

Możliwości terapeutyczne u chorych na drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu

Beata Sas-Korczyńska¹, Elżbieta Łuczyńska², Stanisław Korzeniowski¹

Wstęp. Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi około 20-25% wszystkich nowotworów złośliwych płuc. W chwili rozpoznania u 60-70% chorych stwierdza się postać uogólnioną (PU) DKRP. U 10-35% chorych z PU DKRP stwierdza się obecność przerzutów w mózgu, z czego u około 33% chorych przerzuty te są bezobjawowe.

Podstawową metodą leczenia chorych na PU DKRP jest chemioterapia stosowana według schematów zawierających cisplatinę. Radioterapia stosowana jest jako postępowanie paliatywne (w stosunku do zmian w klatce piersiowej, przerzutów do kości, mózgu, rdzenia) albo profilaktyczne (profilaktyka przerzutów do mózgu).

Celem pracy jest przedstawienie możliwości terapeutycznych u chorych na PU DKRP z przerzutami do mózgu.

Materiał i metody. W Centrum Onkologii w Krakowie w okresie od 1995 r. do 2005 r. u 170 chorych na DKRP oceniono stopień zaawansowania choroby. Po wykonaniu badań obrazowych, u 39 chorych (22,9%) stwierdzono obecność przerzutów odległych. Najczęściej były one zlokalizowane w mózgu (11 chorych, z czego u 3 chorych były bezobjawowe), wątrobie (10 chorych) i kościach (10 chorych). Dalsza analiza dotyczyła chorych z przerzutami do mózgu. U tych chorych leczenie polegało na zastosowaniu paliatywnego napromieniania mózgu oraz chemioterapii EP (etopozyd, cisplatina). W radioterapii mózgu podawano dawkę 20 Gy w 5 frakcjach. U 3 chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, po 4-tygodniowej przerwie przeprowadzono ponowne napromienianie mózgowia. Ponadto, chorzy ci otrzymali 5-6 cykli EP, po których przeprowadzono konsolidacyjne napromienianie obszaru guza pierwotnego w klatce piersiowej.

Wyniki. Przeżycie całkowite wahało się od 2 do 19 miesięcy i wynosiło średnio 8,9 miesięcy. W podgrupie 3 chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu stwierdzono całkowitą regresję zarówno guza pierwotnego w klatce piersiowej, jak i przerzutów w mózgu. Wyniki te potwierdzone były wykonanymi badaniami obrazowymi. Przeżycia bez objawów nowotworu w tej podgrupie 3 chorych wynosiły 5 i 9 miesięcy. U pozostałych 8 chorych z przerzutami do mózgu w czasie od 1 do 7 miesięcy (średnia: 4 miesięcy) stwierdzono progresję choroby. U tych chorych zastosowano leczenie objawowe.

Podsumowanie. Obserwacje własne oraz dane z piśmiennictwa wskazują na skuteczność stosowania leczenia skojarzonego u chorych na PU DKRP z przerzutami do mózgu. Możliwe jest uzyskanie całkowitej regresji ognisk nowotworu. U takich chorych należy rozważyć przeprowadzenie konsolidacyjnej radioterapii terenu guza pierwotnego w obrębie klatki piersiowej.

Treatment options in patients with small-cell lung cancer and brain metastases

Introduction. Small cell lung cancer (SCLC) accounts for some 20-25% of all lung cancers, with some 60-70% of patients presenting with the extensive stage (ES) of SCLC at the time of the diagnosis. Brain metastases are observed in 10-35% patients with ES SCLC, and 33% of them are asymptomatic. The main method of treatment in case of ES SCLC patients cisplatin-containing systemic therapy. Radiotherapy is used as palliative treatment (primary tumour in chest, metastases localized in bones, brain or spinal cord) or as a prophylactic procedure (prophylactic cranial irradiation). The purpose of paper is to present the treatment possibilities in case of ES SCLC patients with brain metastases.

Material and methods. Between 1995 and 2005 at the Oncology Centre in Kraków we evaluated 170 patients with SCLC in order to establish the stage of the disease recognising 39 cases (22.9%) with the extensive stage of the disease. The most frequent localizations of distant metastases were: the brain (11 patients, of whom 3 developed brain metastases without clinical symptoms), liver (10 patients), and bones (10 patients). Further analysis has been performed in the group of patients with brain metastases. In these patients treatment based on palliative irradiation of the whole brain and on chemotherapy according to the EP (etoposide and cisplatin) regimen. For cranial irradiation the dose of 20 Gy was given in 5 fractions. In

¹ Klinika Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej

² Zakład Diagnostyki Obrazowej

Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

3 patients with brain metastases without clinical symptoms radiotherapy of brain was repeated after a 4-week interruption. These patients received 5-6 cycles of EP chemotherapy, followed by consolidation radiotherapy of the primary tumour region in the chest.

Results. Overall survival was estimated at 2 to 19 months (median: 8.9 months). In the subgroup of 3 patients with brain metastases without clinical symptoms we observed complete regression within the primary tumour region and of the brain metastases. These results were confirmed radiologically. In these patients disease-free survival of 5-9 months was observed. In the other 8 patients with brain metastases disease progression was observed 1 - 7 months (median: 4 months) after treatment and considered as an indication for symptomatic treatment.

Conclusion. Own observations and data from publications suggest that combined therapy is an effective treatment method in patients with ES SCLC with brain metastases. It allows to achieve complete remission and therefore these patients are candidates for consolidation radiotherapy of primary tumour region in chest.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, postać uogólniona, przerzuty do mózgu, radioterapia, chemioterapia, leczenie skojarzone

Key words: small-cell lung cancer, extensive stage, brain metastases, radiotherapy, chemotherapy, combined treatment

Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi około 20-25% wszystkich nowotworów złośliwych płuc [1, 2]. Charakteryzuje się agresywnym przebiegiem oraz wczesnym rozwojem przerzutów odległych. W chwili rozpoznania u 60-70% chorych stwierdza się postać uogólnioną (PU) DKRP [3-6].

Najczęstszymi lokalizacjami przerzutów są: kości, wątroba, nadnercza, węzły chłonne oraz mózg [3]. Obecność przerzutów w mózgu jest istotnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na PU DKRP [7]. Mediana przeżycia u chorych z przerzutami do mózgu wynosi 4 miesiące i jest ponad 2-krotnie krótsza, w porównaniu z medianą przeżycia (10 miesięcy) obserwowaną u chorych z PU DKRP bez przerzutów do mózgu [8]. Częstość występowania przerzutów do mózgu u chorych na PU DKRP oceniana jest na 10-35%, z czego u około 33% chorych nie stwierdza się objawów klinicznych obecności przerzutów do mózgu, a ich obecność jest stwierdzana na podstawie wykonywanych badań obrazowych mózgowia (komputerowa tomografia (TK), rezonans magnetyczny (MR)). Zaznaczyć należy, że badanie MR jest bardzo czułą metodą diagnostyczną i pozwala na wykrycie około 80-90% klinicznie bezobjawowych przerzutów do mózgu [1, 2, 6, 9].

Stwierdzenie PU DKRP związane jest z niekorzystnym rokowaniem. Mediana przeżycia u chorych nieleczonych wynosi 1-3 miesiące. Zastosowanie leczenia wpływa na przedłużenie życia i wówczas mediana wynosi 7-12 miesięcy [1]. Odsetki jednak 5-letnich przeżyć są jednak niskie i wynoszą 2% [6].

Podstawową metodą leczenia chorych na PU DKRP jest chemioterapia stosowana według schematów zawierających cisplatynę [4, 6, 10, 11]. Radioterapia u takich chorych stosowana jest jako postępowanie profilaktyczne (profilaktyka przerzutów do mózgu) albo terapeutyczne (w przypadku przerzutów do kości, mózgu, rdzenia) oraz z założeniem paliatywnego postępowania w stosunku do zmian w klatce piersiowej [9-13].

Zastosowanie chemioterapii według schematu EP (etopozyd, cisplatyna) pozwala na uzyskanie pozytywnej

odpowiedzi u 66-82% chorych na PU DKRP, z czego całkowitą regresję obserwuje się u 20-30% chorych [4, 10].

W przypadku obecności przerzutów do mózgu po zastosowaniu chemioterapii pozytywna odpowiedź obserwowana jest u 43-54% chorych w obrębie mózgowia oraz u 75-100% w obszarze ogniska pierwotnego w klatce piersiowej. Zaznaczyć należy, że zastosowanie napromieniania mózgowia wpływa na zwiększenie odsetka pozytywnych odpowiedzi u 57% chorych [14].

Cel

Celem pracy jest przedstawienie możliwości terapeutycznych u chorych na PU DKRP z przerzutami do mózgu.

Materiał i metody

W Centrum Onkologii w Krakowie w okresie od 1995 r. do 2005 r. u 170 chorych z rozpoznaniem DKRP przeprowadzono diagnostykę, której celem było określenie stopnia zaawansowania DKRP. Wykonywano badania obrazowe (radiologiczne, scyntygraficzne, ultrasonograficzne), biopsję szpiku kostnego oraz badania biochemiczne (morfologia krwi, badania oceniające funkcję nerek i wątroby oraz markery: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i stężenie swoistej enolazy neuronowej (NSE).

Po wykonaniu badań obrazowych u 39 chorych (22,9%) stwierdzono obecność przerzutów odległych, co spowodowało rozpoznanie postaci uogólnionej (PU) DKRP), czego konsekwencją było dalsze postępowanie terapeutyczne.

W Tabeli I zestawiono lokalizację i częstość przerzutów odległych. Zaznaczyć należy, że u niektórych chorych stwierdzono kilka lokalizacji przerzutów, ale w podgrupie chorych z rozsiewem do mózgu była to jedyna lokalizacja przerzutów odległych.

Dalsza analiza dotyczy leczenia chorych z przerzutami do mózgu. Należy zwrócić uwagę, że u 3 spośród 11 chorych (27%) przerzuty do mózgu były stwierdzone wyłącznie w wykonanych badaniach obrazowych (klinicznie bezobjawowe), a ponadto była to jedyna lokalizacja przerzutów odległych.

W Tabeli II przedstawiono charakterystykę kliniczną 11 chorych z przerzutami do mózgu.

Leczenie chorych z przerzutami do mózgu polegało na zastosowaniu paliatywnego napromieniania mózgu oraz chemioterapii EP. W Tabeli III zestawiono metody leczenia stosowane u 11 chorych.

Tab. I. Lokalizacja przerzutów odległych w grupie 39 chorych z postacią uogólnioną DKRP

Lokalizacja przerzutów odległych	Liczba chorych	%
mózg	11	28,21
wątroba	10	25,64
kości	10	25,64
szpik	4	10,26
płuca	4	10,26
nadnercza	3	7,69
węzły chłonne (w nadbrzuszu)	2	5,13

Tab. II. Charakterystyka kliniczna 11 chorych z PU DKRP z przerzutami do mózgu

Parametr		Liczba chorych	%
płeć:	kobiety	1	9,09
	mężczyźni	10	90,91
lokalizacja w płucu:	lewe	4	36,36
	prawe	7	63,64
powiększone węzły nadobojczykowe		0	-
płyn w jamie opłucnej		1	9,09
wiek:	zakres	40-70 lat	
	średnia	59,91	
	mediana	56	

Tab. III. Metody leczenia stosowane u 11 chorych z przerzutami do mózgu DKRP

Metoda leczenia	Liczba chorych
Radioterapia mózgu:	11
1 seria napromieniania 20 Gy w 5 frakcjach	8
2 serie (2 x 20 Gy w 5 frakcjach) w odstępie 4 tygodni	3*
Chemioterapia EP:	11
1 cykl	3
4 cykle	1
5 cykli	6**
6 cykli	1**
Radioterapia klatki piersiowej	3

Chorzy z bezobjawowymi przerzutami do mózgu (3 chorych):

* 2-krotne napromienianie mózgu w odstępie 4 tygodni

** 5 cykli EP – 2 chorych, 6 cykli EP – 1 chory

W radioterapii mózgowia stosowano technikę dwóch naprzeciwległych wiązek obejmujących całe mózgowie. Podawano dawkę 20 Gy w 5 frakcjach. U 3 chorych po 4 tygodniach przerwy przeprowadzono powtórne napromienianie mózgu.

Leczenie systemowe u tych chorych polegało na zastosowaniu chemioterapii według schematu EP (etopozyd 100-120 mg/m²/dzień przez 3 dni, cisplatyna 30 mg/m²/dzień przez 3 dni). U większości chorych (7/11 – 63,64%) podano

5-6 cykli. U pozostałych chorych z powodu znacznej progresji choroby odstąpiono od kontynuacji leczenia i zalecono postępowanie objawowe.

W podgrupie 3 chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu przeprowadzono 2-krotne napromienianie mózgu oraz podano 5 (2 chorych) albo 6 (1 chory) cykli chemioterapii. U tych chorych dodatkowo przeprowadzono konsolidacyjne napromienianie obszaru zmiany pierwotnej w klatce piersiowej. W tym przypadku stosowano technikę 2 wiązek naprzeciwległych, obejmujących śródpiersie i wyjściowy obszar guza pierwotnego w klatce piersiowej. Podawano dawkę 40 Gy w 20 frakcjach.

Wyniki

Po leczeniu chorych na PU DKRP z przerzutami do mózgu przeżycie całkowite wahało się od 2 do 19 miesięcy (średnia: 8,9 miesięcy, mediana: 10 miesięcy).

W podgrupie 3 chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu po zastosowanym leczeniu zaobserwowano całkowitą regresję zarówno guza pierwotnego w klatce piersiowej, jak i przerzutów w mózgu (potwierdzoną badaniami obrazowymi: TK oraz MR).

Przeżycia bez objawów nowotworu w tej podgrupie 3 chorych wynosiły 5 i 9 miesięcy. W czasie obserwacji, u 2 chorych po 5 miesiącach, a u 1 chorego po 9 miesiącach stwierdzono wznowę w klatce piersiowej (3 chorych), której towarzyszył rozsiew nowotworu (2 chorych). Zastosowano leczenie systemowe II-go rzutu. Uzyskano przeżycia całkowite wynoszące: 10, 12 i 19 miesięcy.

U pozostałych 8 chorych z przerzutami do mózgu w czasie od 1 do 7 miesięcy (średnia: 4 miesiące, mediana: 5 miesięcy) stwierdzono progresję choroby. U tych chorych zastosowano leczenie objawowe.

Omówienie

Przerzuty do mózgu u chorych na DKRP dotyczą znacznego odsetka chorych. U niektórych chorych są pierwszym objawem choroby nowotworowej. Wykrywane są albo w czasie diagnostyki (u 10-35% chorych), albo są jednym z niepowodzeń po zastosowanym leczeniu (ponad 50% chorych) [1, 2, 4, 6, 9].

W przedstawionej grupie u 28% chorych na DKRP stwierdzono obecność przerzutów do mózgu w czasie rutynowych badań diagnostycznych, prowadzonych w celu oceny stopnia zaawansowania choroby.

Stwierdzenie przerzutów do mózgu u chorych na DKRP jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [7, 8]. W sposób istotny wpływa na pogorszenie wyników leczenia. Widoczne jest to przy porównaniu mediany przeżycia. U chorych na PU DKRP wnosi ona 7-12 miesięcy, natomiast w podgrupie chorych z przerzutami do mózgu ma ona prawie dwukrotnie niższą wartość i wynosi 4-6 miesięcy [1, 6, 8, 14].

Podstawową metodą leczenia chorych na PU DKRP jest stosowanie chemioterapii wielolekowej, zazwyczaj według schematów zawierających cisplatynę. Analiza wyników 21 badań III fazy prowadzonych u chorych na PU DKRP, przeprowadzona przez Chute i wsp., wykazała istnienie zależności pomiędzy czasem przeżycia, a zasto-

sowanym schematem leczenia systemowego. W podgrupach chorych otrzymujących cisplatynę obserwowano lepsze wyniki leczenia niż w porównaniu z wynikami uzyskanymi po stosowaniu innych leków (mediana przeżycia: 9,5 miesięcy vs 7,1 miesięcy) [15]. Zastosowanie takiego leczenia pozwala na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi u 80% chorych na PU DKRP, z czego całkowita regresja obserwowana jest u 30% chorych [4].

Skuteczność tego leczenia w u chorych z przerzutami do mózgu jest jednak niższa, bowiem odpowiedź pozytywna obserwowana jest tylko u 40-54% chorych [16].

W leczeniu chorych z przerzutami do mózgu stosowane jest również napromienianie mózgu. Skuteczność radioterapii w tym przypadku zależy od promieniowrażliwości nowotworu oraz rozmiarów ognisk przerzutowych w mózgu. Zastosowanie radioterapii mózgu pozwala na uzyskanie 1-roczyń przeżyć u około 10-15% chorych [10, 17].

U chorych na PU DKRP z przerzutami do mózgu zastosowanie radioterapii w skojarzeniu z leczeniem systemowym wpływa na uzyskanie poprawy wyników leczenia. Pozytywną odpowiedź stwierdza się u 53-57% chorych [14, 16, 18].

W przedstawionej grupie 11 chorych po zastosowaniu napromieniania mózgu i leczeniu systemowym mediana przeżycia wynosiła 10 miesięcy. U 3 spośród 11 chorych (27%) uzyskano całkowitą regresję zarówno w obrębie mózgu, jak i w klatce piersiowej, co było przesłanką do przeprowadzenia konsolidacyjnego napromieniania zmiany pierwotnej w klatce piersiowej. Jednak w czasie 5-9 miesięcy po przeprowadzonym leczeniu stwierdzono rozwój wznowy. Należy zwrócić uwagę, że zastosowane leczenie pozwoliło u tych 3 chorych na uzyskanie całkowitej regresji, a następnie uzyskanie przeżycia bezobjawowego oraz wydłużenie przeżycia całkowitego, co nie jest bez wpływu na jakość życia u chorych na PU DKRP.

Obecność przerzutów w mózgu stanowi istotny problem terapeutyczny. Ze względu na istnienie fizjologicznej bariery krew-mózg, centralny system nerwowy uznawany jest za „sanktuarium” farmakoterapii. Obecnie przyjmuje się, że w przypadku przerzutów do mózgu bariera ta zostaje naruszona i wskutek tego niektóre leki mogą penetrować do tkanki mózgowej [18, 19]. Potwierdzają to obserwacje van den Benta, który przeprowadził analizę wyników badań oceniających skuteczność leczenia farmakologicznego przerzutów do mózgu. Stwierdził on, że leki (między innymi: tenipozyd, topotekan, karboplatyna, temozolomid), które w warunkach prawidłowego funkcjonowania bariery krew-mózg nie penetrują do mózgowia, u chorych z przerzutami do mózgu po ich zastosowaniu obserwuje się pozytywną odpowiedź w 30-40% przypadków [19].

Na podstawie danych z piśmiennictwa, jednymi z najskuteczniejszych leków stosowanych w leczeniu przerzutów do mózgu u chorych na DKRP są: tenipozyd, etopozyd, cisplatyna, topotecan. Zastosowanie tych leków pozwala na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi u 66-82% chorych [10, 20]. Dalszą poprawę wyników u takich chorych obserwuje się po zastosowaniu leczenia skojarzone-

go z napromienianiem mózgowia. W badaniu III fazy, prowadzonym przez EORTC, porównano dwa sposoby leczenia tenipozydem: stosowanym samodzielnie i w skojarzeniu z radioterapią. W grupie chorych, u których zastosowano leczenie skojarzone, częściej obserwowano pozytywną odpowiedź oraz dłuższe przeżycia bez progresji nowotworu, w porównaniu do wyników uzyskanych po zastosowaniu samodzielnej chemioterapii. Odsetek chorych, u których uzyskano pozytywną odpowiedź wynosił odpowiednio 57% i 22% [10, 21].

W leczeniu chorych z przerzutami do mózgu zastosowanie topotecanu i irinotecanu w skojarzeniu z równoczesnym napromienianiem mózgowia pozwala na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi u 33% chorych [22, 23].

Podsumowanie

Obserwacje własne, które wprowadzają ze względu na małą liczbę przypadków mają charakter kazuistyczny oraz dane z piśmiennictwa wskazują na skuteczność stosowania leczenia skojarzonego u chorych na PU DKRP z przerzutami do mózgu. Możliwe jest uzyskanie całkowitej regresji ognisk nowotworu, a przez to uzyskanie przeżycia bez objawów nowotworu, co jest istotnym czynnikiem wpływającym na jakość życia.

U chorych, u których uzyskano całkowitą regresję należy rozważyć konsolidacyjną radioterapię terenu wyjściowo zajętego w obrębie klatki piersiowej, jakkolwiek zasadność tego postępowania nie jest udokumentowana.

Dr med. Beata Sas-Korczyńska

Klinika Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
e-mail: zskorczy@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Gillenwater HH, Socinski MA. Extensive stage small cell lung cancer. W: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (red.). *Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001, 360-76.
2. Seute T, Leffers P, ten Velde GPM i wsp. Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 801-6.
3. Collins LG, Haines C, Perkel R i wsp. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physic* 2007; 75: 56-63.
4. Blumenschein GR. Chemotherapy in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer. W: Fosella FV, Komaki R, Putnam JB (red.). *Lung cancer*. New York: Springer-Verlag 2003.
5. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92.
6. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-96.
7. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U i wsp. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer* 2003; 39: 303-13.

8. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Research* 1986; 46: 4189-94.
9. Emami B, Perez CA. Lung. W: Perez CA, Brady LW (red). *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992.
10. Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E i wsp. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *J Neuro-Oncology* 2005; 75: 31-42.
11. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18 (supl.2): ii32-ii33.
12. Bunn PA, Nugent JL, Matthews MJ. Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Semin Oncol* 1978; 5: 314-22.
13. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G i wsp. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664-72.
14. Schuette W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer* 2004; 45 (supl 2): 253-7.
15. Chute JP, Chen T, Feigal E i wsp. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1794-801.
16. Twelves CJ, Souhami RL, Harper PG i wsp. The response of cerebral metastases in small cell lung cancer to systemic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61: 147-50.
17. Zimm S, Wampler GL, Stablein D i wsp. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48: 384-94.
18. Seute T, Leffers P, Wilmink JT i wsp. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2079-83.
19. van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2114-20.
20. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH. Systemic chemotherapy of brain metastases from SCLC: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1498-502.
21. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF i wsp. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy – a phase III study of European Organization for the Research and Treatment of Cancer, Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3400-8.
22. Chou R, Chen A, Lau D. Complete response of brain metastases to irinotecan-based chemotherapy. *J Clin Neurosc* 2005; 12: 242-5.
23. Korfel A, Oehm C, von Pawel J i wsp. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation a multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1724-9.

Otrzymano: 18 stycznia 2008 r.

Przyjęto do druku: 2 marca 2008 r.