

## Radykalna radioterapia nieoperacyjnego ze względów medycznych, klinicznie miejscowo ograniczonego, niedrobnokomórkowego raka płuc: wyniki i czynniki prognostyczne

Edward Yu<sup>1</sup>, Patricia Tai<sup>2</sup>, Robert Ash<sup>1</sup>, Michael Lee<sup>1</sup>, Larry Stitt<sup>5</sup>, George Rodrigues<sup>1,5</sup>, Rashid Dar<sup>1</sup>, Mark Vincent<sup>4</sup>, Richard Incelet<sup>3</sup>, Richard Malthaner<sup>3</sup>

*Celem niniejszej pracy jest dokonanie przeglądu doświadczeń dotyczących radykalnej radioterapii, czynników prognostycznych oraz wyników leczenia u pacjentów z klinicznie ograniczonym miejscowo, ale ze względów medycznych nieoperacyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC).*

*Pacjenci z NSCLC, klinicznie bez zajęcia węzłów chłonnych, których nie można było poddać operacji chirurgicznej ze względu na choroby współistniejące, mimo że kwalifikowali się do leczenia radykalnego, byli obserwowani w ramach Londyńskiego Regionalnego Programu Nowotworowego (LRCP). Chorzy ci byli leczeni w okresie od stycznia 1985 r. do stycznia 2004 r. Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów, poddanych wcześniej radioterapii klatki piersiowej. Do badania włączono również osoby z nowotworem miejscowo ograniczonym, które odmówiły poddania się operacji. U zakwalifikowanych pacjentów zastosowano radioterapię na ograniczone pola, po wcześniejszej symulacji. Zakres zaleconych dawek wynosił od 50 Gy we frakcjach po 2,5 Gy do 60 Gy we frakcjach po 2 Gy. Ustalono współczynniki ryzyka i współczynniki istotności P dla okresu do nawrotu i dla przeżycia pacjentów. Kryteria zakwalifikowania do badania spełniło łącznie 74 pacjentów, w tym 52 mężczyzn i 22 kobiety. Średnia wieku chorych w badanej grupie wynosiła 70 lat (zakres: 38-92 lat). U 39/74 (53%) chorych na podstawie badań histopatologicznych rozpoznano raka płaskonabłonkowego. Stwierdzono odpowiednio stopnie zaawansowania klinicznego: T1 – 21 (28%), T2 – 40 (54%) i T3 – 13 (18%). U 59/74 (78%) pacjentów zastosowano zaplanowaną radykalną radioterapię, jednak 15/74 chorych odmówiło poddania się temu leczeniu. Mediana okresu obserwacji wyniosła 17,6 miesiąca (zakres 0,4-123,6 miesiąca). W grupie chorych po radykalnej radioterapii wskaźniki dwuletniego i pięcioletniego przeżycia bez objawów choroby (DFS) wynosiły 38,1% i 11,4%. Wskaźniki dwuletniego i pięcioletniego przeżycia ogólnego (OS) wynosiły odpowiednio 33,2% i 6,9%. Mediana DFS i OS w stopniach zaawansowania T1, T2, i T3 wynosiła odpowiednio: 18,7, 14 i 15 miesięcy oraz 23,1, 18,5 i 14,5 miesiąca. U pacjentów po radykalnej radioterapii, w porównaniu do pozostałych, mediana okresu przeżycia bez objawów raka płuc (CSS) wynosiła 21 miesięcy wobec 4,9 miesiąca ( $p < 0,001$ ); okresy przeżycia OS wynosiły odpowiednio 20 miesięcy i 5 miesięcy ( $p < 0,001$ ). W oparciu o analizę jednowymiarową ( $p = 0,004$ ) i wielowymiarową ( $p = 0,002$ ) stwierdzono, że wielkość guza miała wpływ na wskaźniki przeżycia pacjentów. Ogólnie, na podstawie badania można stwierdzić, że radykalna radioterapia prowadzi do istotnej statystycznie poprawy przeżycia u pacjentów z nieoperacyjnym ze względów medycznych, klinicznie miejscowo ograniczonym NSCLC, przy czym wielkość guza stanowi czynnik predykcyjny w odniesieniu do wyników leczenia. Wskaźniki OS, CSS i DFS u pacjentów z wielkością guza ponad 6 cm są istotnie gorsze niż u chorych z mniejszymi guzami.*

<sup>1</sup> Departments of Radiation Oncology

<sup>3</sup> Surgical Oncology

<sup>4</sup> Medical Oncology

<sup>5</sup> Epidemiology & Biostatistics

London Regional Cancer Program

London Health Sciences Centre

University of Western Ontario

790 Commissioners Road E

London, Ontario, Canada N6A 4L6

<sup>2</sup> Department of Radiation Oncology

Allan Blair Cancer Centre

University of Saskatchewan

4101 Dewdney Avenue

Regina, Saskatchewan

Canada S4T 7T1

## Definitive radiation therapy management for medically non-resectable clinically localised non-small cell lung cancer: results & prognostic factors

*The aim of this paper is to review the experience of radical radiation therapy and the prognostic factors of patient outcome for clinically localised, medically inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.*

*Clinically staged node-negative NSCLC patients who were not a surgical candidates due to co-morbid diseases but who were eligible for curative treatment, were reviewed in the London Regional Cancer Program (LRCP). This study population was treated between 1<sup>st</sup> Jan 1985 to 31<sup>st</sup> Jan 2004. Patients were excluded if they were previously treated with chest radiotherapy. Patients with localised disease, but who refused surgery, were also included in the study. Eligible patients received radiation therapy which was given via localised portals and underwent simulation prior to therapy. The dose prescription range was from 50 Gy in 2.5 Gy per fraction to 60 Gy in 2 Gy per fraction. Hazard ratios and P-values were determined for time to recurrence and patient survival. A total of 74 patients met the study eligibility criteria. The median age of the cohort was 70 years (range 38-92 years). The cohort consisted of 52 males and 22 females. 39/74 (53%) had a pathological diagnosis of squamous cell carcinoma. Clinical stages were 21 (28%) T<sub>1</sub>, 40 (54%) T<sub>2</sub>, and 13 (18%) T<sub>3</sub>, respectively. 59/74 (78%) completed their planned radical radiotherapy but 15/74 declined radiotherapy. The median follow-up time was 17.6 months (range 0.4-123.6 months). For patients who completed radiotherapy, the two-year and five-year disease-free survival (DFS) rates were 38.1% and 11.4%. Overall survival (OS) two-year and five-year rates were 33.2% and 6.9%, respectively. The median DFS and OS for T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, and T<sub>3</sub> were 18.7, 14, 15 months; and 23.1, 18.5, 14.5 months, respectively. Patients who received radiotherapy compared to those who did not, had median lung cancer-specific survival (CSS) times of 21 months and 4.9 months (P<0.001); OS times of 20 months and 5 months (P<0.001), respectively. Tumour size had impact on patient survival in univariate (P=0.004) and multivariate (P=0.002) analyses. In conclusion, radical radiotherapy significantly improves survival for patients with medically inoperable clinically staged localised NSCLC, and tumour size is a predictor of patient outcome. The OS, CSS, and DFS rates for patients with tumour size greater than 6 cm are significantly worse than those with smaller size tumours.*

**Słowa kluczowe:** niedrobnokomórkowy rak płuc, radioterapia, czynniki prognostyczne

**Keywords:** non-small cell lung cancer, radiation therapy, prognostic factors

### Wprowadzenie

Operacja chirurgiczna pozostaje leczeniem z wyboru u pacjentów z wczesnym miejscowo ograniczonym niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC), przy czym metoda ta pozwala uzyskać wskaźniki pięcioletniego przeżycia wynoszące około 50% w przypadku określenia stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie objawów klinicznych [1, 2]. Pacjenci z wczesnym NSCLC, nieoperacyjnym ze względów medycznych, stanowią często trudny problem odnośnie ich leczenia. Charakterystyczne dla nich są istotne choroby współistniejące, które mogą wpływać na tolerancję leczenia, a w końcowym efekcie także na długość przeżycia. Radykalna radioterapia jest często jedyną metodą leczenia u pacjentów z NSCLC, nieoperacyjnym ze względów medycznych. Potencjalne problemy w tej grupie chorych związane są z niektórymi pacjentami, którzy z powodu chorób współistniejących nie są kierowani do ośrodka onkologicznego oraz chorymi, kierowanymi do niego, którym jednak nie proponuje się radykalnej radioterapii ze względu na oczekiwane złe wyniki leczenia. Ponadto pacjenci mogą odmówić poddania się leczeniu, pomimo jego zaoferowania.

W kanadyjskim systemie opieki zdrowotnej często utrzymuje się równowagę pomiędzy zasobami tego systemu, a optymalizacją opieki nad pacjentem [3-5]. W celu ustalenia roli radykalnej radioterapii i czynników prognostycznych, ważnych w przypadku nieoperacyjnego ze względów medycznych i klinicznie miejscowo ograniczonego NSCLC, przeanalizowano doświadczenia

Londyńskiego Regionalnego Programu Nowotworowego (LRCP) uzyskane w ciągu ostatnich 19 lat. Może to pomóc lekarzom, zarówno kierującym pacjentów na leczenie, jak i prowadzącym ich leczenie, w podejmowaniu świadomych decyzji, dotyczących prowadzenia terapii i potencjalnych jej wyników u pacjentów z NSCLC.

### Materiały i metody

Analizowano dane dotyczące pacjentów leczonych w LRCP. Kryteria wyboru do naszego badania podano w Tabeli I.

Radykalną radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT) stosowano po symulacji (z intencją wyleczenia), przy czym zalecane

**Tab. I. Kryteria wyboru do naszego badania nad NSCLC. Kryteria 1-5 stanowiły kryteria włączenia, a kryterium 6 stanowiło kryterium wykluczenia**

1. Przypadki kierowane do LCCP w latach 1985-2004.
2. Przypadki z histopatologicznym rozpoznaniem NSCLC.
3. Przypadki, w których wykonano ocenę stopnia zaawansowania nowotworu, co najmniej klinicznie (na podstawie zdjęć rentgenowskich klatki piersiowej, tomografii komputerowej klatki piersiowej i górnej części brzucha), o ile to było możliwe, według American Joint Commission on Cancer Staging System [6], bez zajęcia węzłów chłonnych ani odległych narządów.
4. Pacjenci z istotną chorobą współistniejącą, uważani za raczej nie nadających się do leczenia chirurgicznego, jednak potencjalnie kwalifikujący się do leczenia radykalnego.
5. Pacjenci z chorobą ograniczoną miejscowo, którzy odmówili poddania się operacji.
6. Pacjenci, którzy byli wcześniej poddawani radioterapii klatki piersiowej lub operacjom (np. lobektomii, pneumonektomii lub wycięciu klinowemu).

dawki wahały się w zakresie od 50 Gy we frakcjach po 2,5 Gy do 60 Gy we frakcjach po 2 Gy. EBRT podawano albo na małe pole wielkości „znaczka pocztowego”, albo miejscowo w 2-3 fazach z „kurczącym się polem”, aby uniknąć nadmiernego napromienienia rdzenia kręgowego. Zasadniczo nowotwory w stopniach zaawansowania T1 leczono napromienianiem na pole wielkości „znaczka pocztowego”, natomiast większe nowotwory, w stopniu T2 i T3, leczono techniką wielopolową, z wykonaniem symulacji i planowania, przed napromienianiem megawoltowymi fotonami w zakresie 4-18 MV.

W ramach LRCP skojarzone leczenie: chemio- i radioterapię (CRT) proponowano chorym z nowotworem o większych rozmiarach, w stopniu zaawansowania T2, i/lub z guzem przylegającym do większych naczyń. Schematy chemioterapii zawierały cisplatinę.

Po zakończonej radioterapii, badania kontrolne pacjentów wykonywano co 3-4 miesiące przez trzy lata, co sześć miesięcy przez dwa lata, a następnie raz w roku. Obejmowały one badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz badanie morfologii i biochemiczne krwi. W przypadku stwierdzenia nawrotu raka wykonywano diagnostykę zgodną ze wskazaniami klinicznymi, obejmującą w razie potrzeby bronchoskopię i badania CT klatki piersiowej/brzucha.

Stan zdrowia pacjentów ustalano na podstawie dokumentacji medycznej, prowadzonej w ośrodku onkologicznym lub w oparciu o kontakt z lekarzem rodzinnym w celu uzyskania aktualnych informacji. Miejscowe niepowodzenie leczenia definiowano jako nawrót raka w obrębie leczonego płuca. Za regionalne niepowodzenie leczenia uznawano nawroty we wnęce płuca po tej samej stronie, w obrębie śródpiersia lub w okolicy nadobojczykowej. Istnienie przerzutów odległych potwierdzano na podstawie biopsji lub odpowiednich badań obrazowych. Okresy obserwacji i czas do wystąpienia pierwszego objawu obliczano od daty ostatecznego rozpoznania histopatologicznego.

Do oszacowania wskaźników przeżycia całkowitego oraz zależnego od raka płuc zastosowano obliczenia wykonane metodą Kaplana-Meiera i testy logarytmiczne rang. Obliczanie przeżycia zależnego od nowotworu jest właściwsze, ponieważ uwzględnia inne przyczyny zgonu, związane z obecnością chorób współistniejących. W celu oszacowania tego parametru zgony przypisywane innym przyczynom niż rak płuc wykluczano z analizy w dniu śmierci chorego, zakładając, że zgony z powodu nowotworu były niezależne od zgonów z innych przyczyn. W celu oszacowania skutków radioterapii, wielkości guza i chemioterapii stosowano metody regresji Coxa.

## Wyniki

Kryteria selekcji podane w Tabeli I spełniło łącznie 74 pacjentów zidentyfikowanych w okresie leczenia od stycznia 1985 r. do stycznia 2004 r. w LRCP jako chorych na nieoperacyjny ze względów medycznych, miejscowo ograniczony NSCLC. Charakterystykę pacjentów stanowiących badaną grupę przedstawiono w Tabeli II.

Związane z podstawową chorobą współistniejące choroby płuc występowały u 52/74 (70%) chorych, przy czym 5/74 (6,6%) pacjentów odmówiło poddania się operacji. 59/74 (78%) pacjentów zakończyło radykalną radioterapię i w tej podgrupie stopień zaawansowania klinicznego T1 stwierdzono odpowiednio u 17 chorych (29%), T2 u 33 chorych (56%), zaś T3 u 9 chorych (15%). Grupa 15/74 (22%) pacjentów odmówiła poddaniu się radioterapii i byli oni poddani wyłącznie obserwacji.

U żadnego z pacjentów nie przeprowadzono tylko częściowej radioterapii. Dawkę 50 Gy we frakcjach po 2,5 Gy podano 70% pacjentów, a 30% chorych otrzymało dawkę 60 Gy we frakcjach po 2 Gy. Planowanie napromieniania metodą CT (2D) przeprowadzono u 66% chorych, natomiast u pozostałych 34% było ono wykonywane z użyciem konwencjonalnej symulacji.

Obszarem napromieniania objęto guz z marginesem 2 cm. 8/74 (13,6%) pacjentów, na 59 leczonych metodą radykalnej radioterapii, otrzymywało skojarzoną CRT. Stosowano schematy obejmujące cztery cykle chemioterapii winblastyną i cisplatiną z radioterapią podawaną równocześnie z trzecim cyklem chemioterapii (w latach 1998-2004; n=2) [7] oraz dwa cykle chemioterapii winblastyną i cisplatiną, po której następowała radioterapia (w latach 1985-1998; n=6) [8].

Mediana okresu obserwacji wynosiła 17,6 miesiąca (zakres 0,4-123,6 miesiąca). Po radioterapii odpowiedź całkowitą (CR) uzyskano u 13/74 (22%) pacjentów, odpowiedź częściową (PR) – u 24 (41%), stabilizację choroby – u 16 (27%), a u 6 pacjentów (10%) stwier-

Tab. II. Charakterystyka pacjentów

	Cecha	Liczba / odsetek pacjentów
Płeć	Mężczyźni	52 (70%)
	Kobiety	22 (30%)
Wiek	Mediana (zakres)	70 lat (38-92 lat)
Patologia	Gruzołakorak	23 (30%)
	Rak płaskonabłonkowy	39 (53%)
	Rak wielkokomórkowy	12 (17%)
Stopień zaawansowania nowotworu	T1	21 (28%)
	T2	40 (54%)
	T3	13 (18%)
Wielkość guza	Mediana (zakres)	4 cm (0,5-12 cm)
Umiejscowienie nowotworu	Górne	42 (57%)
	Środkowe	6 (8%)
	Dolne	26 (35%)
Strona nowotworu	Prawa	45 (60%)
	Lewa	29 (40%)

Tab. III. Wyniki analiz jednowymiarowych i wielowymiarowych podjętych w celu ustalenia, które czynniki wywierają wpływ ( $p < 0,05$ ) na przeżycie

Czynniki	Analiza jednowymiarowa		Analiza wielowymiarowa	
	współczynnik ryzyka (95% CI)	poziom istotności	współczynnik ryzyka (95% CI)	poziom istotności
Płeć mężczyźni kobiet	1,59 (0,95; 2,69)	0,08		NS
Wiek	1,19 (0,94; 1,51)	0,159		NS
Histologia	1,24 (0,73; 2,12)	0,727		NS
Stopień wg klasyfikacji T T2 wobec T1 T3 wobec T1	1,19 (0,69; 2,05) 1,31 (0,64; 2,69)	0,737		NS
Wielkość guza	1,17 (1,05; 1,30)	0,004*	1,19 (1,07; 1,33)	0,002*
Lokalizacja guza: górną wobec dolnej	1,04 (0,65; 1,74)	0,871		NS
Prawostronna wobec lewostronnej	1,08 (0,67; 1,74)	0,765		NS
Radioterapia Jej stosowanie wobec jej braku	3,27 (1,85; 5,78)	<0,001*	2,51 (1,31; 4,84)	<0,001*

\* wskazuje czynniki z  $p < 0,05$ . NS wskazuje brak istotności statystycznej na poziomie  $p = 0,05$ . CI wskazuje na przedział ufności

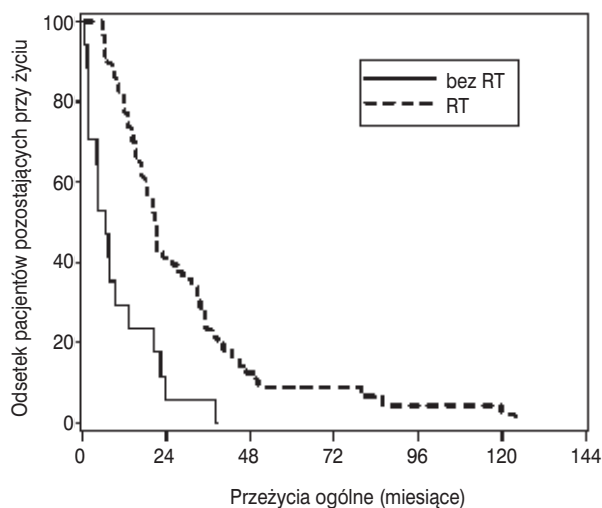
dzono progresję choroby na podstawie badania rentgenowskiego lub CT klatki piersiowej. Progresja choroby, w postaci miejscowego niepowodzenia leczenia, wystąpiła u 75% chorych, a w postaci przerzutów odległych u 58% chorych.

U pacjentów, którzy zakończyli radioterapię, wskaźniki dwuletniego i pięcioletniego przeżycia bez objawów choroby (DFS) wynosiły 38,1% i 11,4%, a wskaźniki przeżycia całkowitego (OS) – odpowiednio 33,2% i 6,9%. Mediana okresów przeżycia DFS i OS w przypadku stopni zaawansowania T1, T2 i T3 wynosiła odpowiednio: 18,7, 14, 15 miesięcy oraz 23,1, 18,5, 14,5 miesiąca. Jednoroczne wskaźniki przeżycia CSS w przypadku stopni zaawansowania T1, T2 i T3 wynosiły odpowiednio: 93%, 41%, 16,4%, trzyletnie – 80%, 26%, 8%, a pięcioletnie – 67%, 22%, 5%.

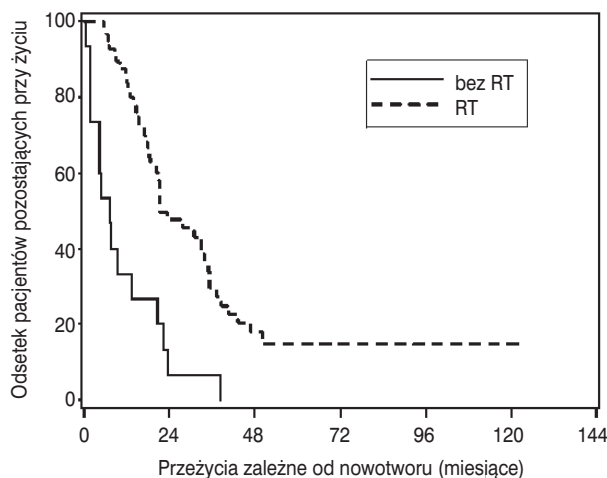
Czynniki wywierające wpływ na przeżycie pacjenta zestawiono w Tabeli III. Za potencjalne czynniki rokownicze uznano: wiek, płeć, histologię, stopień zaawansowania guza według klasyfikacji T, wielkość guza, lokalizację guza i zastosowanie radioterapii. U pacjentów, którzy nie zostali poddani radioterapii, uzyskano bardzo niskie wyniki przeżycia całkowitego w analizie jednowymiarowej i wielowymiarowej ( $p < 0,001$ ): zob. dolny rząd wyników w Tabeli III.

W grupie pacjentów po radioterapii wykazano w analizie, że ani dawka ( $p = 0,642$ , współczynnik ryzyka 1,18, 95% przedział ufności 0,59-2,37), ani wielkość frakcji ( $p = 0,569$ , współczynnik ryzyka 1,21, 95% przedział ufności 0,63-2,35) nie wywierają istotnego statystycznie wpływu na wskaźniki przeżycia.

U pacjentów po RT ( $n = 59$ ) mediana OS wynosiła 20 miesięcy, w porównaniu do 5 miesięcy w przypadku chorych, którzy nie byli leczeni tą metodą ( $n = 15$ ;  $p < 0,001$ , Ryc. 1a); mediana CSS wynosiła 21 miesięcy, w porównaniu do 4,9 miesiąca ( $p < 0,001$ , Ryc. 1b). Wśród pacjentów po radioterapii 12 (20%) zmarło z powodu

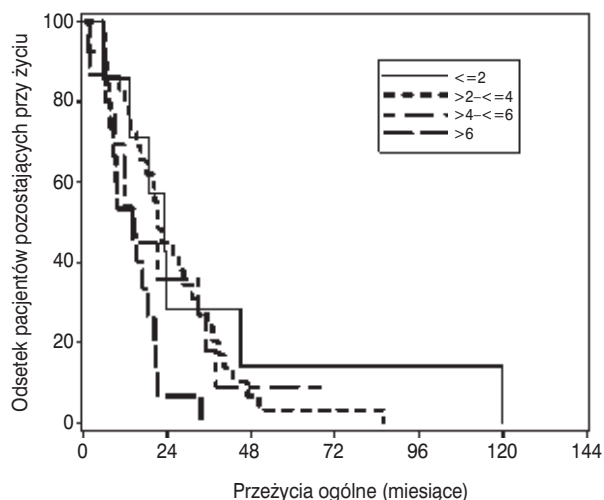


Ryc. 1a. Wpływ radykalnej radioterapii na wynik leczenia – przeżycie całkowite; test logarytmiczny rang,  $p < 0,001$

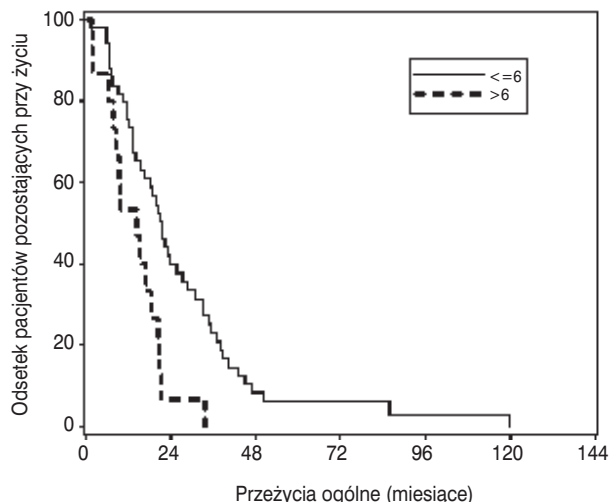


Ryc. 1b. Wpływ radykalnej radioterapii na wynik leczenia – przeżycie zależne od nowotworu; test logarytmiczny rang,  $p < 0,001$

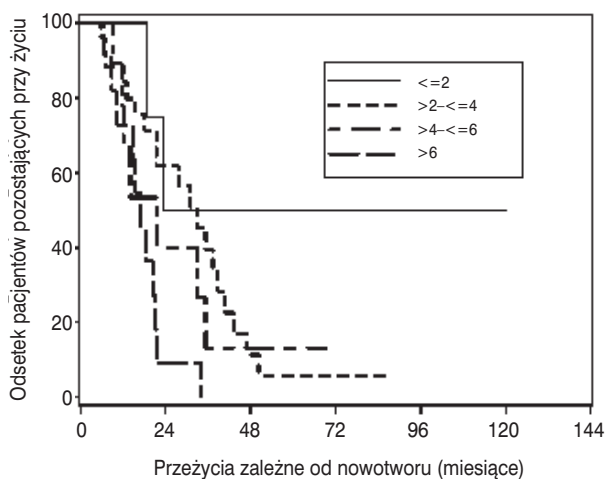




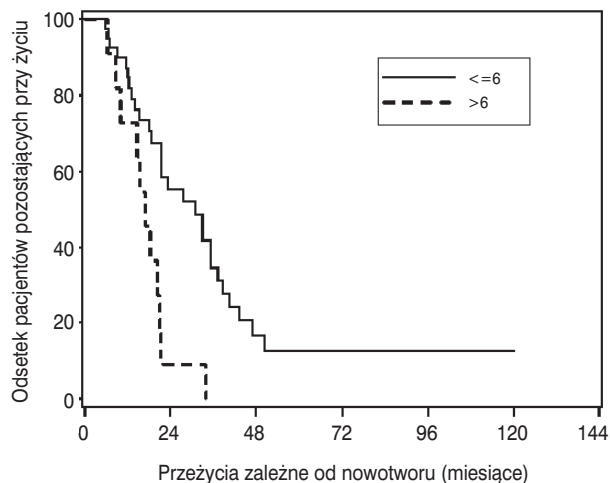
**Ryc. 2a.** Wpływ różnych wielkości guza na wynik leczenia po radykalnej radioterapii – przeżycie całkowite; test logarytmiczny rang  $p=0,021$



**Ryc. 3a.** Wpływ znacznej wielkości guza ( $>6$  cm) na wynik leczenia po radykalnej radioterapii – przeżycie całkowite; test logarytmiczny rang  $p=0,003$



**Ryc. 2b.** Wpływ różnych wielkości guza na wynik leczenia po radykalnej radioterapii – przeżycie zależne od nowotworu; test logarytmiczny rang  $p=0,008$

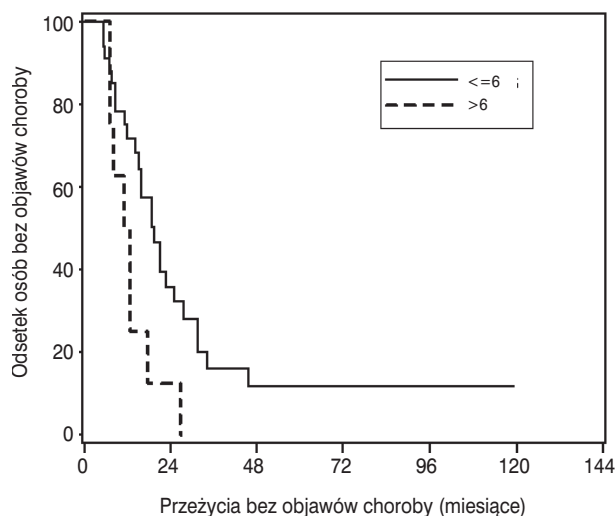


**Ryc. 3b.** Wpływ znacznej wielkości guza ( $>6$  cm) na wynik leczenia po radykalnej radioterapii – przeżycie zależne od nowotworu; test logarytmiczny rang  $p=0,002$

choroby nienowotworowej, w porównaniu do jednego (7%) spośród pacjentów, którzy odmówili poddania się radioterapii.

W analizie jednowymiarowej stwierdzono, że wielkość guza wywierała istotny wpływ na wyniki leczenia (Tab. III). Na Rycinie 2a przedstawiono zależność rezultatów radioterapii od wielkości guza. Wielkość guza ( $<2$  cm, 2-4 cm, 4-6 cm i  $>6$  cm) wpływała zarówno na wskaźnik przeżycia OS ( $p=0,021$ ), jak i na wskaźnik CSS ( $p=0,008$ ) (Ryc. 2b).

U pacjentów z wielkością guza ponad 6 cm ( $n=15$ ) stwierdzono statystycznie istotnie ( $p=0,003$ ) gorsze rokowanie, w porównaniu do pacjentów z wielkością guza poniżej 6 cm ( $n=44$ ) pod względem wskaźnika przeżycia: OS (Ryc. 3a), CSS ( $p=0,002$ , Ryc. 3b) i DFS ( $p=0,017$ , Ryc. 3c). W grupie pacjentów, których poddawano CRT ( $n=8$ ), mediana oraz wskaźniki jednorocznego, trzyletniego i pięcioletniego przeżycia CSS wynosiły odpowiednio: 15,2 miesiąca oraz 85%, 28%, 17,1%, w porównaniu



**Ryc. 3c.** Wpływ znacznej wielkości guza ( $>6$  cm) na wynik leczenia po radykalnej radioterapii – przeżycie bez objawów choroby; test logarytmiczny rang  $p=0,017$

do 20 miesięcy oraz 76%, 26,6% i 12,2% u pacjentów leczonych wyłącznie RT (T2/T3, n=34; p=0,738).

### Omówienie wyników

Wskaźniki jednorocznego, trzyletniego i pięcioletniego przeżycia zależnego od stopnia zaawansowania nowotworu u pacjentów leczonych radioterapią, obserwowanych w naszym badaniu, są w wysokim stopniu zbieżne z podawanymi w piśmiennictwie [9-16], Tabeli IV i w bazie danych SEER [17] w odniesieniu do pacjentów z NSCLC, leczonych radykalnymi dawkami promieniowania. U pacjentów z nieoperacyjnymi guzami nie stosowano histopatologicznej klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu i dlatego u chorych, u których nowotwór klinicznie zaklasyfikowano jako zaawansowany w stopniu I lub II, mógł on w rzeczywistości być bardziej rozległy. U tych pacjentów należałoby oczekiwać gorszych wyników leczenia, w porównaniu do uzyskiwanych u pacjentów z nowotworami w stopniu zaawansowania I lub II, leczonymi chirurgicznie.

Stwierdzono, że wyłączna radioterapia, w porównaniu do wyłącznej obserwacji, wiąże się ze statystycznie istotnym wydłużeniem okresu przeżycia u pacjentów z rakiem płuc, miejscowo ograniczonym, w stopniu zaawansowania T1, T2 i T3. Jest to zgodne z danymi uzyskanymi z bazy danych SEER przez Wisnivesky'ego i wsp. [17]. Wydłużenie okresu przeżycia chorych po radioterapii nie jest raczej zależne od obecności lub braku chorób współistniejących u nieleczonych pacjentów, ponieważ wyniki kliniczne u chorych analizowano na podstawie przeżycia zależnego od raka płuc.

Chociaż u pacjentów z nieoperacyjnym (ze względów medycznych) nowotworem płuc we wczesnym stopniu zaawansowania stwierdzono częste występowanie nienowotworowych przyczyn zgonu, w przypadku większości serii radioterapii [9, 12, 18] wskaźnik ten wynosił 10-30% wszystkich przyczyn zgonu. W naszej serii, w okresie obserwacji po radioterapii, zmarło 20% leczonych pacjentów. Podstawową przyczyną zgonu wśród tych osób był niekontrolowany rak płuc. Na podstawie naszych

danych wykazano również, że wśród pacjentów, którzy nie zostali poddani radioterapii, 93% zmarło z powodu nowotworu, a jedynie 7% z powodu dodatkowych chorób. Jest to zgodne z obserwacją McGarry'ego i wsp. [19], że u nieleczonych pacjentów zgony z powodu nowotworu stanowią ponad 50% wszystkich zgonów.

W odróżnieniu od doniesienia Wisnivesky'ego i wsp. [17], w naszych danych wykazaliśmy również, że istnieje związek między wynikami radioterapii a wielkością guza. Wielkość guza ponad 6 cm wiązała się z istotnie gorszymi wynikami pod względem wskaźnika przeżycia pacjentów bez progresji choroby i przeżycia całkowitego, w porównaniu do wyników uzyskiwanych u chorych z guzem wielkości poniżej 6 cm, leczonych radioterapią.

W niektórych badaniach nie udało się wykazać związku pomiędzy wielkością guza a wskaźnikami przeżycia [16, 17], przy czym w przypadku badań, w których wykazano taki związek [14, 20, 21], dokładna progowa wielkość guza i ogólne rokowanie były kontrowersyjne.

Mery i wsp. [20] wskazali na fakt, że pacjentów z guzem o średnicy poniżej 2 cm cechuje istotnie statystycznie lepsze rokowanie, co sugerowałoby, że stopień zaawansowania T1 powinien odpowiadać raczej wielkości <2 cm niż <3 cm, która stanowi obecne kryterium. Na podstawie naszych danych nie udało się wykazać dokładnej wartości progowej: wyłącznie w przypadku guzów o średnicy ponad 6 cm wykazano istotnie gorszą kontrolę miejscową i niższe wskaźniki przeżycia, niż w przypadku guzów o średnicy poniżej 6 cm.

Nasze wyniki są zgodne z uzyskanymi przez Lopez-Encuentre i wsp. [22] w wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów po pełnej resekcji, wykonanej metodą torakotomii, z rozpoznaniem histopatologicznie wczesnym stadium NSCLC (pT1-2 N0 M0), w którym wskaźnik pięcioletniego przeżycia u osób z guzami pierwotnymi wielkości >7 cm wynosił 38%, w porównaniu do wskaźnika pięcioletniego przeżycia 62% w przypadku chorych z guzami pierwotnymi wielkości <2 cm.

Według piśmiennictwa, u pacjentów z nieoperacyjnym NSCLC we wczesnym stadium zaawansowania wskaźnik częstości niepowodzeń leczenia z powodu poja-

**Tab. IV. Wskaźniki przeżycia zależnego od raka płuc wg piśmiennictwa, dotyczące pacjentów z NSCLC w stopniu I i II, leczonych wyłącznie radioterapią**

Źródło danych	Wskaźniki przeżycia (%) (95% przedziały ufności)		
	Przeżycie jednoroczne	Przeżycie trzyletnie	Przeżycie pięcioletnie
<b>Stopień I NSCLC</b>			
Zakres mediany według przeglądu piśmiennictwa [9-16]	72% (55-90%) *66% (67-71%)	33% (22-56%) *29% (27-32%)	17% (13-39%) *15% (13-17%)
Niniejsze badanie w ramach LRCP Yu, Tai, Ash i wsp.	87%	34%	13%
<b>Stopień II NSCLC</b>			
Zakres mediany według przeglądu piśmiennictwa [9-16]	70% *55% (50-60%)	20% *25% (19-30%)	12% *11% (6%-16%)
Niniejsze badanie w ramach Yu, Tai, Ash i wsp.	67%	22%	5%

\* oznacza punktową wartość oszacowaną z 95% przedziałem ufności na podstawie danych z rejestru *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* [17]

Tab. V. Trwające obecnie badania kliniczne

W badaniu **The Cancer and Leukemia Group B (CALGB)** ocenia się skracanie radioterapii i hipofrakcjonowanie w leczeniu NSCLC stopnia I (wielkość guza <4 cm) (CALGB 39904).

**The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)** prowadzi badanie fazy I z eskalacją dawki wśród pacjentów z nieoperacyjnym ze względów medycznych NSCLC stopnia I i II (EORTC 22994).

**The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)** prowadzi badanie fazy II (RTOG 0236) nad stosowaniem radioterapii stereotaktycznej (SRT) w przypadku nieoperacyjnych ze względów medycznych NSCLC stopnia I/II (wielkość guza <5 cm, guz umiejscowiony obwodowo i N0).

Kanadyjski instytut **National Cancer Institute of Canada (NCIC)** opracował badanie fazy II (BR. 25) nad stosowaniem przyspieszonej hipofrakcjonowanej 3-D-konformalnej radioterapii w leczeniu NSCLC nieoperacyjnego stopnia I/II (średnica guza <5 cm, guz umiejscowiony obwodowo i N0).

**Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)** bada rolę skojarzonej chemioradioterapii w innym badaniu (RTOG 0117): chemioterapia cotygodniowo podawanym paklitaksemem i karboplatiną z równoczesną 3D-konformalną radioterapią z intensyfikacją dawki u pacjentów z nowotworem nieoperacyjnym stopnia I-III.

wienia się przerzutu odległego wynosił 16-50% [23, 24]. Uznano za logiczne zastosowanie u tych osób uzupełniającego leczenia ogólnego, zwłaszcza w przypadku nowotworu o znacznym rozmiarze i zaawansowaniu, jednak klinicznie bez zajęcia węzłów chłonnych. Jeremic i wsp. [25] opisali badanie obejmujące 56 pacjentów z NSCLC w stopniu I lub II, których leczono hiperfrakcjonowaną radioterapią (67,6 Gy we frakcjach po 1,3 Gy, podawanych dwa razy na dobę), skojarzoną z równoczesnym podawaniem karboplatyny i paklitakselu w niskiej dawce. Pięcioletnie wskaźniki przeżycia OS i DFS wynosiły odpowiednio: 36% i 43%, ze wskaźnikami ostrej toksyczności w stopniu 4, wynoszącymi 7% w przypadku powikłań płucnych, 7% w przypadku powikłań przelykowych i 22% w przypadku powikłań hematologicznych.

Ze względu na narastające zainteresowanie stosowaniem różnych nowoczesnych leków w uzupełniającym leczeniu ogólnym pacjentów leczonych chirurgicznie, w przyszłych badaniach konieczne będzie uwzględnianie chemioterapii według schematów skutecznych w podgrupie pacjentów z nowotworem nieoperacyjnym ze względów medycznych, m.in. z powodu podeszłego wieku [26], we względnie dobrym stanie ogólnym, którzy są leczeni radioterapią małych obszarów lub okolic pierwotnie zajętych (*involved field radiotherapy*) [27]. Te dwie techniki wykazują potencjalną zaletę minimalizacji powikłań związanych z napromienianiem, takich jak np. popromienne zapalenie przelyku i zapalenie płuc.

W leczeniu wczesnego miejscowo ograniczonego NSCLC nadal istotnym problemem jest miejscowe ograniczenie nowotworu. Wskaźniki progresji choroby, związanej z miejscowym niepowodzeniem (75%) i z niepowodzeniem z powodu przerzutów odległych (58%), uzyskane w ramach naszych danych, są zgodne z danymi Cheunga i wsp. [27], którzy stwierdzili częstość występowania początkowych nawrotów z komponentem miejscowym na poziomie 68,9% u pacjentów z NSCLC we wczesnym stadium, leczonych wyłącznie radioterapią.

Ponadto nasze dane nie wykazały, aby dawka radioterapii i wielkość frakcji w programie dawek 50-60 Gy we frakcjach po 2,5-2,0 Gy wywierały jakikolwiek wpływ na wyniki leczenia uzyskiwane u pacjentów. Opisywano, że radioterapia wysokodawkowa, z użyciem dawek ponad 60-65 Gy, wiąże się z istotnie niższym odsetkiem nawro-

tów w obrębie klatki piersiowej [11, 16, 28]. Wydaje się, że poprawa miejscowej kontroli guza może mieć wpływ na poprawę wskaźnika przeżycia całkowitego.

Sibley i wsp. [15] stwierdzili, że wskaźnik pięcioletniego przeżycia zależnego od nowotworu dla pacjentów z opanowaniem guza pierwotnego wynosił 46%, co stanowi wskaźnik istotnie statystycznie lepszy niż wskaźnik 12% przeżycia u pacjentów z niepowodzeniem miejscowym.

Qiao i wsp. [29] przeprowadzili przegląd i analizę 18 badań opisanych w latach 1988-2000. Wykazali istnienie odwrotnie proporcjonalnej zależności pomiędzy nawrotami miejscowymi a biologiczną dawką równoważną (BED), z poprawą wskaźników miejscowego niepowodzenia leczenia w miarę wzrastających wartości BED. Opracowuje się obecnie bardziej konformalne i zaawansowane technicznie metody napromieniania, w celu zapewnienia bezpieczeństwa radioterapii według schematów wysokodawkowych [30-32].

Jest raczej mało prawdopodobne, aby zostało zaprojektowane randomizowane badanie, które potwierdzi korzyści związane ze stosowaniem radykalnej radioterapii, w porównaniu do wyłącznej obserwacji w NSCLC we wczesnym stopniu zaawansowania. Obecnie trwają jednakże prace rozwojowe nad nowymi technikami, doskonalącymi stosowanie radykalnej radioterapii oraz miejscowe kontrole guza w tej podgrupie pacjentów. Połączone zespoły badaczy prowadzą kilka dużych badań, mających na celu potwierdzenie skuteczności nowych strategii niechirurgicznego leczenia wczesnego NSCLC, nieoperacyjnego ze względów medycznych (Tab. V). Wyniki tych badań mogą pogłębić wiedzę na temat tego typu leczenia i umożliwić stosowanie omawianych nowych strategii.

## Wnioski

W niniejszym badaniu przedstawiono nasze kanadyjskie doświadczenia wynikające z leczenia pacjentów z miejscowo ograniczonym nowotworem płuc, nieoperacyjnym ze względów medycznych. Uzyskano w nim gorsze wyniki w podgrupie chorych, którzy nie zostali poddani radykalnej RT. Zastosowanie u nich wyłącznie obserwacji może stanowić gorszą opcję terapeutyczną. Jest to również

istotne klinicznie w przypadku pacjentów z miejscowo ograniczonym nowotworem, którzy nie zostaną poddani operacji chirurgicznej. Z drugiej strony u wielu pacjentów, którzy zostali poddani radykalnej radioterapii, uzyskano miejscowe niepowodzenie leczenia. Wynik leczenia był tym gorszy, im większa była średnica guza. Złe rokowanie stwierdzono u pacjentów z guzem o wielkości ponad 6 cm. W każdym przypadku leczenie należy prowadzić w sposób indywidualny. Klinikystów zachęca się do jak najpełniejszego omawiania z pacjentami dostępnych opcji leczenia, jego celów, potencjalnych działań niepożądanych oraz wyników realizowanych aktualnie badań klinicznych. Prowadzone są obecnie dalsze badania z zastosowaniem konformalnej techniki, większej dawki na guz i odpowiedniego frakcjonowania dawek.

#### Podziękowania

Autorzy składają serdeczne podziękowania Mary-Ellen Coughlin za umiejętne przygotowanie maszynopisu i Frances Whiston za zarządzanie danymi. Część niniejszej pracy została przedstawiona podczas dorocznego zjazdu Kanadyjskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej, który odbył się w dniach 13-16 września 2006 r. w Calgary, w stanie Alberta, Kanada.

#### Edward Yu, MD, PhD, FRCPC

Department of Oncology, Division of Radiation Oncology  
University of Western Ontario  
London Regional Cancer Program  
London Health Sciences Centre  
790 Commissioners Road, East, London,  
Ontario, Canada N6A 4L6  
E-mail: edward.yu@lhsc.on.ca

#### Piśmiennictwo

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-17.
- Naruke T, Goya T, Tsuchiya R i wsp. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorax Cardiovasc Surg* 1988; 96: 440-7.
- Esmail N, Walker MA. Waiting your turn: hospital waiting lists in Canada. Wyd. 1. Vancouver: The Fraser Institute, www.fraserinstitute.ca, 2006.
- Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF i wsp. Waiting for radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 221-8.
- Mayo NC, Scott SN, Shen N i wsp. Waiting time for breast cancer surgery in Quebec. *CMAJ* 2001; 164: 1133-8.
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). Manual for staging of cancer: lung. Wyd. 5. Philadelphia: Lippincott; 1997.
- Tomiaak A, Yoshida K, Vincent M i wsp. Three day vinblastine schedule for non-small cell lung cancer treated with cisplatin and concurrent radiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 382. A 1187.
- Dillman RO, Herndon J, Seagren SL i wsp. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 Trial. *JNCI* 1996; 88: 1210-1.
- Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH i wsp. Radiation in management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implication for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 3-9.
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y i wsp. Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26: 137-42.
- Kaskowitz L, Graham MV, Emami B i wsp. Radiation Therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 517-23.
- Krol AD, Aussems P, Noordijk EM i wsp. Local irradiation alone for peripheral stage I lung cancer; could we omit the elective regional nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 297-302.
- Lagerwarrrd FJ, Sennan S, van Meerbeeck JP i wsp. Has 3D conformal radiotherapy (3D CRT) improved the local tumour control for stage I non-small cell lung cancer? *Radiother Oncol* 2002; 63: 151-7.
- Sandler HM, Curran WJ Jr., Turrisi AT III. The influence of tumour size and pre-treatment staging on outcome following radiation therapy alone for stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 9-13.
- Sibley GS, Jamieson TA, Marks LB i wsp. Radiotherapy alone for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:149-54.
- Slotman BJ, Njo KH, Karim AB. Curative radiotherapy for technically operable stage I non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 33-37.
- Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C i wsp. Radiation therapy for treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128: 1461-7.
- Graham PH, Gebiski VJ, Langlands AO. Radical radiotherapy for early non-small lung cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1995; 31: 261-6.
- McGarry R, Song G, Rosiers P i wsp. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2002; 121: 1155-8.
- Mery CM, Pappas AN, Burt BM i wsp. Diameter of non-small cell lung cancer correlates with long term survival implication for T stage. *Chest* 2005; 128: 3255-60.
- Noordijk EM, vd Poest CE, Hermans J i wsp. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988; 13: 83-9.
- Lopez-Encuentra A, Duque-Medina J L, Rami-Porta R i wsp. Staging in lung cancer: is 3 cm a prognostic threshold in pathologic staging I non-small cell lung cancer? A multicentre study of 1020 patients. *Chest* 2002; 121: 1515-20.
- Rowell NP, William CJ. Radical radiation therapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable); a systemic review. *Thorax* 2001; 56: 628-38.
- Ten Haken RK, Kong FM, Cronin P i wsp. Patterns of local/regional failure after high dose radiation in patients with inoperable/unresectable non-small cell lung cancer. (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (1S): S530-1.
- Jeremic B, Milicic B, Acimovic L i wsp. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily carboplatin/paclitaxel in patients with early stage (I/II) non-small cell lung cancer (NSCLC). Long-term results of a phase II study. (abstract) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (1S): S 528-9.
- Costa GJ, Fernandes ALG, Pereira JR i wsp. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer* 2006; 53: 171-6.
- Cheung PCF, Mackillop WJ, Dixon P i wsp. Involved field radiotherapy alone for early stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 703-10.
- Kupelian PA, Komaki R, Allen P. Prognostic factors in the treatment of node negative non-small cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 607-13.
- Qiao X, Tullgren O, Lax I i wsp. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2003; 41: 1-11.
- Chen M, Hayman JA, Ten Haker RK i wsp. Long term results of high dose conformal radiotherapy for patients with medically inoperable T1-3 N0 non-small cell lung cancer: is low incidence of regional failure due to incidental nodal irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 120-6.
- Fang L C, Komaki R, Allen P i wsp. Comparison of outcomes for patients with medically inoperable stage I non-small cell lung cancer treated with 2D versus 3D radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:108-16.
- Xia T, Li H, Sun Q i wsp. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II no-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2006; 66: 117-25.

Otrzymano: 24 lutego 2007 r.

Przyjęto do druku: 15 kwietnia 2007 r.