

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów złośliwych płuc. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym u chorych na DKRP jest stopień zaawansowania. Celem pracy jest omówienie badań diagnostycznych, na podstawie których można wyodrębnić chorych na zlokalizowaną postać (ZP) DKRP.

W latach 2002–2005 u 87 chorych z rozpoznaniem DKRP przeprowadzono diagnostykę, której celem było określenie stopnia zaawansowania DKRP. Wykonywano badania obrazowe (radiologiczne, scyntygraficzne, ultrasonograficzne) oraz badania biochemiczne (morfologię krwi), badania oceniające funkcję nerek i wątroby oraz poziom markerów dehydrogenazy mleczanowej (LDH), swoistej enolazy neuronowej (NSE) oraz prekursora peptydu uwalniającego gastrynę (ProGRP).

Po wykonaniu badań obrazowych u 18 chorych (20,69%) stwierdzono obecność przerzutów odległych. Zakwalifikowano tych chorych do postaci uogólnionej (UP) DKRP. Przerzuty zlokalizowane były najczęściej w mózgu (7/18 chorych), kościach (5/18 chorych) oraz wątrobie (4/18 chorych).

U 69 chorych (79,31%) potwierdzono zlokalizowaną postać choroby (ZP DKRP). W wykonanych przed leczeniem badaniach obrazowych i oznaczeniach poziomów markerów stwierdzono:

- powiększone węzły chłonne śródpięcia u 43 chorych (62,32%),
- podwyższony poziom markerów w surowicy: NSE >24,7 ng/ml (39 chorych – 56,5%), ProGRP >50 pg/ml (54 chorych – 78,3%), LDH >450 IU/ml 12 chorych – 17,4%.

W grupie 69 chorych na OP DKRP przeprowadzono leczenie skojarzone równoczesną chemioradioterapią. W czasie obserwacji u 26 chorych (37,7%) stwierdzono rozwój przerzutów odległych. Najczęściej zlokalizowane były one w wątrobie (9 chorych), mózgu (7 chorych), węzłach chłonnych jamy brzusznej (7 chorych) oraz kościach (6 chorych).

Nie wykazano zależności pomiędzy częstością niepowodzeń po leczeniu, jakimi były przerzuty odległe a podwyższonym poziomem markerów przed leczeniem.

**Słowa kluczowe:** zlokalizowana postać drobnokomórkowego raka płuca, badania obrazowe, markery, NSE, ProGRP, LDH.

## Diagnostyka zlokalizowanej postaci drobnokomórkowego raka płuca

*The diagnosis of limited stage small-cell lung cancer*

Beata Sas-Korczyńska<sup>1</sup>, Ewa Wójcik<sup>2</sup>, Elżbieta Łuczyńska<sup>3</sup>, Jan Kulpa<sup>2</sup>, Stanisław Korzeniowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>2</sup>Zakład Analityki i Diagnostyki Biochemicznej, Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

<sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii

– Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

### Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów złośliwych płuc.

Za najważniejszy czynnik prognostyczny u chorych na DKRP uznaje się stopień zaawansowania. W chwili rozpoznania tylko u 30–40% chorych stwierdza się zlokalizowaną postać (ZP DKRP), zazwyczaj określaną jako choroba ograniczona do jednej połowy klatki piersiowej [1–3].

Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się wysoką wrażliwością na leczenie chemiczne i radioterapię. Podstawową metodą leczenia chorych na ZP DKRP jest stosowanie równoczesnej chemioterapii i radioterapii, po której obserwuje się wyższe odsetki całkowitych regresji w klatce piersiowej o ok. 8% oraz zmniejszenie częstości niepowodzeń lokoregionalnych i rozwoju przerzutów odległych o 14–18% w porównaniu z grupami chorych, u których radioterapia była prowadzona po zakończeniu chemioterapii [4–6].

Podkreśla się jednak, że równoczesna chemioterapia i radioterapia związane są z nasileniem toksyczności leczenia. Często obserwowanymi obawami ubocznymi są odczyn w przełyku objawiający się trudnościami w połykaniu, powikłania hematologiczne oraz nefrologiczne [7–10]. Nasilone objawy uboczne z jednej strony wpływają negatywnie na jakość życia chorego, a z drugiej narzucają niekiedy konieczność modyfikacji leczenia, co prowadzi do ograniczenia jego skuteczności. Z tych względów określenie przed rozpoczęciem leczenia stopnia zaawansowania DKRP i wyodrębnienie chorych na ZP DKRP kwalifikujących się do równoczesnej chemioterapii i radioterapii ma istotne znaczenie.

Celem pracy była analiza użyteczności badań diagnostycznych, na podstawie których można wyodrębnić chorych na ZP DKRP.

### Materiał i metody

W latach 2002–2005 u 87 chorych z rozpoznaniem DKRP, którzy zgłosili się do Centrum Onkologii w Krakowie przeprowadzono badania diagnostyczne, które miały na celu potwierdzenie albo wykluczenie zlokalizowanej postaci DKRP. Badania te podzielono na dwie grupy:

1. Badania obrazowe – konwencjonalne zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej PA i boczne, tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK), jamy brzusznej (ew. USG jamy brzusznej), rezonans magnetyczny (MR) mózgu (ew. TK mózgu) oraz scyntygrafia kośćca.
2. Badania biochemiczne – morfologia krwi z obrazem odsetkowym leukocytów, stężenie w surowicy: N-mocznika, kreatyniny, bilirubiny, białka, po-

Small-cell lung cancer (SCLC) constitutes approximately 20% of all cases of lung cancer. The stage of disease is the most important prognostic factor. The aim of the study was the presentation of diagnostic examinations to identify patients with limited stage (LS) SCLC. The diagnostic procedures were performed in 87 patients with the primary diagnosis of SCLC between 2002 and 2005. The aim of these examinations was qualification of stage of SCLC. Diagnostic procedures included: radiological imaging, bone scan, and morphological and biochemical tests (Coulter blood count, and clinical biochemical liver and renal function tests), and serum levels of markers: lactic dehydrogenase (LDH), neuron-specific enolase (NSE) and pro-gastrin-releasing-peptide (ProGRP).

Diagnostic procedures demonstrated the presence of distant metastases in 18 patients (20.69%) and they were classified as extensive stage (ES) SCLC. The most frequent localisation of metastases were: brain (7/18 patients), bones (5/18 patients) and liver (4/18 patients).

LS SCLC was confirmed in 69 patients (79.31%). The diagnostic procedures performed before treatment showed:

- enlargement of mediastinal lymph nodes in 43 patients (62.32%),
- elevated serum levels of: NSE >24.7 ng/ml (in 39 pts. – 56.5%), ProGRP >50 pg/ml (in 54 pts. – 78.3%), and LDH >450 IU/ml (in 12 pts. – 17.4%).

Patients with confirmed LS SCLC received concurrent chemo-radiotherapy. During the follow-up period 26 patients (37.7%) developed distant metastases. The most frequent localisation of metastases was: liver (9 pts.), brain (7 pts.), under diaphragmatic lymph nodes (7 pts.), and bones (6 pts.).

There were not observed correlations between frequency of dissemination after treatment and elevated serum levels of markers before treatment.

**Key words:** limited stage small-cell lung cancer, radiological imaging markers, NSE, ProGRP, LDH.

**Tabela 1.** Lokalizacja przerzutów odległych u 18 chorych na DKRP

**Table 1.** Localisation of distant metastases in 18 patients with SCLC

Lokalizacja	Liczba chorych	[%]
mózg	7	38,89
kości	5	27,78
wątroba	4	22,22
ptuca	2	11,11
nadnercza	2	11,11
węzły chłonne nadbrzusza	2	11,11

ziom: transaminaz (alaninowej, asparaginianowej), fosfatazy zasadowej, gamma-glutamilo-trans-peptydazy, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), swoistej enolazy neuronowej (ang. *neuron specific enolase*, NSE) oraz prekursora peptydu uwalniającego gastrynę (ang. *pro gastrin releasing peptide*, ProGRP).

Po wykonaniu badań obrazowych u 18 chorych (20,9%) stwierdzono obecność przerzutów odległych, co spowodowało zmianę stopnia zaawansowania i zakwalifikowanie tych chorych do postaci uogólnionej DKRP (UP DKRP).

W tab. 1. zestawiono lokalizację przerzutów u chorych z tej grupy, przy czym zaznaczyć należy, że u niektórych z nich stwierdzano współistnienie kilku lokalizacji przerzutów odległych.

Przedmiotem dalszej analizy pozostała grupa 69 chorych, u których potwierdzono zlokalizowaną postać choroby (ZP DKRP) i zastosowano leczenie skojarzone – równoczesną chemioradioterapię.

Oceniono zależności pomiędzy częstością niepowodzeń (przerzutów odległych) po leczeniu a wyjściowymi wynikami badań dodatkowych.

W ocenie posłużono się testem  $\chi^2$  przyjmując poziom istotności statystycznej dla  $p < 0,05$ .

## Wyniki

W tab. 2. i 3. przedstawiono wyniki wykonanych badań diagnostycznych w grupie 69 chorych zaliczonych do ZP DKRP.

Na podstawie badań obrazowych (RTG, TK) u 43 chorych (62,32%) stwierdzono obecność powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia. U 25 chorych (36,23%) zmianie nowotworowej towarzyszyła niedodma, a u 17 (24,64%) stwierdzono współistnienie zmian zapalnych.

Podwyższone stężenie NSE przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono u 56,52%, ProGRP u 78,26%, a podwyższoną aktywność LDH u 17,39% chorych z ZP DKRP.

U 54 z 69 chorych (78,26%) po równoczesnej chemio- i radioterapii uzyskano całkowitą regresję.

W omawianej grupie 69 chorych na ZP DKRP czas obserwacji wahał się 4–72 mies. (średnia 24,67 mies., mediana 19 mies.). W czasie obserwacji

**Tabela 2.** Wyniki badań radiologicznych klatki piersiowej wykonanych w grupie 69 chorych na ZP DKRP

**Table 2.** Results of radiological imaging of chest performed in 69 patients with LS SCLC

Ocena radiologiczna (TK chorych, RTG klatki piersiowej)	Liczba chorych	[%]
<b>Opisywane zmiany:</b>		
– powiększone węzły śródpiersia	43	62,32
– niedodma	25	36,23
– zmiany zapalne	17	24,64

u 26 spośród 69 chorych (37,68%) stwierdzono rozwój przerzutów odległych w czasie 2–32 mies. od zakończenia leczenia (średnia 9,77 mies., mediana 8 mies.).

Najczęściej przerzuty zlokalizowane były w wątrobie (9 chorych), mózgu (7), węzłach chłonnych jamy brzusznej (7), kościach (6). Inne lokalizacje to nadnercza (2 chorych), trzustka, rdzeń kręgowy (pojedynczy chory).

W tab. 4. zestawiono dane dotyczące oceny zależności pomiędzy wynikami badań obrazowych i biochemicznych a częstością niepowodzeń (przerzutów odległych) po leczeniu.

Przed leczeniem stwierdzano podwyższone stężenie NSE u 53,5% chorych, u których doszło do rozwoju przerzutów, ale także u 61,3% chorych bez przerzutów, ProGRP odpowiednio 83,7 i 69,2% chorych, a podwyższoną aktywność LDH 14 i 23,1% chorych.

## Dyskusja

Zaawansowanie choroby uznawane jest za najważniejszy czynnik prognostycznym u chorych na DKRP. Panuje zgodność opinii, że zastosowanie leczenia skojarzonego – chemioradioterapii – u chorych na ZP DKRP pozwala na zwiększenie odsetka całkowitych regresji, wydłużenie czasu trwania remisji oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego przy równoczesnym zmniejszeniu częstości niepowodzeń w obrębie klatki piersiowej [11–17].

W przypadku postaci uogólnionej metodą z wyboru jest chemioterapia, a radioterapia stosowana jest jako paliatywne postępowanie w wybranych sytuacjach klinicznych [2, 18, 19].

Zdecydowanie lepsze wyniki leczenia obserwowane są u chorych w zlokalizowanej postaci w porównaniu z wynikami uzyskanymi u chorych z uogólnioną postacią DKRP. Całkowitą regresję obserwuje się u 56–64% chorych z ZP i u 30% z UP [2, 20].

Dlatego bardzo istotne jest precyzyjne wyodrębnienie grupy chorych z ZP DKRP, jako kwalifikujących się do bardziej agresywnego leczenia.

W ocenie zaawansowania duże znaczenie mają badania obrazowe (radiologiczne i scyntygrafia kośćca) oraz trepanobiopsja szpiku kostnego, które z dużym prawdopodobieństwem umożliwiają wykrycie przerzutów odległych będących podstawą do zaliczenia do grupy z uogólnioną postacią DKRP [2, 19, 21, 22].

W diagnostyce klatki piersiowej i jamy brzusznej podstawową metodą jest tomografia komputerowa i ultrasonografia jamy brzusznej. Badania te pozwalają na wykrycie przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, nadnerczach, węzłach chłonnych. W wyniku stwierdzenia obecności przerzutów w powyższych lokalizacjach u 16–39% chorych z pierwotną ZP następuje zmiana stopnia zaawansowania na UP [23, 24].

W przedstawianej grupie chorych u 9,2% (8/87 chorych) badania diagnostyczne wykazały obecność przerzutów w obrębie jamy brzusznej, a dodatkowo u 2 chorych stwierdzono rozsiew do płuc. Natomiast badanie scyntygraficzne kośćca u 5 chorych (5,75%) wykazało obecność przerzutów w tej lokalizacji.

Kolejne badania obrazowe określające stopień zaawansowania DKRP służą do diagnostyki przerzutów do mózgu, które u chorych na DKRP są najczęstszą lokalizacją. W tym celu

**Tabela 3.** Wyniki oznaczenia poziomów markerów w surowicy u 69 chorych na ZP DKRP

**Table 3.** Results of serum levels of markers in 69 patients with LS SCLC

Parametr		Przed leczeniem
NSE	zakres:	3,05–270,7 µg/l
	średnia:	41,5 µg/l
	mediana:	29,67 µg/l
	≤24,7 mg/l	30 (43,48%)
	>24,7 mg/l	39 (56,52%)
ProGRP	zakres:	5,92–3280,7 ng/l
	średnia:	523,01 ng/l
	mediana:	246,00 ng/l
	≤50 ng/l	15 (21,74%)
	>50 ng/l	54 (78,26%)
LDH	zakres:	203,1–2554,0 IU/l
	średnia:	384,5 IU/l
	mediana:	325,7 IU/l
	≤450 IU/l	57 (82,61%)
	>450 IU/l	12 (17,39%)

**Tabela 4.** Zestawienie oceny zależności pomiędzy wyjściowymi wynikami badań dodatkowych a częstością rozwoju przerzutów odległych po leczeniu chorych na ZP DKRP

**Table 4.** Comparison of correlations between results of initial diagnostic procedures and frequency of distant metastases developed after treatment in patients with LS SCLC

Zmiana	Opis	Przerzuty odległe		
		tak	nie	p (test $\chi^2$ )
<b>zmiany radiologiczne (RTG, TK klatki piersiowej)</b>				
węzły śródpiersia	tak	7	3	0,57528
	nie	26	17	
niedodma	tak	19	9	0,37401
	nie	14	11	
zmiany zapalne	tak	24	12	0,33595
	nie	9	8	
<b>badania biochemiczne</b>				
NSE	≤24,7 ng/ml	20	10	0,51333
	>24,7 ng/ml	23	16	
ProGRP	≤50 pg/ml	7	8	0,15734
	>50 pg/ml	36	18	
LDH	≤450 IU/ml	37	20	0,33260
	>450 IU/ml	6	6	

wykonywane są rezonans magnetyczny (MR) albo tomografia komputerowa (TK) mózgu. Tomografia komputerowa pozwala na wykrycie przerzutów w mózgu u 17–27% chorych na DKRP [25, 26], natomiast MR, który jest bardzo skuteczną metodą diagnostyki rozsiewu do mózgu, pozwala na wykrycie przerzutów w tej lokalizacji u 30% chorych [20, 27].

W przedstawianej grupie po wykonaniu badania MR, u 7/87 chorych (8,05%) stwierdzono rozsiew do mózgu. W sumie u 18 spośród 87 chorych (20,69%) po wykonanych badaniach diagnostycznych zmieniono stopień zaawansowania na UP DKRP.

Badanie TK klatki piersiowej, oprócz diagnostyki oceniającej obecność rozsiewu, służy przede wszystkim do oceny zaawansowania lokoregionalnego DKRP. Uważa się, że obecność powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych na DKRP [2].

W grupie 69 chorych na ZP DKRP u 43 chorych (62,32%) badanie KT klatki piersiowej wykazało obecność powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia.

Innym badaniem diagnostycznym stosowanym w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia jest PET, który charakteryzuje się wysoką czułością i pozwala zidentyfikować przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia u 14–25% chorych na ZP DKRP [28–30]. Ponadto PET umożliwia wykrycie przerzutów odległych (których obecności nie stwierdza się w innych badaniach obrazowych), czego konsekwencją jest zmiana zaawansowania na UP u dalszych 8% chorych na DKRP [28].

U chorych na ZP DKRP wyniki oznaczeń stężeń markerów przed rozpoczęciem leczenia mogą być pomocne do oceny rokowania chorych. Natomiast monitorowanie ich poziomów w trakcie oraz po zakończeniu leczenia mogą służyć do oceny odpowiedzi chorych na zastosowane leczenie. W przedstawianej grupie chorych na ZP DKRP oceniono poziom markerów przed rozpoczęciem leczenia. Oceniono NSE, LDH i ProGRP.

U chorych na DKRP wartości poziomów NSE i LDH są uznanymi czynnikami predykcyjnymi dla charakteru i czasu utrzymywania się odpowiedzi na zastosowane leczenie [31, 32].

Dane z piśmiennictwa, oceniające znaczenie prognostyczne oznaczenia poziomów LDH i NSE u chorych na ZP DKRP wykazały, że oba te wskaźniki mają znaczenie prognostyczne.

Poziom LDH uznawany jest za niezależny czynnik prognostyczny u chorych na DKRP otrzymujących chemioterapię wg schematów zawierających związki platyny [33]. Zwiększonym stężeniem LDH stwierdza się u 73% chorych w UP DKRP, zwłaszcza w obecności rozsiewu nowotworu do kości lub wątroby. W przypadku ZP DKRP nie wykazano zależności pomiędzy zwiększonym stężeniem LDH a prawdopodobieństwem rozwoju wznowy albo rozsiewu [34]. Sugeruje się, że wyjściowa aktywność tego enzymu może być wskaźnikiem pomocnym w prognozowaniu odpowiedzi na leczenie. Całkowitą regresję po leczeniu chorych z ZP DKRP stwierdza się u 47% chorych z prawidłowym poziomem LDH, ale i u 29% chorych ze zwiększonym stężeniem tego markera [35, 36].

Podwyższone stężenie LDH przed leczeniem związane jest z gorszym rokowaniem u chorych z ZP DKRP. Prognozowane przeżycia roczne wynoszą 60,2% w grupie chorych z LDH w granicach normy i 33,1% w przypadku podwyższonej aktywności tego enzymu [37, 38].

Markerem z wyboru dla DKRP uznana jest NSE. Podwyższone stężenia tego markera stwierdza się u 39–69% chorych z ZP DKRP oraz u 67–87% chorych z UP DKRP, zwłaszcza w obecności przerzutów do wątroby [39, 40]. Normalizacji stężenia NSE w okresie do miesiąca po pierwszej serii chemioterapii przypisywana jest wysoka wartość predykcyjna do potwierdzenia pozytywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej regresji [41].

Wyjściowo zwiększone stężenie NSE uznawane jest za niekorzystny czynnik prognostyczny u chorych z DKRP. Mediana przeżycia chorych z prawidłowym poziomem NSE

oceniana była na 17 mies., a z podwyższonym stężeniem markera tylko na 11 mies. [42].

Kolejnym markerem diagnostycznym u chorych na DKRP jest ProGRP. Jest to marker cechujący się relatywnie wysoką swoistością w stosunku do DKRP. U 76% chorych z DKRP obserwowane są podwyższone stężenia tego markera (u 73% chorych w ZP i u 79% chorych z UP). Dane z piśmiennictwa wskazują, że wyniki oznaczeń ProGRP mogą być bardzo przydatne zarówno w diagnostyce chorych na DKRP, jak i w prognozowaniu odpowiedzi chorych na leczenie [43, 44].

Przedmiotem rozbieżnych opinii jest natomiast wartość wyników oznaczeń tego markera jako niezależnego czynnika prognostycznego u chorych na DKRP [44].

W przedstawianej grupie 69 chorych na ZP DKRP stężenia powyżej normy stwierdzano u 39 chorych – 56,5% (NSE), 12 chorych – 17,4% (LDH) i 54 chorych – 78,3% (ProGRP).

W badanej grupie chorych nie wykazano istotnych zależności pomiędzy częstością niepowodzeń po zastosowanym leczeniu, jakim były odległe przerzuty a wyjściowymi poziomami analizowanych markerów. Podobnie brak było istotnych zależności pomiędzy stwierdzanymi w badaniach radiologicznych przed rozpoczęciem leczenia zmianami w obrębie klatki piersiowej (węzły chłonne, niedodma, stan zapalny) a częstością rozwoju odległych przerzutów po leczeniu.

## Wnioski

1. U 18 spośród 87 chorych (20,69%) na DKRP stwierdzono uogólnioną postać choroby. Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych był mózg (38,89%), kości (27,78%) oraz wątroba (22,22%).
2. Badaniami diagnostycznymi, w których uwidoczniono obecność przerzutów odległych (i zakwalifikowano chorych do uogólnionej postaci DKRP), były magnetyczny rezonans mózgu, scyntygrafia kośćca i ultrasonografia jamy brzusznej.
3. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy częstością niepowodzeń po leczeniu, jakimi były przerzuty odległe, a podwyższonymi przed leczeniem stężeniami markerów u chorych ze zlokalizowaną postacią DKRP.

## Piśmiennictwo

1. Urban T, Chastang C, Vaylet F, Mathieu M, Leclerc P, Paillot D, Lebeau B. Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: A study from four consecutive clinical trials, including 1,370 patients. *Chest* 1998; 114: 1538-49.
2. Dettlerbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG. Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence – based guide for the practicing clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
3. Papliński Z, Jassem J. Rak płuca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1994.
4. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
5. Komaki R, Shin DM, Glisson BS, et al. Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1995; 31: 807-11.
6. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 893-900.
7. Glisson B, Scott C, Komaki R, Movsas B, Wagner H. Cisplatin, ifosfamide, oral etoposide, and concurrent accelerated



- hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited small-cell lung carcinoma: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 93-12. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2990-95.
8. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2681-2691.
  9. Coy P, Hodson I, Payne DG, Evans WK, Feld R, MacDonald AS, Osoba D, Pater JL. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian multicenter randomized trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988; 14: 219-26.
  10. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1989; 17: 307-310.
  11. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited -stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-95.
  12. Perry MC, Herndon JE 3<sup>rd</sup>, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2466-67.
  13. Kies MS, Mira JG, Crowley JJ, et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 592-600.
  14. Byszewska D, Broniek A, Jereczek B i wsp. Chemioterapia versus naprzemienna chemo-radioterapia u chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 1997; 65: 318-25.
  15. Kumar P. The role of thoracic radiotherapy in the management of limited-stage small cell lung cancer: past, present, and future. *Chest* 1997; 112: 2595-2655.
  16. Perez CA, Krauss S, Bartolucci AA, et al. Thoracic and elective brain irradiation with concomitant or delayed multiagent chemotherapy in the treatment of localized small cell carcinoma of the lung: A randomized prospective study by the Southeastern Cancer Study Group. *Cancer* 1981; 47: 2407-13.
  17. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
  18. Ettinger DS. Overview and state of the art. In the management of lung cancer. *Oncology* 2004; 18: 3-9.
  19. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physic* 2007; 75: 56-63.
  20. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders In 432 consecutive patients with small cell lung cancer. *Cancer* 2004; 100: 801-806.
  21. Fossella FV, Komaki R, Putnam JB. Lung cancer. Springer-Verlag, New York, 2003.
  22. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-392.
  23. Hirsch FR, Osterlind K, Jensen LI, Thomsen C, Peters K, Jensen F, Hansen HH. The impact of abdominal computerized tomography on the pretreatment staging and prognosis of small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 469-474.
  24. Poon PY, Feld R, Evans WK, Ege G, Yeoh JL, McLoughlin ML. Computed tomography of the brain, liver, and upper abdomen In the staging of small cell carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 963-965.
  25. Salbeck R, Grau HC, Artman H. Cerebral tumor staging In patients with bronchial carcinoma by computed tomography. *Cancer* 1990; 66: 2007-2011.
  26. Levitan N, Hong WK, Byrne RE, Gale ME, Bromer RH, Levine HL, Licciardello JT, Abbruzzese JL. Role of computerized cranial tomography in the staging of small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1375-77.
  27. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
  28. Niho S, Fujii H, Murakami K, et al. Detection of unsuspected distant metastases and/or regional nodes by FDG-PET in LD-SCLC scan in apparent limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 28.
  29. Blum R, MacManus MP, Rischin D, Michael M, Ball D, Hicks RJ. Impact of positron emission tomography on the management of patients with small-cell lung cancer: preliminary experience. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 164-71.
  30. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3248-3254.
  31. Gronowitz JS, Bergström R, Nôu E, Pählman S, Brodin O, Nilsson S, Källander CF. Clinical and serologic marker of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990; 66: 722-32.
  32. Bonner JA, Sloan JA, Rowland KM, et al. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2000; 6: 597-601.
  33. Quoix E, Purohit A, Faller-Beau M, Moreau L, Oster JP, Pauli G. Comparative prognostic value of lactate dehydrogenase and neuron-specific enolase in small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2000; 30: 127-134.
  34. Stokkel MP, van Eck-Smit BL, Zwinderman AH, Willems LN, Pauwels EK. Pretreatment serum lactate dehydrogenase as additional staging parameter In patients with small-cell lung carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 215-219.
  35. Sagman U, Feld R, Evans WK, Warr D, et al. The prognostic significance of pretreatment serum lactate dehydrogenase in patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 954-961.
  36. Byhardt RW, Hartz A, Libnoch JA, Hansen R, Cox JD. Prognostic influence of TNM staging and LDH level in small cell carcinoma of the lung (SCCL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 771-7.
  37. Tas F, Aydinler A, Demir C, Topuz E. Serum lactate dehydrogenase levels at presentation predict outcome of patients with limited stage small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 376-378.
  38. Osterlind K, Andersen PK. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 778 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer Res* 1986; 46: 4189-94.
  39. Sánchez de Cos Escuin J, Masa Jiménez F, Disdier Vicente C, de la Cruz Ríos JL, Vergara Fiordia C, Domínguez Retortillo C, Fuentes Otero F. The usefulness of serum neuron-specific enolase in the clinical management of small-cell lung carcinoma. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 375-80.
  40. Harding M, McAllister J, Hulks G, Vernon D, Monie R, Paul J, Kaye SB. Neuron specific enolase (NSE) in small cell lung cancer: a tumour marker of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990; 61: 605-7.
  41. Johnson DH, Marangos PJ, Forbes JT, Hainsworth JD, van Welch R, Hande KR, Greco FA. Potential utility of serum neuron-specific enolase in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1984; 44: 5409-14.
  42. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Minna JD, Gazdar AF. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982; 13: 583-5.
  43. Miyake Y, Kodama T, Yamaguchi K. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) is a specific tumor marker in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 2136-40.
  44. Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K, et al. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung cancer. *Oncology* 1999; 57: 143-8.
- Adres do korespondencji**  
dr med. **Beata Sas-Korczyńska**  
Klinika Nowotworów Piersi i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków  
tel./faks +48 12 423 10 52  
e-mail: zskorczy@cyf-kr.edu.pl