

Aktualne wytyczne postępowania w drobnokomórkowym raku płuca

Current guidelines for the management of small cell lung cancer

A.A. Adjei, R.S. Marks, J.A. Bonner

Mayo Clinic Proceedings, 1999; 74: 809-816

Data utworzenia: 10.09.2000

Ostatnia modyfikacja: 18.04.2008

Opublikowano w Medycyna Praktyczna 2000/09

Rak płuca jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym w populacji Stanów Zjednoczonych. Wprawdzie stanowi tylko 15% wszystkich przypadków nowotworów, ale jest na pierwszym miejscu pod względem umieralności, powodując blisko 28% zgonów z powodu nowotworów. Drobnokomórkowy rak płuca (*small cell lung cancer* - SCLC) stanowi 20-25% spośród 177 000 nowych przypadków raka płuca rozpoznawanych rocznie w USA i jest przyczyną 40 000 spośród 160 000 zgonów występujących rocznie z powodu raka płuca. 1 Dawniej raka płuca rozpoznawano głównie u mężczyzn, jednak w wyniku rozpowszechnienia się palenia papierosów wśród kobiet szacowany stosunek częstości występowania raka płuca u obu płci wynosi obecnie 1,2:1,0. [2] Rak płuca stał się główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów u kobiet. [1]

W chwili rozpoznania SCLC zwykle jest już rozsiały. Bez leczenia chorzy z SCLC w stadium rozsiałym żyją 6-12 tygodni, a chorzy z SCLC w stadium ograniczonym - 3-6 miesięcy. [3,4]

SCLC jest wrażliwy na chemioterapię; po pierwszorazowym leczeniu uzyskuje się remisję w 70-90% przypadków. Niestety u większości chorych dochodzi do nawrotu i zgonu w ciągu 2 lat. Tak więc, chociaż współczesne metody leczenia wydłużają czas przeżycia, tylko 10% chorych na SCLC przeżywa ponad 2 lata od rozpoczęcia leczenia. [5] Po 10 latach tylko 3% chorych żyje bez objawów choroby. Odsetek 5-letnich przeżyć w ograniczonym stadium choroby po zastosowaniu leczenia skojarzonego wynosi 7-19%. [6,7]

Najważniejszym czynnikiem determinującym wyniki leczenia chorych na SCLC jest zaawansowanie choroby. W poszczególnych stadiach zaawansowania najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: stan sprawności chorego oraz stopień ubytku masy ciała. Chorzy, którzy utracili $\geq 5\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 2-6 miesięcy, mają złe rokowanie, podobnie jak chorzy, którzy ze względu na zły stan ogólny wymagają hospitalizacji. Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych i morfologii krwi odzwierciedlają zaawansowanie i lokalizację przerzutów, i również są ważnymi czynnikami rokowniczymi. [8-10] W tym artykule omówiono współczesne postępowanie w SCLC.

Czynniki etiologiczne

Najważniejszą przyczyną SCLC jest palenie papierosów, odpowiedzialne za ponad 90% ogółu zachorowań. [11] W badaniach *in vitro* i *ex vivo* zidentyfikowano związane z występowaniem SCLC aberracje chromosomowe i nieprawidłowości onkogenów. W ponad 90% przypadków SCLC obserwowano utratę materiału genetycznego krótkiego ramienia chromosomu 3. [12]

Utrata zlokalizowanych tam kilku genów supresorowych dla nowotworów może mieć udział w patogenezie SCLC. Przypuszczalnie dotyczy to protoonkogeny RAF-113, genu fosfatazy tyrozynowo-białkowej gamma, genu *FHIT* (*fragile histidine triad*) i genu receptora dla kwasu beta-retinowego. [14-16] W 25-40% przypadków SCLC wykrywa się amplifikację genu *MYC*, biorącego udział w transkrypcji. Wykryto też brak ekspresji anty-onkogeny *RB* i mutacje anty-onkogeny *P53*.

Objawy kliniczne

W chwili rozpoznania SCLC zwykle jest już rozsiały; tylko u 1/3 chorych nowotwór jest w stadium ograniczonym. Często jako pierwsze występują objawy płucne: duszność, przewlekły kaszel, krwioplucie i zapalenie płuc wklajające zamknięcie oskrzela. Inne objawy podmiotowe i przedmiotowe, takie jak ból, nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby, ból głowy, napady drgawkowe, osłabienie, męczliwość, jadłowstręt i ubytek masy ciała są związane z obecnością przerzutów. Najczęstszym miejscem przerzutów są kości (35%), następnie wątroba (25%), ośrodkowy układ nerwowy, węzły chłonne, tkanka podskórna i opłucna (10%). [17]

SCLC często przebiega z zaburzeniami hormonalnymi lub neurologicznymi. Najczęstszym endokrynologicznym zespołem paranowotworowym jest nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH), występujące u 40% chorych na SCLC. Wydzielanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego może doprowadzić do hiponatremii i hipotensji.

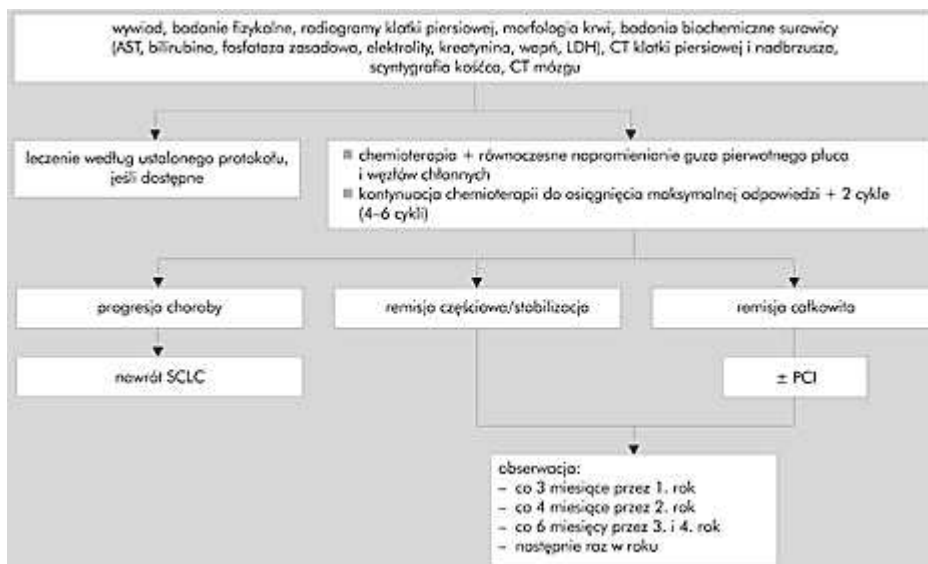
Zwiększone stężenie immunoreaktywnej kortykotropiny we krwi i tkankach może powodować zespół Cushinga. Obserwowana u chorych na raka niedrobnokomórkowego hipokalcemia rzadko występuje w SCLC. [18]

Do neurologicznych zespołów paranowotworowych zalicza się zespół Lamberta i Eatona (*osłabienie, zwłaszcza kończyn dolnych, ustępujące pod wpływem wysiłku - przyp. red.*), spowodowany reakcją krzyżową pomiędzy antygenami nowotworowymi a kanałami jonowymi sterowanymi stężeniem wapnia. [2] Paranowotworowe zwyrodnienie mózdzku jest związane przyczynowo z wytwarzaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciwko komórkom Purkiniego. Chorobie może także towarzyszyć zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, neuropatie czuciowe oraz retinopatia paranowotworowa, objawiająca się nagłą obustronną utratą widzenia. Uważa się, że wszystkie wymienione zespoły neurologiczne mają podłoże autoimmunologiczne i zwykle przebiegają niezależnie od choroby podstawowej. Objawy zespołów endokrynologicznych związane z wytwarzaniem peptydów przez nowotwór zwykle ustępują po skutecznym leczeniu. [19]

Stopnie zaawansowania choroby

SCLC zwyczajowo klasyfikuje się zgodnie z dwustopniowym systemem opracowanym przez Veterans Administration Lung Cancer Study Group. W tej klasyfikacji chorobę ograniczoną definiuje się jako nowotwór zajmujący tylko jedną połowę klatki piersiowej i jej regionalne węzły chłonne (wnętkowe lub śródpiersiowe); mogą być też zajęte węzły chłonne nadobojczykowe po tej samej stronie. Chorobę uznaje się za rozsianą, jeśli przekracza kryteria choroby ograniczonej i nie mieści się w obszarze, który można bezpiecznie objąć polem napromieniania. Jeśli zajęte są węzły chłonne wnękowe, śródpiersiowe i (lub) nadobojczykowe po przeciwnej stronie, ale można je objąć wraz z guzem jednym polem napromieniania, chorobę traktuje się jako ograniczoną. [20] Jeżeli natomiast obecny jest wysięk nowotworowy w jamie opłucnej po stronie guza, na ogół rozpoznaje się chorobę rozsianą [20] (*według powszechnie przyjętych kryteriów International Association for the Study of Lung Cancer [Lung Cancer, 1989; 5: 119-126] wysięk nowotworowy w jamie opłucnej po stronie guza nie stanowi podstawy do rozpoznania rozsianej postaci SCLC - przyp. konsultanta*).

Rutynowe wykonywanie biopsji szpiku we wstępnej ocenie zaawansowania SCLC budzi kontrowersje. Izolowane zajęcie szpiku stwierdza się u <5% chorych z prawidłowym obrazem scyntygrafii kośćca i prawidłową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. [21] W kilku dużych badaniach retrospektywnych wykazano związek między aktywnością dehydrogenazy mleczanowej a zajęciem szpiku kostnego przez SCLC. [22-24] Jeśli nie ma zwiększonej aktywności dehydrogenazy mleczanowej lub cytopenii, to rutynowe wykonywanie biopsji szpiku w ramach wstępnej oceny zaawansowania SCLC jest niecelowe, poza badaniami naukowymi. Istnieją wątpliwości, czy należy wykonywać biopsję szpiku z jednego talerza biodrowego czy z obu. W badaniu, w którym wykonywano biopsję obustronną, wykazano częstsze zajęcie szpiku niż w badaniach, w których wykonywano biopsję tylko po jednej stronie. [25] Dlatego wśród nielicznych chorych, u których istnieją wskazania do zbadania szpiku, rozsądne wydaje się wykonanie biopsji obustronnej. Proponowane składowe pełnej wstępnej oceny chorych przedstawiono na rysunku 1.



Rys. 1. Leczenie raka drobnokomórkowego płuca (SCLC) w stadium ograniczonym. **AST** - aminotransferaza asparaginianowa, **CT** - tomografia komputerowa, **LDH** - dehydrogenaza mleczanowa, **PCI** - profilaktyczne napromienianie mózgu

Leczenie

Choroba w stadium ograniczonym

W ograniczonym stadium SCLC na ogół zaleca się leczenie skojarzone - chemio- i radioterapię. U nielicznych wybranych chorych stosuje się też leczenie operacyjne.

Leczenie operacyjne. Ponieważ SCLC ma cechy choroby układowej, leczenie operacyjne nie jest standardową metodą postępowania. Jednak w niektórych przypadkach choroby we wczesnym stadium zaawansowania (T1-T2 N0 M0) bywa ono skuteczne w połączeniu z chemioterapią pooperacyjną. Badania retrospektywne oraz badania kliniczne fazy II wykazały, że u chorych na SCLC możliwe jest połączenie leczenia operacyjnego z chemioterapią przed- lub pooperacyjną. [26]

W jedynym przeprowadzonym do tej pory badaniu prospektywnym z randomizacją (faza III) Lad i wsp. uzyskali zbliżony czas przeżycia chorych, których po indukcyjnej radio- i chemioterapii poddano leczeniu operacyjnemu lub wyłącznie obserwacji. [27] Nie można więc zalecać zabiegu operacyjnego jako standardowej metody leczenia SCLC. W wybranej grupie chorych w stadium T1-T2 N0 M0, do której należą na przykład chorzy z SCLC rozpoznany podczas torakotomii, rozsądne wydaje się wycięcie guza. Następnie chorzy ci powinni otrzymać chemioterapię. [28]

Radioterapia. Przez wiele lat uważano chemioterapię za podstawową metodę leczenia SCLC w stadium ograniczonym. W badaniu przeprowadzonym ponad 10 lat temu, w którym u 213 chorych na SCLC w stadium ograniczonym stosowano wyłącznie chemioterapię, u 82% chorych z nawrotem raka stwierdzono niepowodzenie leczenia w obrębie klatki piersiowej. [29] Badanie to wykazało, że wyłączna chemioterapia jest niewystarczająca do osiągnięcia miejscowego wyleczenia.

Jednak wyniki kilku badań z randomizacją, w których porównywano chemioterapię z leczeniem skojarzonym (chemioterapia i napromienianie), były niejednoznaczne z powodu małej liczebności badanych grup (<200 chorych w grupie). W ostatnich latach wykazano, że leczenie skojarzone daje niewielką, ale istotną poprawę odsetka przeżyć, w porównaniu z wyłączną chemioterapią. W 2 ostatnio opublikowanych metaanalizach stwierdzono wzrost odsetka 3-letnich przeżyć o 5% wśród chorych leczonych chemicznie i napromienianiem, w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie chemioterapię. [30,31] Największą korzyść odnosili chorzy, u których radioterapię stosowano we wczesnym etapie leczenia. Leczenie skojarzone może powodować znaczące powikłania, nawet zgony, wskutek toksycznego wpływu na układ oddechowy, błony śluzowe i układ krwiotwórczy, zwłaszcza u chorych po 65. roku życia. Dlatego konieczna jest ścisła współpraca specjalistów w dziedzinie chemioterapii i radioterapii oraz drobiazgowość w opiece nad chorym. [32]

Stosuje się różne schematy łączenia chemio- i radioterapii: 1) napromienianie równocześnie z rozpoczęciem chemioterapii; 2) chemioterapia indukcyjna, a następnie napromienianie w czasie kolejnych cykli chemioterapii; 3) chemioterapia i radioterapia stosowane sekwencyjnie; 4) napromienianie pomiędzy cyklami chemioterapii.

Dostępne dane porównujące leczenie skojarzone z wyłączną chemioterapią wskazują, że niezależnie od schematu zastosowanie radioterapii zwiększa odsetek miejscowych wyleczeń o 10-50%. [33] Niemniej jednak w przeprowadzonym w Kanadzie badaniu z randomizacją mediana czasu przeżycia była większa w grupie chorych, w której zastosowano radioterapię wcześniej, w trakcie 2. cyklu chemioterapii, w porównaniu z chorymi napromienianymi później (w trakcie 6. cyklu). Badacze wysunęli hipotezę, że wczesne zastosowanie radioterapii w połączeniu z chemioterapią przyczyniło się do ograniczenia rozsiewu odpornych na cytostatyki klonów komórek nowotworowych i dzięki temu zwiększyło odsetek przeżyć. [34] Hipoteza ta wymaga jednak potwierdzenia.

W badaniu Cancer and Leukemia Group B u 399 chorych oceniano chemioterapię według schematu CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna) stosowaną jako jedyne leczenie lub w połączeniu z napromienianiem podczas 1. lub 4. cyklu. Nie stwierdzono różnicy w odsetkach przeżyć między grupami, w których stosowano radioterapię, natomiast zaznaczyło się (statystycznie nieistotne) mniejsze nasilenie efektów toksycznych i większy odsetek przeżyć u chorych napromienianych podczas 4. cyklu chemioterapii. [35] Potencjalna korzyść z zastosowania radioterapii po 1-3 cyklach chemioterapii polega na ograniczeniu pola napromieniania³⁶ i tym samym zmniejszeniu toksyczności leczenia. Oba cytowane wyżej badania sugerują, że równoczesne stosowanie radioterapii i chemioterapii jest korzystne.

Nie ustalono optymalnej dawki promieniowania w leczeniu skojarzonym, ale dla zniszczenia nowotworu w obrębie klatki piersiowej proponuje się co najmniej 50 Gy. [30] Obecnie Johnson i wsp. prowadzą badanie porównujące efekty napromieniania raz i 2 razy dziennie. [37] Chociaż dotychczas różnica w czasie przeżycia jest nieistotna³⁷, konieczna jest dalsza obserwacja chorych (*ostateczne wyniki tego badania, opublikowane w 1999 r. [N. Engl. J. Med., 1999; 340: 265-271], wykazały znamiennie dłuższe przeżycie w grupie chorych napromienianych 2 razy dziennie - przyp. konsultanta*). Ostatnio zostało zakończone badanie fazy III, przeprowadzone przez North Central Cancer Treatment Group, w którym porównywano napromienianie raz i 2 razy dziennie. Dotychczas opracowane wyniki wskazują, że napromienianie 2 razy dziennie wiązało się z częstszym występowaniem zapalenia przełyku stopnia ≥ 3 , przy braku różnicy w czasie przeżycia po 18 miesiącach. [38]

Ryzyko przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego po 2 latach od skutecznego leczenia SCLC szacuje się na 35-60%. [39-46] Dlatego wielu onkologów stosuje profilaktyczne napromienianie mózgu (*prophylactic cranial irradiation - PCI*). Kilka badań z randomizacją wykazało, że PCI zmniejsza częstość przerzutów do mózgu, zwłaszcza u chorych z całkowitą remisją po leczeniu, lecz nie pozwala uzyskać wydłużenia przeżycia. [39-41] W badaniach przeprowadzonych przed erą powszechnego stosowania tomografii komputerowej i obrazowania techniką magnetycznego rezonansu jądrowego u niektórych chorych przerzuty do mózgu mogły zostać przeoczone.

W ostatnio opublikowanym badaniu [42] 300 chorych w stanie całkowitej remisji po chemioterapii przydzielono losowo do PCI lub wyłącznie obserwacji. Odsetek 2-letnich przeżyć w grupie, w której zastosowano PCI, wyniósł 29%, a w grupie kontrolnej - 21,5% ($p = 0,14$). Badanie to nie miało odpowiedniej mocy, aby wykryć oczekiwany wzrost odsetka przeżyć związany z PCI (7% w ciągu 2 lat), dlatego potrzebne są większe badania. Stosowanie PCI budzi jednak kontrowersje, ponieważ może powodować ubytki neurologiczne, intelektualne i psychometryczne, obserwowane u chorych, którzy przeżyli dłuższy czas. U niektórych badania obrazowe wykazały zmiany istoty białej. [39,43]

Neurologiczne efekty toksyczne występują najczęściej i są najcięższe wtedy, gdy: napromienianie stosuje się równocześnie lub przed chemioterapią, gdy frakcje promieniowania przekraczają 2,5 Gy oraz gdy dawka całkowita jest większa niż 30 Gy. [39] Dopóki badania nie wykażą wyraźnego wydłużenia przeżycia w wyniku PCI, powinno się tę metodę traktować jako opcjonalną u chorych na SCLC w stadium ograniczonym, będących w stanie całkowitej remisji. Chorych należy poinformować o potencjalnych korzyściach i ryzyku związanym z PCI. Najbardziej odpowiednie wydaje się PCI po zakończeniu lub między cyklami chemioterapii, ale zagadnienie to nie zostało wyjaśnione. Dawka frakcyjna nie powinna przekraczać 2,5 Gy. [36,39,42,44-46] (*W niedawno opublikowanej metaanalizie [N. Engl. J. Med., 1999; 341: 476-484] wykazano, że PCI u chorych z całkowitą remisją po chemioterapii pozwala uzyskać wzrost odsetka 3-letnich przeżyć o 5% - przyp. konsultanta.*)

Chemioterapia. U chorych na SCLC odsetek odpowiedzi na szereg cytostatyków, takich jak dokсорubicyna, metotreksat, winkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna i karboplatyna wynosi $\geq 30\%$. Chemioterapia wielolekowa daje jednak większy odsetek remisji i przeżyć w porównaniu z pojedynczymi cytostatykami. W SCLC w stadium ograniczonym intensywne leczenie skojarzone (włącznie z napromienianiem klatki piersiowej) zapewnia remisję u 80-90% chorych, w tym remisję całkowitą - u 50-60%, czas przeżycia (mediana) - 14-20 miesięcy i odsetek 2-letnich przeżyć - 20-40%. [47] Najczęściej stosuje się następujące schematy chemioterapii: 1) etopozyd i cisplatyna (Platinol) (EP) [48]; 2) CAV [49]; 3) cyklofosfamid, dokсорubicyna i etopozyd (CAE) [50] i 4) CAV na zmianę z EP [51].

Badania z randomizacją wykazały brak przewagi lub jedynie zwiększony odsetek odpowiedzi bez poprawy czasu przeżycia wśród chorych leczonych według schematu EP (lub EP na zmianę z CAV), w porównaniu z wyłącznym schematem CAV. [52,53] Protokoły tych badań zezwalały na zmianę schematu leczenia w przypadku progresji choroby, stąd wykazanie poprawy czasu przeżycia było niemożliwe. Wykazano jednak, że schemat EP był skuteczny u chorych z nawrotem SCLC po leczeniu według schematu CAV; odsetek odpowiedzi wyniósł prawie 50%, podczas gdy leczenie CAV było względnie nieskuteczne w leczeniu nawrotu (*po zastosowaniu schematu EP - przyp. red.*). [54]

Obecnie schemat EP jest leczeniem z wyboru u chorych na SCLC w stadium ograniczonym, częściowo z powodu stosunkowo małej toksyczności. Stosowany w połączeniu z radioterapią ma mniejsze działanie toksyczne na błony śluzowe, szpik kostny i rzadziej wywołuje śródmiąższowe zapalenie płuc w porównaniu ze schematami zawierającymi cyklofosfamid i dokсорubicynę. W stadium rozsiałym SCLC w schemacie EP cisplatynę można zastąpić karboplatiną. Połączenie etopozydu z karboplatiną ma prawdopodobnie jednakową skuteczność, mniejszy wpływ toksyczny na błony śluzowe, ale silniejsze działanie mielosupresyjne. [55] Wobec braku badań prospektywnych z randomizacją porównujących karboplatinę z cisplatyną u chorych na SCLC w stadium ograniczonym, w którym możliwe jest wyleczenie, nie można zalecać rutynowego zastępowania cisplatyny karboplatiną.

Chemioterapię powinno się prowadzić do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi plus 2 cykle (min. 4, maks. 6 cykli). Stosowanie większej liczby cykli chemioterapii nie wydłuża czasu przeżycia. W jedynym badaniu z randomizacją, w którym oceniano optymalny czas trwania chemioterapii indukcyjnej, mediana czasu przeżycia chorych, którzy otrzymali początkowo 4 cykle chemioterapii i kolejne po ewentualnym nawrocie, była podobna jak u chorych, którym początkowo podano 8 cykli chemioterapii. [56]

Z powodu wrażliwości SCLC na chemioterapię prowadzono intensywne badania nad stosowaniem cytostatyków w większych dawkach w celu poprawy skuteczności. W metaanalizie obejmującej 60 opublikowanych badań nie stwierdzono korelacji między wielkością dawek a odsetkiem remisji lub medianą czasu przeżycia, zarówno w ograniczonym, jak i rozsiałym stadium SCLC. [57] Kolejne badania prospektywne z randomizacją przyniosły sprzeczne wyniki. [58,59] Koncepcja zwiększenia dawek cytostatyków w celu poprawy skuteczności leczenia SCLC pozostaje niepotwierdzona.

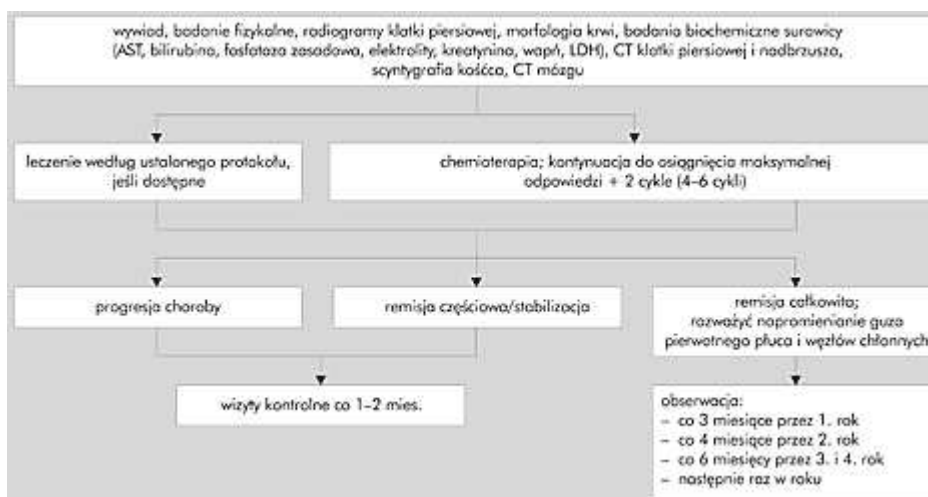
Od kilku lat u chorych na SCLC prowadzone są badania nad chemioterapią wysokodawkową (*high-dose chemotherapy - HDT*) w połączeniu z autologicznym przeszczepem szpiku kostnego (*autologous bone marrow transplantation - ABMT*). W jedynym dotychczas opublikowanym badaniu z randomizacją 45 chorych po 5 cyklach standardowej chemioterapii przydzielono losowo do grupy otrzymującej HDT z ABMT lub do grupy leczonej tradycyjnie. Stwierdzono znamiennej różnicę w czasie przeżycia bez nawrotu choroby, przy braku różnicy w przeżyciach całkowitych. [60] Jednak mała liczba pacjentów uniemożliwia interpretację uzyskanych wyników. Dlatego ten sposób leczenia SCLC pozostaje na etapie doświadczalnym.

Nowymi lekami wykazującymi działanie przeciwnowotworowe w SCLC są taksany (paklitaksel, docetaksel), inhibitory topoizomerazy I (topotekan, irynotekan), winorelbina i gemcytabina. Ich dołączenie do obecnie stosowanych cytostatyków może w przyszłości zaowocować nowymi schematami chemioterapii SCLC. Proponowany algorytm postępowania u chorych na SCLC w stadium ograniczonym przedstawiono na rysunku 1.

Choroba w stadium rozsiałym

Podstawę leczenia SCLC w stadium rozsiałym stanowi chemioterapia według schematów podobnych jak w stadium ograniczonym. Z powodu obecności przerzutów rzadko stosuje się napromienianie klatki piersiowej. Za pomocą współczesnych schematów chemioterapii uzyskuje się remisję u 50-70% chorych, w tym całkowitą remisję - u 20-30%, czas przeżycia (mediana) - 7-11 miesięcy i odsetek 2-letnich przeżyć - 5-10%. Z powodu złego stanu ogólnego dużej części chorych w tym stadium niekiedy stosuje się leczenie mniej agresywne. W takich przypadkach monoterapię etopozydem uważano za odpowiednią i skuteczną metodę leczenia. [61]

W 2 badaniach z randomizacją wykazano jednak, że leczenie etopozydem podawanym doustnie, przy zbliżonym lub nieco mniejszym złagodzeniu objawów choroby w porównaniu z dożylną chemioterapią wielolekową, było związane z niewiele, ale znamienne krótszym czasem przeżycia w porównaniu z chemioterapią wielolekową. [62,63] U chorych w podeszłym wieku lub ze znacznym upośledzeniem słuchu, czynności nerek lub zaburzeniami neurologicznymi można zastąpić cisplatynę karboplatiną. Napromienia się głównie ogniska nowotworu dające dolegliwości, które nie uległy regresji pod wpływem chemioterapii. Polecany algorytm postępowania u chorych na SCLC w stadium rozsiałym przedstawiono na rysunku 2.



Rys. 2. Postępowanie w raku drobnokomórkowym płuca (SCLC) w stadium rozsiałym. **AST** - aminotransferaza asparaginianowa, **CT** - tomografia komputerowa, **LDH** - dehydrogenaza mleczanowa

Nawrót choroby

Progresja lub nawrót SCLC pomimo leczenia odznacza się bardzo złym rokowaniem. Mediana czasu przeżycia chorych z nawrotem SCLC wynosi 2-3 miesiące. Spośród chorych, u których nawrót SCLC wystąpił po 4 miesiącach początkowego leczenia, 20-30% odpowiada na chemioterapię, natomiast wśród chorych z wcześniejszym nawrotem odsetek ten wynosi tylko 10-15. Chorzy z późnym nowotworem (po 8 miesiącach od początkowego leczenia) mają szansę na dłuższe przeżycie po powtórnej chemioterapii. [64]

Chorzy, którym w leczeniu początkowym nie podawano platyny, powinni ją otrzymać w ramach powtórnej chemioterapii. Obserwowano znaczące efekty lecznicze niektórych nowych cytostatyków. W badaniach fazy II oceniających skuteczność paklitakselu i topotekanu stosowanych w monoterapii u chorych z wczesnym i późnym nawrotem SCLC uzyskano 11-29% odpowiedzi. [65-67]

Leczenie chorych z nawrotem SCLC jest głównie paliatywne i obejmuje leczenie wzmacniające, chemioterapię drugiego rzutu lub terapię eksperymentalną (chemioterapia, immunoterapia lub terapia biologiczna). Oprócz leczenia przeciwbólowego i tlenoterapii w leczeniu podtrzymującym często stosuje się radioterapię paliatywną, która skutecznie łagodzi objawy związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym oraz zapobiega na krótki czas nawrotowi choroby w obrębie klatki piersiowej i kościach. U niektórych chorych ze zwężeniem oskrzeli przez nowotwór dobry efekt objawowy zapewnia brachyterapia, laseroterapia wewnątrzoskrzelowa lub połączenie obu tych metod.

Obserwacja chorych po leczeniu

Skuteczność różnych schematów obserwacji chorych w celu wykrycia nawrotu SCLC po leczeniu nie została dokładnie określona. W badaniu przeprowadzonym przez North Central Cancer Study Group obejmującym 115 chorych z nawrotem SCLC po całkowitej remisji, w 49% przypadków nawrót wystąpił w pierwszym roku obserwacji, w 44% - w drugim roku, a w 7% - po upływie 2 lat. U 71% chorych nawrót rozpoznawano dzięki danym z wywiadu, u 10% dzięki badaniu fizykalnemu, u 12% - dzięki radiogramom klatki piersiowej, a u 6% - na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych. U 59% chorych nawrót ujawnił się klinicznie w okresie pomiędzy zaplanowanymi wizytami kontrolnymi. [68]

Uzasadniony wydaje się następujący schemat wizyt kontrolnych: w pierwszym roku po leczeniu - co 3 miesiące, w drugim - co 4 miesiące, w trzecim i czwartym roku - co 6 miesięcy, następnie raz w roku. Podczas wizyt kontrolnych należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, wykonać radiogramy klatki piersiowej oraz morfologię krwi, oznaczyć stężenie bilirubiny i aktywność aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej w surowicy. Badania laboratoryjne mogą nie wykryć wcześniej nawrotu choroby, ale umożliwiają wykrycie i śledzenie toksycznych efektów leczenia. Zaprzestanie palenia tytoniu przez chorych, u których uzyskano remisję, jest absolutnie konieczne, gdyż w przeciwnym razie są oni zagrożeni rozwojem innych pierwotnych nowotworów związanych z paleniem. [69] Ponadto chorzy są obciążeni ryzykiem rozwoju nowotworów związanych z zastosowanym leczeniem SCLC. [70]

Rokowanie u chorych, u których nie udało się uzyskać całkowitej remisji, jest złe, i obserwację tych pacjentów należy dostosować do ich stanu klinicznego. Podstawę powinny stanowić wywiad i badanie fizykalne co 1 lub 2 miesiące, uzupełnione w razie wskazań odpowiednimi badaniami pomocniczymi.

Piśmiennictwo

- Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A.: Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J. Clin.*, 1998; 48: 6-29
- Cook R.M., Miller Y.E., Bunn P.A. Jr: Small cell lung cancer: etiology, biology, clinical features, staging, and treatment. *Curr. Probl. Cancer*, 1993; 17: 69-141
- Sorensen M., Lassen U., Hansen H.H.: Current therapy of small cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 1998; 10: 133-138
- Souhami R.L., Law K.: Longevity in small lung cancer: a report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br. J. Cancer*, 1990; 61: 584-589
- Klastersky J., Leleux A.: Secondary neoplasms following cancer treatment with a special emphasis on lung tumors. *Neoplasma*, 1991; 38: 253-256
- Ruckdeschel J.C.: Therapeutic options for the treatment of small cell and non-small cell lung cancer. *Curr. Opin. Oncol.*, 1993; 5: 323-334
- Albain K.S., Crowley J.J., Livingston R.B.: Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer: expanded Southwest Oncology Group experience. *Chest*, 1991; 99: 1425-1432
- Osterlind K., Sorenson J.B.: Prognostic factors. In: Aisner J., Arriagada R., Green M.R., Martini N., Perry M.C., eds: *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1996: 319-335
- Rawson N.S.B., Peto J.: An overview of prognostic factors in small cell lung cancer: a report from the Subcommittee for the Management of Lung Cancer of the United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. *Br. J. Cancer*, 1990; 61: 597-604
- Albain K.S., Crowley J.J., LeBlanc M., Livingston R.B.: Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group Data Base. *J. Clin. Oncol.*, 1990; 8: 1563-1574
- Mulshine J.L., Treston A.M., Brown P.H., Birrer M.J., Shaw G.L.: Initiators and promoters of lung cancer. *Chest*, 1993; 103 (suppl. 1): 4S-11S
- Otterson G., Lin A., Kay F.: Genetic etiology of lung cancer. *Oncology (Huntingt)*, 1992; 6: 97-104
- Graziano S.L., Pfeifer A.M., Testa J.R., et al.: Involvement of the RAF1 locus, at band 3p25, in the 3p deletion of small-cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 1991; 3: 283-293
- Sozzi G., Veronese M.L., Negrini M., et al.: The FHIT gene 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell*, 1996; 85: 17-26
- LaForgia S., Morse B., Levy J., et al.: Receptor protein-tyrosine phosphatase gamma is a candidate tumor suppressor gene at human chromosome region 3p21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 5036-5040
- Croce C.M.: Genetic approaches to the study of the molecular basis of human cancer. *Cancer Res.*, 1991; 51 (suppl. 18): 5015S-5018S
- Mackay B., Lukeman J.M., Ordonez N.G.: *Tumors of the lung*. Philadelphia, PA, Saunders, 1991
- Patel A.M., Davila D.G., Peters S.G.: Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin. Proc.*, 1993; 68: 278-287
- Marchioli C.C., Graziano S.L.: Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg. Clin. N. Am.*, 1997; 7: 65-80

20. Patel A.M., Jett J.R.: Clinical presentation and staging of lung cancer. In: Aisner J., Arriagada R., Green M.R., Martini N., Perry M.C., eds: *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1996: 293-318
21. Hamrick R.M. III, Murgo A.J.: Lactate dehydrogenase values and bone scans as predictors of bone marrow involvement in small-cell lung cancer. *Arch. Intern. Med.*, 1987; 147: 1070-1071
22. Kristjansen P.E., Osterlind K., Hansen M.: Detection of bone marrow relapse in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer*, 1986; 58: 2538-2541
23. Campbell L.J., Van der Weyden M.B.: Hematological, biochemical and bone scan findings in patients with marrow carcinoma. *Pathology*, 1991; 23: 198-201
24. Byhardt R.W., Hartz A., Libnoch J.A., Hansen R., Cox J.D.: Prognostic influence of TNM staging and LDH levels in small cell carcinoma of the lung (SCCL). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986; 12: 771-777
25. Tritz D.B., Doll D.C., Ringenberg Q.S., et al.: Bone marrow involvement in small cell lung cancer: clinical significance and correlation with routine laboratory variables. *Cancer*, 1989; 63: 763-766
26. Shepherd F.A.: Role of surgery in management of small cell lung cancer. In: Aisner J., Arriagada R., Green M.R., Martini N., Perry M.C., eds: *Comprehensive textbook of thoracic oncology*. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1996: 439-455
27. Lad T., Piantadosi S., Thomas P., Payne D., Ruckdeschel J., Giaccone G.: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*, 1994; 106 (suppl. 6): 320S-323S
28. Shepherd F.A., Ginsberg R.J., Feld R., Evans W.K., Johansen E.: Surgical treatment for limited small-cell lung cancer: the University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991; 101: 385-393
29. Salazar O.M., Creech R.H.: "The state of the art" toward defining the role of radiation therapy in the management of small cell bronchogenic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1980; 6: 1103-1117
30. Turrisi A.T. III: Incorporation of radiotherapy fractionation in the combined-modality treatment of limited small-cell lung cancer. *Chest*, 1993; 103 (suppl. 4): 418S-422S
31. Pignon J.-P., Arriagada R., Ihde D.C., et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1618-1624
32. Ihde D.C.: Chemotherapy of lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1434-1441
33. Sandler A.B., Buzaid A.C.: Lung cancer: a review of current therapeutic modalities. *Lung*, 1992; 170: 249-265
34. Murray N., Coy P., Pater J.L., et al.: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1993; 11: 336-344
35. Perry M.C., Eaton W.L., Propert K.J., et al.: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316: 912-918
36. Liengswangwong V., Bonner J.A., Shaw E.G., et al.: Limited-stage small cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 1994; 12: 496-502
37. Johnson D.H., Kim K., Turrisi A.T., et al.: Cisplatin (P) and etoposide (E) + concurrent thoracic radiotherapy (TRT) administered once versus twice daily for limited-stage (LS) small cell lung cancer (SCLC): preliminary results of an intergroup trial. *Program Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1994; 13: 333 [abstract]
38. Bonner J.A., Shanahan T.G., Brooks B.J., Marks R.S., Sloan J.A.: Phase III comparison of once-daily thoracic radiation versus twice-daily thoracic radiation in patients with limited stage small cell lung cancer. *Program Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1998; 17: 456a [abstract]
39. Bunn P.A. Jr, Kelly K.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87: 161-162 [editorial]
40. Kristjansen P.E., Hansen H.H.: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer - an update. *Lung Cancer*, 1995; 12 (suppl. 3): S23-S40
41. Harris D.T.: Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1993; 20: 338-350
42. Arriagada R., Le Chevalier T., Borie F., et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1995; 87: 183-190

43. Crossen J.R., Garwood D., Glatstein E., Neuwelt E.A.: Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J. Clin. Oncol.*, 1994; 12: 627-642
44. Salgia R., Skarin A.T., Elias A.: Management of limited-stage small cell lung cancer. *Adv. Oncol.*, 1996; 12: 8-15
45. Komaki R., Meyers C.A., Shin D.M., et al.: Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1995; 33: 179-182
46. Liengswangwong V., Bonner J.A., Shaw E.G., et al.: Prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer. *Cancer*, 1995; 75: 1302-1309
47. Johnson B.E., Bridges J.D., Sobczek M., et al.: Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 806-813
48. Evans W.K., Shepherd F.A., Feld R., Osoba D., Dang P., Deboer G.: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1985; 3: 1471-1477
49. Lowenbraun S., Birch R., Buchanan R., et al.: Combination chemotherapy in small cell lung carcinoma: a randomized study of two intensive regimens. *Cancer*, 1984; 54: 2344-2350
50. Crawford J., Ozer H., Stoller R., et al.: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1991; 325: 164-170
51. Evans W.K., Feld R., Murray N., et al.: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer: a multicenter, randomized clinical trial by the National Cancer Institute of Canada. *Ann. Intern. Med.*, 1987; 107: 451-458
52. Fukuoka M., Furuse K., Saijo N., et al.: Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991; 83: 855-861
53. Roth B.J., Johnson D.H., Einhorn L.H., et al.: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 1992; 10: 282-291
54. Loehrer P.J. Sr, Einhorn L.H., Greco F.A.: Cisplatin plus etoposide in small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1988; 15: 2-8
55. Bishop J.F., Raghavan D., Stuart-Harris R., et al.: Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1987; 5: 1574-1578
56. Spiro S.G., Souhami R.L., Geddes D.M., et al.: Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br. J. Cancer*, 1989; 59: 578-583
57. Klasa R.J., Murray N., Coldman A.J.: Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.*, 1991; 9: 499-508
58. Arriagada R., Le Chevalier T., Pignon J.P., et al.: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1848-1852
59. Ihde D.C., Mulshine J.L., Kramer B.S., et al.: Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1994; 12: 2022-2034
60. Humblet Y., Symann M., Bosly A., et al.: Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: a randomized study. *J. Clin. Oncol.*, 1987; 5: 1864-1873
61. Carney D.N., Grogan L., Smit E.F., Harford P., Berendsen H.H., Postmus P.E.: Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin. Oncol.*, 1990; 17 (suppl. 2): 49-53
62. Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Lancet*, 1996; 348: 563-566
63. Souhami R.L., Spiro S.G., Rudd R.M., et al.: Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997; 89: 577-580
64. Domine M., Lobo F., Jerves M., Lopez-Sacconi F., Gonzalez Ageitos A., Vincente J.: Long term survival with salvage chemotherapy in patients with small cell lung cancer (SCLC). *Program Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1990; 9: A-938

[abstract]

65. Smit E.F., Fokkema E., Biesma B., Groen H.J., Snoek W., Postmus P.E.: A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer*, 1998; 77: 347-351
66. Ardizzoni A., Hansen H., Dombrowsky P., et al.: Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 2090-2096
67. Perez-Soler R., Glisson B.S., Lee J.S., et al.: Treatment of patients with small-cell lung cancer refractory to etoposide and cisplatin with the topoisomerase I poison topotecan. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 2785-2790
68. Perez E.A., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Owens D.T., Novotny P.J., Bonner J.A.: Utility of screening procedures for detecting recurrence of disease after complete response in patients with small-cell lung carcinoma. *Cancer*, 1997; 80: 676-680
69. Richardson G.E., Tucker M.A., Venzon D.J., et al.: Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 119: 383-390
70. Sagman U., Lishner M., Maki E., et al.: Second primary malignancies following diagnosis of small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1992; 10: 1525-1533

Komentarz

Drobnokomórkowy rak płuca stanowi jedno z większych wyzwań współczesnej onkologii. Kiedy na początku lat 70. w wyniku zastosowania wielolekowej chemioterapii udało się uzyskać spektakularną poprawę wyników wyrażającą się kilkakrotnym wydłużeniem mediany czasu przeżycia i odpowiedzią na leczenie u ponad chorych, wydawało się, że nowotwór ten powiększy w krótkim czasie listę chemiouleczalnych guzów litych.

Kolejne dekady przyniosły jednak więcej rozczarowań niż sukcesów. Od ponad 20 lat nie opracowano nowego schematu chemioterapii, który byłby skuteczniejszy od tradycyjnie stosowanych. Niepowodzeniem zakończyły się próby stosowania naprzemiennych schematów chemioterapii, zwiększania liczby cytostatyków w schematach, wydłużania czasu leczenia lub zwiększania jego intensywności. Dotychczas nie udało się wykazać celowości stosowania bardzo dużych dawek cytostatyków z przeszczepianiem autologicznym komórek szpiku lub macierzystych komórek krwi obwodowej. Próby modelowania leczenia na podstawie testów chemiowrażliwości *in vivo* okazały się bardzo trudne do zastosowania w praktyce klinicznej. Nie ma dotychczas żadnego preparatu biologicznego pozwalającego zwiększyć skuteczność chemioterapii. W efekcie, podobnie jak 30 lat temu, drobnokomórkowy rak płuca u większości chorych pozostaje chorobą nieuleczalną.

W środowisku badaczy-klinicystów zajmujących się tym nowotworem daje się zauważyć pewne zniechęcenie i brak wiary w możliwość uzyskania znaczącego postępu, czego wyrazem jest na przykład malejąca liczba doniesień dotyczących chemioterapii tego nowotworu. Jest to szczególnie widoczne na tle swoistego "boomu" dotyczącego chemioterapii raka niedrobnokomórkowego - nowotworu o znacznie mniejszej chemiowrażliwości. W ostatnich latach pewne nadzieje budzi szybki postęp wiedzy na temat cech biologicznych raka drobnokomórkowego, szczególnie w odniesieniu do jego struktury molekularnej. Stwarza to szanse na opracowanie nowych strategii leczenia tego nowotworu, uwzględniających indywidualne cechy danego guza.

Tymczasem, nieco paradoksalnie, w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca - nowotworu o cechach choroby układowej - powraca rola metod miejscowych. Kilka metaanaliz wykazało kilkuprocentowy wzrost odsetka długoletnich przeżyć w wyniku uzupełnienia chemioterapii napromienianiem guza pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych w klatce piersiowej oraz elektrywnym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego. W obu przypadkach korzyść terapeutyczna była jednak niewielka i trudna do wykazania w pojedynczych badaniach klinicznych. Ponadto wyniki wspomnianych metaanaliz raczej potwierdzały celowość stosowanej od lat taktyki leczenia ograniczonej postaci raka drobnokomórkowego, niż wskazywały nowe strategie lecznicze.

W ostatnich latach ponownie dyskutuje się rolę leczenia chirurgicznego raka drobnokomórkowego, jednak znaczne zaawansowanie choroby już w momencie rozpoznania większości przypadków w zasadniczym stopniu ogranicza praktyczne zastosowanie tej metody. W obliczu tak niezadowolających wyników leczenia drobnokomórkowego raka płuca i niewielkich możliwości ich poprawy w najbliższych latach jedyną realną szansą obniżenia umieralności na ten nowotwór wydaje się ograniczenie nałogu palenia papierosów.

prof. dr hab. med. Jacek Jassem
Kierownik Katedry i Kliniki Onkologii i Radioterapii
AM w Gdańsku

Więcej informacji znajdą Państwo na stronie <http://www.mp.pl>

Copyright © 1996 - 2009 Medycyna Praktyczna