

Mateusz M. Polaczek

III Klinika Chorób Płuc i Onkologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Epidemiologia, obraz kliniczny oraz systemy oceny zaawansowania klinicznego drobnokomórkowego raka płuca

Epidemiology, clinical presentation and staging systems for small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Mateusz Polaczek
 Oddział X, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
 ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
 Tel.: 22 431 22 18
 Faks: 22 431 24 08
 e-mail: polaczek@me.com

STRESZCZENIE

Rak płuca jest główną przyczyną śmiertelności nowotworowej wśród mężczyzn i kobiet. Udział raka drobnokomórkowego we wszystkich przypadkach raka płuca zmniejsza się na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat, co należy wiązać ze zmniejszeniem konsumpcji tytoniu. Obecnie rak drobnokomórkowy stanowi 15% wszystkich przypadków raka płuca.

Objawy raka płuca są niecharakterystyczne i zależą od umiejscowienia oraz zaawansowania nowotworu, a wobec dynamicznego wzrostu i niekorzystnego rokowania powinny być szybko zauważone w celu ustalenia rozpoznania. Prawidłowe leczenie chorych na drobnokomórkowego raka płuca opiera się na określeniu zaawansowania klinicznego nowotworu przy pomocy obowiązujących systemów klasyfikacyjnych: zmodyfikowanego systemu VALSG lub klasyfikacji TNM według IASLC.

Słowa kluczowe: rak drobnokomórkowy, palenie tytoniu, ocena zaawansowania

ABSTRACT

Lung cancer is the main cause of cancer-related deaths among males and females worldwide. The proportion of small-cell lung cancer among all primary lung neoplasms is decreasing, which should be correlated with limitation in tobacco consumption in the recent thirty years. Small-cell lung cancer represents about 15% of all lung cancer cases.

The signs and symptoms of small-cell lung cancer are not specific, they depend on specific localization of primary tumor and sites of metastatic lesions. Early detection is essential, as this cancer grows rapidly and the prognosis is poor. Appropriate management is based on adequate clinical staging with the use of modified VALSG scale and TNM by IASLC.

Key words: small-cell lung cancer, tobacco smoking, staging

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wprowadzenie

W 2012 roku na świecie stwierdzono około 1,82 mln nowych zachorowań oraz 1,6 mln zgonów spowodowanych przez raka płuca, co stanowiło około 17% przypadków nowotworów u mężczyzn i 9% wśród kobiet. Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym i wiodącą przyczyną zgonów w 91 krajach u mężczyzn i w 17 u kobiet. Z szacunków wynika, że w samych Stanach Zjednoczonych w 2019 roku stwierdzono łącznie ponad 228 tys. nowych zachorowań, co ustępuje jedynie

nowotworowi piersi, lecz łączna liczba zgonów (ponad 142 tys.) przewyższa istotnie liczbę zgonów spowodowanych wszystkimi pozostałymi nowotworami złośliwymi [1–4]. W Polsce liczba nowych zachorowań wciąż ustępuje liczbie zgonów — np. w 2017 roku stwierdzono 21 545 nowych przypadków i 23 324 zgony, a paradoks tej obserwacji wynika najpewniej z niepełnego pokrycia prowadzonym rejestrze wszystkich nowych przypadków [5].

Wśród całej populacji chorych na raka płuca szczególnie wyróżnić należy chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który charakteryzuje się

szybkim czasem podwojenia, dynamicznym wzrostem, wczesnym tworzeniem odległych przerzutów oraz wysoką chemio- i radiowrażliwością [6].

Epidemiologia raka drobnokomórkowego

W obejmującym lata 1995–2007 europejskim badaniu EURO CARE-5 DRP stanowił 12,9% wszystkich nowotworów płuca u mężczyzn i 15,0% wśród kobiet, ale w tych populacjach w — odpowiednio — 24,4 i 28,9% przypadków nie ustalono typu histologicznego [3, 7]. W podobnie zaprojektowanym — obserwacyjnym — badaniu amerykańskim, obejmującym połączone rejestry NPCR (*National Program for Cancer Registry*) i SEER (*Surveillance, Epidemiologic, and End Results*), w latach 2004–2009 DRP odpowiadał za 14% wszystkich raków płuca wśród mężczyzn i 16% wśród kobiet, a szczyt zapadalności przypadał na 8. dekadę życia. W latach prowadzenia obserwacji wykazano stopniowy powolny spadek współczynnika zapadalności na DRP, szczególnie wyraźny w populacji mężczyzn i wynoszący 3,4% rocznie (współczynniki zapadalności na raka gruczołowego w wymienionym okresie nieznacznie wzrastały dla obu płci) [8].

Jak już wielokrotnie udowodniono, częstość DRP wyraźnie się zwiększa w populacjach o wysokim współczynniku zapadalności, w których nieodłącznie obserwuje się wysokie odsetki palaczy tytoniu. Wykazali to Hanai i wsp., porównując występowanie raka płuca w okolicy Osaki w Japonii oraz w Północnej Anglii. Istotne rozpowszechnienie palenia tytoniu w Północnej Anglii wiązało się ze zwiększonym odsetkiem przypadków DRP (ponad 5% u mężczyzn i niemal 20% u kobiet, u których częstość występowania DRP w latach 1974–1978 wynosiła aż 30,5%) [9].

Udział palenia tytoniu w etiopatogenezie DRP jest bezsprzeczny — ponad 90% przypadków występuje u czynnych i byłych palaczy. Ryzyko względne zachorowania na DRP istotnie wzrasta w populacji palaczy tytoniu (wśród obecnie palących — 42-krotnie), a szczególnie narażona jest najprawdopodobniej grupa palących kobiet, dla których ryzyko względne może wzrastać w niektórych obserwacjach nawet 79,9-krotnie. Najsilniejszy pojedynczy czynnik ryzyka stanowi długi czas ekspozycji (ponad 40 lat), a następnie liczba paczolat oraz liczba aktualnie wypalanych papierosów [10]. W analizie rejestrowej z Kanady i 11 państw Europy, obejmującej 13 169 przypadków raka płuca w latach 1985–2005, DRP stanowił 19,8% przypadków wśród kobiet i 21,9% przypadków wśród mężczyzn. W tej analizie palenie tytoniu najsilniej zwiększało ryzyko zachorowania właśnie na DRP (w stosunku do innych typów histologicznych), ale co najciekawsze, ryzyko nie było istotnie zwiększone w populacji palących kobiet (iloraz ryzyka — odpowiednio — dla mężczyzn i kobiet:

45,7 i 21,7), co stoi w pewnej sprzeczności z wcześniej przytaczanymi danymi. Inaczej opisany, lecz podobnie rozumiany był pojedynczy najsilniejszy czynnik ryzyka, którym było w tej obserwacji wczesne rozpoczęcie palenia tytoniu [11].

Wobec przytaczanych faktów można sądzić, że zmniejszenie powszechności palenia tytoniu w ostatnich 30 latach wpłynęło na odwrócenie trendów. Od 1990 roku obserwuje się zmniejszający się odsetek DRP wobec wszystkich typów histologicznych raka płuca, co było już wcześniej omawiane dla okresu 2004–2009, a widoczne jest również w analizie porównującej lata 1986 i 2002, gdy w Stanach Zjednoczonych odsetki DRP wynosiły — odpowiednio — 17,26% i 12,95% [2].

Z danych epidemiologicznych wynika, że w ostatnim półwieczu poprawie uległy współczynniki przeżycia — w Stanach Zjednoczonych przeżycie 2-letnie w chorobie rozległej wynosiło w 1973 roku 1,5%, a w 2000 roku współczynnik wzrósł do 4,6%; współczynnik przeżycia 5-letniego w chorobie ograniczonej wynosił zaś 4,9% w 1973 roku oraz 10,0% w roku 1998 [2]. Niekorzystne są również wyniki europejskie — w latach 1980–1997 średni roczny odsetek przeżycia w postaci rozległej raka DRP wynosił tylko 16%. Obserwowana poprawa wyników leczenia w danych amerykańskich może być związana ze zwiększonym udziałem chemioterapii oraz poprawą jakości radioterapii (w tym ze stosowaniem profilaktycznego napromieniania mózgowia) [12].

Niestety przytaczane dane rejestrowe stanowią ograniczone i niekompletne źródło wiedzy, często są niejednorodne i niekompletne oraz nie mogą podlegać porównaniu, a zastosowana metodologia wpływa na pozorną poprawę pewnych parametrów. Znany jest przykład lepszych współczynników przeżywalności w Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Środkowej w odniesieniu do Wielkiej Brytanii i państw skandynawskich; różnicę wykazali Butler i wsp., wskazując, że wykluczanie z analizy przeżycia osób bez potwierdzenia histologicznego lub wybiórcza analiza cząstkowej populacji danego kraju wpływają na pozorną poprawę parametrów przeżycia (np. odsetek przeżyć 5-letnich), które w kraju o wysokim poziomie opieki zdrowotnej, jak Dania, przy pełnym objęciu populacji rejestrem i dobrej jakości danych wypadają dużo gorzej [7, 13]. Cytowane wcześniej dane należy zawsze interpretować bardzo ostrożnie.

Obraz kliniczny raka drobnokomórkowego

Objawy związane z DRP nie są specyficzne dla tego typu histologicznego i żaden z nich nie jest patognomiczny. Najczęściej występują lokalizacja centralna i związek z dużymi oskrzelami — podstawowymi objawami są kaszel, krwioplucie, zaburzenia oddychania

i zapalenia płuca związane z wywołaną niedodmą. Lokalny wzrost guza powoduje naciekanie innych struktur, wywołując chrypkę przez porażenie nerwu krtaniowego lub relaksację przepony wskutek naciekania nerwu przeponowego; poza tym obserwuje się dysfagię, ból ściany klatki piersiowej, często zespół żyły głównej górnej, powiększone i wyczuwalne węzły chłonne w dołach nadobojczykowych, rzadziej wysięk osierdziowy przebiegający z tamponadą. Objawy związane z przerzutami odległymi każdorazowo zależą od specyficznej lokalizacji — niewątpliwie przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym wymagają największej uwagi i powinny być czynnie poszukiwane/wykluczane u każdego chorego z rozpoznaniem DRP. Niejednorodną jest również grupa objawów paraneoplastycznych w przebiegu DRP — najczęstsza kacheksja mediowana jest przez czynnik martwicy nowotworu (TNF *tumour necrosis factor*), rzadsze są endokryne zespoły paraneoplastyczne (np. zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny lub spektakularnie przebiegający zespół ektopowego wydzielania kortykotropiny). Wśród zespołów paraneoplastycznych

należy wymienić również rzadkie zespoły neurologiczne i hematologiczne [6].

Zestawienie objawów klinicznych obserwowanych w przebiegu DRP zawiera tabela 1.

Systemy oceny zaawansowania klinicznego

Ocena zaawansowania DRP była przez lata wykonywana z wykorzystaniem systemu zaproponowanego na początku lat 70. XX wieku dla wszystkich raków płuca przez organizację *Veterans Administration Lung Cancer Study Group* (VALSG), który wyróżniał chorobę ograniczoną (LD, *limited disease*) i rozległą (ED, *extensive disease*). W postaci LD zmiana nie przekraczała jednej połowy klatki piersiowej, mogąc obejmować jednostronne węzły chłonne śródpiersia i nadobojczykowe, przy założeniu, że całą zmianę można było objąć jednym polem napromieniania. Pozostałe przypadki, w tym związane z nowotworowym zajęciem osierdzia i opłucnej, klasyfikowane były jako ED [14].

Tabela 1. Objawy związane z rakiem drobnokomórkowym (wg [6])

Objawy związane z miejscowym wzrostem guza:

- kaszel — podrażnienie i ucisk oskrzela
- krwioplucie — centralny guz, rozpad w guzie
- świst — zwężanie światła oskrzela
- gorączka — w przebiegu zapalenia płuc
- duszność — zamknięcie dużego oskrzela, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy

Objawy związane z naciekaniami okolicznych struktur:

- chryпка — naciekanie wstecznego nerwu krtaniowego
- uniesienie przepony — naciekanie lub ucisk na nerw przeponowy
- dysfagia — ucisk lub naciekanie przełyku
- ból ściany klatki piersiowej — naciekanie opłucnej lub struktur kostnych klatki piersiowej
- zespół żyły głównej górnej
- tamponada serca — w przebiegu wysięku osierdziowego
- powiększenie węzłów chłonnych na szyi w dołach nadobojczykowych

Objawy związane z przerzutami poza klatką piersiową: najczęściej przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przerzuty w wątrobie, nadnerczach i kościach

Objawy zespołów paraneoplastycznych (ich wystąpienie nie świadczy o uogólnieniu procesu nowotworowego):

- objawy ogólne: utrata masy ciała, kacheksja, zmęczenie
- endokrynopatie:
 - zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, przebiega z hiponatremią (osłabienie, zaburzenia świadomości, odwodnienie, nudności)
 - zespół Cushinga, osłabienie, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hipernatremia, hipokaliemia, zasadowica, wysokie stężenia hormonu adrenokortykotropowego i kortyzolu
- zespoły neurologiczne
 - zespół uszkodzenia mózdzku
 - zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych
 - polineuropatia czuciowa
 - zespół Eatona–Lamberta
 - retinopatia nowotworowa
- zespoły hematologiczne
 - niedokrwistość chorób przewlekłych
 - odczyny białaczkowe (leukocytoza)
 - wędrujące zakrzepowe zapalenie żył (zespół Trousseau)

W 1989 roku *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) zaproponowało — obowiązującą w praktyce klinicznej do dzisiaj — modyfikację, w której LD zdefiniowano jako zmianę możliwą do objęcia jednym polem, z możliwością zajęcia jednostronnych do guza węzłów wnęki i śródpiersia oraz nadobojczykowych, a także przeciwległych węzłów śródpiersia i nadobojczykowych, z dopuszczeniem obecności jednostronnego płynu w opłucnej. Pozostałe przypadki, niespełniające kryterium LD, klasyfikowane były do grupy ED [15, 16]. Modyfikacja IASLC jest uzasadniona z punktu widzenia danych, które opublikowali między innymi Shepherd i wsp. oraz Micke i wsp. — autorzy ci dowodzą, że rozróżnienie grup chorych przy pomocy prawidłowego systemu klasyfikacyjnego skutkuje zastosowaniem różnych form leczenia i lepszym rokowaniem [15, 17].

W 2007 roku IASLC przyjęła, aby zaawansowanie kliniczne DRP ustalać przy użyciu systemu TNM według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), początkowo według 7., obecnie zaś — z niemal 2-letnim opóźnieniem — według zaadaptowanej 8. edycji. Prawidłowo określając cechy T (*tumor*, guz), N (*node*, węzły) i M (*metastasis*, przerzuty), można wyróżnić między innymi stadium ograniczone (LS, *limited-stage*), odpowiadające zaawansowaniu klinicznemu w stopniach I, II i III, pod ważnym warunkiem możliwości bezpiecznego zaplanowania pola napromieniania, co wyłącza część guzów T3 i T4 (najczęściej wobec licznych guzków satelitarnych w tym samym płacie lub płucu). Stadium LS obejmuje postać szczególną, która nie jest oficjalnie wyróżniana, ale jest klinicznie przydatna — stadium bardzo ograniczone (*very limited stage*), stosowane głównie w odniesieniu do zmian T1 i T2. Pozostałe przypadki są zaliczane do stadium uogólnienia (ES, *extensive-stage*) — odpowiadającego stopniom IVA i IVB oraz obejmującego część przypadków raka w stopniu III z cechami T3 i T4, jeśli niemożliwe jest objęcie zmiany radykalnym polem napromieniania [6]. Klasyfikacja ta ma sens praktyczny i została użyta w opublikowanych niedawno badaniach IMpower133 [18] i CASPIAN [19], które badały zastosowanie immunoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na DRP.

Podsumowanie

Poprawy wyników leczenia chorych na DRP należy przypuszczalnie upatrywać w zrozumieniu mechanizmów patogenezы omawianego nowotworu. Dalsze ograniczanie rozpowszechnienia palenia tytoniu istotnie zmniejsza odsetek DRP w całej populacji.

Prawidłowo skonstruowane systemy klasyfikacji zaawansowania klinicznego pozwalają lepiej dobrać chorych do najnowszych metod leczenia, które istotnie wydłużają życie i wpływają na poprawę odsetków przeżyć rocznych i 5-letnich.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. i wsp. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int. J. Cancer* 2015; 136: 359–386.
2. Govindan R., Page N., Morgensztern D. i wsp. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4539–4544.
3. Francisci S., Minicozzi P., Pierannunzio D. i wsp. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: results from the EU-ROCARE-5 study. *Eur. J. Cancer* 2015; 51: 2242–2253.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69: 7–34.
5. Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2019.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. 2019; Version 2.2020.
7. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. i wsp. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23–34.
8. Houston K.A., Henley S.J., Li J. i wsp. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. *Lung Cancer* 2014; 86: 22–28.
9. Hanai A., Benn T., Fujimoto I., Muir C. Comparison of lung cancer incidence rates by histological type in high and low incidence countries, with reference to the limited role of smoking. *Jpn J. Cancer Res.* 1988; 79: 445–452.
10. Khuder S.A. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31: 139–148.
11. Pesch B., Kendzia B., Gustavsson P. i wsp. Cigarette smoking and lung cancer-related risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int. J. Cancer* 2012; 131: 1210–1219.
12. Janssen-Heijnen M. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245–258.
13. Butler C.A., Darragh K.M., Currie G.P., Anderson W.J.A. Variation in lung cancer survival rates between countries: do differences in data reporting contribute? *Respir. Med.* 2006; 100: 1642–1646.
14. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother. Rep.* 1973; 4: 31–42.
15. Micke P., Faldum A., Metz T. i wsp. Staging of 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.
16. Carter B.W., Glisson B.S., Truong M.T., Erasmus J.J. Small-cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *Radiographics* 2014; 34: 1707–1721.
17. Shepherd F.A., Ginsberg R.J., Haddad R. i wsp. Importance of clinical staging in limited small-cell lung cancer: a valuable system to separate prognostic subgroups. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1592–1597.
18. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. i wsp. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379: 2220–2229.
19. Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y. i wsp. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 1929–1939.