

## Doświadczenia polskich ośrodków w ramach międzynarodowego randomizowanego badania III fazy z zastosowaniem schematów dwulekowych: docetakselu i cisplatyny oraz doksetakselu i karboplatyny w porównaniu z połączeniem winorelbiny z cisplatyną w zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca

Rodryg Ramlau<sup>1</sup>, Anna Płużańska<sup>2</sup>, Aleksandra Szczęsna<sup>3</sup>, Hanna Karnicka-Młodkowska<sup>4</sup>, Marek Wojtukiewicz<sup>5</sup>, Kazimierz Oklek<sup>6</sup>, Krystyna Folcik<sup>7</sup>, Anna Gałęba<sup>1</sup>, Łukasz Spsychalski<sup>1</sup>

*Cel.* Celem pracy było przedstawienie skuteczności zastosowanej chemioterapii wśród pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV (również dobór leków, dawek, czasu podawania chemioterapeutyków i ilość cykli – kursów). Ponadto przedstawienie całkowitego czasu przeżycia, przeżycia 1-rocznego u wszystkich pacjentów, czasu do progresji choroby, a także toksyczności zastosowanego leczenia.

*Materiał i metoda.* W pracy przedstawiono wyniki polskich ośrodków, które stanowią część międzynarodowego, randomizowanego badania III fazy, w którym ogółem uczestniczyło 1218 pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP) w stopniu zaawansowania IIIB oraz IV ze 140 ośrodków z 28 państw. W badaniu uczestniczyło 7 ośrodków z Polski. Do leczenia zakwalifikowano 113 pacjentów (19 kobiet i 94 mężczyzn) w wieku od 42 do 74 lat, którzy zostali podzieleni na trzy grupy, w zależności od zastosowanej chemioterapii: grupa A (33 chorych) – 1-godzinny wlew docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatyna (75 mg/m<sup>2</sup>) co 21 dni; grupa B (43 chorych) – 1-godzinny wlew docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) + karboplatyna (AUC 6) co 21 dni; grupa C (37 chorych) – winorelbina (25 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>) co 28 dni.

*Wyniki.* Przebieg leczenia w poszczególnych grupach pacjentów był zróżnicowany. W grupie C zaledwie 21,6% pacjentów otrzymało pełne leczenie (wszystkie cykle), podczas gdy w grupie A kompletne leczenie otrzymało 48,5% chorych ( $p < 0,04$ ), a w grupie B – 48,8% badanych ( $p < 0,03$ ). Przeciętna ilość cykli wyniosła 5 w grupie A i B oraz 4 cykle w grupie C. W grupie C znacznie częściej konieczne było obniżenie dawki stosowanych leków (u 89,2% chorych) w porównaniu do grupy A i B, gdzie odsetek ten wyniósł odpowiednio 6,1% i 9,3% ( $p < 0,001$ ). Czas przeżycia w poszczególnych grupach był zbliżony i wynosił przeciętnie w grupie A – 8,4 miesiąca, w grupie B – 8,5 miesiąca i w grupie C – 7 miesięcy. Podobnie zbliżony był wskaźnik przeżyć 1-roczych, który w grupie A wyniósł 33,3%, w grupie B 30,2% oraz w grupie C 24,3%. Nie stwierdzono także różnic w czasie, jaki upłynął od podjęcia leczenia do chwili stwierdzenia progresji choroby. W grupie C czas progresji wyniósł średnio 4,8 miesiąca, zaś w grupach A i B odpowiednio 5,8 oraz 5,1 miesiąca. Oceniając skuteczność zastosowanej terapii, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami B i C. W grupach tych skuteczność leczenia (określaną jako uzyskanie pełnej lub częściowej remisji) stwierdzono ogółem u odpowiednio 30,2% i 37,8% chorych. W grupie A odsetek ten wyniósł 54,5% i był statystycznie większy w porównaniu do grupy B ( $p < 0,04$ ). Całkowitą remisję choroby obserwowano odpowiednio u 6,1% chorych z grupy A – 4,6% pacjentów w grupie B i u 5,4% badanych z grupy C. Częściej natomiast obserwowano częściową remisję u chorych w grupie A (48,5%) w porównaniu do chorych z grupy B (30,2%;  $p < 0,04$ ). Podobnej zależności nie stwierdzono w odniesieniu do pacjentów z grup B i C. Znacznie częściej stwierdzano hematologiczną toksyczność w grupie

<sup>1</sup> Oddział Onkologii Klinicznej  
WCChPiG w Poznaniu

<sup>2</sup> Klinika Onkologii  
UM w Łodzi

<sup>3</sup> Oddział Pulmonologiczny  
Mazowieckie Centrum LChPiG w Otwocku

<sup>4</sup> Oddział Onkologiczny  
Szpital Morski w Gdyni

<sup>5</sup> Oddział Chemioterapii  
Centrum Onkologii w Białymstoku

<sup>6</sup> Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy  
AM w Zabrze

<sup>7</sup> Szpital Chorób Płuc w Rudku

C (u 86,5% pacjentów) w porównaniu do grupy A i B, w których problem ten dotyczył odpowiednio 6,1% i 11,6% chorych ( $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** Kombinacje cytostatyków docetakselu i cisplatyny (DC) oraz doksetakselu i karboplatyny (DCb) były lepiej tolerowane przez pacjentów w porównaniu do winorelbiny z cisplatyną (VC). Odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów u których zastosowano schemat DC był statystycznie większy w porównaniu do DCb oraz VC. Te dane wskazują, że DC jest dobrze tolerowanym i skutecznym schematem cytostatycznym w leczeniu zaawansowanego NDRP.

### Results of Polish medical centres within an international randomized phase III study of docetaxel plus cisplatin and docetaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer

**Purpose.** The aim of the study was to evaluate the efficacy of chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) in stage IIIB and IV (including the choice of drugs, doses, time of application and number of cycles). Additionally, analyses present total survival time, one year survival of all the patients, time to disease progression and treatment toxicity are presented.

**Material and methods.** The paper presents the results of Polish centers, which constituted a part of an international, randomized phase III trial. The total number of enrolled patients was 1218 – all with NSCLC in stage IIIB and IV. They were studied in 140 centers from in 28 countries, including 7 Polish. In the Polish arm of the study 113 patients (19 women and 94 men) aged between 42 and 74 years were qualified for treatment. They were randomly assigned into 3 groups depending upon the therapeutic regimens: group A (33 patients): 1-hour infusion of docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatinum (75 mg/m<sup>2</sup>) every 21 days; group B (43 patients): 1-hour infusion of docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatinum (AUC 6) every 21 days; group C (37 patients): vinorelbine (25mg/m<sup>2</sup>) + cisplatinum (100mg/m<sup>2</sup>) every 28 days.

**Results.** The course of treatment in different patient groups was varied. In group C only 21.6% of patients received complete treatment (all cycles), whereas in group A complete treatment was administered to 48.5% of patients ( $p < 0.04$ ) and in group B to 48.8% of patients ( $p < 0.03$ ). The average number of cycles was 5 in groups A and B and 4 in group C. The necessity to decrease chemotherapy dose was more frequent in group C (in 89.2% of patients), as compared to groups A and B where this ratio reached 6.1% and 9.3%, respectively ( $p < 0,001$ ). The survival time was similar in every group and reached, on average: in group A – 8.4 months, in group B – 8.5 months and in group C - 7 months. The one year survival ratio was also similar; reaching 33.3% in group A, 30.2% in group B and 24.3% in group C. No differences were noted in the time lapse measured from the beginning of treatment to the diagnosis of progression. In group C, the average time to progression was 4.8 months, whereas in groups A and B it reached 5.8 and 5.1 months, respectively. No difference was noted between groups B and C during the assessment of therapy efficacy. In these groups, the efficacy (defined as obtaining complete or partial remission) was observed in 30.2% and 37.8% of patients respectively. In group A this ratio reached 54.5% and was statistically higher than in group B ( $p < 0,04$ ). Complete remission was observed in 6.1% of patients from group A, 4.6% of patients from group B and 5.4% of patients from group C. Partial remission was more frequent in patients from group A (48.5%) than in patients from group B (30.2%;  $p < 0.04$ ). No such similarities were observed when comparing patients belonging to groups B and C. Hematological toxicity was more frequent in group C (86.5% of patients) when comparing with groups A and B, in which the problem affected 6.1% and 11.6% of patients respectively ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** The combinations of docetaxel and cisplatinum (DC) and docetaxel and carboplatinum (DCb) were tolerated better than vinorelbine and cisplatinum (VC). The ratio of responses to treatment in patients administered the DC regimen was statistically higher when compared with DCb and VC. The data shows that DC is clearly well tolerated and effective regime in the treatment of NSCLC.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia, rak niedrobnokomórkowy płuca

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

## Wstęp

W Polsce rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn (25,3% spośród wszystkich nowotworów) i na drugim miejscu – po raku piersi – u kobiet (8,1%). Rocznie rozpoznany zostaje u ponad 15 tys. mężczyzn i u prawie 5 tys. kobiet, co stanowi odpowiednio około 25% i 8% nowych zachorowań w stosunku do wszystkich nowotworów złośliwych. Z tego powodu rocznie umiera około 16300 mężczyzn i ponad 4600 kobiet, co stanowi odpowiednio 32,7% i 11,4% wszystkich zgonów nowotworowych [1].

Ponad 85% wszystkich nowotworów płuca to raki niedrobnokomórkowe (NDRP), do których histologicznie zalicza się raki płaskonabłonkowe, wielkokomórkowe i gruczołowe. Leczeniem z wyboru w NDRP jest zabieg operacyjny. Niestety kwalifikuje się do niego tylko około 20% chorych. Jest to spowodowane tym, że w momencie rozpoznania u prawie połowy pacjentów stwierdza się wysoki stopień zaawansowania klinicznego, co wyklucza leczenie o radykalnym założeniu. Dlatego wskaźnik przeżycia 5-letniego w Polsce u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym, łącznie we wszystkich stopniach zaawansowania, nie przekracza 10% [2]. Niezadowalające wyniki

leczenia chorych na NDRP skłaniają do stosowania nowych metod, w tym chemioterapii. Obecnie chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź u 30-40% chorych, medianę czasu przeżycia w granicach 8-12 miesięcy i 1-roczone przeżycie w granicach 20-40%. Ponadto u większości chorych użykuje się subiektywną poprawę [3].

## Materiał i metoda

Badanie stanowi część międzynarodowego, randomizowanego badania III fazy, w którym ogółem uczestniczyło 1218 pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV. Badanie zostało przeprowadzone w 140 ośrodkach w 28 państwach, w tym również w 7 ośrodkach w Polsce.

W Polsce w badaniu udział wzięło 113 pacjentów (19 kobiet – 16,81%, i 94 mężczyzn – 83,18%) z potwierdzeniem histologicznym lub cytologicznym choroby, w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB (66 osób – 58,40%) i w stopniu IV (47 osób – 47,59%) NDRP. Wszyscy chorzy zostali poinformowani o zasadach postępowania w badaniu i wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. Protokół badania był zatwierdzony przez Komisję Etyczną, przez każdy z biorących udział ośrodków. Niezależna komisja monitorująca zapewniła, że badanie zostało przeprowadzone zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami etyki. Wiek pacjentów zawierał się w przedziale od 42 do 74 lat, dodatkowo wymagany był odpowiedni stan zdrowia, co potwierdzono poprzez następujące badania biochemiczne: całkowita liczba neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ; liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9/L$ ; hemoglobina  $\geq 9,0$  g/dl; enzymy wątrobowe  $\leq 2 \times$  górna granica normy; fosfataza alkaliczna  $\leq 5 \times$  górna granica normy; bilirubina całkowita nie więcej niż górna granica normy; stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5$  mg/dl lub klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min. Ustalono również kryteria, według których dyskwalifikowano pacjentów: uprzednie leczenie modyfikatorami odpowiedzi biologicznej lub innymi chemioterapeutykami; poprzedzająca lub współistniejąca choroba złośliwa (z wyjątkiem *Ca in situ* w biopsji szyjki macicy lub właściwie leczonego raka płaskonabłonkowego i podstawnomórkowego skóry); w wywiadzie przerzuty do OUN lub opon miękkich (z wyjątkiem tych właściwie leczonych i radiologicznie stabilnych przez co najmniej 4 tygodnie); neuropatia obwodowa drugiego bądź wyższego stopnia według wspólnych kryteriów toksyczności National Cancer Institute; poważna operacja w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem udziału w leczeniu; radioterapia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; inne poważne choroby towarzyszące.

Pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od zastosowanego schematu leczenia:

- Grupa A – 1-godzinny wlew docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatyna (75 mg/m<sup>2</sup>) co 21 dni;

- Grupa B – 1-godzinny wlew docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) + karboplatyna (AUC 6) co 21 dni;
- Grupa C – winorelbina (25 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>) co 28 dni;

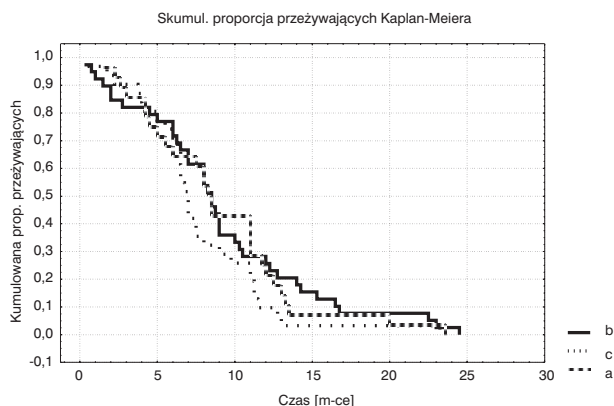
Poszczególne grupy pacjentów były zbliżone pod względem wieku, płci oraz zaawansowania choroby (Tab. I).

Liczba cykli podanych leków wynosiła maksymalnie odpowiednio: w grupie A – do 8 podań, w grupie B – do 9 podań i w grupie C – do 6 podań leków. Jeśli wystąpiła toksyczność pozwolono na zmniejszenie dwóch dawek docetakselu, cisplatyny lub winorelbiny. Protokół nie przewidywał redukcji dawki karboplatyny. Protokół zakładał przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby, znacznego pogorszenia stanu ogólnego pacjenta, bądź zgonu. Dodatkowo pacjentom leczonym docetakselem podano doustnie 6 dawek dexametazonu (po 8 mg), aby zapobiec obrzękom i reakcjom nadwrażliwości. Pierwszą dawkę podawano wieczorem przed leczeniem. Trzy następne dawki podawano w dniu leczenia (dzień pierwszy) rano, godzinę przed podaniem docetakselu, i wieczorem. Dwie ostatnie dawki podawano dzień po leczeniu (dzień drugi), rano i wieczorem. Profilaktykę przeciwwymiotną stosowano rutynowo. Pacjenci otrzymujący cisplatynę zostali odpowiednio nawodnieni.

Oceniono: uzyskaną odpowiedź na leczenie, skuteczność zastosowanej chemioterapii, całkowity czas przeżycia, przeżycie 1-roczone, czas do progresji i toksyczność stosowanego leczenia. Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie przeprowadzano po każdym dwóch kursach chemioterapii, czyli co 6 tygodni dla pacjentów z grupy A i B, oraz co 8 tygodni dla chorych z grupy C. W zależności od skuteczności leczenia, pacjentów z grup A–C podzielono na dwie podgrupy. Pierwszą podgrupę obejmowała chorych leczonych skutecznie, u których uzyskano całkowitą oraz częściową remisję. Drugą podgrupę stanowili chorzy, u których leczenie było nieskuteczne, czyli uzyskano stabilizację bądź progresję procesu nowotworowego. Ocenę skuteczności leczenia ustalono na podstawie badań obrazowych (RTG, USG, KT, scyntygrafia), porównując wymierne cechy choroby, to jest wielkość wyjściową guza w dwóch wymiarach z aktualną wielkością, lub oceny choroby – jeden możliwy do zmierzenia wymiar. Całkowity odsetek odpowiedzi zdefiniowano jako liczbę pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią pomiędzy początkiem leczenia a odstąpieniem od leczenia, natomiast czas do progresji choroby to czas od losowego przydzielenia do określonej grupy do pierwszej udokumentowanej wznowy. Czas przeżycia mierzono od momentu przydzielenia do określonej grupy, do daty śmierci lub daty ostatniego kontaktu z badanym, w przypadku, gdy kontakt ten został zerwany. Toksyczność oceniano na końcu każdego cyklu, używając wspólnych kryteriów toksyczności według National Cancer Institute. Ocenę hematologiczną przeprowadzono na podstawie cotygodniowych badań.

Tab. I. Charakterystyka badanych 113 pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV otrzymujących chemioterapię

		Grupa A	Grupa B	Grupa C
Liczebność	Ogółem	33 (100%)	43 (100%)	37 (100%)
	Kobiety	5 (15,2%)	7 (16,3%)	7 (18,9%)
	Mężczyźni	28 (84,8%)	36 (83,7%)	30 (81,1%)
Wiek (lata)	Zakres	43-73	42-73	42-74
	Średnia±SD	58,3±8,6	58,2 ±7,6	57,0±9,3
Stadium choroby	IIIB	21 (63,6%)	23 (53,5%)	22 (59,5%)
	IV	12 (36,4%)	20 (46,5%)	15 (40,5%)

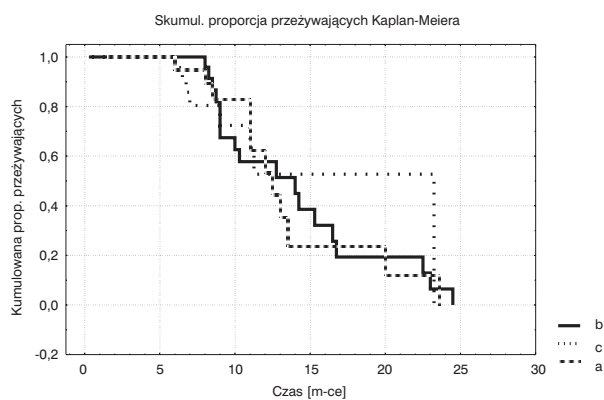


Ryc. 1. Przeżycie ogółem w poszczególnych grupach

Różnice w czasie przeżycia między wybranymi dwoma grupami pacjentów oceniono przy użyciu nieparametrycznego testu F. Coxa, natomiast do jednoczesnego porównania przeżycia we wszystkich trzech analizowanych grupach wykorzystano test będący rozwinięciem uogólnienia Gehana testu Wilcoxon, uogólnienia Peto i Peto testu Wilcoxon oraz testu logarytmicznego rang. Ocenę różnic w częstości występowania określonych parametrów (objawów niepożądanych, skutecznej terapii itp.) wykonano (w zależności od liczebności grupy) testem Chi<sup>2</sup> z poprawką Yates'a lub bez niej, lub dokładnym testem Fisher'a. Za statystycznie istotne uważano  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Leczenie przeprowadzono u 113 chorych z rakiem niedrobnokomórkowym płuca. W grupie A pełne leczenie (wszystkie cykle) otrzymało 16 pacjentów (tj. 48,5%,  $p < 0,04$ ), w grupie B – 21 chorych (tj. 48,8%,  $p < 0,03$ ), natomiast w grupie C – 8 badanych (tj. 21,6%,  $p < 0,04$ ). Przeciętna ilość cykli wynosiła 5 (w grupie A i B) i 4 cykle w grupie C. W grupie C znacznie częściej konieczne było obniżenie dawki stosowanych leków (33 pacjentów, tj. 89,2%,  $p < 0,001$ ) w porównaniu do grupy A i B, gdzie odsetek ten wyniósł odpowiednio 6,1% (2 chorych,  $p < 0,001$ ) i 9,3% (4 chorych,  $p < 0,001$ ).



Ryc. 2. Przeżycie wśród pacjentów, którzy otrzymali kompletne leczenie

Średni czas przeżycia w poszczególnych grupach był zbliżony i wynosił w grupie A – 8,4 miesiąca, w grupie B – 8,5 miesiąca i w grupie C: 7 miesięcy. Przeżycie ogółem w poszczególnych grupach oraz przeżycie wśród pacjentów, którzy otrzymali pełne leczenie zostało przedstawione graficznie na Rycinie 1 i 2. Wskaźnik przeżyć 1-roczytnych we wszystkich grupach był podobny. W grupie A wyniósł on 33,3%, w grupie B – 30,2% oraz w grupie C – 24,3%.

Oceniając skuteczność zastosowanej terapii, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami B i C. W grupach tych skuteczność leczenia (określaną jako uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji) stwierdzono ogółem w odpowiednio 30,2% i 37,8% chorych. W grupie A odsetek ten wyniósł 54,5% i był statystycznie większy w porównaniu do grupy B ( $p < 0,04$ ). Pełną remisję choroby obserwowano odpowiednio u 6,1% badanych z grupy A, u 4,6% pacjentów z grupy B i u 5,4% chorych z grupy C. Częściej natomiast obserwowano częściową remisję u chorych w grupie A (48,5%) w porównaniu do chorych z grupy B (30,2%,  $p < 0,04$ ). Podobnej zależności nie stwierdzono w odniesieniu do pacjentów z grup B i C. Szczegółową charakterystykę skuteczności terapii zawiera Tabela II.

Tab. II. Charakterystyka badanych 113 pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV otrzymujących chemioterapię – ocena skuteczności leczenia

	Grupa A (33 chorych = 100%) liczba chorych (%)	Grupa B (43 chorych = 100%) liczba chorych (%)	Grupa C (37 chorych = 100%) liczba chorych (%)
Leczenie skuteczne			
Pełna remisja	2 (6,1%)	2 (4,6%)	2 (5,4%)
Częściowa remisja	16 (48,5%)	11 (25,6%)	12 (32,4%)
Ogółem	18 (54,6%)	13 (30,2%)	14 (37,8%)
Leczenie nieskuteczne			
Choroba stabilna	12 (36,4%)	20 (46,5%)	16 (43,2%)
Progresja choroby	3 (9,1%)	7 (16,3%)	5 (13,5%)
Nie oceniono	0 (0,0%)	3 (7,0%)	2 (5,4%)
Ogółem	15 (45,5%)	30 (69,8%)	23 (62,2%)

**Tab. III. Charakterystyka badanych 113 pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV otrzymujących chemioterapię – zestawienie objawów niepożądanych hematologicznych**

	Grupa A (33 chorych = 100%) liczba chorych (%)	Grupa B (43 chorych = 100%) liczba chorych (%)	Grupa C (37 chorych = 100%) liczba chorych (%)
Leukopenia	0 (0%)	2 (4,6%)	29 (78,4%)
Infekcje	7 (21,2%)	12 (27,9%)	10 (27,0%)
Anemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)
Trombocytopenia	0 (0,0%)	3 (7,0%)	0 (0,0%)

**Tab. IV. Charakterystyka badanych 113 pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV otrzymujących chemioterapię – zestawienie objawów niepożądanych niehematologicznych**

	Grupa A (33 chorych = 100%) liczba chorych (%)	Grupa B (43 chorych = 100%) liczba chorych (%)	Grupa C (37 chorych = 100%) liczba chorych (%)
Ból	22 (66,7%)	42 (97,7%)	32 (86,5%)
Kaszel	19 (57,6%)	24 (55,8%)	20 (54,1%)
Oslabienie	22 (66,7%)	15v(34,9%)	22 (59,4%)
Zaburzenia ze strony układu oddechowego	17 (51,2%)	20 (46,5%)	17 (45,9%)
Utrata owłosienia	21 (63,6%)	20 (46,5%)	9 (24,3%)
Nudności	16 (48,5%)	12 (27,9%)	16 (43,2%)
Wymioty	11 (33,3%)	7 (16,3%)	15 (40,5%)
Spadek masy ciała	11 (33,3%)	4 (9,3%)	8 (21,6%)
Krwioplucie	5 (15,2%)	9 (20,9%)	6 (16,2%)
Gorączka bez objawów infekcji	1 (3,0%)	9 (20,9%)	5 (13,5%)
Jadłowstręt	6 (18,2%)	2 (4,7%)	5 (13,5%)
Wysięk opłucnowy	3 (9,1%)	3 (7,0%)	4 (10,8%)
Biegunka	4 (12,1%)	3 (7,0%)	1 (2,7%)
Wzrost kreatyniny	3 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (2,7%)
Wzrost ciśnienia	1 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki	1 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Podczas terapii stwierdzono szereg objawów niepożądanych, których szczegółowe zestawienie zawierają Tabele III i IV.

## Dyskusja

W pracy przedstawiono wyniki polskich ośrodków, które stanowią część międzynarodowego, randomizowanego badania III fazy, w którym ogółem uczestniczyło 140 ośrodków z 28 państw [4]. Wyniki badań kształtowały się następująco: w polskim badaniu skuteczność zastosowanej terapii w poszczególnych grupach wynosiła – w grupie A – 54,6% (w badaniu międzynarodowym 31,6%), w grupie B – 30,2% (w badaniu międzynarodowym 23,9%) i w grupie C – 37,8% (w badaniu międzynarodowym 24,5%) w tym całkowita i częściowa odpowiedź

na leczenie (CR i PR) wynosiła odpowiednio: w grupie A – 6,1% i 48,5% (w badaniu międzynarodowym 2,0% i 29,7%), w grupie B – 4,6% i 25,6% (w badaniu międzynarodowym 1,2% i 22,7%) oraz w grupie C – 5,4% i 32,4% (w badaniu międzynarodowym 2,0% i 22,5%). Mediana przeżycia oraz przeżycie 1-roczone przedstawiały się w sposób następujący: w grupie A – 8,4 miesiąca i 33,3% (w badaniu międzynarodowym 11,3 miesiąca i 46%), w grupie B – 8,5 miesiąca i 30,2% (w badaniu międzynarodowym 9,4 miesiąca i 38%) oraz w grupie C – 7 miesięcy i 24,3% (w badaniu międzynarodowym w grupie porównywanej z docetakselem i cisplatyną 10,1 miesiąca i 41%, natomiast w grupie porównywanej z docetakselem i karboplatyną 9,9 miesiąca i 40%). Czas do progresji choroby w grupie A wynosił 5,8 miesiąca (w badaniu międzynarodowym 5,5 miesiąca), w grupie B

5,1 miesiąca (w badaniu międzynarodowym 5 miesięcy) i w grupie C 4,8 miesiąca (w badaniu międzynarodowym 5,8 miesiąca w porównaniu do docetakselu i cisplatyny i 5,5 miesiąca w porównaniu do docetakselu i karboplatyny). Podczas zastosowanej terapii stwierdzono szereg objawów niepożądanych, z których najliczniej odnotowano leukopenię. W polskim badaniu wystąpiła ona w grupie A u 0,0% chorych, w grupie B u 4,65% badanych i w grupie C u 78,4% pacjentów, odpowiednio w badaniu międzynarodowym wyniki kształtowały się w sposób następujący: 42,8%, 49,5% i 54,5%.

Postępowanie u chorych z pierwotnym uogólnieniem (IV stopień zaawansowania klinicznego) ma wyłącznie paliatywny charakter, bez możliwości uzyskania poprawy wyników [5]. Wyniki metaanalizy z Cambridge [6] wskazują na przewagę chemioterapii nad samym leczeniem objawowym. Badania te wykazały, że taka terapia zmniejsza ryzyko zgonu w ciągu roku od momentu rozpoznania o 27%, średnia długość życia wydłuża się o 10 tygodni, a wskaźnik przeżyć 1-roczyńskich wzrasta o około 10%. Podeszły wiek chorych nie jest przeciwwskazaniem do leczenia systemowego, należy jedynie starannie dobierać pacjentów (dobry stan ogólny chorego). W części sytuacji klinicznych uzasadniona jest chemioterapia jednolekowa chociaż udowodniono, że najlepsze wyniki uzyskuje się przy użyciu programów dwulekowych – trójlekowa chemioterapia nie jest zalecana, gdyż nie poprawia wyników leczenia [7], co też zostało zrealizowane w badaniu opisanym w tym artykule.

Katshuyuki i wsp. w 2004 roku w przeprowadzonej metaanalizie wykazali, że schematy z karboplatiną są mniej efektywne od schematów zawierających cisplatynę [8], co również można potwierdzić w powyższej pracy.

W przeprowadzonym badaniu wykazano skuteczność stosowanych schematów tj. docetakselu z cisplatyną (DC) i docetakselu z karboplatiną (DCb) w przeciwieństwie do powszechnie akceptowanego schematu [9, 10] winorelbiny i cisplatyny (VC). W grupie pacjentów stosujących VC częściej konieczne było obniżenie dawek stosowanych leków (u 89,2% chorych) w porównaniu do pacjentów stosujących DC (u 6,1%) czy DCb (u 9,3%).

W badaniu SWOG 9509 obejmującym 408 pacjentów, porównano standardowy schemat VC (taki sam, jak w naszym badaniu) z paklitaksellem i karboplatiną (PCb) [11]. Średnia długość przeżycia była podobna dla obu schematów 8,1 i 8,6 miesiąca, ( $p=0,87$ ). Odsetek jednorocznego przeżycia również był podobny i wynosił odpowiednio 36% dla VC i 38% dla PCb. Różnice dotyczyły jedynie działań niepożądanych. Dla VC w stopniu III i IV zanotowano więcej leukopenii, neutropenii oraz nudności i wymiotów, natomiast w PCb w stopniu III zaobserwowano więcej zaburzeń czucia.

W badaniu przeprowadzonym przez Italian Lung Cancer Project, obejmującym 612 chorych, porównano paklitaksel i karboplatinę oraz gemcytabinę i cisplatynę z winorelbina i cisplatyną. Nie odnotowano znaczących różnic w średnim czasie przeżycia (które wynosiło odpowiednio 9,9; 9,8 i 9,5 miesiąca) oraz w odsetku osób, które przeżyły jeden rok i dłużej (43%, 37%, 37%) [12].

Dane, które zostały przedstawione w powyższych dwóch badaniach, są podobne do wyników obserwowanych w naszym badaniu oraz w innych randomizowanych badaniach używających leków nowej generacji w kombinacjach z platyną, ze średnimi przeżyciami od 7,14 do 13,2 miesiąca i jednorocznym przeżyciem w zakresie od 25% do 61% [9, 13-15].

W analizie, którą przeprowadzono na 2500 pacjentach z zaawansowanym NDRP, leczonych w ramach SWOG (badania w latach 1974-1988) cisplatynę uznano za cytostatyk wydłużający przeżycie [16]. Dodatkowo uznano docetaksel i cisplatynę, każdy z osobna, za aktywne cytostatyki w raku niedrobnokomórkowym płuca [17, 18].

Ostatnie raporty donoszą, że leczenie systemowe w NDRP, pomimo stosowania różnych schematów cytostatycznych, osiągnęło poziom wyrównany z niewielkimi tylko różnicami w czasie przeżycia. Wyniki powyższej pracy wykazały, że połączenie docetakselu z cisplatyną jest skuteczną opcją leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV. Dodatkowo pacjenci otrzymujący DC wykazywali mniejszą toksyczność od tych, którzy otrzymywali rutynowo stosowany schemat zawierający VC.

Podsumowując, należy stwierdzić, że schemat cytostatyczny składający się z docetakselu i cisplatyny jest skuteczną opcją leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB i IV. Dodatkowo pacjenci otrzymujący kombinacje cytostatyków docetakselu i cisplatyny oraz docetakselu i karboplatyny wykazywali mniejszą toksyczność od tych, którzy otrzymywali rutynowo stosowany schemat cytostatyczny z zastosowaniem winorelbiny i cisplatyny.

**Dr med. Rodryg Ramlau**  
Oddział Onkologii Klinicznej  
Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy  
SP ZOZ  
ul. Szamarzewskiego 62, 60-569 Poznań

## Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2005.
2. WHO. *World health statistics annual 1996*. WHO, Genewa 1998.
3. Jassem J, Drosik K, R. Dziadziuszko R i wsp. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: konferencja okrągłego stołu. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 160-6.
4. Fossella F, Pereira JR, Pavel von J i wsp. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: TAX 326 Study Group
5. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1431-41.
6. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
7. Delbado C i wsp. Adding a second or a third drug to a chemotherapy regimen in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma

- (NSCLC): a meta-analysis of the literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 624 abstract 2510.
8. Katshuyuki H i wsp. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3852-59.
  9. Le Chevalier T, Brissgand D, Douillard JY i wsp. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non – small cell lung cancer: Results of European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
  10. Livingston RB. Current management of unresectable non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1997; 11 suppl 12: 11-5.
  11. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
  12. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M i wsp. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
  13. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP i wsp: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2459-65.
  14. Bonomi P, Kim KM, Fainlough D i wsp. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 623-31.
  15. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC i wsp. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-49.
  16. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M i wsp. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-26.
  17. Miller VA, Rigas JR, Francis PA i wsp. Phase II trial of a 75 mg/m<sup>2</sup> dose of docetaxel with prednisone premedication for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 968-72.
  18. Gandara DR, Crowley I, Livingston RB i wsp. Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 873-8.

Otrzymano: 7 lipca 2006 r.

Przyjęto do druku: 28 sierpnia 2006 r.