Současné trendy adjuvantní chemoterapie u nemalobuněčného karcinomu plic

Contemporary Trends of the Adjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer

Kolek V.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Východiska: Adjuvantní chemoterapie se stala standardně používanou metodou u radikálně resekovaného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) na základě výsledků metaanalýz velkých studií, které potvrdily její vliv na relativní snížení rizika úmrtí i absolutní zlepšení přežití. Adjuvantní chemoterapie se dosud rutinně podává na základě posouzení stadia nemoci, výkonnostního stavu a věku nemocných. Je indikována u NSCLC stadií II a IIIA – v rámci studií i u stadia IB, u výkonnostního stavu 0–1 a ve věku do 75 let. V léčbě je preferována cisplatina, nejčastěji s vinorelbinem i jinými cytostatiky jako paclitaxel, docetaxel, gemcitabin a pemetrexed. Problémem je poměrně malá aplikovatelná dávková intenzita z důvodů toxických projevů léčby. **Cíl:** Práce hodnotí současný vývoj adjuvantní terapie NSCLC podle posledních klinických studií, které byly dokončeny nebo probíhají. Současné snahy směřují ke zlepšení účinnosti, snížení vedlejších účinků léčby a ke zpřesnění výběru pacientů. Ověřuje se možnost podávání lépe tolerované karboplatiny a čeká se na výsledky studií s biologicky cílenou léčbou. Probíhají rozsáhlé klinické studie s inhibitory tyrosinázových kináz a inhibitory angiogeneze v různých kombinacích s chemoterapií nebo i v monoterapii, zkouší se aplikace vakcín. **Závěr:** Současný vývoj směřuje k selekci vhodných pacientů na základě analýzy více prognostických a prediktivních biomarkerů a očekává se, že budoucí adjuvantní léčba bude mnohem více personalizovaná.

Klíčová slova

nemalobuněčný karcinom plic – časná fáze – adjuvantní chemoterapie – molekulárně cílená léčba

Summary

Background: Adjuvant chemotherapy became a standard of treatment in completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) based on results of big trials meta-analyses, which proved its influence on the decrease of relative mortality risk and absolute improvement of survival. Adjuvant chemotherapy is routinely used according to tumor stage evaluation, performance status (PS) and age of the patients. It is indicated in stage II and IIIA of NSCLC – in frame of clinical studies also in stage IB, in PS 0–1 and in patients under 75 years. Therapy with cisplatin and vinorelbine is a preferred regimen, as well as other drugs, such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and pemetrexed. The problem is a relatively small dose intensity applied, due to toxic side effects. **Aim:** The present work is evaluating contemporary trends of adjuvant therapy in NSCLC according to latest clinical studies, which are finished or running. Efforts are directed to the improvement of treatment effectiveness, decrease of side effects and refinement of patients selection. Potential treatment benefit of better tolerable carboplatin is verified and results of trials with biologically targeted therapy are expected. Large clinical studies are evaluating the effect of tyrosine kinase inhibitors and angiogenesis inhibitors used either in various combinations with chemotherapy or as monotherapy. Application of vaccines is tested. **Conclusion:** Contemporary trend of adjuvant therapy is leading to the appropriate patient selection with regard to analysis of several prognostic and predictive biomarkers; it is proposed that future adjuvant therapy will be more and more personalized.

Key words

non-small cell lung cancer – early stage – adjuvant chemotherapy – molecular targeted therapy

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT/13569.

This study was supported by grant of Integral Grant Agency of the Czech ministry of Health NT/13569.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Klinika plicních nemocí

a tuberkulózy

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: vitezslav.kolek@fnol.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 2. 2013

Přijato/Accepted: 27. 2. 2013

Úvod

Karcinom plic je a dlouho zůstane malignitou s nejvyšší mortalitou. Operace časných fází nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) je optimálním řešením s výhledem na vyléčení, nicméně u více než poloviny nemocných jsou v této době již prokazatelné mikrometastázy v krvi nebo jiných orgánech, které snižují šanci dlouhodobého přežití. Polovina operovaných pacientů s časným stadiem NSCLC na karcinom nakonec zemře [1]. U resekovaných stadií I dle TNM klasifikace se udává 5leté přežití 60–70 %, u stadií II je to 30–50 % a u operabilních stadií IIIA klesá tento parametr na 10–30 % [2]. Cílem adjuvantní léčby je zničení mikrometastáz, prodloužení času bez známek nemoci (disease free survival – DFS) a prodloužení celkového přežití (overall survival – OS) nemocných. Používání chemoterapie po radikální operaci je běžným postupem u řady solidních nádorů, u NSCLC začalo být reálné až po vyhodnocení britské (cambridžské) metaanalýzy NSCLC-CG-MA publikované v roce 1995 skupinou NSCLC Collaborative Group. Bylo posouzeno 52 studií s 9 387 pacienty a bylo vyhodnoceno 7 151 úmrtí. Individuálně byla zpracována data 4 357 pacientů s časnou nemocí a operací, z nichž někteří byli léčeni alkylačními a dalšími tehdy používanými cytostatiky, 1 394 bylo léčeno kombinací s cisplatinou. U posledně jmenované skupiny bylo prokázáno relativní snížení rizika úmrtí o 13 % a absolutní zlepšení 5letého přežívání o 5 % ve srovnání s pacienty léčenými pouze operací s tím, že rozdíl OS byl podstatný, ale ne signifikantní ($HR = 0,87$; $p = 0,08$). Pozitivní výsledek bylo možno přičíst použití cisplatinu ve sledovaných souborech, protože při použití starších cytostatik se význam adjuvantní chemoterapie nepotvrdil [3]. NSCLC-CG-MA byla podnětem pro další studie a v letech 2003–2006 byly publikované tzv. velké adjuvantní studie, které u NSCLC randomizovaně hodnotily použití adjuvantní chemoterapie s platinovým preparátem v kombinaci. Tyto studie již postavily základ současného standardního přístupu k adjuvantní chemoterapii u NSCLC.

Vyhodnocení standardní adjuvantní chemoterapie

Velké adjuvantní studie měly podobný design, použité léky v kombinacích byly různé, odlišně se aplikovala radioterapie a jen některé prokázaly pozitivní efekt použité léčby. Zařazení pacienti byli po radikální operaci ve stadiu I až III. Byla použita cisplatina v jednodenním dávkovém rozmezí od 50 mg/m² do 120 mg/m², v intravenózních kombinacích byl nejčastěji použit vinorelbin (NVB), a to v dávkách od 25 mg/m² do 30 mg/m², většinou ve čtyřtýdenních cyklech. Dále byl použit vinblastin (VBL), vindesin (VDS), vepesid (VP 16), ifosfamid (IFM) nebo mitomycin (MTC). Dlouhodobé výsledky těchto studií byly opět vyhodnoceny v metaanalýzách, které přinesly podobné výsledky jako metaanalýza cambridžská.

Metaanalýza LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) vyhodnotila individuální data 4 584 pacientů s časnými fázemi NSCLC, když zpracovala randomizované soubory s více než 300 pacienty [4]. Do ní byly zařazené studie Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI) s používanými cytostatiky MTC a VDS [5], Big Lung Trial (BLT) s cytostatiky NVB, VDS, MTC a IFM [6], International Adjuvant Lung Trial (IALT) s cytostatiky NVB, VDS, VBL a VP 16 [7], studie Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA 01) s NVB [8] a kanadská studie JBR.10 (s NVB) [1]. V těchto studiích nebyla povolena předoperační chemo- a/nebo radioterapie, povolena byla pooperační radioterapie, ale nikoliv ve variantě konkomitantní chemoradioterapie. Při mediánu sledování 5,2 roku ukázala metaanalýza LACE relativní snížení rizika úmrtí o 11 % ($HR = 0,89$; $p = 0,005$), absolutní zlepšení tříletého a pětiletého přežívání bylo 3,9 % a 5,4 % pro OS a 5,8 % pro tří- a pětiletý interval bez nemoci (DFS). Byly hodnoceny také věkové parametry, vliv pohlaví, histologie, typ operace, radioterapeutický plán, stav výkonnosti (PS), stadium, použité léky a plánovaná celková dávka. Adjuvantní chemoterapie zlepšila celkové přežití i přežití bez nemoci u stadií II a IIIA (dle 6. TNM klasifikace). Výsledky u stadia IB nebyly jednoznačné a výsledky u stadia IA ukázaly horší přežívání s chemoterapií než bez ní. Pozitivní

výsledky byly dosaženy u PS 0–1, u PS 2 měla chemoterapie zhoršující efekt. Byl zjištěn lepší efekt při použití vinorelbinu při srovnání s jinými cytostatiky. Výsledek byl signifikantní ($p = 0,04$), pokud byly jiné léky rozděleny na dublety a triplety. Výsledek byl hraničně významný, pokud byly jiné léky hodnoceny jen ve společné skupině ($p = 0,11$) [4].

Větší Briova metaanalýza zahrnuje 13 souborů nemocných ve stadiu I až III léčených platinovým preparátem v kombinaci do roku 2007. OS bylo sledováno u 7 334 pacientů a DFS bylo hodnoceno u 6 396 pacientů. Také v této metaanalýze bylo potvrzeno zlepšení přežívání u nemocných s adjuvantní chemoterapií ($HR = 0,872$; $p = 0,001$) [9]. Velmi podobný výsledek zaznamenala metaanalýza Sedrakyana et al provedená z 19 souborů hodnotících 7 200 pacientů. Relativní snížení mortality u léčby cisplatinou bylo 11 % ($p = 0,004$) [10].

Uvedené studie přinesly velké množství dat a byly analyzovány v delším časovém odstupu jednak ve smyslu hodnocení celkového přežívání, jednak jako analýza podskupin charakterizovaných biologicko-genetickými parametry. Jejich výsledky vedly k přijetí standardní strategie používání adjuvantní chemoterapie u stadia II a IIIA NSCLC. U stadia IB se tato léčba doporučuje jen v klinických studiích [4]. Při hodnocení metaanalýz se také upozorňuje na vliv věku, kouření, typu provedené operace a celé řady dalších faktorů, které mohou modifikovat výsledky léčby. Stále se také diskutuje význam pooperační radioterapie (PORT). V dosud provedených studiích se vliv PORT na přežití neprojevil nebo byl detrimentální s výjimkou tumorů s N2 [11–13]. Je však třeba vzít v úvahu zásadní změnu v současném moderním používání radioterapie ve srovnání s léčbou radioaktivním kobaltem, která byla hodnocena ve většině studií [14,15]. Na základě LACE metaanalýzy je preferována adjuvantní chemoterapie kombinací vinorelbinu s cisplatinou. Přestože s jinými léky je mnohem méně zkušeností, doporučují se i kombinace cisplatinu s paclitaxelem, docetaxelem, gemcitabinem a pemetrexedem [16].

Je třeba také zmínit několik japonských studií, ve kterých byla použita

perorální chemoterapie kombinací uracil-tegafur (UFT) [17,18]. I tyto studie byly zpracovány formou metaanalýzy s individuálními daty 2 003 pacientů a výsledek vyzněl pozitivně pro aktivně léčenou skupinu, a to i při sedmiletém sledování [19].

Problém toxicity, dávkové intenzity a dokončování protokolu při použití cisplatin

U všech studií s cisplatinou se projeví problémy s nižší tolerancí podaného režimu. Ve studii IALT bylo plánováno podání tří nebo čtyř cyklů chemoterapie, ale jen 67 % pacientů dostalo 300 mg/m², 74 % dostalo 240 mg, toxicita stupně IV byla přítomna u 23 % nemocných [7]. V ALPI dokončilo chemoterapii 69 % pacientů, z toho polovina s redukcí nebo odkladem [5]. V BLT byly plánovány tři cykly, které dokončilo 64 % zařazených nemocných [6]. Ve studii ANITA byla cisplatina podávána v dávce 100 mg/m² co 28 dnů a vinorelbin v dávce 30 mg/m² týdně [8]. Jen 50 % nemocných dokončilo plánované čtyři cykly léčby. Medián plánované dávky byl pro vinorelbin 56,3 % a 76,1 % pro cisplatinu [8]. V japonských studiích s UFT dokončilo 64 % pacientů plánovanou roční léčbu [19]. Při zhodnocení metaanalýzou LACE se zjistilo, že v aktivních ramenech 9 % nemocných chemoterapii vůbec nedostalo, jeden cyklus dostalo 14 % a dva cykly 10 % nemocných. Vyskytovaly se toxické reakce stupně 3 (v 66 %) a 4 (32 %), které vedly k odkladu chemoterapie, předčasnému ukončení léčby, jejímu odmítnutí nebo i úmrtím na chemoterapii. Nejčastějším projevem toxicity byla neutropenie, dále leukopenie, slabost, malátnost a neuropatie. Tyto aspekty měly vliv na nedodržení plánované dávkové intenzity, která se ale obtížně posuzuje, protože léčebné plány se dávkově lišily. Dávka cisplatinu aspoň 240 mg/m² byla aplikována jen u 59 % nemocných a je zřejmé, že téměř polovina pacientů dostala menší než plánovanou dávku léčby. Vyšší dávky cisplatinu bylo možno podat u dubletů než u tripletů. Trend k lepšímu přežití byl u nemocných, kteří dostali dávku aspoň 300 mg/m² cisplatinu [4]. Vyšší tolerance adjuvantní chemoterapie s cisplatinou

byla potvrzena jen při použití pemetrexedu ve studii TREAT, ve které dokončilo protokol 77 % nemocných [20].

U starších pacientů nad 65 let se dávková intenzita signifikantně snižuje. Ve studii JBR.10 byla plánovaná dávka cisplatinu 50 mg/m² 1. a 8. den, plánovaná dávka pro vinorelbin byla 25 mg/m² den 1, 8, 15 a 22 [21]. U pacientů nad 65 let došlo k poklesu dávky cisplatinu z 18 na 13,2 mg/m²/týden a u vinorelbinu z 14,1 na 9,9 mg/m²/týden [22]. K úmrtí následkem chemoterapie došlo u 0,9 % nemocných, u nemocných starších 80 let to bylo 3,1 % nemocných [23]. Tento fakt je eticky varovný především proto, že šlo o pacienty potenciálně vyléčené, s dobrou vyhlídkou delšího přežití. Dalším aspektem podávání útočné chemoterapie cisplatinou je relativní snižování efektu na celkové přežití v delším sledování. V největší adjuvantní studii IALT se při mediánu sledování 7,5 roku ukázalo, že vymizel signifikantní rozdíl v přežití neléčené a léčené podskupiny v důsledku úmrtí na jiná než maligní onemocnění u nemocných léčených chemoterapií s cisplatinou [24]. Šlo nejčastěji o kardiovaskulární a plicní příčiny, jako plicní embolii, infarkt myokardu, srdeční selhání nebo plicní infekce. Tento negativní vývoj nebyl pozorován u studie JBR.10, kde zlepšení přežívání přetrvávalo i po devíti letech sledování [25].

V adjuvantním použití byla preferována cisplatina s tendencí zničit co nejvíce přežívajících buněk. V této volbě se vycházelo z prací srovnávajících účinek cisplatinu a karboplatiny u inoperabilních stadií NSCLC. V metaanalýzách byla zjištěna mírně vyšší účinnost cisplatinu než karboplatiny po stránce objektivních odpovědí, zlepšení přežití bylo zjištěno při použití nových chemoterapeutických režimů a u neskvamózního karcinomu plic [26,27]. Žádná studie přímo srovnávající tyto léky v adjuvantní chemoterapii u časných fází NSCLC však neexistuje.

Použití karboplatiny v adjuvantní chemoterapii NSCLC

S karboplatinou (AUC 6) v kombinaci s paclitaxelem (200 mg/m²) byla provedena jedna větší studie fáze III (CALGB9633), do níž bylo zařazeno

344 pacientů [28]. Na rozdíl od ostatních „velkých adjuvantních studií“ byli zařazení pacienti pouze ve stadiu IB. Ve čtyřletém sledování bylo zjištěno zlepšení OS o 12 %, které ale nebylo potvrzeno ve sledování s mediánem 57 a 74 měsíců. Výsledek byl tedy stejný jako u studií s cisplatinou u tohoto stadia. Post hoc analýza ukázala zlepšení jen u nádorů od 4 cm v průměru (HR = 0,69), a to i v dlouhodobém sledování. Ve studii CALGB9633 nikdo nezemřel v souvislosti s chemoterapií a plánované čtyři cykly chemoterapie dokončilo 86 % nemocných, přičemž pouze u 34 % z nich bylo třeba dávky redukovat, a plnou plánovanou dávku ve čtyřech cyklech dostalo 57 % z léčených nemocných [28]. U nemocných ve stadiích II a III obdobně rozsáhlá studie s karboplatinou neexistuje, ale řada menších podobných studií provedena byla. Podání kombinace karboplatiny s paclitaxelem a vinorelbínem bylo vyhodnoceno v asijské populaci ve srovnání s ramenem bez adjuvantní chemoterapie [29]. Tato malá studie byla ukončena předčasně již po mediánu sledování 29 měsíců pro zřejmé zlepšení přežití nemocných léčených chemoterapií. Studie fáze II s pemetrexedem nebo s docetaxelem ukázaly velmi dobrou toleranci léčby. Při podání pemetrexedu se vyskytly nežádoucí účinky pouze stupně I nebo II [30]. Při podání docetaxelu byla dávková intenzita 87,5 % pro docetaxel a 86 % pro karboplatinu, plná plánovaná dávka byla podána 74 % nemocných v čase 12 týdnů [31]. Vyhodnocení podávání adjuvantní chemoterapie v praxi bylo provedeno v Kanadě. Tato léčba byla aplikována u 30 % operovaných nemocných, když se podávala především kombinace karboplatiny s paclitaxelem nebo vinorelbínem [32]. V České republice probíhají multicentrické studie s podáváním karboplatiny nebo cisplatinu v kombinaci s perorálním vinorelbínem. Tolerance léčby je velmi dobrá, dlouhodobé přežívání bude vyhodnoceno v blízké době [33,34].

Není diskuzí o tom, že karboplatinu lze doporučit všude tam, kde nelze podat cisplatinu. Je to u nemocných s kardiálními potížemi, renální insuficiencí nebo ztrátou sluchu. U starších nemocných nad 65 let se ve srovnávací observační

studii ukázala výhoda karboplatiny při orgánových dysfunkcích, neuropatii a jiných komorbiditách. Byl také zjištěn menší výskyt infekcí, dehydratace a zvracení [23,35]. Ve studii JBR.10 profitovali z adjuvantní chemoterapie s cisplatinou i nemocní starší 65 let, ale u pacientů nad 75 let byl již zřejmý detrimetální efekt ($HR = 1,95$; $p = 0,02$) [22]. Je zatím nedorozhodnuto, zda podání karboplatiny s vyšší dodanou dávkovou intenzitou může být v adjuvantní chemoterapii stejně nebo více účinné než režimy s cisplatinou.

Selektivní podávání adjuvantní chemoterapie dle prediktivních biomarkerů

Novým trendem v adjuvantní chemoterapii je snaha o použití molekulárních prediktivních biomarkerů k výběru pacientů, kteří budou z léčby profitovat, a zároveň se tak omezí toxické projevy chemoterapie u nemocných, kde nelze efekt léčby očekávat. Biomarkery byly nejprve ověřovány u inoperabilních fází NSCLC a později byly vyšetřovány retrospektivně v rámci velkých adjuvantních studií [36,37]. Hodnotí se exprese *ERCC1*, *RRM1*, *BRCA1* a dále *TS*, *mRNA*, *p53*, β tubulin třídy III, *KRAS* a mnohé jiné. *ERCC1* se účastní opravy DNA poškození navozeného chemoterapií, a proto se předpokládá, že nádory s *ERCC1* negativitou budou více citlivé k léčbě cisplatinou [37]. Zároveň je ale zajímavé, že nemocní s nádory s *ERCC1* pozitivitou mají lepší prognózu přežití [38]. *RRM1* gen kóduje regulační podjednotku ribonukleotidové reduktázy a je prediktorem účinnosti kombinace gemcitabin/cisplatin [39]. *BRCA1* (breast cancer susceptibility gene 1) má zásadní roli při DNA opravách a ovlivňuje aktivitu mitotického vřeténka. V několika studiích se ukázal jako prediktivní pro účinek cisplatin a taxanů [40]. Ve studii JBR.10 nebyl rozdíl v přítomnosti mutací *KRAS*, nicméně nemocní bez mutací měli ne-signifikantně větší prospěch z chemoterapie [41]. Jiné studie tuto vazbu neprokázaly [42]. V téže studii JBR.10 se ukázal vztah lepšího efektu podání cisplatin s vinorelbinem a β tubulinu třídy III, který ovlivňuje tvorbu mitotického vřeténka [43]. Podobně se zkoumá

ovlivnění prognózy při výskytu mutací genu *p53* u nádorů stadia IB [44]. U jiných potenciálních biomarkerů (MDR) nebylo předpokládáno ovlivnění přežití potvrzeno [45]. Výsledky uvedených studií jsou motivem pro prospektivní randomizované farmakogenomicky řízené studie (ITACA, SWOG 0720, TASTE a SCAT), v nichž se výběr chemoterapie řídí vyšetřením několika biomarkerů současně. Je zcela zřejmé, že pro zásadnější vyhodnocení prognózy a predikce bude potřeba posoudit interakce ještě více genů, jejich individuálních expresí, sledování hladin proteinů, ale i mikroRNA a degračních mechanismů. Počet takto hodnocených kandidátních genů dosahuje až několika desítek [46,47]. Důležité je korelovat jejich aktivitu s klinicko-patologickými prognostickými faktory, jako jsou kuřáctví, pohlaví, věk, ale i viscerální a vaskulární infiltrace, a to především u nádorů stadia IB. Tak lze identifikovat pacienty s vysokým rizikem časného relapsu. Jak je patrné, proměnných je velké množství, což přináší často diskrepantní výsledky i u velkých souborů inoperabilních pacientů a na zásadnější závěry pro adjuvantní léčbu se zatím čeká [48,49].

Je možné také zmínit, že selektivní adjuvantní chemoterapii lze aplikovat na základě vyšetření *in vitro* rezistence nádorových buněk získaných při operaci. Provedená studie s dlouhodobým mediánem sledování ukázala trend k prodloužení přežití u takto podané chemoterapie [50]. Problémem tohoto přístupu je především náročné zpracovávání nádorových buněk a jejich nehomogenita.

Biologická léčba v adjuvantních protokolech u NSCLC

První výsledky podávání biologické léčby byly velmi rozpačité ve vztahu k ovlivnění přežití. Ve studii JBR.19 byl gefitinib randomizovaně podáván po adjuvantní chemoterapii v dávce 250 mg/den u molekulárně neselektované populace po dobu dvou let a ve srovnání s placebem byl výsledek negativní. Studie byla předčasně ukončena a ani po retrospektivním vyhodnocení *KRAS* a *EGFR* mutací nebyl zjištěn signifikantní vliv na přežití v selektované populaci s mutacemi (HR u mutací *KRAS* 1,51; HR u mutací *EGFR* 1,58) [51]. Výsledek nebyl jednoznačně

vysvětlen a diskutovalo se, zda může být biologická léčba primárně kurativní. Je však také možné, že výsledek byl ovlivněn poměrně malým počtem pacientů s mutacemi. První negativní studie však nezastavily výzkum a očekávají se závěry řady dalších prací s biologicky cílenou léčbou. Mimo jiné i proto, že se stav *EGFR* receptoru v jiných studiích jevil jako prognostický, ale i prediktivně významný, což potvrdila retrospektivní analýza studie JBR.10 u NSCLC bez histologické subtypizace [52]. Pozitivnější trend – dvouleté přežívání u nemocných s adenokarcinomem a *EGFR* mutacemi léčených TK inhibitory naznačilo zkoumání databází operovaných pacientů u pacientů léčených inhibitory tyrosinových kináz [53,54]. Již statisticky významný rozdíl byl zjištěn při vyšetření většího vzorku (1 118 operovaných nemocných s adenokarcinomem), z nichž přežilo déle 222 nemocných s *EGFR* mutacemi na exonu 19/21 ($p = 0,001$). Výskyt mutací *KRAS* přežití neovlivnil [55]. V čínské populaci probíhá studie ADJUVANT srovnávající gefitinib podávaný po dobu dvou let po standardní adjuvantní chemoterapii (cisplatin + vinorelbin) [56]. Podobná studie běží i v Japonsku [57]. Jiná prospektivní studie srovnává účinek podání gefitinibu s klasickou chemoterapií u nemocných s *EGFR* mutacemi [58]. Probíhá i několik podobně koncipovaných studií s erlotinibem. Předběžné výsledky studie SELECT (fáze II) u pacientů s mutacemi *EGFR* léčených erlotinibem po adjuvantní chemoterapii ukázaly dvouleté přežití bez nemoci u 94 % nemocných při velmi dobré toleranci léčby [59]. Byl ukončen nábor do robustní studie RADIANT, která hodnotí přežívání téměř tisíce pacientů dle stavu *EGFR* (overexprese *EGFR* dle imunohistochemie, amplifikace genu dle fluorescenční *in situ* hybridizace) a později i s doplněním vyšetření mutací *EGFR* a *KRAS*. Přežívání pacientů, kteří po čtyřech cyklech adjuvantní chemoterapie byli léčeni dva roky erlotinibem v dávce 150 mg denně bude vyhodnoceno zřejmě v roce 2016 [60]. Dalším středem zájmu je podávání inhibitorů angiogeneze, které by mohlo zabránit vzniku mikrometastáz. Ve studii E 1505 je bevacizumab v dávce 15 mg/kg podáván co tři týdny s adjuvantní che-

moterapii a poté jeden rok [61]. V jiné studii je bevacizumab podáván v kombinaci s erlotinibem [62]. Perspektivní se jeví adjuvantní podávání vakcín po provedení resekce, např. ve studii MAGRIT u pacientů s *MAGE-A3* genovou expresí. Tento gen je nacházen u 30–50 % resekovanych nádorů a do studie má být zařazeno kolem 2 000 pacientů. Zatím se vyhodnocuje tolerance vakcíny, která se jeví jako velmi dobrá [63]. Biologicky cílená adjuvantní léčba u NSCLC doposud hledá své vyhraněné postavení. Probíhající studie by měly odpovědět na otázku, zda jde o cestu k větší efektivitě a lepší tolerabilitě v rámci personalizace tohoto léčebného postupu.

Závěr

Adjuvantní chemoterapie u NSCLC se stala rutinní metodou léčby časných fází tohoto nádoru, ale je doposud omezena poměrně úzkým indexem terapeutické účinnosti a toxicity. Výsledky velkých studií ze začátku tohoto tisíciletí je třeba podrobit konfrontaci se současným vývojem léčebných modalit s přihlédnutím k zlepšení snášenlivosti a dosažení plánované dávkové intenzity podávaných chemoterapeutických režimů. Stále probíhá výzkum vhodných molekulárních biomarkerů umožňujících posouzení, pro které pacienty je tato léčba přínosem a jakou konkrétní chemoterapii vybrat. Zatím chybí jednoznačné posouzení efektu biologické léčby a její kombinace s chemoterapií, čeká se také na výsledky aplikace vakcín. Cíl všech uvedených snah je zřejmý: je to racionální personalizace adjuvantní léčby. Vzhledem k delšímu přežívání radikálně operovaných nemocných a potřebnému zpracování velkého množství klinických dat je třeba počítat s delší dobou vyhodnocení výsledků všech probíhajících projektů.

Literatura

- Coello MC, Luketich JD, Litle VR et al. Prognostic significance of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5(4): 214–225.
- Siegel R, Ward E, Brawley O et al. Cancer Statistics, 2011: the impact on eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212–236.
- 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. *BMJ* 1995; 311(7010): 899–909.
- 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(21): 3552–3559.
- Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(19): 1453–1461.
- Waller D, Peake MD, Stephens RJ et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(1): 173–182.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 351–360.
- Douillard JY, Rosell 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(9): 719–727.
- Bria E, Gralla RJ, Raftopoulos H et al. Magnitude of benefit of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *Lung Cancer* 2009; 63(1): 50–57.
- Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K et al. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(3): 414–419.
- PORT meta-analysis trialists group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998; 352(9124): 257–263.
- Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343(17): 1217–1222.
- Sawyer TE, Bonner JA, Gould PM et al. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with non-small cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 1997; 80(8): 1399–1408.
- 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(19): 2998–3006.
- Machray M, Lee JH, Shrager JB et al. Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(19): 3912–3917.
- Ettinger DS, Akerley W, Bepler G et al. NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Panel Members. Non Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(7): 740–801.
- Imaizumi M, Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer. Postoperative adjuvant cisplatin, vindesine, plus uracil-tegafur chemotherapy increased survival of patients with completely resected p-stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49(1): 85–94.
- Kato H, Ichinose Y, Ohta M et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350(17): 1713–1721.
- Hamada C, Tanaka F, Ohta M et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 4999–5006.
- Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR et al. Randomized phase II trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed vs cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol* 2013; 24(4): 986–992.
- Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589–2597.
- Pepe C, Hasan B, Winton TL et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1553–1561.
- Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II–IIIA lung cancer: observational cohort study. *BMJ* 2011; 343: d4013.
- Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 35–42.
- Butts CA, Ding K, Seymour L et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 29–34.
- Ardizzone A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(11): 847–857.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(19): 3852–3859.
- Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5043–5051.
- Sun H, Wang S, Ou W et al. A prospective randomized study of adjuvant chemotherapy in resected stage IIIA–N2 non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2009; 12(9): 975–982.
- Karapanagiotou EM, Boura PG, Papamichalis G et al. Carboplatin-pemetrexed adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II study. *Anticancer Res* 2009; 29(10): 4297–4301.
- 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(2): 145–151.
- Younis T, Al-Fayea T, Virik K et al. Adjuvant chemotherapy uptake in non-small cell Lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3(11): 1272–1278.
- Kolek V, Grygárková I, Chalupa J et al. Možnosti podání perorálního vinorelbínu v adjuvantní chemoterapii u nemalobuněčného karcinomu plic. Multicentrická studie proveditelnosti a snášenlivosti. *Stud Pneumol Phtiseol* 2010; 70(3): 102–105.
- Kolek V, Chalupa J, Grygárková I et al. Oral vinorelbine in combination with carboplatin in adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer: A prospective multicentre study of feasibility and tolerability. *J Thorac Oncol* 2011; 6(6): S1330.
- Gu F, Strauss GM, Wisnivesky JP. Platinum-based adjuvant chemotherapy (ACT) in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the SEER-Medicare database: Comparison between carboplatin- and cisplatin-based regimens. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 15): 7014.
- Olaussen KA, Dunant A, Foubert P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 983–991.
- Simon GR, Sharma S, Cantor A et al. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 127(3): 978–983.

38. Zheng Z, Chen T, Li X et al. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 800–808.
39. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(29): 4731–4737.
40. Rosell R, Perez-Roca L, Sanchez JJ et al. Customized treatment in non-small-cell lung cancer based on EGFR mutations and BRCA1 mRNA expression. *Plos One* 2009; 4(5): e5133–e5133.
41. Tsao MS, Aviell-Ronen S, Ding K et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5240–5247.
42. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5900–5909.
43. Sève P, Lai R, Ding K et al. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: analysis of NCIC JBR.10. *Clin Cancer Res* 2007; 13(3): 994–999.
44. Graziano SL, Gu L, Wang X et al. Prognostic significance of mucin and p53 expression in stage IB non-small cell lung cancer: A laboratory companion study to CALGB 9633. *J Thorac Oncol* 2010; 5(6): 810–817.
45. Filipits M, Haddad V, Schmid K et al. Multidrug resistance proteins do not predict benefit of adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: International Adjuvant Lung Cancer Trial Biologic Program. *Clin Cancer Res* 2007; 13(13): 3892–3898.
46. Skrzypski M, Jassem E, Taron M et al. Three-gene expression signature predicts survival in early-stage squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2008; 14(15): 4794–4799.
47. Yanagisawa K, Tomida S, Shimada Y et al. A 25-signal proteomic signature and outcome for patients with resected non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(11): 858–867.
48. Potti A, Mukherjee S, Petersen R et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 570–580.
49. Zhu CQ, Ding K, Strumpf D et al. Prognostic and predictive gene signature for adjuvant chemotherapy in resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4417–4424.
50. Kolek V, Grygarková I, Hajdúch M et al. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of IIIA stage non-small-cell-lung cancer: Results of neoadjuvants of carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regiment combined with selective adjuvant chemotherapy according to in vitro chemoresistance test. *Olomouc: Biomed Pap UP* 2008; 152(2): 259–266.
51. Goss GD, Lorimer I, Tsao MS et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): NCIC CTG BR.19. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 18): abstr. LBA7005.
52. Tsao MS, Sakurada A, Ding K et al. Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6(1): 139–147.
53. Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2011; 6(3): 569–575.
54. Varella-Garcia M, Mitsudomi T, Yatabe Y et al. EGFR and HER2 genomic gain in recurrent non-small cell lung cancer after surgery impact on outcome to treatment with gefitinib and association with EGFR and KRAS mutations in a Japanese Cohort. *J Thorac Oncol* 2009; 4(3): 318–325.
55. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol* 2012; 7(12): 1815–1822.
56. Wu YL (ed). Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II–IIIa(N1–N2) NSCLC With EGFR Mutation (ADJUVANT) [monograph on the Internet]. Available from: <http://clinicaltrials.gov>.
57. Wang SY, Sun H, Ou W et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and adjuvant chemotherapy in resected advanced non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 30 (Suppl): abstr. 7034.
58. Tada H, Takeda K, Nakagawa K et al. Vinorelbine plus cisplatin versus gefitinib in resected non-small cell lung cancer harboring activating EGFR mutation (WJOG6410L). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr. TPS7110.
59. Neal JW, Pennell NA, Goodgame BW et al. A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in patients with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR): Toxicity evaluation. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): abstr. 7078.
60. Richardson F, Richardson K, Sennello G et al. Biomarker analysis from completely resected NSCLC patients enrolled in an adjuvant erlotinib clinical trial (RADIANT). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl 15): 387.
61. Wakelee H, Dahlberg SE, Keller SM et al. Interim report of on-study demographics and toxicity from E1505, a phase III randomized trial of adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for completely resected early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): abstr. 7013.
62. Waterhouse DM, Hainsworth JD, Greco FA et al. Adjuvant carboplatin, docetaxel, bevacizumab, and erlotinib versus chemotherapy alone in patients with resected non-small cell lung cancer: A randomized phase II study of the Sarah Cannon Research Institute (SCRI). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr. 7035.
63. Pujol JL, Vansteenkiste JF, De Pas TM et al. MAGE-A3 cancer immunotherapeutic in resected stage IB-III NSCLC patients with or without sequential or concurrent chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl): abstr. 7013.