

Powikłania płucne u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci z całkowitą remisją po radiochemioterapii

Beata Sas-Korczyńska¹, Andrzej Sokołowski²,
Elżbieta Włodarczyk¹, Elżbieta Łuczyńska³

Cel. Celem pracy jest przedstawienie wyników analizy wpływu wybranych czynników na częstość rozwoju powikłań płucnych u chorych z całkowitą remisją (CR) po radiochemioterapii (RT-ChT) stosowanej z powodu drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci (DKRP OP).

Materiał i metody. W latach 2000–2010 u 286 chorych na DKRP OP zastosowano leczenie skojarzone RT-ChT jako leczenie równoczesne (157 chorych — 54,9%) lub w układzie sekwencyjnym (129 chorych — 45,1%). Uwzględniając czas rozpoczęcia radioterapii obszaru klatki piersiowej w stosunku do prowadzenia chemioterapii, wyróżniono: RT rozpoczynaną po 1–2 cyklu chemioterapii (zastosowana u 104 chorych — 36,4%) oraz RT rozpoczynaną po 3. cyklu lub później (przeprowadzona u pozostałych 182 chorych — 63,4%). Powikłania w płucach oceniono u chorych, u których po RT-ChT uzyskano CR, a minimalny okres obserwacji po leczeniu wynosił 6 miesięcy. Radiologiczne badania obrazowe klatki piersiowej były podstawą do stwierdzenia obecności rozwoju powikłań w płucach, do których wykorzystano klasyfikację proponowaną przez Fleischner Society. Stopień nasilenia powikłań oceniony został według *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. Przeprowadzono analizę wpływu terapeutycznych i klinicznych czynników na częstość rozwoju powikłań. Ponadto oszacowano odsetek przeżycia bez objawów nowotworu w odniesieniu do tych czynników, które okazały się istotnymi dla rozwoju powikłań.

Wyniki. Spośród wszystkich chorych u 187 (65,4%) po RT-ChT uzyskano CR. Okres obserwacji wynoszący przynajmniej 6 miesięcy dotyczył 152 chorych (81,3%). Spośród tych chorych u 132 (86,8%) stwierdzono rozwój powikłań w płucach. Stanowili oni 70,6% chorych z CR. Zwłóknienie płuc stwierdzono u 91 chorych (48,7% ogólnej liczby i 48,7% chorych z CR). Innymi objawami radiologicznymi stwierdzanymi w płucach były: zagęszczenie pęcherzykowo-zrębowe (74 chorych — 56,1%) i pogrubienie rysunku zrębu (24 chorych — 18,2%), które współistniały ze zwłóknieniem (54 chorych) lub występowały samodzielnie (41 chorych). Wykazano, że rozwój powikłań w płucach istotnie zależał od sposobu zastosowania RT-ChT (93,3% vs 80,5% odpowiednio dla równoczesnej i sekwencyjnej) oraz od czasu rozpoczynania RT obszaru klatki piersiowej (95,6% vs 79,8% odpowiednio dla RT po 1–2 cyklu i RT po 3 cyklu lub później). Po uwzględnieniu powyższych czynników wykazano istotny wpływ maksymalnej dawki w płucach, średniej dawki w płucach oraz wartości V20 na rozwój powikłań w płucach.

Wnioski. Schemat Rt-ChT oraz czas rozpoczynania radioterapii względem chemioterapii są istotnymi czynnikami wpływającymi nie tylko na wyniki leczenia (przeżycia bez objawów nowotworu), ale również na rozwój powikłań w płucach.

Pulmonary complications in patients with complete remission after radio-chemotherapy for localized stage small-cell lung cancer

Aim. The study aimed to analyse the effects of selected factors on the frequency of pulmonary complications in patients with localized stage small-cell lung cancer (LS SCLC) in complete remission (CR) following radio-chemotherapy (RT-ChT).

¹Klinika Onkologii, Oddział Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Katedra Statystyki

Uniwersytet Ekonomiczny w Krakowie

³Zakład Diagnostyki Obrazowej

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Material and methods. Between 2000 and 2010, 286 patients with LS SCLC received RT-ChT. Treatment was given sequentially (157 patients — 54.9%) or concurrently (129 patients — 45.1%). According to the start of thoracic radiotherapy (RT) in relation to chemotherapy, the two groups were selected: RT started immediately after 1–2 cycles of chemotherapy (it was applied in 104 patients — 36.4%). The other 182 patients (63.4%) received RT after 3 or cycles of chemotherapy or later. Pulmonary complications were evaluated in patients with complete remission (CR) with a minimum follow-up period of 6 months. These complications found on radiological chest examinations were assessed according to classification proposed by the *Fleischner Society*. The severity of these pulmonary changes was assessed according to *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. The frequency of lung complications and the influence of some therapeutic and clinical parameters to the development of pulmonary complications were evaluated. In addition the disease-free survival (DFS) rate was estimated in relation to factors that significantly influenced the frequency of pulmonary complications.

Results. A total of 187 patients (65.4%) achieved CR following RT-ChT. For 152 patients (81.3%) the duration of follow-up was at least 6 months. Pulmonary complications were observed in 132/152 patients (86.8%). These patients accounted for 70.6% of those with CR. Pulmonary fibrosis was observed in 91 patients (48.7%) and these patients accounted for 48.7% of those with CR. Other signs of lung complications were ground-glass opacities (74 patients — 56.1%) and interlobular septal thickening (24 patients — 18.2%). These changes were either accompanied by fibrosis (54 patients) or appeared independently (41 pts.).

The incidence of pulmonary complications significantly correlated with the schedule of RT-ChT (93.3% vs 80.5% for concurrent vs sequential) and the beginning of thoracic RT (95.6% vs 79.8% for RT after 1–2 cycles ChT vs RT after 3 or later). The significant differences related to maximum lung dose, mean lung dose and V20 were demonstrated after taking into account the schedule of RT-ChT and the start of thoracic RT.

Conclusions. In patients with LS SCLC the schedule of radio-chemotherapy and timing of thoracic radiotherapy have a significant impact not only on the results of treatment (disease-free survival rate) but also on the incidence of pulmonary complications in patients with LS SCLC.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 5: 383–390

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, radiochemioterapia, powikłania w płucach, zwłóknienie płuc, średnia dawka w płucach

Key words: small-cell lung cancer, radio-chemotherapy, lung complications, pulmonary fibrosis, mean lung dose

Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi 10–15% wszystkich pierwotnych nowotworów złośliwych płuc [1]. Charakteryzuje go szybkie tempo proliferacji komórek, czego skutkiem jest wysoka wrażliwość na chemioterapię i radioterapię. Równocześnie nowotwór ten cechuje się agresywnym przebiegiem klinicznym, co przejawia się wczesnym i częstym rozwojem przerzutów odległych.

Standardowym postępowaniem terapeutycznym u chorych na DKRP w ograniczonej postaci (OP) jest leczenie skojarzone: radiochemioterapia (RT-ChT), po której w przypadku uzyskania remisji przeprowadzane jest profilaktyczne napromienianie mózgu [2–12].

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wykazały, że stosowanie równoczesnej RT-ChT istotnie wpływa na poprawę wyników leczenia, co przejawia się poprzez zwiększenie o 5,4% odsetek 2-letnich przeżyć. Szczególnie pozytywny wpływ na wyniki leczenia widoczny jest w przypadku wczesnego rozpoczynania radioterapii (RT) na obszar nowotworu w klatce piersiowej (tj. podczas pierwszych cykli chemio-

terapii). Zysk ten, w porównaniu z leczeniem stosowanym sekwencyjnie, wynosi wówczas 5,2% [13–17].

Stosowanie leczenia skojarzonego, szczególnie równoczesnej RT-ChT, jest czynnikiem wpływającym na pogorszenie tolerancji leczenia, co przejawia się zwiększeniem częstości nasilenia objawów niepożądanych, zarówno wczesnych (wszystkim powikłań hematologicznych i zapalenia przełyku), jak i późnych (powikłania płucne) [18–23].

Skuteczne sposoby leczenia z jednej strony umożliwiają uzyskanie całkowitej remisji (CR) oraz wpływają na wydłużenie czasu przeżycia, a z drugiej strony obciążone są ryzykiem wystąpienia powikłań, wpływających na pogorszenie jakości życia chorych. Jest to szczególnie istotne w przypadku tych chorych, u których uzyskano całkowitą remisję nowotworu, skutkiem czego jest uzyskanie przeżycia bez objawów nowotworu.

Celem pracy jest przedstawienie wyników analizy wpływu wybranych czynników klinicznych i czynników związanych z leczeniem na częstość rozwoju powikłań płucnych u chorych z całkowitą remisją po radiochemioterapii (RT-ChT)

Tabela I. Charakterystyka kliniczna i parametry terapeutyczne w całej grupie 286 chorych na DKRP OP oraz w podgrupie 152 chorych z całkowitą remisją po radiochemioterapii i okresem obserwacji po leczeniu wynoszącym przynajmniej 6 miesięcy

Czynniki	Cała grupa DKRP OP (286 chorych)		Pacjenci z CR i obserwacją \geq 6 mies. (152 chorych)	
	Liczba	%	Liczba	%
Płeć:				
kobiety	93	32,5	63	41,4
mężczyźni	193	67,5	89	58,6
RT-ChT:				
równoczesna	129	45,1	75	49,3
sekwencyjna	127	54,9	77	50,7
Liczba cykli PE (3–6):				
< 4	26	9,1	9	5,9
\geq 4	260	90,9	143	94,1
Rozpocznienie RT obszaru klatki piersiowej — po:				
1–2 cyklu PE	104	36,4	68	44,7
\geq 3 cyklu	182	63,4	84	55,3
Dawka całkowita (PTV):				
< 50 Gy	20	7,0	11	7,2
\geq 50 Gy–< 54 Gy	44	15,4	18	11,8
\geq 54 Gy– \leq 56 Gy	193	67,5	111	73,0
> 56 Gy	29	10,1	12	7,9

DKRP OP — drobnokomórkowy rak płuca w ograniczonej postaci, CR — całkowita remisja, RT-ChT — radiochemioterapia, PE — schemat chemioterapii: cisplatyna i etopozyd, RT — radioterapia, PTV (*planning target volume*) — planowana objętość w radioterapii

stosowanej z powodu drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci (DKRP OP).

Material i metody

W okresie 2000–2010 w Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddziale w Krakowie, u 286 chorych na DKRP OP zastosowano leczenie skojarzone RT-ChT.

U wszystkich chorych ograniczona postać DKRP została potwierdzona w badaniach obrazowych (radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej, komputerowa tomografia klatki piersiowej i jamy brzusznej, ultrasonografia jamy brzusznej, magnetyczny rezonans jądrowy albo komputerowa tomografia mózgu) oraz scyntygrafii kośćca.

Wiek omawianych chorych wahał się od 32 do 79 lat (średnia 59,9 roku, mediana: 59 lat). Charakterystyka kliniczna i dane dotyczące leczenia omawianej grupy chorych przedstawione zostały w tabeli I.

Wszyscy chorzy otrzymali chemioterapię (ChT) według schematu EP (etopozyd, cisplatyna), z czego 260 chorych (90,9%) otrzymało 4–6 cykli. Radioterapia na obszar nowotworu w klatce piersiowej u 157 chorych (54,9%) stosowana była w układzie sekwencyjnym (tj. po zakończeniu ChT). U pozostałych 129 chorych (45,1%) zastosowano równoczesną RT-ChT, gdzie RT na obszar klatki piersiowej rozpoczynana była po 1–3. cyklu ChT.

Uwzględniając czas rozpoczynania RT względem ChT, u 104 chorych (36,4%) rozpoczynana ona była po 1–2. cyklu ChT, a u pozostałych 182 chorych (63,4%) — po 3. lub po kolejnych cyklach ChT.

Radioterapia na obszar nowotworu w klatce piersiowej stosowana była w warunkach terapii megawoltowej z zastosowaniem wiązki fotonowej, w której stosowane były konformalne techniki radioterapii, z wykorzystaniem trójwymiarowego systemu planowania leczenia. Definicja GTV (*gross tumour volume* — objętości wzrostu nowotworu) określana była na podstawie skanów tomografii komputerowej i zaliczano do niej obszar pierwotnego nowotworu i zajętych węzłów chłonnych. W pierwszym etapie radioterapii CTV (*clinical target volume* — kliniczna objętość) obejmowała GTV i węzły śródpiersia z odpowiednimi marginesami, natomiast w drugim etapie radioterapii CTV powstawała poprzez dodanie marginesu 8 mm wokół GTV. W obu etapach leczenia PTV (*planning target volume* — objętość planowana w radioterapii) tworzono poprzez dodanie marginesów 7 mm w wymiarze poprzecznym i 12 mm w wymiarze podłużnym. Dawka całkowita wahała się od 40 do 66 Gy i wynosiła średnio 53,2 Gy (mediana: 54 Gy). Dawka frakcyjna wynosiła 1,8–2,0 Gy. Większość chorych (222 spośród 286 — 77,6%) otrzymała dawkę równą lub większą od 54 Gy.

W całej grupie 286 chorych po RT-ChT oceniono częstość całkowitych remisji (CR). Dokonano tego na podstawie badań tomografii komputerowej klatki piersiowej. Następnie w grupie chorych z CR, u których okres obserwacji po leczeniu wynosił przynajmniej 6 miesięcy, oceniono częstość i czas rozwoju zmian popromiennych w płucach, ze szczególnym uwzględnieniem rozwoju zwłóknienia płuc oraz towarzyszących im objawów klinicznych.

W ocenie zmian popromiennych w płucach, stwierdzanych w radiologicznych badaniach obrazowych klatki

piersiowej, stosowano klasyfikację proponowaną przez Fleischner Society [24], natomiast w ocenie stopnia nasilenia powikłań w płucach wykorzystano skalę toksyczności wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4* [25].

Przeprowadzono ocenę wpływu czynników klinicznych (wiek, płeć) i czynników związanych z leczeniem (sposób kojarzenia RT-ChT, czas rozpoczynania RT względem ChT oraz wartości dozymetryczne: maksymalnej dawki w płucach [MaxLD], średniej dawki w płucach [MLD] i V20, czyli objętości płuc, która otrzymała dawkę równą lub większą niż 20 Gy) na częstość rozwoju powikłań w płucach.

Metody statystyczne

W analizie statystycznej punktami końcowymi były: wystąpienie powikłań w płucach (u chorych z CR i przynajmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji po leczeniu) oraz odsetki 3-letniego przeżycia bez objawów nowotworu (ocenione w całej grupie chorych).

W ocenie częstości wystąpienia powikłań w płucach w zależności od badanego czynnika stosowano test χ^2 , natomiast w przypadku porównywania średnich wartości badanych parametrów stosowano analizę wariancji (z użyciem testów: t-Student, Mann-Whitney — w zależności od liczebności porównywanych grup).

Dodatkowo, w całej grupie 286 chorych, oszacowano przeżycia bez objawów nowotworu w zależności od tych czynników związanych z leczeniem, w przypadku których stwierdzono istotny wpływ na częstość rozwoju powikłań popromiennych w płucach. W tym celu stosowano metodę Kaplana-Meiera, a uzyskane wyniki porównano testem log-rank.

We wszystkich prowadzonych analizach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Analizy wykonane zostały programem *Statistica* firmy StatSoft.

Wyniki

Spośród 286 chorych na DKRP OP u 187 chorych (65,4%) po RT-ChT uzyskano CR. Okres obserwacji wynoszący przynajmniej 6 miesięcy dotyczył 152 chorych (81,3%) z CR i ta grupa była przedmiotem dalszej analizy dotyczącej rozwoju powikłań w płucach.

W tabeli I przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz dane dotyczące leczenia w podgrupie 152 chorych z CR i przynajmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji po leczeniu.

Wiek chorych wahał się od 32 do 79 lat i wynosił średnio 59,5 roku (mediana: 58 lat). W tej grupie większość stanowili mężczyźni (89/152 — 58,6%).

U 75 chorych (49,3%) zastosowano równoczesną RT-ChT, a RT na obszar nowotworu w klatce piersiowej stosowana po 1–2 cyklu ChT przeprowadzona została u 68 chorych (44,7%). Większość (123/152 chorych — 80,9%) otrzymała dawkę równą lub większą od 54 Gy. Średnie wartości

parametrów: MaxLD, MLD i V20 wynosiły odpowiednio: $57 \pm 4,9$ Gy, $16,6 \pm 3,2$ Gy i $30,5 \pm 6,8\%$.

W grupie 152 chorych z CR i przynajmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji średni czas obserwacji wynosił 31,6 miesiąca (zakres: 6–135 miesięcy).

U 132 chorych (86,8%) w badaniach obrazowych klatki piersiowej stwierdzono rozwój powikłań w płucach. Zmiany te wystąpiły średnio w czasie 3,6 miesiąca (zakres: 1–24 miesiące) po zakończeniu leczenia. Chorzy ci stanowili 70,6% spośród 187 chorych z potwierdzoną CR i 46,2% wszystkich 286 chorych na DKRP OP.

W tabeli II zestawiono częstość i stopień nasilenia powikłań w płucach oraz towarzyszące im objawy kliniczne.

U 91 spośród 132 chorych (68,9%) w badaniach obrazowych średnio w czasie 7,4 miesiąca po zakończeniu leczenia stwierdzono zwłóknienie płuc. Chorzy ci stanowili 48,7% z CR i 31,8% wszystkich DKRP OP. Innymi zmianami stwierdzanymi w badaniach obrazowych były zagęszczenia pęcherzykowo-zrębowe (74 chorych — 56,1%) i pogrubienie rysunku zrębu (24 chorych — 18,2%). Zmiany te u 54 chorych towarzyszyły zwłóknieniu (zagęszczenia pęcherzykowo-zrębowe u 44 chorych, a pogrubienie rysunku zrębu u 10) albo występowały samodzielnie (41 chorych).

U 96 chorych spośród 132 (72,7%) zmianom popromiennym w płucach stwierdzonym w badaniach obrazowych towarzyszyły objawy kliniczne. Najczęstszymi z nich były duszność (67 chorych — 69,8%) i kaszel (56 chorych — 58,3%).

Ocena stopnia nasilenia powikłań w płucach wg CTCAE wykazała, że u zdecydowanej większości chorych (95,6%) zmiany te były słabo nasilone (G1).

Przeprowadzono ocenę wpływu czynników klinicznych i związanych z leczeniem na częstość rozwoju powikłań w płucach. Wyniki tych analiz zestawiono w tabelach III i IV.

Stwierdzono, że powikłania płucne istotnie częściej występowały u chorych, którzy otrzymali równoczesną RT-ChT (powikłania u 93,3% w porównaniu z 80,5% po sekwencyjnej RT-ChT), gdy RT stosowana była po 1–2 cyklu ChT (95,6% vs 79,8% w porównaniu z RT rozpoczynaną po 3. cyklu lub później) oraz gdy dawka całkowita wynosiła ponad 54 Gy.

Ponadto wykazano, że w przypadku stosowania równoczesnej RT-ChT oraz RT rozpoczynanej po 1–2 cyklu ChT powikłania w płucach rozwijały się istotnie wcześniej. Średni czas rozwoju powikłań wynosił 2,9 mies. dla równoczesnej RT-ChT i 3 mies. dla RT po 1–2 cyklu ChT, w porównaniu z 4,2 mies. w przypadku sekwencyjnej RT-ChT i RT rozpoczynanej po 3 cyklu lub później.

Powikłania płucne częściej obserwowane były u kobiet (88,9% vs 85,3% u mężczyzn) oraz u młodszych chorych (średnia wieku wynosiła 59 lat w porównaniu z 62,7 u chorych, u których nie wystąpiły powikłania), jednak różnice te nie były statystycznie istotne.

Tabela II. Powikłania płucne: zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych klatki piersiowej oraz towarzyszące im objawy kliniczne

Czynnik	Liczba chorych	%
Zmiany radiologiczne	132	86,8
(klasyfikacja wg Fleischner Society):		
zwłóknienie płuc	91	68,9
zagęszczenia pęcherzykowo-zrębowe	74	56,1
pogrubienie rysunku zrębu	24	18,2
Współistniejące objawy kliniczne:		
duszność	96	61,9
kaszel	67	69,8
osłabienie	56	58,3
gorączka	14	14,6
	3	3,1
Stopień nasilenia zwłóknienia płuc (wg skali CTCAE v. 4):		
G1	87	95,6
G2	4	4,4

Tabela III. Wyniki analizy oceny wpływu czynników klinicznych i terapeutycznych na rozwój powikłań płucnych

Czynniki	Powikłania płucne				p
	Tak (132 chorych)		Nie (20 chorych)		
	Liczba chorych	%	Liczba chorych	%	
Płeć:					
kobiety	56	88,9	7	11,1	0,5267
mężczyźni	76	85,3	13	14,7	
RT-ChT:					
równoczesna	70	93,3	5	6,7	0,0141
sekwencyjna	62	80,5	15	19,5	
RT obszaru klatki piersiowej:					
po 1–2 cyklu PE	65	95,6	3	4,4	0,0025
po ≥ 3 cyklu PE	67	79,8	17	20,2	
Dawka całkowita (PTV):					
< 50 Gy	8	72,7	3	27,3	0,0033
≥ 50 Gy–< 54 Gy	16	88,9	2	11,1	
≥ 54 Gy–≤ 56 Gy	101	91,0	10	9,0	
> 56 Gy	7	58,3	5	41,7	
V20 (%)					
≤ 30	74	88,1	10	11,9	0,8769
32–40	47	85,5	8	14,5	
> 40	11	84,6	2	15,4	
MLD (Gy)					
11–20	117	84,8	19	15,2	0,3469
21–30	15	93,8	1	6,2	
Zmienne ciągłe — średnia ± OS:					
wiek		59,0 ± 8,9		62,7 ± 9,9	0,0535
dawka całkowita (PTV)		56,4 ± 3,7		53,8 ± 5,2	0,2474
MaxLD		57,1 ± 4,8		58,6 ± 5,7	0,0890
MLD		16,6 ± 3,2		16,4 ± 3,2	0,8041
V20		30,5 ± 6,9		30,9 ± 6,7	0,7109

RT-ChT — radiochemioterapia, RT — radioterapia obszaru klatki piersiowej, PTV (*planning target volume*) — planowana objętość w radioterapii, V20 — objętość płuc (poza PTV), która otrzymała dawkę równą lub większą niż 20 Gy, MLD (*mean lung dose*) — średnia dawka, jaką otrzymały płuca (poza PTV), MaxLD (*maximal lung dose*) — maksymalna dawka w płucach, OS — odchylenie standardowe

Nie wykazano istotnego wpływu na rozwój powikłań w płucach parametrów dozymetrycznych: MaxLD, MLD, V20. Znaczenie tych czynników wykazane zostało po uwzględnieniu sposobu kojarzenia RT-ChT i czasu rozpoczynania RT.

Stwierdzono istotne różnice w średniej wartości MLD w zależności od sposobu kojarzenia RT-ChT (17,1 Gy vs 16,2 Gy odpowiednio dla: równoczesnej i sekwencyjnej RT-ChT p = 0,0471), natomiast w przypadku czasu rozpoczynania RT takie różnice dotyczyły MaxLD i V20. Odpowiednio

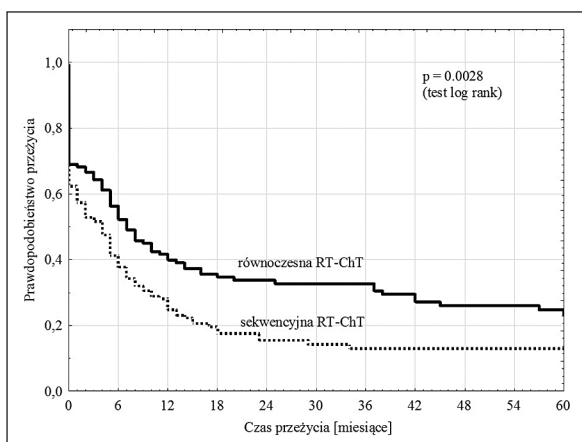
Tabela IV. Porównanie wartości parametrów dozymetrycznych i czasu rozwoju powikłań płucnych w zależności od sposobu przeprowadzania RT-ChT i rozpoczęcia RT względem chemioterapii

Parametry (średnie wartości)	Schemat RT-ChT			RT obszaru kl. piersiowej		
	Równoczesna	Sekwencyjna	p	Po 1–2 cyklu PE	Po ≥ 3 cyklu PE	p
MaxLD (Gy)	57,7	56,4	0,1309	57,5	56,5	0,0317
MLD (Gy)	17,7	16,2	0,0471	17,0	16,3	0,3759
V20 (%)	31,7	30,2	0,7172	31,4	30,5	0,0260
Czas rozwoju powikłań w płucach (miesiące)	2,9	4,2	0,0325	3,0	4,2	0,0486

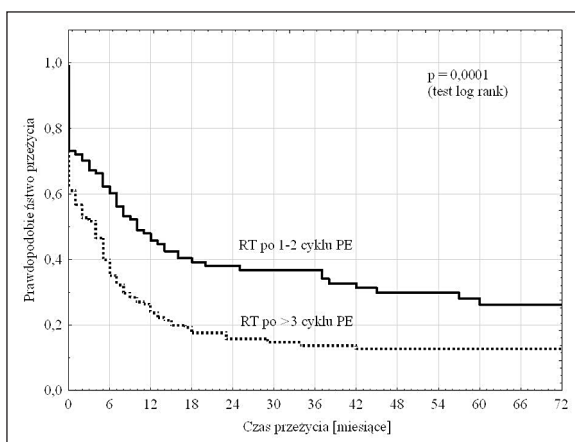
MaxLD (*maximal lung dose*) —maksymalna dawka w płucach

MLD (*mean lung dose*) — średnia dawka, jaką otrzymały płuca (poza PTV)

V20 — objętość płuc (poza PTV), która otrzymała dawkę równą lub większą niż 20 Gy



Rycina 1. Krzywe przeżycia bez objawów nowotworu w zależności od sposobu stosowania radiochemioterapii (RT-ChT) w grupie 286 chorych na DKRP OP, leczonych w latach 2000–2010



Rycina 2. Krzywe przeżycia bez objawów nowotworu w zależności od rozpoczęcia radioterapii (RT) na obszar klatki piersiowej względem chemioterapii (po 1–2 cyklu PE vs po ≥ 3 cyklu PE) w grupie 286 chorych na DKRP OP, leczonych w latach 2000–2010

dla RT po 1–2 cyklu ChT i RT po 3 cyklu lub później wartości MaxLD wynosiły 57,5 Gy i 56,5 Gy ($p = 0,0317$), a V20: 31,4% i 30,5% ($p = 0,0260$).

Ponieważ sposób kojarzenia RT-ChT oraz czas rozpoczęcia RT okazały się istotnymi czynnikami dla rozwoju powikłań w płucach, dodatkowo, w całej grupie 286 chorych, oceniono wpływ tych czynników na odsetki przeżycia bez objawów nowotworu.

Na rycinach 1 i 2 przedstawiono krzywe przeżycia bez objawów nowotworu w zależności od sposobu kojarzenia RT-ChT (ryc. 1) i czasu rozpoczęcia RT na obszar nowotworu w klatce piersiowej (ryc. 2).

Oszacowane 3-letnie odsetki przeżyć bez objawów nowotworu w zależności od sposobu kojarzenia RT-ChT wynosiły 32,7% vs 12,9% odpowiednio dla równoczesnej vs sekwencyjnej RT-ChT ($p = 0,0028$). Odsetki te w zależności od czasu rozpoczęcia RT względem ChT wynosiły: 36,8% vs 14,8% odpowiednio dla RT rozpoczynanej po 1–2 cyklu ChT vs po 3 cyklu lub później ($p = 0,0001$).

Omówienie

W radioterapii stosowanej u chorych na raka płuca mamy do czynienia ze szczególną sytuacją: objętość wymagająca leczenia (co związane jest z koniecznością podania dawki terapeutycznej) znajduje się w obrębie narządu wrażliwego na uszkodzenia popromienne. Do najważniejszych czynników związanych z RT, których wartość koreluje z ryzykiem rozwoju powikłań popromiennych w płucach, należą: objętość płuc otrzymująca dawkę powyżej 20 Gy (V20) oraz średnia dawka, jaką otrzymują płuca (MLD) [26–28].

Innymi czynnikami wpływającymi na zwiększenie ryzyka rozwoju powikłań jest stosowanie równoczesnej RT-ChT oraz stosowanie schematów przyspieszonej frakcjonacji dawki w RT [21, 29–32].

Po radykalnej RT stosowanej na obszar klatki piersiowej istnieje ryzyko związane z rozwojem objawów popromiennego zapalenia płuc (*radiation pneumonitis*). Powikłanie to zazwyczaj rozwija się w okresie od 4 tyg. do 6 mies. po zakończeniu RT [33, 34]. Objawy kliniczne objawiają się kaszlem, gorączką

i dusznością. Objawom tym towarzyszą zmiany w badaniach obrazowych klatki piersiowej (zaciemnienia i plamiste nacieki), które zazwyczaj są obecne na większym obszarze płuc niż napromieniana objętość [30, 31, 35]. W dalszym przebiegu klinicznym zmiany te mogą ulec regresji, utrzymywać się lub — w ciągu miesięcy lub lat — przejść w fazę przewlekłą, którą jest zwłóknienie płuc [26, 36]. Zaznaczyć należy, że popromienne zwłóknienie płuc może rozwinąć się bez poprzedzającego go popromiennego zapalenia płuc. Objętość płuc, w której rozwija się zwłóknienie, koreluje z napromienianą objętością.

Zwłóknienie płuc jest procesem nieodwracalnym, mogącym przebiegać bezobjawowo albo będącym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój niewydolności oddechowej oraz nadciśnienia płucnego. Szczególnie dotyczy to chorych, u których napromieniano dużą objętość płuc [37–39].

W przedstawionej grupie 152 chorych na DKRP OP z CR po RT-ChT u 132 chorych (86,8%) w badaniach obrazowych klatki piersiowej stwierdzono: zwłóknienie płuc, zagęszczenia pęcherzykowo-zrębowe oraz pogrubienie rysunku zrębu. Wśród wymienionych zmian dominowało zwłóknienie płuc, które stwierdzono u 91 chorych (68,9%). Chorzy ci stanowili 58,7% wszystkich chorych z CR i 31,8% wszystkich chorych leczonych z powodu DKRP OP. U 96 spośród 132 chorych (72,7%) zmianom stwierdzanym w badaniach radiologicznych towarzyszyły objawy kliniczne. Najczęstszymi objawami były duszność (69,8%) i kaszel (58,3%). Jednak ocena nasilenia zmian według skali CTCAE wykazała, że u 95,6% chorych powikłania były w stopniu G1. Oznacza to, że zmiany widoczne w badaniach obrazowych były o niewielkim nasileniu i obecne były w stosunkowo małej objętości płuc. Ponadto z punktu widzenia klinicznego chorzy ci nie wymagali stosowania farmakoterapii.

Według piśmiennictwa powikłania płucne rozwijają się u 5–20% chorych, u których napromieniany jest obszar klatki piersiowej [30]. Doniesienia dotyczące rozwoju popromiennego zwłóknienia płuc przede wszystkim dotyczą chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i autorzy wskazują na kluczowe znaczenie w jego rozwoju, wielkości podanej dawki i innych parametrów dozymetrycznych (V20, MLD). Istotną rolę w rozwoju powikłań w płucach odgrywają również: stosowanie leczenia skojarzonego, niekonwencjonalne schematy frakcjonowania dawki oraz parametry związane z chorym (wiek, płeć, palenie papierosów, stopień wydolności układu oddechowego) [27, 28, 30–32, 40].

W przypadku RT u chorych na DKRP zazwyczaj stosowana jest mniejsza dawka, a doniesienia w piśmiennictwie najczęściej dotyczą rozwoju *radiation pneumonitis* [21]. Należy zwrócić uwagę, że u chorych na DKRP OP zalecane jest stosowanie leczenia skojarzonego według schematów równoczesnej RT-ChT, z wczesnym rozpoczynaniem RT na

obszar nowotworu w klatce piersiowej [2–10]. Wszystkie te czynniki wpływają na nasilenie toksyczności leczenia.

Obserwacje własne wykazały istotne znaczenie sposobu kojarzenia RT-ChT, czasu rozpoczynania RT oraz wielkości podanej dawki dla częstości rozwoju późnych powikłań w płucach. Stosowanie równoczesnej, w porównaniu z sekwencyjną, RT-ChT i RT rozpoczynaną po 1–2 cyklu ChT w porównaniu z RT prowadzoną po 3 cyklu lub później związane było ze zwiększeniem częstości powikłań w płucach odpowiednio o 14,2% i 7,8%. Wykazano również, że te dwa parametry istotnie wpływały na wcześniejszy rozwój powikłań w płucach o ok. 1,3 mies.

Wartości parametrów związanych z radioterapią, do których należą MLD i V20, są znanymi czynnikami ryzyka rozwoju powikłań w płucach [27, 28, 30, 35], jednak, prezentowane wyniki nie potwierdziły wpływu wartości MaxLD, V20 i MLD na częstość ich rozwoju. Dopiero dalsza analiza oceny wpływu tych parametrów, przeprowadzona po uwzględnieniu sposobu kojarzenia RT-ChT i czasu rozpoczynania RT, wykazała ich istotne znaczenie. Stwierdzono, że wartość MLD była istotnie wyższa w przypadku równoczesnej, w porównaniu z sekwencyjną, RT-ChT (17,1 Gy vs 16,2 Gy). Natomiast w przypadku RT po 1–2 cyklu ChT wartości MaxLD i V20 były istotnie wyższe (57,5 Gy i 31,4%) w porównaniu z RT stosowaną później (56,5% i 30,5%). Różnice te mogły wynikać z różnej wielkości objętości napromienianej w zależności od sposobu kojarzenia RT-ChT.

Przedstawione dane wskazują na istotne znaczenie sposobu kojarzenia RT-ChT i wpływu czasu rozpoczęcia RT na rozwój powikłań w płucach u chorych na DKRP OP. Należy zwrócić uwagę, że zarówno obserwacje własne (aktualnie prezentowane i wcześniejsze), jak i dane z piśmiennictwa wskazują, że te dwa parametry istotnie wpływają na wyniki leczenia u chorych na DKRP OP [41, 42, 43].

Wnioski

Sposób kojarzenia RT-ChT oraz czas rozpoczynania RT są czynnikami, które u chorych na DKRP OP istotnie wpływają nie tylko na wyniki leczenia (przeżycia bez objawów nowotworu), ale również na częstość rozwoju powikłań w płucach.

Powikłania w płucach stwierdzone w badaniach obrazowych dotyczyły 85,2% chorych z CR po RT-ChT. Chorzy ci stanowili 46,2% wszystkich chorych leczonych z powodu DKRP OP.

Najczęstszym powikłaniem było zwłóknienie płuc, które stwierdzono u 68,9% chorych z CR, co stanowiło 31,8% wszystkich chorych leczonych z powodu DKRP OP.

Stopień nasilenia powikłań w płucach u 95,6% był w skali G1, a u pozostałych w skali G2, co wskazuje na niewielki wpływ na jakość życia u chorych z CR po RT-ChT z powodu DKRP OP.

Konflikt interesu: nie zgłoszono

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Sas-Korczyńska

Klinika Onkologii, Oddział Nowotworów Piersi

i Klatki Piersiowej

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Krakowie

ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków

e-mail: z5korczy@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: 3 lipca 2014 r.

Przyjęto do druku: 14 sierpnia 2014 r.

Piśmiennictwo

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11–30.
2. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer” Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl.): e4005–4195.
3. Cuffe S, Moua T, Summerfield R i wsp. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 818–822.
4. Sorensen M, Pijls-Johannasma M, Felip E. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): 120–125.
5. Paumier A, Le Pechoux C. Radiotherapy in small-cell lung cancer: where should it go? *Lung Cancer* 2010; 69: 133–140.
6. Videtic GM. The role of radiation therapy in small cell lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 405–410.
7. Plancharth D, Le Pechoux C. Small cell lung cancer: new recommendations and current status of biomarker assessment. *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl 3): S272–283.
8. Fruh M, De Ruyscher D, Popat S i wsp. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl. 6): 99–105.
9. Goldberg SB, Willers H, Heist RS. Multidisciplinary management of small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2013; 22: 329–343.
10. Van Meerbeeck JP, Fennel DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2011; 378: 1741–1755.
11. Perry MC. Thoracic radiation therapy in limited stage small-cell lung cancer: timing is everything ... isn't it? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3815–3816.
12. Slotman BJ, Senan S. Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 998–1003.
13. 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.
14. Fried DB, Morris DE, 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.
15. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J i wsp. Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 543–552.
16. Spiro SG, James LE, Rudd RM 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.
17. Manapov F, Klockung S, Niyazi M i wsp. Chemoradiotehrapy duration correlates with overall survival in limited disease SCLC patients with poor initial performance status who successfully completed multimodality treatment. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 29–34.
18. Schild SE, Bonner JA, Hillman S i wsp. Results of a phase II study of high-dose thoracic radiation therapy with concurrent cisplatin and etoposide in limited-stage small-cell lung cancer (NCCTG 95-20-53). *J Clin Oncol* 2007; 25: 3124–3129.
19. Geara FB, Komaki R, Tucker SL i wsp. Factors influencing the development of lung fibrosis after chemoradiation for small cell carcinoma of the lung: evidence for inherent interindividual variation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 279–286.
20. De Ruyscher D, Van Meerbeeck J, Vandecasteele K i wsp. Radiation-induced oesophagitis in lung cancer patients. Is susceptibility for neutropenia a risk factor? *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 564–567.
21. Tsujino K, Hirota S, Kotani Y i wsp. Radiation pneumonitis following concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: dose-volume histogram analysis and comparison with conventional chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1100–1105.
22. Myers JN, O'Neil KM, Walsh TE i wsp. The pulmonary status of patients with limited-stage small cell lung cancer 15 years after treatment with chemotherapy and chest irradiation. *Chest* 2005; 128: 3261–3268.
23. Sloan JA, Bonner JA, Hillman SL i wsp. A quality-adjusted reanalysis of a phase III trial comparing once-daily thoracic radiation vs. twice-daily thoracic radiation in patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 371–381.
24. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H i wsp. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
25. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE4.03_2010-06-14QuickReference5x7.pdf.
26. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA i wsp. Final toxicity of a radiation-dose escalation study in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1075–1086.
27. Graham MV, Purdy JA, Emami B i wsp. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 323–329.
28. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC i wsp. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 650–659.
29. Bradley JD, Hope A, El Naqa I i wsp. A nomogram to predict radiation pneumonitis, derived from a combined analysis of RTOG 9311 and institutional data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 985–992.
30. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: Pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 5–24.
31. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D i wsp. Prediction of radiation pneumonitis by dose-volume histogram parameters in lung cancer — a systematic review. *Radiother Oncol* 2004; 71: 127–138.
32. Roeder F, Friedrich J, Timke C i wsp. Correlation of patient-related factors and dose-volume histogram parameters with the onset of radiation pneumonitis in patients with small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 149–156.
33. Hope AJ, Lindsay PE, El Naqa I i wsp. Modeling radiation pneumonitis risk with clinical, dosimetric, and spatial parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 112–124.
34. Schneider RA, Schultze J, Jensen JM i wsp. 20 years of experience in static intensity-modulated total body irradiation and lung toxicity. *Strahlenther Onkol* 2007; 183: 545–551.
35. Skinner R, Kaplan R, Nathan P. Renal and pulmonary late effects of cancer therapy. *Semin Oncol* 2013; 40: 757–773.
36. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: A reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 361–369.
37. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS i wsp. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 201–207.
38. Medhora M, Gao F, Jacobs ER, Moulder JE. Radiation damage to the lung: mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Respirology* 2012; 17: 66–71.
39. Evans ES, Hahn CA, Kocak Z i wsp. The role of functional imaging in the diagnosis and management of late normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 72–80.
40. Willner J, Baier K, Caragiani E i wsp. Dose, volume, and tumor control prediction in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 382–389.
41. Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, Takada M, Saijo N, and the Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group. Concurrent versus sequential radiotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 Suppl. 4): 23–26.
42. De Ruyscher D, Belderbos J, Reymen B i wsp. State of the art radiation therapy for lung cancer 2012: a glimpse of the future. *Clin Lung Cancer* 2013; 14: 89–95.
43. Rossi A, Martelli O, Di Maio M. Treatment of patients with small-cell lung cancer: from meta-analyses to clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 498–506.