

**Maciej Krzakowski¹, Tadeusz Orłowski², Kazimierz Roszkowski², Marian Reinfuss³,
Włodzimierz Olszewski¹, Rodryg Ramlau⁴, Dariusz Kowalski¹, Krzysztof Konopa⁵, Jacek Jassem⁵,
Renata Jankowska⁶, Jerzy Kozielski⁷, Marek Wojtukiewicz⁸, Kazimierz Drosik⁹, Piotr Koralewski¹⁰**

¹Centrum Onkologii — Instytut w Warszawie

²Instytut Chorób Płuc i Gruźlicy w Warszawie

³Centrum Onkologii-Instytut w Krakowie

⁴Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu

⁵Akademia Medyczna w Gdańsku

⁶Akademia Medyczna we Wrocławiu

⁷Akademia Medyczna w Zabrze

⁸Akademia Medyczna w Białymstoku

⁹Wojewódzki Ośrodek Onkologii w Opolu

¹⁰Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Krakowie

Drobnokomórkowy rak płuca — zalecenia diagnostyczno- -terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca

Small-cell lung cancer diagnostic and therapeutic
recommendations of Polish Lung Cancer Group

Abstract

Small-cell lung cancer is characterized by an aggressive clinical course with high tendency for early dissemination. At presentation, patients are usually symptomatic and with hilar or mediastinal mass at radiography. Staging should be focused on identifying any evidence of distant spread. Chemotherapy including cisplatin and etoposide is a cornerstone of treatment for all patients. Limited-stage disease should be managed by chemotherapy combined with concurrent chest irradiation. All patients who achieve complete response should be considered for elective cranial irradiation. Surgical treatment may be used in highly selected patients with TNM stage I disease, and surgery should always be combined with chemotherapy. Extensive-stage disease should be managed by multi-agent chemotherapy alone. Long-term survivors should undergo careful monitoring for development of a second primary tumour.

Key words: small-cell lung cancer, diagnosis, staging, recommendations, chemotherapy, radiotherapy, surgical treatment
Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 88–94

Streszczenie

Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem ze skłonnością do wczesnego uogólnienia. W chwili rozpoznania u większości chorych występują objawy kliniczne, a najbardziej typowym obrazem radiograficznym są zmiany w okolicy wnęki płuca lub śródpiersia. Celem badań oceniających zaawansowanie nowotworu powinno być w pierwszym rzędzie wykluczenie obecności przerzutów do odległych narządów. Podstawową metodą leczenia wszystkich chorych jest wielolekowa chemioterapia, a preferowanym schematem — skojarzenie cisplatyny i etopozydu. W ograniczonej postaci choroby chemioterapię należy kojarzyć z jednoczesnym napromienianiem klatki piersiowej. U wszystkich chorych uzyskujących całkowitą odpowiedź wskazane jest elektywne napromienianie mózgu. Chirurgiczne leczenie jest możliwe u niewielkiej części chorych z nowotworem w I stopniu zaawansowania według klasyfikacji TNM, a resekcja powinna być

Adres do korespondencji: Maciej Krzakowski, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. Rentgena 5, 02–781 Warszawa, tel.: (022) 546 21 69, e-mail: maciekk@coi.waw.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.01.2007 r.

Copyright © 2007 Via Medica

ISSN 0867–7077

zawsze skojarzona z chemioterapią. W postaci uogólnionej stosuje się wyłącznie chemioterapię. Chorzy z długim czasem przeżycia po leczeniu powinni być starannie obserwowani w kierunku wtórnych nowotworów.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, rozpoznawanie, stadium zaawansowania nowotworu, zasady postępowania, chemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 88–94

Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca stanowi obecnie 15–20% wszystkich nowotworów nabłonkowych płuca. Obserwacje epidemiologiczne wskazują na powolne zmniejszanie się częstości występowania drobnokomórkowego raka płuca w ostatnich dekadach, przy wzroście udziału zachorowań wśród kobiet i osób w wieku powyżej 70 lat. W etiopatogenezie zasadnicze znaczenie ma palenie tytoniu [1].

Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się wysoką frakcją wzrostu i krótkim czasem podwojenia komórek, co klinicznie przejawia się wybitną skłonnością do rozsiewu. Z tego powodu, u około 70% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby (u pozostałych 30% rozpoznaje się chorobę ograniczoną) [2].

Drobnokomórkowy rak płuca cechuje pierwotna wrażliwość na działanie leków cytotoksycznych i promieniowania jonizującego, ale ze względu na wczesne występowanie przerzutów rokowanie jest na ogół złe (wskaźnik 3-letniego przeżycia wynosi 12–25% w stadium choroby ograniczonej i nie przekracza 2% w stadium choroby rozległej) [2, 3].

Patomorfologia

Drobnokomórkowy rak jest ściśle określonym morfologicznie i biologicznie typem histologicznym raka płuca. Wraz z rakowiakiem, rakowiakiem atypowym i rakiem niedrobnokomórkowym z cechami neuroendokrynności należy do grupy nowotworów neuroendokrynnych. Z uwagi na odrębności epidemiologiczne, etiologiczne i biologiczne, wymienione nowotwory nie stanowią jednej grupy w klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

Obowiązująca klasyfikacja WHO wyróżnia typowego raka drobnokomórkowego oraz podtyp złożony (*combined subtype*), w którym obraz histologiczny zawiera utkanie zarówno raka drobnokomórkowego, jak i raka płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka. W klasyfikacji nie został ujęty podtyp mieszany (*mixed subtype*), który obok utkania typowego raka drobnokomórkowego zawiera utkanie raka niezróżnicowanego zbudowanego z większych komórek nowotworowych bez

cech ich różnicowania płaskonabłonkowego lub gruczolowego [4].

Podstawowym kryterium rozpoznania raka drobnokomórkowego jest ocena struktury jądra komórkowego. Rozpoznanie nowotworu i określenie podtypu histologicznego jest możliwe zarówno na podstawie materiału histologicznego (wycinek), jak i cytologicznego (aspirat cienkoigłowy, wymaz, płyn z jamy opłucnej).

Diagnostyka różnicowa drobnokomórkowego raka płuca obejmuje inne nowotwory neuroendokrynne (rakowiak i rakowiak atypowy). Ocena immunohistochemiczna w kierunku neuroendokrynności w przypadkach rozpoznania lub podejrzenia mikroskopowego raka drobnokomórkowego nie jest konieczna, ponieważ w 10–20% nie stwierdza się dodatnich odczynów immunohistochemicznych w kierunku neuroendokrynności. W przypadkach cytologicznego rozpoznania lub podejrzenia raka drobnokomórkowego należy jednak analizować obraz mikroskopowy łącznie z danymi klinicznymi (np. radiograficznymi) i w przypadku wątpliwości powinno się dążyć do pobrania wycinka do badania histologicznego. Powtórny weryfikację mikroskopową należy rozważyć w drobnokomórkowych rakach płuca, w których nie występuje oczekiwana odpowiedź na chemioterapię [3].

Obraz kliniczny

Drobnokomórkowy rak płuca występuje najczęściej w postaci masy umiejscowionej przywnękowo lub w śródpiersiu. Na ogół w chwili rozpoznania obecne są objawy kliniczne (kaszel i duszność). Nowotwór rzadko obserwuje się w postaci pojedynczej zmiany obwodowej bez powiększenia węzłów chłonnych. Często stwierdzane są objawy ogólne (np. ubytek masy ciała, ogólne osłabienie, brak łaknienia) oraz swoiste objawy kliniczne związane z umiejscowieniem przerzutów. W przebiegu drobnokomórkowego raka płuca mogą występować zespoły paranowotworowe, które mają związek z ektopowym wytwarzaniem hormonów peptydowych (np. hiponatremia lub zespół Cushinga) lub powstają na tle mechanizmów immunologicznych (np. zespół Lamberta-Eatona) [5].

Ocena zaawansowania

W drobnokomórkowym raku płuca stosuje się uproszczoną, dwustopniową klasyfikację zasięgu nowotworu, w której wyróżnia się chorobę ograniczoną (LD, *limited disease*) i uogólnioną (ED, *extensive disease*). Ograniczona postać choroby oznacza nowotwór, który nie przekracza jednej połowy klatki piersiowej, z możliwością zajęcia węzłowych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, a także występowania wysięku nowotworowego w jamie opłucnej po stronie guza. Obecność ognisk nowotworu poza tym obszarem oznacza rozpoznanie postaci uogólnionej [6].

Z uwagi na różnice w sposobach leczenia obu postaci, przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest dokładne ustalenie zasięgu nowotworu. Szczególne znaczenie ma wykrycie ognisk przerzutowych poza klatką piersiową. W ocenie narządów jamy brzusznej zaleca się wykonanie tomografii komputerowej, która jest badaniem bardziej czułym niż ultrasonografia. Z uwagi na częste występowanie bezobjawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest także wykonanie badania mózgu metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. W ograniczonej postaci choroby celowe jest także badanie scyntygraficzne kośćca z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. Rutynowe wykonanie trepanacyjnej i aspiracyjnej biopsji szpiku nie jest bezwzględnie konieczne, ponieważ u chorych bez cech przerzutów w badaniu scyntygraficznym układu kostnego i prawidłową aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy oraz bez małopłytkowości prawdopodobieństwo zajęcia szpiku jest niewielkie (< 5% wszystkich chorych z rozpoznaniem postaci rozległej) [2]. Miejsce pozytonowej tomografii emisyjnej w ocenie zasięgu drobnokomórkowego raka płuca nie zostało ostatecznie ustalone [7].

Najważniejszym zadaniem oceny zaawansowania jest identyfikacja ognisk choroby, które powodują niecelowość napromieniania klatki piersiowej. Ujawnienie przerzutu, nawet w jednym z wymienionych badań, uzasadnia przerwanie poszukiwania dalszych ognisk nowotworu, ponieważ ich wykrycie nie zmienia kwalifikacji zasięgu choroby.

Czynniki rokownicze

Do czynników o korzystnym wpływie na rokowanie pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w ograniczonej postaci choroby należą: do-

bry stan sprawności, brak znaczącego ubytku masy ciała, płeć żeńska, wiek poniżej 70 lat oraz prawidłowa wartość stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy. W stadium choroby uogólnionej, oprócz wymienionych czynników, lepsze rokowanie dotyczy pacjentów z pojedynczym ogniskiem przerzutowym [8].

Leczenie

Chemioterapia I linii

Podstawową metodą leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca jest chemioterapia. Znaczącą aktywność przeciwnowotworową wykazują leki o działaniu alkilującym (cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, ifosfamid, lomustyna), inhibitory topoizomeraz (doksorubicyna, tenipozyd, etopozyd, topotekan, irynotekan), leki antymitotyczne (winkrystyna, paklitaksel) oraz niektóre antymetabolity (metotreksat) [3, 9]. Wprowadzenie schematów wielolekowych przyczyniło się do znaczącej poprawy wyników leczenia — mediana całkowitego czasu przeżycia wzrosła z 3 miesięcy do 14–20 miesięcy w stadium choroby ograniczonej oraz z 1,5 miesiąca do 9–11 miesięcy w stadium choroby uogólnionej [3]. Wyniki chemioterapii są jednak nadal złe — wskaźnik 3-letniego przeżycia w stadium choroby ograniczonej wynosi 6–10% po zastosowaniu wyłącznej chemioterapii oraz do 25% u chorych, którzy są poddawani skojarzonemu leczeniu z udziałem chemioterapii i radioterapii [3, 10].

W metaanalizie badań randomizowanych wykazano, że schematy chemioterapii zawierające cisplatynę wiążą się z dłuższym czasem przeżycia oraz są lepiej tolerowane, co jest szczególnie istotne u chorych poddawanych skojarzonemu leczeniu z udziałem radioterapii klatki piersiowej [11].

Niezależnie od zasięgu choroby, najczęściej stosuje się połączenie cisplatyny oraz etopozydu (schemat PE), którego wybór uzasadnia synergizm obu leków, wysoka aktywność i względnie dobra tolerancja. Schematy bez cisplatyny, złożone z antybiotyku antracyklinowego w skojarzeniu z innymi lekami (np. schemat CAV złożony z cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub schemat CAE z zastosowaniem cyklofosfamidu, doksorubicyny i etopozydu), są stosowane rzadziej, zwłaszcza u chorych z postacią ograniczoną nowotworu [2, 3]. Celowość zastępowania cisplatyny przez karboplatynę nie została dostatecznie udowodniona w prospektywnych badaniach, dlatego schematy z udziałem karboplatyny można stosować jedynie w przypadku zdecydowanych przeciwwskazań do cisplatyny [2, 3, 9]. Ponadto stosowanie karbopla-

tyny zamiast cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem wiąże się z wyższym ryzykiem mielosupresji. Dotychczasowe badania, w których etopozyd w skojarzeniu z cisplatyną zastępowano w chemioterapii I linii irynotekaniem przyniosły sprzeczne wyniki (zarówno w postaci ograniczonej, jak i rozległej) [12, 13], w związku z czym rutynowe stosowanie tego leku nie jest uzasadnione.

W leczeniu I linii należy podać 4–6 cykli chemioterapii według schematu PE, przy czym zawsze należy dążyć do stosowania leków w należnych dawkach i przewidzianym rytmie 21-dniowym [2, 3, 9]. Leczenie należy monitorować z wykonaniem badania obrazowego klatki piersiowej przynajmniej po kolejnych dwóch cyklach chemioterapii i zakończyć je w przypadku progresji nowotworu.

W przypadku niemożności zastosowania wielolekowej chemioterapii przede wszystkim należy rozważyć postępowanie objawowe, w tym zwłaszcza paliatywne napromienianie klatki piersiowej [2].

U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zwłaszcza w stadium choroby ograniczonej, pod wpływem chemioterapii uzyskuje się odpowiedź (w tym, u wielu chorych jest możliwe osiągnięcie całkowitej odpowiedzi). Odpowiedź trwa jednak na ogół tylko kilka lub kilkanaście miesięcy. Zasadniczym problemem jest brak nowych, bardziej skutecznych schematów chemioterapii. Dotychczas oceniane metody, których celem była poprawa wyników leczenia I linii (zwiększanie intensywności przez stosowanie większej liczby leków lub ich większych dawek ze wspomaganiami hematopoetycznymi czynnikami wzrostu, stosowanie naprzemienne lub sekwencyjne różnych schematów chemioterapii, leczenie podtrzymujące lub konsolidujące po uzyskaniu odpowiedzi), nie przyniosły znaczącej poprawy wskaźników przeżycia, a często prowadziły do bardziej nasilonych działań niepożądanych [2, 3, 5].

Drobnokomórkowy rak płuca u przynajmniej 50% chorych rozpoznaje się powyżej 65. roku życia. Niewielki udział starszych chorych w prospektywnych badaniach klinicznych powoduje trudności w określeniu optymalnego postępowania w tej grupie chorych. Uważa się, że podstawowym wyznacznikiem postępowania w tej grupie powinien być stan sprawności, a więc starszy wiek nie wyklucza możliwości stosowania wielolekowej chemioterapii i napromieniania klatki piersiowej. Stosowanie mniej intensywnych schematów wielolekowych lub monoterapii zmniejsza skuteczność leczenia chorych w zaawansowanym wieku i z dobrą sprawnością [14].

Chemioterapia II linii

W postaci ograniczonej drobnokomórkowego raka płuca nawrót choroby (wznowa miejscowa lub przerzuty do narządów odległych) występuje u 80% chorych, natomiast w postaci rozległej dotyczy niemal wszystkich [3, 15]. Mediana czasu przeżycia chorych poddawanych chemioterapii z powodu nawrotu drobnokomórkowego raka płuca wynosi jedynie 4–5 miesięcy [15]. Zarówno w postaci ograniczonej, jak i rozległej, po zastosowanej wcześniej wyłącznej chemioterapii, w przypadku nawrotu w klatce piersiowej, w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii.

Chemioterapię II linii można rozważać u chorych z rozpoznaniem wznowy lub rozsiewu (w tym, również w przypadku wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego). W grupie chorych, u których do progresji doszło po przynajmniej 3 miesiącach od zakończenia pierwotnego leczenia, należy rozważyć ponowne zastosowanie pierwszorazowego schematu chemioterapii (prawdopodobieństwo uzyskania ponownej odpowiedzi wynosi ok. 25%) [15, 16]. U chorych w dobrym stanie sprawności, z rozsiewem lub wznową po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi w wyniku leczenia I linii, u których czas do progresji choroby jest krótszy niż 3 miesiące, należy zastosować inny schemat chemioterapii wielolekowej lub topotekan w monoterapii (szansa uzyskania ponownej odpowiedzi nie przekracza 10%) [15, 17]. U chorych z pierwotną opornością na chemioterapię prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia II linii jest bardzo niskie i w tej grupie należy zastosować postępowanie objawowe.

W przypadku progresji choroby wyłącznie pod postacią przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, w pierwszym etapie należy podjąć próbę chemioterapii, a radioterapię zastosować w przypadku braku odpowiedzi.

Liczbę cykli chemioterapii II linii powinna wyznaczać tolerancja leczenia i uzyskiwane korzyści obiektywne.

Radioterapia

Napromienianie klatki piersiowej w postaci ograniczonej

Skojarzenie chemioterapii i radioterapii ma na celu zwiększenie szansy wyleczenia lub uzyskania długotrwałej remisji z wydłużeniem przeżycia. W dwóch metaanalizach wykazano, że napromienianie klatki piersiowej zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego o 50% i zwiększa udział 3-letnich przeżyć o około 5% [18, 19]. Poprawie

wyników leczenia towarzyszy jednak względnie wysoki udział ostrych odczynów popromiennych.

W kilku metaanalizach oceniono optymalną kolejność i czas rozpoczęcia radioterapii w odniesieniu do chemioterapii [20–23]. Ich wyniki nie są jednoznaczne, ponieważ w poszczególnych analizach stosowano różne kryteria włączenia ocenianych badań. W niektórych metaanalizach wykazano korzyści z wczesnego wdrożenia radioterapii i w związku z tym celowe wydaje się rozpoczęcie radioterapii nie później niż w trakcie trzeciego cyklu chemioterapii. Ważne jest, by zastosowanie równoczesnej chemioradioterapii nie wiązało się ze zmniejszeniem założonej intensywności chemioterapii. Do takiego leczenia mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Chemioradioterapii nie powinno się stosować u chorych z obecnością przerzutów do nadobojczykowych węzłów chłonnych i/lub płynu w jamie opłucnej oraz z guzem o dużych wymiarach, uniemożliwiających zastosowanie dawki radykalnej. Obszar napromieniany powinien obejmować przynajmniej zmianę pierwotną i zajęte przerzutami okoliczne węzły chłonne [2, 3].

Mniej korzystne jest rozpoczęcie napromieniania po zakończeniu chemioterapii, która przyniosła obiektywną odpowiedź; metodę tę powinno się stosować tylko w sytuacji, kiedy niemożliwa jest równoczesna chemioradioterapia.

W jednym badaniu randomizowanym wykazano wyższość radioterapii hiperfrakcjonowanej z podaniem łącznej dawki 45 Gy w 30 frakcjach stosowanych 2 razy dziennie przez 3 tygodnie w porównaniu z konwencjonalnym frakcjonowaniem (dawka 45 Gy w 30 frakcjach w ciągu 5 tygodni); w obu ramionach badania chorzy równocześnie otrzymywali chemioterapię [24]. Jednak korzyść z zastosowania takiego leczenia osiągnięto kosztem znacznego zwiększenia liczby i nasilenia ostrych odczynów popromiennych, głównie ze strony przełyku. Interpretację wyników badania utrudnia także zbyt mała dawka napromieniania w grupie kontrolnej. Czynniki te, jak również problemy organizacyjne związane z napromienianiem hiperfrakcjonowanym, spowodowały, że metoda ta nie została powszechnie zaakceptowana jako postępowanie standardowe. Obecnie zaleca się natomiast większe dawki całkowite (rzędu 55–60 Gy), przy zachowaniu konwencjonalnego frakcjonowania [25, 26]. Brakuje jednak bezpośrednich badań porównujących wymienione sposoby leczenia.

Dotychczas nie przeprowadzono również prospektywnych badań w celu określenia optymalnego obszaru napromieniania, w tym zwłaszcza celowości elektywnego napromieniania niezmiennych klinicznie węzłów chłonnych śródpiersia. Przeważa jednak pogląd, że najważniejszym celem leczenia jest podanie dużej dawki promieniowania na obszar guza pierwotnego i zajętych przerzutami węzłów chłonnych [25, 27, 28]. Rezygnacja z elektywnego napromieniania niezmiennych węzłów chłonnych możliwa jest jedynie w ramach badań klinicznych.

Napromienianie klatki piersiowej w postaci uogólnionej

Rutynowe stosowanie napromieniania klatki piersiowej w tej grupie chorych nie wydłuża czasu przeżycia i nie jest zalecane. Radioterapia powinna natomiast być wykorzystywana w paliatywnym leczeniu [2, 3].

Elektywne napromienianie mózgu

U chorych z postacią ograniczoną nowotworu, u których osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (chemioterapia lub chemioradioterapia), istnieje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Zastosowanie elektywnego napromieniania mózgu o połowę zmniejsza ryzyko rozsiewu do tego narządu i wiąże się ze zwiększeniem udziału 3-letnich przeżyć o około 5% [29–31]. W elektywnym napromienianiu mózgu należy stosować dawkę 25 Gy w 10 frakcjach. Rola elektywnego napromieniania chorych bez całkowitej remisji nowotworu w klatce piersiowej i w uogólnionej postaci nowotworu jest niejasna.

Leczenie chirurgiczne

Rola chirurgicznego leczenia w drobnokomórkowym raku płuca jest bardzo ograniczona. Metodę tę można rozważyć jedynie u chorych ze zmianami o średnicy nie większej niż 3 cm, bez towarzyszących przerzutów w węzłach chłonnych (zaawansowanie w stopniach T1N0M0 lub T2N0M0 według klasyfikacji TNM). Wymieniony stopień zaawansowania występuje u poniżej 5% chorych na drobnokomórkowego raka płuca [32].

W jedynym badaniu prospektywnym z losowym doborem chorych nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia u chorych poddanych resekcji guza i uzupełniającej radioterapii klatki piersiowej stosowanych po uzyskaniu odpowiedzi na wstępną chemioterapię w porównaniu z leczeniem wyłącznie zachowawczym (chemioterapia z uzupełniającym napromienianiem) [33].

Chirurgiczne leczenie w stopniu T1–2N0 powinno być poprzedzone wykonaniem pełnej oceny zasięgu nowotworu z udziałem mediastinoskopii. W przypadku rozpoznania ustalonego śródoperacyjnie i możliwości radykalnego wycięcia zmiany, należy usunąć płat oraz wykonać radykalną limfadenektomię (wykonanie pneumonektomii nie jest zalecane, ponieważ następstwa rozległej resekcji utrudniają prowadzenie późniejszej chemioterapii). Leczenie chirurgiczne powinno zawsze zostać uzupełnione chemioterapią (radioterapia powinna być dodatkowo rozważana w sytuacji obecności przerzutów do węzłów chłonnych) [34].

Leczenie chirurgiczne można rozważyć u wybranych chorych, u których stwierdza się złożony typ raka drobnokomórkowego. Zmiany resztkowe mogą być usunięte chirurgicznie po uzyskaniu częściowej remisji nowotworu. Resekcja powinna być przeprowadzona zgodnie z zasadami doszczętności onkologicznej [2, 3, 9].

W przypadkach braku oczekiwanej odpowiedzi na chemioterapię lub wystąpienia wczesnej wznowy należy wykonać kontrolną biopsję zmian, a leczenie chirurgiczne można rozważyć w przypadku stwierdzenia niedrobnokomórkowej komponenty nowotworu [2, 3, 9].

Obserwacja po leczeniu

Obserwacja chorych na drobnokomórkowego raka płuca po zakończeniu leczenia ma na celu wykrycie nawrotu choroby, powikłań leczenia oraz niezależnego nowotworu pierwotnego.

Obserwacja powinna obejmować badania kontrolne przeprowadzane w odstępach 3-miesięcznych przez pierwsze 2 lata. W tym okresie wskazane jest wykonywanie każdorazowo badania radiograficznego klatki piersiowej, natomiast częstotliwość badań radiograficznych po upływie tego okresu jest przedmiotem kontrowersji.

Wykrycie podejrzanego zmiany w płucach po upływie 2 lat powinno być wskazaniem do szczególnej diagnostyki, ponieważ nowotwory wtórne występują u około 20% chorych z pierwotnie rozpoznany drobnokomórkowym rakiem płuca (ryzyko jest szczególnie wysokie u pacjentów, którzy nie zaprzestali palenia tytoniu) [35].

Zalecenia

Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w drobnokomórkowym raku płuca wymaga ścisłej współpracy radiodiagnosty, patologa, torakochirurga, pneumonologa, radioterapeuty i onkologa.

Ocena zaawansowania choroby powinna zmierzać do identyfikacji chorych z ograniczoną postacią, którzy kwalifikują się do leczenia skojarzonego.

U chorych z postacią ograniczoną i w dobrym stanie sprawności należy w pierwszej kolejności rozważyć możliwość leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii (cisplatyna i etopozyd) oraz radioterapii, przy czym radioterapię powinno się rozpoczynać nie później niż w trakcie trzeciego cyklu chemioterapii. Obszar napromieniany powinien obejmować przynajmniej zmianę pierwotną i okoliczne węzły chłonne zajęte przerzutami. Z uwagi na znaczną toksyczność równoczesną chemioradioterapię powinno się stosować w ośrodkach o wysokim stopniu referencyjności.

Podstawowym schematem chemioterapii I linii w postaci ograniczonej i rozległej drobnokomórkowego raka płuca jest schemat złożony z cisplatyny i etopozydu (4–6 cykli). Leki w każdym schemacie powinno się podawać w odpowiednich dawkach i zalecanej sekwencji, co ma szczególne znaczenie w trakcie dwóch pierwszych cykli chemioterapii. U chorych w złym stanie sprawności powinno się rozważyć leczenie objawowe i paliatywne.

U chorych z całkowitą odpowiedzią po chemioterapii lub chemioterapii skojarzonej z napromienianiem klatki piersiowej zaleca się zastosowanie elektrywnego napromieniania mózgu.

Chemioterapię II linii w leczeniu nawrotu lub rozsiewu można rozważyć u chorych w dobrym stanie sprawności oraz bez utrwalonych i istotnych powikłań pierwotnego leczenia. W przypadku nawrotu miejscowego w pierwszej kolejności, o ile jest to możliwe, należy rozważyć zastosowanie radioterapii o założeniu paliatywnym. W przypadku rozsiewu u chorych z czasem do progresji choroby powyżej 3 miesięcy należy podjąć próbę ponownego zastosowania pierwszorazowego schematu chemioterapii.

Leczenie chirurgiczne (lobektomia) można rozważyć jedynie u wybranych chorych z rakiem w stopniu T1–2 i średnicą guza nie większą niż 3 cm, po wykluczeniu zajęcia przerzutami węzłów chłonnych. Resekcję zawsze powinno się kojarzyć z chemioterapią.

Po zakończeniu leczenia konieczna jest dalsza obserwacja chorych w celu wykrycia nawrotu choroby, powikłań oraz wtórnych nowotworów.

Zakończenie

Niezależnie od niewątpliwego postępu wyniki leczenia chorych na drobnokomórkowego raka

płuca pozostają nadal wysoce niezadowolające. Z tego względu zalecany jest możliwie szeroki udział chorych w prospektywnych badaniach klinicznych. Szczególnie powinno to dotyczyć badań, które zmierzają do wykorzystania wiedzy w zakresie biologicznych cech nowotworu.

Piśmiennictwo

1. Tyczyński J.E., Bray F., Parkin D.M. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 2003; 4: 45–55.
2. Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379–392.
3. Simon M., Argiris A., Murren J.R. Progress in the therapy of small-cell lung cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 49: 119–133.
4. Travis W.D., Colby T.V., Corrin B., Shimosato Y., Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer-Verlag 1999.
5. Simon G., Ginsberg R.J., Rudeschel J.C. Small-cell lung cancer. *Chest Surg. Clin. North Am.* 2001; 11: 165–188.
6. Argiris A., Murren J.R. Staging and clinical prognostic factors for small-cell lung cancer. *Cancer J.* 2001; 7: 437–447.
7. Bradley J.D., Dehdashti F., Mintun M.A., Govindan R., Trinkaus K., Siegel B.A. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3248–3254.
8. Yip D., Harper D.G. Predictive and prognostic factors in small-cell lung cancer: current status. *Lung Cancer* 2000; 28: 173–185.
9. Johnson B.E., Jänne P.A. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small-cell lung cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004; 18: 119–133.
10. Jänne P.A., Freidlin B., Saxman S. i wsp. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95: 1528–1538.
11. Pujol J.L., Carestia L., Daures J.P. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 8–15.
12. Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M. i wsp. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 85–91.
13. Hanna N., Bunn P.A., Langer C. i wsp. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposid/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2038–2043.
14. Huria A., Kris G. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J. Clin.* 2003; 53: 325–341.
15. Rosti G., Bevilacqua G., Bidoli P. i wsp. Small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 5–10.
16. Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: 99–107.
17. von Pawel J., Schiller J.H., Sheperd F.A. i wsp. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 658–667.
18. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. i wsp. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1618–1624.
19. Warde P., Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 890–895.
20. Fried D.B., Morris D.E., Poole C. i wsp. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4837–4845.
21. Huncharek M., McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist* 2004; 9: 665–672.
22. Pijls-Johannesma M.C., De Ruyscher D., Lambin P., Rutten I., Vansteenkiste J.F. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; CD004700.
23. Spiro S.G., James L.E., Rudd R.M. i wsp. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3823–3830.
24. Turrisi A.T. III, Kim K., Blum R. i wsp. 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.
25. Bogart J.A., Herndon J.E., Lyss A.P. i wsp. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 460–468.
26. Choi N.C., Herndon J.E., Rosenman J. i wsp. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3528–3536.
27. Baas P., Belderbos J.S., Senan S. i wsp. Concurrent chemotherapy (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: a Dutch multicenter phase II study. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 625–630.
28. Faivre-Finn C., Lee L.W., Lorigan P., West C., Thatcher N. Thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: controversies and future developments. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2005; 17: 591–598.
29. Arriagada R., Le Chevalier T., Borie F. i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 183–190.
30. Gregor A., Cull A., Stephens R.J. i wsp. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 1752–1758.
31. Auferin A., Arriagada R., Pignon J.P. i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 476–484.
32. Mountain C.F. Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin. Oncol.* 1978; 5: 272–279.
33. Lad T., Piantadosi S., Thomas P. i wsp. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination therapy. *Chest* 1994; 106: 32–323.
34. Brock M.V., Hooker C.M., Syphard J.E. i wsp. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 64–72.
35. Johnson B.E., Linnoila R.I., Williams J.P. i wsp. Risk of second aerodigestive cancers increases in patients who survive free of small-cell lung cancer for more than 2 years. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 101–111.