

Małgorzata Pieniążek^{1,2}, Barbara Radecka¹, Beata Wnęk-Rzeszut¹, Kazimierz Drosik¹

¹Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

²Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Drobnokomórkowy rak płuca — opis przypadku

Small cell lung cancer — case report

Adres do korespondencji:

Lek. Małgorzata Pieniążek
Opolskie Centrum Onkologii
ul. Katowicka 66a, 45-060 Opole
Tel.: +48 774 416 090 lub 091
Faks: +48 774 416 088
e-mail: pieniazgosia@interia.pl

STRESZCZENIE

Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC) rozpoznawany jest u około jednej czwartej chorych z nowotworem złośliwym płuca. Spośród wszystkich nowotworów złośliwych płuca wyróżnia się największą złośliwością. Pomimo dużej chemo- i radiowrażliwości, stosowania chemioterapii wielolekowej oraz radioterapii, niezależnie od stopnia zaawansowania tylko niewielki procent chorych uzyskuje długotrwałe przeżycie. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przypadek chorej z rozpoznaniem SCLC w stadium rozległym, którą poddano trzem liniom chemioterapii. Dzięki leczeniu udało się uzyskać wieloletnie przeżycie.

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, stadium rozległe, długoletnie przeżycie, klasyfikacja TNM

ABSTRACT

Small Cell Lung Cancer (SCLC) is diagnosed in about one quarter of patients with lung cancer. Among all lung cancer SCLC is featured by the highest malignancy. Despite the chemo- and radiosensitivity, regardless of the stage, only a small percentage of patients achieved long-term survival. In this publication we present a case of the patient with extensive stage of SCLC who underwent three lines of chemotherapy. A long-term survival was achieved by these treatment.

Key words: small cell lung cancer, extended disease, long-term survival, TNM staging

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 3: 169–174

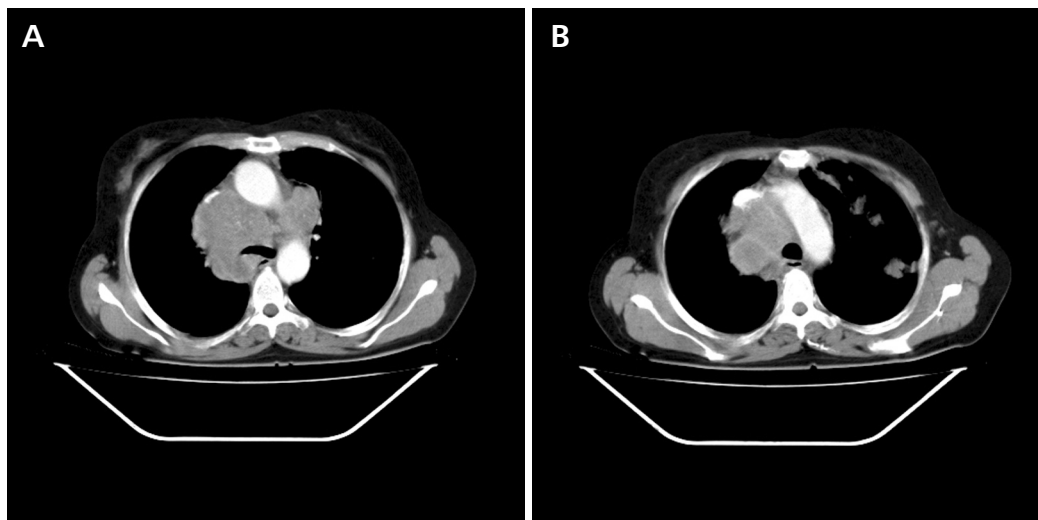
Onkologia w Praktyce Klinicznej
2014, tom 10, nr 3, 169–174
Copyright © 2014 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

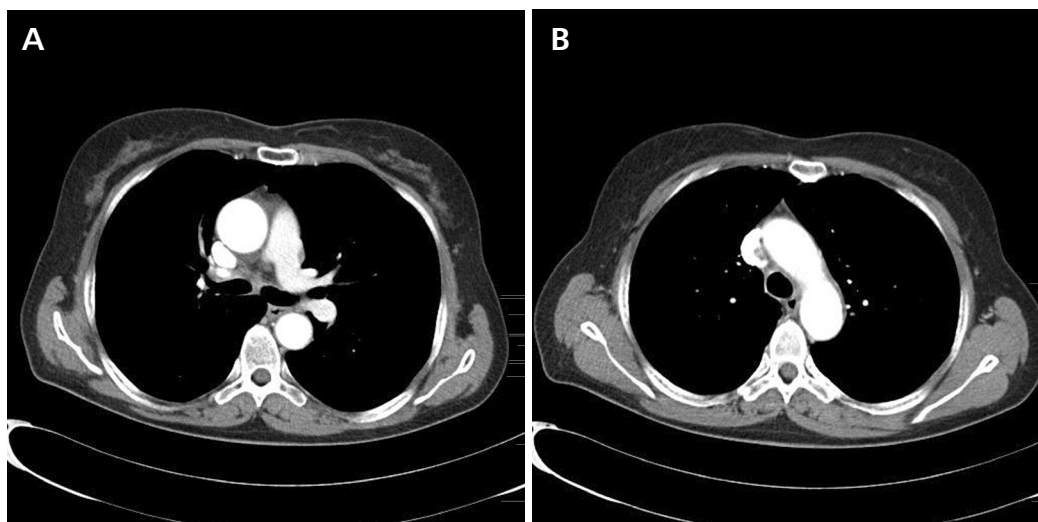
Drobnokomórkowy rak płuca (SCLC, *small cell lung cancer*) stanowi 15–25% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych płuca [1, 2]. Występuje niemal wyłącznie u palaczy, w szczególności u nałogowych [3]. Jest najbardziej złośliwym nowotworem płuca [4]. Charakteryzuje się agresywnym przebiegiem; szybki czas podwojenia, wysoka frakcja wzrostu oraz pojawienie się przerzutów odległych w krótkim czasie od rozpoznania odróżniają go od raka niedrobnokomórkowego (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) [5]. Pomimo dobrej odpowiedzi na chemo- i radioterapię zazwyczaj nawrót choroby oraz nabycie oporności na zastosowane leczenie następuje w przeciągu roku do 2 lat [6].

Opis przypadku

W lutym 2005 roku 54-letnia wówczas chora, nałogowa palaczka tytoniu (ok. 30 paczkolet) została poddana diagnostyce z powodu przewlekłego, suchego kaszlu oraz dolegliwości bólowych w okolicy podżebrnej lewej. Radiogram klatki piersiowej wykazał policykliczną zmianę guzowatą o średnicy około 5 cm w górnym biegunie prawej wnęki oraz cień krągły o średnicy około 2,5 cm położony obwodowo w lewym górnym polu płucnym. Komputerowa tomografia (KT) klatki piersiowej wykazała 2 zmiany ogniskowe na granicy segmentu 1. i 2. płuca lewego (pierwsza o średnicy 3 cm, druga o wymiarach 7,2 × 4,2 × 4,5 cm) odcinkowo przylegające do przedniej oraz bocznej ściany klatki piersiowej oraz pakiety



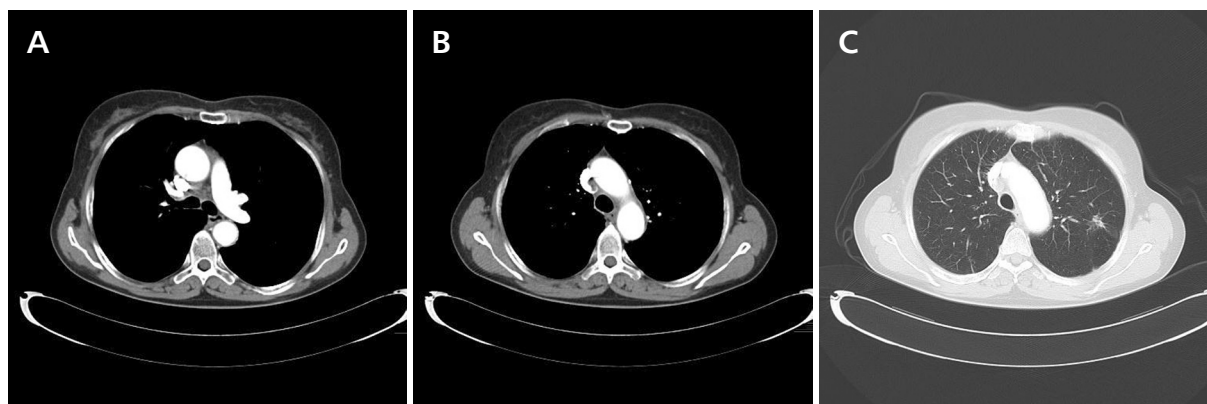
Rycina 1. Tomogramy komputerowe z dnia 8 maja 2005 r.



Rycina 2. Tomogramy komputerowe z dnia 31 sierpnia 2005 r.

powiększonych węzłów chłonnych — obustronnie przy tchawicy — największy $5 \times 7,5$ cm po stronie prawej, zwięzający nieco prawe oskrzele główne, w śródpierściu po stronie lewej $4 \times 3,2$ cm pomiędzy pniem tętnicy płucnej a nieco uciśniętą przez niego lewą tętnicą płucną, a także niejednorodny, miękkotkankowy naciek wokół serca (ryc. 1). W bronchoskopii stwierdzono w oskrzeli płata dolnego lewego, tuż przy jego ujściu na tylnej ścianie egzofityczną zmianę rozrostową. W badaniu histopatologicznym pobranych wycinków rozpoznano raka drobnokomórkowego (*carcinoma microcellulare*). Na podstawie wykonanych badań obrazowych zaawansowanie choroby określono według skali VALSG (wówczas zalecanej do oceny stopnia zaawansowania) jako rozległe (ED, *extended disease*) i wdrożono leczenie systemowe.

Początkowo chorą leczono w oddziale chorób płuc poza Opolskim Centrum Onkologii. Od marca 2005 do lipca 2005 otrzymała 6 cykli cisplatyny i etopozydu (schemat chemioterapii PE). Po 2 cyklach chemioterapii zaobserwowano wyraźną poprawę kliniczną — ustąpił kaszel i duszność wysiłkowa. Wykonane po zakończeniu leczenia radiogram klatki piersiowej oraz bronchoskopia wykazały znaczną, choć nie całkowitą, regresję zmian w miąższu płuc i węzłach chłonnych (ryc. 2). Chora czuła się dobrze, nie odczuwała dolegliwości. W KT potwierdzono zmniejszenie się zmian w płucu lewym oraz w węzłach chłonnych, jednocześnie jednak opisano nowo powstałe zmiany w obrębie segmentu 1. i 2. płata górnego płuca prawego, co zdecydowało o stwierdzeniu progresji. Z tego powodu poddano chorą leczeniu drugiej linii.



Rycina 3. Tomogramy komputerowe z dnia 26 lutego 2013 r.

We wrześniu 2005 roku otrzymała 2 cykle cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny (schemat chemioterapii CAV). Nie uzyskano poprawy radiologicznej. Nie obserwowano żadnych dolegliwości związanych z chorobą, natomiast pojawiły się objawy neuropatii obwodowej w stopniu 2. (według *Common Toxicity Criteria* wersja 4.0). Wówczas skierowano chorą do Opolskiego Centrum Onkologii z sugestią radioterapii. Wobec stwierdzenia zmian w obu płucach, przy jednoczesnym braku dolegliwości odstąpiono od napromieniania. Uwzględniając młody wiek, dobry stan ogólny chorej oraz agresywność choroby, wobec braku efektu w badaniach obrazowych podjęto próbę leczenia trzeciej linii. Od listopada 2005 do stycznia 2006 roku chora otrzymała 3 cykle winorelbiny w monoterapii. Leczenie było powikłane anemią w stopniu 2. oraz drożdżycą jamy ustnej. W badaniu KT ponownie stwierdzono stabilizację. Z uwagi na subiektywną ocenę pacjentki, iż dalsza chemioterapia nie wpływa na poprawę samopoczucia, przy stabilnym obrazie radiologicznym zakończono leczenie systemowe i zalecono okresowe kontrole. Od początku 2006 roku chora była i jest nadal regularnie kontrolowana. Kilkukrotnie wykonywano KT klatki piersiowej (ryc. 3). Opisy radiologiczne wskazywały na stabilizację zmian w porównaniu z badaniem z sierpnia 2005 roku. W badaniach obrazowych jamy brzusznej nie stwierdzano patologii. Po 6-letniej obserwacji poddano w wątpliwość rozpoznanie SCLC. Wypożyczono bloczki zawierające materiał pobrany podczas bronchoskopii w oddziale torakochirurgicznym w 2005 roku i ponownie poddano go ocenie histopatologicznej. Otrzymano potwierdzenie wcześniejszego rozpoznania — *carcinoma microcellulare*.

W tej sytuacji przeprowadzono kompleksową ocenę radiologiczną wszystkich badań KT, łącznie z badaniami z lat 2005 i 2006, które wykonywano, zanim chora trafiła do Opolskiego Centrum Onkologii. Ponownie oceniono wyjściowe zaawansowanie choroby według obowiązują-

jącej obecnie klasyfikacji guz-węzeł-przerzuty (TNM, *tumor-nodes-metastasis*) oraz niezalecanej już skali *Veterans Administration Lung Study Group* (VALSG). W tym aspekcie przypadek wydał się niezmiernie interesujący. Jeśli bowiem przyjąć, że ogniskiem pierwotnym jest guz wnęki prawej, to zaawansowanie choroby można na podstawie wykonanych tomogramów ocenić jako T2a N3 M1a, czyli IV stopień zaawansowania. Jeśli jednak założyć, że ogniskiem pierwotnym jest guz płuca lewego o wymiarach 7,2 × 4,2 × 4,5 cm, to zaawansowanie choroby można ocenić jako T3 (guz > 7 cm i zmiany satelitarne w tym samym płacie płuca) N3, M0, czyli stopień zaawansowania IIIB, ponieważ guz we wnęcie płuca prawego traktujemy jako przerzut do wnęki po stronie przeciwnej. Czy omawiany przypadek to choroba rozległa? W świetle dawniej stosowanych definicji również i to stwierdzenie budzi wiele kontrowersji. Chorobę ograniczoną niektórzy autorzy definiowali jako ograniczoną do połowy klatki piersiowej, śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, inni jako możliwą do objęcia polem napromieniania. Kierując się obydwoma definicjami, 9 lat temu początkowy stopień zaawansowania choroby bez wątpliwości określono jako choroba rozległa. Obecnie, biorąc pod uwagę kryterium obszaru możliwego do napromieniania, postęp radioterapii oraz współczesne techniki napromieniania, teoretycznie można by uznać omawiany przypadek za chorobę ograniczoną.

Ocena radiologiczna wykazała również, że zmiany ogniskowe w obrębie 1. i 2. płata górnego płuca prawego, obecne już w badaniu wyjściowym, uległy wyraźnej regresji po leczeniu pierwszej linii. Uzyskana wówczas wyraźna regresja wszystkich ognisk utrzymuje się bez istotnych zmian we wszystkich kolejnych badaniach obrazowych. Zastosowane u chorej leczenie drugiej i trzeciej linii nie przyniosło żadnej dodatkowej korzyści.

Chora pozostaje w dobrym stanie ogólnym. Objawy neuropatii obwodowej ustąpiły. Ostatnia wizyta kontrolna miała miejsce w dniu 18 lipca 2013 roku.

Dyskusja

Drobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem o szczególnie złym rokowaniu; 5-letnie przeżycia są udziałem 5–10% chorych [7–10]. Rokowanie zależy przede wszystkim od wyjściowego zaawansowania, do oceny którego przez wiele lat stosowano prosty, dwustopniowy system VALSG wyróżniający ograniczone (zmiany nowotworowe w jednej połowie klatki piersiowej, teoretycznie obszar dostępny naświetlaniu) i rozległe stadium choroby (przerzuty odległe) [11]. Obecnie nie zaleca się stosowania skali VALSG. W 2007 roku *Association for the Study of Lung Cancer* wprowadziło zmiany w klasyfikacji TNM, głównie w opisie cech T i M oraz w opisie podgrup z poszczególnymi stopniami zaawansowania. Opublikowane rekomendacje dotyczyły zastosowania nowej klasyfikacji TNM, nie tylko dla raka niedrobnokomórkowego (NSCLC), ale również dla SCLC [12]. W 2010 roku zmiany w klasyfikacji TNM włączono do 7. edycji *American Joint Committee on Cancer* i zalecono zarówno w przypadku NSCLC oraz SCLC. Zmiana systemu oceny stopnia zaawansowania SCLC budziła i budzi nadal wiele kontrowersji. Słuszność wprowadzenia zmian potwierdzono w badaniach porównujących oba systemy oceny zaawansowania. Podstawą nowych rekomendacji było badanie, w którym przeanalizowano 8088 przypadków chorych z lat 1990–2000 opisanych w bazie *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). Wykazano poprawę w ocenie rokowania i prognozowania przeżycia, oceniając cechy T i N za pomocą nowej klasyfikacji TNM, z wyjątkiem stopnia zaawansowania IA–IIB w porównaniu z 6. edycją Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC, *Union for International Cancer Control*) [12]. Otrzymane wyniki potwierdzono w kolejnym badaniu z udziałem 349 chorych na SCLC z bazy IASLC, którzy byli poddani leczeniu chirurgicznemu. Jednoznacznie wykazano związek wydłużenia przeżycia z mniejszym rozmiarem guza, stanem lokalnych węzłów chłonnych oraz ogólnym zaawansowaniem [13]. Czy jednak te badania są wystarczające, aby uznać klasyfikację TNM za optymalną w przypadku SCLC? Obecnie klasyfikacja TNM nie zmienia postępowania terapeutycznego. Co więcej, jest mniej przydatna w ocenie rokowania w przypadku SCLC niż w przypadku NSCLC. Wydaje się, że kryteria TNM są najbardziej przydatne w identyfikacji pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z leczenia chirurgicznego, a dokładnie dotyczy to chorych z T1–2N0 stadium choroby klinicznej. W tych przypadkach rekomenduje się resekcję zmiany nowotworowej wraz z chemioterapią uzupełniającą. Dotyczy to jednak mniej niż 5% pacjentów. Biorąc pod uwagę ograniczenia wpływu na dobór terapii oraz niespójność klasyfikacji TNM (jak w przytoczonym przez nas przypadku), trudno odpowiedzieć twierdząco na postawione powyżej pytanie.

Z pewnością konieczne są dalsze analizy i obserwacje, aby ocenić przydatność klasyfikacji TNM u chorych z SCLC. Wydaje się jednak, iż precyzyjne określenie grup rokowniczych i dobór optymalnego leczenia wymaga stworzenia dokładniejszej klasyfikacji.

Niezależnie jednak od stopnia zaawansowania choroby długotrwałe przeżycie uzyskują nieliczni chorzy [14]. W badaniach wykazano, że w przypadku postaci rozległej zastosowanie wielolekowej chemioterapii przynosi niewątpliwą korzyść — znacząco wydłuża czas przeżycia w porównaniu z najlepiej dobranym leczeniem objawowym [15]. Korzyści z leczenia odnoszą również chorzy z ciężkimi narządowymi dysfunkcjami [16]. Odsetek odpowiedzi na chemioterapię wielolekową jest wysoki i wynosi 60–80%, jednak całkowitą regresję obserwuje się jedynie u 15–20% [17]. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się krótko i trwa średnio 6–8 miesięcy [17]. W ocenie retrospektywnej mediana całkowitego czasu przeżycia chorych z chorobą zaawansowaną wyniosła 8–13 miesięcy. Mniej niż 5% chorych przeżywa 2 lata [17]. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia wskutek zastosowania wielolekowej chemioterapii w porównaniu z leczeniem jednym cytostatykiem. Udowodniono także przewagę jednoczesnego podawania cytostatyków nad podawaniem ich sekwencyjnie. W metaanalizie 19 randomizowanych badań klinicznych wykazano korzyść z zastosowania schematów z cisplatyną (zwiększenie odsetka odpowiedzi z 62% do 69% oraz redukcja ryzyka zgonu w 6. i 12. miesiącu) [18]. Obecnie najczęściej stosuje się skojarzenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE) [19]. Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie schematu CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna), jednak leczenia tego nie powinno się kojarzyć z równoczesnym napromienianiem w obszarze klatki piersiowej [19]. Standardowo stosuje się 4–6 cykli chemioterapii wielolekowej, o ile wcześniej nie wystąpi progresja. W przypadku braku odpowiedzi na pierwszą linię leczenia lub progresji choroby w czasie krótszym niż 3 miesiące od zakończonej chemioterapii mało prawdopodobne jest uzyskanie korzyści przy zastosowaniu kolejnej linii leczenia [18]. Podejmuje się jednak próby zastosowania topotekanu w monoterapii lub, w razie wskazań, paliatywnej radioterapii [20]. W omawianym przypadku w drugiej linii leczenia podjęto próbę zastosowania schematu CAV. W pierwszym badaniu kontrolnym (KT) po zakończeniu leczenia PE (6 cykli) wykazano częściową regresję wstępnie stwierdzonych zmian w płucu i węzłach chłonnych, jednak z równoczesnym stwierdzeniem ognisk w płucu prawym. Nie było możliwości pobrania materiału do badania histopatologicznego, które miałyby z perspektywy dalszego przebiegu choroby istotne znaczenie w podjęciu decyzji o dalszym leczeniu. Z jednej strony można by stwierdzić, że ponieważ progresja choroby nastąpiła

bezpośrednio po zakończeniu leczenia pierwszej linii (w zasadzie w trakcie jego trwania), zastosowanie leczenia drugiej linii nie rokowało uzyskania dalszej poprawy, było więc nieuzasadnione. Można uznać, że jeśli już podjęto taką decyzję, to powinno się zastosować topotekan, który jest obecnie powszechnie akceptowany w leczeniu drugiej linii [20], a przed 9 laty był lekiem niedostępnym. Z drugiej strony jednak, biorąc pod uwagę utrzymywanie się regresji w ognisku pierwotnym i węzłach chłonnych, warto rozważyć, jaki charakter miałyby każde leczenie w takiej sytuacji. Dla ognisk rozpoznanych w badaniach wyjściowych, które uległy regresji, byłoby to leczenie podtrzymujące, a więc również nieuzasadnione. Badania i metaanalizy wykazały bardzo niewielki wpływ leczenia podtrzymującego na czas przeżycia całkowitego [21]. Można jednak przyjąć, że komórki nowotworowe w nowo powstałych ogniskach (progresja) zdecydowanie różnią się od komórek w ogniskach wcześniej rozpoznanych (regresja), czyli że jest to raczej „nowa” choroba. Z tego powodu podjęcie próby zastosowania alternatywnego dla PE leczenia pierwszej linii (CAV) można jednak uznać za uzasadnione. Ze względu na objawy toksyczne to leczenie zakończono po 2 cyklach, uzyskując jednak, jak się okazało, długotrwałą stagnację. Trudno określić, czy zastosowane następne 3 cykle monoterapii winorelbina miały jakiś wpływ na utrzymywanie się stagnacji i wieloletnie przeżycie chorej. Nie ma jak dotąd wyników żadnych badań uzasadniających stosowanie trzeciej linii chemioterapii w leczeniu chorych na SCLC. Wydaje się jednak, i wskazuje na to przedstawiony przypadek, że u indywidualnych chorych takie leczenie należy z dużą dozą ostrożności rozważyć.

W przypadku stadium rozległej choroby, gdy uzyska się odpowiedź na chemioterapię, można rozważyć elektryczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zmniejsza ono ryzyko wystąpienia przerzutów w OUN do 15% (z 40%) oraz wydłuża czas przeżycia o około 1,5 miesiąca [22].

Obecnie trwają liczne badania nad nowymi lekami, które mogłyby poprawić rokowanie w tej chorobie. Dotyczą one głównie terapii ukierunkowanych na cele molekularne. Dotychczasowe ich wyniki nie są jednak zadowalające. Próby zastosowania talidomidu w leczeniu postaci rozległej nie wykazały korzyści z zastosowania leku ani w terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię pierwszej linii [23], ani w skojarzeniu z chemioterapią (PE) [24]. Dołączenie do schematu PE bewacyzumabu pozwoliło na wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji (TTP, *time to progression*) o miesiąc, ale pozostało bez wpływu na całkowity czas przeżycia [25]. W badaniu II fazy CALGB 30 306 mediana TTP oraz całkowitego czasu przeżycia przy połączeniu bewacyzumabu z irynotekaniem i cisplatiną była dłuższa niż w przypadku historycznych grup kontrolnych, ale dotąd nie opublikowano końcowego

wyniku tego badania [26]. Afibercept dodany do topotekanu nie przyniósł dodatkowej korzyści w porównaniu z wyłącznym leczeniem topotekaniem [27]. Trwa nabór chorych do badania III fazy z ipilimumabem.

Należy również podkreślić, że nie są znane dotąd żadne biomarkery, które pozwoliłyby zdefiniować grupy chorych mogących odnieść korzyść z kolejnych linii leczenia oraz określić szanse długotrwałego przeżycia.

Opisany przypadek chorej pokazuje jednak, że SCLC nie jest jednorodną chorobą, czyli istnieje szansa na znalezienie dodatkowych czynników prognostycznych.

Piśmiennictwo

1. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur. J. Cancer.* 2001; 37 (supl. 8): S4–S66.
2. Beasley M.B., Brambilla E., Hasleton P.S. i wsp. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26: 1184–1197.
3. Ettinger D.S., Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4526.
4. Chen Y.T., Feng B., Chen L.B. Update of research on drug resistance in small cell lung cancer chemotherapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13: 3577–3581.
5. Haque N., Raza A., McGoey R., Boulmay B., Diethelm L., Kantrow S. Small cell lung cancer: time to diagnosis and treatment. *South Med. J.* 2012; 105: 418–423.
6. Chen J., Jiang R., Garces Y.I. i wsp. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: A study of 284 patients. *Lung Cancer* 2010; 67: 221–226.
7. Micke P., Faldum A., Metz T. i wsp. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer — what limits limited disease? *Lung Cancer* 2002; 37: 271–276.
8. Murray N., Coy P., Pater J.L. 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: 336–344.
9. Johnson B.E., Grayson J., Makuch R.W. i wsp. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 396–401.
10. Fry W.A., Menck H.R., Winchester D.P. The National Cancer Data Base report on lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1947–1955.
11. Lassen U., Osterlind K., Hansen M. i wsp. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years — an analysis of 1,714 consecutive patients. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 1215–1220.
12. Shepherd F.A., Crowley J., Van Houtte P. i wsp. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 1067–1077.
13. Vallières E., Shepherd F.A., Crowley J. i wsp. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 1049–1059.
14. Lally B.E., Urbanic J.J., Blackstock A.W. i wsp. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist* 2007; 12: 1096–1104.
15. Agra Y., Pelayo M., Sacristan M. i wsp. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD001990.
16. Giordano K.F., Jatoi A., Adjei A.A. i wsp. Ramifications of severe organ dysfunction in newly diagnosed patients with small cell lung cancer: contemporary experience from a single institution. *Lung Cancer* 2005; 49: 209–215.
17. Gaspar L.E., Gay E.G., Crawford J. i wsp. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I–III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin. Lung Cancer* 2005; 6: 355–360.
18. Pujol J.L., Carestia L., Daurès J.P. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized

- trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br. J. Cancer* 2000; 83: 8–15.
19. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. i wsp. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1618–1624.
 20. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011. Via Medica, Gdańsk 2011.
 21. Bozcuk H., Artac M., Ozdogan M. i wsp. Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer* 2005; 104: 2650–2657.
 22. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. i wsp. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 644–672.
 23. Pujol J.L., Breton J.L., Gervais R. i wsp. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3945–3951.
 24. Lee S.M., Woll P.J., Rudd R. i wsp. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Nat. Cancer Inst.* 2009; 101: 1049–1057.
 25. Spigel D.R., Townley P.M., Waterhouse D.M. i wsp. Randomized phase II study of bevacizumab in combination with chemotherapy in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer: results from the SALUTE trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2215–2222.
 26. Ready N.E., Dudek A.Z., Pang H.H. i wsp. Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4436–4441.
 27. Allen J.W., Moon J., Gadgeel S.M. i wsp. A randomized phase II trial of weekly topotecan with or without AVE0005 (aflibercept) in patients with platinum treated extensive stage. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstrakt 7005.