

Adiuwantowa lub neoadiuwantowa chemioterapia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA N2

Sofie De Craene, Veerle Surmont, Jan P. van Meerbeeck

Current Opinion in Oncology 2010; 22: 102-111.

Dr De Craene,

Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, University Hospital Ghent, Ghent, Belgia.

Dr Surmont,

Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, University Hospital Ghent i Lung Oncological Network Ghent (LONG), Ghent, Belgia.

Dr van Meerbeeck,

Department of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, University Hospital Ghent i Lung Oncological Network Ghent (LONG), Ghent, Belgia.

Adres do korespondencji:

University Hospital Ghent, 1K12G, De Pintelaan 185, 9000 Ghent, Belgium;
e-mail: jan.vanmeerbeeck@uzgent.be

CEL PRACY

W ostatniej dekadzie w wielu randomizowanych badaniach oceniano korzyści wynikające z zastosowania neoadiuwantowej i adiuwantowej chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Autorzy niniejszego artykułu analizują najnowsze dane dotyczące chemioterapii stosowanej w okresie okołoperacyjnym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA N2, a także dalsze kierunki badań dotyczących tego zagadnienia.

OSTATNIE ODKRYCIA

Zidentyfikowano i omówiono cztery badania retrospektywne, dwa badania II fazy i cztery badania III fazy dotyczące chemioterapii neoadiuwantowej, a także jedno badanie retrospektywne, dwa badania II fazy i dwa badania III fazy poświęcone chemioterapii adiuwantowej.

PODSUMOWANIE

Uzyskane dotąd dowody naukowe nie pozwalają na zmianę obowiązujących obecnie zaleceń dotyczących postępowania u chorych na potwierdzonego wynikiem biopsji niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA N2. Preferowaną metodą leczenia pozostaje radiochemioterapia. Nie udowodniono wyższości chirurgii skojarzonej z chemioterapią neoadiuwantową lub adiuwantową nad napromienianiem. U chorych, u których nieoczekiwanie rozpoznaje się raka w stopniu zaawansowania pN2 mimo właściwej przedoperacyjnej diagnostyki śródpiersia, powinna być stosowana adiuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie, a być może również uzupełniająca resekcję radioterapia.

SŁOWA KLUCZOWE

chemioterapia, leczenie skojarzone, radioterapia, rak w stopniu zaawansowania IIIA N2, leczenie chirurgiczne

WPROWADZENIE

Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (nonsmall cell lung cancer, NSCLC) w stopniu zaawansowania IIIA tworzą niejednorodną grupę złożoną z chorych na nowotwory ograniczone do płuca (T3 N1), ale także chorych, u których występują przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po tej samej stronie (T1-3 N2). U około 10-15% chorych na nowo

rozpoznanego NSCLC ustalony stopień zaawansowania to IIIA N2.^{1,2••} W tej grupie znajdują się zarówno nowotwory pierwotnie kwalifikowane do resekcji z subklinicznymi mikroprzerzutami stwierdzonymi w węzłach chłonnych, jak też przypadki pierwotnie nieresekcyjne z rozległymi wieloogniskowymi przerzutami do węzłów chłonnych. Uwzględniając tę znaczną różnorodność, wśród chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA N2 wyróżniono pięć podgrup (tab. 1).^{2••} W niniejszym artykule omówiono szczegółowo jedynie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia (zarówno pojedynczymi, jak i mnogimi, podgrupa IIIA₃), wykrytymi w chwili rozpoznania nowotworu zarówno na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodezoksylglukozy (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, FDG-PET), jak i mediastinoskopii lub innych technik umożliwiających pobranie wycinków z węzłów chłonnych śródpiersia.

Leczenie chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania wymaga podjęcia działań mających na celu wyleczenie zarówno miejscowe, jak i układowe. Jeśli jest to niekwalifikujący się do resekcji rak w stopniu IIIA N2, standardowo stosuje się jednoczesną radiochemioterapię opartą na pochodnych platyny. Rola leczenia chirurgicznego u chorych z podgrupy IIIA₃, u których nowotwór uznaje się za resekcyjny, budzi kontrowersje. Uważa się, że u niektórych chorych pierwotna operacja jest korzystna, mimo że u większości z nich wkrótce pojawiają się miejscowe nawroty nowotworu i/lub przerzuty odległe. Złe wyniki dotyczące przeżycia po wyłącznej operacji przyczyniły się do podjęcia wysiłków zmierzających do uzupełnienia leczenia chirurgicznego chemioterapią i/lub radioterapią.

W kilku randomizowanych badaniach stwierdzono poprawę przeżycia chorych po doszczętnym usunięciu NSCLC dzięki zastosowaniu uzupełniającej chemioterapii. Dowody na to przedstawiono w przeprowadzonej niedawno metaanalizie, w której w podgrupie chorych na raka w stopniu zaawansowania pIIIA (głównie, choć nie wyłącznie, pN2) wykazano zmniejszenie ryzyka zgonu o 17-20% i poprawę odsetka 5-letniego przeżycia o 13-15%.^{3•,4} Korzystny wpływ na przeżycie całkowite był jednak mniej wyraźny w metaanalizie danych poszczególnych uczestników randomizowanych badań dotyczących pooperacyjnej chemioterapii,⁵ ale włączono do niej również chorych, u których po operacji zastosowano poprawiającą wyleczenia miejscowe radioterapię (postoperative radiotherapy, PORT). Stwierdzono, że zastosowanie PORT u chorych z grupy pN2 nie poprawia wyraźnie przeżycia, ale w niewielkim stopniu, choć znamienne, zmniejsza częstość występowania miejscowych nawrotów.^{2••,6} Wyniki analizy podgrup uczestników randomizowanych badań dotyczących chemioterapii adiuwantowej,⁷ a także retrospektywnych badań populacyjnych,⁸ sugerują jednak korzystny wpływ PORT na przeżycie chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIA.

Teoretycznie chemioterapię neoadiuwantową cechuje przewaga nad chemioterapią uzupełniającą. Ta pierw-

TABELA 1

Podgrupy chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIA	
Podgrupa	Opis
IIIA ₀	T3 N1 lub T4 N0-1 bez zajęcia N2
IIIA ₁	Przerzuty w węzłach chłonnych rozpoznane przypadkowo w badaniu histopatologicznym tkanek usuniętych podczas operacji
IIIA ₂	Przerzuty w węzłach chłonnych (pojedyncza grupa) rozpoznane w trakcie operacji
IIIA ₃	Przerzuty w węzłach chłonnych (jedna lub kilka grup) rozpoznane przed torakotomią (na podstawie mediastinoskopii, biopsji węzłów wykonanej inną metodą lub badania FDG-PET)
IIIA ₄	Rozległe lub nieruchome liczne pakiety N2

FDG-PET – pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodezoksylglukozy. Zaadaptowano z Mignon i wsp.³

sza sekwencja chemioterapii przyczynia się bowiem do redukcji masy nowotworu i ułatwia jego doszczętne wycięcie wraz z węzłami chłonnymi, zmniejszając w ten sposób stopień zaawansowania raka. Ponadto dochodzi do ograniczenia rozsiewu komórek nowotworowych w trakcie operacji. Jest to także forma przeprowadzanej *in vivo* testu wrażliwości na chemioterapię oraz metoda zwiększająca akceptację leczenia przez chorych i poprawiająca przestrzeganie przez nich zaleceń.^{2••,9} Potencjalną wadą neoadiuwantowej chemioterapii jest jednak odroczenie usunięcia pierwotnego ogniska nowotworu oraz zwiększenie ryzyka działań niepożądanych i umieralności okołooperacyjnej.⁹

W dwunastu randomizowanych badaniach porównano skuteczność neoadiuwantowej chemioterapii skojarzonej z zabiegiem operacyjnym ze skutecznością wyłącznego leczenia chirurgicznego u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA z różnym zakresem zajęcia węzłów chłonnych N2 (przegląd w Budrett i wsp.¹⁰). Wielu z tych badań nie opublikowano w formie odrębnych doniesień. Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących przeżycia, uzyskanych w tych badaniach, można uznać, że neoadiuwantowa chemioterapia skutkuje poprawą odsetka 5-letniego przeżycia z 6 do 14%. Wartość tej analizy osłabiają jednak pewne czynniki zaburzające, takie jak heterogenne grupy chorych, niewielkie populacje włączane do badań oraz różnorodność leczenia zastosowanego po operacji.

Po uwzględnieniu stopnia zaawansowania nowotworu metaanaliza 10 randomizowanych badań z grupą kontrolną¹¹ wykazała bezwzględną poprawę odsetka 5-letniego przeżycia o 6-7% u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania cIIIA (zwiększenie odsetków przeżycia z 15-35 do 21-42%).¹⁰ Brakuje jednak danych dotyczących odrębnie podgrupy chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIA₃.

TABELA 2

Doniesienia poświęcone leczeniu neoadiuwantowemu

Autor	Rodzaj badania	Liczba chorych	Stopień zaawansowania raka (liczba chorych)	Schemat leczenia	Analizowane populacje ITT/PP	Umierałość (%) PP	Mediana czasu OS (miesiące)	Przeżycie 2-3-5-letnie (%)	Mediana czasu PFS (miesiące)
Mansour i wsp. ¹²	Retrospektywne	153	IIIA N2	I: indukcyjna CT → utrzymywanie się N2 → operacja II: indukcyjna CT III: tylko operacja	28	10,7	28	NR-NR-32	NS
Carretta i wsp. ¹³	Retrospektywne	110	IIIA	→ pN0-1 → operacja CT trzema lub dwoma lekami → operacja → ± RT lub CT	32	12,5	27	NR-NR-35	NS
Yap i wsp. ¹⁴	Retrospektywne	33	IIIA	3 kursy CT dwoma lekami + RT → operacja	98 86	9,7 2	15 NR	NR-NR-12 NR-NR-46	NS NR
Edelman i wsp. ¹⁵	I/II fazy	47	IIIB IIIA (33)/IIB (14) (IIIA N2 31)	I fazy: eskalacja dawek CT i jednoczesna RT II fazy: identyczna RT + CT do maksymalnej dawki tolerowanej w I fazie	47/28	8 NR	ITT 29,6 PP 55,8	64-NR-NR	NR
Dudek i wsp. ¹⁶	II fazy	22	IIB-IIIA (IIIA 14)	3 kursy gemcytabiny z karboplatyną i talidomidem → operacja	22/14	NR	42	NR-NR-NR	21
Albain i wsp. ^{17**}	III fazy	429	IIIA	2 kursy CT + RT 45 Gy: jeśli brak progresji → I: resekcja II: RT do 61 Gy (CT = cisplatyna/etopozyd)	216/202 213/194	8 2	23,6 22,2	NR-NR-27 NR-NR-20	12,8 10,5
Thomas i wsp. ^{18**}	III fazy	524	IIIA	3 kursy CT → 2 razy na dobę RT + CT → operacja	264/142	9	15,7	NR-28-21	9,5
Felip ⁹ i wsp. ¹	III fazy	624	IIIB I-II-T3 N1 (> IIIA N2 139)	I: tylko operacja II: CT adiuwantowa III: CT przed operacją (3 kursy, paklitaksel/karboplatyna)	212/189	11	25,1	NR-41,9-34,1	25,1
Westeel i wsp. ²⁰	III fazy	528	I-II (> IIIA N2 17)	I: 2 + 2 kursy CT → operacja u odpowiadających II: 2 kursy CT operacja u odpowiadających → 2 kursy CT	267/240	4,9	68	NR-NR-NR	NR
					261/196	4,2	69	NR-NR-NR	NR

CT – chemioterapia, ITT – populacja intention-to-treat (chorzy randomizowani), NR – nie podano, NS – brak znamienności, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie bez progresji nowotworu, PP – zgodnie z protokołem (chorzy operowani), RT – radioterapia.

Kontrowersje budzi nadal poprawa loko-regionalnej skuteczności leczenia dzięki zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej powodującej redukcję stopnia zaawansowania IIIA₃. Niektórych zaskakuje fakt, że zastosowanie pierwotnej operacji, a następnie leczenia uzupełniającego nie przynosi równie dobrych lub nawet lepszych wyników. W niniejszym artykule przeanalizowano najnowsze dane dotyczące neoadiuwantowej i adiuwantowej chemioterapii u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA₃. Dane zaczerpnięto z następujących źródeł:

1. Z bazy danych PubMed po wpisaniu wymienionych wyżej słów kluczowych. Ograniczono się do doniesień opublikowanych w ciągu ostatnich 2 lat (2008-2009), w których stosowano leczenie chirurgiczne (również jako składową postępowania). Następnie nadal selekcjonowano artykuły tak, aby u co najmniej części leczonych chorych NSCLC był w stopniu zaawansowania IIIA.
2. Z ostatnich wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO), American College of Chest Physicians (ACCP), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i National Comprehensive Cancer Center oraz materiałów opublikowanych przez nie w latach 2005-2008.
3. Ze streszczeń doniesień przedstawianych na kongresach naukowych American Society of Clinical Oncology (ASCO), World Conference on Lung Cancer (WCLC) i ESMO od 2008 r.
4. Ze strony www.clinicaltrials.gov po wpisaniu przedstawionych wyżej słów kluczowych i uwzględnieniu materiałów zawartych w punktach 1 oraz 3.
5. Gdy tylko było to możliwe, ponownie analizowano chorych na raka w stopniu IIIA N2 lub podgrupy IIIA₃, biorąc pod uwagę najnowsze źródła oraz kolejne wyniki uzyskane w tych samych grupach badanych.

WYNIKI

Poniżej przedstawiono kilka badań poświęconych neoadiuwantowej i adiuwantowej chemioterapii. Na wstępie omówiono badania retrospektywnie, później zaś badania II i III fazy.

Chemioterapia neoadiuwantowa

Odnaleziono cztery retrospektywne badania, których uczestników leczono m.in. chirurgicznie (tab. 2).^{12-16, 17••,19,20} Wyniki badania Mansoura i wsp.¹² sugerują, że resekcja płuca jest uzasadniona nawet u chorych, u których po chemioterapii indukcyjnej utrzymywały się zmiany N2. W porównaniu wynikami, które uzyskali w swych grupach chorych Carretta i wsp.¹³ oraz Yap i wsp.,¹⁴ nie stwierdzono przewagi radiochemioterapii

nad wyłączną chemioterapią stosowanymi jako leczenie indukcyjne. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, operacja przyniosła największą korzyść chorym, u których możliwe było wykonanie resekcji R0, uzyskano zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu w zakresie węzłów chłonnych oraz stwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną (pathologic complete response, pCR). Brakuje jednak danych dotyczących tych podgrup pochodzących z badań randomizowanych.²¹

Odnaleziono sześć badań prospektywnych. W badaniu I i II fazy¹⁵ wykazano, że hiperfrakcjonowana radioterapia i chemioterapia poprzedzające operację u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA lub IIIB są bezpieczne i dobrze tolerowane. Wśród 47 uczestników badania (u 31 chorych rak był w stopniu IIIA N2) u 28 przeprowadzono kompletne zaplanowane leczenie trzema metodami, w tym leczenie chirurgiczne. Stwierdzono, że u chorych na zaawansowanego miejscowo NSCLC jest możliwe zastosowanie tak agresywnego postępowania. Wykorzystanie hiperfrakcjonowanej radioterapii jest atrakcyjne w praktyce klinicznej, ponieważ umożliwia podanie większej dawki całkowitej napromieniania bez wydłużania całkowitego czasu leczenia. Dostępne dane dotyczące hiperfrakcjonowanej radioterapii stosowanej z założeniem indukcyjnym nie wskazują jednak na poprawę wyników leczenia.^{18••,22} Podczas badania II fazy Dudek i wsp.¹⁶ oceniali aktywność kliniczną neoadiuwantowego leczenia karboplatiną, gemcytabiną i talidomidem u 22 chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIB-III A. U 14 z nich (63%) rak był w stopniu zaawansowania IIIA. U 70% chorych ($n=14$) stwierdzono częściową odpowiedź, u 20% ($n=4$) stabilizację nowotworu, a u 10% ($n=2$) jego progresję. U 14 chorych (70%) odnotowano zmniejszenie stopnia zaawansowania raka, które umożliwiło wykonanie 10 resekcji pojedynczego płata płuca (45,5%), resekcji dwóch płatów w pojedynczym przypadku (4,5%) oraz usunięcia całego płuca u trzech chorych (13,64%). Najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony układu krwiotwórczego była neutropenia 3 stopnia (55%). Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa tego typu leczenia był zbliżony do obserwowanego po zastosowaniu tego samego schematu chemioterapii bez talidomidu. Brakuje danych swoistych dla stopnia zaawansowania nowotworu.

W randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym przez German Lung Cancer Cooperative Group^{18••} w grupie 524 chorych porównywano skuteczność leczenia neoadiuwantowego przy użyciu jednoczesnej radiochemioterapii z wyłączną chemioterapią. W grupie wyłącznej chemioterapii po operacji stosowano uzupełniające napromienianie w dawce 54 Gy. Nasilone działania niepożądane i zgony obserwowano znacząco częściej w grupie otrzymującej radioterapię przed operacją, przy czym odsetek zgonów po operacji był niemal dwukrotnie większy (9 vs 4,5%), zwłaszcza po usunięciu całego płuca. Mimo że intensywniejsze leczenie indukcyjne zwiększało odsetek pCR, nie znalazło to

przełożenia na poprawę ostatecznych wyników. Nasuwa się też wątpliwość, czy pCR może być surogatem wyniku leczenia. Tylko u 33% uczestników tego badania NSCLC był w stopniu zaawansowania IIIA. Wydaje się, że zarówno przed leczeniem indukcyjnym, jak i po nim, nie określono dokładnie kryteriów resekcyjności nowotworu, a wyniki porównania dwóch schematów postępowania indukcyjnego, chemioterapii i radiochemioterapii mogą być zaburzone przez różnice występujące między ocenianymi grupami, takie jak stosowanie standardowego frakcjonowania lub hiperfrakcjonowania dawki oraz radioterapii poprzedzającej operację lub PORT.

US Intergroup 0139^{17••} było randomizowanym badaniem III fazy z grupą kontrolną, podczas którego chorym na potwierdzonego badaniem histopatologicznym NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA pN2 podawano jednoczesną chemioterapię (dwa kursy cisplatyny w dawce 50 mg/m² w 1, 8, 29 i 36 dniu łącznie z etopozydem w dawce 50 mg/m² w dniach 1-5 i 29-33) z radioterapią (45 Gy), po czym kwalifikowano ich albo do zabiegu operacyjnego, albo do chemioterapii skojarzonej z radykalną radioterapią (zwiększanie dawki bez przerwy do 61 Gy). Nie stosowano leczenia operacyjnego. W obu grupach podawano też dwa dodatkowe kursy leczenia cisplatyną i etopozydem. Celem badania była ocena, czy włączenie operacji do schematu postępowania wydłuży przeżycie chorych w porównaniu z obserwowanym po wyłącznej radiochemioterapii, ponadto określenie toksyczności leczenia w obu grupach oraz ujawnienie przyczyn miejscowych i odległych nawrotów nowotworu. Dodanie operacji do schematu leczenia nie poprawiło wyraźnie przeżycia całkowitego, mimo że w grupie, w której skojarzono trzy metody, przeżycie bez progresji nowotworu było znacząco lepsze, a częstość występowania wyłącznie miejscowych nawrotów mniejsza. Co ciekawe, chociaż stopień zaawansowania raka w śródpiersiu klinicznie został zredukowany aż u 48% chorych przydzielonych do grupy leczonej trzema metodami, po zastosowaniu radioterapii w dawce 45 Gy całkowitą odpowiedź patologiczną stwierdzono zaledwie u 14%, co sugeruje, że dawka napromieniania była nieadekwatna. Najbardziej prawdopodobną przyczyną braku poprawy wyników był duży odsetek zgonów chorych po usunięciu płuca, głównie z powodu ostrego zespołu zaburzeń oddechowych i innych nieprawidłowości ze strony układu oddechowego. Kolejnymi przyczynami mogą być niedostateczna moc badania oraz rzadsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej w grupie chirurgicznej. Nie wiadomo jednak, czy chemioterapia konsolidacyjna wywarła jakikolwiek wpływ na przeżycie w grupie leczonej bez operacji. Autorzy przeprowadzili dostosowaną analizę eksploracyjną porównującą grupę operowaną z leczoną zachowawczo, po czym wysunęli hipotezę, że skojarzone leczenie trzema metodami może przynieść korzyść, jeśli po radiochemioterapii indukcyjnej wykonuje się doszczętną lobektomię, a nie usuwa całe płuco, taka operacja przyczynia się bowiem

do zwiększenia umieralności okołoperacyjnej. Ta analiza może być jednak stronicza, ponieważ nie uwzględniono w niej innych czynników rokowniczych, takich jak płeć, wiek i markery biologiczne.

Spanish Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy in Patients With Operable Non-Small-Cell Lung Cancer (NATCH)¹⁹ to wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy o trzech ramionach. Jego celem było określenie, czy zastosowanie trzech kursów paklitakselu z karboplatyną po operacji lub przed nią poprawi 5-letnie przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) w porównaniu z leczeniem polegającym wyłącznie na operacji wśród chorych na raka w klinicznym stopniu zaawansowania IA (T >2 cm), IB, II i T3 N1. Do badania włączono 624 chorych, z których 58 (29%) przydzielono losowo do grupy pierwotnej operacji, a u 35 (19%) chorych przydzielonych do ramienia poprzedzającej operację chemioterapii nieoczekiwanie rozpoznano raka w stopniu p ≥IIIA N2, mimo innej oceny w trakcie klinicznego ustalania stopnia zaawansowania. Zaplanowaną chemioterapię otrzymało 90% chorych z ramienia leczenia neoadiuwantowego. We wszystkich ramionach badania toksyczność chemioterapii, odsetki resekcyjności nowotworu, rodzaje operacji oraz umieralność po zabiegu były podobne. W porównaniu z leczeniem chirurgicznym poprzedzająca operację chemioterapia wydawała się skutkować nieznamiennej poprawą DFS. Po 3 latach obserwowano poprawę DFS o 6,5%, po 5 latach zaś o 4,2%. Korzyści wynikające z zastosowania chemioterapii przed operacją obserwowano jedynie wśród chorych na raka w stopniu zaawansowania T3 N1. Nie są dostępne dane pochodzące od chorych, u których nieoczekiwanie w badaniu histopatologicznym rozpoznano stopień pN2.

Podczas badania III fazy IFCT 0002²⁰ w grupie 528 chorych na resekcyjnego NSCLC porównywano przed- i pooperacyjną chemioterapię prowadzoną według dwóch schematów (gemcytabiną i cisplatyną z paklitakselem i karboplatyną). Głównym punktem końcowym było porównanie przeżycia całkowitego między dwiema strategiami leczenia (2 kursy + 2 kursy przed operacją + 2 kursy po operacji vs 2 kursy przed operacją + 2 kursy po operacji u wykazujących odpowiedź). Drugorzędowymi punktami końcowymi były odsetki odpowiedzi, działania niepożądane oraz jakość życia. Rak w stopniu zaawansowania p ≥IIIA występował tylko u 17 (3%) chorych. Autorzy uznali, że podanie czterech kursów chemioterapii przed operacją jest możliwe do przeprowadzenia. Niezależnie od wyboru strategii leczenia umieralność pooperacyjna była niewielka. Podanie czterech kursów chemioterapii przed operacją chorym odpowiadającym na leczenie przyczyniało się do lepszego przestrzegania zaleceń. Między grupami chemioterapii przed- i pooperacyjnej nie obserwowano różnic w zakresie przeżycia całkowitego ani DFS. Nie są dostępne dane swoiste dla stopnia zaawansowania nowotworu.

TABELA 3

Doniesienia poświęcone leczeniu adiuwantowemu

Autor	Rodzaj badania	Liczba chorych	Stożek zaawansowania raka (liczba chorych)	Schemat leczenia	Analizowane populacje ITT/PP	Umieralność (%)/PP	Mediana czasu OS (miesiące)	Przeżycie 2-3-5-letnie (%)	Mediana czasu PFS (miesiące)
Carretero i wsp. ²³	Retrospektywne	41	IB-III A (26,8% w stopniu IIIA)	3-4 kursy CT dwoma lekami (karboplatyna-paklitaksel)	41	NR	NR (nie osiągnięto)	NR-NR-NR	12,1
Tibaldi i wsp. ²⁴	Badanie pilotazowe	22	I-II-III A (11)-IIIB	4 kursy CT dwoma lekami (cisplaty-na-gemcytabina)	22/21	13	NR (nie osiągnięto mediany czasu przeżycia)	NR-NR-NR	NR (nie osiągnięto mediany PFS)
Stinchcombe i wsp. ²⁵	II fazy	75	I-II-III A (14 IIIA N2)-IIIB	4 kursy CT dwoma lekami (cisplaty-na-gemcytabina)	72/57	11	NR (nie osiągnięto mediany czasu przeżycia)	NR-NR-NR	NR (po 18 miesiącach PFS = 66%)
Gottfried i wsp. ²⁶	III fazy	156 (przedwcześnie zakończone)	IIB-III A (56%)-IIIB	3 kursy CT trzema lekami (cisplaty-na-winorelbina-ifosfamid/mesna) → operacja →	155/136	2,8 (3 chorzy zmarli w ciągu 30 dni po operacji)			
				I: 2 kursy CT trzema lekami	79/37		I: 31,8	NR-62,2-48,7	I: 16,8
				II: obserwacja	79/42		I: 32,3	NR-59,5-47,1	II: 16,8
Felip i wsp. ¹⁹	III fazy	624	I-II-T3 N1 (> IIIA N2 139)	I: tylko operacja II: CT adiuwantowa III: CT przed operacją (3 kursy, paklitaksel/karboplatyna)	212/189 211/139 201/174	11 15 9	25,1 26,0 31,5	NR-41,9-34,1 NR-44,9-36,6 NR-48,4-38,3	25,1 26,0 31,5

CT - chemioterapia, ITT - populacja intention-to-treat (chorzy randomizowani), NR - nie podano, NS - brak znamienności, OS - przeżycie całkowite, PFS - przeżycie bez progresji nowotworu, PP - zgodnie z protokołem (chorzy operowani).

Chemioterapia adiuwantowa

Odnaleziono jedno badanie retrospektywne, jedno pilotażowe, jedno badanie II fazy i trzy badania III fazy.^{19,23-26}

W retrospektywnym badaniu Carretero i wsp.²³ oceniali skuteczność kliniczną i profil toksyczności chemioterapii adiuwantowej opartej na pochodnych platyny i taksoidach w grupie 41 chorych po doszczętnym usunięciu NSCLC w stopniu zaawansowania IB-IIIa. Stopień patologicznego zaawansowania raka IIIa rozpoznano u 27% chorych. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 18,2 miesiąca (zakres 5,1-46,5), u 26 chorych (63%) nie występowały objawy czynnego nowotworu, a 32 chorych żyło (78%). Mediana czasu DFS wyniosła 12,1 miesiąca (95% przedział ufności [PU] 9,8-14,9). Do czasu przeprowadzenia analizy nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego. Zdaniem autorów badania u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania pIB-IIIa uzupełniająca doszczętną resekcję nowotworu chemioterapia oparta na pochodnych platyny i taksoidach jest wykonalna, dobrze tolerowana i można ją stosować u większości chorych. Nie są dostępne dane swoiste dla stopnia zaawansowania nowotworu.

Tibaldi i wsp.²⁴ przeprowadzili badanie pilotażowe z udziałem 22 chorych oceniające skuteczność i nasilenie działań niepożądanych uzupełniającej chirurgię chemioterapii złożonej z cisplatyny i gemcytabiny u chorych po radykalnym wycięciu NSCLC w stopniu zaawansowania pIB-III. U połowy uczestników badania nowotwór był w stopniu zaawansowania IIIa. Autorzy stwierdzili, że adiuwantowe leczenie schematem kojarzącym cisplatinę i gemcytabinę jest wykonalne i dobrze tolerowane. Nie przedstawiono danych swoistych dla stopnia zaawansowania nowotworu.

Stinchcombe i wsp.²⁵ opublikowali wyniki wieloosrodkowego badania II fazy, podczas którego po operacji stosowano karboplatinę i docetaksel. Cztery kursy leczenia schematem złożonym z tych leków podano 72 chorym, którzy przeżyli resekcję NSCLC, byli w dobrym stopniu sprawności, a czynność narządów wewnętrznych była prawidłowa. Nowotwór był w stopniu zaawansowania pIIIa u 22% chorych. Nie obserwowano zgonów spowodowanych leczeniem, a główne działania niepożądane dotyczyły układu krwiotwórczego (neutropenia 4 stopnia u 42% chorych i gorączka neutropeniczna u 11%). Zdaniem autorów badania po zastosowaniu leczenia wspomagającego czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) profil toksyczności był możliwy do zaakceptowania, a większość chorych otrzymała cztery kursy chemioterapii w ciągu 12 tygodni.

Podczas badania III fazy Gottfried i wsp.²⁶ oceniali rolę chemioterapii adiuwantowej u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIB-IIIa/B. Badanie to zakończono przedwcześnie z uwagi na niedostateczny nabór

uczestników. Po trzech kursach leczenia winorelbina (N), ifosfamidem/mesną (I) i cisplatiną (P) (NIP) chorych operowano, po czym w ciągu kolejnych 45 dni przydzielano losowo do grupy otrzymującej dwa dodatkowe kursy NIP lub do grupy obserwowanej. Wśród 107 chorych poddanych operacji 37 przydzielono losowo do ramienia dodatkowego leczenia, zaś 42 do ramienia obserwowanego. Nie stwierdzono różnic między wynikami uzyskanymi w obu grupach, ale dane te należy interpretować ostrożnie, ponieważ wśród uczestników nie wyróżniono podgrup w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.

We wspomnianym wyżej badaniu NATCH¹⁹ u chorych na NSCLC w stopniu klinicznego zaawansowania IA (T >2 cm), IB, II i T3 N1 porównywano skuteczność uzupełnienia operacji trzema kursami paklitakselu i karboplatyny z wyłącznym leczeniem chirurgicznym. Mimo starannej oceny klinicznego stopnia zaawansowania u 58 (29%) chorych z ramienia wyłącznej chirurgii i 46 (23%) z ramienia chemioterapii adiuwantowej nieoczekiwanie rozpoznano stopień zaawansowania raka p ≥IIIa N2. Zaplanowaną chemioterapię adiuwantową przeprowadzono według założonego planu u 66% chorych. Toksyczność chemioterapii, odsetki resekcyjności nowotworu, techniki chirurgiczne i umieralność poopercyjna były w obu ramionach podobne. Nie są dostępne żadne dane swoiste dla stopnia zaawansowania raka u chorych z grupy pN2. Chorzy na raka w stopniu zaawansowania T3 N1 nie odnieśli korzyści w wyniku zastosowania chemioterapii adiuwantowej.

OMÓWIENIE I OBSZARY PRZYSZŁYCH BADAŃ

Rola chirurgii w leczeniu chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIa N2 budzi kontrowersję, ale jeszcze większe wątpliwości dotyczą optymalnego czasu zastosowania chemioterapii okołoopercyjnej. Na podstawie porównania dostępnych dowodów dotyczących obu strategii (tj. chemioterapii neoadiuwantowej i adiuwantowej) określono następujące wnioski:

1. Populacje chorych uczestniczących w badaniach dotyczących chemioterapii neoadiuwantowej i adiuwantowej były odmienne z powodu zmian kliniczno-patologicznego stopnia zaawansowania nowotworu w wyniku niewłaściwego określenia stopnia klinicznego zaawansowania. Różnice te mogą być nawet większe podczas ponownej oceny stopnia zaawansowania po leczeniu indukcyjnym, dla którego nie opracowano dotąd wytycznych. Tę stronniczą zmianę stopnia zaawansowania zaburza ponadto wprowadzenie nowej klasyfikacji International Union Against Cancer (UICC 7),²⁷ w której stopień T4 N0-1 będzie dołączony do podstopnia IIIa.
2. Zastosowanie nowych technologii ułatwiających ustalenie klinicznego stopnia zaawansowania no-

wotworu, takich jak PET, fuzja PET/TK, endoskopowa ultrasonografia i biopsja cienkoigłowa, zwiększa dokładność pierwotnego i wtórnego określania stopnia zaawansowania. Coraz częściej będzie możliwe rozpoznanie potwierdzonej mikroskopowo cechy N2, co wpłynie na odróżnienie podgrup IIIA₁₋₂ od IIIA₃. Dzięki zastosowaniu tych technologii zwiększy się liczba chorych z tzw. minimalnym stopniem zaawansowania N2, u których dawniej wykonywano natychmiastową operację. Niektórzy prawdopodobnie uznają te nowotwory za resekcyjne, ale dane uzyskane u chorych na nowotwory narządów głowy i szyi wskazują, że odsetek wyleczeń regionalnych jest po radiochemioterapii większy, jeśli przerzuty w węzłach chłonnych mają ograniczony zakres niż wówczas, gdy są one masywne i liczne. Brakuje wprawdzie danych pochodzących od chorych na NSCLC, ale przeniesienie do tej grupy wspomnianych wyników może sprawić, że jednoczesna radiochemioterapia stanie się atrakcyjną metodą leczenia w takiej sytuacji klinicznej.

3. Brakuje standaryzowanej definicji technicznie resekcyjnego stopnia zaawansowania nowotworu N2. Ponieważ leczenie skojarzone przynosi korzyść jedynie chorym, u których stopień zaawansowania uległ zmniejszeniu, coraz większe zainteresowanie wzbudza ponowna ocena zaawansowania raka w zakresie śródpiersia za pomocą metod obrazowania i endoskopii. Stwierdzono jedynie ograniczoną zależność między odpowiedzią widoczną w TK a rzeczywistym zmniejszeniem stopnia patologicznego zaawansowania nowotworu, natomiast całkowita odpowiedź patologiczna zdarza się nawet u chorych, u których klinicznie wykazano jedynie stabilizację nowotworu.²⁹ Opinie dotyczące wystarczającej dokładności PET-TK w przewidywaniu zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu w śródpiersiu są niejednoznaczne. Kilku autorów stwierdziło, że zmniejszenie metabolizmu glukozy przez pierwotny nowotwór, mierzone standaryzowaną wartością wychwytu (standarized uptake value, SUV_{max}), pozwala przewidzieć przeżycie i patologiczną odpowiedź. Czułość, swoistość i dokładność PET-TK w przewidywaniu zmniejszenia stopnia zaawansowania raka w śródpiersiu u chorych z potwierdzonym zajęciem N2 były mniejsze niż podczas wstępnego określania zaawansowania.²⁹⁻³¹ De Leyn i wsp.³² prospektywnie wykazali, że fuzja PET-TK umożliwia znacznie dokładniejszą ponowną ocenę węzłów chłonnych śródpiersia niż TK, PET lub powtórne wziernikowanie śródpiersia, ale dokładność metody nadal wynosi zaledwie 83%. Wyniki te są gorsze od opisywanych początkowo wyników EBUS lub EUS w ponownej ocenie stopnia zaawansowania raka w śródpiersiu po leczeniu indukcyjnym.^{33,34}

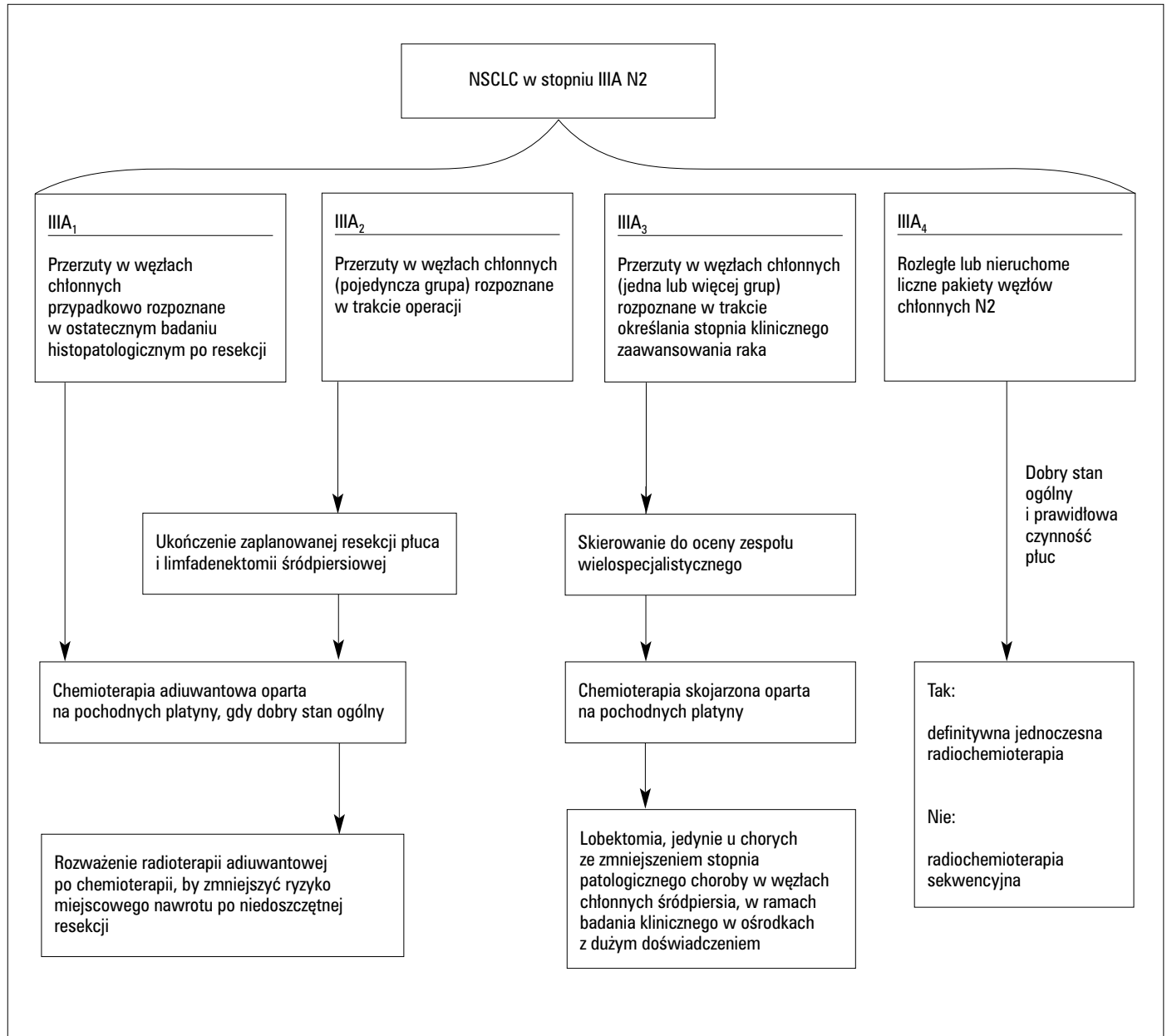
Można oczekiwać, że minimalnie inwazyjne techniki EBUS i EUS zmienią zakres ponownej oceny śródpiersia w niedalekiej przyszłości.³⁵

4. Obecne systemowe leczenie indukcyjne jest niedoskonałe. W Korei i Szwajcarii trwają badania porównujące optymalną intensywność takiego leczenia. Nie wiadomo, czy nowe leki cytotoksyczne umożliwią uzyskanie lepszych wyników, ponieważ większość leków trzeciej generacji, podawanych w schematach skojarzonej chemioterapii, wydaje się wykazywać podobną skuteczność u chorych na NSCLC zaawansowane miejscowo. Wielu autorów oczekuje zwiększenia skuteczności postępowania dzięki włączeniu do standardowego leczenia indukcyjnego leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie. Leczenie to mogłoby być stosowane jednocześnie z radioterapią lub po jej zakończeniu. Podczas badania przeprowadzonego przez Southwest Oncology Group (SWOG)³⁶ zastosowanie takiego leczenia po radioterapii okazało się nieskuteczne. Uczestniczyli w nim chorzy na raka w III stopniu zaawansowania, których leczono konsolidacyjnie docetaksemem po zakończeniu radiochemioterapii, po czym przydzielano losowo do grupy otrzymującej gefitynib, doustny drobnocząsteczkowy inhibitor receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) lub do grupy placebo. Odnotowano negatywny wpływ gefitynibu.

Dołączenie radioterapii do leczenia chirurgicznego i chemioterapii stwarza dodatkowe problemy, ponieważ stwierdzono, że napromienianie zastosowane po operacji tylko nieznacznie wpływa na ryzyko miejscowego nawrotu, natomiast radiochemioterapia indukcyjna zmniejsza stopień zaawansowania raka w śródpiersiu i zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych. Są to dwa czynniki rokownicze pozwalające przewidzieć wynik usunięcia zmian w stopniu zaawansowania N2. Znaczenie PORT u chorych na raka w stopniu pIIIA N2 jest obecnie przedmiotem randomizowanego badania.³⁷ Stały postęp technologiczny radioterapii pozwala na uzyskiwanie coraz lepszego odsetka wyleczeń miejscowych. Nowoczesne techniki umożliwiają też dokładniejsze ukierunkowanie wiązki i precyzyjne napromienianie wybranych objętości tarczowych większą dawką, dzięki czemu toksyczność związana z radioterapią jest mniejsza. Czerowymiarowa radioterapia oraz precyzyjne konturowanie objętości napromienianej stwarza nadzieję chorym na wykorzystywanie schematów z intensyfikacją dawkowania u chorych na NSCLC w III stopniu zaawansowania.

Brak danych nakazuje podjęcie randomizowanych badań porównujących chemioterapię neoadiuwantową i adiuwantową, które umożliwią określenie optymalnego czasu i intensywności leczenia systemowego. Mało prawdopodobne jest jednak, by kiedykolwiek przepro-

RYCINA



Algorytm postępowania z chorymi na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA N2.
NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca.

wadzone takie badania, wymagałyby bowiem, po randomizacji chorych na raka w klinicznym stopniu zaawansowania IIIA₃, wykonania operacji i zastosowania adiuwantowej chemioterapii i/lub radioterapii u wszystkich chorych przydzielonych do jednej z grup oraz operowania tylko nielicznych chorych z drugiej grupy, gdy ponowna ocena wykaże zmniejszenie stopnia zaawansowania raka w śródpiersiu. Dwoma innymi utrudnieniami w prowadzeniu tych badań są panująca obecnie różnorodność metod oceny i ponownej oceny stopnia

zaawansowania raka oraz konieczność zgromadzenia wielu uczestników. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że obserwowane różnice okażą się niewielkie i nie odegrają większej roli w praktyce klinicznej. Ponadto wprowadzenie nowych leków o ukierunkowanym działaniu, podawanych zarówno przed, jak i po operacji, a także ulepszonych technik napromieniania jest również zagadnieniem wymagającym oceny w dalszych badaniach.

Ponieważ indukcyjna radiochemioterapia z użyciem dawki 45-50 Gy przynosi tylko nieznaczny odsetek cał-

kowitych odpowiedzi patologicznych, chirurgia może mieć znaczenie zarówno konsolidujące, jak i ratujące u chorych z miejscowym nawrotem.

PODSUMOWANIE

Korzyści wynikające z zastosowania neoadiuwantowego i adiuwantowego leczenia u chorych na NSCLC oceniano wprawdzie w wielu badaniach, ale zgromadzone dowody nie pozwalają na zmianę obowiązujących obecnie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku stopnia zaawansowania IIIA N2, którego rozpoznanie potwierdzono wynikiem biopsji.

Onkolodzy jednomyślnie opowiadają się za rutynowym stosowaniem chemioterapii opartej na cisplatynie u chorych, u których nieoczekiwanie stwierdzono stopień zaawansowania pN2 (podgrupy IIIA₁ i IIIA₂). U chorych na NSCLC w stopniu pIIIA wykorzystanie PORT budzi kontrowersje i jest zalecane jedynie wówczas, gdy resekcja mogła być niedoszczętna. Towarzystwa onkologiczne w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie nie zalecają stosowania PORT po doszczętnym wycięciu nowotworu, brakuje bowiem danych pochodzących z prospektywnych randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność tej metody.³⁹ Wytyczne British National Collaborating Centre for Acute Care zalecają chemioterapię i radykalną radioterapię jako leczenie z wyboru w wybranej grupie chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIA oraz operację w połączeniu lub bez PORT albo adiuwantowej chemioterapii u niektórych chorych. Wytyczne odradzają natomiast stosowanie chemioterapii przedoperacyjnej u chorych, którzy nie uczestniczą w badaniach klinicznych.⁴⁰ Trzeba jednak dodać, że wytyczne te nie odnoszą się swoiście do chorych na raka w stopniu zaawansowania pN2.

U chorych na NSCLC w stopniu IIIA N2 European Society of Medical Oncology zaleca podawanie przed operacją skojarzonej chemioterapii opartej na cisplatynie.⁴¹ W ponownej ocenie stopnia zaawansowania należy wykorzystywać badanie TK klatki piersiowej i nadbrzusza, zaś materiał do badań cytopatologicznych pobierać ze śródpiersia metodami minimalnie inwazyjnymi. U chorych z utrzymującym się stopniem N2 po chemioterapii przydatność operacji jest wątpliwa. Wytyczne te nie odnoszą się jednak swoiście do definitywnej radiochemioterapii, a biorąc pod uwagę dotychczasowe dowody, ich wartość wymaga dalszej oceny.

American College of Chest Physicians (ACCP) przedstawiło najstarsze udokumentowane i uaktualnione, oparte na dowodach wytyczne dotyczące leczenia chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA.⁹ U chorych na raka w stopniu IIIA N2, ustalonym przed operacją, ACCP nie zaleca stosowania leczenia indukcyjnego, a następnie operacji, z wyjątkiem uczestni-

ków badań klinicznych. Ponadto, mimo że indukcyjna chemioterapia, a potem operacja wydają się wykonalne u chorych na raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA, opublikowane dotąd dane nie potwierdzają przydatności standardowego wykorzystywania takiego postępowania w tej grupie chorych.

Wytyczne onkologiczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) w Stanach Zjednoczonych uznają za słuszne uzyskanie dowodów I kategorii dla zastosowania jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na NSCLC w stopniu T1-3 N2 oraz dowodów kategorii IIB dla wykonania operacji u chorych, u których nie nastąpiła progresja nowotworu po podaniu indukcyjnej chemioterapii lub radiochemioterapii z powodu NSCLC w stopniu T1-2 N2.⁴²

Podsumowując, wytyczne te wskazują na ograniczoną rolę natychmiastowej operacji u chorych na raka w stopniu zaawansowania IIIA N2, udokumentowanego przed operacją, zalecają natomiast zastosowanie systemowego leczenia indukcyjnego, połączonego z leczeniem loko-regionalnym lub poprzedzającym je. Postępowanie takie miałyby polegać na radykalnej radioterapii, a u wybranych chorych na operacji. Chociaż chirurgiczne wycięcie nowotworu po leczeniu indukcyjnym z pewnością może być radykalne i poprawić przeżycie, nie wiadomo, czy jest skuteczniejsze od nowoczesnej, radykalnej radioterapii. Nie określono ostatecznie optymalnego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC. Panuje przeświadczenie, że nowoczesna radioterapia stosowana jako część skojarzonego leczenia chorych na raka w III stopniu zaawansowania pozwoli na uzyskanie lepszych wyników. Podobne są oczekiwania wobec doboru chorych do adiuwantowego stosowania chemioterapii, leków o ukierunkowanym działaniu lub szczepionek, na podstawie wyników oznaczania markerów biologicznych. Na rycinie przedstawiono algorytm postępowania z chorymi na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA N2 stosowany w ośrodku, w którym pracują autorzy artykułu.

Od 1986 r., gdy C. Mountain wprowadził pojęcie stopnia zaawansowania IIIA, minęło ponad 20 lat. U chorych na raka w stopniu pIIIA₀₋₂ po radykalnym usunięciu nowotworu zawsze należy zastosować chemioterapię adiuwantową. Po leczeniu indukcyjnym u chorych na raka w stopniu cIIIA₃ operacja powinna być radykalna, nie wiadomo jednak, czy ma ona przewagę nad współczesną radykalną radioterapią. Chorem trzeba przedstawić obie możliwości leczenia, biorąc pod uwagę dostępność metod, doświadczenie oraz powikłania leczenia. Nie należy się sprzeciwiać zastosowaniu konsolidującego leczenia zachowawczego, nawet po zmniejszeniu stopnia zaawansowania nowotworu. Nie powinno się też bezkrytycznie zalecać chirurgicznego leczenia u chorych na raka w stopniu IIIA N2 ani stosować jakichkolwiek restrykcji. Jeśli wybiera się postępowanie, którego częścią jest operacja, należy ją

przeprowadzić w odpowiednim ośrodku, w którym wykonuje się wiele takich zabiegów, najlepiej w ramach badania klinicznego. W miarę możliwości należy unikać usuwania całego płuca, konieczne jest natomiast wycięcie węzłów chłonnych śródpiersia. Operację można przeprowadzić jedynie po zmniejszeniu stopnia zaawansowania nowotworu w śródpiersiu dzięki skojarzonej chemioterapii opartej na cisplatynie, najlepiej połączonej z nowoczesną radioterapią. Jeśli radioterapia nie była częścią postępowania indukcyjnego, powinno się ją zastosować po operacji u chorych, u których pierwotny nowotwór usunięto niedoszczętnie lub utrzymują się przerzuty w śródpiersiu.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Johnson DH, Rusch VW, Turrisi T. Scalpels, beams, drugs and dreams: challenges of stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:415–418.
- 2 Van Meerbeeck JP, Surmont V. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer* 2009;65:257–267.
- Najnowszy systematyczny przegląd metod leczenia chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA N2.
- 3 Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–3559.
- Metaanaliza badań poświęconych chemioterapii adiuwantowej z podaniem danych swoistych dla stopnia zaawansowania raka.
- 4 Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative *versus* postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomised trials. *J Thorac Oncol* 2008;3:556; abstract 1500.
- 5 Stewart LA, Burdett S, Tierney JF, et al. A meta-analysis using individual patient data from randomised clinical trials (RCT). *J Clin Oncol* 2007;25:397s; abstr 75552.
- 6 PORT meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library 2005. Oxford: Update Software.
- 7 Douillard JY, Rossell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–727.
- 8 Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the Surveillance Epidemiology and End Results Database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998–3006.
- 9 Robinson L, Ruckdeschel J, Wagner H, et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S–265S.
- 10 Burdett S, Stewart L, Ryzewska L. A systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery *versus* surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:611–621.
- 11 Dan L, Zhu B, Chen Z. Meta-analysis of the literature: neoadjuvant chemotherapy *versus* surgery alone in non-small cell lung cancer [abstract 7580]. *J Clin Oncol* 2008;26:12
- 12 Mansour Z, Kochetkova EA, Santelmo N, et al. Persistent N2 disease after induction chemotherapy does not jeopardize early and medium term outcomes of pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:228–233.
- 13 Carretta A, Ciriaco P, Melloni G, et al. Results of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *World J Surg* 2008;32:2636–2642.
- 14 Yap S-P, Lim W-T, Foo K-F, et al. Induction concurrent chemoradiotherapy using paclitaxel and carboplatin combination followed by surgery in locoregionally advanced non-small cell lung cancer: Asian Experience. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:377–382.
- 15 Edelman MJ, Suntharalingam M, Burrows W, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated radiation and chemotherapy followed by surgery in stage III lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86:903–911.
- 16 Dudek AZ, Lesniewski-Kmak K, Larson T, et al. Phase II trial of neoadjuvant therapy with carboplatin, gemcitabine plus thalidomide for stages IIB and III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:969–975.
- 17 Albain S, Swann S, Rush V, 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.
- Badanie US Intergrup porównujące radiochemioterapię z leczeniem kojarzącym trzy metody, w tym operację.
- 18 Thomas M, Rube C, Hoffknecht P, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:636–648.
- Przeprowadzone w Niemczech badanie III fazy porównujące rodzaje skojarzonego leczenia trzema metodami o różnej intensywności.
- 19 Felip E, Massuti B, Alonso JL, et al. Surgery alone, or surgery followed by adjuvant (adj) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy (CT) or preoperative (preop) PC followed by surgery, in early stage non-small cell lung cancer: results of a multicenter, randomized, phase III NATCH trial. *J Clin Oncol* 2009;27:15s. (suppl; abstr 7500).
- 20 Westeel V, Milleron B, Quoix E, et al. Results of the IFCT 0002 phase III study comparing a preoperative and a perioperative chemotherapy (CT) with two different CT regimens in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27:15s. (suppl; abstr 7530).
- 21 Vandenbroucke E, De Ryck F, Surmont V, et al. What is the role of surgery in patients with stage III non-small cell lung cancer? *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:295–302.
- 22 Belani CP, Wang W, Johnson DH, et al. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3760–3767.
- 23 Carretero C, Saenz G, Larriba G, et al. Adjuvant chemotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer. Single-centre experience and literature review. *Clin Transl Oncol* 2008;10:560–571.
- 24 Tibaldi C, Mazzoni E, Arcabasso G, et al. Cisplatin plus gemcitabine as adjuvant chemotherapy for radically resected non-small cell lung cancer: a pilot study. *Clin Lung Cancer* 2009;10:53–57.
- 25 Stinchcombe TE, Harper HD, Hensing TA, et al. The feasibility of adjuvant carboplatin and docetaxel in patients with curatively resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:145–151.
- 26 Gottfried M, Ramlou R, Krzakowski M, et al. Cisplatin-based three drugs combination (NIP) as induction and adjuvant treatment in locally advanced non-small cell lung cancer. Final results. *J Thorac Oncol* 2008;3:152–157.
- 27 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekin C. UICC. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. ISBN 978-1-4443-3241-4.
- 28 Margaritora S, Cesario A, Galetta D, et al. A year experience with induction therapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): is clinical restaging predictive of pathologic staging? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:894–898.
- 29 Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Deleyn PR, et al. Potential use of FDG-PET after induction chemotherapy in surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer. A prospective pilot study. *Ann Oncol* 1998;9:1193–1198.
- 30 Hoekstra C, Stroobants SG, Smit EF, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8362–8370.
- 31 Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIA) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1229–1235.
- 32 De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared

OŚWIADCZENIE

Department of Respiratory Medicine of Ghent University Hospital otrzymał nieograniczony grant szkoleniowy dla stowarzyszenia Thoracic Oncology od przedstawiciela firmy Eli Lilly w Belgii.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, March 2010; 22 (2): 102–111, wydanego 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.

with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2006;24:3333–3339.

33 Varadarajulu S, Eloubeidi M. Can endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration predict response to chemoradiation in non-small cell lung cancer? *Respiration* 2006;73:213–220.

34 Herth FJF, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346–3350.

35 Pass HI. Lung cancer staging techniques and induction therapy: maybe timing is everything. *J Clin Oncol* 2008;28:3306–3307.

36 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.

37 Phase III comparison of postoperative 3D conformal radiotherapy after chemotherapy and chemotherapy alone in patients with completely resected stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer. <http://www.clinicaltrials.gov/NCT00880971> [Accessed April 2009].

38 Page BR, Blitz M, Vallieres E, et al. Pulmonary resection of non-small cell lung cancer (NSCLC) can be performed safely following definitive chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:S301.

39 Pisters K, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology

Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung. Cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506–5518.

40 National Collaborating Centre for Acute Care February 2005. Diagnosis and treatment of lung cancer. National Collaborating Centre for Acute Care. London. www.rcseng.ac.uk

41 D'Addario G, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 2):ii39–ii40.

42 NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. v.2.2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf. [Accessed 2 January 2009]

piśmiennictwo ze str. 76

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Keefe DM. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Ther* 2006;3:154–157.

2 Gerullis H, Bergmann L, Mante L, et al. Experiences and practical conclusions concerning temsirolimus use and adverse event management in advanced renal cell carcinoma within a compassionate use program in Germany. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:1097–1102.

3 Guevremont C, Alasker A, Karakiewicz PI. Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:170–179.

4 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–1966.

5 Aprile G, Rami M, Keefe D, et al. Application of distance matrices to define associations between acute toxicities in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer* 2008;112:284–292.

• Ilościowy opis prawdopodobieństwa związków między poszczególnymi objawami toksyczności u chorych na raka jelita grubego.

6 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):1995–2025.

7 Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al. The burdens of cancer therapy: Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003;98:1531–1539.

8 Nonzee NJ, Dandade NA, Patel U, et al. Evaluating the supportive costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis: results from a Northwe-

stern University Cost of Cancer Program pilot study with head and neck and non-small cell lung cancer patients who received care at a county hospital, a Veterans Administration hospital, or a comprehensive cancer center. *Cancer* 2008;113:1446–1452.

9 Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003;39:91–100.

10 Blijlevens N, Schwenkglens M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy – European Blood and Marrow Transplantation Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1519–1525.

11 Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal cancer. *Cancer* 2005;103:1165–1171.

12 Chen E. Impact of preexisting psoriasis and Addison's disease on chemotherapy-induced mucositis in patients with hematological malignancies. Predoctoral thesis; 2004. Harvard School of Dental Medicine.

13 Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU toxicity study group. *J Clin Oncol* 2008;26:2131–2138.

• Ocena wpływu genów kontrolujących metabolizm chemioterapeutyków.

14 Bogunia-Kubik K, Polak M, Lange A. TNF polymorphisms are associated with toxic, but not with aGVHD complications in the recipients of allogeneic sibling haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:617–622.

15 Ambrosone CB, Tian C, Ahn J, et al. Genetic predictors of acute toxicities related to radiation therapy following lumpectomy for breast cancer: a caseseries study. *Breast Cancer Res* 2006;8:R40.

16 Stringer AM, Gibson RJ, Logan JM, et al. Gastrointestinal microflora and mucins may play a critical role in the development of 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis. *Exp Biol Med* 2009;232:430–441.

17 Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277–284.

18 Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, et al. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:239–251.

19 Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015–1020.

20 Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820–831.

21 Bensing W, Schubert M, Ang KK, et al. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(Suppl 1):1–21.

22 Spielberger R, Stiff P, Bensing W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351:2590–2598.

23 Keefe DM, Sonis ST, Bowen JM. Emerging drugs for chemotherapy-induced mucositis. *Exp Opin Emerg Drugs* 2008;13:511–522.

24 Barber C, Powell R, Ellis A, et al. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs gelclair: a preliminary, double center, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007;15:427–440.

25 Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008;113:2704–2713.