

Ocena skuteczności działania pemetreksedu na komórki raka płuc oraz piersi in vitro

Jolanta Rzymowska (ABCDEFG), Martyna Rowińska (BEF), Paulina Lacek (DEF)

Katedra i Zakład Biologii z Genetyką, Uniwersytet Medyczny, Lublin

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Tematem badań określenie toksycznego działania pemetreksedu na komórki nowotworu płuc i gruczołu piersiowego in vitro. Choroby te są jednymi z najczęściej występujących chorób nowotworowych. Dotychczas w terapii raka piersi stosowano leczenie systemowe oraz terapie uzupełniające, tj. hormonoterapię, terapię celowaną oraz chemioterapię. W leczeniu uzupełniającym stosowane są schematy dwulekowe oraz trójlekowe. Powszechnie stosowane jest także przeciwciało monoklonalne trastuzumab, czyli herceptyna [36].

Ważnym pod względem zachorowalności nowotworem jest rak płuc. Powstanie tego nowotworu poprzedza długi, wieloetapowy proces, związany ze zmianami epigenetycznymi oraz genetycznymi. Jest to choroba niejednorodna histologicznie, biologicznie, molekularnie oraz klinicznie. Wyróżniamy dwa typy nowotworu płuc: niepłaskonabłonkowy NDRP, występujący najczęściej oraz rzadziej drobnokomórkowy SCLC. Wśród metod leczenia wyróżniamy chemioterapię, postępowanie objawowe, chirurgię, terapię molekularnie ukierunkowaną. W terapii NDRP najczęściej stosowany jest pemetreksed. Stosowane są także przeciwciała monoklonalne tj. mitumomab oraz cetuksimab [36]. Lekiem, nad którym przeprowadzono badania jest pemetreksed. Jest on antymetabolitem kwasu foliowego, który w posiadaniu ma kilka punktów uchwytu, każdy charakteryzuje się znaczną cytotoxycnością. Jest to lek hamujący syntezę pirymidyn oraz puryn. Pemetreksed wiąże się silnie z białkami osocza. Powszechnie stosowany jest w terapii niedrobnokomórkowego nowotworu płuc. Często kojarzony jest z pochodnymi platyny.

Celem pracy było określenie skuteczności działania pemetreksedu, jako czynnika istotnego predykcji, w odniesieniu do najczęściej występujących nowotworów: płuc oraz piersi. Badania były prowadzone na 2 liniach komórek nowotworowych A549 - nowotwór płuc, T47D - nowotwór piersi. Linią prawidłową była linia Vero uzyskana z nabłonka nerki małpy. Pemetreksed dodano do hodowli w dawkach 1, 10, 20 µg/mL, w czasie 24, 48 i 72 godzin inkubacji. Do badania żywotności komórek zastosowano błękit trypanu.

Otrzymane wyniki znalazły potwierdzenie w badaniach innych badaczy. Pemetreksed okazał się najbardziej skuteczny w terapii nowotworu płuc.

Lek wykazał działanie toksyczne na komórki nowotworowe, a najkorzystniejsze wyniki otrzymano w linii A549. Substancja wykazała cytotoxyczne działanie istotne statystycznie, a najsukuczniejsza była dawka 20 µg/mL. Pemetreksed może być stosowany w terapii nowotworu piersi, jednak jego działanie jest nie na tyle skuteczne, aby stosować go w monoterapii. Określenie toksyczności pemetreksedu na komórki nowotworowe jest cennym czynnikiem prognostycznym oraz predykcijnym.

Słowa kluczowe: rak piersi, rak płuc, pemetreksed, cytotoxycność

Adres do korespondencji: Jolanta Rzymowska
Katedra i Zakład Biologii z Genetyką, Uniwersytet Medyczny
ul. W. Chodźki 4A 20-093 Lublin
tel. 81 448 72 30, e-mail jolanta.rzymowska@umlub.pl

Liczba słów: 2558 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 3 **Piśmiennictwo:** 36

Received: 08.05.2017

Accepted: 21.06.2017

Published: 29.09.2017

WSTĘP

Nowotwory piersi oraz płuc charakteryzują się dużą zapadalnością oraz śmiertelnością. Nowotwory te są najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi. Wśród obecnych strategii leczenia tych nowotworów wyróżniamy klasyczną chemioterapię, hormonoterapię, terapię celowaną. Są one zazwyczaj związane z poważnymi efektami ubocznymi oraz chemioopornością [1].

Nowotwory piersi stanowią heterogenną grupę nowotworów, które różnią się od siebie cechami biologicznymi, rokowaniem, przebiegiem klinicznym, jak również odpowiedzią na leczenie. Rozróżnienie podtypów nowotworu jest niezmiernie istotne dla podjęcia odpowiednich decyzji terapeutycznych oraz zastosowania odpowiednich metod terapii. Określono zasadnicze molekularne podtypy genów raka piersi za pomocą badań ekspresji genów. Opracowano też zalecenia dotyczące terapii systemowej w poszczególnych podgrupach [2].

W przypadku leczenia nowotworu piersi potrójnie ujemnego TNBC (triple negative breast cancer) chemioterapia nadal pozostaje standardem postępowania, ze względu na brak znanego punktu uchwytu dla celowanego leczenia. TNBC w porównaniu z innymi nowotworami piersi charakteryzuje się większą chemioopornością [3].

Decyzja o zastosowaniu chemioterapii oraz dobór schematu mają charakter indywidualny, zależny od czynników związanych z chorobą, tj. wieku kobiety i jej ogólnego stanu zdrowia, stopnia zaawansowania choroby, typu i wielkości guza, oraz jego szybkości wzrostu, stopnia złośliwości guza zależności czy jest on usytuowany w samej piersi, czy zajęte są również węzły chłonne, bądź inne obszary w organizmie, poziomu receptorów estrogenowych i progesteronowych w tkance guza oraz HER2, wskaźnika proliferacji Ki-67 [4].

Wiele badań potwierdziło, że przyczyną powstania nowotworu płuc jest wieloetapowy proces, w którym udział biorą zmiany genetycz-

ne oraz epigenetyczne. W wyniku uszkodzenia DNA komórek nabłonka następują zmiany i powstaje nowotwór. Nie wiadomo, czy wszystkie komórki nabłonka płuc, czy tylko skupiska tych komórek są zdolne i podatne na przemianę nowotworową. Rak płuc jest chorobą niejednorodną biologicznie, histologicznie, klinicznie oraz molekularnie.

Głównym czynnikiem wpływającym na powstawanie 85% nowotworów płuc jest dym papierosowy zawierający wiele czynników rakotwórczych.

Wyróżniamy dwa główne typy nowotworu płuc, pierwszym z nich jest niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP), stanowiący 80-85% przypadków występowania tego nowotworu. Innym przykładem jest rak płuca drobnokomórkowy (SCLC), który stanowi 15-20% przypadków. Wymienione rodzaje nowotworu płuc różnią się molekularnie oraz wykazują wiele genetycznych zmian [5,6].

Jedną z głównych metod leczenia nowotworów płuc jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, uznawanych za terapię celowaną. Substancje te są specyficznymi białkami, wydzielanymi przez komórki plazmatyczne, czyli pobudzone limfocyty B, w przebiegu immunologicznej odpowiedzi typu humoralnego. Białka te są zdolne do swoistego rozpoznawania antygenów.

Przeciwciała monoklonalne mogą być wykorzystywane w terapii wielu schorzeń, ponieważ celują one w ściśle określony antygen, przeciwko któremu zostały wyprodukowane. Zmniejszona zostaje częstotliwość działań niepożądanych, ponieważ lek dociera do określonego miejsca, nie ingerując w inne struktury wewnątrz organizmu. Zastosowanie terapii przeciwciałami może zmniejszyć stosowanie cytostatyków oraz zmniejszyć ich dawkę, czego następstwem jest obniżenie efektów działań niepożądanych [7].

Pemetreksed wykazuje działanie na Akt powodując apoptozę komórek [8].

Cytostatyk jest w małym stopniu metabolizowany w wątrobie, nie hamuje on izoenzymów układu cytochromu P450 - CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9. Eliminacja leku zachodzi głównie przez nerki w postaci niezmienionej, ponieważ następuje wydzielanie w cewkach nerkowych, zaś w mniejszym stopniu na skutek przesączania kłębuszkowego. U osób chorych o prawidłowej funkcji nerek okres półtrwania leku wynosi około 3,5 godziny. Pemetreksed zostaje związany z białkami osocza w 81% [9].

Pemetreksed może być stosowany w niedrobnokomórkowym raku płuc, o typie niepłaskonabłonkowym, do którego zaliczamy raka wielkokomórkowego oraz raka gruczołowego. Udowodniono jego działanie w pierwszej linii leczenia w NDRP w stadium uogólnionym, lub miejscowo zaawansowanym. Stosowanie możliwe jest również w leczeniu podtrzymującym. Opisane leczenie stosuje się aż do momentu wystąpienia progresji choroby, lub do pojawienia się niepożądanego toksycyzmu [10].

Leczenie schematem, który zawiera pemetreksed wykazuje dobrą tolerancją. Podczas terapii nie zanotowano żadnego przypadku neutropenicznej gorączki oraz innych powikłań, które mogłyby stanowić zagrożenie dla życia pacjenta [11].

Pemetreksed stosowany jest w chemioterapii pierwszego rzutu. Wykazuje wyższą nad innymi schematami stosowanymi w połączeniu z cisplatyną, np. cisplatyna/gemcytabina. W przypadku chorych osób starszych i o niższej sprawności może być on stosowany w monoterapii. Cytostatyk ten może być również stosowany w terapii drugoliniowej. Ma on korzystniejszy profil terapeutyczny w monoterapii w porównaniu z docetakselem oraz wykazuje mniejszą toksyczność. Może być on podawany w terapii podtrzymującej u osób chorych, u których podczas stosowania pierwszoliniowej terapii efektywnie uzyskano stabilizację choroby nowotworowej [12].

MATERIAŁ I METODY

Do badań zostały wybrane 2 linie komórkowe, sugerując się częstotliwością występowania chorób nowotworowych u ludzi. Najczęściej występującym nowotworem u kobiet jest nowotwór piersi, dlatego też wybrana została linia komórek przewodowego raka piersi – T47D. Kolejnym nowotworem, nad którym prowadzone były badania jest nowotwór płuc, który został wybrany ponieważ jest drugim co do częstości występującym nowotworem na świecie. Badania prowadzono na linii A549.

Obie linie komórek nowotworowych zostały porównane do linii prawidłowej VERO, czyli linii komórek nabłonka nerki małpy afrykańskiej, będącej odniesieniem do otrzymanych wyników badań w komórkach nowotworowych.

Hodowle prowadzono w standardowych warunkach – 37°C, 5% CO₂ i 90% wilgotności w podłożu hodowlanym RPMI 1640 z dodatkiem 8% płodowej surowicy bydlęcej (FBS) oraz antybiotyków.

Gęstość wyjściowa hodowli wynosiła 10⁴ komórek/mL.

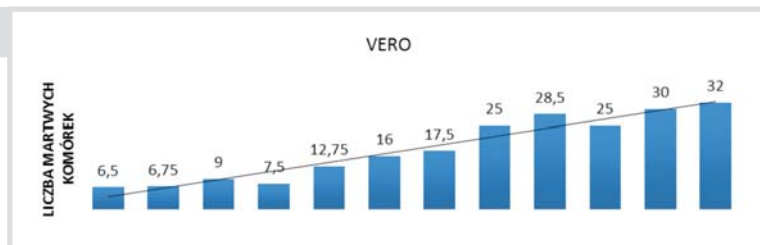
Do badania żywotności komórek użyto błękitu trypanu, który nie wnika do wnętrza komórek, żywych ponieważ nieuszkodzona błona komórkowa ma ładunek ujemny. Wniknięcie błękitu trypanu do wnętrza komórki następuje dopiero po jej śmierci z powodu na jednoczesny zanik potencjału międzybłonowego. Następuje wybarwienie cytoplazmy i organelli komórkowych na kolor niebieski.

Do założonych hodowli dodawano pemetreksed, który został zastosowany w trzech różnych dawkach: 1, 10 oraz 20 µg/mL, a wyniki doświadczenia analizowane były po 24, 48 oraz 72 godzinach od podania wybranej dawki leku. Po tym czasie pobierano zawiesinę komórek i analizowano liczbę komórek martwych w komorze Bürkera.

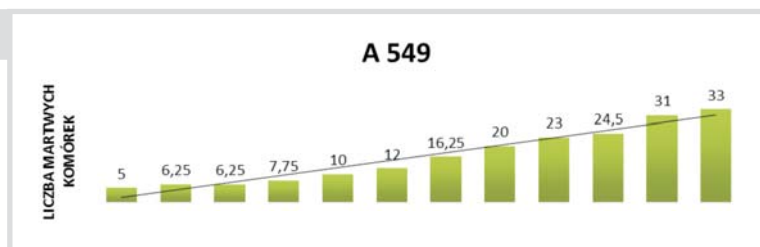
WYNIKI

Wykres 1 przedstawia ilość martwych komórek prawidłowych Vero, w próbie kontrolnej (bez cytostatyku), po czasie inkubacji 24, 48 oraz 72 godzin z 1 µg, 10 µg i 20 µg/mL pemetreksedu.

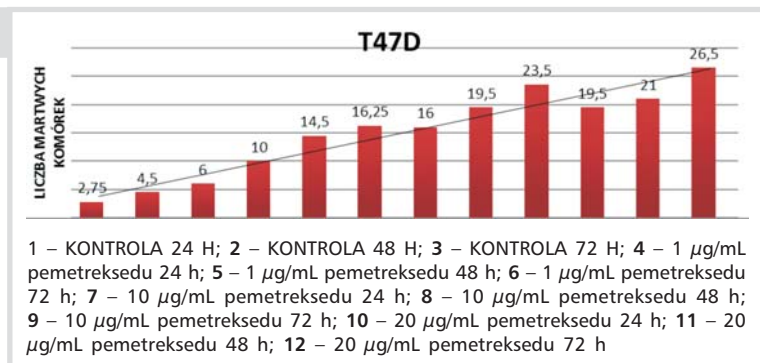
Wykres 1



Wykres 2



Wykres 3



Wykres 2 przedstawia liczbę komórek martwych w linii komórkowej A549, w próbie kontrolnej po 24, 48, 72 godzinach oraz odpowiednio po podaniu trzech dawek: 1, 10 i 20 µg/mL cytostatyku.

Wykres 3 obrazuje liczby komórek martwych w linii T47D po 3 czasach inkubacji (24, 48 i 72 godz.) z badanymi stężeniami pemetreksedu (1, 10, 20 µg/mL).

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Liczba komórek martwych we wszystkich hodowlach po dodaniu trzech badanych dawek cytostatyku wzrasta.

W przypadku nowotworu płuc działanie pemetreksedu jest klinicznie udowodnione. Lek ten stosowany jest w politerapii z pochodną platyny wśród osób chorych na niedrobnokomórkowego, zaawansowanego w stopniu klinicznym IV oraz IIIB, niepłaskonabłonkowego raka płuc.

Prowadzone były badania, których celem była ocena skuteczności oraz tolerancji chemioterapii paliatywnej z użyciem schematu dwule-

kowego, który zawierał pemetreksed wraz z pochodną platyny.

Do badania włączonych zostało 50. chorych na zaawansowaną postać (IIIB lub IV stopień kliniczny) niedrobnokomórkowego raka o utkaniu różnym niż płaskonabłonkowe. Wśród wszystkich osób w grupie przeprowadzono analizę tolerancji leczenia oraz odpowiedzi. U 45. osób określono wolny czas od progresji. U tych pacjentów nie zastosowano przed progresją innego leczenia oraz znany był czas do progresji lub zgonu. U wszystkich pacjentów zastosowany został pemetreksed wraz z pochodną platyny - karboplatyną lub cisplatyną [13].

W badaniu wzięło udział 22 kobiety oraz 28 mężczyzn. Średnia wieku pacjentów wyniosła 60,5 lat. Poniżej 65. r.ż. było 33 pacjentów, osoby starsze to 17 pacjentów. Pod względem stopnia zaawansowania w stadium IIIB było 10 pacjentów, natomiast w IV- 32 pacjentów, co stanowiło większość. Rozsiew po operacji wystąpił u 8 pacjentów. W przypadku 5 chorych czas do progresji nie był oceniony. W tych przypadkach zastosowano u 2 pacjentów radioterapię, natomiast u pozostałych 3 leczenie podtrzymujące: w 1 przypadku pemetreksed, a w dwóch przypadkach erlotinib [13].

Podczas leczenia schematem zawierającym pemetreksed występowały działania niepożądane. Najwięcej osób – 12% cierpiało na neutropenię.

Wśród omówionych przypadków były osoby chore, wśród których schemat z zastosowaniem pemetreksedu stosowano poza zaleceniami i wskazaniami rejestracyjnymi: kojarzono lek z karboplatyną, podczas leczenia indukcyjnego, lub uzupełniającego po przeprowadzonej operacji tych pacjentów nie włączono do powyższej analizy. 12% chorych zakwalifikowanych zostało do terapii wg. schematu dwulekowego, pomijając ich zły stan ogólny [14,15,16]. Około 30% pacjentów leczonych odniosło kliniczną korzyść, mediana czasu wolnego od progresji była mniejsza niż 5,3 miesiąca wśród osób chorych na raka o histologii odmiennej niż płaskonabłonkowa podczas badania rejestracyjnego dla leku [17]. Otrzymały wynik terapii jest gorszy od wyniku przytoczonego w badaniach wśród populacji dalekowschodniej [18]. W innych badaniach, w których stosowano terapię wg. schematu pemetreksed plus karboplatyna, otrzymane wyniki były porównywalne z wynikami otrzymanymi po leczeniu schematem docetaksel/karboplatyna [19]. W tej pracy oceniany czas do progresji wyniósł dla schematu z pemetreksedem 6 miesięcy, natomiast dla le-

czenia porównawczego 4,1 miesiąca. Dodanie do schematu inhibitora kinazy treoninowo/serynowej nie powoduje poprawy wyniku. Karboplatyna została również włączona do badań japońskich z eskalacją dawki wśród osób starszych - powyżej 75. roku życia, rekomendując dawkę leku - karboplatyny obliczając w sposób $AUC \times 5$ oraz pemetreksedu 500 mg/m^2 . Randomizowane badania wykazały porównanie skuteczności oraz tolerancji leczenia stosując schematy zawierające pochodną platyny i pemetreksed w pierwszej linii terapii pacjentów chorych na NDRP. Wyniki tych badań zebrano w metaanalizie [20]. Na podstawie analizy można wnioskować o wyższej skuteczności schematów zawierających pemetreksed w zakresie całkowitych przeżyć w porównaniu z tymi zawierającymi inne leki. W analizie zawierającej podział na rodzaj pochodnej platyny dotyczy to tylko schematu zawierającego cisplatynę. Metaanaliza nie ujawniła znamiennej różnicy czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi. W analizie tolerancji schematy z użyciem pemetreksedu przeważają, jeśli chodzi o powikłania ze strony układu białokrwinkowego. Wśród toksyczności pozaszpikowych niższe narażenie na nudności było u chorych stosujących terapię nie zawierającą pemetreksedu.

O praktyce zastosowania pemetreksedu w krajach Europejskich u pacjentów z uprzednio nie leczonym NDRP wiedzę można uzyskać z obserwacyjnego badania Schnabel i wsp. [21]. W grupie 1567 uczestników badania 569 leczonych zostało wg. schematu pochodna platyny/pemetreksed. W grupie tej 97,2% pacjentów stanowiły osoby chore na NDRP. 67,8% pacjentów leczonych było wg. schematu pemetreksed/cisplatyna, a 32,2% schematem z karboplatyną. Leczenie schematem terapii z pemetreksedem było dobrze tolerowane.

Pemetreksed znalazł zastosowanie w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego nowotworu płuc (NDRP). Stosowany jest on w chemioterapii I linii.

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii stosując cisplatynę wśród chorych na NDRP wydłuża średni czas przeżycia o około 1,5 miesiąca oraz zwiększa szansę jednorocznego przeżycia o 9% porównując do najlepszego leczenia objawowego [22]. Procentowy wskaźnik jednorocznego i dwuletniego przeżycia po stosowaniu chemioterapii wynosi w tej badanej grupie w przypadku jednorocznego przeżycia 20 – 40% oraz dwuletniego 5 – 10% [23].

Obecnie standardem są schematy dwulekowe, w których skład wchodzi pochodna platy-

ny oraz lek trzeciej generacji. Schematy trójlekowe nie są bardziej skuteczne od dwulekowych [24]. U chorych na nowotwory niepłaskonabłonkowe (rak wielokomórkowy oraz rak gruczołowy) skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną jest skuteczniejsze niż z innymi lekami. U chorych na nowotwór płaskonabłonkowy schemat z pemetreksedem wiąże się z krótszym okresem przeżycia [25,26].

Wśród większości chorych do osiągnięcia klinicznej korzyści wystarczy podanie chemioterapii w 3- 4 cyklach [27,28]. Kontynuowanie chemioterapii przedłuża wolny czas od progresji, lecz nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego oraz zwiększa działanie toksyczne terapii [29].

Innowacyjną koncepcją terapii jest leczenie podtrzymujące, które polega na stosowaniu jednego leku cytotoksycznego po skończeniu standardowej chemioterapii. Podtrzymujące leczenie z użyciem pemetreksedu powoduje wydłużenie czasu przeżycia, który jest wolny od progresji oraz całkowitego czasu przeżycia. Analizy wykazują, że korzyści dotyczą tylko nowotworu płaskonabłonkowego. Dotychczas jedynym lekiem zarejestrowanym o działaniu cytotoksycznym mogącym mieć zastosowanie w terapii podtrzymującej jest właśnie pemetreksed [27,30].

Badania z randomizacją i ich metaanalizy ukazują, że wśród pacjentów w wieku ponad 70. lat schematy terapii dwulekowej uzyskują nieco większe efekty niż chemioterapia jednolekowa, a ich stosowanie wiąże się z większą toksycznością [31].

Zalecenia dotyczą stosowania dwulekowych schematów, w których skład wchodzi cisplatyna oraz inny lek trzeciej generacji: gemcytabina, paklitaksel, winorelbina, docetaksel, lub pemetreksed. Ostatni wymieniony lek trzeciej generacji stosowany jest jedynie w terapii niepłaskonabłonkowego raka płuc. Zalecenia do stosowania schematów dwulekowych dotyczą także pacjentów z progresją choroby nowotworowej po poprzedniej radioterapii, bądź chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z chirurgią. Stosowanie cytostatyku, jakim jest pemetreksed wymaga odpowiedniej suplementacji. Podawana jest witamina B12 oraz kwas foliowy. Dopuszczalna chemioterapia nie powinna przekraczać czterech cykli. Podanie dodatkowych dwóch cykli chemioterapii rozważa się jedynie wśród chorych z dobrą tolerancją terapii oraz postępującą odpowiedzią w kolejnych obrazowych badaniach.

Leczenie podtrzymujące pemetreksedem stosowanym jako kontynuacja paliatywnej chemioterapii pierwszoliniowej można rozważać tylko u wybranych pacjentów, u których rozpoznano nowotwór gruczołowy, bądź wielkokomórkowego raka, z obiektywną odpowiedzią na leczenie, lub ustabilizowaną chorobą [15].

W przypadku chemioterapii drugiej linii udowodnioną aktywność w terapii pacjentów po poprzedniej chemioterapii pochodnymi platyny mają docetaksel oraz pemetreksed. Biorąc pod uwagę toksyczność hematologiczną pemetreksed charakteryzuje się mniejszą toksycznością. Chemioterapię drugoliniową można wziąć pod uwagę wśród chorych na zaawansowaną postać NDRP, u których po zastosowaniu pierwszego leczenia otrzymano obiektywną odpowiedź, która trwała co najmniej trzy miesiące [15].

Inne badania przeprowadzono na grupie 1725 chorych. Badania te ukazują zastosowanie pemetreksedu w I linii leczenia w niedrobnokomórkowym nowotworze płuca. 473 pacjentów chorowało na postać płaskonabłonkową nowotworu, natomiast 847 osób - raka gruczołowego. Okres przeżycia bez progresji choroby, całkowity czas przeżycia oraz odsetek całkowitej odpowiedzi były zbliżone w obydwu grupach. Mediana PFS wynosiła 4,8 miesiąca wśród chorych, u których wdrożona została terapia pemetreksed z cisplatyną, zaś w grupie chorych leczonych cisplatyną z gemcytabiną mediana wynosiła 5,1 miesiąca. Odsetek odpowiedzi wyniósł 30,6% u osób chorych leczonych cisplatyną z pemetreksedem, zaś w grupie pacjentów przyjmujących gemcytabinę z cisplatyną 28,2%. Średnia czasu całkowitego przeżycia w obydwu grupach wynosiła 10,3 miesiąca. Po przeprowadzeniu analizy szczegółowej wpływu rodzaju histologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca na OS wykazano statystycznie istotną różnicę średniej czasu przeżycia w zależności od typu histologicznego. W przypadku raka płaskonabłonkowego średnia przeżycia po zastosowaniu terapii złożonej z pemetreksedu oraz gemcytabiny wyniosła 10,8 miesiąca. W przypadku zastosowania takiego samego schematu leczenia zastosowanego w terapii raka gruczołowego wartość ta zwiększa się do 10,9. Po zastosowaniu schematu pemetreksed plus cisplatyna średnia przeżycia całkowitego u osób chorych na płaskonabłonkowy nowotwór płuca wynosi 9,4 miesiąca. Stosując ta samą terapię u chorych na gruczołową postać nowotworu wartość ta zwiększa się do 12,5 miesiąca [32,33].

Bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej oceniono w badaniu klinicznym trzeciej fazy, które było badaniem międzynarodowym i zostało prowadzone za pomocą metody podwójnie ślepej próby. W badaniu uczestniczyło 663 chorych na niedrobnokomórkową postać nowotworu płuca w stadium IIIB oraz IV. U pacjentów nie doszło do postępu schorzenia po przyjęciu 4 cykli chemioterapii, która opierała się na związkach platyny. Pacjentów do grup przydzielono losowo w stosunku 2:1 do osób otrzymujących cytostatyki (pemetreksed) w dawce 500 mg/m² podanej w pierwszym dniu w połączeniu z leczeniem wspomagającym. Ilość osób należących do tej grupy badawczej wyniosła 441. Drugą grupę stanowiły osoby otrzymujące placebo w połączeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Liczba pacjentów należących do drugiej grupy wynosiła 222. Terapię prowadzono do wystąpienia nasilonej toksyczności, lub ewentualnej progresji choroby. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację kwasem foliowym witaminą B12 oraz deksametazonem. Jako pierwszorzędowy końcowy punkt oceniano PFS mierzony od daty randomizacji do dnia zaobserwowania obiektywnej pierwszej progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny: drugorzędowe punkty końcowe: czas całkowitego przeżycia, odpowiedź na leczenie, jakość życia oraz bezpieczeństwo. W grupie pacjentów otrzymujących pemetreksed zaobserwowano wydłużenie PFS z 2,6 do 4,3 miesiąca oraz czas przeżycia całkowitego (OS) z 10,6 do 13,4 miesiąca

w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Analiza skuteczności leczenia potwierdziła skuteczność terapii pemetrekselem w typach nowotworu niepłaskonabłonkowego. Dodatkowa analiza potwierdziła sensowność zastosowania pemetreksedu jedynie wśród chorych z rozpoznaniem typem raka niepłaskonabłonkowego (rak wielokomórkowy, rak gruczołowy). Wykazano statystycznie istotną różnicę w grupie osób chorych na raka niepłaskonabłonkowego zarówno w PFS i OS (4,5 vs. 2,6 oraz 15,5 vs. 10,3), wartości zostały podane w miesiącach [34,35].

WNIOSKI

Pemetreksed wykazuje działanie toksyczne na komórki nowotworowe.

Cytostatyki działają najkorzystniej w przypadku terapii nowotworu płuc. Potwierdzają to badania prowadzone na hodowli A549. Cytotoksyczne działanie leku na komórki raka płuc jest istotne statystycznie.

Najbardziej skuteczną dawką cytostatyku w przypadku nowotworu płuc to 20 µg.

Pemetreksed może być stosowany w terapii nowotworu piersi, jednak w politerapii.

Należy zwrócić szczególną uwagę na cytotoksyczność wykazywaną wobec komórek nabłonkowych prawidłowych.

Określenie cytotoksyczności pemetreksedu na różne komórki nowotworowe może być cennym czynnikiem prognostycznym i predykcyjnym.

1. Armel Hervé Nwabo K, Faustin Seke Etet P, Lorella Vecchio L et al.: New targeted therapies for breast cancer: A focus on tumor microenvironmental signals and chemoresistant breast cancers. *World J Clin Cases*. 2014; 2, 12:769–786.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.: Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22, 8: 1736-1747.
3. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR et al.: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1275-1281.
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032825/>
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367865/>
6. Larsen JE, Minna JD.: Molecular biology of lung cancer: Clinical implications. *Clin Chest Med* 2011; 32, 4: 703–740.
7. Gruszkiewicz M, Bączek T.: Przeciwciała monoklonalne w terapii chorób nowotworowych. *Farm Pol* 2011; 67,3: 191-200.
8. Su L, Liu G, Hao X. et al.: Death receptor 5 and cellular FLICE-inhibitory protein regulate pemetrexed-induced

- apoptosis in human lung cancer cells. *Eur J Cancer* 2011; doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.003.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Alimta®; Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu.>, data dostępu: 15.01.2012.
10. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C i wsp.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus Best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: 1432–1440.
11. Schnabel A, Smit E, de Castro Carpeno J et al.: Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 2012; 78: 263-269.
12. Kucharczyk T, Krawczyk P, Michnmar M i wsp. Pemetreksed w leczeniu I i II linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Onkologia Polska* 2010; 13,4: 197-201.
13. Leśniewski-Kmak K, Radecka B, Danielewicz I i wsp.: Retrospective analysis of effectiveness and toleration of treatment with platinum derivative and pemetrexed in patients with advanced (stage IIIB and IV) non-small non-squamous cell lung cancer in a few oncology centers. *Novotwory Journal of Oncology* 2013; 63,2: 119-123.

14. Addario G, Felip E.: Non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20, suppl 4: iv68-iv70.
15. Jassem J, Biernat W, Bryl M. i wsp.: Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej: uaktualnione zalecenie ekspertów; *Nowotwory Journal of Oncology* 2014; 64,1: 61-75.
16. Scagliotti GV, Longo M, Novello S.: Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Onco* 2009; 21, 2: 99-104.
17. Hu X., Jiao S, Zhang S i wsp.: Efficacy and toxicity of pemetrexed or gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small - cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2012; 20: 569-575.
18. Sociński MA, Raju RN, Stinchcombe T i wsp.: Randomized, phase II trial of pemetrexed and carboplatin with or without enzastaurin versus docetaxel and carboplatin at first-line treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 1963-1969.
19. Ming L, Zhang W, Peifang F i wsp.: Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 2012; 7: e37229.
20. Jassem J, Biernat W, Drosik K i wsp.: Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej; *Pneumonol. Alergol Pol* 2010; 78 6: 418-431.
21. Schnabel A, Smit E, Castro Carpeno J et al.: Influence of histology and biomarkers on first line treatment of advanced non-small- cell lung cancer in routine care setting. *Lung Cancer* 2012; 78: 263-269.
22. NSCLC meta- analyses Colaborative Group; chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non- small- cell lung cancer: A systematic review and meta- analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617- 4625.
23. Sociński MA, Cromwell R, Hensing TE.: Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV; *Chest* 2007; 132 (supl): 277-289.
24. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB et al.: Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small - cell lung cancer: a meta- analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845-853.
25. Gao G, Jiang J, Liang X et al.: A meta- analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 35: 339-344.
26. Kelly K, Crowley J, Bunn PA et al.: Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-3218.
27. Paz- Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al.: PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non- small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2895-2940.
28. Quoix E, Zalcman G, Oster JP et al.: Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non- small cell lung cancer: IFCT- 0501 randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079-1088.
29. Soon YY, Stockler MR, Askie LM et al.: Duration of chemotherapy for advanced non- small- cell lung cancer: a systematic review and meta- analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 20: 3277-3284.
30. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al.: Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non- small- cell lung cancer: a randomized, double- blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 52: 155-163.
31. Guetz G, Uzzan B, Nicolas P et al.: Comparison of the efficacy and safety of single- agent and double chemotherapy in advanced non- small- cell lung cancer in the elderly: a meta- analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84: 340-349.
32. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al.: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy- naive patients with advanced-stage non- small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26,21 3543-3551.
33. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P et al.: Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann. Onco.* 2010; 21: 556-561.
34. Rodrigues-Pereira J, Kin JH et al.: A randomized phase 3 trial comparing pemetrexed/carboplatin and docetaxel/ carboplatin as first-line treatment for advanced, nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1907-1914.
35. Pogoda K, Lemańska I, Niwińska A i wsp.: Uzupełniająca chemioterapia i chorych na niezaważowanego raka piersi - obecny stan wiedzy. *Onkol. Prakt. Klin* 2014; 10,2: 89-102.
36. Wysocki PJ.: Mechanizmy działania przeciwciał monoklonalnych w nowotworach litych. *Onkol Prakt Klin* 2014; 10,4: 175-183.