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu. Zaawansowanie NSCLC określano głównie na podstawie rentgenogramów klatki piersiowej, ponieważ obrazowanie narządów za pomocą tomografii komputerowej (TK) pozostawało w początkowej fazie.

Napromienianie przeprowadzano początkowo opierając się na planowaniu dwuwymiarowym, a ustalanie rozkładu dawki było bardzo uproszczone. Poprawę wyliczalności miejscowej i pewne wydłużenie zmiennych czasu przeżycia przyniosło dopiero kojarzenie radioterapii z chemioterapią. Mimo udoskonalenia możliwości ustalania rzeczywistego stopnia zaawansowania nowotworu i postępów w leczeniu rokowanie chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC nadal było niekorzystne, a odsetki przeżycia 5-letniego nie przekraczały 20%. Niniejszy artykuł poświęcono diagnostyce i leczeniu chorych, skupiając się głównie na wdrażanych lekach przeciwnowotworowych.

HETEROGENNOŚĆ NOWOTWORU I CHORYCH

Miejscowo zaawansowany NSCLC jest chorobą heterogenną. Zjawisko to tłumaczy znaczne różnice w wynikach leczenia chorych. Wyłoniono trzy czynniki wpływające na tę heterogenność.

Stopień zaawansowania

Podział III stopnia zaawansowania NSCLC na IIIA i IIIB zależy od wielkości guza, jego umiejscowienia oraz zakresu zajęcia węzłów chłonnych. Nowoczesne metody obrazowania umożliwiają dokładniejsze określenie wyjściowego stopnia zaawansowania. Początkowo był on niejednokrotnie zanizany z uwagi na ograniczone zastosowanie badania TK, niewykorzystywanie rutynowo rezonansu magnetycznego (MR) mózgu oraz niedostępność pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Czynniki te powodowały włączanie do badań dotyczących wyłącznej radioterapii chorych na NSCLC w wyższych stopniach zaawansowania lub ze współistnieniem przerzutów

odległych. Dzięki rutynowemu wykonywaniu PET i ocenie rozsiewu wewnątrzczaszkowego można u wielu chorych rozpoznać bardziej zaawansowaną postać NSCLC niż się to pierwotnie wydawało.^{3,4} Należy uwzględniać również stan węzłów chłonnych. Nie tylko ich położenie, lecz również liczba węzłów N2-3, naciekanie przerzutu poza torebkę węzła oraz zakres zmian w śródpiersiu są czynnikami bardzo zróżnicowanymi, które mają przy tym istotne znaczenie rokownicze.⁵

Czynniki kliniczne

Na wyniki leczenia chorych na NSCLC oraz ich przeżycie wpływają takie czynniki kliniczne, jak utrata masy ciała, stopień sprawności, choroby współistniejące, a także wydolność układów oddechowego i krążenia. Współistnienie innych chorób często występuje u osób w podeszłym wieku oraz palaczy tytoniu, a zatem w populacji, w której częstość występowania raka płuca jest zwiększona. Leczenie takich chorych jest zwykle mniej agresywne.^{6,7} Obecnie ponad połowę chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania uważa się za niespełniających kryteriów możliwości włączenia jednoczesnego leczenia skojarzonego, jeśli za te kryteria przyjęto wiek poniżej 75 lat i współistnienie co najwyżej jednej poważnej choroby.⁸ Choroby współistniejące same w sobie nie korelują jednak z wynikami leczenia chorych, u których możliwe było wdrożenie chemioradioterapii (CRT).⁹ Rzeczywisty wpływ chorób współistniejących, wieku i innych czynników klinicznych na ryzyko działań niepożądanych CRT pozostaje niejasny. Wstępne dane sugerują jednak, że dobór chorych do leczenia może być mniej restrykcyjny niż obecnie. W ostatnich latach większa świadomość społeczna dotycząca raka płuca oraz wprowadzenie programów badań mających na celu wcześnie wykrycie nowotworu przyczyniły się do zwiększenia liczby chorych, u których NSCLC rozpoznano we wcześniejszym stopniu zaawansowania, a ich stopień sprawności jest lepszy.

Biologia nowotworu

Biologia poszczególnych typów raka płuca jest bardzo zróżnicowana. Ogólnie NSCLC cechuje się agresywnym przebiegiem i pierwotnie należy go uznawać za chorobę układową z mikroprzerzutami, niewykrywalnymi za pomocą współczesnych technik diagnostycznych. W takiej sytuacji leczenie miejscowe kończy się niepowodzeniem, przy czym skuteczność leczenia skojarzonego również jest ograniczona. Niekiedy progresja NSCLC jest powolna, a przerzuty występują w późnym stadium zaawansowania, co stwarza szansę na skuteczne leczenie miejscowe. U chorych na nowotwór miejscowo zaawansowany konieczne jest wykorzystanie

synergistycznego wpływu leczenia skojarzonego w celu przełamania braku wrażliwości na pojedynczą metodę terapeutyczną.

TECHNIKI RADIOTERAPII

W dwóch przeprowadzonych ostatnio metaanalizach wykazano, że miejscowe wyleczenie odgrywa ważną rolę i wpływa na poprawę czasu przeżycia chorych.^{10,11} Spostrzeżenie to jest ważnym impulsem do kontynuowania prac nad zwiększeniem skuteczności radioterapii. Wyniki napromieniania są warunkowane precyzyjnym określeniem objętości guza oraz wszystkich przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych. Niewłaściwe zaplanowanie leczenia zwiększa ryzyko zarówno nawrotu miejscowego, jak i uszkodzenia tkanek zdrowych. Stosowana dawka napromieniania pozostawała od lat niezmienna z uwagi na uwarunkowania techniczne oraz powikłania ze strony prawidłowych tkanek. Wprowadzenie takich udoskonaleń, jak trójwymiarowe planowanie (radioterapia konformalna), wykorzystanie kolimatorów wielolistkowych, czterowymiarowe planowanie oparte na TK, napromienianie z modulowaną intensywnością wiązki (intensity modulated radiation therapy, IMRT) czy też radioterapia pod kontrolą badania obrazowego (image-guided radiation therapy, IGRT), poprawiły koncentrowanie dawki na objętości tarczowej. Dało to możliwość podawania większych dawek przy jednoczesnym ograniczeniu ekspozycji na tkanki zdrowe, co przekłada się na zmniejszenie ryzyka uszkodzenia narządów prawidłowych.^{12,13} Na pojawienie się odczynów popromiennych narażone są płuca, serce, rdzeń kręgowy i przelyk. Wymienione nowe techniki pozwalają na stosowanie eskalacji dawki napromieniania do rzędu 74-94 Gy, w zależności od dopuszczalnej średniej dawki podawanej przykładowo na płuca.^{12,14,15} Eskalacja dawki całkowitej skutkuje tylko nieznacznym nasileniem wczesnych i późnych działań niepożądanych napromieniania, które pozostają jednak w akceptowalnych granicach normy.¹⁶ Zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia miejscowego i poprawa przeżycia całkowitego stwarzają możliwość pojawienia się późnych działań niepożądanych u większej liczby chorych. Oprócz zastosowanej dawki napromieniania ważnym czynnikiem prognostycznym okazał się całkowity czas trwania leczenia.

ZALEŻNOŚĆ ODPOWIEDZI OD WIELKOŚCI DAWKI NAPROMIENIANIA I CAŁKOWITY CZAS TRWANIA LECZENIA

Jedną z opcji poprawienia wyleczalności miejscowej jest eskalacja dawki napromieniania. Każde zwiększenie dawki zwiększa frakcję zniszczonych komórek

nowotworowych. Liczba przeżywających komórek jest zatem zależna od ich liczby początkowej oraz od liczby komórek niszczonych w następstwie podania każdej frakcji promieniowania. Ponieważ u chorych na NSCLC nowotwór wyjściowo charakteryzuje się zwykle dużą objętością, oszacowano, że miejscowe wyleczenie wymaga zastosowania dawek sięgających 100 Gy. Podczas badania Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 73-01), w którym wykorzystano dwuwymiarową technikę leczenia,¹⁷ 376 uczestników przydzielono losowo do grupy napromienianej z planowaną przerwą w dawce całkowitej wynoszącej łącznie 40 Gy lub do grupy radioterapii z użyciem frakcjonowania ciągłego w dawkach całkowitych wynoszących 40, 50 lub 60 Gy. Po 3 latach odsetki niepowodzeń leczenia w zakresie klatki piersiowej wyniosły odpowiednio 44, 52, 42 i 33%. Podanie większych dawek poprawiało odsetek odpowiedzi całkowitych, co przekładało się na częstsze wyleczenia miejscowe. Wadą eskalacji dawki z użyciem konwencjonalnych schematów frakcjonowania było istotne wydłużenie całkowitego czasu trwania leczenia. Zwiększenie dawki całkowitej można jednak osiągnąć dzięki hiperfrakcjonowaniu. Metodę tę oceniano podczas badania RTOG 83-11, w którym dawki frakcyjne wynoszące 1,2 Gy podawano dwa razy na dobę.¹⁸ Chorych przydzielono losowo do jednej z grup otrzymujących łącznie dawkę 60, 64,8, 69,6, 74,4 lub 79,2 Gy. W grupie napromienianej dawką całkowitą 69,6 Gy stwierdzono poprawę przeżycia w porównaniu z obserwowanym w grupach otrzymujących mniejsze dawki. Nie wykazano natomiast dalszej poprawy po zastosowaniu dawek przekraczających 69,6 Gy. Ten nieoczekiwany wynik mógł mieć związek z częstszymi przerwami w leczeniu obserwowanymi u chorych otrzymujących dawki całkowite powyżej 69,6 Gy.¹⁸ W dużym badaniu III fazy, w którym wykorzystano planowanie dwuwymiarowe, 563 chorych przydzielono losowo do ramienia radioterapii konwencjonalnej w dawce 60 Gy podawanej w ciągu 6 tygodni lub do ramienia ciągłej przyspieszonej radioterapii hiperfrakcjonowanej (continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, CHART), polegającej na podaniu 54 Gy w 36 frakcjach, przy czym dziennie stosowano trzy frakcje wynoszące 1,5 Gy, a całe leczenie trwało 12 dni.¹⁹ Odsetki 2-letniego przeżycia okazały się w ramieniu CHART znamienne większe niż w ramieniu radioterapii konwencjonalnej (odpowiednio 29 i 20%). W ramieniu CHART obserwowano też wyraźne zmniejszenie częstości występowania miejscowej progresji nowotworu. Wyniki tego badania świadczą, że skrócenie całkowitego czasu trwania leczenia zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia miejscowego i wydłuża czas przeżycia chorych na NSCLC (zwłaszcza na raka o utkaniu płaskonabłonkowym). Nie uzyskano dotąd jednoznacznych dowodów przemawiających za

większą skutecznością chemioterapii podawanej w sekwencji jednoczesnej z hiperfrakcjonowaną radioterapią w porównaniu do konwencjonalnej CRT w aspekcie wyleczenia miejscowego oraz zmiennych czasu przeżycia.

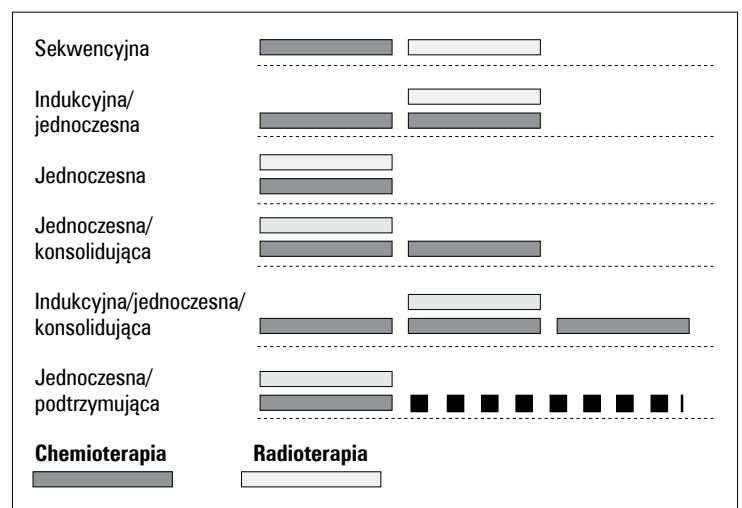
W kilku badaniach, podczas których wykorzystano trójwymiarowe planowanie konformalne z eskalacją dawki napromieniania, stwierdzono bezpieczeństwo stosowania dawki całkowitej wynoszącej około 100 Gy u chorych na NSCLC o wyjściowo małej objętości i obciążonych niewielkim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony płuc.^{12,20} Metodę tę oceniano w Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital oraz na Uniwersytecie Michigan. W obu ośrodkach potwierdzono, że podanie większych dawek napromieniania, przekraczających 74 Gy, znamienne poprawia odsetki miejscowego wyleczenia w przypadku NSCLC.^{12,20} U chorych na nowotwory o większej masie guza i z zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia tolerancja prawidłowej tkanki uniemożliwia stosowanie tak dużych dawek napromieniania. Podczas przeprowadzonego w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center badania dotyczącego eskalacji dawki, maksymalna dawka tolerowana wyniosła 84,0 Gy (1,8-2,0 Gy na dobę). Stosowano trójwymiarową radioterapię konformalną.²¹ Wykorzystanie IMRT pozwala na eskalację dawki o 20-35% w porównaniu z trójwymiarową radioterapią konformalną, dzięki lepszemu rozkładowi dawki i większemu gradientowi jej spadku.

Optymalne strategie napromieniania, takie jak radioterapia trójwymiarowa, IMRT, IGRT oraz techniki miejscowego zwiększania dawki (boost), ograniczają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ponieważ objętość tkanki prawidłowej w obszarze napromienianym jest ograniczona. Należy uwzględnić przemieszczanie się guza, zwłaszcza umiejscowionego w dolnych płatach płuca, bowiem w przeciwnym razie może wystąpić zjawisko tzw. błędu geograficznego lub suboptymalny rozkład dawki w obrębie guza.²² U chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zastosowanie metody sekwencyjnej, polegającej na podaniu chemioterapii indukcyjnej, a następnie radioterapii. Obecnie chorzy na NSCLC w III stopniu zaawansowania o wyjściowo dużej masie guza nie są kwalifikowani do jednoczesnej CRT z wykorzystaniem dużych dawek napromieniania. Wyróżnia się w tej grupie przypadki z rozległym zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia lub przerzutami do wielu grup węzłów (N3) oraz chorych, u których guz pierwotny jest umiejscowiony w obwodowych częściach płuca i występują liczne przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia. Radykalnego leczenia miejscowego nie można wprawdzie zbyt długo odwlekać, ale już w chwili ustalenia rozpoznania istnieje w tej populacji duże prawdopodobieństwo występowania przerzutów odległych.

SEKWENCJA METOD LECZENIA

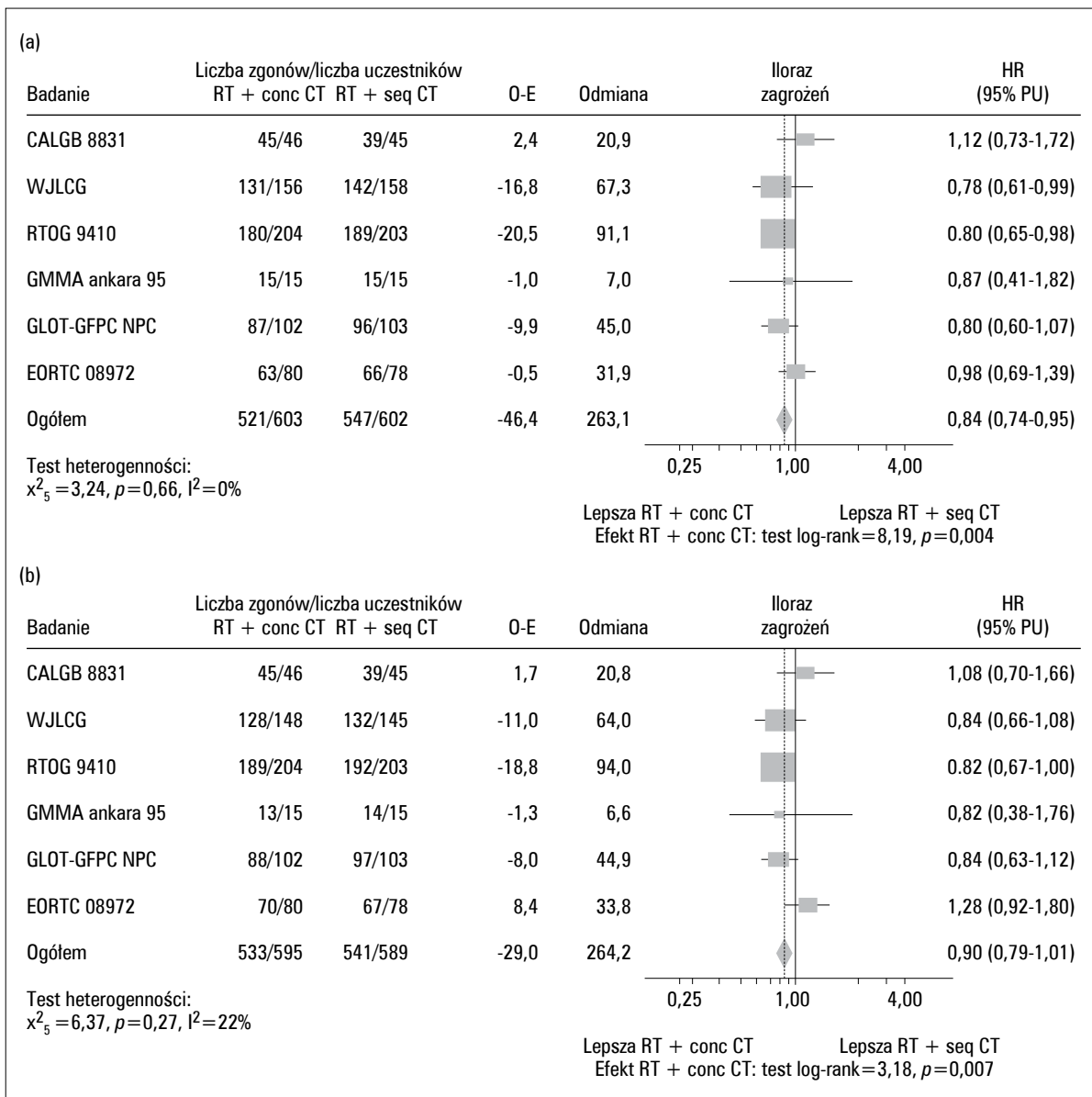
Od czasu wprowadzenia strategii kojarzenia radioterapii i chemioterapii zwrócono szczególną uwagę na czas ich podawania. Strategie wykorzystywane najczęściej przedstawiono na rycinie 1. W początkowych badaniach porównywano wyłączną radioterapię z CRT sekwencyjną i stwierdzono wyraźnie korzystniejsze działanie CRT.^{23,24} Następnie oceniano schematy CRT sekwencyjnej oraz CRT jednoczesnej. W 2010 r. przeprowadzono dwie metaanalizy, które wykazały większą skuteczność jednoczesnej CRT. W obu badaniach stwierdzono, że zastosowanie jednoczesnej CRT skutkuje poprawą przeżycia całkowitego. Jedną z tych analiz przeprowadzili Auperin i wsp., druga była analizą bazy danych Cochrane. Iloraz zagrożeń wyniósł w nich odpowiednio 0,84 i 0,74 (ryc. 2).^{10,11} Bezwzględna poprawa przeżycia wyniosła po 2 latach obserwacji 10%, a po 5 latach 4,5%. Co ciekawe, nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) ($p=0,07$). Jednoczesna CRT skutkowała przede wszystkim poprawą w zakresie wyleczenia miejscowego (iloraz zagrożeń 0,77, $p=0,01$), natomiast nie wpływała na częstość przerzutów odległych (iloraz zagrożeń 1,04, 95% przedział ufności [PU] 0,86-1,25, $p=0,69$). Dane te sugerują, że większa skuteczność chemioterapii w sekwencji jednoczesnej z radioterapią wiąże się ze zjawiskiem uwrażliwienia komórek nowotworowych na napromienianie. Dotychczas stosowane leki nie wpływały natomiast znamienne na eliminowanie mikroprzerzutów. Obecnie jednoczesna CRT jest standardową metodą leczenia chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania.

RYCINA 1



Możliwe schematy skojarzonej chemioradioterapii.

RYCINA 2

**Metaanaliza porównująca leczenie indukcyjne z jednoczesną chemioradioterapią.**

(a) Dane dotyczące przeżycia przedstawiono jako wykres ilorazu zagrożeń. (b) Dane dotyczące przeżycia bez progresji nowotworu przedstawiono jako wykres ilorazu zagrożeń. Reprodukowano z: Auperin et al.¹⁰

Skróty: CT – chemioterapia, conc – jednocześnie, HR – iloraz zagrożeń, log-rank test – test logarytmiczny rang, PU – przedział ufności, RT – radioterapia, seq – sekwencyjnie.

Ostatnio coraz częściej wykorzystuje się standardowo kojarzenie sekwencyjnej (chemioterapia indukcyjna lub adiuwantowa) i jednoczesnej CRT. Z teoretycznego punktu widzenia taka strategia znajduje uzasadnienie, obecnie brakuje jednak rzetelnych dowodów potwierdzających jej skuteczność. Zaletą chemio-

terapii indukcyjnej jest szybkie rozpoczynanie leczenia. Nie obserwowano jednak korzystnego wpływu dodania indukcyjnej chemioterapii na przeżycie, natomiast wykazano wyraźne nasilenie działań niepożądanych.^{25,26} Mimo niezadowolających dotychczasowych wyników kilku badań koncepcja stosowania leczenia indukcyj-

nego nadal wydaje się atrakcyjna. Zaprojektowano zatem kilka randomizowanych badań II fazy mających na celu porównanie skuteczności różnych schematów chemioterapii indukcyjnej.^{27,28}

W latach 90. ubiegłego wieku wykazano, że konsolidujące leczenie docetakselem uzupełniające jednoczesną CRT jest możliwe do przeprowadzenia i przynosi zachęcające wyniki.²³ Przeprowadzono zatem szereg badań dotyczących oceny skuteczności leczenia konsolidującego. W badaniu III fazy, przeprowadzonym przez South West Oncology Group (SWOG S0023), oceniano wpływ podtrzymującego podawania gefitynibu na przeżycie chorych na NSCLC. Niestety, w ramieniu leczenia konsolidującego uzyskano gorsze rezultaty. Wyniki tego badania, a także innego doświadczenia III fazy, spowodowały kwestionowanie znaczenia leczenia konsolidującego.^{29,30} W stosunkowo małym, ale randomizowanym badaniu Hosier Oncology Group (HOG0124) 147 chorych otrzymało jednoczesną CRT (cisplatyna i etopozyd, dawka całkowita 59,4 Gy), po czym przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej leczenie konsolidujące docetakselem (3x75 mg/m² co 3 tygodnie) lub do grupy obserwacji. Nie stwierdzono dodatkowych korzyści wynikających z podawania docetakselu. Odsetki 3-letniego przeżycia wyniosły w obu grupach po 27%, zaś różnice w medianie przeżycia całkowitego były nieznamiennie (odpowiednio 21,5 i 24,1 miesiąca). W innych badaniach obserwowano korzystny lub niekorzystny wpływ leczenia podtrzymującego na przeżycie całkowite w niedobieranych grupach chorych, zawsze związany z nasileniem działań niepożądanych.³¹⁻³³ Mimo sprzecznych dotychczasowych wyników badań koncepcja leczenia konsolidującego nadal wydaje się atrakcyjna. Trwa randomizowane badanie III fazy z grupą kontrolną oceniającą w tej roli pemetreksed, antyfolinian, który cechuje się korzystnym profilem toksyczności.³⁴

Nie ustalono dotąd roli leczenia podtrzymującego po radykalnej CRT u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC. Niestety, większość leków przeciwnowotworowych aktywnych wobec NSCLC wywołuje nasilone działania niepożądane, co uniemożliwia ich podawanie w ramach leczenia podtrzymującego. Wydaje się, że skuteczne mogą być gefitynib i erlotynib, inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrosine kinase inhibitor, TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR), a także antyfolinian – pemetreksed. Jak wspomniano wyżej, podczas badania SWOG S0023 oceniano przydatność gefitynibu jako leczenia podtrzymującego.³⁵ Po zastosowaniu jednoczesnej CRT i leczeniu konsolidującym docetakselem chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej gefitynib (250-500 mg/24 h) lub do grupy placebo. Niezależny komitet monitorujący dane zdecydował o przedwczesnym zamknięciu badania po włączeniu 243 chorych. Mediana

czasu przeżycia całkowitego wyniosła w grupie placebo 35 miesięcy w porównaniu do 23 miesięcy w ramieniu doświadczalnym. Uznano, że leczenie podtrzymujące gefitynibem w niedobranej grupie chorych może mieć negatywne skutki. Projekt badania D0410 z zastosowaniem erlotynibu był podobny, nie uwzględniono w nim jednak etapu leczenia konsolidującego docetakselem. Badanie zawieszono jednak z uwagi na powolny nabór chorych. Ogółem włączono 243 uczestników. W przeciwieństwie do gefitynibu leczenie erlotynibem okazało się bezpieczne, a mediana czasu przeżycia całkowitego była, w tym pozbawionym odpowiedniej mocy badaniu, porównywalna w grupach kontrolnej i doświadczalnej (25 vs 30 miesięcy, $p=0,2$).^{33,34}

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE JEDNOCZESNEJ CHEMIORADIOTERAPII

Jednoczesna CRT przynosi lepsze wyniki w zakresie zmiennych czasu przeżycia niż leczenie sekwencyjne, powoduje jednak większą toksyczność. Po jednoczesnej CRT częstość występowania ostrego zapalenia przełyku zwiększa się blisko 4-krotnie (4 vs 18%).^{10,11,36-38} Wielokrotnie obserwowano również działania niepożądane ze strony szpiku kostnego, takie jak neutropenia lub niedokrwistość, a u około 10% chorych rozwija się gorączka neutropeniczna lub posocznica, w zależności od rodzaju zastosowanych leków.^{9,30} Zwiększa się też ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony płuc, a iloraz zagrożeń wynosi 4,6.³⁹ Właśnie toksyczność odpowiada za większą liczbę zgonów zależnych od leczenia u chorych otrzymujących jednoczesną CRT w porównaniu z obserwowaną po CRT sekwencyjnej (4 vs 2%) (ryzyko względne [relative risk, RR] 2,02, PU 0,90-4,52).^{13*} Na ogólne nasilenie działań niepożądanych wpływa dodatkowo dołączenie leczenia konsolidującego. Podczas badania HOG0124 27% chorych nie można było randomizować z uwagi na działania niepożądane wywołane leczeniem jednoczesnym, a dalszym 19% nie udało się podać zaplanowanych trzech kursów docetakselu. W grupie leczenia konsolidującego stwierdzono zwiększenie odsetka popromiennego zapalenia płuc oraz zgonów spowodowanych leczeniem.³⁰

MIEJSCOWE I SYSTEMOWE NIEPOWODZENIA CHEMIORADIOTERAPII

Jednym z najważniejszych zagadnień związanych z radykalną CRT u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC są niepowodzenia w leczeniu pierwotnego ogniska nowotworu. Tego problemu dotyczyło

TABELA 1

Krótką listą leków dobrze tolerowanych i leków niebezpiecznych w skojarzeniu z radioterapią

Leki dobrze tolerowane	Leki niebezpieczne
Cisplatyna ^a	Gemcytabina
Karboplatyna	Doksorubicyna
Etopozyd	Bewacyzumab
Winorelbina	
Pemetreksed	
Paklitaksel	
Docetaksel	
Gefitynib	

^aUdowodniono działanie uwrażliwiające małych dawek leku.

badanie CALGB 39801.²⁵ W grupie 213 chorych otrzymujących CRT z powodu NSCLC w III stopniu zaawansowania oceniano częstość występowania miejscowych nawrotów. W trakcie obserwacji progresję nowotworu stwierdzono u 170 chorych. U 77 chorych były to przerzuty odległe, u 38 wyłącznie nawroty miejscowe, zaś u 93 kolejnych zarówno nawroty miejscowe, jak i przerzuty odległe. W 31 przypadkach pierwszą przyczyną niepowodzenia były przerzuty do mózgu. U 5 chorych dane były niekompletne. Obserwowane wyniki świadczą wprawdzie o ograniczonej skuteczności miejscowej CRT, można jednak mieć nadzieję, że udoskonalone metody leczenia systemowego poprawią rokowanie.

DOBÓR LEKÓW DO JEDNOCZESNEJ CRT

Obecnie za standardowe uznaje się schematy chemioterapii wielolekowej oparte na pochodnych platyny. Poza uwrażliwianiem na promieniowanie jonizujące leki cytostaticzne wpływają na synchronizację cyklu komórkowego, zapobiegają repopulacji komórek nowotworowych oraz hamują naprawę DNA w warunkach niedotlenienia. W ramach CRT często są wykorzystywane cisplatyna i karboplatyna. Cisplatynę można podawać w małych dawkach codziennie lub w większych dawkach co tydzień albo co 3 tygodnie. Chociaż w warunkach *in vitro* niemal wszystkie leki powodują uwrażliwienie komórek na działanie promieniowania, *in vivo* rzeczywista aktywność w tym zakresie jest jednak różna. Cisplatyna powoduje promieniowrażliwienie, natomiast karboplatyna nie wykazuje wyraźnie takich właściwości.^{3,40,41} W praktyce klinicznej często wykorzystuje się schematy dwulekowe łączące karboplatynę z drugim lekiem. Obecne dane nie wskazują na wy-

rażny wpływ dodanego leku w aspekcie zwiększenia skuteczności CRT. Stosowanie adriamycyny i gemcytabiny w dawkach typowych wywołuje zbyt wiele działań niepożądanych, dlatego tych leków nie należy włączać do schematów jednoczesnej CRT. W opublikowanych dotąd badaniach nie stwierdzono nieoczekiwanych działań niepożądanych etopozytu, winorelbiny ani taksoidów. Z tego powodu wymienione leki są często kojarzone z pochodnymi platyny (tab. 1).

Nie wyjaśniono, czy oddziaływanie chemioterapii w dużych dawkach ukierunkowane na rozsiane mikroprzerzuty wpływa na wyleczalność nowotworu. Często uważa się wprawdzie, że schematy dwulekowe są skuteczniejsze od monoterapii, jednak nie przekłada się to jednoznacznie na znamienne różnice w częstości występowania nawrotów loko-regionalnych ani w przeżyciu całkowitym.¹⁰ Na przykład podczas badania EORTC 08972 nie wykazano różnic w odsetkach chorych, u których nie wystąpiły przerzuty odległe, między grupą otrzymującą chemioterapię indukcyjną a grupą, w której przed każdą frakcją napromieniania podawano uwrażliwiającą na promieniowanie małą dawkę cisplatyny.⁴² Niestety, moc tego badania była zbyt mała, co mogło być przyczyną niewykazania żadnych różnic między jego ramionami. W dwóch badaniach przeprowadzonych ostatnio w Japonii nie stwierdzono różnic dotyczących mediany czasu przeżycia całkowitego ani odsetków 5-letniego przeżycia między grupami chorych, w których stosowano schematy z lekami drugiej lub trzeciej generacji.^{43••,44}

Jeśli w jednoczesnej CRT wykorzystuje się schemat wielolekowy, wybór drugiego leku powinien być oparty na profilu jego toksyczności.

Włączenie nowych leków cytotoksycznych oraz leków o działaniu ukierunkowanym może zmodyfikować procesy wewnątrzkomórkowe w kierunku uwrażliwienia na promieniowanie. Prowadzone są badania oceniające skuteczność kilku nowych leków w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC, a analizę uzyskanych dotąd wyników przedstawili Provencio i wsp.^{45•} Poniżej omówiono kilka leków ocenianych w badaniach II fazy.

Cetuksymab

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, swoiście wiążącym się z EGFR i skutecznie hamującym indukowaną przez ligand fosforylację EGFR.⁴⁶ Nadmierną ekspresję EGFR stwierdzono w wielu nowotworach litych, w tym w NSCLC. Cetuksymab wykazał zaledwie umiarkowaną aktywność w leczeniu chorych na zaawansowanego NSCLC z przerzutami.⁴⁷⁻⁴⁹ Mimo tych zniechęcających wyników lek może odgrywać pewną rolę u chorych na nowotwór

TABELA 2

Badania II fazy, w tym badania dotyczące kojarzenia cetuksymabu z chemioradioterapią, przeprowadzone z udziałem chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

Nr badania, grupa badawcza	Główne kryteria doboru	Leczenie indukcyjne	Leczenie jednoczesne	Leczenie konsolidujące	Radioterapia	Liczba chorych (docelowo)	Mediana czasu przeżycia	Szczegóły
University College Hospital, Londyn, Wielka Brytania	PS 0-1, wiek > 18 lat	Dwulekowy, oparty na pochodnych platyny	Cetuksymab	Nie	64 Gy, raz na dobę, 32 frakcje, konformalna RT 3D	12	Brak danych	Hughes i wsp. ⁵²
Swedish Lung Cancer Study Group	PS 0-1, wiek > 18 lat	Cisplatylna + docetaksel x 2	Cetuksymab	Nie	68 Gy, raz na dobę, 34 frakcje, konformalna RT 3D	71	17 miesięcy	Hallqvist i wsp. ⁵¹
NCT00985855, Institute de Cancérologie de la Loire, Francja	PS 0-1, wiek 18-70 lat, utrata masy ciała ≤10%/3 miesiące	+ Cisplatylna + docetaksel x 2	Cisplatylna/winorelbina/cetuksymab vs cisplatylna/etopozyd/cetuksymab	Nie	66 Gy, raz na dobę, 33 frakcje, konformalna RT 3D	62	Nabór trwa	PC
NCT00117962, CALGB 30407, Stany Zjednoczone	PS 0-1, wiek > 18 lat	Nie	Karboplatyna/pemetrekseid ± cetuksymab	Pemetrekseid x 4	70 Gy, raz na dobę, 35 frakcji	99	22 miesiące w obu ramionach	Govindan i wsp. ⁵⁴
RT0G 0324, Stany Zjednoczone	PS 0-1, wiek > 18 lat, utrata masy ciała ≤5%/3 miesiące	Nie	Karboplatyna/paklitaksel/cetuksymab	Cetuksymab, karboplatyna/paklitaksel x 2	63 Gy, raz na dobę, 35 frakcji, konformalna RT 2D/3D	87	23 miesiące	Blumenschein i wsp. ⁵⁵
NCT00492206, Pittsburg University, Stany Zjednoczone	PS 0-1, wiek > 18 lat	Nie	Cetuksymab	Paklitaksel/karboplatyna x 3	63 Gy, raz na dobę, 35 frakcji, konformalna RT 2D/3D	40	Zakończono nabór	PC
NCT00115518	PS 0-1, wiek 18-70 lat, utrata masy ciała ≤5%/3 miesiące	Nie	Cetuksymab	Cetuksymab	50 Gy (25 frakcji, IMRT), potem eskalacja dawki do 66 Gy	30	Nabór trwa	Jensen i wsp. ⁵⁶
NCT00673738, Lee Moffitt Cancer Center, Stany Zjednoczone	Wiek ≥70 lat lub PS 2 według ECOG lub utrata masy ciała ≥5%/3 miesiące	Nie	Cetuksymab	Cetuksymab + docetaksel x 3	63 Gy, raz na dobę, 35 frakcji	36	Nabór trwa	PC
North Central Cancer Treatment Group	PS 0-2 i wiek >65 lat lub wiek 18-65 lat i PS 2	Nie	Cetuksymab	Nie	60 Gy, raz na dobę, 30 frakcji	51	15,1 miesiąca	O'Byrne ⁵⁷
NTR2230, Holandia	PS 0-1, wiek > 18 lat	Nie	Dobowe dawki cisplatyny ± cetuksymab	Nie	66 Gy, raz na dobę, 24 frakcje, konformalna RT 3-4D ± IMRT	112	Nabór trwa	Van den Heuvel ⁵³

Skróty: 2D – dwuwymiarowa, 3D – trójwymiarowa, 4D – czterowymiarowa, CRT – chemioradioterapia, IMRT – radioterapia z modulowaną intensywnością wiązki, PC – informacja ustna, PS – stopień sprawności, RT – radioterapia.

zaawansowany miejscowo. Verheij i wsp.⁵⁰ stwierdzili, że podanie cetuksymabu może nasilać odpowiedź na napromienianie. Profil toksyczności leku jest akceptowalny, podobnie jak wówczas, gdy stosowano go u chorych na raka narządów głowy i szyi. Pierwsze wyniki badań I i II fazy, oceniających monoterapię cetuksymabem, były obiecujące.^{51,52} Profil toksyczności okazał się akceptowalny również po skojarzeniu cetuksymabu z innymi lekami.^{53,54} W badaniu II fazy CALGB 30407 nie stwierdzono jednak addytywnego wpływu cetuksymabu po zastosowaniu w leku w skojarzeniu z radioterapią oraz pemetrekselem i karboplatiną.⁵⁴ Kilka badań prowadzonych obecnie przedstawiono pokrótce w tabeli 2.⁵¹⁻⁵⁷ Można się spodziewać ograniczonego wpływu cetuksymabu na eliminowanie mikroprzerzutów, ale w pewnej podgrupie chorych leczenie nim powinno przynieść korzyść.⁵⁷

Pemetreksed

Pemetreksed ma ustalone znaczenie w leczeniu chorych na zaawansowane NSCLC inne niż rak płaskonabłonkowy.⁵⁸ Korzystny profil toksyczności leku pozwala na zastosowanie go w leczeniu podtrzymującym, którego wyniki okazały się zachęcające.⁵⁹ Pemetreksed można podawać w pełnych dawkach w skojarzeniu z radioterapią.^{60,61} Przedstawione wyniki badań II fazy dotyczące czasu przeżycia wykazały obiecującą skuteczność leku. Mediana czasu przeżycia całkowitego i PFS wyniosła odpowiednio 19,7 i 11,8 miesiąca w badaniu przeprowadzonym przez Brade'a⁶¹ oraz odpowiednio 22,3 i 12,9 miesiąca w badaniu Govindana i wsp.⁵⁴ Trwa badanie III fazy porównujące skuteczność pemetrekselem, cisplatiną i radioterapii z następowym leczeniem konsolidującym pemetrekselem ze skutecznością etopozydą, cisplatiną i radioterapii, a następnie chemioterapii konsolidującej. Uczestniczą w nim chorzy na NSCLC w III stopniu zaawansowania.³⁴

Bewacyzumab

Teoretycznie skojarzenie radioterapii z lekiem antyangiogennym może wykazać synergistyczne działanie przeciwnowotworowe. Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń. Został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC.^{62,63} Trwają badania II fazy oceniające przydatność bewacyzumabu skojarzonego z jednoczesną CRT u chorych z postacią rozległą SCLC i u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC. W trakcie podtrzymującego leczenia bewacyzumabem obserwowano występowanie przetok oskrzelowo-opłucnowych,⁶⁴ a jeden chory zmarł po 5 tygodniach od zakończenia

CRT z powodu krwotoku z dróg oddechowych i przewodów pokarmowych. Wystąpienie tak poważnych powikłań spowodowało wcześniejsze zamknięcie drugiego z przytoczonych badań. W trzecim badaniu, podczas którego nie stosowano leczenia podtrzymującego, toksyczność okazała się akceptowalna. Nie uzyskano dotąd danych mówiących o skuteczności ocenianego schematu, w jednym z badań zalecano jednak ostrożność w jego stosowaniu.^{65,66}

Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR

Niedawno do leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC wprowadzono TKI. Korzystny profil toksyczności oraz możliwość doustnego podawania leków skłoniły do podjęcia badań oceniających przydatność kojarzenia TKI z napromienianiem. Podczas jednoramiennego badania II fazy CALGB 30106 stosowano dwa kursy skojarzonego leczenia karboplatiną (AUC 6), paklitakselem (200 mg/m²) i gefitynibem (250 mg/24 h), a następnie małe dawki karboplatyny i paklitakselu jednocześnie z napromienianiem w dawce 66 Gy podawanej w 33 frakcjach. Potem kontynuowano leczenie podtrzymujące paklitakselem w tej samej dawce.⁶⁷ Chorzy z mutacją *KRAS* i aktywowaną mutacją *EGFR* znosili leczenie równie dobrze i nie obserwowano wśród nich częstszego występowania działań niepożądanych. W grupie chorych obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (stopień sprawności [performance status, PS] 2, utrata masy ciała >5%) stwierdzono zachęcające mediany PFS i przeżycia całkowitego, wynoszące odpowiednio 13,4 i 19 miesięcy. Nie są jeszcze dostępne dane dotyczące kojarzenia radioterapii z erlotynibem u chorych na raka płuca, ale wyniki badań dotyczących napromieniania całego mózgu oraz raka przełyku świadczą o potencjalnej atrakcyjności tej metody.

ROLA LECZENIA CHIRURGICZNEGO PO CHEMIORADIOTERAPII

Możliwości chirurgii u chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania są ograniczone do grupy, w której uzyskano adekwatne zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu po leczeniu indukcyjnym, a wycięcie przetrwałego guza nie wymaga usunięcia całego płuca.⁶⁸ W leczeniu indukcyjnym wykorzystuje się CRT, choć dawki napromieniania są na ogół mniejsze niż zwykle. Można wyodrębnić grupę chorych, u których przeprowadzenie operacji po CRT przyniosłoby korzyść.^{69,70} U chorych z guzami umiejscowionymi w rowku górnym na całym świecie wykonywane są operacje zarówno radykalne, jak i paliatywne.⁷⁰ Skutkuje to

poprawą odsetka wyleczeń miejscowych. Brakuje jednak rzetelnych wyników badań III fazy określających rolę leczenia chirurgicznego po radykalnej CRT. Zastosowanie strategii kojarzącej trzy metody leczenia w wybranej grupie chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania skutkowało zachęcającymi odsetkami 5-letniego przeżycia sięgającymi 43,1%. Dotyczy to jedynie tych chorych, u których nowotwór usunięto doszczętnie.⁶⁹ Uczestników badania dobrano bardzo starannie, co z pewnością wpłynęło na jego wyniki.

Podczas Lung Intergroup Trial 0139 główną korzyścią wynikającą z przeprowadzenia operacji po CRT było zmniejszenie ryzyka miejscowej progresji nowotworu o 50%. W badaniu tym uczestniczyli chorzy na resekcyjnego NSCLC z zaawansowaniem zmian przerzutowych w węzłach N2, przydzieleni losowo do grupy poddanej CRT, a następnie operacji lub do grupy definitywnej jednoczesnej CRT. Nabór chorych był powolny. Schemat CRT poprzedzającej wycięcie guza składał się z chemioterapii cislplatyną i etopozydem podawanymi raz w tygodniu oraz napromieniania dawką 45 Gy. W celu eskalacji efektu przestrzennego stosowano dodatkowe 2 kursy chemioterapii. W ciągu 7 lat trwania naboru uczestników tylko 40 chorych spełniło ustalone kryteria włączenia. Trudno zatem przedstawić ostateczne wnioski. Nadal nie ustalono wstępnych kryteriów doboru chorych do zastosowania tej strategii leczenia i należy to zrobić w dalszych badaniach prospektywnych. Głównymi czynnikami warunkującymi skuteczność leczenia będą w dalszym ciągu osiągnięcie adekwatnej regresji nowotworu i możliwość ograniczonej resekcji tkanki płucnej.

PODSUMOWANIE

Przyszłość onkologii leży we wcześniejszym określeniu czynników wpływających na wyniki leczenia indywidualnych chorych. Niedrobnokomórkowy rak płuca jest heterogennym nowotworem wywodzącym się z komórek różnego typu. Do dziś nie zaczęto wykorzystywać metod leczenia uzależnionych od cech komórek nowotworowych i u wszystkich chorych stosuje się leczenie standardowe. Dobór leków zależy od możliwości ich kojarzenia z planowaną radioterapią. Ogólnie przyjęty schemat postępowania polegający na zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej lub chemioterapii konsolidującej po CRT budzi co najmniej wątpliwości. Do czasu wyjaśnienia tego zagadnienia standardową metodą leczenia pozostanie jednoczesna CRT.

Ostatnio ocenia się strategie, w których dawka napromieniania jest dobierana w zależności od biologicznych cech nowotworu. Znanym czynnikiem rokowniczym w zakresie przeżycia całkowitego i PFS jest maksymalna standaryzowana wartość wychwytu (standardized uptake value, SUV_{max}). W Holandii trwa badanie II fazy, którego uczestnicy są przydzielani losowo do grupy z eskalacją dawki na obszar FDG-SUV_{max} określony przed leczeniem lub do grupy z eskalacją dawki na całe ognisko pierwotne do maksymalnych dopuszczalnych wartości dla tkanki prawidłowej.⁷¹

Indywidualizacja lub dostosowanie leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC nadal jest w fazie wstępnej. Podobnie jak nowe metody stosowane u chorych z przerzutami (w tym oddziaływanie na punkty uchwytu szlaków przemian molekularnych), pierwotne leczenie w tej grupie chorych wymaga dostosowania do molekularnych cech nowotworu. Na przykład receptor EGFR może być punktem uchwytu działania TKI lub przeciwciał monoklonalnych, zaś leki swoistym działaniem, takie jak pemetreksed, wpływają na metabolizm kwasu foliowego. Trzeba też zwrócić uwagę na hamowanie odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Nie określono również, jak należy włączać nowe leki do schematów leczenia skojarzonego.

Nawroty NSCLC po CRT występują u ok. 80% chorych. Wśród nich tylko u 20% jest to jedynie nawrót miejscowy, u pozostałych zaś zarówno nawroty miejscowe, jak i przerzuty odległe bądź jedynie przerzuty odległe. Należy dołożyć starań, aby wyłonić chorych, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia przerzutów. W tej grupie zastosowanie CRT prawdopodobnie nie znajduje już uzasadnienia, a jeśli ją jednak przeprowadzono, wymaga połączenia z leczeniem podtrzymującym lub staranną obserwacją. Obecnie nawet najczulsze metody obrazowania narządów nie są wystarczająco wydolne w zakresie wykrywania mikroprzerzutów. Konieczne jest dalsze opracowywanie czulszych technik obrazowych i laboratoryjnych. W trakcie starannej obserwacji powinno się korzystać z zaawansowanych strategii diagnostycznych pozwalających na wczesne wykrywanie progresji nowotworu, co umożliwi zastosowanie leczenia drugiej linii lub skuteczniejsze postępowanie paliatywne.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, March 2011; 23 (2): 140-149, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

• szczególnie interesujące • • wyjątkowo interesujące

- 1 Petrovich Z, Stanley K, Cox JD, Paig C. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: final report of randomized trial. *Cancer* 1981;48:1335–1340.
- 2 Schaake-Koning C, Van den Boogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524–530.
- 3 Behzadi A, Ung Y, Lowe V, Deschamps C. The role of positron emission tomography in the management of nonsmall cell lung cancer. *Can J Surg* 2009;52:235–242.
- 4 Hochstenbag MM, Twijnstra A, Hofman P, et al. MR-imaging of the brain of neurologic asymptomatic patients with large cell or adenocarcinoma of the lung. Does it influence prognosis and treatment? *Lung Cancer* 2003;42:189–193.
- 5 Van Rens MT, de la Rivière AB, Elbers HR, van Den Bosch JM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000;117:374–379.
- 6 Chen KY, Chen JH, Shih JY, et al. Octogenarians with advanced non small cell lung cancer: treatment modalities, survival and prognostic factors. *J Thorac Oncol* 2010;5:82–89.
- 7 Casas F, Kepka L, Agarwal J, et al. Radiochemotherapy in the elderly with lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1405–1411.
- 8 De Ruysscher D, Botterweck A, Dirx M, et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. *Ann Oncol* 2009;20:98–102.
- 9 Phernambucq EC, Spoelstra FO, Verbakel WF, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non small-cell lung cancer and significant comorbidity. *Ann Oncol* 2010. [Epub ahead of print]
- 10 Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant *versus* sequential radio-chemotherapy in locally advanced non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181–2190.
- 11 O'Rourke N, Roqué, Figuls M, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002140.
- 12 Belderbos JS, Heemsbergen WD, De Jaeger K, et al. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:126–134.
- 13 Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:775–781.
- Szczegółowy opis wpływu nowych technologii na leczenie chorych na NSCLC.
- 14 Bradley JD, Moughan J, Graham MV, et al. Primary analysis of the phase II component of a phase I/II dose intensification study using three-dimensional conformal radiation therapy and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non small-cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010;28:2475–2480.
- 15 Stinchcombe TE, Morris DE, Lee CB, et al. Induction chemotherapy with carboplatin, irinotecan, and paclitaxel followed by high dose three-dimension conformal thoracic radiotherapy (74 Gy) with concurrent carboplatin, paclitaxel, and gefitinib in unresectable stage IIIA and stage IIIB nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:250–257.
- 16 Lee CB, Stinchcombe TE, Moore DT, et al. Late complications of high-dose (>=66Gy) thoracic conformal radiation therapy in combined modality trials in unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:74–79.
- 17 Perez CA, Bauer M, Edelstein S, et al. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:539–547.
- 18 Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable nonsmall cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:493–498.
- 19 Saunders M, Dische S, Barrett A, et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in nonsmall-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997;350:161–165.
- 20 Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable nonsmall-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324–333.
- 21 Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for nonsmall-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:672–682.
- 22 Sonke JJ, Belderbos J. Adaptive radiotherapy for lung cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010;20:94–106.
- 23 Dillman RO, Jermond J, Seagrón SL Jr, et al. Improved survival in stage III nonsmall-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1175–1177.
- 24 Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358–364.
- 25 Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007;25:1698–1704.
- 26 Fournel P, Robinet G, Thomas P, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5910–5917.
- 27 Scagliotti GV, Szczesna A, Ramlau R, et al. Docetaxel-based induction therapy prior to radiotherapy with or without docetaxel for non small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1375–1382.
- 28 Kocak M, Ozkan A, Mayadagli A, et al. Induction chemotherapy and chemoradiation therapy for inoperable locally advanced non small-cell lung cancer: a single-institution review of two different regimens. *Clin Lung Cancer* 2009;10:124–129.
- 29 Gandara D, Chansky K, Albain K, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004–2010.
- 30 Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008;26:5755–5760.
- 31 Bastos BR, Hatoum GF, Walker GR, et al. Efficacy and toxicity of chemoradiotherapy with carboplatin and irinotecan followed by consolidation docetaxel for unresectable stage III non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:533–539.
- 32 Movsas B, Langer CJ, Ross HJ, Wang L, et al. Randomized phase II trial of cisplatin, etoposide, and radiation followed by gemcitabine alone or by combined gemcitabine and docetaxel in stage III A/B unresectable non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:673–679.
- 33 Jain AK, Huges RS, Sandler AB, Dowlati A, et al. A phase II study of concurrent chemoradiation with weekly docetaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by consolidation chemotherapy with docetaxel and carboplatin for locally advanced inoperable non small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;6:722–727.
- 34 Vokes EE, Senan S, Treat JA, et al. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed *versus* etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer* 2009;10:193–198.
- 35 Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450–2456.
- 36 Rigas JR. Docetaxel, carboplatin and thoracic radiotherapy in unresectable stage III non small cell lung cancer (NSCLC): a safety report of the first 100 patients treated with this concurrent chemoradiation as part of a multicenter web-based trial, D0410: PD4-1-5. *J Thorac Oncol* 2007;2:S449.
- 37 Rigas JR, Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(Suppl 2):S77–S85.
- 38 O'Rourke N, Macbeth F. Is concurrent chemoradiation the standard of care for locally advanced nonsmall cell lung cancer? A review of guidelines and evidence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:347–355.
- 39 Parashar B, Edwards A, Mehta R, et al. Chemotherapy significantly increases the risk of radiation pneumonitis in radiation therapy of advanced lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2010. [Epub ahead of print]
- 40 Cakir S, Egehan I. A randomised clinical trial of radiotherapy plus cisplatin *versus* radiotherapy alone in stage III nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43:309–316.
- 41 Clamon G, Herndon J, Cooper R, et al. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III nonsmall-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17:4–11.

- 42 Belderbos J, Uitterhoeve L, van Zandwijk N, et al. Randomized trial of sequential *versus* concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007;43:114–121.
- 43 Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010;28:3739–3745.
- Zwięzły przegląd dostępnych programów chemioterapii.
- 44 Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010;28:3299–3306.
- 45 Provencio M, Sanchez A, Garrido P, et al. New molecular targeted therapies integrated with radiation therapy in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2010;11:91–97.
- Interesujące przedstawienie integracji leczenia ukierunkowanego molekularnie i radioterapii.
- 46 Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy: focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 4):S16–S22.
- 47 Lin H, Jiang J, Liang X, et al. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70:57–62.
- 48 Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–1531.
- 49 Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010;28:911–917.
- 50 Verheij M, Vens C, van Triest B. Novel therapeutics in combination with radiotherapy to improve cancer treatment: rationale, mechanisms of action and clinical perspective. *Drug Resist Updat* 2010;13:29–43.
- Omówienie potencjalnego wpływu nowych opcji terapeutycznych na poprawę skuteczności radioterapii.
- 51 Hallqvist A, Wagenius G, Rylander H, et al. Concurrent cetuximab and radiotherapy after docetaxel-cisplatin induction chemotherapy in stage III NSCLC: Satellite-A phase II study from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2010. [Epub ahead of print]
- 52 Hughes S, Liang J, Miah A, et al. A brief report on the safety study of induction chemotherapy followed by synchronous radiotherapy and cetuximab in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): SCRATCH study. *J Thorac Oncol* 2008;3:648–651.
- 53 Van den Heuvel MM. Cetuximab in combination with concurrent chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a feasibility study [abstract 7540]. *J Clin Oncol* 2009;27:15s.
- 54 Govindan R, Bogart J, Vokes EE, et al. Phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer: CALGB 30407. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):A-7505.
- 55 Blumenschein GR. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (PTS) with stage IIIA/B non small cell lung cancer (NSCLC): a report of the 2-year and median survival (MS) for the RTOG 0324 trial [abstract 7516]. *J Clin Oncol* 2008;26.
- 56 Jensen AD, Münter MW, Bischoff H, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with intensity-modulated radiation therapy in combination with cetuximab: the NEAR protocol (NCT00115518). *BMC Cancer* 2006;6:122.
- 57 O'Byrne KJ. First-cycle rash as a clinical marker in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving first-line chemotherapy (CT) plus cetuximab: efficacy by histology [abstract 7556]. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- 58 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–3551.
- 59 Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. 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.
- 60 Seiwert TY, Connell PP, Mauer AM, et al. A phase I study of pemetrexed, carboplatin, and concurrent radiotherapy in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung or esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 1):515–522.
- 61 Brade AM. A phase II study of concurrent pemetrexed/cisplatin/radiation (RT) for unresectable stage IIIA/B non small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 7087]. *J Clin Oncol* 2010;28:s15.
- 62 Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–2550.
- 63 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for non-squamous, non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227–1234.
- 64 Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010;28:43–48.
- 65 Socinski MA. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (I) and concurrent (C) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 7517]. *J Clin Oncol* 2008;26.
- 66 Socinski MA. Incorporation of bevacizumab (B) and erlotinib (Er) with induction (Ind) and concurrent (Conc) carboplatin (Cb)/paclitaxel (P) and 74 Gy of thoracic radiotherapy in stage III non small cell lung cancer (NSCLC) [abstract 7528]. *J Clin Oncol* 2009;27:s15.
- 67 Ready N, Jänne PA, Bogart J, et al. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis: cancer and leukemia group B (CALEB) 30106, a CALGB-stratified phase II trial. *J Thorac Oncol* 2010;5:1382–1390.
- 68 Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–386.
- 69 Friedel G, Budach W, Dippon J, et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010;28:942–948.
- 70 Kappers I, Belderbos JS, Burgers JA, et al. Non small cell lung carcinoma of the superior sulcus: favorable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* 2008;59:385–390.
- 71 Van Elmpt W, Petit S, van der Sal A, et al. Biological Target Volume (BTV) boost phase II study on dose-escalation of the high uptake FDG-PET regions inside the primary tumour for NSCLC: the treatment planning strategy. *Radiother Oncol* 2010;94(Suppl 1):S11.

KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.
Lucyna Kępka,
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii,
Warszawa*

Radioterapia jest podstawową metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Metaanalizy wykazały, że dodanie chemioterapii do radioterapii poprawia wyniki leczenia w tej grupie chorych.¹⁻⁴

W omawianym artykule przeglądowym Baas i wsp. omawiają różne aspekty skojarzonego z chemioterapią napromieniania chorych na NDRP. Na podstawie metaanalizy wskazują, że jednoczesna skojarzona radiochemioterapia (RT-CHT) jest standardem leczenia chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania. Ów standard leczenia trudno jednak zastosować w całej populacji chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP, na co wskazują również autorzy komentowanego artykułu, zalecając np. w przypadku znacznej objętości zmian chorobowych w śródpiersiu zastosowanie sekwencyjnej RT-CHT.

Problem leczenia jednoczesną RT-CHT chorych w podeszłym wieku nie został omówiony w artykule, natomiast współistnienie innych chorób nie jest zdaniem autorów przeciwskazaniem do stosowania tej metody. To ostatnie stwierdzenie opierają na wynikach retrospektywnego badania przeprowadzonego we własnym ośrodku. Uczestniczyło w nim 89 chorych otrzymujących jednoczesną RT-CHT z powodu raka płuca, z których 42% było obciążonych jednym lub dwoma współistniejącymi schorzeniami. Współistnienie tych schorzeń pozostawało bez wpływu na przeżycie w tej grupie chorych.⁵ Na tej podstawie autorzy uznali, że kwalifikacja chorych do jednoczesnej RT-CHT powinna być mniej restrykcyjna, wniosek ten jest chyba jednak zbyt pochopny. Nie poznano dostatecznie znaczenia rokowniczego chorób współistniejących z rakiem płuca, bowiem chorzy ci są często wykluczani z udziału w prospektywnych badaniach klinicznych. Mediana wieku chorych na raka płuca wynosi około 68 lat, natomiast udział w badaniach klinicznych chorych w wieku 65 lat i starszych zmniejsza się o około 50% w stosunku do chorych młodszych, a chorzy po ukończeniu 70-75 lat nie są włączani do większości badań.⁶ Ostatnio wykazano też, że właśnie współistnienie schorzeń o nasileniu 3 lub 4 w czterostopniowej skali Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) i wiek powyżej 70 lat są niezależnymi czynnikami eliminującymi chorych napromienianych

z powodu raka płuca z udziału w badaniach klinicznych.⁷ Wcześniej ci sami autorzy wykazali, że u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania, włączonych do prospektywnych badań nad RT-CHT, współistnienie chorób o nasileniu 3-4 stopnia w skali CIRS było, obok niskiego stopnia ogólnej sprawności, niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.⁸

Autorzy opisują silną toksyczność jednoczesnej RT-CHT wykazaną w badaniach prospektywnych. W porównaniu z sekwencyjną RT-CHT metoda ta 4-krotnie zwiększała ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań ze strony przełyku.^{3,4} W metaanalizach nie udowodniono zwiększenia ryzyka pojawienia się powikłań ze strony płuc po leczeniu jednoczesnym w porównaniu z monoterapią lub RT-CHT zastosowaną sekwencyjnie. Trzeba jednak pamiętać o powszechnym niedoszacowaniu tego ryzyka we wszystkich badaniach poświęconych radioterapii chorych na raka płuca, bowiem toksyczność ze strony płuc jest często mylnie uważana za progresję choroby lub zaostrzenie współistniejących chorób układu oddechowego lub serca. W tym kontekście, jak słusznie zauważają autorzy, miarą ogólnej toksyczności leczenia może być dwukrotny wzrost ryzyka zgonu z powodu innego niż nowotwór po leczeniu jednoczesnym w stosunku do sekwencyjnego.³

Rzadko zwraca się uwagę na fakt, że korzyść wykazana w przeżyciu całkowitym po zastosowaniu jednoczesnej RT-CHT jest większa niż korzyść obserwowana po zastosowaniu jednoczesnej RT-CHT w stosunku do wyłącznej RT, jak również sekwencyjnej RT-CHT w stosunku do wyłącznej RT. Bezwzględna poprawa przeżycia po jednoczesnej RT-CHT wynosi 5,7% po 3 latach, podczas gdy w porównaniach jednoczesnej i sekwencyjnej RT-CHT w stosunku do wyłącznej RT korzyść ta wyniosła odpowiednio 3 i 2,6%. Można zatem przypuszczać, że – poza radiouczulającym działaniem chemioterapii – na poprawę wyników wpływał dodatkowy czynnik. W badaniach, w których porównywano schematy sekwencyjne z jednoczesnymi, aż 10% chorych z intencją leczenia sekwencyjnego nigdy nie otrzymało radioterapii, podczas gdy w schematach jednoczesnych radioterapii nie otrzymało zaledwie 4% chorych. Nie można wykluczyć, że ta różnica wpłynęła na uzyskany wynik. Może to świadczyć, że u chorych tolerujących leczenie agresywne najważniejszą rolę odgrywa właściwe przeprowadzenie radioterapii, chemioterapia zaś pozwala na dodatkowe poprawienie wyniku.

W komentowanym artykule dużo miejsca poświęcono postępowi w dziedzinie radioterapii i technik obrazowania, jaki niewątpliwie nastąpił w ostatnich 20 latach. Umożliwił on ograniczenie toksyczności leczenia oraz zastosowanie większych dawek promieniowania. Dokładniejsze obrazowanie narządów za pomocą PET-TK

pozwala na wykrycie przerzutów do narządów odległych u ok. 20% chorych zakwalifikowanych wstępnie do radioterapii radykalnej.⁹ Właściwy dobór chorych do leczenia radykalnego również przyczynia się do obserwowanej w ostatnich latach poprawy wyników napromieniania chorych na NDRP.

Podsumowując, zgadzam się z autorami, że standardem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jest jednoczesna RT-CHT. W mojej opinii jednak standard ten można zastosować w wyselekcjonowanej grupie chorych. Natomiast w całej populacji chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania, z których już blisko 50% przekroczyło 70 lat, a u większości występują liczne obciążenia innymi schorzeniami, podstawową metodą leczenia pozostaje radioterapia. Łączenie jej z chemioterapią lub nie oraz sposób zastosowania obu metod (sekwencyjnie lub jednocześnie w małych dawkach) należy rozważać indywidualnie. Trzeba pamiętać, że dzięki zastosowaniu wyłącznej radioterapii można uzyskać wyleczenie chorych na NDRP, podczas gdy wyłączna chemioterapia nie pozwala na to. Skojarzenie obu metod nie może przeskodzić w podaniu zaplanowanej dawki promieniowania w określonym czasie, co z pewnością pogorszyłoby wynik leczenia.

PIŚMIENNICTWO:

- 1 Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JB, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platinum compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1.764 patients. *Ann Oncol* 2006;17:473-83.
- 2 Rolland E, Le Chevalier T, Aupérin A, et al. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *J Thorac Oncol* 2007;2:309S.
- 3 Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-90.
- 4 O'Rourke N, Roque I, Figuls M, et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;16:CD002140.
- 5 Phernambucq EC, Spoelstra FO, Verbakel WF, et al. Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer and significant comorbidity. *Ann Oncol* 2011;22:132-8.
- 6 Murthy VH, Krumholz TM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004;294:2720-6.
- 7 Firat S, Byhardt RV, Gore E. The effects of comorbidity and age on RTOG study enrollment in stage III non-small cell lung cancer patients who are eligible for RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1394-9.
- 8 Firat S, Byhardt RV, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:357-64.
- 9 Kolodziejczyk M, Kępka L, Dziuk M, et al. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose PET-CT staging on treatment planning in radiotherapy incorporating elective nodal irradiation for non-small cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1008-14.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 49

- 18 Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:242-249.
- 19 Guo L, Lin HX, Xu M, et al. Phase I study of TPF neoadjuvant chemotherapy followed by radical radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer* 2010;29:136-139.
- Badanie I fazy oceniające przydatność schematu chemioterapii neoadjuwantowej, który będzie wykorzystywany w dalszych badaniach dotyczących leczenia neoadjuwantowego chorych na NPC.
- 20 Airoidi M, Gabriele P, Gabriele AM, et al. Induction chemotherapy with carboplatin and taxol followed by radiotherapy and concurrent weekly carboplatin/paclitaxel in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010. [Epub ahead of print]
- Nierandomizowane badanie II fazy oceniające leczenie neoadjuwantowe karboplatiną i paklitaksem chorych na NPC w stopniu zaawansowania III-IVB.
- 21 Zheng J, Wang G, Yang GY, et al. Induction chemotherapy with nedaplatin with 5-FU followed by intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:425-431.
- Nierandomizowane badanie II fazy oceniające neoadjuwantowe leczenie nedaplatiną i 5FU chorych na NPC w stopniu zaawansowania IIB-IVB.
- 22 Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced

nasopharyngeal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:589-595.

- Nierandomizowane badanie II fazy oceniające neoadjuwantowe leczenie docetaksem, cisplatiną i 5FU chorych na NPC w III stopniu zaawansowania.
- 23 Kerboua E, Lagha N, Bouzid K, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by concomitant cisplatin plus radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal cancer [abstract 1040]. *ESMO Congress*; 8-12 October 2010; Milan, Italy.
- 24 Yamouni M, Beldjilali Y, Benhadji KA, et al. A phase II trial of induction chemotherapy with cisplatin, docetaxel and capecitabine followed by concurrent cisplatin-radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma [abstract 1041]. *ESMO Congress*; 8-12 October 2010; Milan, Italy.
- 25 Ekenel M, Keskin S, Basaran M, et al. Clinical outcomes in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer treated with neoadjuvant docetaxel and cisplatin followed by radiation treatment and concomitant cisplatin [supplementary abstract e16017]. *J Clin Oncol* 2010;28
- 26 Numico G, Airoidi M, Gabriele P, et al. Induction chemotherapy with carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent weekly carboplatin plus paclitaxel in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in a nonendemic population [supplementary abstract 5569]. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- 27 Razak AR, Siu LL, Le Tourneau C. Molecular targeted therapies in all histologies of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol* 2010;22:212-220.
- 28 Ma BB, Lui VW, Poon FF, et al. Preclinical activity of gefitinib in nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma

cell lines and biomarkers of response. *Invest New Drugs* 2010;28:326-333.

- Przedkliniczna ocena aktywności gefitynibu w liniach komórkowych NPC.
- 29 Huang Y, Wang Y, Li Y, et al. Role of sorafenib and sunitinib in the induction of expressions of NKG2D ligands in nasopharyngeal carcinoma with high expression of ABCG2. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010. [Epub ahead of print]
- Przedkliniczna ocena sorafenibu i sunitynibu w indukowaniu ekspresji ligandów NKG2D w NPC opornym na leczenie.
- 30 Hui EP, Lui VW, Wong CS, et al. Preclinical evaluation of sunitinib as single agent or in combination with chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Invest New Drugs* 2010. [Epub ahead of print]
- Ocena przedkliniczna i częściowo *in vivo* sunitynibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych na NPC.
- 31 Lee N, Zhang Q, Kim J. Phase II study of concurrent and adjuvant chemotherapy with intensity-modulated radiation therapy of three-dimensional conformal radiotherapy/bevacizumab for locally or regionally advanced nasopharyngeal cancer [RTOG 0615]: preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3 Suppl):221.
- 32 Lim WT, Thng C, Toh CK, et al. A phase II study of GW786034 (pazopanib) in Asian patients with recurrent/metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma [supplementary abstract 5556]. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.
- 33 Lu T, Zhao C, Chen C, et al. An open, multicenter clinical study on cetuximab combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) plus concurrent chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma (NPC): preliminary report [supplementary abstract 5577]. *J Clin Oncol* 2010;28:15s.