

**Sylwia Tabor**

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

# Standard postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego u chorych na drobnokomórkowego raka płuca

Small-cell lung cancer: standards for diagnosis and therapeutic management

**Adres do korespondencji:**

Lek. Sylwia Tabor  
 Klinika Nowotworów Płuca  
 i Klatki Piersiowej  
 Narodowy Instytut Onkologii  
 im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie  
 e-mail: sylwia.tabor@coi.pl

**STRESZCZENIE**

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) należy do grupy niskozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych płuca. Charakteryzuje się najczęściej występującą lokalizacją okołowąkową i wysoce złośliwym przebiegiem klinicznym. Podstawową metodą leczenia stanowi chemioterapia (CHT) oparta na pochodnych platyny. Jednoczasowa radiochemioterapia (RCHT) jest metodą z wyboru w chorobie ograniczonej. Skojarzenie etopozydu z cisplatyną lub karboplatyną stosowane jest standardowo jako pierwsza linia leczenia w stadium uogólnienia. Profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) jest postępowaniem rekomendowanym u chorych, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na pierwotnie zastosowaną CHT. Leczenie chorych z nawrotem DRP jest uzależnione od czasu trwania odpowiedzi na RCHT lub CHT.

**Słowa kluczowe:** rak drobnokomórkowy płuca (DRP), chemioterapia, radioterapia

**ABSTRACT**

Small-cell lung cancer (SCLC) is defined as a poorly differentiated pulmonary neuroendocrine tumor. It is characterized by frequent central localization within the chest and aggressive clinical course. Platinum based chemotherapy is a main method of treatment. The concurrent chemo-radiation is the method of choice for limited stage SCLC. A combination of etoposide and cisplatin or carboplatin remains a standard of care for extensive stage SCLC. Prophylactic cranial irradiation (PCI) is recommended for patients who achieved an objective response to initial chemotherapy. Treatment of relapsed SCLC depends on duration of response to chemo-radiation or chemotherapy.

**Key words:** small-cell lung cancer (SCLC), chemotherapy, radiotherapy

Copyright © 2020 Via Medica  
 ISSN 2450-1646

**Diagnostyka**

Diagnostyka obejmuje patomorfologiczne potwierdzenie obecności drobnokomórkowego raka płuca (DRP) oraz określenie stopnia zaawansowania choroby za pomocą badań obrazowych.

Rozpoznanie patomorfologiczne

Materiał do badań patomorfologicznych uzyskuje się przeważnie za pomocą:

- bronchofiberoskopii z pobraniem wycinków z guza, rozmazów komórkowych oraz popłuczyn oskrzelowych;
  - wewnątrzoskrzelowej ultrasonografii (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) z przezoskrzelową biopsją cienko- lub gruboigłową;
  - biopsji nadobojczykowych węzłów chłonnych.
- Ze względu na częstsze występowanie centralne DRP materiał do badania uzyskuje się w głównej mierze za pomocą bronchoskopii (rzadziej — biopsje przezścienne). Inne — rzadko stosowane w diagnostyce DRP

— metody obejmują pobranie płwociny oraz wykonanie mediastinoskopii, mediastinotomii, wideotorakoskopii i torakotomii lub nakłucie jamy opłucnej [1].

Rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu histologicznego, zgodnie z wytycznymi klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), która umieszcza DRP w grupie nowotworów neuroendokrynnych oprócz wielkokomórkowego raka z odmianą nowotworu złożonego, rakowiaków typowego i atypowego oraz rozlanej hiperplazji neuroendokrynno-komórkowej (zmiana przedinwazyjna). Wykonanie barwień immunohistochemicznych (chromogranina A, synaptofizyna, CD56, TTF-1, MIB-1, AE1/AE3, CAM5.2) nie jest konieczne z wyjątkiem sytuacji wątpliwych. Wskaźnik proliferacji Ki-67 standardowo mieści się w granicach 50–100%. Ocena molekularnych czynników predykcyjnych, np. ekspresji liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death ligand-1*), genu *ERCC1* lub genu dla topoiomerazy II w materiale tkankowym, nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce DRP [2].

#### Określenie zaawansowania

Zaawansowanie DRP ocenia się obecnie według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastases*) z 2017 roku — stopnie I–III odpowiadają stadium choroby ograniczonej według wcześniej stosowanej klasyfikacji, a stopień IV odnosi się do stadium choroby rozległej [1, 3].

Stopień zaawansowania DRP określa się na podstawie wyników badań obrazowych — najczęściej wykonuje się tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Przed rozpoczęciem leczenia wskazana jest ocena ośrodkowego układu nerwowego za pomocą badania TK z kontrastem dożylnym lub rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*). Scyntygrafia kości jest wskazana w przypadku obecności objawów klinicznych. Biopsja szpiku jest wskazana u chorych z nieprawidłowościami w morfologii krwi (cytopenia jednej lub kilku linii), co dotyczy jedynie chorych w stopniach I–III [1, 3]. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) w połączeniu z TK (PET-TK) zwiększa dokładność oceny zaawansowania DRP [4], co ma szczególnie istotne znaczenie w grupie chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia o założeniu radykalnym. W ramach diagnostyki wstępnej niezbędne jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia krwi z rozmazem oraz badania biochemiczne z oceną parametrów wydolności nerek i wątroby, stężenia glukozy, elektrolitów i aktywności dehydrogenazy mleczanowej). U chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego lub radiochemioterapii (RCHT) zawsze należy przeprowadzić ocenę wydolności układu oddechowego (badanie gazometryczne, spirometria i pletyzmografia) — najważniejsze jest określenie nasilonej objętości wydechowej

w 1. sekundzie (FEV1, *forced expiratory volume — 1<sup>st</sup> second*), pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) oraz zdolności dyfuzyjnej dla tlenku węgla (DLCO, *diffusing lung carbon monoxide*) [1, 3].

U chorych z obecnością płynu w jamie opłucnej zaleca się wykonanie punkcji z oceną obecności komórek nowotworowych (nieobecność oznacza cechę M0). U chorych kwalifikowanych do leczenia radykalnego wskazane jest również rozważenie możliwości wykonania biopsji zmian podejrzanych o charakter przerzutowy w narządach odległych [1, 3].

## Leczenie

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne w DRP można rozważyć jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, z nowotworem w stopniu zaawansowania klinicznego I–IIA (T1–2, N0, M0) według klasyfikacji TNM, co dotyczy 4–12% chorych [5] i za każdym razem wymaga potwierdzenia w badaniu PET-TK lub mediastinoskopii [4, 5]. Postępowaniem o jednakowej wartości jest radiochemioterapia jednoczesna, pozwalająca uniknąć resekcji mięszu płucnego. W przypadku stwierdzenia DRP w trakcie zabiegu operacyjnego zaleca się wykonanie lobektomii wraz z pełną limfadenektomią (resekcja węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia). Leczenie chirurgiczne powinno zostać uzupełnione 4–6 cyklami chemioterapii (CHT) według schematów złożonych z cisplatyny i etopozydu (PE) lub karboplatyny i etopozydu (KE), czego uzasadnieniem jest możliwość uzyskania istotnego wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu z wyłączeniem resekcji [6]. W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych podczas badania patomorfologicznego usuniętego materiału należy rozważyć dodatkowo uzupełniającą radioterapię (RT) śródpiersia (napromienianie jest niezbędne, gdy nie została wykonana limfadenektomia).

### Radiochemioterapia

Radiochemioterapia (RCHT) jest leczeniem z wyboru u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego z przyczyn innych niż stopień zaawansowania klinicznego, oraz u chorych w stopniach zaawansowania IIB–IIIC (T3–4, N0, M0; T1–4, N1–3, M0) według klasyfikacji TNM. Leczenie skojarzone może być przeprowadzone u osób w zadowalającym stanie sprawności ogólnej: 0–1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), bez istotnych chorób towarzyszących i w przypadku możliwości objęcia całej zmiany nowotworowej wiązką RT. Preferowany schemat stanowi leczenie jednoczesowe ze względu na jego większą skuteczność w zakresie czasu przeżycia

całkowitego (OS, *overall survival*) w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem CHT i RT [7]. Zaleca się rozpoczęcie RT obejmującej zmianę pierwotną i zajęte przerzutami oraz sąsiednie niezmiennone węzły chłonne najpóźniej od 2. cyklu CHT. Jednocześnie RCHT można przeprowadzić z wykorzystaniem RT konwencjonalnie frakcjonowanej w dawce 60–66 Gy (30–33 frakcje) lub hiperfrakcjonowanej w dawce 45 Gy (2 frakcje po 1,5 Gy dziennie z zachowaniem co najmniej 6-godzinnej przerwy między frakcjami) [7–9]. Chemioterapię według schematu PE rozpoczyna się wraz z RT w dniu 1. i w miarę możliwości należy zastosować 4 pełne cykle w odstępach 21-dniowych. Podczas RCHT nie należy stosować schematu zawierającego skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny (CAV) ze względu na duże ryzyko toksyczności [7–9]. Zgodnie z wynikami badań III fazy RCHT z RT hiperfrakcjonowaną wykazuje przewagę nad RT frakcjonowaną konwencjonalnie głównie w zakresie przeżyć 5-letnich [8] i 2-letnich [9], jednak wiąże się z istotnie większą toksycznością (np. popromienne zapalenie przełyku) [8]. W największym przeprowadzonym do tej pory badaniu III fazy CONVERT, porównującym obie metody, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym o znacznym nasileniu była neutropenia, występująca częściej w grupie z RT hiperfrakcjonowaną, przy czym nie stwierdzono różnic między obiema grupami w zakresie częstości popromiennego zapalenia przełyku o znacznym nasileniu [9].

W sytuacji braku możliwości objęcia całej zmiany dawką należną w ramach jednoczasowej RCHT leczenie rozpoczyna się od wyłącznej CHT. Rekomendowane jest podanie 2 cykli chemioterapii według schematu PE lub KE z następowym dołączeniem radioterapii od 3. cyklu [1, 10].

U chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na CHT, zastosowanie RT klatki piersiowej (30 Gy w 10 frakcjach) wydłuża czas do progresji i zwiększa wskaźnik 2-letniego przeżycia. Korzyść z takiego postępowania odnoszą głównie chorzy z chorobą ograniczoną do narządów klatki piersiowej [1, 11].

Wytyczne *American Society for Radiation Radiology* (ASTRO) wskazują na istotną rolę radioterapii stereotaktycznej (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) w leczeniu chorych na DRP w stopniach zaawansowania I i II (T1–2, N0, M0), z potwierdzoną nieobecnością przerzutów w węzłach chłonnych i obwodowym umiejscowieniem guza. Stanowisko to nie opiera się na wynikach badań klinicznych z randomizacją, ale metoda może być rozważana u osób niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego czy jednoczasowej RCHT [12]. W przypadku SBRT konieczne jest — analogicznie jak w przypadku leczenia chirurgicznego — zastosowanie uzupełniającej CHT.

## Chemioterapia

Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. Najczęściej stosuje się schemat PE (cisplatyna 75–80 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 1. lub 30 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3. oraz etopozyd dożylnie w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3.; cykl 21-dniowy). W zależności od odpowiedzi i tolerancji podaje się 4–6 cykli. W przypadku współwystępującego zaburzenia czynności nerek cisplatynę można zastąpić karboplatiną w dawce obliczonej według wzoru Calverta dla AUC 5 lub 6, stosowaną dożylnie w dniu 1. cyklu. Stosowanie schematu CAV (cyklofosamid dożylnie w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna dożylnie w dawce 45 mg/m<sup>2</sup> oraz winkrystyna dożylnie w dawce 2 mg — wszystkie leki w dniu 1.) jest obecnie ograniczone ze względu na brak przewagi w porównaniu ze schematami 2-lekowymi z pochodnymi platyny i większą toksycznością [13]. Stosowanie połączenia cisplatyny lub karboplatyny z iryrotekanem okazało się skuteczniejsze od CHT schematem PE w populacji azjatyckiej [14] i jest dopuszczalne w części światowych zaleceń, jednak nie zostało potwierdzone u chorych rasy białej [15].

## Elektywne radioterapie ośrodkowego układu nerwowego

Profilaktyczne (elektywne) napromienianie mózgu (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) stosowane po zakończeniu leczenia systemowego lub RCHT istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz wpływa na wydłużenie OS. Standardowa dawka wynosi 25 Gy podawanych w 10 frakcjach, leczenie powinno się rozpocząć w terminie 2–5 tygodni od zakończenia CHT. Z uwagi na duże ryzyko toksyczności PCI nie powinna być kojarzona jednocześnie z leczeniem systemowym. Metoda ta jest postępowaniem rekomendowanym u chorych leczonych radykalnie oraz z chorobą uogólnioną w sytuacji uzyskania obiektywnej odpowiedzi na CHT [16, 17]. Kwalifikowanie do PCI chorych na DRP w IV stopniu zaawansowania powinno być jednak ostrożne w przypadku osób w gorszym stanie sprawności i ze względu na ryzyko popromiennego uszkodzenia mózgu (np. chorzy w starszym wieku, z utrzymującymi się objawami toksyczności CHT oraz wyjściowym zaburzeniem funkcji poznawczych).

## Postępowanie u chorych z nawrotem choroby

Leczenie chorych z nawrotem DRP uzależnione jest od czasu trwania odpowiedzi na pierwotnie zastosowaną RCHT lub CHT oraz od bieżącego stanu sprawności. Reindukcję wcześniej schematem można rozważyć u chorych z nawrotem po przynajmniej 3 miesiącach od

jego zakończenia, a średni odsetek odpowiedzi wynosi wówczas około 25%. Chorych z odpowiedzią trwającą krócej niż 3 miesiące i w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–2) można zakwalifikować do CHT topotecanem (1,5 mg/m<sup>2</sup> dożylnie przez 5 dni) stosowanym w rytmie co 21 dni [18]. W sytuacji progresji w zakresie klatki piersiowej możliwe jest zastosowanie u wcześniej nienapromieniowanych chorych RT o założeniu paliatywnym. Schematy rekomendowane to 20 Gy w 5 frakcjach, 30 Gy w 10 frakcjach, pojedyncza frakcja 8 Gy. Zawsze należy rozważyć kwalifikację do badania klinicznego. Chorzy w złym stanie sprawności (ECOG 3–4) powinni zostać objęci jedynie postępowaniem objawowym [1, 3, 4].

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i wsp. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. *Onkol. Prakt. Klin.* 2019; 5: 21–53.
2. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. i wsp. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10: 1243–1260.
3. Kalemkerian G.P., Loo B.W., Akerley W. i wsp. NCCN guidelines insights: small cell lung cancer, Version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018; 16: 1171–1182.
4. Zhao H., Ren D., Liu H. i wsp. Comparison and discussion of the treatment guidelines for small-cell lung cancer. *Thorac. Cancer* 2018; 9: 769–774.
5. Low M., Ben-Or S. Thoracic surgery in early-stage small-cell lung cancer. *Thorac. Surg. Clin.* 2018; 28: 9–14.
6. Gaspar L.E., McNamara E.J., Greer Gay E. i wsp. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. *Clin. Lung Cancer* 2012; 13: 115–122.
7. Fried D.B., Morris D.E., 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.
8. Turrisi A.T., 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: 265–271.
9. Faivre-Finn C., Snee M., Ashcroft L. i wsp. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1116–1125.
10. Früh M., Ruyscher D.D., Popat S. i wsp. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018; 24: 99–105.
11. Slotman B.J., van Tinteren H., O’Praag J. i wsp. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 36–42.
12. Simone C.B., Bogart J.A., Cabrera A.R. i wsp. Radiation therapy for small-cell lung cancer: ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2020; 10: doi.org/10.1016/j.prro.2020.02.009.
13. Sundström S., Bremnes R.M., Kaasa S. i wsp. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years’ follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4665–4672.
14. Shao N., Jin S., Zhu W. i wsp. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7: 470–472.
15. Hanna N., Bunn Jr. P.A., Langer C. i wsp. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2038–2043.
16. Aupérin A., Arriagada R., Pignon J.P. i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 476–484.
17. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. i wsp. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 664–672.
18. O’Brien M.E., Ciuleanu T.E., Tsekov H. i wsp. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5441–5447.