

Przedstawiono wyniki równoczesnej chemio-radioterapii w grupie 59 chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca. Stosowano chemioterapię wg schematu PE (cisplatyna, etopozyd). Równocześnie napromieniano teren guza i śródpiersie do dawki 45 Gy, a następnie podwyższano dawkę do 55 Gy na teren guza. U 30 chorych, u których uzyskano całkowitą regresję przeprowadzono profilaktyczne napromienianie mózgowia, stosując dawkę 28–30 Gy. U 48 chorych (81,4 proc.) stwierdzono pozytywną odpowiedź na leczenie, z czego całkowitą regresję u 43 chorych. Uzyskano następujące odsetki przeżyć: całkowite: 1-roczone 66 proc., 2-letnie 39,3 proc., bezobjawowe: 1-roczone 55,5 proc., 2-letnie 33,7 proc. Wykazano istotny statystycznie wpływ na wyniki leczenia w przypadku uzyskania całkowitej regresji i przeprowadzenia profilaktycznego napromieniania mózgu. Najczęstszym niepowodzeniem był rozsiew do mózgu (21 chorych). Wykazano, że u chorych, u których uzyskano całkowitą regresję, zastosowanie PCI znacznie obniża prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do mózgu. W trakcie leczenia powikłania hematologiczne w stopniu G1-2 stwierdzono u 32 chorych, a w stopniu G3-4 u 12 chorych (z czego G4 u 3 chorych), co uniemożliwiło kontynuację chemioterapii. Zaburzenia połykania wystąpiły u 17 chorych (G1-2 u 13 chorych, a G3-4 u 4 chorych).

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, równoczesna chemio-radioterapia, profilaktyczne napromienianie mózgowia.

Wyniki i tolerancja równoczesnej chemio-radioterapii u chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca

The results and tolerance of concurrent chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer

Beata Sas-Korczyńska, Stanisław Korzeniowski, Krzysztof Małecki, Jan Skotyszewski, Magdalena Pęcak

Klinika Radioterapii Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

WSTĘP

Drobnokomórkowy rak płuca (DKRP) stanowi ok. 20 proc. wszystkich nowotworów złośliwych płuc. U 30–40 proc. chorych w chwili rozpoznania stwierdza się ograniczoną postać DKRP (ograniczoną do jednej połowy klatki piersiowej, bez przerzutów odległych) [1]. DKRP charakteryzuje się stosunkowo wysoką wrażliwością na leczenie chemiczne i radioterapię. Pozytywną odpowiedź na chemioterapię obserwuje się u 70–80 proc. chorych na ograniczoną postać (OP) DKRP, z czego 40–68 proc. stanowi całkowita regresja. Skojarzenie chemioterapii z radioterapią pozwala na zwiększenie odsetka całkowitych regresji (o 14–25 proc.), wydłużenie czasu trwania remisji oraz wydłużenie czasu przeżycia [2, 3, 4, 5, 6]. Równocześnie obserwuje się zmniejszenie częstości wznów w obrębie klatki piersiowej o ok. 14 proc. [4, 5, 7, 8]. Z drugiej strony, stosowanie leczenia skojarzonego chemio-radioterapii związane jest ze zwiększoną toksycznością leczenia [9].

Od 1994 r. w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii Oddział w Krakowie prowadzone jest badanie kliniczne, które ma na celu ocenę wyników i tolerancji leczenia skojarzonego równoczesnej chemio-radioterapii u chorych na OP DKRP.

Celem pracy jest prezentacja dotychczasowych wyników, analiza niepowodzeń i ocena tolerancji równoczesnej chemio-radioterapii u chorych na OP DKRP.

MATERIAŁ I METODY

O 1994 do 2000 r. w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie u 59 chorych na OP DKRP przeprowadzono równo-

czesną chemio-radioterapię. Przed rozpoczęciem leczenia wykonywano następujące badania potwierdzające OP DKRP: bronchoskopię z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego (+ ew. biopsja węzła nadobojczykowego, badanie cytologiczne płynu z jamy opłucnej), badania obrazowe (konwencjonalne zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej, nadbrzusza, mózgu), scyntygrafię kośćca, ultrasonografię jamy brzusznej, badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, OB, badania biochemiczne oceniające funkcję nerek i wątroby).

Charakterystyka chorych

W tab. 1. przedstawiono charakterystykę omawianej grupy chorych.

Leczenie

U wszystkich chorych zastosowano leczenie skojarzone: równoczesną chemio-radioterapię. Chemioterapia (ChT) stosowana była wg schematu PE (cisplatyna 30 mg/m²/dzień dożylnie w 1, 2, 3 dniu, oraz etopozyd 120 mg/m²/dzień dożylnie w 1, 3, 5 dniu ChT), który powtarzany był co 4 tyg. Planowano podanie 5 serii ChT, w czasie której prowadzono radioterapię.

Radioterapia (RT) prowadzona była w warunkach teleterapii megawoltowej (fotony 10 MV, 6 MV lub ⁶⁰Co). Teren napromieniany obejmował guza z 2-centymetrowym marginesem tkanek zdrowych oraz regionalne węzły chłonne. W tym etapie podawano dawkę 44–45 Gy. Następnie podwyższano dawkę na teren guza do dawki 54–55 Gy. Dawka frakcyjna wynosiła 1,8–2 Gy, napromienianie prowadzono raz dziennie przez 5 dni w tyg.

Application of concurrent chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer improves tumour control in thorax, overall and disease-free survival rates. Between 1994 and 2000 the group of 59 patients with limited-stage small-cell lung cancer received concurrent chemoradiotherapy at Radiotherapy Department of Oncology Centre in Kraków. The results of this method of treatment were presented. All patients received chemotherapy according to schedule PE (Cisplatin and Etoposid). At the same time the radiotherapy was applied. The irradiated volume contained primary tumour with margin and regional lymph nodes. The dose 45 Gy was delivered to this volume, and then a boost to the primary tumour of up 55 Gy was applied. The fraction dose was 1.8–2 Gy. Since 1995 thirty patients with complete response after treatment received prophylactic cranial irradiation. These patients received dose of 28–30 Gy in 2 Gy fractions.

The results of treatment were estimated as response of tumour after chemoradiotherapy, and rates of overall survival, and disease-free survival.

The positive response after chemoradiotherapy was observed in 48 (81.4%) from which the complete response was achieved in 43 patients (72.9%). The overall survival rates were: 1-year - 66%, 2-years - 39.3%, and the disease-free survival rates were: 1-year - 55.5%, 2-years - 33.7%. The analysis of prognostic factors showed that complete response after treatment and prophylactic cranial irradiation had significant positive influence on results of treatment.

During the follow-up the locoregional recurrence developed in 7 patients, observed progression of disease in 3 patients, and 32 patients developed distant metastases. The most frequent failure were brain metastases, which developed in 21 patients.

We have demonstrated that probability of brain metastases occurrence was lower in patients with complete response, which received prophylactic cranial irradiation (7.1% at 6 months, 15.4% at 12 months, and 25.7% at 24 months after treatment) in comparison to patients which did not receive prophylactic cranial irradiation (51.9% at months, 61.5% at 12 and 24 months after treatment). The tolerance of concurrent chemoradiotherapy was estimated

Tab. 1. Kliniczna charakterystyka grupy 59 chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca

| Cecha | | Liczba chorych | proc. |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| płeć: | kobiety | 23 | 39,0 |
| | mężczyźni | 36 | 61,0 |
| lokalizacja: | płuco lewe | 28 | 47,5 |
| | płuco prawe | 31 | 52,5 |
| powiększone węzły nadobojczykowe | | 11 | 18,6 |
| płyn w jamie opłucnej | | 8 | 13,6 |
| wiek chorych | zakres: 28–73 r.ż. | średnia: 53,6 lat | mediana: 52 lata |
| średnica guza | zakres: 2–10 cm | średnia: 5,7 cm | mediana: 6 cm |

W tab. 2. zestawiono dane dotyczące stosowanego leczenia.

Spośród 59 chorych 46 (78 proc.) otrzymało planowaną liczbę serii chemioterapii PE. U 4 chorych podanie mniejszej liczby serii (1–3) spowodowane było złą tolerancją leczenia (3 chorych), zgonem w czasie leczenia (1 chory).

U 35 spośród 59 chorych (59,3 proc.) radioterapię rozpoczynano po 1 lub 2 serii ChT. Zakres podanych dawek całkowitych wahał się 29,4–69 Gy (mediana dawki wynosiła 55 Gy). Dawkę 69 Gy otrzymał 1 chory. Dawkę niższą (29,4 Gy) otrzymał również 1 chory. Przyczyną tego był zgon chorego w trakcie leczenia z powodu krwotoku z dróg oddechowych.

Od maja 1995 r. u chorych, u których stwierdzano całkowitą regresję przeprowadzono profilaktyczne napromienianie mózgowia (PCI). Postępowanie takie przeprowadzono u 30 chorych od 17 do 136 dni od zakończenia chemio-radioterapii (średnia: 49,8 dni, mediana: 34,5 dni). Stosowano dawkę 28–30 Gy podaną w 14–15 frakcjach.

Wyniki leczenia oceniono w zakresie bezpośredniej odpowiedzi na zastosowane leczenie (stopień regresji) oraz w zakresie 1-roczyzn i 2-letnich przeżyć całkowitych i bezobjawowych, które oszacowano metodą Kaplana-Meyera. Ponadto oceniono wpływ wybranych czynników klinicznych

i terapeutycznych na wyniki leczenia, a uzyskane wyniki porównano testem *log rank*, przyjmując $p < 0,05$.

WYNIKI

Po zakończeniu chemio-radioterapii w celu oceny wyniku leczenia wykonywano konwencjonalne zdjęcie radiologiczne i komputerową tomografię klatki piersiowej (ocena efektu klinicznego) oraz bronchoskopię z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego.

U 48 chorych (81,4 proc.) stwierdzono pozytywną odpowiedź na leczenie, z czego u 43 chorych (72,9 proc.) była to całkowita, a u 5 chorych (8,5 proc.) częściowa regresja. U pozostałych 10 chorych (16,9 proc.) uzyskano stabilizację, 1 chory (1,7 proc.) zmarł w trakcie leczenia. W grupie 43 chorych, u których stwierdzono całkowitą regresję, u 25 chorych wykonano bronchoskopię z pobraniem wycinków. Badanie to potwierdziło całkowitą regresję u 24 chorych.

W omawianej grupie 59 chorych czas obserwacji wynosił – 76 mies. (średnia 19,9 mies., mediana 13 mies.). W tym okresie zmarło 35 chorych (59 proc.). Przyczyny zgonów były następujące: progresja choroby (27 chorych), powikłania (krwotok z dróg oddechowych w trakcie leczenia – 1 chory), niewydolność krążenia (1 chory), a u 9 chorych przyczyna nie jest znana.

Tab. 2. Równoczesna chemio-radioterapia w grupie 59 chorych

| Leczenie | Liczba chorych | | proc. |
|---|------------------|-----------------|-------|
| chemioterapia – liczba serii: | 1 | 1 | 1,7 |
| | 2 | 1 | 1,7 |
| | 3 | 2 | 3,4 |
| | 4 | 9 | 15,3 |
| | 5 | 43 | 72,9 |
| | 6 | 3 | 5,1 |
| radioterapia – rozpoczęcie po serii CT: | 1 | 22 | 37,3 |
| | 2 | 13 | 22,0 |
| | 3 | 21 | 35,6 |
| | 4 | 8 | 13,6 |
| dawka całkowita: zakres: 29,4–69,6 Gy | średnia: 53,6 Gy | mediana: 55 Gy | |
| liczba frakcji: zakres: 18–50 | średnia: 28,9 | mediana: 29 | |
| czas leczenia RT: zakres: 25–77 dni | średnia: 46 dni | mediana: 45 dni | |

according to WHO scale. During chemoradiotherapy 32 patients developed mild (G1-2) hematological complications, and in 12 patients these complications were severe (G3 in 8 patients, and G4 in 4 patients). Seventeen patients developed oesophagitis (G1-2 in 13 patients, and G3-4 in 4 patients). Seventeen patients developed oesophagitis (G1-2 in 13 patients, and G3-4 in 4 patients).

Key words: small-cell lung cancer, cocurrent chemoradiotherapy, prophylactic cranial irradiation.

Pozostałych 24 spośród 59 chorych żyje, z czego 20 chorych jest bezobjawowych.

Uzyskano następujące odsetki przeżyć: całkowite: 1-roczone – 66 proc., 2-letnie – 39,3 proc., bezobjawowe: 1-roczone – 55,5 proc., 2-letnie – 33,7 proc. W tab. 3. przedstawiono wpływ wybranych czynników klinicznych i terapeutycznych na wyniki leczenia.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego i bezobjawowego w zależności od płci i lokalizacji w płucu.

U chorych, u których stwierdzano obecność powiększonych węzłów nadobojczykowych obserwuje się tendencję do pogorszenia wyników leczenia. Różnice te są szczególnie widoczne w pierwszym roku po leczeniu.

Wykazano istotny statystycznie wpływ na przeżycia całkowite i bezobjawowe w przypadku uzyskania całkowitej regresji po chemio-radioterapii oraz przeprowadzenia PCI. Przeprowadzenie PCI u chorych z całkowitą regresją znacznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia. Różnice te są szczególnie widoczne w zakresie przeżyć 2-letnich. Na ryc. przedstawiono krzywe przeżycia bezobjawowego u chorych z całkowitą regresją w zależności od przeprowadzenia PCI (użyte wyniki porównano testem *log rank*).

Tolerancja leczenia

Tolerancję leczenia oceniono na podstawie tolerancji hematologicznej, odczynu w przełyku (nasilenia zaburzeń połykania, zmniejszenia ciężaru ciała). Stopień nasilenia powikłań oceniano wg skali WHO. W tab. 4. zestawiono tolerancję leczenia w omawianej grupie chorych.

U większości chorych tolerancja leczenia była dobra (G0–G1). U 23 chorych zmniejszeniu liczby leukocytów towarzyszyła gorączka, co u 21 spośród tych chorych było przyczyną wdrożenia antybiotykoterapii. U chorych, u których stwierdzono anemię 19 wymagało przetoczenia masy erytrocytarnej. Trzech chorych z powodu nasilonej leukopenii i trombocytopenii (G4) otrzymało mniejszą niż planowano liczbę serii ChT. Zaburzenia połykania wystąpiły u 17 chorych, natomiast u 9 chorych obserwowano zmniejszenie ciężaru ciała o ponad 5 proc. w stosunku do wyjściowego jego wartości.

Innymi powikłaniami po zastosowanej chemio-radioterapii były: niewydolność nerek (6 chorych), parestezje (3 chorych), nasilone wymioty (13 chorych), niewydolność krążenia (5 chorych), trwałe wyłysienie (1 chory).

Niepowodzenia

W trakcie obserwacji u 7 chorych stwierdzono rozwój wznowy lokoregionalnej, u 3 chorych progresję w obrębie klatki pier-

siowej, a u 32 chorych rozsiew. W tab. 5. zestawiono lokalizację przerzutów odległych.

Najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych (21 spośród 32 chorych – 65,6 proc.) był mózg. W tej podgrupie u 6 chorych przerzuty do mózgu wystąpiły po uprzednim PCI, natomiast u pozostałych 15 chorych, u których nie przeprowadzono PCI: u 8 uzyskano całkowitą regresję, u 2 uzyskano częściową regresję, u 5 uzyskano stabilizację po chemio-radioterapii.

Oszacowano prawdopodobieństwo rozsiewu do mózgu w zależności od wyniku chemio-radioterapii i przeprowadzenia PCI. Wyniki te przedstawiono w tab. 6.

Znamienne różnice związane ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozsiewu do mózgu zaobserwowano w podgrupie chorych, u których uzyskano CR i nie przeprowadzono PCI. Nie udało się wykazać zależności czasu wystąpienia przerzutów do mózgu i przeprowadzenia PCI.

DYSKUSJA

W grupie 59 chorych na OP DKRP po chemio-radioterapii u 72,9 proc. chorych uzyskano całkowitą regresję, a 2-letnie przeżycia bezobjawowe wynosiły 33,7 proc.

Zarówno dane z piśmiennictwa, jak i dane pochodzące z prezentacji wskazują na istotny wpływ uzyskania całkowitej regresji po leczeniu skojarzonym na dalsze rokowanie. Brak całkowitej regresji w płucu oraz wyjściowo stwierdzone przerzuty w węzłach nadobojczykowych są czynnikami sprzyjającymi uogólnieniu choroby. Urban i wsp. poddali analizie grupę chorych z przerzutami do węzłów nadobojczykowych. Cechę tę stwierdzili u 11 proc. chorych na OP DKRP (w porównaniu u 22 proc. z postacią uogólnioną). Obecność przerzutów w węzłach nadobojczykowych koreluje z rozwojem przerzutów odległych u chorych, u których wyjściowo stwierdzono OP DKRP. Ponadto zaobserwowano u takich chorych niższe odsetki przeżyć 2-letnich 12 proc. vs 17 proc. [1].

W materiale własnym w podgrupie chorych, u których stwierdza się przerzuty do węzłów nadobojczykowych obserwuje się tendencję do pogorszenia wyników w zakresie przeżyć całkowitych i bezobjawowych. Różnice te są szczególnie widoczne w pierwszym roku po leczeniu.

Uzyskanie całkowitej regresji po leczeniu skojarzonym istotnie wpływa na poprawę wyników w zakresie przeżyć bezobjawowych.

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że w celu poprawy wyników leczenia DKRP badania prowadzone były w różnych kierunkach: podwyższania dawki radioterapii, różnego czasu rozpoczynania radioterapii względem chemioterapii oraz intensyfikacji leczenia (chemioterapii i radioterapii).

Tab. 3. Wpływ wybranych czynników klinicznych i terapeutycznych na wyniki leczenia

| Czynnik | Liczba ch. | Przeżycie całkowite [proc.] | | | Przeżycie bezobjawowe [proc.] | | | |
|-------------------------|------------|-----------------------------|----------|------|-------------------------------|----------|------|---------|
| | | 1-roczone | 2-letnie | p | 1-roczone | 2-letnie | p | |
| płeć | kobiety | 23 | 60,9 | 35,8 | 0,7107 | 56,2 | 34,1 | 0,6623 |
| | mężczyźni | 36 | 70,6 | 42,3 | 55,4 | 33,6 | | |
| ww. nadobojczyk. | pozytywne | 11 | 53,0 | 39,8 | 0,6245 | 36,4 | 36,4 | 0,7037 |
| | negatywne | 48 | 68,9 | 39,2 | | 59,9 | 33,2 | |
| płyn w j. opłucnej | tak | 8 | 72,9 | 54,7 | 0,4102 | 50,0 | 50,0 | 0,8749 |
| | nie | 59 | 65,1 | 37,7 | | 58,6 | 32,0 | |
| lokalizacja – płuco: | lewe | 28 | 76,9 | 50,0 | 0,1809 | 56,5 | 32,3 | 0,7540 |
| | prawe | 31 | 57,0 | 31,7 | | 54,8 | 36,5 | |
| wynik leczenia | CR | 43 | 75,7 | 47,1 | 0,0010 | 69,3 | 41,0 | 0,00001 |
| | brak CR | 16 | 36,5 | 12,2 | | 18,7 | 18,7 | |
| zastosowanie PCI | tak | 30 | 89,1 | 62,4 | 0,0015 | 79,5 | 50,7 | 0,0070 |
| | nie | 13 | 46,2 | 15,4 | | 46,2 | 19,2 | |
| RT po serii CT | 1 | 22 | 57,8 | 41,3 | 0,4466 | 54,5 | 32,7 | 0,5520 |
| | 2 | 13 | 53,8 | 22,4 | | 38,5 | 23,1 | |
| | 3 | 21 | 78,9 | 46,0 | | 61,2 | 47,6 | |
| | 4 | 3 | 100,0 | 50,0 | | 100,0 | 50,0 | |

Zaobserwowano, że ze wzrostem dawki radioterapii zwiększa się odsetek bezpośrednich pozytywnych odpowiedzi na leczenie skojarzone oraz zmniejsza się częstość niepowodzeń lokoregionalnych [10, 11]. Coy i wsp. oceniali częstość niepowodzeń lokoregionalnych w czasie 2 lat po leczeniu w zależności od wysokości dawki. Istotne różnice stwierdzono w podgrupach po podaniu 50 Gy i 30 Gy (częstość niepowodzeń lokoregionalnych: odpowiednio: 37 proc. i 79 proc.) [12].

Zastosowanie radioterapii wg schematów hiperfrakcjonacji dawki wykazuje pozytywny wpływ na wyniki leczenia (uzyskanie całkowitej regresji, zmniejszenie częstości niepowodzeń lokoregionalnych i odległych) [11, 13, 14]. Turrisi i wsp. przedstawili wyniki porównania skuteczności leczenia skojarzonego, w którym w radioterapii stosowano 1 lub 2 frakcje dziennie. W grupie chorych napromienianych 2 razy dziennie w porównaniu z napromienianymi raz dziennie, rzadziej obserwowano niepowodzenia lokoregionalne (36 proc. vs 52 proc.) i odległe (6 proc. vs 23 proc.) [13].

Stosowanie wyższych dawek oraz schematów hiperfrakcjonacji dawki radioterapii związane są z nasileniem toksyczności leczenia zwłaszcza, gdy dotyczy to leczenia skojarzonego z chemioterapią. Najczęściej obserwowanym powikłaniem jest odczyn ze strony przelyku, objawiający się trudnościami w połykaniu (u 43–49 proc. chorych dysfagia w stopniu G3–G4) [10, 11, 12].

Prowadzono również próby intensyfikacji dawek w chemioterapii w leczeniu skojarzonym pod osłoną hemopoetycznych czynników wzrostu. Obserwacje Thatcher'a i wsp. wskazują, że intensyfikacja chemioterapii zwiększa częstość całkowitych regresji z 28 proc. do 49 proc., nie wykazuje natomiast wpływu na odsetki przeżyć bezobjawowych. Zastosowanie hemopoetycznych czynników wzrostu nie nasila

toksyczności związanej z leczeniem [15, 16]. Intensyfikacja chemioterapii w leczeniu DKRP była również prowadzona pod osłoną przetoczenia macierzystych komórek krwi lub autologicznego przeszczepu szpiku kostnego. Leczenie takie pozwala na uzyskanie wyższego odsetka całkowitych regresji, nie wpływa jednak na poprawę przeżyć całkowitych i bezobjawowych [14, 17, 18, 19].

Tab. 4. Tolerancja leczenia

| Parametr | Stopień nasilenia | Liczba chorych | proc. |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|-------|
| tolerancja hematologiczna: | | | |
| leukopenia | G0 | 15 | 25,4 |
| | G1 | 15 | 25,4 |
| | G2 | 17 | 28,8 |
| | G3 | 9 | 15,3 |
| | G4 | 3 | 5,1 |
| anemia | G0 | 21 | 35,6 |
| | G1 | 20 | 33,9 |
| | G2 | 17 | 28,8 |
| | G3 | 1 | 1,7 |
| trombocytopenia | G0 | 47 | 79,7 |
| | G1 | 3 | 5,1 |
| | G2 | 5 | 8,5 |
| | G3 | 3 | 5,1 |
| | G4 | 1 | 1,7 |
| przelyk: | | | |
| zaburzenia połykania: | G0 | 42 | 71,2 |
| | G1 | 12 | 20,3 |
| | G2 | 1 | 1,7 |
| | G3 | 3 | 5,1 |
| | G4 | 1 | 1,7 |

Tab. 5. Lokalizacja przerzutów odległych

| Lokalizacja | Liczba chorych | proc. |
|----------------------|----------------|--------------|
| mózg | 17 | 53,1 |
| węzły nadobojczykowe | 4 | 12,5 |
| kości + mózg | 3 | 9,4 |
| kości | 3 | 9,4 |
| wątroba | 2 | 6,3 |
| płuca + wątroba | 1 | 3,1 |
| wv. chłonne + mózg | 1 | 3,1 |
| wątroba + rdzeń | 1 | 3,1 |
| Razem | 32 | 100,0 |

Tab. 6. Prawdopodobieństwo rozsiewu do mózgu

| Grupa | Liczba chorych | Prawdopodobieństwo [proc.] | | | p |
|------------|----------------|-----------------------------|----------|----------|---------|
| | | 6 mies. | 12 mies. | 24 mies. | |
| cała | 59 | 26,0 | 35,8 | 45,2 | |
| CR | 43 | 19,6 | 28,3 | 39,2 | 0,09223 |
| brak CR | 16 | 46,4 | 73,2 | 73,2 | |
| CR + PCI | 30 | 7,1 | 15,4 | 25,7 | 0,0070 |
| CR bez PCI | 13 | 51,9 | 61,5 | 61,5 | |

W analizowanej grupie chorych chemioterapia była stosowana w dawkach standardowych, a radioterapia prowadzona była wg schematu konwencjonalnej frakcjonacji. Stosowanie równoczesowej chemio-radioterapii związane było z wystąpieniem powikłań w stopniu nasilenia 3–4 w postaci: leukopenii u 20,4 proc., trombocytopenii u 6,8 proc. i zaburzenia połykania u 6,8 proc. chorych. U 3 chorych powikłania hematologiczne w stopniu IV uniemożliwiły kontynuację chemioterapii.

Inni badacze w poszukiwaniu skutecznej metody leczenia DKRP porównywali wyniki leczenia skojarzonego w zależności od czasu rozpoczynania RT względem ChT (radioterapia po pierwszych seriach chemioterapii – tzw. wczesna RT lub pod koniec ChT – tzw. późna RT). Badania randomizowane wskazują na wyższą skutecz-

ność leczenia skojarzonego, w którym RT jest rozpoczynana na początku leczenia. Dotyczy to zarówno częstości wyleczeń miejscowych, jak i przeżyć odległych. Wczesna RT zmniejsza prawie 2-krotnie ryzyko rozwoju niepowodzeń lokoregionalnych oraz ryzyko rozsiewu do mózgu (18 proc. vs 28 proc.) [6, 9, 20, 21, 22, 23].

Z kolei Leleau i wsp. przedstawili wyniki porównania chemio-radioterapii stosowanej w sposób ciągle równoczesny (konkurencyjna) lub naprzemienny (RT w przerwach pomiędzy seriami chemioterapii). W grupie, która otrzymała *konkurencyjną* CHT-RT obserwowali wyższy odsetek całkowitych regresji (53 proc. vs 49 proc.), natomiast przeżycia całkowite były niższe (1-letnie: 54 proc. vs 63 proc., 2-letnie: 13 proc. vs 17 proc.). Należy zwrócić uwagę, że w tej grupie częściej występo-

wały zgony z powodu powikłań w tkance płucnej [24].

Gregor i wsp. przedstawili wyniki randomizowanego badania, w którym porównano skuteczność naprzemienną ChT-RT (RT rozpoczynana po 2 serii ChT, podawaną pomiędzy seriami) z leczeniem sekwencyjnym (RT przeprowadzoną po zakończeniu ChT). Nie zaobserwowano różnic w zakresie odsetka przeżyć całkowitych oraz częstości niepowodzeń lokoregionalnych. Zaznaczyć należy, że 75 proc. niepowodzeń w klatce piersiowej zlokalizowanych było w terenie uprzednio napromienianym. W grupie chorych, którzy otrzymywali naprzemienną ChT-RT częściej obserwowano powikłania hematologiczne (leukopenia w III-IV stopniu u 90 proc. vs 77 proc., trombocytopenia 33 proc. vs 20 proc.). Natomiast inne powikłania (przełyk, płuca) występowały z podobną częstością w obu grupach [25].

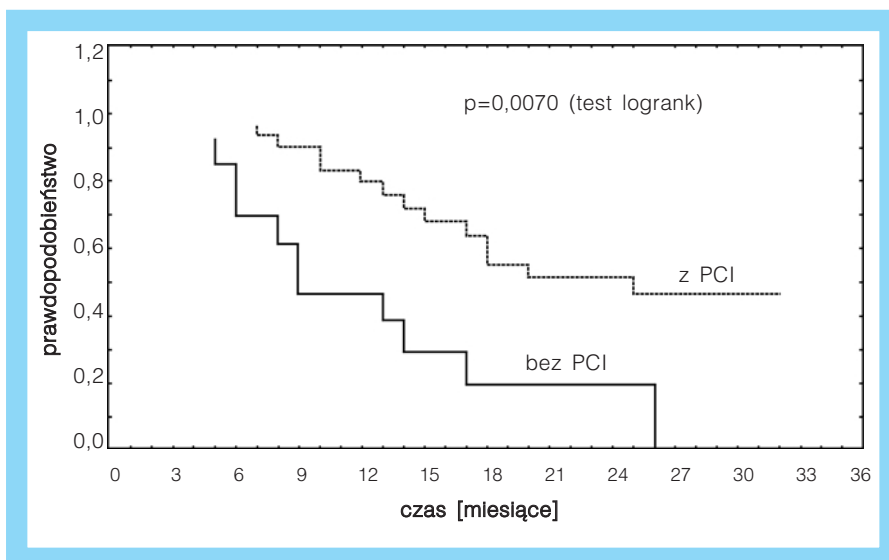
W przedstawianej grupie 59 chorych radioterapia była wdrażana w różnym etapie chemioterapii. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie przeżycia bezobjawowego i całkowitego w zależności od czasu rozpoczynania RT. Zaznaczyć należy, że te podgrupy są mało liczne, co utrudnia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków z własnych obserwacji.

Najczęstszym niepowodzeniem leczenia DKRP jest rozsiew, szczególnie do mózgu, który charakteryzuje bardzo złe rokowanie. W prezentowanej grupie niepowodzenie to wystąpiło u 21 chorych. Stanowili oni 65,6 proc. chorych, u których stwierdzono przerzuty odległe.

U chorych na OP DKRP w celu zmniejszenia ryzyka rozsiewu do mózgu stosowane jest profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI). Takie postępowanie szczególnie polecane jest w przypadku uzyskania całkowitej regresji po chemio-radioterapii [20, 21, 26]. Wyniki badań randomizowanych i przeprowadzonych metaanaliz wskazują na pozytywny wpływ PCI na zmniejszenie częstości rozsiewu do mózgu i związanej z tym śmiertelności. Wg obserwacji Gregor i wsp. na podstawie danych pochodzących z badania randomizowanego, PCI powoduje obniżenie spodziewanego ryzyka rozsiewu do mózgu z 54 proc. do 39 proc. w czasie 2 lat i z 54 proc. do 38 proc. w czasie 5 lat po leczeniu DKRP [27].

W materiale własnym w grupie chorych, u których przeprowadzono PCI zaobserwowano zmniejszenie prawdopodobieństwa rozsiewu do mózgu w porównaniu z grupą, która nie otrzymała PCI (15,4 proc. vs 61,5 proc. przez rok i 25,7 proc. vs 61,5 proc. w 2 lata po leczeniu).

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz potwierdzają wpływ PCI na zmniejszenie częstości przerzutów do mózgu, dzięki czemu obserwuje się dłuższe przeżycia



Ryc. Przeżycie bezobjawowe u chorych z całkowitą regresją w zależności od przeprowadzenia PCI

bezbobjawowe. Postępowanie takie nie zabezpiecza w pełni, ale jego pozytywnej roli nie można wykluczać [28, 29]. Czynnikiem ograniczającym zastosowanie PCI jest jego toksyczność neurologiczna.

Innym problemem związanym z PCI jest wysokość dawki oraz czas jego przeprowadzenia w zależności od leczenia skojarzonego [30].

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Auperin i wsp. wskazują na wyższą skuteczność PCI gdy stosowane jest ono na początku leczenia DKRP [29]. Podobne zalecenia wynikają z obliczeń Suwińskiego i wsp., którzy na podstawie obliczeń zależności skuteczności PCI od wysokości dawki i czasu jego przeprowadzenia wykazali prawie liniową zależność pomiędzy wysokością dawki (z zakresu 0–35 Gy) i zmniejszeniem ryzyka rozsiewu do mózgu w przypadku wczesnego stosowania PCI [31].

Podsumowując, dane z piśmiennictwa wskazują, że wraz ze wzrostem dawki PCI obserwuje się wyższą jego skuteczność w zabezpieczaniu rozsiewu do mózgu. Uwzględniając zależność neurotoksyczności od wysokości dawki w piśmiennictwie proponowana jest dawka 30–35 Gy frakcjonowana klasycznie [26, 29, 31].

WNIOSKI

Równoczesna chemio-radioterapia u chorych na ograniczoną postać DKRP pozwala na uzyskanie całkowitej regresji u 72,9 proc. chorych.

Tolerancja takiego leczenia jest stosunkowo dobra; u ponad połowy chorych nie stwierdzano powikłań lub były one słabo nasilone (stopień 0–I), a tylko u 3 chorych stwierdzono ciężkie powikłania hematologiczne w stopniu IV.

Zastosowanie PCI zmniejsza prawdopodobieństwo rozsiewu do mózgu z 61,5 proc. do 15,4 proc. w czasie pierwszego roku po leczeniu.

Na podstawie danych z piśmiennictwa w celu poprawy wyników należałoby rozważyć wcześniejsze rozpoczęcie radioterapii oraz wcześniejsze przeprowadzanie PCI (jeszcze w trakcie chemio-radioterapii).

PIŚMIENNICTWO

- Urban T, Chastang C, Vaylet F, et al. *Prognostic significance of supraclavicular lymph nodes in small cell lung cancer: A study from four consecutive clinical trials, including 1370 patients.* Chest 1998; 114: 1538-49.
- 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: 890-5.
- Perry MC, Herdon JE, Eaton WL, et al. *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: 2466-7.
- 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.
- Byszevska D, Broniek A, Jereczek B i wsp. *Chemioterapia versus naprzemienna chemio-radioterapia u chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca.* Pneumonol Alergol Pol 1997; 65: 318-25.
- Kumar P. *The role of thoracic radiotherapy in the management of limited-stage small cell lung cancer: past, present, and future.* Chest 1997; 112: 259S- 265S.
- 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.
- 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.
- Bonomi P. *Review of selected randomized trials in small cell lung cancer.* Semin Oncol 1998; 25: 70-8.
- Coy P, Hodson I, Payne D, et al. *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.
- Glisson B, Scott C, Komaki R, et al. *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: 2990-5.
- 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: 307-10.
- Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. *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: 265-71.
- Elias A. *Dose-intensive therapy in small cell lung cancer.* Chest 1998; 113: 101S-106S.
- Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. *Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial.* J Clin Oncol 2000; 18: 395-404.
- Brugger W, Fetscher S, Hasse J, et al. *Multimodality treatment including early high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transplantation in limited-disease small cell lung cancer.* Semin Oncol 1998; 25: 42-8.
- Woll PJ, Thatcher N, Lomax L, et al. *Use of hematopoietic progenitors in whole blood to support dose-dense chemotherapy: a randomized phase II trial in small-cell lung cancer patients.* J Clin Oncol 2001; 19: 712-9.
- Elias AD, Ayash L, Frei E, et al. *Intensive combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer.* J Natl Cancer Inst 1993; 85: 559-66.
- Elias A. *Hematopoietic stem cell transplantation for small cell lung cancer.* Chest 1999; 116: 531S- 538S.
- 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.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. *Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and cobrurent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study.* J Clin Oncol 1997; 15: 893-900.
- Coy P, Hodson DI, Murray N, et al. *Patterns of failure following loco-regional radiotherapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer.* Int J Radiation Oncol Biol Phys 1993; 28: 355-62.
- 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.
- Labeau B, Urban T, Brecht JM, et al. *A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma.* Cancer 1999; 86: 1480-7.
- Gregor A, Drings P, Burghouts J, et al. *Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy / chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study.* J Clin Oncol 1997; 15: 2840-9.
- Kotalik J, Yu E, Markman BR, et al. *Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer.* Int J Radiation Oncol Biol Phys 2001; 50: 309-16.
- Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. *Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomized trial.* Eur J Cancer 1997; 33: 1752-8.
- Elliott JA, Osterlind K, Hirsch FR, Hansen HH. *Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients.* J Clin Oncol 1987; 5: 246-54.
- Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. *Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission.* N Engl J Med 1999; 341: 476-84.
- Le Chevalier T, Arriagada R. *Small cell lung cancer and prophylactic cranial irradiation (PCI): perhaps the question is not who needs PCI but who wants PCI?* Eur J Cancer 1997; 33: 1717-9.
- Suwiński R, Lee SP, Withers HR. *Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer.* Int J Radiation Oncol Biol Phys 1998; 40: 797-806.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Beata Sas-Korczyńska

Klinika Radioterapii
Centrum Onkologii
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
tel. (012) 422 99 00
fax (012) 422 66 80