

Drobnokomórkowy rak płuca stanowi paradoksalną sytuację kliniczną. U większości chorych rokowanie jest wyjątkowo niekorzystne niezależnie od wysokiej chemiowrażliwości tego nowotworu. Większość chorych odpowiada na chemioterapię pierwszej linii, ale czas trwania odpowiedzi jest względnie krótki. Ponad 90 proc. chorych umiera z powodu powstania oporności na stosowane leki. Eskalacja dawek konwencjonalnej chemioterapii i intensyfikacja leczenia ze wspomaganie przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych szpiku lub krwi obwodowej stanowi teoretycznie metodę przezwyciężenia zjawiska chemiooporności. Skuteczność wczesnego zastosowania chemioterapii wysokodawkowanej wspomaganie przeszczepieniem komórek macierzystych przyniosła wyniki zbliżone do uzyskiwanych w następstwie stosowania standardowej chemioterapii. Wysokodawkowana chemioterapia ze wspomaganie komórkami macierzystymi, stosowana w ramach późnej intensyfikacji po leczeniu standardowym, była częściej oceniana, szczególnie w wybranych grupach chorych z rozpoznaniem choroby ograniczonej, młodszych i sprawniejszych oraz obciążonych w mniejszym stopniu dodatkowymi chorobami. Nawet w takiej podgrupie chorych o lepszym rokowaniu, korzyści w zakresie przeżycia nie były oczywiste niezależnie od niższego ryzyka śmiertelności związanej z leczeniem. Do chwili obecnej wyższość strategii leczenia intensyfikowanego w drobnokomórkowym raku płuca nie została przekonująco udowodniona i konieczne jest prowadzenie dalszych badań kontrolowanych w celu wyjaśnienia jej znaczenia. Główne zagadnienia, takie jak wybór chorych i dawek leków oraz czasu włączenia chemioterapii, pozostają niewyjaśnione. Integracja nowych leków o działaniu ukierunkowanym molekularnie w protokołach tych badań wydaje się również uzasadniona.

**Słowa kluczowe:** drobnokomórkowy rak płuca, wysokodawkowana chemioterapia, przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

## Wysokodawkowana chemioterapia uzupełniona przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w drobnokomórkowym raku płuca

*High-dose chemotherapy supported with autologous hematopoietic stem cell transplant in small-cell lung cancer*

Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,  
Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

### Wstęp

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) należy do nowotworów o wysokiej chemiowrażliwości, na co wskazują wskaźniki odpowiedzi uzyskiwane u chorych w stadium choroby ograniczonej i rozległej. W stadium choroby ograniczonej chemioterapia wielolekowa pozwala uzyskać odpowiedź u ok. 90 proc. chorych (w tym, odpowiedź całkowitą u ok. 50 proc.) z medianą czasu całkowitego przeżycia w granicach 15–20 mies. Chemioterapia chorych w stadium choroby rozległej prowadzi do uzyskania odpowiedzi u 50–70 proc. chorych (w tym 10–30 proc. stanowią odpowiedzi całkowite), a mediana czasu całkowitego przeżycia wynosi 7–10 mies. Z drugiej strony, zaledwie 10–20 proc. chorych z pierwotnym rozpoznaniem stadium choroby ograniczonej przeżywa 5 lat i niemal wszyscy chorzy w stadium choroby rozległej umierają w tym okresie. Ostatecznie ponad 90 proc. wszystkich chorych na DRP umiera – niezależnie od wysokiej chemiowrażliwości tego nowotworu, a powodem niekorzystnego rokowania jest występowanie chemiooporności [1].

Jedną z metod przeciwdziałania powstaniu chemiooporności jest eskalacja dawek leków i intensyfikacja leczenia. Możliwość podwyższenia intensywności dawki wynika z liniowej zależności między dawką i odpowiedzią w przypadku wielu leków cytotoksycznych. Intensywność dawki wyznacza się wykorzystując metodologię wprowadzoną w latach 80. XX w. przez Hryniuka i Busha [2] – współczynnik intensywności dawki stanowi wysokość podanej dawki leku w przeliczeniu na metr powierzchni ciała w ciągu tygodnia. Niezależnie od uproszczonego charakteru hipotezy intensywności dawki w chemioterapii nowotworów (założenie, że wszystkie leki i schematy są równoważne terapeutycznie), wymieniona metoda potwierdziła swoją wartość w chemioterapii niektórych nowotworów (przykładowo w raku piersi). Badania prowadzone latach 70. XX w. wykazały, że stosowanie w ramach chemioterapii DRP dawek leków niższych niż standardowe jest związane z gorszymi wynikami w zakresie czasu przeżycia chorych [3, 4]. W związku z tym oraz uwzględniając fakt wysokiej chemiowrażliwości, DRP był jednym z pierwszych złośliwych nowotworów, w których podjęto próby oceny klinicznej wartości intensyfikacji chemioterapii. W przypadku chemioterapii DRP istnieje kilka sposobów podwyższenia intensywności dawki – eskalacja dawkowania bez lub ze wspomaganie hematopoetycznymi cytokinami, skrócenie cza-

Small-cell lung cancer provides clinicians with a paradox. Although it is a highly chemosensitive disease, it remains ultimately fatal for the majority of patients. The majority of patients respond to first-line chemotherapy, but such responses are of relatively short duration. More than 90% of patients die from the disease due to the development of a drug resistance. Escalating the dose of conventional chemotherapy and treatment intensification with autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplant is a theoretical method to overcome the drug resistance. The efficacy of high-dose therapy with stem cells support as an early component of treatment produced the results comparable to those achieved with standard chemotherapy. High-dose therapy with the substitution of peripheral blood stem cells as late intensification after the standard treatment was tested more commonly, particularly in a selected population of younger patients with limited disease, better performance status and less frequent comorbid conditions. Even in this more favourable subset, the survival benefits were not clear despite reduced treatment-related mortality. Up to date, the superiority of an intensified treatment strategy in small-cell lung cancer has not been demonstrated in a convincing way and further controlled trials are necessary to clarify its role, since major problems such as the selection of patients, doses and timing of chemotherapy and radiotherapy remain unsolved. The integration of new molecularly targeted agents into research protocols may be appropriate.

**Key words:** small-cell lung cancer; high-dose chemotherapy; autologous hematopoietic stem cell transplant.

su między kolejnymi podaniami leków oraz intensyfikacja leczenia ze wspomaganie przeszczepianiem krwiotwórczych komórek szpiku lub krwi obwodowej. Analiza ok. 60 dotychczasowych badań na temat stosowania chemioterapii o wyższej intensywności dawki w DRP nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na temat klinicznej wartości tej metody leczenia. Wyniki tych badań dały sprzeczne obserwacje w odniesieniu do korelacji między wyższą intensywnością dawki i wskaźnikami odpowiedzi oraz przeżycia [5].

Celem obecnego omówienia jest przedstawienie stanu wiedzy na temat możliwości uzyskania poprawy wyników leczenia DRP w wyniku chemioterapii intensyfikowanej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na możliwości wykorzystania wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganiej przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

### **Eskalacja dawkowania bez wspomaganie hematopoetycznymi cytokinami**

Dotychczas przeprowadzono kilka badań z randomizacją, których celem była ocena zależności między stosowaniem w DRP chemioterapii z podwyższeniem dawek leków i wskaźników przeżycia. W żadnym z tych badań nie wykorzystywano hematopoetycznych cytokin. Jedynie badanie grupy francuskiej, które w 1993 r. przedstawili Arriagada i wsp. [6] wykazało znamienne korzyści w zakresie czasu przeżycia chorych poddawanych chemioterapii w dawkach wyższych niż standardowe. W badaniu 105 chorych, wyłącznie w stadium choroby ograniczonej, otrzymywało chemioterapię (cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna i etopozyd) w standardowych dawkach lub z wyższymi dawkami cisplatyny (100 wobec 80 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidu (1 200 wobec 1 000 mg/m<sup>2</sup>) jedynie w pierwszym cyklu. Po obserwacji 2-letniej stwierdzono znamienne różnice w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (28 proc. wobec 8 proc.) i czasu całkowitego przeżycia (43 proc. wobec 26 proc.) w grupie z chemioterapią w wyższych dawkach. Próba dalszej eskalacji dawki cyklofosfamidu do 2 000 mg/m<sup>2</sup> w kolejnym badaniu tej grupy nie przyniosła poprawy wyników.

Podsumowanie wyników badań z umiarkowaną eskalacją wysokości dawek leków bez wspomaganie hematopoetycznymi cytokinami nie wskazuje na możliwość osiągnięcia istotnych korzyści (niektóre z badań wykazały gorsze wyniki w grupach z intensyfikowanym leczeniem). Niewątpliwie natomiast badania tej grupy przyczyniły się do ugruntowania poglądu o konieczności stosowania leków w zakresie skutecznych dawek (dawki należne).

### **Skrócenie czasu między kolejnymi podaniami leków**

Wyniki badań, w których porównywano wyniki chemioterapii, stosowanej z różnymi przerwami między kolejnymi cyklami, są sprzeczne. Badania te prowadzone były u chorych na DRP w stadium choroby ograniczonej i rozległej, przy czym w większości badań przeważali chorzy w stadium choroby ograniczonej. W części badań nie obserwowano różnic w zakresie wskaźników przeżycia (zwłaszcza w grupie chorych na DRP w stadium choroby rozległej) [7, 8], natomiast inne wykazały bardziej korzystne wyniki chemioterapii ze skróconymi odstępami między kolejnymi podaniami [9, 10]. Poza tym porównanie wyników badań z wykorzystaniem tych samych schematów (przykładowo – schematu złożonego z cyklofosfamidu, doksorubicyny oraz etopozydu ze wspomaganie filgrastymem w wieloośrodkowych badaniach *Medical Research Council Lung Cancer Working Party* [7] i *European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group* [10]) w różnych odstępach przyniosło sprzeczne wyniki. W pierwszym z nich wskaźnik przeżycia 2-letniego chorych poddawanych chemioterapii w odstępach 2-tygodniowych był znamienne lepszy w porównaniu do leczenia w odstępach 3-tygodniowych (13 proc. wobec 8 proc.), co prawdopodobnie osiągnięto w wyniku pod-

wyższenia intensywności dawek o 34 proc. [7]. W drugim z cytowanych badań nie obserwowano różnic, niezależnie od faktu podwyższenia intensywności dawek leków aż o 70 proc. [10]. Przyczyną niepowodzenia tego badania może być fakt leczenia jedynie 57 proc. chorych w stadium choroby ograniczonej (w badaniu brytyjskim stadium choroby ograniczonej rozpoznano u 77 proc. chorych).

Negatywne wyniki przyniosły również 4 badania z randomizacją, w których stosowano chemioterapię w odstępach 7-dniowych [11–14], co stanowi potwierdzenie wspomnianego wcześniej niepowodzenia badań z wykorzystaniem skróconego odstępu między kolejnymi cyklami chemioterapii. Stosowanie chemioterapii w odstępach 7-dniowych nie przyniosło znamienych korzyści w zakresie wskaźników przeżycia (w części jedynie wyższe odsetki odpowiedzi) w porównaniu do leczenia standardowego, a jednocześnie było obciążone istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych (objawy mielosupresji, epizody gorączki neutropenicznej i zgony z powodu działań niepożądanych), niezależnie od stosowania w części badań intensywnego leczenia wspomagającego [15].

### **Stosowanie wspomagania hematopoetycznymi cytokinami**

Zastosowanie hematopoetycznych cytokin w profilaktyce pierwotnej jest uzasadnione w przypadku schematów z istotnym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej (30–40 proc.). W przypadku standardowej chemioterapii chorych na DRP ryzyko wynosi ok. 18 proc. [16], przy czym różnice między poszczególnymi badaniami wynikały z rozbieżności kryteriów rozpoznania gorączki neutropenicznej.

Stosowanie wtórnej profilaktyki hematopoetycznymi cytokinami może być uzasadnione w przypadku możliwości uzyskania większych korzyści w przeżyciu chorych w porównaniu do stosowania chemioterapii w dawkach zredukowanych lub przedłużania czasu między kolejnymi cyklami. Analiza wyników wszystkich badań z wykorzystaniem hematopoetycznych cytokin nie rozstrzyga wątpliwości na temat celowości ich stosowania w chemioterapii DRP [1, 15]. Po pierwsze, możliwość eskalacji dawek leków nie jest jednakowa w odniesieniu do różnych schematów. Po drugie, eskalacja dawek leków nie oznacza bezwzględnie możliwości osiągnięcia większych korzyści w zakresie kontroli nowotworu. Po trzecie, wiele czynników o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym (podeszły wiek, gorszy stan sprawności, współistnienie poważnych chorób) ma wpływ na wartość stosowania hematopoetycznych cytokin w ramach wspomagania chemioterapii chorych na DRP. Identyfikacja podgrupy chorych o szczególnie wysokim ryzyku wystąpienia zakażeń (przykładowo – chorzy w podeszłym wieku i z zaburzeniami odporności) mogłaby uściślić wskazania do stosowania cytokin.

### **Intensyfikacja chemioterapii z przeszczepieniem komórek macierzystych**

Intensyfikacja chemioterapii z wykorzystaniem wysokich dawek leków w skojarzeniu z przeszczepieniem macierzy-

stych komórek z obwodowej krwi lub szpiku ma potwierdzoną wartość w leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Zastosowanie takiego postępowania w chemiowrażliwych nowotworach litych jest wciąż dyskusyjne. Zastanawiający jest fakt, że ocena wartości chemioterapii wysokodawkowanej ze wspomaganie przeszczepianiem macierzystych komórek krwiotwórczych w leczeniu DRP opiera się na niewielu badaniach w porównaniu z innymi nowotworami (przykładowo z wykorzystaniem tej metody w raku piersi). Negatywny pogląd na temat wartości chemioterapii wysokodawkowanej z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w DRP wynika w znacznym stopniu z negatywnych wyników badań prowadzonych w latach 80. XX w., które poświęcone były ocenie wartości tej metody leczenia chorych na DRP w okresie nawrotu tego nowotworu. Niezależnie od dość wysokich wskaźników odpowiedzi, czas ich trwania był względnie krótki (2–8 mies.), a mediana czasu całkowitego przeżycia niekiedy nie przekraczała 4 mies. [17]. Późniejsze badania zakładały stosowanie intensyfikowanego leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem koncepcji wczesnego zastosowania chemioterapii wysokodawkowanej w celu obniżenia ryzyka chemiopoorności lub koncepcji intensyfikacji późnej po wcześniejszym standardowym leczeniu. Druga z wymienionych koncepcji opiera się na teorii Nortona i Simona, która zakłada nasilenie oporności w miarę zmniejszenia objętości nowotworu [18]. Badania wysokodawkowanej chemioterapii, stosowanej z założeniem późnej intensyfikacji były bardziej liczne, ale niestety różniły się pod wieloma względami (rodzaj schematu wstępnej chemioterapii i liczba cykli, kategoria odpowiedzi na wstępną chemioterapię wymagana przed zastosowaniem leczenia wysokodawkowanego, rodzaj schematu chemioterapii wysokodawkowanej, wykorzystanie metod leczenia miejscowego).

Pozytywny wynik przyniosło wielośrodkowe badanie europejskie, które zakładało podanie 5 cykli chemioterapii indukcyjnej (metotreksat, winkrystyna, cyklofosamid, doksorubicyna) i losowy przydział chorych do konsolidacji dodatkowym cyklem takiej samej chemioterapii lub cyklem wysokodawkowanej chemioterapii (cyklofosamid, karmustyna i etopozyd oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku) w przypadku uzyskania odpowiedzi po wstępnej chemioterapii [19]. Badaniem objęto stosunkowo niewielką liczbę chorych (101), z których randomizacji poddano zaledwie 45 (w tym 13 z pierwotnym rozpoznaniem stadium rozległej choroby). Wskaźnik całkowitych odpowiedzi uległ podwyższeniu z 39 do 79 proc. w wyniku podania dodatkowego cyklu wysokodawkowanej chemioterapii (dodatkowy cykl standardowej chemioterapii nie wpłynął zmianę kategorii odpowiedzi u żadnego z chorych). Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu była znamienne bardziej korzystna w grupie chorych poddawanych wysokodawkowanej chemioterapii (28 wobec 10 tyg.;  $p=0,002$ ). Nie stwierdzono znamienego wydłużenia mediany czasu całkowitego przeżycia (odpowiednio, 68. i 55 tyg.;  $p=0,13$ ). Długotrwałe przeżycie było udziałem jedynie 2 z 23 chorych z grupy leczonych intensywnie, a bezpośrednią przyczyną zgonu obu chorych nie był DRP (najdłuższe przeżycie wyniosło 263 tyg.).

Wszyscy chorzy (22) z grupy leczonych standardowo zmarli z powodu DRP, a najdłuższe przeżycie wyniosło 163 tyg. W ogólnej ocenie wyników badania należy uwzględnić fakt wysokiego wskaźnika śmiertelności związanej z leczeniem (18 proc.). W grupie leczonych intensywnie, 4 chorych zmarło z powodu aplazji szpiku i 1 z powodu białaczki. Nawrót miejscowy był przyczyną zgonu wszystkich chorych leczonych standardowo i 16 chorych, którzy zostali poddani wysokodawkowanej chemioterapii. Fakt ten (przyczyna niepowodzenia – nawrót w klatce piersiowej) i nieuwzględnienie napromieniania klatki piersiowej chorych w stadium choroby ograniczonej stanowiły zasadniczy powód krytyki założeń cytowanego badania. Stanowiło to punkt wyjścia dalszych badań, w których wysokodawkowana chemioterapia ze wspomaganie przeszczepianiem komórek macierzystych była elementem postępowania skojarzonego.

Zespół *Dana-Farber Cancer Institute* przeprowadził badanie II fazy, w którym u 36 chorych w stadium choroby ograniczonej stosowano indukcyjną chemioterapię (schemat – dowolny, liczba cykli – do 4) i po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeprowadzano ponowne stopniowanie w celu potwierdzenia całkowitej lub częściowej odpowiedzi (w wybranych przypadkach – stopniowanie chirurgiczne) [20]. Chorzy ci następnie otrzymywali wysokodawkowaną chemioterapię – cyklofosfamid w dawce 5 625 mg/m<sup>2</sup> (3 dni po 1 875 mg/m<sup>2</sup>), cisplatynę w dawce 165 mg/m<sup>2</sup> (3 dni po 55 mg/m<sup>2</sup> – ciągły wlew) i karmustynę w dawce 480 mg/m<sup>2</sup> (4 dni po 60 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie) i własne komórki progenitorowe z krwi obwodowej. Po zakończeniu chemioterapii stosowano napromienianie klatki piersiowej i elektywną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego. U 29 (81 proc.) chorych uzyskano całkowitą odpowiedź po leczeniu wstępnym. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wszystkich chorych wyniosła 21 mies., a wskaźniki przeżycia 2- i 5-letniego wyniosły odpowiednio 53 i 41 proc. Wymienione wskaźniki w przypadku chorych z całkowitą odpowiedzią po wstępnej chemioterapii odpowiednio osiągnęły wartości 61 mies., 57 i 53 proc. Analiza wieloczynnikowa ujawniła, że lepiej rokowali chorzy z całkowitą odpowiedzią oraz krótszym czasem leczenia wstępnego. Interesujący był fakt wystąpienia nawrotu w klatce piersiowej u niemal 50 proc. chorych niezależnie od zastosowania radioterapii klatki piersiowej. Wyniki badania wykazały możliwość uzyskania korzyści w wyniku zastosowania wysokodawkowanej chemioterapii u chorych na DRP w stadium ograniczonej choroby, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź po wstępnej chemioterapii standardowej.

Fetscher i wsp. przedstawili wyniki badania, które przewidywało podanie 2–4 cykli wstępnej chemioterapii (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna i epirubicyna) i czynnika pobudzającego wzrost kolonii granulocytów, a następnie zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii (etopozyd w dawce 1 500 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamid 12 000 mg/m<sup>2</sup>, karboplatyna 750 mg/m<sup>2</sup> i epirubicyna 150 mg/m<sup>2</sup>) i przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej [21]. Leczenie wstępne zastosowano u 100 chorych (33 – stadium choroby ograniczonej) i uzyskano odpowiedź u 81 proc. chorych (całkowita – 9 chorych w stadium choroby

ograniczonej i 12 w stadium choroby rozległej, częściowa – 13 chorych w stadium choroby ograniczonej i 38 w stadium choroby rozległej). U 30 chorych przeprowadzono leczenie intensyfikowane (w tym u 19 w stadium choroby ograniczonej). Wskaźniki 5-letniego przeżycia wyniosły dla chorych poddanych jedynie standardowej chemioterapii 36 proc. (stadium choroby ograniczonej) i 0 proc. (stadium choroby rozległej), a dla chorych poddanych leczeniu intensyfikowanemu odpowiednio 50 i 0 proc. W przypadku 6 chorych po chemioterapii przeprowadzono leczenie chirurgiczne.

Ocenie bezpieczeństwa wielokrotnych cykli wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganiej przeszczepieniem progenitorowych komórek krwi obwodowej poświęcone było badanie, które przedstawili Leyvraz i wsp. [22]. U 69 chorych (30 – stadium choroby ograniczonej i 39 – stadium choroby rozległej) zastosowano 3 cykle wysokodawkowanej chemioterapii (ifosfamid 10 000 mg/m<sup>2</sup>, karboplatyna 1 200 mg/m<sup>2</sup> i etopozyd 1 200 mg/m<sup>2</sup> – dawki podane w ciągu 4 dni w odstępie 28 dni). Wymienione dawkowanie odpowiadało podwyższeniu o 290 proc. dawki standardowego schematu. Po 48 godz. od zakończenia chemioterapii przetaczano komórki progenitorowe, które uzyskano wcześniej w wyniku mobilizacji epirubicyną i filgrastymem. Zaplanowane leczenie ukończyło 50 (72 proc.) chorych. Mediana czasu trwania neutropenii z liczbą granulocytów obojętnochnych poniżej 0,5 x 10<sup>9</sup>/l i trombocytopenii z liczbą płytek krwi poniżej 20 x 10<sup>9</sup>/l wyniosła 4 dni. Odpowiedź stwierdzono u 86 proc. chorych (w tym całkowitą u 51 proc.), a mediana czasu całkowitego przeżycia osiągnęła 18 mies. u chorych w stadium choroby ograniczonej i 11 mies. u chorych w stadium choroby rozległej.

Obserwacje na temat możliwości bezpiecznej intensyfikacji leczenia, polegającej na wielokrotnym podawaniu wysokodawkowanej chemioterapii w skojarzeniu z wykorzystaniem wspomaganie przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej, potwierdzili Ziske i wsp., aczkolwiek w badaniu udział wzięło zaledwie 6 chorych w stadium choroby ograniczonej [23]. Po pierwszym cyklu konwencjonalnej chemioterapii (karboplatyna i etopozyd) stosowano 4 cykle chemioterapii wysokodawkowanej w skojarzeniu z przeszczepieniem macierzystych komórek z krwi obwodowej, a następnie napromieniano obszar pierwotnej zmiany w klatce piersiowej i stosowano elektywną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi. U 5 chorych uzyskano całkowitą odpowiedź w wyniku zastosowania chemioterapii, a mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła nieco ponad 21 mies. W czasie leczenia intensyfikowanego nie obserwowano niepożądanych działań zagrażających życiu. Niestety, u wszystkich chorych wystąpił nawrót w ośrodkowym układzie nerwowym. Fakt wystąpienia przerzutów o takim umiejscowieniu, niezależnie od możliwości bezpiecznej intensyfikacji leczenia oraz uzyskania wysokiego wskaźnika odpowiedzi i zachęcającej mediany czasu całkowitego przeżycia, spowodował przerwanie badania, które w pierwotnym założeniu miało obejmować większą grupę chorych.

## Omówienie

Prospektywne badania kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich kilku dekad pozwoliły na określenie zasad leczenia chorych z rozpoznaniem DRP. Wielolekowa chemioterapia jest nadal standardem postępowania w praktyce klinicznej, a u chorych w stadium ograniczonym powinna być kojarzona z wczesną radioterapią klatki piersiowej oraz elektrywnym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego w przypadku osiągnięcia całkowitej odpowiedzi pierwotnej zmiany w klatce piersiowej. Chemioterapia powinna być stosowana w zakresie konwencjonalnych dawek należnych. Eskalacja dawkowania i zwiększenie tzw. gęstości dawki przez skrócenie odstępów między kolejnymi cyklami chemioterapii bez lub ze wspomaganie hematopoetycznymi cytokinami nie wpływa zasadniczo na wskaźniki przeżycia chorych. Próby intensyfikacji leczenia przez stosowanie wysokodawkowanej chemioterapii w skojarzeniu z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych uzyskanych ze szpiku lub krwi obwodowej nie przyniosły poprawy stopnia kontroli nowotworu i nie przyczyniły się do znamienego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych, co stanowi o eksperymentalnym znaczeniu tego postępowania. Potwierdzenie takiej tezy stanowią wyniki przeglądu badań na temat wysokodawkowanej chemioterapii w połączeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych [24]. W ramach przeglądu oceniono wyniki 26 badań, w których leczono 505 chorych (w tym ok. 60 proc. stanowili chorzy w stadium choroby ograniczonej). W większości (18 badań – 311 chorych) chemioterapię wysokodawkowaną stosowano w ramach późnej intensyfikacji leczenia. W tej grupie całkowitą odpowiedź uzyskano u 39 proc. chorych, którzy nie osiągnęli jej w wyniku wstępnej chemioterapii konwencjonalnej. Z kolei w ramach 8 badań stosowano u 194 chorych wczesną intensyfikację i uzyskano całkowitą odpowiedź u 51,5 proc. chorych. Ogółem (badania z intensyfikacją wczesną i późną), prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi było niemal 3-krotnie wyższe u chorych w stadium choroby ograniczonej. Nawroty nowotworu występowały w okolicy pierwotnej zmiany u ponad połowy chorych, co świadczy o stosunkowo niewielkim wpływie leczenia na naturalny przebieg choroby. Zgony spowodowane działaniami niepożądanymi obserwowano u 7 proc. chorych i nie zależały one od schematu leczenia (intensyfikacja wczesna wobec późnej). Ze względu na stosowanie różnych schematów chemioterapii nie było możliwe wskazanie optymalnego schematu, który można byłoby uznać za referencyjny. Najlepsze wyniki uzyskano po leczeniu ifosfamidem, karboplatiną i etopozydem oraz cyklofosfamidem, karboplatiną i karmustyną (przeżycie 2-letnie 30–50 proc.).

W świetle obecnego stanu wiedzy bardziej uzasadnione wydaje się stosowanie wysokodawkowanej chemioterapii konsolidującej (późna intensyfikacja), aczkolwiek nie można kategorycznie udokumentować wyższości takiego podejścia w porównaniu do wczesnej intensyfikacji. W ocenie wyników badań oceniających późną intensyfikację leczenia należy uwzględnić fakt stosowania tej metody w ramach badań, które obejmowały chorych wybranych pod wzglę-

dem korzystnych czynników rokowniczych (przykładowo, młodszy wiek i lepszy stan sprawności oraz nieobecność poważnych chorób dodatkowych). Bardziej korzystna charakterystyka kliniczna chorych w tych badaniach nie wpłynęła jednak na uzyskanie wyników, które mogłyby w przekonujący sposób udokumentować wyższość omawianego postępowania pod względem wpływu na wskaźniki przeżycia w porównaniu do standardowego leczenia. Nie została określona optymalna liczba cykli wysokodawkowanej chemioterapii oraz nie ustalono najlepszego schematu łączenia wysokodawkowanej chemioterapii z napromienianiem klatki piersiowej (w tym: nie zostały określone najbardziej odpowiednie dawki promieniowania w skojarzeniu z intensyfikowaną chemioterapią). Wspomaganie przeszczepieniem komórek krwiotwórczych szpiku lub krwi obwodowej niewątpliwie przyczyniło się do obniżenia częstości występowania i nasilenia niepożądanych następstw wysokodawkowanej chemioterapii. Jednak nawet w przypadku wykorzystania wymienionych metod leczenia wspomagającego, wskaźniki umieralności w wyniku powikłań wysokodawkowanej chemioterapii chorych na DRP nadal przekraczają wartości obserwowane w innych nowotworach (2–5 proc.). Jest to prawdopodobnie związane z częstszym współistnieniem poważnych chorób i niewielką liczebnością ocenianych grup chorych. Wyjaśnienia wymaga nadal zagadnienie wpływu nowotworowej kontaminacji przeszczepianych komórek macierzystych na występowanie nawrotów w przebiegu DRP (produkty leukaferazy mogą zawierać 25–80 proc. komórek zmienionych nowotworowo, co wykazano na podstawie wyników badań immunohistochemicznych).

Kilka realizowanych badań na temat wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (w tym badanie *European Group for Bone Marrow Transplantation*) może przyczynić się w przyszłości do wyjaśnienia rzeczywistej roli tej metody postępowania w DRP.

## Podsumowanie

W ciągu ostatnich 30 lat badano kilka możliwości poprawy wyników leczenia DRP z wykorzystaniem różnych metod intensyfikacji leczenia. Należały do nich eskalacja dawkowania, skracanie przerw między kolejnymi cyklami, stosowanie chemioterapii intensyfikowanej wspomaganej hematopoetycznymi cytokinami lub przeszczepieniem komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej lub szpiku. Większość badań przyniosła wyniki negatywne i nadal standardem leczenia jest stosowanie chemioterapii w należnych dawkach konwencjonalnych. Wprowadzenie metod wspomagania wysokodawkowanej chemioterapii przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych zwiększyło bezpieczeństwo leczenia, a niektóre z badań wykazały możliwość osiągnięcia korzyści w zakresie przeżycia u chorych w stadium choroby ograniczonej z czynnikami korzystnego rokowania (młody wiek, dobry stan sprawności, nieobecność chorób dodatkowych). W świetle dotychczasowych doświadczeń bardziej obiecujące wydaje się stosowanie wysokodawkowanej chemioterapii po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na standardową chemioterapię indukcyjną.

Przedmiotem dalszych badań prospektywnych może być wykorzystanie naprzemiennego leczenia schematami wysokodawkowanej chemioterapii z udziałem leków pozabawionych krzyżowej oporności. Wciąż nierozstrzygnięty jest problem nowotworowej kontaminacji przeszczepianych komórek macierzystych, co może być podstawową przyczyną niepowodzeń leczenia.

W związku z przedstawionymi faktami miejscem wysokodawkowanej chemioterapii w skojarzeniu z przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w leczeniu chorych na DRP nadal mogą być wyłącznie dobrze zaplanowane badania prospektywne.

#### Piśmiennictwo

- Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT, Perry MC, Leyvraz S. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004; 45: 105-17.
- Hryniuk W, Bush H. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1281-8.
- Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE Jr, Broder LE, Selawry OS, Johnston AV, Williams CL, Minna JD. Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 349-54.
- Abeloff MD, Ettinger DS, Khouri NF, Lenhard RE Jr. Intensive induction therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 519-24.
- Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991; 9: 499-508.
- Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1848-52.
- Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 666-674.
- Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. 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. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. J Clin Oncol* 2000; 18: 395-404.
- Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, et al. Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 642-650.
- Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3947-55.
- Sculier JP, Paesmans M, Bureau G, et al. Multiple-drug weekly chemotherapy versus standard combination regimen in small-cell lung cancer: a phase III randomized study conducted by the European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1858-65.
- Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira MC, et al. Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1806-13.
- Furuse K, Fukuoka M, Nishiwaki Y, et al. Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2126-32.
- Murray N, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Randomized study of CODE versus alternating CAV/EP for extensive-stage small-cell lung cancer: an Intergroup Study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2300-8.
- Wolf M. Dose intensive chemotherapy in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33 (supl. 1): 125-35.
- Nichols CR, Fox EP, Roth BJ, Williams SD, Loehrer PJ, Einhorn LH. Incidence of neutropenic fever in patients treated with standard-dose combination chemotherapy for small-cell lung cancer and the cost impact of treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1245-50.
- Elias A. Hematopoietic stem cell transplantation for small cell lung cancer. *Chest* 1999; 116 (6 supl.): 531S-538S.
- Norton L, Simon R. Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1307-17.
- Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: a randomized study. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1864-73.
- Elias A, Ibrahim J, Skarin AT, et al. Dose-intensive therapy for limited-stage small-cell lung cancer: long-term outcome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1175.
- Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R, Kanz L, Hasse J, Frommhold H, Lange W, Mertelsmann R. Standard- and high-dose etoposide, ifosfamide, carboplatin, and epirubicin in 100 patients with small-cell lung cancer: a mature follow-up report. *Ann Oncol* 1999; 10: 561-7.
- Leyvraz S, Perey L, Rosti G, et al. Multiple courses of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with peripheral-blood progenitor cells and filgrastim for small-cell lung cancer: A feasibility study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3531-9.
- Ziske C, Gorschluter M, Mey U, Offergeld R, Glasmacher A, Schmidt-Wolf IG. Sequential high-dose chemotherapy with autologous stem cell support in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 3723-6.
- Pasini F, Durante E, De Manzoni D, Rosti G, Pelosi G. High-dose chemotherapy in small-cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002; 22: 3465-72.

#### Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. **Maciej Krzakowski**  
 Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
 Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ul. Roentgena 5  
 02-781 Warszawa  
 tel. +48 22 546 21 69  
 faks +48 22 546 29 82  
 e-mail: maciekk@coi.waw.pl