

# PRACE POGLĄDOWE

Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1085–1089  
ISSN 1230-025X

RENATA JANKOWSKA

## Nowoczesna terapia drobnokomórkowego raka płuca

### Novel Therapy of Small-Cell Lung Cancer

Katedra i Klinika Chorób Płuc AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

Chorzy na drobnokomórkowego raka płuca w stadium ograniczonym powinni być leczeni chemio- i radioterapią, a w stadium rozległym choroby – chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Po uzyskaniu całkowitej remisji powinni mieć wykonywane profilaktyczne napromienianie mózgu. U pacjentów, u których wystąpiło wznowienie procesu nowotworowego po pierwotnym leczeniu, należy stosować chemioterapię. Rodzaj chemioterapii zależy od reakcji na poprzednie leczenie. Chemioterapia u sprawnych pacjentów po 70 r.ż. powinna być oparta na cisplatinie (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1085–1089*).

**Słowa kluczowe:** rak drobnokomórkowy płuca, radioterapia, chemioterapia, profilaktyczne napromienianie mózgu.

#### Abstract

Patients with limited-stage SCLC should be offered chemotherapy and radiation therapy. Patients with extensive-stage disease should receive platinum-based chemotherapy. Patients accomplish complete response should be offered PCI. For patients with a relapse following an initial response, to the treatment further chemotherapy is required. The chemotherapy type depends on the duration of the response after receiving first-line chemotherapy. Elderly patients (70 years of age) in a good general state of health should be treated with platinum-based chemotherapy (*Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 1085–1089*).

**Key words:** small-cell lung cancer, chemotherapy, radiation therapy, prophylactic cranial radiation.

Według szacunkowych danych w Polsce rak drobnokomórkowy (d.r.p.) stanowi około 20% wszystkich raków płuca, co oznacza 4 tysiące nowych zachorowań rocznie. Dane światowe sygnalizują jednak zmniejszenie procentowego udziału tego typu raka w ogólnej liczbie zachorowań na nowotwory płuca. W USA w 1986 r. d.r.p. stanowił 17,4% wszystkich zachorowań na raka płuca, a w 1998 r. już tylko 13,8% [1].

Od 1998 r. obowiązuje nowa klasyfikacja raków płuca, w której d.r.p. występuje w dwóch postaciach: *stricte* jako drobnokomórkowy oraz zbudowany z komórek raka drobno- i niedrobnokomórkowego (rak złożony – combined small-cell carcinoma). Wydaje się, że rokowanie w obu tych postaciach jest podobne. Niektórzy autorzy sugerują jednak dłuższy czas przeżycia w drugiej postaci raka po uzupełniającym leczeniu chirurgicznym [2].

Drobnokomórkowego raka płuca cechuje duża dynamika wzrostu oraz skłonność do tworzenia

przerzutów krwiopochodnych; w chwili rozpoznania u 2/3 przypadków jest chorobą uogólnioną [3]. Mediana czasu przeżycia nieleczzonego d.r.p. wynosi 2–4 miesiące [4].

Wyróżnia się dwa stadia d.r.p.: stadium choroby ograniczonej (LD), w którym proces ogranicza się do jednej połowy klatki piersiowej, węzłów chłonnych śródpiersia oraz nadobojczykowych po stronie guza i przeciwległej oraz stadium choroby rozległej (ED), w którym występują także wszystkie inne zmiany.

Do oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego oraz ustalenia rodzaju terapii należy, po uzyskaniu potwierdzenia rozpoznania na podstawie badania histopatologicznego wycinka (oprócz wywiadu i badania fizykalnego), wykonać badanie: morfologii krwi, elektrolitów, mocznika, kreatyniny, transaminaz, dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH), fosfatazy alkalicznej, TK obejmujące klatkę piersiową oraz wątrobę i nad-

nercza. Przy kwalifikacji do leczenia skojarzonego jest konieczne wykonanie TK głowy, scyntygrafii kości oraz trepanobiopsji szpiku.

W ostatnich latach rozpatrywano użyteczność pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) do oceny zaawansowania d.r.p. Opinie są różne. Hauber et al. wykazali podobną czułość wykrywania zmian pierwotnych i przerzutowych jak za pomocą innych metod obrazowania [5]. Natomiast Blum R. et al. stwierdzili, że stosowanie FDG – PET w d.r.p. do oceny stopnia zaawansowania przed i po terapii jest bardziej przydatne niż metody konwencjonalne [6]. Obecnie jednak nie rekomenduje się metody PET do rutynowej diagnostyki i stopniowania d.r.p.

Czas przeżycia chorych na d.r.p. zależy od rozległości procesu nowotworowego, wieku, płci i stanu sprawności chorego. Ubytek masy ciała > 10%, obecność odległych przerzutów, mała sprawność, podwyższenie aktywności LDH w surowicy krwi, niedokrwistość i leukocytoza są złymi wskaźnikami prognostycznymi.

Drobnokomórkowy rak płuca wykazuje dużą wrażliwość na leczenie cytotatykami i napromienianiem, jednak wyniki leczenia są złe. Mediana czasu przeżycia dla leczonego d.r.p. w stadium ograniczonym wynosi 18 miesięcy, a w stadium rozległym – 9 miesięcy [4]. Warunkiem dłuższego przeżycia chorych na d.r.p. jest osiągnięcie całkowitej remisji po leczeniu pierwszego rzutu. Polska Unia Onkologii w 2003 r. opublikowała pod red. K. Roszkowskiego zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w raku płuca [7]. Postępowanie lecznicze w d.r.p. zarówno według powyższego konsensusu, jak i zasad obowiązujących na całym świecie zależy od stadium zaawansowania choroby i stanu sprawności chorego ocenianego według skali Zubroda, ECOG lub WHO.

## Leczenie postaci ograniczonej d.r.p.

W chorobie ograniczonej (LD), w dobrym stanie ogólnym pacjenta (sprawność 0–2) zaleca się leczenie skojarzone: chemio- i radioterapię, przy sprawności 3–4 tylko chemioterapię.

Radioterapia w postaci ograniczonej d.r.p. może być stosowana jednocześnie, naprzemiennie lub po zakończeniu chemioterapii. Obecnie zaleca się stosowanie jednoczesne radio- i chemioterapii. Wydaje się, że metoda ta daje lepsze wyniki niż chemioradioterapia naprzemienna lub radioterapia po chemioterapii [9, 10]. Pignon et al. wykazali, że wskaźnik 3-letniego przeżycia wynosił w terapii skojarzonej 14,3%, a w chemioterapii – 8,5% [8].

**Tabela 1.** Schematy chemioterapii w stadium ograniczonym d.r.p.

**Table 1.** Chemotherapy regimens for limited-stage small-cell lung cancer

Cisplatyna 30 mg/m <sup>2</sup> + etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> 1, 2, 3 dni co 21 dni (PE)
Cyklofosfamid 1000 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicyna 45 mg/m <sup>2</sup> , etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> 1, 3, 5 dzień co 21 dni (CAE)
Cyklofosfamid 1000 mg/m <sup>2</sup> , doksorubicyna 50mg/m <sup>2</sup> , winkrystyna 2 mg 1 dzień co 21 dni (CAV)

**Tabela 2.** Chemio- i radioterapia skojarzona d.r.p. według Turrisego

**Table 2.** Concurrent chemoradiotherapy for SCLC according to Turrisi

Cisplatyna 60 mg/m <i>i.v.</i> dzień 1, etopozyd 120 mg/m <i>i.v.</i> dzień 1, 2, 3
Radioterapia raz dziennie 1,8 Gy (dawka całkowita 50–55 Gy) lub
2 razy dziennie 1,5 Gy w odstępie 6-godzinnym (dawka całkowita 45 Gy w ciągu 3 tyg.)
Napromienianie należy rozpocząć po 24 godz. od zakończenia 1 kursu chemioterapii

**Tabela 3.** Naprzemienna chemio- i radioterapia d.r.p. według Arriagady

**Table 3.** Alternating chemoradiotherapy d.r.p. according to Arriagada

Chemioterapia 6 kursów PE
Radioterapia 3 cykle między 2 i 3, 3 i 4, 4 i 5 kursem chemioterapii ( 20 + 20 + 15 Gy), dawka całkowita 55 Gy

Wykazano, że u chorych poddanych jedynie chemioterapii w około 60% przypadków dochodzi do wznowy guza. W postaci ograniczonej d.r.p. stosuje się cytostatyki według schematu PE w leczeniu pierwszego rzutu lub CAE lub CAV.

Wartość leczenia schematem PE (cisplatyna, etopozyd) potwierdzono w badaniach porównujących dwa modele PE i CAV (cyklofosfamid, epirubicyna, winkrystyna) w terapii postaci ograniczonej i rozsianej d.r.p. Dwuletni czas przeżycia obserwowano odpowiednio u 14 i 6%, a pięcioletni u 5 i 2% chorych. Nie stwierdzono natomiast różnic w wynikach leczenia tymi schematami w stadium rozległym raka [11]. Przeciwwskazaniem do stosowania powyższych schematów jest: niewydolność nerek – dla PE, a zaburzenia rytmu serca i niewydolność krążenia dla CAV i CAE (doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd).

## Profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI)

W grupie chorych, u których nastąpiła całkowita remisja po leczeniu, warto zastosować profilaktyczne napromienianie mózgu, którego celem jest ograniczenie częstości nawrotów d.r.p. do o.u.n. Wiadomo, że w przebiegu d.r.p. obserwuje się częste powstawanie przerzutów do mózgu, a większość leków cytostatycznych charakteryzuje się złą penetracją do o.u.n. Przerzuty do o.u.n. wstępnie rozpoznaje się aż u 10% chorych, w trakcie leczenia u 20, a w badaniu autopsyjnym u 40–60% osób zmarłych z powodu d.r.p. Ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu wzrasta wraz z przedłużaniem czasu przeżycia. U chorych po 2 latach sięga 80% [3]. Napromienianie mózgu nie wpływa na przedłużenie czasu przeżycia, gdyż prawdopodobnie najczęściej jest to uogólniony rozsiany d.r.p. Po napromienianiu mózgu można zaobserwować objawy uboczne, które mogą wystąpić nawet po kilku latach: obniżenie sprawności intelektualnej, zawroty głowy, zaburzenia chodzenia, ataksję, uszkodzenie kości. Aktualnie uważa się, że te objawy uboczne występują u około 10% napromienianych.

Po zakończeniu leczenia chorzy powinni być poddani wielomiesięcznej obserwacji, która polega na regularnych, kontrolnych wizytach u lekarza, początkowo co miesiąc, następnie co 2–3 miesiące, a po 2 latach co 4–6 miesięcy. W trakcie wizyt należy wykonać badania dodatkowe: RTG klatki piersiowej, morfologię krwi, USG jamy brzusznej, a w razie potrzeby bronchoskopię, TK klatki piersiowej i głowy. Lekarz powinien ocenić odpowiedź na leczenie, jakość życia chorego, objawy niepożądane po stosowanej terapii oraz czas przeżycia.

## Leczenie postaci rozległej d.r.p.

W chemioterapii postaci rozległej d.r.p. znalazły zastosowanie: cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, winkrystyna, adriblastyna, cyklofosfamid oraz holoksan. Wybór schematu jest dowolny, rekomenduje się jednak rodzaje terapii oparte na pochodnych platyny. W metaanalizie obejmującej 19 badań (4054 pacjentów) wykazano, że u chorych leczonych schematem z cisplatyną wzrastało w sposób istotny prawdopodobieństwo skutecznej odpowiedzi i czas przeżycia w porównaniu z chorymi, u których zastosowano chemioterapię bez cisplatyny [12]. Okazało się także, że schemat le-

czenia karboplatyna + etopozyd jest równie skuteczny jak cisplatyna + etopozyd [13] wbrew wcześniejszym opiniom o gorszych wynikach leczniczych po terapii z użyciem karboplatyny. W stadium rozległym d.r.p. odpowiedź na chemioterapię uzyskuje się w 20–30%, a czas wolny od wznowienia procesu nowotworowego wynosi średnio tylko 4 miesiące [4]. Radioterapia w postaci rozsianej d.r.p. ma na celu leczenie paliatywne objawów związanych z niedrożnością dróg oddechowych, uciskiem na śródpiersie przez powiększone węzły, zajęcie przez przerzuty odległych narządów, takich jak kości lub mózg.

## Leczenie wznowy d.r.p.

Leczenie cytostatykami wznowy d.r.p. jest mało skuteczne. W tych przypadkach należy kierować się następującymi zasadami:

- gdy pierwotnie leczono postać ograniczoną d.r.p., a wznowa dotyczy narządów klatki piersiowej, stosuje się napromienianie, gdy nawrót choroby dotyczy wielu narządów, prowadzi się chemioterapię;

- gdy w pierwszym rzucie leczono postać rozległą d.r.p. uzyskując remisję, stosuje się chemioterapię według starego schematu, gdy nawrót choroby wystąpił przed 3 miesiącami po zakończeniu terapii pierwszego rzutu, a pacjenci są w dobrej kondycji psychofizycznej powinni otrzymać chemioterapię II rzutu;

- gdy wznowienie procesu nowotworowego wystąpiło po 3 i więcej miesiącach od zakończenia terapii, stosuje się poprzedni schemat chemioterapii.

Porównywano terapię według schematu CAV vs topotekan u chorych ze wznowieniem choroby po 60 dniach od zakończenia leczenia pierwszego rzutu. Stwierdzono, że efekty obu tych terapii są podobne, gdyż mediana czasu przeżycia wynosiła 25 vs 24,7 tyg., a czasu wolnego od nawrotu choroby 13,3 vs 12,3 tyg. [14].

## Leczenie chorych po 70 roku życia

Około 25% pacjentów z d.r.p. to chorzy w wieku powyżej 70 lat. W tych przypadkach kwalifikując chorych do różnego typu terapii, bierze się pod uwagę ogólny stan zdrowia i sprawność pacjenta, a nie jego wiek metrykalny. Często jednak w tym wieku występują dodatkowo inne schorzenia, a stan psychofizyczny chorych jest niezadowolający. Mogą oni otrzymać monoterapię lub polichemioterapię w zmniejszonych dawkach. Wydaje się, że tego typu leczenie jest mniej skuteczne. Pewną

alternatywą jest stosowanie doustnie etopozydu przez 14 dni z karboplatiną dożylnie w 1. dniu co 28 dni [15] lub chemioterapię według schematu: jednorazowo CAV, który zastępuje się po 3 tygodniach cisplatiną z etopozydem [16]. Obecnie prowadzi się wiele badań nad różnymi schematami terapeutycznymi u chorych na d.r.p. w podeszłym wieku. Wykazano m.in., że po 70 r.ż. stosowanie karboplatyny zamiast cisplatiny daje mniejsze ryzyko powikłań, takich jak posocznica, oraz mniejszą częstotliwość hospitalizacji z powodu objawów ubocznych chemioterapii. Uważa się, że pacjenci po 70 r.ż. w dobrym ogólnym stanie, bez współistniejących schorzeń, winni być leczeni schematem opartym na pochodnych platyny, gdy zaś uzyska się całkowitą remisję po chemioterapii postaci ograniczonej d.r.p., należy ich zakwalifikować do profilaktycznego napromieniania mózgu.

W ostatnim dwudziestolecu nie obserwuje się postępu w leczeniu d.r.p. Tylko 25% pacjentów bez odległych przerzutów ma szansę 5-letniego przeżycia, a mniej niż 5% chorych z odległymi przerzutami żyje 3 lata. Badacze duńscy analizowali retrospektywnie czas przeżycia chorych na d.r.p. w stadium rozsianym. Mediana czasu przeżycia leczonych w latach 1973–1981 wynosiła 208 dni i nie była znamiennej mniejsza niż leczonych w latach 1982–1992; kiedy wynosiła 215 dni [17].

Zwiększenia skuteczności chemioterapii w leczeniu d.r.p. można spodziewać się po wprowadzeniu nowych leków o innym, bardziej agresywnym mechanizmie działania, także leków działających na poziomie molekularnym. Do grupy nowszych leków cytotoksycznych mających zastosowanie w terapii d.r.p. zalicza się taksoidy (paklitaksel, docetaksel) i inhibitory tropoizomerazy I (irinotekan, topotekan). Ponieważ paklitaksel okazał się lekiem skutecznym w terapii różnych nowotworów (raka jajnika, piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca) nawet opornych na chemioterapię, przeprowadzono wiele badań nad stosowaniem tego leku w d.r.p. Wczesne obserwacje wykazały na podstawie badań, że stosowanie schematu dwulekowego cisplatiną/paklitaksel jest skuteczne w terapii rozległego stadium d.r.p., gdyż

uzyskano całkowitą lub częściową remisję w 70–90% przypadków, a mediana przeżycia bez nawrotu choroby wynosiła około 5,5 miesiąca [18].

Ramalingam et al. stwierdzili, że terapia skojarzona (paklitaksel/topotecan) pacjentów z rozległą postacią d.r.p. cechuje się znaczną toksycznością (szczególnie dotyczącą szpiku), a skuteczność jest podobna jak w terapii standardowej [19]. Ostatnie badania są bardziej zachęcające. Randomizowane badania porównywały skuteczność terapii w postaci rozległej d.r.p. z użyciem cisplatiny/irinotekanu vs cisplatiną/etopozyd. U pacjentów leczonych schematem cisplatiną/irinotekan mediana czasu przeżycia była wyższa (12,8 m. vs 9,4 m.), nie obserwowano także większych objawów toksycznych hematologicznych, jedynie czasami biegunki [20]. Uważa się, że schematy cisplatiną/etopozyd lub cisplatiną/irinotekan są właściwe w terapii pierwszego rzutu [21], topotekan natomiast w leczeniu wznowienia procesu nowotworowego [22].

## Immunoterapia d.r.p.

Ostatnio zaproponowano inny sposób leczenia chorych na d.r.p., u których chemioterapia okazała się nieskuteczna. Polega na indukcji poziomu ogólnej aktywności immunologicznej chorego. Prowadzi się badania nad antyidiotypową szczepionką BEC-2 skierowaną przeciwko gangliozydowi GD3 połączoną z BCG jako adiuwantem. W 2004 r. planuje się rozpoczęcie drugiej fazy badań testujących szczepionkę poliwalentną, aby zoptymalizować odpowiedź immunologiczną przeciwko szerokiej gamie fenotypów guza [23]. Testuje się także terapię inhibitorem receptora c-Kit kinazy tyrozynowej, immunokoniugatem (BB-10901) połączonym z silnym związkiem cytotoksycznym, który łączy się z przeciwciałem anty-CD56 (antygen cząsteczki adhezyjnej komórek nerwowych) pacjentów opornych na leczenie konwencjonalne [24]. Jeżeli wyniki tych badań będą obiecujące, planuje się następne badanie łączące terapię konwencjonalną z użyciem powyższych czynników.

## Piśmiennictwo

- [1] Page NC, Read WL, Tierney RM et al.: The epidemiology of small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21, 305a (abstr.)
- [2] Simon GR, Ginsberg RJ, Ruckdeschell J: Small-cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am* 2001, 11, 165–188.
- [3] Argiris, Murren JR: Staging and prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J* 2001, 7, 437–447.
- [4] Simon GR, Wagner H: Small-cell lung cancer. *Chest* 2003, 123, 259S–271S.
- [5] Haubner HP, Bohuslavizki KH, Lund CH et al.: Positron emission tomography in the staging of small-cell cancer: a preliminary study. *Chest* 2001, 119, 950–954.
- [6] Blum R, MacManus MP, Rischin D et al.: Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004, 27, 164–171.

- [7] **Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T et al.:** Nowotwory złośliwe płuc. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. Nowotwory. J Oncol 2003, 53, 438–452.
- [8] **Pignon JP, Arriagade R, Ihole DC, et al.:** A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992, 327, 1618–1624.
- [9] **Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al.:** Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposid for limited stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol 2002, 20, 3054–3060.
- [10] **Turrisi AT III, Kim K, Blum R et al.:** Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 1999, 340, 265–271.
- [11] **Sundstrom S, Bremens RM, Kaasor S:** Cisplatin and etoposid regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristin regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 year's follow-up. J Clin Oncol 2002, 20, 4665–4672.
- [12] **Pujol K, Carestia L, Daures JP:** Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer?: a meta-analysis of randomized trials of cisplatin – containing regimen vs a regimen without this alkylating agent. Cancer 2000, 83, 8–15.
- [13] **Brahmer JR, Ettinger DS:** Carboplatin in the treatment of lung cancer. Oncologist 1998, 3, 143–154.
- [14] **von Pawel J, Schiller JH, Shephard FA:** Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999, 17, 658–667
- [15] **Matsui K, Masuda N, Fukuoka M:** Phase II trial of carboplatin plus oral etoposide for elderly patients with small-cell cancer. Br J Cancer 1998, 77, 1961–1965
- [16] **Murray N, Grafton C, Shah A:** Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1998, 16, 3323–3328.
- [17] **Lassen UN, Hirsch FR, Osterlinol K et al.:** Outcome of combination chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer: Any treatment related progress? Lung Cancer 1997, 18, Suppl. 1, 15.
- [18] **Wolf M:** Paclitaxel in the treatment of small-cell lung cancer. Oncology 1999, 13, Suppl. 4, 65–71.
- [19] **Ramalingam S, Belani CP, Day R et al.:** Phase II study of topotecan and paclitaxel for patients with previously untreated extensive stage small-cell lung cancer. Ann Oncol 2004, 15, 247–251.
- [20] **Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M et al.:** Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002, 346, 85–91.
- [21] **Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes M et al.:** A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel – cisplatin – etoposide versus cisplatin – etoposide as first line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol 2001, 12, 463–470.
- [22] **Ardizzoni A, Hansen, Dombernovsky 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.
- [23] **Krug LM:** Vaccine therapy for small-cell lung cancer. Semin Oncol 2004, 31, Suppl. 1, 112–116.
- [24] **Murray N, Salgia R, Fossel FV:** Targeted molecules in small-cell lung cancer. Semin Oncol 2004, 31, Suppl.1, 106–111.

### Adres do korespondencji:

Renata Jankowska  
Katedra i Klinika Chorób Płuc AM we Wrocławiu  
ul. Grabiszyńska 105  
53-349 Wrocław