

Wstępne wyniki i tolerancja zastosowania zmodyfikowanej chemio-radioterapii w leczeniu chorych na zlokalizowaną postać drobnokomórkowego raka płuca

Beata Sas-Korczyńska

Wstęp. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w zlokalizowanej postaci (LD SCLC) leczeniem z wyboru jest równoczesna chemio-radioterapia, po której obserwuje się zwiększony odsetek całkowitych regresji w obrębie klatki piersiowej oraz zmniejszenie częstości zarówno niepowodzeń miejscowych, jak i rozwoju przerzutów odległych.

Celem pracy jest przedstawienie wstępnych wyników i ocena toksyczności zmodyfikowanej chemio-radioterapii polegającej na zastosowaniu konformalnej radioterapii, z przyspieszoną hiperfrakcjonacją dawki (radioterapia zmiany w klatce piersiowej) oraz wcześniejszego przeprowadzenia profilaktycznego napromieniania mózgowia.

Materiał i metody. Od 2002 roku w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie u chorych na LD SCLC stosowana jest zmodyfikowana chemio-radioterapia. Chorzy otrzymują 5 cykli chemioterapii (cisplatyna i etopozyd) powtarzanych co 4 tygodnie. Radioterapia zmiany w klatce piersiowej rozpoczyna się bezpośrednio po drugim cyklu chemioterapii. Planowane jest podanie dawki 54 Gy w 30 frakcjach (sześć frakcji w czasie 5 dni: dwie frakcje w jednym dniu, a w pozostałe 4 dni po jednej frakcji dziennie). Profilaktyczne napromienianie mózgowia dawką 30 Gy podaną w 15 frakcjach przeprowadzane jest pomiędzy 4 i 5 cyklem chemioterapii.

Przedstawione wyniki dotyczą grupy 34 chorych leczonych w okresie od czerwca 2002 do lipca 2004. Pełne, planowane leczenie przeprowadzono u 24 chorych (70,6%). Pozostałych 10 chorych otrzymało mniejszą liczbę cykli chemioterapii, u 3 spośród nich wcześniej zakończono radioterapię zmiany w klatce piersiowej, a u 6 chorych nie przeprowadzono profilaktycznego napromieniania mózgowia. Skrócenie czasu leczenia u tych 10 chorych spowodowane było: powikłaniami (8 chorych), zgonem (1 chory), rezygnacją chorego z kontynuacji leczenia (1 chory).

Wyniki. U 22 chorych (64,7%) po przeprowadzonym leczeniu stwierdzono całkowitą regresję. Wyniki leczenia oceniono w zakresie 1-roczyń przeżyć, które oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Wynoszą one: całkowite – 87,1%, bez objawów choroby – 49,5%, bez objawów przerzutów do mózgu – 100%. Tolerancję zmodyfikowanej chemio-radioterapii oceniono w zakresie powikłań, które wystąpiły w czasie leczenia lub bezpośrednio po jego zakończeniu. Najczęściej obserwowano powikłania hematologiczne. U 31 chorych (91,2%) stwierdzono anemię, a u 28 chorych (82,4%) wystąpiła leukopenia. U 17 chorych wystąpiły trudności w połykaniu, a u 11 chorych obserwowano zmniejszenie ciężaru ciała o ponad 5% w stosunku do wyjściowej wartości. U 18 chorych (32,4%) stwierdzono podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. W sumie, powikłania hematologiczne i / albo biochemiczne objawy niewydolności nerek były przyczyną wcześniejszego zakończenia leczenia u 8 chorych.

Wnioski. Zastosowanie równoczesnej chemio-radioterapii według zmodyfikowanego schematu pozwala na poprawę wyników leczenia u chorych na LD SCLC. Odsetek obserwowanych całkowitych remisji po takim leczeniu wynosi 64,7%.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, zlokalizowana postać, chemio-radioterapia, radioterapia, przyspieszona hiperfrakcjonacja, profilaktyczne napromienianie, mózgowie

Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC) stanowi około 20% wszystkich przypadków raka płuca. W chwili rozpoznania jedynie 30-40% chorych na SCLC można zakwalifikować do grupy chorych, u których nowotwór ten jest w postaci zlokalizowanej (LD) [1, 2].

Zlokalizowana postać drobnokomórkowego raka płuca (LD SCLC) jest różnie definiowana. Według najczęściej stosowanej definicji klasycznej określana jest jako zmiana nowotworowa, która można być objęta wybranym w sposób uzasadniony, pojedynczym polem radioterapii. Oznacza to, że nowotwór jest ograniczony do jednej połowy klatki piersiowej i do śródpiersia. Kontrowersje związane z definicją LD odnoszą się do zajęcia węzłów chłonnych przeciwległej wnęki, powiększenia węzłów chłonnych nadobojczykowych po tej samej i po przeciwnej stronie, a także do nowotworowego wysięku w jamie opłucnowej po tej samej stronie.

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) i Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) definiują LD jako chorobę ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej, z wyłączeniem przypadków z powiększeniem węzłów chłonnych wnęki po stronie przeciwnej, powiększeniem węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie przeciwnej albo z obecnością nowotworowego wysięku w jamie opłucnowej.

Z drugiej strony, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) określa LD SCLC jako nowotwór zajmujący przed leczeniem mniej niż 50% maksymalnego poprzecznego wymiaru klatki piersiowej ocenianego na rentgenowskim zdjęciu tylnoprzodnym [2].

Inni badacze definiują LD SCLC jako nowotwór ograniczony do jednej połowy klatki piersiowej, z uwzględnieniem również przypadków z obecnością powiększonych węzłów chłonnych wnęki po tej samej stronie, z obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych nadobojczykowych albo nowotworowym wysiękiem w jamie opłucnowej po stronie zmiany. Zaliczenie do omawianej kategorii chorych z zajęciem węzłów nadobojczykowych i z wysiękiem w jamie opłucnowej tłumaczą lepszym rokowaniem u takich chorych, w porównaniu z rokowaniem u chorych z obecnością krwiopochodnych przerzutów odległych [3].

SCLC uważany jest za nowotwór wysoce wrażliwy na chemioterapię i radioterapię. Chemioterapia pozwala na uzyskanie pozytywnej odpowiedzi na leczenie u 70-80% chorych, przy czym u 40-68% z nich obserwowana jest całkowita regresja [4]. Pomimo dużej chemiowrażliwości SCLC u większości chorych obserwuje się rozwój lokoregionalnych niepowodzeń oraz przerzutów odległych, które najczęściej zlokalizowane są w mózgu [4-6].

Stosowanie skojarzonej chemioterapii i radioterapii zmiany w klatce piersiowej pozwala na poprawę wyników leczenia w zakresie wyższego odsetka częstości miejscowego wyleczenia nowotworu w obrębie klatki piersiowej (o około 14-25%), wydłużenia czasu trwania regresji oraz

do wyższych odsetek przeżycia całkowitego [7-11]. Równocześnie obserwowane jest zmniejszenie o około 14% częstości niepowodzeń w obrębie klatki piersiowej [9-13].

Lepsze wyniki skojarzonego leczenia SCLC są szczególnie widoczne, gdy chemioterapia i radioterapia stosowane są równocześnie. Po takim leczeniu obserwowana częstość występowania całkowitych regresji jest większa o około 8%, niż w porównaniu z wynikami po chemio-radioterapii stosowanej sekwencyjnie [14]. Równoczesna chemio-radioterapia prowadzi do zmniejszenia częstości rozwoju niepowodzeń lokoregionalnych oraz do zmniejszenia częstości przerzutów odległych o około 14-18% [15, 16]. Możliwym wyjaśnieniem uzyskiwania lepszych wyników po równoczesnym stosowaniu obu metod, w porównaniu do ich stosowania sekwencyjnego, jest istnienie mutacji somatycznej powodującej wystąpienie oporności na chemioterapię, która z kolei może być odpowiedzialna za powstawanie klonów opornych na leczenie [4, 14].

Celem badań prowadzonych w grupach chorych na LD SCLC było uzyskanie poprawy wyników leczenia. Badania te odnosiły się do różnych aspektów leczenia skojarzonego:

- napromieniania zmiany w klatce piersiowej: wysokości dawki całkowitej, schematu jej frakcjonowania oraz czasu rozpoczęcia radioterapii względem chemioterapii [14, 16-18],
- chemioterapii: intensyfikacji dawki, stosowania nowych leków [4, 19],
- profilaktycznego napromieniania mózgowia (PCI): wysokości dawki całkowitej, czasu jego przeprowadzenia względem chemio-radioterapii [20-23].

Od 1994 roku w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie u chorych na LD SCLC stosowano równoczesną chemio-radioterapię. Leczenie to polegało na podaniu pięciu cykli chemioterapii i równoczesnej radioterapii zmiany w klatce piersiowej. Chemioterapia stosowana zgodnie ze schematem PE (cisplatyna w dawce 30 mg/m²/dobę dożylnie w 1, 2 i 3 dniu cyklu i etopozyd w dawce 120 mg/m²/dobę dożylnie w 1, 3 i 5 dniu cyklu).

Całkowita dawka radioterapii zmiany w klatce piersiowej wynosiła 54 Gy w 30 frakcjach (podawanych: jedna frakcja dziennie, pięć frakcji w tygodniu). Od 1995 roku u chorych z całkowitą regresją po chemio-radioterapii przeprowadzano profilaktyczne napromienianie mózgowia. Dawka PCI wynosiła 30 Gy podawanych w 15 frakcjach w czasie 3 tygodni.

Wyżej przedstawione leczenie zastosowane było w okresie od 1994 roku do maja 2002 roku u 80 chorych na LD SCLC. Wyniki publikowane były we wcześniejszych opracowaniach [24, 25].

Pozytywną odpowiedź na zastosowanie równoczesnej chemio-radioterapii obserwowano u 66 chorych (82,5%). U 43 z nich (53,8%) stwierdzono całkowitą regresję (CR). PCI przeprowadzono u 42 pacjentów z CR.

Dwuletnie wyniki leczenia oszacowano stosując metodę Kaplana-Meiera. Odsetki 2-letnich przeżyć wynosiły: całkowitego – 41%, bez objawów nowotworu – 27,9%, bez objawów przerzutów do mózgu – 52,1%. Najczęst-

Tab. I. Schemat „zmodyfikowanej” chemio-radioterapii stosowanej u chorych na LD SCLC od czerwca 2002 w Centrum Onkologii w Krakowie

Tydzień leczenia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Chemioterapia (PE)	X				X				X				X				X
Radioterapia						X	X	X	X	X	X						
PNM														X	X	X	

szymi niepowodzeniami leczenia były: przerzuty odległe (42 pacjentów – 52,5%), wznowa nowotworu w obrębie klatki piersiowej (10 pacjentów – 16,9%) oraz utrzymywanie się zmian nowotworowych w obrębie klatki piersiowej. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych był mózg.

Przeprowadzona analiza wykazała, że przerzuty do mózgu częściej rozwijają się u chorych, u których nie uzyskano CR po chemio-radioterapii (u 42,9% chorych bez CR *versus* u 28,8% u chorych z CR), jak również u tych chorych, u których nie przeprowadzono PCI, szczególnie u chorych z CR (u 58,8% chorych bez PCI *versus* u 16,7% chorych, u których zastosowano PCI). Jeżeli chodzi o zastosowanie PCI, to odsetek 2-letnich przeżyć bez objawów przerzutów do mózgu wynosił 24,7% u chorych, u których nie przeprowadzono PCI, w porównaniu do 80,1% u chorych, u których je zastosowano. Różnice te były istotne statystycznie (test log rang: $p=0,00002$).

Na podstawie uzyskanych przez nas przedstawionych powyżej wyników oraz danych opublikowanych w piśmiennictwie, od czerwca 2002 roku w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie rozpoczęto stosowanie „zmodyfikowanego” schematu równoczesnej chemio-radioterapii w leczeniu chorych na LD SCLC. Modyfikacja intensywności leczenia polegała na:

- rozpoczynaniu napromieniania zmiany w klatce piersiowej podczas lub bezpośrednio po zakończeniu drugiego cyklu chemioterapii wg schematu PE,
- stosowaniu konformalnej techniki radioterapii z użyciem wielolistkowego kolimatora (MLC) w celu zminimalizowania dawki na zdrowe tkanki i narządy krytyczne,
- stosowaniu przyspieszonej hiperfrakcjonacji dawki: 54 Gy w 30 frakcjach podawanych z częstością 6 frakcji tygodniowo (1 frakcja dziennie przez 4 dni i 2 frakcje dziennie w 1 dniu tygodnia),
- wczesnym zastosowaniu PCI – w okresie pomiędzy 4 i 5 cyklem chemioterapii (dawką 30 Gy podana na cały mózg w 15 frakcjach podawanych 5 frakcji tygodniowo).

„Zmodyfikowany” schemat chemio-radioterapii w leczeniu LD SCLC przedstawiono w Tabeli I.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wstępnych wyników leczenia oraz ocena toksyczności „zmodyfikowanego” schematu równoczesnej chemio-radioterapii z zastosowaniem konformalnej radioterapii z przyspieszoną hiperfrakcjonacją oraz z wczesnym zastosowaniem profilaktycznego napromieniania mózgowia (PCI).

Wyniki i toksyczność „zmodyfikowanego” schematu (stosowanego od roku 2002) równoczesnej chemio-radioterapii zostały porównane z wynikami i danymi dotyczący-

mi toksyczności obserwowanymi po stosowaniu „klasycznej” chemio-radioterapii (stosowanej w latach 1994-2002).

Materiały i metody

W okresie od czerwca 2002 roku do września 2004 roku w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie, 44 chorych na LD SCLC zakwalifikowanych zostało do leczenia według „zmodyfikowanego” schematu równoczesnej chemio-radioterapii. U 34 chorych (77,3%) z tej grupy leczenie zakończono przed lipcem 2004. Stanowią oni przedmiot obecnie przedstawianej analizy.

Przed rozpoczęciem leczenia rozpoznanie LD SCLC potwierdzano stosując następujące procedury: bronchoskopię z biopsją, badanie histologiczne materiału biopsyjnego, badanie cytologiczne wysięku z jamy opłucnowej, biopsję i badanie histologiczne powiększonych nadobojczykowych węzłów chłonnych, bakteriogram popłuczyn oskrzelowych, badania obrazowe (konwencjonalne zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, komputerowa tomografia klatki piersiowej i jamy brzusznej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz magnetyczny rezonans jądrowy mózgowia), morfologię krwi, biochemiczne badania oceniające funkcję wątroby i nerek (stężenie w surowicy: mocznika, kreatyniny, bilirubiny, białka z elektroforezą, aktywność enzymów w surowicy: transaminazy alaninowej (ALAT) i asparaginowej (AspAT), fosfatazy zasadowej, gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), dehydrogenazy mleczanowej (LDH-L)), stężenie neuronoswoistej enolazy (NSE), biopsję szpiku kostnego, scyntyografię kośćca, spirometrię, ocenę stanu neurologicznego i stanu odżywienia (ciężar ciała, stężenie albumin w surowicy).

LD SCLC definiowano jako nowotwór ograniczony do jednej połowy klatki piersiowej, włączając przypadki z powiększonymi węzłami chłonnymi wewnątrz po stronie zmiany, z obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, powiększeniem węzłów chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie oraz nowotworowym wysiękiem w jamie opłucnowej po tej samej stronie.

Pacjenci

W Tabeli II przedstawiono charakterystykę kliniczną chorych na LD SCLC leczonych równoczesną chemio-radioterapią według schematu „zmodyfikowanego” (34 chorych leczonych w latach 2002-2004) w porównaniu do chorych leczonych metodą „klasyczną” (80 chorych leczonych w latach 1994-2002).

Chemioterapia

Wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię według schematu PE. Planowano podanie 5 cykli PE co 28 dni.

W trakcie chemioterapii przeprowadzono radioterapię zmiany w klatce piersiowej oraz profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI).

Tab. II. Porównanie parametrów klinicznych chorych na LD SCLC leczonych według „zmodyfikowanego” (2002-2004) i „klasycznego” (1994- 2002) schematu równoczesnej chemio-radioterapii

Czynnik	Schemat „klasyczny”	Schemat „zmodyfikowany”	P (test Chi ²)
liczba chorych	80	34	
wiek:			
zakres	28 – 73	45 -70	
średnia	54,3	58,2	0,0433
mediana	53,5	59	
pleć:			
kobiety	32 (40%)	11 (32,4%)	0,4409
mężczyźni	48 (60%)	23 (67,7%)	
lokalizacja w płucu:			
lewe	44 (55%)	15 (44,1%)	0,2873
prawe	36 (45%)	19 (55,9%)	
węzły nadobojczykowe	13 (16,3%)	3 (8,8%)	0,2963
wysięk w jamie opłucnowej	10 (12,5%)	2 (5,9%)	0,2922

Radioterapia

Radioterapię (RT) zmiany w klatce piersiowej przeprowadzano przy użyciu wiązki fotonów o energii 6 MV lub 18 MV uzyskanych w akceleratorze liniowym. Stosowano trójwymiarowe planowanie leczenia z wykorzystaniem tomografii komputerowej oraz konformalną technikę radioterapii z użyciem wielolistkowego kolimatora, w celu maksymalizacji dawki w obszarze zmiany przy równoczesnym ograniczeniu dawki na prawidłowe tkanki i narządy krytyczne [26].

GTV określone było na podstawie tomografii komputerowej wykonanej przed rozpoczęciem leczenia.

Leczenie miało charakter dwufazowy. W pierwszej fazie, w której stosowano technikę dwóch naprzeciwległych wiązek – przedniej i tylnej – PTV obejmowała GTV oraz węzły wnetki i śródpiersia z odpowiednim marginesem. Planowana dawka wynosiła 45 Gy w 25 frakcjach podawanych raz dziennie przez pięć dni w tygodniu. Dodatkowo raz w tygodniu, po 6-godzinnej przerwie podawano drugą frakcję, planowaną jako druga faza RT. W tej fazie PTV obejmowała GTV z odpowiednim marginesem. W fazie tej na ogół stosowano napromienianie techniką trzech wiązek skrzyżowanych, w celu ograniczenia dawki w tkance płucnej i rdzeniu kręgowym. Stosując tą technikę podwyższano dawkę na GTV o 9 Gy. Całkowita dawka podawana na GTV wynosiła 54 Gy w 30 frakcjach.

U chorych z wysiękiem w jamie opłucnowej w pierwszej fazie RT, PTV obejmowała całą jamę opłucnową oraz węzły śródpiersia z odpowiednim marginesem. Stosowano technikę dwóch naprzeciwległych wiązek – przedniej i tylnej – w celu podania dawki 20 Gy, a następnie PTV zmniejszono do obszaru GTV i do węzłów wnetki i śródpiersia z odpowiednimi marginesami i kontynuowano napromienianie do dawki 45 Gy. Druga faza RT była taka sama, jak w przypadku chorych bez wysięku w jamie opłucnowej.

Węzły nadobojczykowe były napromieniane u chorych, u których zmiana pierwotna zlokalizowana była w oskrzelach górnego płata, w przypadku obecności przerzutów do węzłów śródpiersia zlokalizowanych ponad rozdwojeniem tchawicy oraz u chorych, u których stwierdzano przerzuty do węzłów nadobojczykowych.

Profilaktyczne napromienianie mózgowia

Profilaktyczne napromienienie mózgowia (PNM) przeprowadzano w trakcie chemioterapii pomiędzy czwartym i piątym cyklem PE. Obejmowała cały mózg. Stosowano technikę dwóch naprzeciwległych wiązek bocznych. Całkowita dawka wyniosła 30 Gy w 15 frakcjach podanych w czasie 3 tygodni.

W Tabeli III przedstawiono charakterystykę leczenia 34 chorych na LD SCLC, leczonych wg schematu „zmodyfikowanego” w porównaniu do grupy 80 chorych leczonych według schematu „klasycznego”.

Pełne, zaplanowane leczenie otrzymało 24 (70,6%) z całej grupy 34 analizowanych chorych. Pozostałych 10 chorych otrzymało mniejszą (1-4) niż planowana liczbę cykli chemioterapii wg schematu PE. W tej podgrupie radioterapia została zakończona wcześniej u 3 chorych, a u 6 chorych nie przeprowadzono PNM.

Przyczyny wcześniejszego zakończenia leczenia u tych chorych były następujące: niepożądane objawy (8 chorych), zgon z powodu niewydolności krążenia (1 chory) i odmowa zgody chorego na kontynuację leczenia (1 chory).

Po zakończeniu chemio-radioterapii wykonywano badania diagnostyczne w celu oceny skuteczności zastosowanego leczenia. Należały do nich: badania obrazowe (konwencjonalne zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej), morfologia i badania biochemiczne krwi.

W okresie obserwacji chorzy zgłaszali się do badań kontrolnych co 2 miesiące w czasie pierwszego roku i co 3 miesiące od drugiego roku od zakończenia leczenia.

Wyniki leczenia oceniano w zakresie częstości całkowitych regresji w klatce piersiowej oraz szacując odsetki przeżyć: całkowitego, przeżycia bez objawów nowotworu oraz bez objawów przerzutów do mózgu. Odsetki przeżyć szacowano przy użyciu metody Kaplana- Meiera.

Wyniki uzyskane w grupie chorych, którzy otrzymali leczenie według schematu „zmodyfikowanego” porównano z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych według „klasycznego” schematu równoczesnej chemio-radioterapii. Różnice odsetek przeżyć w obu grupach porównano stosując testu log rang, a w przypadku porównania częstości CR stosowano test chi-kwadrat.

Wyniki

Okres obserwacji w analizowanej grupie 34 chorych na LD SCLC wyniósł od 4 do 23 miesięcy (średnia: 13,7 miesięcy, mediana: 14 miesięcy).

W okresie tym 10 pacjentów (26,5%) zmarło. Przyczynami zgonu były: progresja choroby klatki piersiowej (1 chory), przerzuty odległe (3 chorych), krwotok płucny (1 chory), niewydolność krążenia (1 chory), natomiast u pozostałych 3 chorych przyczyna zgonu nie była znana.

Tab. III. Porównanie czynników terapeutycznych w grupach chorych leczonych według „klasycznego” i „zmodyfikowanego” schematu chemio-radioterapii

Czynnik		schemat „klasyczny”	schemat „zmodyfikowany”	P (test Chi ²)
Chemioterapia PE liczba cykli:	1	1 (1,3%)	1 (2,9%)	0,2299
	2	2 (2,5%)	1 (2,9%)	
	3	2 (2,5%)	4 (11,8%)	
	4	14 (17,5%)	4 (11,8%)	
	5	58 (72,5%)	24 (70,6%)	
	6	3 (3,8%)	-	
Radioterapia dawka całkowita [Gy]	zakres:	29,4 – 69,6	18 – 54	0,1766
	średnia:	53,9	52,4	
	mediana:	55	54	
Dawka na śródpiersie [Gy]	zakres:	29,4 – 50,0	10,6 – 45,0	0,0130
	średnia:	42,3	40,2	
	mediana:	43,2	41,4	
Liczba frakcji	zakres:	18 – 50	10 – 30	0,8469
	średnia:	29,3	29,1	
	mediana:	30	30	
Czas leczenia [dni]	zakres:	25 – 77	18 – 51	0,0000
	średnia:	46	36,1	
	mediana:	45	37	
PNM		42 (52,5%)	28 (82,4%)	0,0027

Dwudziestu czterech chorych żyje, przy czym u 14 z nich (58,3%) obserwowana jest CR.

Wyniki leczenia oceniono w zakresie częstości CR oraz odsetek przeżyć: całkowitego, bez objawów nowotworu i bez objawów przerzutów do mózgu.

Przeżycia

U 22 chorych (64,7%) stwierdzono całkowitą regresję, a odsetki 1-roczyńskich przeżyć wynosiły: całkowitego 87,1%, bez objawów nowotworu 49,5% i bez objawów przerzutów do mózgu 100%.

W Tabeli IV przedstawiono porównanie skuteczności chemio-radioterapii w dwóch grupach chorych na LD

Tab. IV. Wyniki chemio-radioterapii stosowanej u chorych na LD SCLC – porównanie dwóch schematów: „klasycznego” i „zmodyfikowanego”

Wyniki	schemat „klasyczny”	schemat „zmodyfikowany”	p
Liczba chorych	80	34	
Całkowita remisja liczba chorych	43	22	0,2797
%	53,8%	64,7%	
1-roczyńskie przeżycie (metoda Kaplana –Meiera):			
– całkowite	61,8%	87,1%	0,1077
– bez objawów nowotworu	36,8%	49,5%	0,3824
– bez przerzutów do mózgu	68%	100%	0,0041

SCLC leczonych w dwóch okresach: w latach 1994–2002 (schemat „klasyczny”) i 2002–2004 (schemat „zmodyfikowany”).

Niepowodzenia

W okresie obserwacji u 4 chorych (11,8%) stwierdzono progresję zmian chorobowych w obrębie klatki piersiowej. Przerzuty odległe wystąpiły u 9 chorych (26,5%): u 6 z CR i 3 z PR po chemio-radioterapii. Przerzuty te były zlokalizowane w mózgu (1 chory), węzłach chłonnych (4 chorych), kościach (3 chorych) i wątrobie (3 chorych). U niektórych chorych przerzuty wystąpiły w kilku lokalizacjach.

U chorych z PR w obrębie klatki piersiowej po leczeniu oraz z progresją choroby w obrębie węzłów chłonnych zastosowano chemioterapię według schematów zawierających adriblastynę.

U pozostałych chorych stosowano wyłącznie leczenie objawowe.

Tolerancja

Tolerancję leczenia oceniano na podstawie występowania objawów niepożądanych w trakcie leczenia lub bezpośrednio po zakończeniu chemio-radioterapii. Objawy te podzielono na dwie grupy: objawy związane z radioterapią (odczyn w przełyku objawiający się zaburzeniami połykania oraz odczyn na skórze) oraz objawy związane z chemioterapią (biochemiczne objawy upośledzenia funkcji nerek oraz zahamowanie funkcji szpiku kostnego).

Tab. V. Niepożądane objawy i stopień ich nasilenia w grupie 34 chorych na LD SCLC leczonych według "zmodyfikowanego" schematu chemio-radioterapii

Objawy	Stopień	Liczba chorych	%
leukopenia		28	82,4
	G1	6	
	G2	8	
	G3	7	
	G4	7	
trombocytopenia	G4	4	11,8
anemia		31	91,2
	G1	14	
	G2	11	
	G3	4	
	G4	2	
dysfagia		17	50,0
	G1	16	
	G3	1	
nudności, wymioty		19	55,9
	G1	14	
	G2	4	
	G3	1	
biochemiczne objawy upośledzenia funkcji nerek		18	52,9
	G1	17	
	G2	1	

Stopnie nasilenia niepożądanych objawów oceniano stosując skalę NCI i RTOG [27, 28].

W Tabeli V przedstawiono częstość występowania i nasilenie niepożądanych objawów równoczesnej chemio-radioterapii w grupie 34 chorych na LD SCLC.

Najczęściej stwierdzano powikłania hematologiczne, w tym anemię, którą zaobserwowano u 31 chorych (91,2%), i leukopenię obserwowaną u 28 chorych (82,4%). Dwunastu chorych z anemią wymagało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, a u 3 zastosowano leczenie erytropoetyną. Spośród 28 chorych z leukopenią, u 13 stwierdzono gorączkę, 18 było poddanych antybiotykoterapii, a 4 wymagało podania czynnika wzrostu granulocytów.

Wystąpienie powikłań hematologicznych stopnia 3 lub 4 oraz biochemicznych objawów upośledzenia funkcji nerek (podwyższonego stężenia w surowicy kreatyniny i mocznika) u 8 chorych było przyczyną wcześniejszego zakończenia leczenia. Chorzy ci otrzymali mniejszą, niż planowana, liczbę cykli chemioterapii PE: 1 cykl (2 chorych), 3 cykle (2 chorych) i 4 cykle (4 chorych).

U 17 chorych stwierdzono nasiloną reakcję w przetyku objawiającą się zaburzeniami połykania (50%). U 11 chorych (32,4%) stwierdzono zmniejszenie ciężaru ciała o ponad 5% w stosunku do wyjściowej wartości.

Nasilony odczyn popromienny na skórze (G2-3) wystąpił u 4 chorych. W trakcie chemio-radioterapii u 4 chorych doszło do zaostrzenia współistniejących schorzeń: zakrzepowego zapalenia żył (3 chorych) i zaburzeń rytmu serca (1 chory).

Omówienie wyników

Równoczesna chemio-radioterapia uważana jest za leczenie z wyboru u chorych na LD SCLC. Leczenia takie umożliwiają uzyskanie wyższej częstości całkowitych regresji w obrębie klatki piersiowej, dłuższego okresu trwania remisji i całkowitego czasu przeżycia, a równocześnie zmniejszenie częstości rozwoju lokoregionalnych niepowodzeń [7-13].

Uzasadnieniem stosowania równoczesnej chemio-radioterapii jest teoria mutacji somatycznych powodujących powstanie oporności na leki, do której dochodzi w komórkach SCLC. Teoria ta może stanowić modelową podstawę dla koncepcji podziału chorych na LD SCLC na trzy grupy. W pierwszej grupie nie stwierdza się mutacji odpowiedzialnej za powstanie oporności na chemioterapię zarówno w komórkach guza pierwotnego, jak i w subklinicznych przerzutach zlokalizowanych poza klatką piersiową. Tacy chorzy mogą być wyleczeni przy zastosowaniu wyłącznie chemioterapii, ale niestety do tej grupy należy tylko około 5–10% populacji osób z LD SCLC. Druga grupa obejmuje chorych, u których w obrębie guza pierwotnego występują komórki odporne na chemioterapię, ale bez oporności w obrębie subklinicznych ognisk przerzutowych. Grupa ta stanowi 30–40% chorych na LD SCLC i jest to populacja docelowa dla zastosowania równoczesnej chemio-radioterapii. Wczesne zastosowanie RT może prowadzić do eradykacji chemioopornych klonów przed ich rozsianiem się poza ognisko pierwotne i do zmniejszenia prawdopodobieństwa powstania chemio- lub radioopornych klonów w trakcie leczenia. W trzeciej grupie, do której należy większość chorych na LD SCLC (50-60%), poza mutacją powodującą powstanie chemiooporności w obrębie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej, fenotypy te stwierdza się również w przerzutach. U takich chorych zastosowanie RT zmiany w klatce piersiowej może pozwolić na uzyskanie pozytywnego wyniku w klatce piersiowej, jednak nie wpływa na ostateczny wynik leczenia, który jest niekorzystny [14].

Własne wyniki uzyskane w grupie 34 chorych na LD SCLC potwierdzają skuteczność stosowania równoczesnej chemio-radioterapii w odniesieniu do bezpośrednich wyników oraz odsetek przeżyć: całkowitego, bez objawów nowotworu oraz bez objawów przerzutów do mózgu.

Badania nad LD SCLC przeprowadzone w celu poprawy wyników leczenia odnosiły się do niektórych aspektów leczenia skojarzonego, takich jak wysokość całkowita dawka, moment rozpoczęcia radioterapii w odniesieniu do chemioterapii i intensyfikacja leczenia [17].

Jeremic i wsp. wykazali, że u chorych na LD SCLC istnienie zależności pomiędzy skutecznością leczenia oraz wysokością zastosowanej całkowitej dawki, czasem rozpoczęcia radioterapii oraz sposobem frakcjonowania dawki [16]. Odsetki 2-letnich wyleczeń miejscowych wynosiły 40–50% (w odniesieniu do całkowitej dawki 45 Gy) i 70%, gdy zastosowano całkowitą dawkę 54 Gy. Lepsze wyniki obserwowano zwłaszcza wtedy, gdy RT rozpoczynana była na początku chemioterapii [15, 16, 18, 29].

Dane z piśmiennictwa wskazują, że stosowanie przyspieszonej hiperfrakcji dawki w radioterapii wpływa na poprawę wyników. U tak leczonych chorych obserwuje się większe odsetki całkowitych regresji oraz mniejszą częstość rozwoju niepowodzeń lokoregionalnych i przerzutów odległych [15-19, 29, 30, 31].

Turrisi i wsp. przeprowadzili badanie porównujące skuteczność dwóch schematów frakcjonowania dawek: schematu konwencjonalnego (dawka 45 Gy w 25 frakcjach podawanych w czasie 5 tygodni) oraz przyspieszonej hiperfrakcji (dawka 45 Gy w 30 frakcjach podawanych w czasie 3 tygodni), stosowanych równocześnie z chemioterapią. Lepsze wyniki leczenia obserwowano u chorych, u których stosowano RT według schematu hiperfrakcji dawki. W tej grupie chorych częściej obserwowano całkowite regresje oraz wyższe odsetki przeżyć, natomiast rzadziej stwierdzano rozwój niepowodzeń lokoregionalnych i przerzutów odległych [17, 18].

Z drugiej strony, ze stosowaniem wyższych dawek RT oraz przyspieszonej hiperfrakcji związana jest większa toksyczność leczenia, zwłaszcza, gdy stosowana jest równoczesna chemio-radioterapia. Najczęstszymi niepożądanymi objawami są zaburzenia połykania oraz powikłania hematologiczne. Zaburzenia połykania w stopniu 3 i 4 obserwowane się u 43-49% chorych, którzy otrzymują równoczesną chemio-radioterapię [29, 30, 32, 33].

Obserwacje własne wskazują na zwiększoną częstość powikłań hematologicznych (leukopenii u 82,4% pacjentów, niedokrwistości u 91,2% pacjentów) oraz zaburzeń połykania (u 55,9% pacjentów) u chorych otrzymujących równoczesną chemio-radioterapię.

Innym kierunkiem badań w leczeniu LD SCLC była ocena wpływu momentu rozpoczęcia radioterapii w relacji do chemioterapii. Wykazano większą skuteczność radioterapii stosowanej na początku leczenia w porównaniu do przesunięcia jej w czasie. Obserwacja ta dotyczy częstości wyleczeń miejscowych oraz odsetek przeżyć całkowitych. Co więcej, zastosowanie radioterapii na początku leczenia wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju niepowodzeń lokoregionalnych oraz przerzutów do mózgu [11, 14-16, 17, 34].

Przedstawione wcześniej obserwacje również potwierdziły wyższą skuteczność leczenia skojarzonego, gdy radioterapia rozpoczynana była na początku stosowania chemioterapii [24, 25]. Jednak obserwacje te wykazały również, że najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia chorych na SCLC jest rozwój przerzutów odległych, a zwłaszcza do mózgu.

W celu zmniejszenia ryzyka rozsiewu do mózgu, u chorych na LD SCLC przeprowadzane jest PNM. Szczególnie polecane jest ono u chorych, u których uzyskano całkowitą regresję po chemio-radioterapii [15, 16, 35]. Wyniki badań randomizowanych i metaanaliz wykazały, że przeprowadzenie PNM wpływa na zmniejszenie częstości występowania przerzutów do mózgu oraz zwiększa odsetki przeżyć [5, 6, 20]. Zgodnie z wynikami randomizowanego badania klinicznego przedstawionymi przez Gregor i wsp. u chorych, u których przeprowadzono PNM obserwowano zmniejszenie częstości występowania prze-

rzutów do mózgu o 24% oraz zwiększenie odsetek przeżyć całkowitych [21].

Wcześniej opublikowane własne obserwacje były podobne do tych danych. Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do mózgu było niższe w grupie chorych, u których zastosowano PNM, w porównaniu do grupy, w której tego nie wykonano (15,4% *versus* 61,5% w czasie pierwszego roku od zakończenia leczenia oraz 25,7% *versus* 61,5% w czasie 2 lat po zakończeniu leczenia) [25].

Kontrowersje związane z PNM dotyczą potencjalnej jego neurotoksyczności, wielkości dawki całkowitej oraz czasu napromieniania względem chemio-radioterapii [5, 22].

Obserwowany jest związek pomiędzy wysokością dawki całkowitej i zapobieżeniem rozwojowi przerzutów do mózgu. Bardziej skuteczne jest stosowanie wyższych dawek. Z drugiej strony, biorąc pod uwagę zależność rozwoju neurotoksyczności od wielkości dawki całkowitej, autorzy zalecają stosowanie dawki 30-35 Gy frakcyjowo-wniej konwencjonalnie [5, 20, 23, 35].

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Aupeirin i wsp. oraz dane przedstawione przez Suwińskiego i wsp. wskazują, że zastosowanie PNM wykazuje większą skuteczność pod względem zmniejszenia częstości niepowodzeń w obrębie mózgu [20, 23].

Opublikowane dane i własne doświadczenia skłoniły do wprowadzenia zmian do wcześniej stosowanego schematu chemio-radioterapii u pacjentów z LD SCLC. Wstępne wyniki uzyskane po zastosowaniu nowego schematu potwierdziły wysoką skuteczność takiego postępowania. Równocześnie obserwowano jednak nasilenie toksyczności.

Należy zauważyć, że te wstępne obserwacje uzyskano w odniesieniu do grupy 34 pacjentów, przy czym okres obserwacji wynosił od 4 do 23 miesięcy.

Wnioski

„Zmodyfikowany” schemat równoczesnej chemio-radioterapii (konformalna technika radioterapii zmiany w klatce piersiowej z zastosowaniem przyspieszonej hiperfrakcji dawki oraz wczesne zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgowia) wydaje się wpływać na poprawę wyników leczenia u chorych na LD SCLC. We wstępnej analizie stwierdzono wzrost częstości całkowitej regresji w obrębie klatki piersiowej oraz zmniejszenie częstości rozwoju przerzutów odległych w mózgu. Całkowita regresja w obrębie klatki piersiowej zaobserwowano u 64,7% chorych.

Dr med. Beata Sas-Korczyńska
Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garcarska 11
31-115 Kraków

Piśmiennictwo

1. Urban T, Chastang C, Vaylet F i wsp. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: A study from four consecutive clinical trials, including 1370 patients. *Chest* 1998; 114: 1538-49.
2. Morris DE, Socinski MA, Detterbeck FC. Limited stage small cell lung cancer. W: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. *Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence - based guide for the practicing clinician*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 341-75.
3. Papliński Z, Jassem J. *Rak płuca*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1994.
4. Sandler A.B. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 9-25.
5. Vines EF, Le Pechoux C, Arriagada R. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 38-46.
6. Elliott JA, Osterlind K, Hirsch FR i wsp. Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 246-54.
7. 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: 890-95.
8. Perry MC, Herndon JE, Eaton WL i wsp. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2466-67.
9. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ i wsp. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 592-600.
10. Byszewska D, Broniek A, Jereczek B i wsp. Chemioterapia versus naprzemienna chemio-radioterapia u chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 1997; 65: 318-25.
11. Kumar P. The role of thoracic radiotherapy in the management of limited-stage small cell lung cancer: past, present, and future. *Chest* 1997; 112: 259S- 265S.
12. Perez CA, Krauss S, Bartolucci AA i wsp. Thoracic and elective brain irradiation with concomitant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung: A randomized prospective study by the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* 1981; 47: 2407-13.
13. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC i wsp. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
14. Murray N, Coy P, Pater JL i wsp. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
15. Komaki R, Shin DM, Glisson BS i wsp. Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995; 31: 807-11.
16. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L i wsp. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
17. Erridge SC, Murray N. Thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: Issues of timing, volumes, dose, and fractionation. *Semin Oncol* 2003; 30: 26-37.
18. Turrisi AT, 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: 265-71.
19. Elias A. Dose-intensive therapy in small cell lung cancer. *Chest* 1998; 113: 101S-106S.
20. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
21. Gregor A, Cull A, Stephens RJ i wsp. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752-8.
22. Le Chevalier T, Arriagada R. Small cell lung cancer and prophylactic cranial irradiation (PCI): perhaps the question is not who needs PCI but who wants PCI? *Eur J Cancer* 1997; 33: 1717-19.
23. Suwiński R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998; 40: 797-806.
24. Radkowski A, Korzeniowski S, Sas-Korczyńska B i wsp. Concurrent chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Results of a pilot study. *Rep Pradt Oncol Radiother* 1999; 4: 3-8.
25. Sas-Korczyńska B, Korzeniowski S, Małecki K i wsp. Wyniki i tolerancja równoczesnej chemio-radioterapii u chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca. *Współcz Onkol* 2002; 6: 29-36.
26. Dobbs J, Barret A, Ash D. *Practical radiotherapy planning*. Third edition. London: Arnold; 1999.
27. Perez CA, Brady LW (red). *Principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 2000.
28. Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne Borgis, 2001: 779-85.
29. Glisson B, Scott C, Komaki R i wsp. Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 93-12. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2990-95.
30. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG i wsp. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681-91.
31. Turrisi AT, Glover DJ. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *In J Radiation Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1473-79.
32. Coy P, Hodson I, Payne D i wsp. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicenter randomized trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988; 14: 219-26.
33. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1989; 17: 307-10.
34. Coy P, Hodson DI, Murray N i wsp. Patterns of failure following loco-regional radiotherapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1993; 28: 355-62.
35. Kotalik J, Yu E, Markman BR i wsp. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2001; 50: 309-16.

Otrzymano: 15 grudnia 2005 r.

Przyjęto do druku: 27 marca 2006 r.