

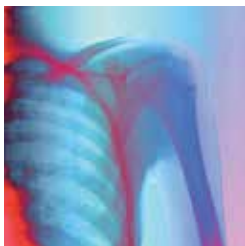
Drobnokomórkowy rak płuca

Taimur Sher, MD, Grace K. Dy,
MD, Alex A. Adjei, MD, PhD

Department of Medicine, Roswell
Park Cancer Institute, Buffalo,
Nowy Jork, USA

Small Cell Lung Cancer
Mayo Clin Proc. 2008;83(3):
355-367

Tłum. dr biol. Maria Grązewicz



W SKRÓCIE

Drobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 15% nowotworów wywodzących się z oskrzeli. Ten typ nowotworu najczęściej wiąże się z różnymi zespołami paranowotworowymi, w tym zespołem zaburzonego wydzielania hormonu antydiuretycznego, paranowotworowym zwyrodnieniem mózdzku i miastenicznym zespołem Lamberta–Eatona. Ze względu na to, że w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca wcześniej dochodzi do przerzutów, rola leczenia chirurgicznego jako terapii pierwszego rzutu jest ograniczona. Choć nowotwór ten charakteryzuje się wysoką wrażliwością na chemioterapię i radioterapię, wyleczenie jest trudne do osiągnięcia. Standardem chemioterapii jest stosowanie pochodnych platyny z etopozydem. Połączenie tej metody z radioterapią klatki piersiowej również uważa się za skuteczne w terapii drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo. Dodanie radioterapii klatki piersiowej do schematu leczenia wydłuża przeżycie całkowite o blisko 5% w porównaniu z samą chemioterapią. Stosowanie tej metody równocześnie z chemioterapią jest skuteczniejsze niż wykorzystywanie jej w ramach leczenia następczego. Co więcej, jeżeli radioterapię klatki piersiowej wdroży się na początku postępowania leczniczego, wskaźniki wydłużonego przeżycia są wyższe. Niezależnie od stopnia zaawansowania choroby nie wykazano znamienych korzyści ze zwiększenia dawki czy częstości podawania chemioterapeutyków, zmian w schemacie stosowania (np. schemat naprzemienny lub sekwencyjny) różnych leków tej grupy czy zastosowania chemioterapii podtrzymującej. Profilaktyczna radioterapia czaszki zapobiega zajęciu ośrodkowego układu nerwowego i może poprawić wskaźniki przeżycia. W Japonii i niektórych innych krajach azjatyckich standardowym schematem postępowania jest stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z cysplatiną. Badania kliniczne nie wykazały, aby leczenie talidomidem, gefitynibem, imatynibem, temsrolimusem czy inhibitorami farnesyltransferazy było skuteczne. Wstępne wyniki uzyskane w badaniach nad innymi, nowymi lekami, takimi jak bewacizumab, są obiecujące. Obecnie trwają badania z udziałem większej liczby chorych.

W 2007 r. w USA rozpoznano 213 380 przypadków raka płuc, z czego 160 390 zakończyło się zgonem.¹ Drobnokomórkowy rak płuca (SCLS – *small cell lung cancer*) stanowi ok. 15% nowo rozpoznanych przypadków nowotworów płuca identyfikowanych każdego roku i jest przyczyną blisko 25% zgonów rocznie.² W USA w ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci wskaźniki całkowitej zachorowalności i umieralności związane z drobnokomórkowym rakiem płuca się zmniejszyły.^{2,3} Być może wpłynęła na to redukcja liczby osób palących (szczególnie wśród mężczyzn rasy białej) oraz wprowadzenie papierosów z filtrami niskosmolistymi lepszej jakości.³ Najnowsze dane wskazują na większe ryzyko wystąpienia tego nowotworu u kobiet we wszystkich grupach wiekowych niż u mężczyzn oraz wśród

kobiet młodszych niż starszych. Na drobnokomórkowego raka płuca z większym prawdopodobieństwem zachorują kobiety, które zaczęły palić w młodym wieku.^{4,6}

Patologia

W badaniach histologicznych komórki raka drobnokomórkowego płuca są małe, okrągłe, owalne lub wrzecionowate, z małą ilością cytoplazmy. Charakteryzują się wysoką częstotliwością podziałów mitotycznych, rosną w skupiskach niewykazujących organizacji typowej dla komórek gruczołowych lub płaskich. Za pomocą mikroskopu elektronowego można stwierdzić neurowydzielnicze ziarnistości o gęstym rdzeniu i średnicy 100 nm. Niemal wszystkie drobnokomórkowe raki płuca zawierają keratynę, tarczycowy

czynnik transkrypcji 1 oraz antygen błony komórek nabłonka. Różnicowanie do komórek neuroendokrynych i nerwowych prowadzi do ekspresji dekarboksylazy dopa, kalcytoniny, enolazy swoistej dla neuronów, chromograniny A, CD56 (zwanej też kinazą 1 histonów nukleosomów lub cząsteczką adhezji komórkowej neuronów), peptydu uwalniającego gastrynę (GRP – *gastrin-releasing peptide*) i insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1 – *insulin-like growth factor 1*). W ok. 75% przypadków drobnokomórkowego raka płuca występuje jeden lub więcej znaczników różnicowania neuroendokrynnego.⁷

Złośliwe zmiany przedinwazyjne i *in situ*, często spotykane w niedrobnokomórkowym raku płuca, w raku płuca drobnokomórkowym stwierdza się rzadko.⁸

Etiologia i patogeneza

Najważniejszą potwierdzoną przyczyną drobnokomórkowego raka płuca jest palenie papierosów,⁹ które odpowiada za blisko 95% przypadków zachorowań. Oddziaływanie czynników środowiskowych z genomem komórek nabłonka oddechowego prowadzi do inicjacji procesu nowotworzenia u podatnych na zachorowanie pacjentów.

Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że na patogenę drobnokomórkowego raka płuca wpływają autokryne rozrostowe sprzężenia zwrotne, protoonkogeny i geny supresorowe nowotworu. W biopatach tkankowych oraz w liniach komórkowych drobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano wiele chromosomalnych i onkogennych zaburzeń, takich jak delecje w krótkim ramieniu chromosomu 3 występujące w ok. 95% przypadków tego nowotworu.¹⁰ Niektóre zaburzenia genetyczne występują na wczesnych etapach rozwoju choroby. Można wśród nich wymienić inaktywację genów supresorowych nowotworów zlokalizowanych na chromosomie 3. U chorych na raka płuc pewne zmiany genetyczne, charakterystyczne dla fenotypu złośliwego, stwierdza się też w niezmiennym nowotworowo nabłonku oskrzeli. Takie „rakotwórcze pola” częściej występują w drobnokomórkowym niż niedrobnokomórkowym raku płuca.⁸ W tabeli 1 przedstawiono molekularne zaburzenia często towarzyszące obu typom nowotworów.

W podstawowych zjawiskach składających się na proces nowotworzenia, dla lepszego ich zrozumienia, można wydzielić nakładające się na siebie procesy prowadzące do proliferacji, antyapoptozy, angiogenezy i powstawania przerzutów. Występowanie w drobnokomórkowym raku płuca licznych neuropeptydów i polipeptydów, takich jak peptyd uwalniający gastrynę, czynnik wzrostu komórek pnia i insulinopodobny czynnik wzrostu 1, które ulegają ekspresji wraz z ich swoistymi receptorami (odpowiednio, receptorem GRP, c-kit i receptorem IGF1 [IGF1R]), prowadzi do promocji wzrostu nowotworu w wyniku powstania autokrynych wzrostowych sprzężeń zwrotnych. Receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 aktywuje ponadto szlak PIK3-AKT, główny szlak pośredniczący w antyapoptozie i oporności na chemioterapię.

Konstitutywna aktywacja, będąca wynikiem mutacji lub nadmiernej ekspresji jednej lub więcej składowych różnych mecha-

Tabela 1. Molekularne zaburzenia w SCLC i NSCLC*		
Cechy charakterystyczne	SCLC (%)	NSCLC (%)
Mutacje punktowe		
K ras	ND	30-50
P53	90	60
Rb	80-100	20-40
c-met	12,5	7
Zwiększona liczba kopii genu		
EGFR	ND	22-32
MYC (dawniej c-MYC)	18-30	8-22
Nadmierna ekspresja białka		
BCL2	75-95	10-35
EGFR	ND	60-70
ERBB2 (dawniej Her2/neu)	0-13	20-40
GRP	50-75	ND
CCND1	ND	43
MYC (dawniej c-Myc)	10-45	10
c-kit	60-90	<10
c-met	80-90	90-100
VEGF	80	75

*EGFR (*epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; GRP (*gastrin-releasing peptide*) – peptyd uwalniający gastrynę; ND – nie dotyczy; NSCLC (*non-small cell lung cancer*) – niedrobnokomórkowy rak płuca; SCLC (*small cell lung cancer*) – drobnokomórkowy rak płuca; VEGF (*vascular endothelial growth factor*) – śródbłonkowy czynnik wzrostu

nizmów proliferacyjnych, jest kolejnym mechanizmem związanym z zaburzeniami procesów wzrostu w chorobach nowotworowych. Aktywacja c-met, kinazy tyrozynowej receptora ulegającej silnej ekspresji w drobnokomórkowym raku płuca, prowadzi do proliferacji, angiogenezy i nabycia przez komórki rakowe zdolności do przemieszczania się.¹¹ Wykazano, że w drobnokomórkowym raku płuca występują mutacje, w tym mutacje aktywujące w domenie przylegającej do błony komórkowej, prowadzące do rozwinięcia agresywniejszego fenotypu.¹² Rzadko obserwuje się jednocześnie ekspresję c-met i jego pokrewnego ligandu, wątrobowego czynnika wzrostu/czynnika rozpraszającego.¹¹ Warto jednak zauważyć, że stężenie wątrobowego czynnika wzrostu w osoczu jest wyższe u chorych na drobnokomórkowego raka płuca niż u osób zdrowych.¹³ Indukcji fosforylacji tyrozyny w wielu białkach komórkowych, takich jak białko adhezji komórkowej paksylina czy kinaza przylegania komórkowego, na drodze aktywacji szlaku PIK3-AKT1 towarzyszy nabycie przez komórki zdolności inwazyjnych i zwiększenie ich ruchliwości.¹⁴⁻¹⁶

Aktywacja receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR – *epidermal growth factor receptor*), należącego do rodziny kinaz tyrozynowych receptora *ErBB*, odpowiada za inicjację proliferacji komórek, ich migrację, przeżycie oraz angiogenezę. Choć jego rolę w raku płuc wykazano przede wszystkim w niedrobnokomórkowym raku płuca, niektóre dane wskazują, że w drobnokomórkowym raku płuca dochodzi do ekspresji małej liczby EGFR, która jednak wystarcza do pośredniczenia w niektórych czynnościach komórek. Komórki wyposażone w EGFR są ponadto bardziej inwazyjne w porównaniu z komórkami pozbawionymi tych receptorów.^{17,18} Nadmierna ekspresja w mysich fibroblastach innego podobnego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej, czyli receptora *ErBB* – *ERBB2* (dawniej *HER2/neu*), sprawia, że działa on jak silny onkogen,¹⁹ może pośredniczyć w transformacji nowotworowej komórek niezależnie od receptora naskórkowego czynnika wzrostu.²⁰ Choć początkowo sądzono, że u chorych na drobnokomórkowego raka płuca *ERBB2* nie ulega ekspresji, nowsze badania wskazują, że proces ten zachodzi u niewielkiej grupy tych osób. Co więcej, obecność *ERBB2* wydaje się czynnikiem rokowniczym gorszego przeżycia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym i gorszą sprawnością ogólną.²¹ Najlepiej jak dotąd poznanym szlakiem przekazywania sygnałów, stymulowanym przez opisane sygnały wzrostu, jest szlak MAPK, który pośredniczy w proliferacji, regulacji cyklu komórkowego, migracji komórek i angiogenezie.²²

Zarówno z procesem nowotworzenia, jak i opornością na leczenie wiąże się rozregulowanie programowanej śmierci komórki lub procesów apoptozy. Kluczowymi czynnikami regulującymi ten proces i odgrywającymi rolę w drobnokomórkowym raku płuca są *BCL2* i *TP53*. Ulegający nadmiernej ekspresji w większości przypadków tej choroby nowotworowej^{23,24} *BCL2* odpowiada za oporność na chemioterapię przeciwnowotworową z zastosowaniem leków cytotoksycznych, radioterapię i przeciwciała monoklonalne.^{25,26} Mutacje w *TP53* są obecne w ponad 90% przypadków drobnokomórkowego raka płuca, przy czym większość z nich występuje w domenie wiążącej DNA, uniemożliwiając regulację zależnej od *TP53* transkrypcji DNA. Zmutowane *TP53* na ogół ulega silniejszej ekspresji w komórkach rakowych ze względu na niezdolność do stymulacji syntezy negatywnego regulatora własnej ekspresji – *MDM2*.²⁸ Przypuszcza się, że przeżycie komórek rakowych ze zmutowanym *TP53* w dużym stopniu zależy od obecności zmutowanego genu *TP53*. Przywrócenie *TP53* dzikiego typu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca prowadziło do przywrócenia wrażliwości na chemo- i radioterapię.²⁹

Dzięki temu, że badania nad angiogenezą i mikrośrodowiskiem guza dostarczają coraz więcej danych, integralna rola tych złożonych układów w procesie nowotworzenia staje się bardziej zrozumiała. Śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) jest jednym z najważniejszych promotorów angiogenezy i w różnych typach nowotworów wiąże się z gorszym rokowaniem. Oddziaływania między różnymi elementami, takimi jak cytokiny, chemokiny, cząsteczki przylegania i metaloproteinazy macierzy (MMP – *matrix metalloproteinase*), wpływają na

komórkowe interakcje z macierzą zewnątrzkomórkową, przyczyniając się do postępu angiogenezy i powstawania przerzutów.³⁰ Jednym z kluczowych celów dla sygnałów regulujących te liczne procesy jest jądrowy czynnik κB (NFκB), czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję genów kontrolujących procesy zapalne, wzrost komórek, apoptozę, angiogenezę, przyleganie komórek i przerzuty. Ulega on silnej ekspresji w wielu nowotworach, w tym w drobnokomórkowym raku płuca.³¹

Dziedziczne predyspozycje do zachorowania na raka płuc

Genetic Epidemiology of Lung Cancer Consortium (GELCC) przeprowadziło pierwsze badanie sprzężeń w rodzinach, poszukując genów podatności na raka płuc. Zidentyfikowano w nim związki między rakiem płuc, krtani i gardła a regionem na chromosomie 6q23-25.³²⁻³⁴ Trwają badania nad identyfikacją genów podatności na raka płuca. Udało się zidentyfikować osoby z określonymi allelami genu *CYP1A1* związanymi ze zwiększoną zdolnością do metabolizowania związków rakotwórczych obecnych w dymie papierosowym, co zwiększa ryzyko rozwoju raka płuc. Allel *CYP3A4*1B* wiąże się też ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drobnokomórkowego raka płuca, zwłaszcza u palących kobiet, u których ryzyko to jest 8-krotnie wyższe.³⁵ U chorych z genotypem związanym z podatnością na mutageny, będącym wynikiem pęknięć chromosomów w limfocytach krwi obwodowej po ekspozycji na związki rakotwórcze z dymu tytoniowego, ryzyko rozwoju raka płuc jest ponaddziesięciokrotnie wyższe. Wykazano też korelację między wariantem allele z modyfikacją w promotorze genu mieloperoksydazy *MPO* a ograniczoną podatnością palaczy na rozwinięcie się drobnokomórkowego raka płuca.³⁶

Rozpoznanie kliniczne i stopień zaawansowania choroby

Najczęstszymi objawami są duszność, utrzymujący się kaszel i krwioplucie. Na skutek powstania obszarów niedodmy może występować zapalenie płuc. Drobnokomórkowy rak płuca jest chorobą nowotworową, która najczęściej prowadzi do zespołu żyły głównej górnej. Przerzuty mogą wiązać się z takimi objawami, jak ból, ból głowy, złe samopoczucie, napady drgawek, zmęczenie, jałowostret i utrata wagi. Najczęstsze lokalizacje przerzutów to kości, wątroba, węzły chłonne, ośrodkowy układ nerwowy, nadnercza, tkanka podskórna i opłucna.³⁷ Guz Pancoasta, tj. zlokalizowany w szczycie płuca nowotwór, któremu mogą towarzyszyć tożstronnie zespół Hornera i ból kończyny górnej w regionie dermatomu T1, występuje rzadko. Być może dzieje się tak ze względu na zdolność drobnokomórkowego raka płuca do wczesnego rozsiewania i typową dla niego lokalizację centralną. W przeglądzie 413 historii zachorowań z różnych badań Johnson i wsp.³⁸ znaleźli tylko 5 (1,2%) takich przypadków. W innej pracy przeglądowej wykazano, że tylko 12% chorych na drobnokomórkowego raka płuca miało guzy w obwodowej części płuc, a u zaledwie 2% pacjentów występowały guzy na szczycie płuc.³⁹

Drobnokomórkowy rak płuca często współistnieje z zespołami paranowotworowymi. W ok. 40% przypadków stwierdza się wyniszczenie związane z chorobą nowotworową i zespół nieprawidłowości

wego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Zespół Cushinga może być wynikiem zwiększonego stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w surowicy i tkankach. Hiperkalcemia, często towarzysząca niedrobnokomórkowemu rakowi płuca, u chorych na raka drobnokomórkowego występuje rzadko.⁴⁰ Wśród zespołów neurologicznych obserwowanych w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca stwierdza się zespół miasteniczny Lamberta–Eatona. Jego objawy obejmują osłabienie proksymalnych mięśni kończyn dolnych i górnych ze względnym oszczędzeniem mięśni układu oddechowego i opuszkowych. W przeciwieństwie do chorych z innymi zespołami miastenicznymi u pacjentów z zespołem Lamberta–Eatona początkowo po ćwiczeniach można obserwować poprawę siły mięśniowej, ale jeśli dana aktywność fizyczna jest kontynuowana, następuje jej osłabienie. Zjawisko to określa się mianem torowania powysiłkowego. Zmiany zwyrodnieniowe w obrębie mózdzku objawiają się zaburzeniami koordynacji, ataksją tułowia i kończyn, zaburzeniami wymowy [mowa skandowana – przyp. red.] i oczopląsem. Zapalenie mózgu i rdzenia może wywoływać objawy uszkodzenia układu limbicznego, pnia mózgu lub inne objawy ogniskowe z różnymi postaciami podostrej neuropatii czuciowej i autonomicznej. W patogenezie tych procesów uczestniczą: immunologiczna reakcja krzyżowa między antygenami nowotworowymi a zależnymi od potencjału błonowego kanałami wapniowymi typu P/Q (zespół miastonii Lamberta–Eatona), przeciwciała przeciwko komórkom Purkiniego (zmiany zwyrodnieniowe w obrębie mózdzku) oraz przeciwciała przeciwko antygenowi Hu (zapalenie mózgu i rdzenia). Zespoły neurologiczne na ogół mają charakter postępujący i rozwijają się niezależnie od choroby nowotworowej i prowadzonego w związku z nią leczenia. Zespoły endokrynne związane z produkcją przez komórki guza peptydów na ogół osłabiają skuteczność terapii przeciwnowotworowej.⁴¹⁻⁴³

Szczegółowy wywiad chorobowy, dokładne badanie przedmiotowe i odpowiednie testy, w tym morfologia krwi, badanie stężenia elektrolitów i badanie radiologiczne, odgrywają kluczową rolę w rozpoznaniu drobnokomórkowego raka płuca. Badanie radiologiczne płuc i osiowa tomografia komputerowa klatki piersiowej poszerzona o nadnercza oraz badania obrazowe mózgu stanowią standard postępowania. Trwają badania oceniające rolę pozytonowej tomografii emisyjnej w określaniu stopnia zaawansowania choroby. Dotychczas nie wykazano korzyści z zastosowania spiralnej tomografii komputerowej w badaniach przesiewowych pod kątem raka płuca. Na ogół wykonuje się też badania scyntygraficzne kości ze względu na częste występowanie przerzutów w tej lokalizacji. Przeprowadzana w przeszłości rutynowo biopsja aspiracyjna szpiku kostnego dziś nie jest stosowana. U chorych bez przerzutów do kości w obrazie z badań scyntygraficznych i z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej w surowicy izolowane zmiany w szpiku kostnym stwierdza się w mniej niż 5% przypadków. W wielu dużych badaniach retrospektywnych zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej korelowało dodatnio z obecnością przerzutów do kości w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca.⁴⁴⁻⁴⁷

Stopień zaawansowania tej choroby na ogół określa się według skali Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALCSG). Chorobę występującą w jednej połowie klatki piersiowej, z guzem objętym jednym punktem naświetlania, klasyfikuje się jako występującą miejscowo lub też ograniczoną (LD – *limited-stage disease*), a jeśli jest bardziej zaawansowana – jako rozsiałą lub uogólnioną (ED – *extensive disease*). Rozróżnienie to jest ważne, ponieważ pacjentów z uogólnioną chorobą nowotworową leczy się za pomocą chemioterapii paliatywnej lub radioterapii, natomiast u osób z chorobą ograniczoną wdraża się postępowanie, którego celem jest wyleczenie prowadzące do osiągnięcia 5-letniego przeżycia, które wynosi ok. 20%.

Historia naturalna

Historyczne dane dotyczące przeżycia u osób z nieleczonym drobnokomórkowym rakiem płuca pochodzą z badania VALCSG, w którym terapię cyklofosfamidem porównywano z placebo. W badaniu tym mediana przeżycia wyniosła 12 tygodni w przypadku pacjentów z chorobą ograniczoną i 6 tygodni u osób z chorobą uogólnioną. Chemioterapia jest postępowaniem bardzo skutecznym, zwłaszcza na początku leczenia obserwuje się dobrą reakcję na lek (u 70-90% chorych). W ciągu dwóch lat u większości pacjentów dochodzi jednak do nawrotu choroby i zgonu. Najważniejsze czynniki rokownicze to stopień zaawansowania choroby, sprawności chorego i utrata masy ciała. U chorych nieleczonych ambulatoryjnie oraz u pacjentów, u których zmniejszenie masy ciała w ciągu 2-6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii wyniosło $\geq 5\%$, rokowanie jest złe. Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej wiąże się z gorszym rokowaniem.

Leczenie

Choroba występująca miejscowo

W chwili rozpoznania u ok. 30% pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca choroba występuje miejscowo.⁴⁸⁻⁵⁰ Standardem postępowania jest terapia łączona, obejmująca chemioterapię z następczą radioterapią. Dodanie radioterapii do chemioterapii wpływa na umiarkowaną, ale znamiennej poprawę przeżycia. W dwóch metaanalizach wykazano zwiększenie 3-letniego przeżycia o 5% u chorych otrzymujących chemioterapię z radioterapią w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko za pomocą chemioterapii.^{51,52}

Ponieważ drobnokomórkowy rak płuca wiąże się z wczesnym tworzeniem przerzutów za pośrednictwem układu krwionośnego, uznawany jest za chorobę ogólnoustrojową, w której wyleczenie rzadko uzyskuje się za pomocą samego zabiegu chirurgicznego. W USA w leczeniu tej choroby nie stosuje się już wyłącznie resekcji chirurgicznej.^{53,54} W prospektywnym badaniu z randomizacją prowadzonym przez Lung Cancer Study Group (LCSG) wycięcie guza płuc po uzyskaniu przynajmniej częściowej reakcji na chemioterapię łączoną z następczą radioterapią klatki piersiowej i profilaktyczną radioterapią czaszki u chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo nie wpływało ani na wzrost odsetka przeżycia, ani na redukcję częstości nawrotów.⁵³ W niewielkiej podgrupie pacjentów, u których guzy są małe i wy-

stępują obwodowo, z udokumentowanym brakiem zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów, można przeprowadzić chirurgiczną resekcję guza, po której należy stosować adjuwantową chemioterapię. Postępowanie to pozostaje jednak przedmiotem dyskusji.⁵⁵ Ponieważ u chorych tych może występować ognisko niedrobnokomórkowego raka płuca, wycięcie guzów, które częściowo reagują na leczenie i które występują tylko w obrębie klatki piersiowej, może prowadzić do wydłużenia przeżycia.⁵⁶

Chemioterapia

Monoterapia różnymi chemioterapeutykami, w tym doksorubicyną, metotreksatem, winkrystyną, cyklofosfamidem, etopozydem, cysplatyną i karboplatyną, jest skuteczna u co najmniej 30% pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. W porównaniu z monoterapią leczenie skojarzone pozwala uzyskać wyższy odsetek reakcji na leki i zwiększyć przeżycie. Względna skuteczność schematów dwu-pięciolekowych wydaje się podobna. Naprzemienne stosowanie różnych schematów chemioterapeutycznych nie jest skuteczniejsze od postępowania według jednego schematu. W badaniach przeprowadzonych z randomizacją, w których oceniano rolę leczenia podtrzymującego, nie wykazano poprawy długości przeżycia w przypadku leczenia, które prowadzono po pierwszych 4-6 cyklach chemioterapii.⁵⁷

Obecnie w przypadku pacjentów z chorobą ograniczoną leczeniem z wyboru jest etopozyd w skojarzeniu z cysplatyną ze względu na lepszą skuteczność cysplatyny w porównaniu z karboplatyną i lepszy profil bezpieczeństwa takiego połączenia.⁵⁸⁻⁶⁰ W wielu badaniach oceniających tę terapię wykazano, że w porównaniu ze schematami starszymi, opartymi na cyklofosfamidzie, jest ona skuteczniejsza i wiąże się ze słabszym działaniem toksycznym na błonę śluzową, układ krwionośny i płuca. W badaniu fazy III przeprowadzonym z randomizacją wzięło udział 436 pacjentów (214 z chorobą ograniczoną i 222 z chorobą uogólnioną). Celem badania była ocena terapii skojarzonej cyklofosfamidem, epirubicyną i winkrystyną. Pacjentów z chorobą ograniczoną równolegle z trzecim cyklem chemioterapii poddano radioterapii klatki piersiowej. Profilaktyczne naświetlanie czaszki stosowano u chorych, u których leczenie okazało się w pełni skuteczne. W przypadku chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo stosowanie etopozydu z cysplatyną wpływało na poprawę wskaźników przeżycia 2- i 5-letniego w porównaniu z leczeniem cyklofosfamidem, epirubicyną i winkrystyną (14% i 5% v. 6% i 2%). U pacjentów z chorobą uogólnioną nie obserwowano różnic w długości przeżycia.⁶¹

W badaniach klinicznych wykazano, że karboplatyna charakteryzuje się dobrą aktywnością u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. W niemieckim badaniu wielośrodkowym Wolf i wsp.⁶² ocenili 350 chorych przydzielonych losowo do grupy leczonych doksorubicyną, ifosfamidem i winkrystyną naprzemienne z etopozydem i cysplatyną lub karboplatyną i etopozydem. Mediana przeżycia pacjentów stosujących cysplatynę była wyższa niż u chorych leczonych karboplatyną (14 miesięcy w porównaniu z 12), przy czym u pacjentów z chorobą uogólnioną nie obserwo-

wano żadnej różnicy. Jeśli więc nie ma przeciwwskazań, cysplatyna powinna być lekiem z wyboru w terapii osób z chorobą ograniczoną, przynajmniej do chwili, gdy dalsze badania wykażą porównywalną skuteczność karboplatyny.

Dążąc do pokonania oporności na chemioterapię, za pomocą wykładniczej kinetyki wzrostu drobnokomórkowego raka płuca opartej na funkcji Gomperta analizowano koncepcję gęstości dawki, definiowanej jako dawka chemioterapeutyku na jednostkę czasu. Steward i wsp.⁶³ przydzielili losowo pacjentów z chorobą ograniczoną i uogólnioną do grup, w których ifosfamid, etopozyd, karboplatynę i winkrystynę podawano co 3 (schemat intensywny) lub 4 (schemat standardowy) tygodnie. Pacjentów losowo podzielono także na grupy otrzymujące czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów lub placebo. W grupie leczonych według schematu intensywnego mediana czasu przeżycia i wskaźnik przeżycia dwuletniego były większe w porównaniu z grupą otrzymującą terapię standardową. Choć w wielu innych badaniach potwierdzono bezpieczeństwo i tolerancję takiego postępowania, nie wykazano korzyści pod względem przeżycia.⁶⁴

W metaanalizie 60 opublikowanych badań nad drobnokomórkowym rakiem płuca nie wykazano znamiennej zależności między wielkością dawki a wskaźnikiem skuteczności terapii czy medianą przeżycia pacjentów z chorobą ograniczoną lub uogólnioną.⁶⁵ Kolejne badania dostarczyły sprzecznych wyników.^{66,67} Wyniki chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek z autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego również nie spełniły oczekiwań. W pierwszym opisanym badaniu przeprowadzonym z randomizacją 45 chorych, u których uzyskano reakcję na chemioterapię indukcyjną, przydzielono do grupy leczonych lekami cytotoksycznymi w dużych dawkach i poddanych przeszczepieniu szpiku lub do grupy terapii standardowej. Nie wykazano znamiennej różnicy w odsetku przeżycia całkowitego między obiema grupami, ale stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę w przeżyciu wolnym od nawrotu, wskazującą na większą skuteczność chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek.⁶⁸ Ponieważ w badaniu wzięła udział niezbyt liczebna grupa chorych, na podstawie jego wyników nie można sformułować wiążących wniosków. W innym badaniu przeprowadzonym z randomizacją, do którego zakwalifikowano 100 pacjentów, uzyskano podobne wyniki.⁶⁹

Radioterapia

Jak wspomniano wcześniej, połączenie radioterapii z chemioterapią znamienne poprawia przeżycie u chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo. Aby uzyskać pełne korzyści z takiego postępowania, należy zadbać o właściwe dopasowanie czasu i dawki naświetlania z odpowiednim jego frakcjonowaniem.

Ze względu na wrażliwość drobnokomórkowego raka płuca na naświetlanie we wcześniejszych badaniach w radioterapii klatki piersiowej na ogół stosowano niewielkie dawki całkowite (45-50 grejów [Gy]) w dziennych frakcjach po 1,8-2,0 Gy. W kolejnych badaniach wykazano, że u pacjentów z chorobą ograniczoną intensywniejsza radioterapia klatki piersiowej, której celem jest popra-

wa miejscowej kontroli, może też wpłynąć na lepsze odległe wyniki leczenia.⁷⁰ Możliwość wdrożenia radioterapii klatki piersiowej w dawce 45 Gy, stosowanej we frakcjach dwa razy dziennie, jako leczenia rutynowego jest ograniczona z powodu uszkodzeń przełyku, ponadto taki plan naświetleń jest niedogodny dla pacjenta. Ze względu na wykazaną u chorych na drobnokomórkowego raka płuca zależność reakcji od stosowanej dawki naświetlania⁷¹ zasugerowano, że podanie raz dziennie biologicznego ekwiwalentu dawki radioterapii klatki piersiowej 60-70 Gy może przynieść korzyści podobne do tych uzyskiwanych dzięki radioterapii stosowanej dwa razy dziennie.⁷² Należy przeprowadzić badanie fazy III, aby potwierdzić te założenia. Prace nad takim badaniem prowadzi Cancer and Leukemia Group B (CALGB) i Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Łączenie radioterapii klatki piersiowej z chemioterapią

Skojarzenie radioterapii klatki piersiowej z chemioterapią stosowano w schematach sekwencyjnych, jednoczesnych i naprzemiennych. W schemacie sekwencyjnym najpierw prowadzi się leczenie pierwszą metodą, a po jego zakończeniu wdraża się kolejną. W terapii naprzemiennej radioterapię klatki piersiowej stosuje się na zmianę z chemioterapią, natomiast w jednoczesnej obie metody wykorzystywane są jednocześnie.

We wczesniej metaanalizie oceniającej wpływ radioterapii klatki piersiowej na przeżycie chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo pośrednio porównano metodę integracji leczenia (sekwencyjne z naprzemiennym i jednoczesnym). Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy między tymi metodami terapii.⁵² Wyniki badania European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), którym objęto 335 chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca występującym miejscowo, leczonych cyklofosfamidem, doksorubicyną i etopozydem, nie wykazały, by terapia naprzemienna wpłynęła na poprawę wskaźników przeżycia.⁷³

W badaniach, w których nie wykazano przewagi równoległego stosowania naświetleń klatki piersiowej z chemioterapią, stosowano cyklofosfamid lub doksorubicynę. Zwiększona toksyczność leczenia łączącego chemioterapię i radioterapię klatki piersiowej wymagała obniżenia natężenia dawki promieniowania. Z kolei stosowanie w terapii równoległej etopozydu z cysplatiną nie spowodowało wzrostu toksyczności względem płuc ani nawrotu objawów popromiennych.⁷³ Japanese Clinical Oncology Group (JCOG) 9104 wykazała poprawę przeżycia całkowitego w grupie leczonej według schematu jednoczesnego w porównaniu z terapią sekwencyjną. Mała liczba uczestników badania i brak równowagi między grupami pod względem cech wyjściowych, takich jak stopień sprawności, przyczyniły się do braku znamienności statystycznej. Skorygowanie wyników badania za pomocą analizy regresji Coksa wskazało na większą skuteczność chemioterapii z jednoczesnym naświetlaniem. Wskaźnik ryzyka (*hazard ratio*) zgonu w grupie leczonych według schematu terapii jednoczesnej, w porównaniu z terapią sekwencyjną, wyniósł 0,70 (95% przedział ufności [CI], 0,52-0,94; $p=0,02$).⁷⁴ Obecnie standardowe postępowanie

u chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo stanowi jednoczesna chemo- i radioterapia z etopozydem i cysplatiną jako schemat chemioterapii z wyboru.

Wczesna i późna jednoczesna radioterapia klatki piersiowej

W licznych badaniach przeprowadzonych z randomizacją porównywano względną skuteczność wczesnego i późnego dołączenia radioterapii klatki piersiowej do chemioterapii. Wczesna metaanaliza nie wykazała żadnej różnicy w przeżyciu.^{52,75} W nowszej metaanalizie 7 badań przeprowadzonych z randomizacją, obejmujących 1524 pacjentów, wykazano niewielką poprawę w 2-letnim przeżyciu dzięki wczesnemu wdrożeniu radioterapii klatki piersiowej.⁷⁶ Choć wskaźnik wydłużenia przeżycia po 3 latach pozostawał taki sam, brak statystycznej znamienności można przypisać niewystarczającej mocy statystycznej badania. Na skuteczność leczenia prawdopodobnie wpływają też pewne czynniki związane z momentem zastosowania radioterapii klatki piersiowej. Wyniki analiz podgrup w opisywanej metaanalizie ujawniły, że najwyższe wskaźniki długości przeżycia stwierdzono w badaniach, w których stosowano chemioterapię opartą na pochodnych platyny, oraz w tych, w których wdrożono hiperfrakcjonowaną radioterapię klatki piersiowej. W badaniach, w których naświetlania stosowano raz dziennie, nie stwierdzono różnicy w długości przeżycia wynikającego z momentu włączenia radioterapii klatki piersiowej do leczenia. Różnice w długości przeżycia w grupach leczonych bez zastosowania związków platyny nie były znamienne statystycznie. Zatem choć na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie wskazać optymalnego czasu wdrożenia radioterapii klatki piersiowej, obecnie zaleca się wczesne włączenie tej metody do schematu leczenia jednoczesnego.

Radioterapia klatki piersiowej – raz czy dwa razy dziennie?

Na podstawie danych dotyczących biologii drobnokomórkowego raka płuca wysunięto hipotezę, że hiperfrakcjonowana radioterapia jest skuteczniejsza od konwencjonalnej (naświetlanie raz dziennie). Standardowe frakcjonowanie radioterapii odnosi się do schematów, w których stosuje się dawkę 1,8-2,0 Gy/24h, pięć razy w tygodniu, w sposób ciągły przez blisko 6 tygodni. Przyspieszone hiperfrakcjonowanie to dostarczanie całkowitej dawki naświetlań w czasie krótszym (przyspieszenie), ale w większej liczbie naświetlań (hiperfrakcjonowanie). W takim schemacie radioterapię klatki piersiowej na ogół przeprowadza się 2-3 razy dziennie, a dawka promieniowania w pojedynczym naświetlaniu jest mniejsza.

Dwa duże badania, w których zajmowano się tym zagadnieniem, dostarczyły sprzecznych wyników. W badaniu przeprowadzonym z randomizacją przez Turrisego i wsp.⁷⁷ 417 chorych otrzymało 4 cykle leczenia etopozydem z cysplatiną. Początkową całkowitą dawkę naświetleń 45 Gy stosowano we frakcjach dwa razy dziennie przez 3 tygodnie lub raz dziennie przez 5 tygodni. Średni czas obserwacji wyniósł 8 lat. U chorych, u których naświetlania prowadzono dwa razy dziennie, mediana przeżycia wyniosła 23 miesiące, natomiast w grupie otrzymującej naświetlania raz dziennie – 19 miesięcy. Dwu- i pięcioletnie przeżycie u chorych

otrzymujących naświetlania raz dziennie wyniosło odpowiednio, 41% i 16%, a w grupie, w której naświetlania stosowano dwa razy – 47% i 26%.

Bonner i wsp.⁷⁸ przedstawili wyniki badania, w którym chorzy na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo otrzymali 3 cykle leczenia etopozydem z cysplatiną. Następnie losowo podzielono ich na dwie grupy. W pierwszej radioterapię klatki piersiowej stosowano dwa razy dziennie; dawkę całkowitą 48 Gy podano w 32 frakcjach, z 2,5-tygodniową przerwą po pierwszych 24 Gy. W drugiej grupie radioterapię podawano raz dziennie, dawka całkowita wynosiła 50,4 Gy w 28 frakcjach. W obu grupach przeprowadzono równolegle dwa cykle chemioterapii. Po radioterapii wdrożono sześć cykli chemioterapii i jeżeli leczenie okazało się skuteczne, stosowano profilaktyczne naświetlanie czaszki. W przeciwieństwie do badania przeprowadzonego przez Turrisiego i wsp.⁷⁷ nie wykazano różnic w odsetkach miejscowej progresji, progresji całkowitej lub przeżyciu całkowitym.⁷⁸ Nieskuteczność leczenia w tym drugim badaniu, w którym radioterapię klatki piersiowej prowadzono dwa razy dziennie, prawdopodobnie wynikała z przerwy w naświetlaniu, która mogła zniwelować potencjalne korzyści tego intensywnego schematu postępowania. Na negatywne wyniki mogło też wpłynąć późne wdrożenie radioterapii. Choć przestrzeganie przez pacjentów planu leczenia i obawy związane z jego ostrą toksycznością często wymienia się jako przyczyny trudności w prowadzeniu jednolitej radioterapii klatki piersiowej dwa razy dziennie (45 Gy), obecnie jest to standardowa metoda terapeutyczna u chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo, zwłaszcza jeśli ich stan ogólny ocenia się jako dobry.

Choroba zaawansowana

Główną metodą leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiałym jest chemioterapia. Przegląd prowadzonych od 1972 do 1990 r. badań fazy III ujawnił, że w latach 1972-1981 mediana czasu przeżycia chorych włączonych do grup kontrolnych wyniosła 7 miesięcy, a w latach 1982-1990 – 8,9 miesiąca. Dane dotyczące tego samego okresu zgromadzone w Surveillance, Epidemiology, and End Results Database wskazują na podobne (2-miesięczne) wydłużenie mediany przeżycia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiałym. Uważa się, że ta poprawa w zakresie uzyskanych wyników jest konsekwencją udoskonalenia metod leczenia podtrzymującego.⁷⁹

Chemioterapia

Obecnie w przypadku drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiałym standardową chemioterapię stanowi skojarzenie etopozydu z cysplatiną.⁸⁰ Stosowanie tego schematu powoduje, że odsetek odpowiedzi wynosi 60-80% w leczeniu pierwszego rzutu z medianą czasu przeżycia równą 8-10 miesięcy. Podobnie jak w przypadku drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo u osób z uogólnioną postacią tej choroby nie wykazano, aby wydłużenie cytotoksycznej chemioterapii ponad pierwsze 4-6 cykli leczenia wpływało na wydłużenie przeżycia.⁵⁷

Oceniano skuteczność wielu leków substytucyjnych w stosunku do etopozydu i cysplatyny, a także stosowanie poza tym połączeniem jeszcze innych leków. Skarlos i wsp.⁸¹ przeprowadzili badanie z randomizacją, w którym u 147 pacjentów z chorobą ograniczoną i uogólnioną porównano skuteczność stosowania etopozydu z cysplatiną oraz karboplatyny z etopozydem. Nie wykazano znamienych różnic w odsetkach reakcji na terapię i medianie czasu przeżycia, ale w grupie stosującej karboplatynę zaobserwowano mniejszą toksyczność chemioterapii.

W JCOG 9511 Noda i wsp.⁸² przedstawili wyniki badania fazy III obejmującego 154 chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiałym. Porównano w nim leczenie irynotekaniem i cysplatiną (IP) (irynotekan dożylnie [i.v.] w dawce 60 mg/m², podawany w dniu 1., 8., 15.; cysplatina i.v. w dawce 60 mg/m², podana w dniu 1., a następnie co 28 dni) z etopozydem i cysplatiną (etopozyd i.v. w dawce 100 mg/m² w dniach 1.-3.; cysplatinę i.v. w dawce 80 mg/m², w dniu 1., co 21 dni). Wykazano, że stosowanie irynotekanu wpływa na znamienne różnice w przeżyciu całkowitym i profilu toksyczności. Wyniki te poddano ocenie w USA w badaniu fazy III prowadzonym przez Hannę i wsp.,⁸³ w którym 331 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiałym przydzielono losowo do grup leczonych irynotekaniem i cysplatiną lub etopozydem i cysplatiną. W badaniu tym schematy leczenia etopozydem i cysplatiną (120 mg/m² etopozydu i.v. w dniach 1.-3. plus 60 mg/m² cysplatyny i.v. w dniu 1., co 21 dni) oraz irynotekaniem i cysplatiną (65 mg/m² irynotekanu i.v. w dniu 1. i 8. plus 30 mg/m² cysplatyny i.v. co 21 dni) zmodyfikowano w porównaniu ze schematami stosowanymi w JCOG, aby udoskonalili podawanie leków, ograniczyć toksyczność oraz uzyskać większą zgodność z dawkami i schematami terapii stosowanymi w USA. Nie wykazano znamienych różnic w przeżyciu. Przeżycie roczne w grupie terapii irynotekaniem i cysplatiną wyniosło 35%, natomiast w grupie leczonej etopozydem i cysplatiną 36,1%. Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 9,3 i 10,2 miesiąca, a odsetek reakcji na leczenie 52% i 51%. U pacjentów otrzymujących irynotekan supresja szpiku była ograniczona, ale częściej występowała u nich biegunka.

Southwest Oncology Group (SWOG) przedstawiła wczesne dane z analizy porównawczej i farmakogenomicznej badań SWOG 0124 i JCOG 9511. W SWOG 0124, badaniu fazy III, w którym wykorzystano taki sam schemat leczenia jak w JCOG 9511, między obiema populacjami wykazano znamienne różnice w związanej z leczeniem toksyczności. W badaniu tym analizowano różne warianty alleli związanych z metabolizmem irynotekanu. Wykazano, że różne warianty alleli korelują z toksycznością względem układu krwionośnego i przewodu pokarmowego. Różne nasilenie działań toksycznych w populacji japońskiej i amerykańskiej można tłumaczyć za pomocą farmakogenomiki. Z dużą niecierpliwością oczekujemy na dane z badania SWOG 0124 dotyczące przeżycia.⁸⁴

W innym, niedawno zakończonym badaniu fazy III Hermes i wsp.⁸⁵ przydzielili losowo 220 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiałym do grup leczonych karbopla-

tyną i.v. (obszar pod krzywą równy 4) i irynotekaniem i.v. (175 mg/m²) w 1. dniu albo karboplatyną i.v. (obszar pod krzywą równy 4) w 1. dniu i etopozydem podawanym doustnie (125 mg/m²/24h) w dniach 1.-5. 21-dniowego cyklu. Całkowite przeżycie wyniosło 255 dni w grupie leczonej irynotekaniem i 214 dni w grupie terapii etopozydem. W grupach stwierdzono całkowitą skuteczność leczenia odpowiednio u 18 i 7 chorych. Nie obserwowano znamiennej różnicy w hematologicznej toksyczności stopnia 3. i 4. W badaniu tym wykazano większą skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z karboplatyną w porównaniu z leczeniem obejmującym etopozyd podawany doustnie.

W przypadku nawrotu choroby całkowita mediana przeżycia chorych wynosi 2 do 3 miesięcy. Jeśli do nawrotu dochodzi po okresie dłuższym niż 3-4 miesiące od zakończenia leczenia wstępnego, zastosowanie kolejnego rzutu chemioterapii jest skuteczne u 40% pacjentów, natomiast gdy nawrót stwierdza się w ciągu 3-4 miesięcy od pierwszej chemioterapii – jedynie u 10% osób. Jeżeli do nawrotu dochodzi po więcej niż 8 miesiącach od wstępnej chemioterapii, możliwe jest uzyskanie długookresowego przeżycia. U tych pacjentów skuteczne mogą być te same chemioterapeutyki, które zastosowano w leczeniu pierwszego rzutu.⁸⁶ W wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym z randomizacją wykazano, że u chorych z chorobą nawrotową topotekan wykazuje co najmniej taką samą skuteczność jak cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna, redukując duszność, zmęczenie i jadłowstręt.⁸⁷ Amerykańska Food and Drug Administration zaaprobowała topotekan do leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca, u których dojdzie do nawrotu w ciągu co najmniej 60 dni po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu.

Pemetreksed, lek z grupy antymetabolitów o działaniu skierowanym przeciwko licznym celom w komórkach nowotworowych, jest skuteczny w monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniu fazy II analizowano skuteczność monoterapii za pomocą pemetreksedu w dawce 500 mg/m² we wrażliwym i opornym nawrotowym drobnokomórkowym raku płuca. Wykazano niewielką reakcję na lek (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa i stabilizacja choroby) u odpowiednio 20% i 14% pacjentów z wrażliwą i oporną nawrotową postacią choroby. Dawkę pemetreksedu zwiększono następnie do 900 mg/m². Co prawda nie wpłynęło to na zwiększenie się liczby przypadków toksyczności 3. i 4. stopnia, jednak nie wykazano też wzrostu skuteczności terapii.⁸⁸ W związku z potwierdzoną w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca aktywnością i tolerancją pemetreksedu w skojarzeniu z pochodnymi platyny zaprojektowano badanie fazy II. U chorych z nieleczonym drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym oceniano skuteczność cysplatyny lub karboplatyny w połączeniu z pemetreksedem.⁸⁹ Obiecujące wyniki badania dały podstawę dla Global Analysis of Pemetrexed in SCLC Extensive Stage (GALES), międzynarodowego, wielośrodkowego badania fazy III prowadzonego z randomizacją. Zaprojektowano je w celu oceny skuteczności pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatyną w porównaniu z etopozydem w połączeniu z karboplatyną stosowanych jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym.

W przypadku innych leków cytotoksycznych, takich jak winorelbina, gemcytabina i taksany, w badaniach wykazano ich różną aktywność w zależności od tego, czy były stosowane w monoterapii, czy w terapiach łączonych. Choć takie terapie skojarzone nie doprowadziły do zmiany obecnego standardu leczenia pierwszego rzutu, ich zastosowanie można rozważyć w chorobie nawrotowej.

Profilaktyczne naświetlanie czaszki

Ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w ciągu dwóch lat od skutecznej terapii drobnokomórkowego raka płuca wynosi 35-60%.⁹⁰⁻⁹² Z tego względu, szczególnie w przypadkach reagującego na leczenie drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo, stosuje się profilaktyczne naświetlanie czaszki. Przeprowadzono metaanalizę dotyczącą skuteczności profilaktycznego naświetlania czaszki. Objęła ona 847 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca występującym miejscowo i 140 pacjentów z chorobą w stadium rozsianym, uczestniczących w 7 badaniach klinicznych, u których doszło do pełnej remisji dzięki zastosowaniu chemioterapii z radioterapią klatki piersiowej lub bez niej. Wykazano, że profilaktyczne naświetlanie czaszki przyczyniło się do redukcji wszystkich przypadków przerzutów do mózgu po 3 latach o 25,3%. Obserwowano też wzrost przeżycia całkowitego o 5,4% w 3. roku.⁹³ Neurotoksyczność wywołana profilaktycznym naświetlaniem czaszki występuje częściej i jest cięższa, gdy stosuje się ją przed chemioterapią lub jednocześnie z nią, gdy frakcje naświetlania przekraczają 2,5 Gy i gdy całkowita dawka naświetlania wynosi >30 Gy.⁹⁴

Profilaktyczne naświetlanie czaszki na ogół stosuje się u chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo, u których stwierdzono znamiennej reakcję na terapię łączoną. Wyniki przeprowadzonego niedawno badania z randomizacją dostarczyły dowodów, że u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym profilaktyczne naświetlanie czaszki nie tylko ogranicza częstość objawowych przerzutów do mózgu, ale także wydłuża okres wolny od progresji i przeżycie całkowite. Grupa EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer przydzieliła losowo 286 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym, którzy odpowiedzieli na 4 do 6 cykli chemioterapii, do grupy terapii za pomocą profilaktycznego naświetlania czaszki (dawka od 20 Gy w 5 frakcjach do 30 Gy w 12 frakcjach) lub grupy, w której nie stosowano tego leczenia. Pierwszorzędowe parametry oceny końcowej związane z jakością życia obejmowały: całkowitą sprawność fizyczną, łysienie, zmęczenie oraz czynności poznawcze i emocjonalne. Wystąpienie w ciągu roku wszystkich objawowych przerzutów do mózgu w grupie terapii wyniosło 14,6% (95% CI, 8,3-20,9%), natomiast w grupie kontrolnej 40,4% (95% CI, 32,1-48,6%). Po roku odsetek przeżycia w grupie profilaktycznego naświetlania czaszki wyniósł 27,1% w porównaniu z 13,3% w grupie kontrolnej.⁹⁵

Na podstawie wyników tych badań National Comprehensive Cancer Network zaleca stosowanie profilaktycznego naświetlania czaszki zarówno u pacjentów z chorobą ograniczoną, jak i uogólnioną, u których leczenie było całkowicie skuteczne, którzy po na-

świetlaniu mają tylko blizny lub u których masa guza wynosi nie więcej niż 10% masy guza przed leczeniem układowym.

Nowe leki cytotoksyczne

Pikoplatyna

Pikoplatyna jest izosterycznym analogiem platyny zaprojektowanym w celu uniknięcia oporności na platynę. Badania kliniczne nad pikoplatyną wykazały, że jej stosowanie wiąże się z mniejszą nefro- i neurotoksycznością niż w przypadku obecnie dostępnych pochodnych platyny. W badaniu fazy II oceniającym skuteczność pikoplatyny stosowanej w monoterapii w leczeniu drugiego rzutu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca u 4 (8%) z 48 pacjentów stwierdzono częściową reakcję na leczenie, a u 21 (44%) doszło do stabilizacji choroby. Mediana przeżycia wyniosła 27 tygodni (95% CI, 16-35 tygodni). W innym wielośrodkowym badaniu fazy II, w którym pikoplatynę także stosowano jako monoterapię w leczeniu drugiego rzutu w drobnokomórkowym raku płuca, mediana przeżycia całkowitego wyniosła 28,1 tygodnia (95% CI, 26,0-37,0 tygodni).⁹⁶ Trwa badanie fazy III prowadzone z randomizacją, którego celem jest wskazanie najskuteczniejszej terapii podtrzymującej z zastosowaniem pikoplatyny lub bez niej u chorych z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca albo progresją choroby stwierdzoną w ciągu 6 miesięcy od zakończenia opartej na związkach platyny chemioterapii pierwszego rzutu.

Amrubicyna

Amrubicyna jest nową, w pełni syntetyczną pochodną 9-amino-antracykliny. Podobnie jak inne pochodne antracykliny, takie jak doksorubicyna i daunorubicyna, amrubicyna ulega konwersji do 13-węglowego alkoholu – amrubicynolu. W przeciwieństwie jednak do doksorubicynolu i daunorubicynolu *in vitro* amrubicynol wykazuje znacznie silniejsze działanie przeciwnowotworowe niż jego prekursor. W długotrwałych doświadczeniach prowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano ponadto, że amrubicyna wiąże się z wystąpieniem mniejszej toksyczności względem serca niż doksorubicyna.⁹⁷⁻¹⁰⁰

Monoterapię za pomocą amrubicyny oceniano w leczeniu drugiego rzutu u chorych z opornym i wrażliwym nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca. Całkowity odsetek reakcji na terapię w każdej grupie wyniósł ok. 50%. Przeżycie wolne od progresji, całkowite i jednoroczne wyniosło odpowiednio, 2,6 i 4,4 miesiąca, 10,3 i 11,6 miesiąca oraz 40 i 46%.¹⁰¹ Obecnie w USA prowadzi się wielośrodkowe badanie fazy III z udziałem chorych na drobnokomórkowego raka płuca, u których chemioterapia pierwszego rzutu okazała się nieskuteczna. W badaniu tym porównuje się amrubicynę z topotekaniem. Amrubicyna została już zaaprobowana do leczenia w Japonii.

Nowe terapie celowane

Szlaki proliferacyjne i inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR

Gefitynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu, aktywnym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki.

W badaniu fazy II gefitynib podawano w dawce 250 mg/24h jako leczenie ratujące u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca reagujących na chemioterapię, u których doszło do nawrotu choroby, lub u pacjentów opornych na chemioterapię. Wykazano, że w tej populacji pacjentów lek ten nie jest aktywny. Nie stwierdzono reakcji na leczenie, a u 2 z 18 chorych doszło do progresji choroby. Opisano rzadkie przypadki niepalących chorych na drobnokomórkowego raka płuca z aktywującymi mutacjami w domenie kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu występującymi *de novo*, obecnymi w chwili rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca lub po nim.¹⁰²⁻¹⁰⁵ W przypadkach tych sporadycznie obserwowano skuteczność gefitynibu lub erlotynibu, innego doustnego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR.

Inhibitory Ras/Raf

Aby nabyć aktywność biologiczną, białka Ras muszą znaleźć się w wewnętrznej warstwie błony plazmatycznej, do czego dochodzi za pośrednictwem farnesylicacji. Proces ten wpływa na przebieg cyklu komórkowego, cytoszkielet i apoptozę, stanowi też ważny mechanizm modyfikacji innych białek.¹⁰⁶ Mimo braku znanych mutacji aktywujących białka Ras w badaniach przedklinicznych wykazano, że komórki drobnokomórkowego raka płuca są wrażliwe na inhibitory farnesylicacji.^{107,108} Inhibitor farnesylicacji – zarnestrę (R115777) – podano chorym na drobnokomórkowego raka płuca o dobrym ogólnym stanie zdrowia, z nowotworem wrażliwym na początkowe leczenie, u których doszło do nawrotu choroby. U 22 uczestników badania nie stwierdzono korzyści z takiego leczenia. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 1,4 miesiąca.¹⁰⁹

Sorafenib jest inhibitorem wielu kinaz. Został stworzony jako inhibitor kinazy Raf, ale później okazało się, że działa antyangiogennie, hamując receptory KDR (dawna nazwa VEGFR2), FLT4 (dawnej VEGFR3) i PDGFRB. Obecnie trwa badanie fazy II oceniające skuteczność sorafenibu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym leczonych związkami platyny.

Szlak c-kit

Wyniki badań, w których wykazano, że ekspozycja *in vitro* na imatynib, inhibitor kinaz tyrozynowych związanych z PDGFR, w tym c-kit, prowadzi do zahamowania wzrostu drobnokomórkowego raka płuca, wskazują, że nasilona koekspresja czynnika komórek macierzystych/c-kit odgrywa ważną rolę w biologii tej choroby.¹¹⁰ Odkrycie to doprowadziło do przeprowadzenia wielu badań fazy II nad drobnokomórkowym rakiem płuca w różnych kontekstach klinicznych. Johnson i wsp.¹¹¹ przedstawili wyniki badania fazy II obejmującego 19 chorych na drobnokomórkowego raka płuca wrażliwych na chemioterapię, u których doszło do nawrotu, lub z wcześniej nieleczoną chorobą uogólnioną. Pacjentom przez okres do 12 miesięcy podawano imatynib w dawce 600 mg/24h. U ani jednej osoby nie wykazano przeciwnowotworowego działania imatynibu. Stwierdzono jednak, że badanie miało przynajmniej dwa ograniczenia: tylko u 21% uczestników potwierdzono metodą immunohistochemiczną obecność c-kit

w guzie, a 26% chorych nie miało drobnokomórkowego raka płuca, co wykazała nieplanowana, późniejsza analiza patologiczna. W innym badaniu 30 chorych z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca z c-kit losowo przydzielono do dwóch grup: w pierwszej (7 chorych) znalazły się osoby, u których do progresji choroby doszło w ciągu 3 miesięcy, w drugiej (23 chorych) zaś te, u których progresja nastąpiła później niż 3 miesiące po leczeniu. Nie obserwowano obiektywnej reakcji na terapię. Mimo uważnego doboru pacjentów pod kątem występowania w guzach ekspresji c-kit w badaniu nie wykazano skuteczności imatynibu.¹¹²

Skuteczność tego leku oceniano też w skojarzeniu z terapią cytotoksyczną. Niedawno opublikowano wyniki badania fazy II, w którym 68 chorym z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym, nieleczonym wcześniej chemioterapią, podawano iryrotekan, karboplatynę i imatynib. Dodanie do terapii imatynibu nie wpłynęło na poprawę wyników terapii.¹¹³ Nie wykazano też klinicznej aktywności tego leku w leczeniu podtrzymującym u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym z ekspresją c-kit, u których chemioterapia pierwszego rzutu była skuteczna.¹¹⁴

Szlaki przeżycia komórek – BCL2

Oblimersen (G3139) to antysensowny oligonukleotyd złożony z 18 zasad i komplementarny do mRNA dla BCL2. Wiązanie oblimersenu do komplementarnej sekwencji mRNA dla BCL2 prowadzi do zahamowania translacji mRNA i jego degradacji przez rybonukleazę H.¹¹⁵ W modelach przedklinicznych badań nad drobnokomórkowym rakiem płuca wykazano, że lek ten ma aktywność przeciwnowotworową i działa synergistycznie z chemioterapią cytotoksyczną.^{116,117} W badaniu pilotażowym obejmującym 12 chorych na drobnokomórkowego raka płuca opornego na chemioterapię podawano oblimersen z paklitaksemem. U dwóch pacjentów doszło do stabilizacji choroby, która utrzymywała się przez czas wykraczający poza 4. cykl terapii. U jednego pacjenta, u którego przez ponad rok nie nastąpiła progresja choroby, stwierdzono utrzymujące się, stałe, wysokie stężenie oblimersenu. W badaniu fazy II (CALBG 30103) przeprowadzonym z randomizacją pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym otrzymali chemioterapię pierwszego rzutu z zastosowaniem karboplatyny i etopozydu, z oblimersenem lub bez niego. Większą toksyczność stwierdzono w grupie leczonej oblimersenem. Oczekujemy na pełne wyniki tego badania.

Doustne drobnocząsteczkowe inhibitory BCL2 zaprojektowano na podstawie agonisty domeny śmierci oddziałującej z BH3 (*BH3-interacting domain death agonist* – BID), występującego w warunkach naturalnych inhibitora BCL2. AT-101 (gossypol), ABT-263 i ABT-737 to mimetyki BH3, które hamują zarówno BCL2, jak i spokrewnione z nim inhibitory apoptozy – BCL2L1 (dawniej BCLX) i BCL2L2 (dawniej BCLW). Okazały się skuteczne w monoterapii skierowanej przeciwko ksenograftom drobnokomórkowego raka płuca.¹¹⁸ Leki te są obecnie oceniane w połączeniu z chemioterapią u chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Ekspresja antyapoptotycznego białka BCL2 jest częściowo regulowana przez inhibitor NF-κB (IκB), cel szlaku degeneracyjnego ubikwityna–proteasom. Proteasom 26S jest złożonym z wielu białek enzymatycznych kompleksem regulującym wewnątrzkomórkową homeostazę białek za pośrednictwem degradacji proteolitycznej. Zahamowanie proteasomu w liniach komórkowych raka płuc prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego i apoptozy związanej ze zwiększeniem stężenia p21 oraz redukcją stężenia BCL2, będących wynikiem ograniczenia degradacji IκB.¹¹⁸ Lara i wsp.¹¹⁹ przedstawili wyniki badania fazy II, w którym bortezomid, inhibitor proteasomu, stosowano do leczenia ratującego w nawrotowym, wrażliwym lub opornym na chemioterapię pochodnymi platyny drobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsianym. Choć u jednego pacjenta z chorobą oporną na leczenie pochodnymi platyny zaobserwowano obiektywną odpowiedź, stwierdzono, że w tej populacji chorych monoterapią bortezomidem wykazuje ograniczoną aktywność. Trwają badania kliniczne wczesnych faz nad połączeniem bortezomidu z chemioterapią cytotoksyczną, np. topotekaniem.

Szlak IGF1R/PIK3/AKT1/FRAP1

IGF1, w wyniku wiązania do swojego receptora, uruchamia kaskadę działań antyapoptotycznych na drodze aktywacji szlaku przeżycia PIK3-AKT1-FRAP1 (dawniej mTOR). Szlak ten pośredniczy w obserwowanej w drobnokomórkowym raku płuca oporności na chemioterapię oraz oporności na nowe leki, takie jak imatynib.¹²⁰ Inhibitor kinazy receptora IGF1, NVP-ADW742, uwrażliwia komórki drobnokomórkowego raka płuca na chemioterapię *in vitro*.¹²¹ Trwają wstępne badania nad przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko IGF1R. Leki te są obecnie oceniane w połączeniu z chemioterapią i innymi terapiami celowanymi. Temsyrolimus (CCI-779), inhibitor FRAP1, oceniano w badaniu fazy II. Stosowano go w dwóch dawkach (25 mg i 250 mg) podawanych co dwa tygodnie chorym na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym, u których chemioterapia indukcyjna była skuteczna lub przyczyniła się do stabilizacji choroby. Nie wykazano różnic w okresie wolnym od progresji między grupami stosującymi dwie różne dawki.¹²²

Szlak angiogenezy

Mimo ogromnej ilości danych z badań przedklinicznych przemawiających za stosowaniem inhibitorów metaloproteinazy macierzy w ważnych badaniach klinicznych, w których oceniano te leki w wielu typach nowotworów, w tym w drobnokomórkowym raku płuca, nie tylko nie wykazano ich skuteczności, ale wręcz stwierdzono negatywny wpływ na wyniki takiej terapii.¹²³ Rozbieżność między wynikami badań przedklinicznych a klinicznych prawdopodobnie wynika z niewłaściwego zrozumienia złożoności funkcji fizjologicznych, jakie pełnią różne leki tej licznej grupy.

Bewacyzumab, monoklonalne przeciwciało przeciwko śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu, okazał się skuteczny w leczeniu różnych typów nowotworów, takich jak rak jelita i niedrobnokomórkowy rak płuca. Sandler i wsp.¹²⁴ przedstawili wyniki

badania fazy II, którym objęto 64 chorych z nieleczonym wcześniej drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym. 21-dniowy schemat terapii obejmujący cysplatinę i.v. (60 mg/m², dzień 1.), etopozyd i.v. (120 mg/m², dzień 1., 2. i 3.) oraz bewacyzumab (15 mg/kg, dzień 1.) powtarzano w czterech cyklach lub do momentu wystąpienia progresji choroby. Całkowity odsetek odpowiedzi (4 przypadki odpowiedzi pełnej i 23 przypadki częściowej) wyniósł 69% (95% CI, 55-81%). Po upływie 6 miesięcy u 33% uczestników badania nie stwierdzono progresji choroby. Do innego badania fazy II przeprowadzonego bez randomizacji, z jedną grupą Ready i wsp.¹²⁵ zakwalifikowali 72 chorych z nieleczonym drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym. W terapii stosowano cysplatinę w dawce 30 mg/m² podawaną w dniach 1. i 8., irynotekan w dawce 65 mg/m² w dniach 1. i 8. oraz bewacyzumab w dawce 15 mg/kg podawany w 1. dniu 21-dniowego cyklu powtarzanego maksimum 6 razy. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (stopień ≥ 3) były neutropenia (25,0%) i biegunka (16,0%). Jeden pacjent zmarł z powodu skurczowej dysfunkcji lewej komory, jeden z powodu krwawienia do mózgu i jeden z powodu nacieków zapalnych w płucach.¹²⁵ Leczenie doprowadziło do uzyskania 3 odpowiedzi pełnych i 48 częściowych, całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 75%. U 11 pacjentów stwierdzono stabilizację choroby. Odsetek 12-miesięcznego całkowitego przeżycia wyniósł 48,9%, a mediana przeżycia 11,7 miesiąca. Odsetek 12-miesięcznego przeżycia bez progresji wyniósł 18,3%, z medianą przeżycia równą 7,1 miesiąca. Stężenie śródbłonkowego czynnika wzrostu i płytkopochodnego czynnika wzrostu nie korelowało z reakcją na leczenie, wskaźnikiem przeżycia całkowitego i wolnego od progresji. Otrzymane wyniki uzasadniają przeprowadzenie badania fazy III.

Wandetanib (ZD6474), drobnocząsteczkowy inhibitor domeny kinazy tyrozynowej receptorów VEGF i EGF, oceniano w terapii podtrzymującej w badaniu fazy II przeprowadzonym z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby. Włączono do niego chorych na drobnokomórkowego raka płuca, u których uzyskano pełną lub częściową odpowiedź na standardową chemioterapię. Spośród 107 uczestników badania u 46 (43%) choroba występowała miejscowo, a u 61 (57%) w stadium rozsianym. Przeżycie całkowite wyniosło 10,6 miesiąca w grupie leczonych wandetanibem i 11,9 w grupie kontrolnej. Nie wykazano różnicy w przeżyciu wolnym od progresji lub przeżyciu całkowitym. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo w grupie stosującej wandetanib przeżycie całkowite było dłuższe u pacjentów z chorobą ograniczoną i krótsze u pacjentów z chorobą uogólnioną.¹²⁶

Talidomid, silny antyangiogeny leń o wielokierunkowym działaniu na organizm, ograniczający syntezę VEGF przez komórki guza i podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów (FGF2, dawniej BFGF),¹²⁷ także oceniano w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca. Mimo obiecujących wyników badań fazy wczesnej wyniki badań fazy III nie spełniły oczekiwań. Pujol i wsp.¹²⁸ przydzielili losowo 92 chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym, u których stwierdzono reakcję na 2 cykle terapii z zastosowaniem cysplatiny, etopozydu, cyklofosfamidu i epirubicyny,

do grup otrzymujących 4 dodatkowe cykle chemioterapii oraz talidomid w dawce 100 mg/24h lub placebo do wystąpienia progresji choroby albo nietolerowanej toksyczności. Na brak statystycznej znamienności w długości przeżycia prawdopodobnie wpłynęła zbyt mała liczba chorych zakwalifikowanych do badania, czego skutkiem była jego zbyt niska siła. Badanie zakończono z udziałem zaledwie 50% chorych. Zła tolerancja długiego leczenia talidomidem wiązała się z nierzetelnym przestrzeganiem planu terapii lub krótkim okresem jej trwania; ostatecznie uzyskano jedynie przejściową korzyść w postaci wydłużenia przeżycia. We wstępnych pilotażowych analizach wykazano, że u pacjentów o 1. lub 2. stopniu sprawności progresja choroby była wolniejsza (ryzyko względne [HR – hazard ratio] 0,54; p=0,20); obserwacja ta nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej w całej badanej populacji (HR 0,74; p=0,15). Większe, europejskie badanie fazy III objęło 720 chorych, których losowo przydzielono do grup otrzymujących do 6 21-dniowych cykli leczenia za pomocą karboplatyny i etopozydu podawanych raz w tygodniu z placebo lub za pomocą talidomidu (100 mg/24h). Następnie przez okres do 2 lat stosowano terapię podtrzymującą z zastosowaniem placebo lub talidomidu. Nie obserwowano różnic w długości przeżycia między dwiema grupami. W analizie podgrup także nie wykazano żadnych korzyści.¹²⁹

Do innych nowych leków ocenianych obecnie w badaniach fazy II należą cediranib (ZD2171) i sunitinib. Oba silnie hamują FLT1 (dawniej VEGFR1), KDR (dawniej VEGFR2), c-kit i PDGFRB. Trwa badanie PHII-64 California Cancer Consortium ocenijące skuteczność monoterapii z zastosowaniem cediranibu u chorych z wcześniej leczonym drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsianym. Prowadzone jest też badanie nad sunitinibem stosowanym w połączeniu z chemioterapią opartą na etopozydzie i cysplatinie w ramach terapii pierwszego rzutu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym. Inhibitory c-met znajdują się we wczesnej fazie badań klinicznych, a ich wyniki uzasadniają konieczność przeprowadzenia badań związanych z drobnokomórkowym rakiem płuca.

Immunoterapia

Identyfikacja swoistych dla guza antygenów oraz wykazanie w wielu typach nowotworów możliwości celowanego wpływu na antygeny powierzchniowe komórek doprowadziło do podjęcia badań klinicznych nad immunoterapią. Opracowano przeciwciała monoklonalne i szczepionki, które oddziałują na antygeny powierzchniowe komórek, takie jak glikolipidy (np. GD2, GD3, GM3, fukozył GM1, sialyl Lewis a [węglowodanowy ligand dla selektyń śródbłonków – przyp. tłum.], globoH [globoheksaosylceramid – przyp. tłum.] i kwas polisialowy) oraz CD56, które ulegają silnej ekspresji w drobnokomórkowym raku płuca.

Przeciwciało antyidiotypowe BEC2 przypomina gangliozyd GD3. BEC2 skoniugowane z prątkiem Calmette'a–Guérina oceniano jako terapię adjuwantową w badaniu fazy III przeprowadzonym z randomizacją wśród chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo, u których stwierdzono kliniczną reakcję na 4 do 6 cykli chemioterapii wielolekowej i ra-

dioterapię klatki piersiowej. Nie wykazano różnicy w przeżyciu całkowitym ani wolnym od progresji, uzyskane dane wskazują jednak na poprawę przeżycia u chorych z odpowiedzią układu odpornościowego.¹³⁰

Wstępne dane z badania fazy III nad HuN901-DM1 (inaczej BB-10901), koniugatem ludzkich humanizowanych przeciwciał przeciwko CD56 i maitansinoidu 1, związku prowadzącego do depolimeryzacji mikrotubul, wykazały obiecującą skuteczność leku i bezpieczeństwo jego stosowania u pierwszych objętych badaniem 14 chorych z nawrotowym drobnokomórkowym rakiem płuca. Oczekujemy na pełne wyniki tej pracy.^{131,132}

Szczepionkę z transdukowanych komórek dendrytycznych *TP53* typu dzikiego testowano u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsianym, którzy ukończyli konwencjonalną chemioterapię cytotoksyczną.¹³³ Mimo indukcji odporności swoistej wobec antygeny odpowiedzi obiektywna na szczepionkę nie spełniła oczekiwań. Co ciekawe, u większości zaszczepionych pacjentów stwierdzono obiektywną reakcję na chemioterapię drugiego rzutu. Warto prowadzić dalsze badania, które określą, kiedy terapie oparte na szczepionkach będą najskuteczniejsze: prowadzone przed chemioterapią, po niej czy w trakcie jej trwania.

Piśmiennictwo:

- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf>. Accessed February 4, 2008.
- Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database [abstract 7082]. J Clin Oncol 2006;24(18S)(suppl):384S.
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol 2006;24(28):4539-4544.
- Thompson S, Pearson MG. Changing patterns of lung cancer histology with age and gender. Thorax 1998;53(suppl 4):A10.
- Kmietowicz Z. Women at double risk of small cell lung cancer. BMJ 1998;317(12):1614.
- Cartman ML, Muers MF. Rising incidence of SCLC in young women [letter]. Thorax 1999;54(7):656.
- Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, et al. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. Am J Clin Pathol 1994;102(4):406-414.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2005:757-768.
- Otterson G, Lin A, Kay F. Genetic etiology of lung cancer. Oncology (Williston Park) 1992;6(9):97-104.
- Graziano SL, Pfeifer AM, Testa JR, et al. Involvement of the RAF 1 locus, at band 3p25, in the 3p deletion of small-cell lung cancer. Genes Chromosomes Cancer 1991;3(4):283-293.
- Rygaard K, Nakamura T, Spang-Thomsen M. Expression of the protooncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. Br J Cancer 1993;67(1):37-46.
- Ma PC, Kijima T, Maulik G, et al. c-MET mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions. Cancer Res 2003;63(19):6272-6281.
- Bharti A, Ma PC, Maulik G, et al. Haptoglobin -subunit and hepatocyte growth factor can potentially serve as serum tumor biomarkers in small cell lung cancer. Anticancer Res 2004;24(2C):1031-1038.
- Maulik G, Kijima T, Ma PC, et al. Modulation of the c-Met/hepatocyte growth factor pathway in small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2002;8(2):620-627.
- Maulik G, Madhiwala P, Brooks S, et al. Activated c-Met signals through PI3K with dramatic effects on cytoskeletal functions in small cell lung cancer. J Cell Mol Med 2002;6(4):539-553.
- Ma PC, Tretiakova MS, Nallasura V, et al. Downstream signalling and specific inhibition of c-MET/HGF pathway in small cell lung cancer: implications for tumour invasion. Br J Cancer 2007 Aug 6;97(3):368-377. Epub 2007 Jul 31.

Wnioski

Drobnokomórkowy rak płuca nadal stanowi wyzwanie terapeutyczne, mimo że na początkowym etapie choroby chemio- i radioterapia wykazują dużą skuteczność. Przeżycie 5-letnie wynosi 15-25% w przypadku pacjentów z chorobą ograniczoną i <1% u osób z chorobą uogólnioną. Główny postęp w leczeniu, jaki można odnotować w ostatnich latach, to jednoczesne prowadzenie chemio- i radioterapii u chorych na drobnokomórkowego raka płuca występującego miejscowo oraz profilaktyczne naświetlanie czaszki. To, że nie wykazano aktywności wielu obiecujących terapii celowanych, nie oznacza, że nie zostaną opracowane nowe metody leczenia drobnokomórkowego raka płuca. Uzyskane wyniki pokazują jedynie, że bez względu na to, jak racjonalne jest nasze podejście w pracach nad nowymi metodami leczenia, medycyna pozostaje dziedziną empiryczną. Konieczne będzie głębsze zrozumienie biologii drobnokomórkowego raka płuca oraz stworzenie doskonalszych modeli badań przedklinicznych, aby poprawić skuteczność terapii pacjentów z tą chorobą.

Adres do korespondencji: Grace K. Dy, MD, Department of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Elm & Carlton Streets, Buffalo, NY 14263. E-mail: grace.dy@roswellpark.org

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

- Damstrup L, Rygaard K, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Expression of the epidermal growth factor receptor in human small cell lung cancer cell lines. Cancer Res 1992;52(11):3089-3093.
- Damstrup L, Rude Voldborg B, Spang-Thomsen M, et al. In vitro invasion of small-cell lung cancer cell lines correlates with expression of epidermal growth factor receptor. Br J Cancer 1998;78(5):631-640.
- Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A. Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84(20):7159-7163.
- Chazin VR, Kaleko M, Miller AD, Slamon DJ. Transformation mediated by the human HER-2 gene independent of the epidermal growth factor receptor. Oncogene 1992;7(9):1859-1866.
- Micke P, Hengstler JG, Ros R, et al. c-erbB2 expression in small-cell lung cancer is associated with poor prognosis. Int J Cancer 2001;92(4):474-479.
- Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK Pathway. J Thorac Oncol 2006;1(1):7-9.
- Higashiyama M, Doi O, Kodama K, et al. High prevalence of bcl-2 oncoprotein expression in small cell lung cancer. Anticancer Res 1995;15(2):503-505.
- Jiang SX, Sato Y, Kuwano S, Kameya T. Expression of bcl-2 oncoprotein is prevalent in small cell lung carcinomas. J Pathol 1995;177(2):135-138.
- Kitada S, Takayama S, De Riel K, et al. Reversal of chemoresistance of lymphoma cells by antisense-mediated reduction of bcl-2 gene expression. Antisense Res Dev Summer 1994;4(2):71-79.
- Schmitt CA, Rosenthal CT, Lowe SW. Genetic analysis of chemoresistance in primary murine lymphomas. Nat Med 2000;6(9):1029-1035.
- Wistuba L, Gadzar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. Semin Oncol 2001;28(2)(suppl 4):3-13.
- Midgley CA, Desterro JM, Saville MK, et al. An N-terminal p14ARF peptide blocks Mdm2-dependent ubiquitination in vitro and can activate p53 in vivo. Oncogene 2000;19(19):2312-2323.
- Fujiwara T, Grimm EA, Mukhopadhyay T, et al. Induction of chemosensitivity in human lung cancer cells in vivo by adenovirus-mediated transfer of the wild-type p53 gene. Cancer Res 1994;54(9):2287-2291.
- Jodele S, Blavier L, Yoon JM, DeClerck YA. Modifying the soil to affect the seed: role of stromal-derived matrix metalloproteinases in cancer progression. Cancer Metastasis Rev 2006;25(1):35-43.
- Tang X, Liu D, Shishodia S, et al. Nuclear factor- B (NF- B) is frequently expressed in lung cancer and preneoplastic lesions. Cancer 2006;107(11):2637-2646.
- Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006 Jan 1;173(1):16-22. Epub 2005 Sep 1.
- Wu T, Hu Y, Chen C, et al. Passive smoking, metabolic gene polymorphisms, and infant birth weight in a prospective cohort study of Chinese women. Am J Epidemiol 2007 Aug 1;166(3):313-322. Epub 2007 May 25.

34. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004 Sep;75(3):460-474. Epub 2004 Jul 21.
35. Dally H, Edler L, Jager B, et al. The CYP3A4*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose. *Pharmacogenetics* 2003;13(10):607-618.
36. Dally H, Gassner K, Jager B, et al. Myeloperoxidase (MPO) genotype and lung cancer histologic types: the MPO -463 A allele is associated with reduced risk for small cell lung cancer in smokers. *Int J Cancer* 2002;102(5):530-535.
37. Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68(3):278-287.
38. Johnson DH, Hainsworth JD, Greco FA. Pancoast's syndrome and small cell lung cancer. *Chest* 1982;82(5):602-606.
39. Mountain CF. Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy. *Semin Oncol* 1978;5(3):272-279.
40. Pass HI, Carbone D, Johnson D, eds. *Lung Cancer: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:78.
41. Voltz R, Carpentier AF, Rosenfeld MR, et al. P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorders of the central nervous system. *Muscle Nerve* 1999;22(1):119-122.
42. Carpentier AF, Voltz R, DesChamps T, et al. Absence of HuD gene mutations in the paraneoplastic small cell lung cancer tissue. *Neurology* 1998;50(6):1919.
43. Hamrick RM III, Murgio AJ. Lactate dehydrogenase values and bone scans as predictors of bone marrow involvement in small cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1987;147(6):1070-1071.
44. Kristjansen PE, Osterlind K, Hansen M. Detection of bone marrow relapse in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1986;58(11):2538-2541.
45. Campbell LJ, Van der Weyden MB. Hematological, biochemical and bone scan findings in patients with marrow carcinoma. *Pathology* 1991;23(3):198-201.
46. Byhardt RW, Hartz A, Libnoch JA, et al. Prognostic influence of TNM staging and the LDH levels in small cell carcinoma of the lung (SCCL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(5):771-777.
47. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988;15(3):278-299.
48. Osterlind K, Hansen HH, Hansen M, et al. Long-term disease-free survival in small-cell carcinoma of the lung: a study of clinical determinants. *J Clin Oncol* 1986;4(9):1307-1313.
49. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000;89(3):523-533.
50. Hanna NH, Einhorn LH. Small-cell lung cancer: state of the art. *Clin Lung Cancer* 2002;4(2):87-94.
51. 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(6):890-895.
52. 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(23):1618-1624.
53. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994;106(6 suppl):320S-323S.
54. Johnson DH, Einhorn LH, Mandelbaum I, et al. Postchemotherapy resection of residual tumor in limited stage small cell lung cancer. *Chest* 1987;92(2):241-246.
55. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer: the University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(3):385-393.
56. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, et al. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(2):196-200.
57. Spiro SG, Souhami RL, Geddes DM, et al. Duration of chemotherapy in small cell lung cancer: a Cancer Research Campaign trial. *Br J Cancer* 1989;59(4):578-583.
58. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, et al. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1471-1477.
59. Einhorn LH, Crawford J, Birch R, et al. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988;6(3):451-456.
60. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17(1):409-422.
61. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Norwegian Lung Cancer Study Group. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4665-4672.
62. Wolf M, Havemann K, Drings P, et al. Alternating chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and vincristine plus cisplatin and etoposide versus doxorubicin, ifosfamide, and vincristine plus carboplatin and etoposide in small cell lung cancer. In: Bunn PA Jr, Canette R, Ozols RF, et al, eds. *Carboplatin (JM-8): Current Perspectives and Future Directions*. Philadelphia, PA: Saunders; 1990:283-294.
63. Steward WP, von Pawel J, Gatzemeier U, et al. Effects of granulocytemacrophage 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(2):642-650.
64. Crivellari G, Monfardini S, Stragliotto S, et al. Increasing chemotherapy in small-cell lung cancer: from dose intensity and density to megadoses. *Oncologist* 2007;12(1):79-89.
65. 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(3):499-508.
66. 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(25):1848-1852.
67. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2022-2034.
68. 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(12):1864-1873.
69. Fetscher S, Brugger W, Engelhardt R, et al. 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(5):561-567.
70. Roof KS, Fidas P, Lynch TJ, et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):701-708.
71. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited-stage small-cell carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(2):307-310.
72. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003;56(2):355-359.
73. 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(8):2840-2849.
74. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Japan Clinical Oncology Group. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-3060.
75. Okawara G, Gagliardi A, Evans WK, et al. Cancer Care Ontario: the role of thoracic radiotherapy as an adjunct to standard chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer. Practice Guideline Report 7-13-3, 1/03 update. <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-13-3s.pdf>. Accessed February 12, 2008.
76. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 2005;23(1):248]. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4837-4845.
77. Turrisi AT III, 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(4):265-271.
78. 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 carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2681-2691.
79. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1794-1801.
80. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83(1):8-15.
81. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, et al. Lung Cancer Study Group. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer: a Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1994;5(7):601-607.
82. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.
83. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC) [abstract LBA7004]. *J Clin Oncol* 2005;23(16S)(suppl).
84. Lara P Jr, Redman M, Lenz H, et al. Cisplatin (Cis)/etoposide (VP16) compared to cis/irinotecan (CPT11) in extensive-stage small cell lung cancer (E-SCLC): Pharmacogenomic (PG) and comparative toxicity analysis of JCOG 9511 and SWOG 0124 [abstract 7524]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
85. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, et al. Randomized phase III trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin in patients with small cell lung cancer, extensive disease (SCLC-ED): IRIS-Study [abstract 7523]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
86. Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, et al. Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(9):1409-1411.

87. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-667.
88. Raju RN, Neubauer MA, Smith DA, et al. Pemetrexed (P) in relapsed small cell lung cancer (SCLC): preliminary results of a phase II trial [abstract 7716]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
89. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer [published correction appears in *J Clin Oncol* 2007;25(1):167]. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4840-4847.
90. Kristjansen PE, Hansen HH. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer – an update. *Lung Cancer* 1995;12(suppl 3):S23-S40.
91. Harris DT. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993;20(4):338-350.
92. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):183-190.
93. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaboration Group. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-484.
94. Fonseca R, O'Neill BP, Foote RL, et al. Cerebral toxicity in patients treated for small cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc* 1999;74(5):461-465.
95. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. EORTC Radiation Oncology Group, Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357(7):664-672.
96. Bentzion D, Lipatov O, Polyakov I, et al. A phase II study of picoplatin (pico) as second-line therapy for patients (pts) with small cell lung cancer (SCLC) who have resistant or refractory disease or have relapsed within 180 days of completing first-line, platinum (plat)-containing chemotherapy [abstract 7722]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
97. Suzuki T, Minamide S, Iwasaki T, et al. Cardiotoxicity of a new anthracycline derivative (SM-5887) following intravenous administration to rabbits: comparative study with doxorubicin. *Invest New Drugs* 1997;15(3):219-225.
98. Morisada S, Yanagi Y, Noguchi T, et al. Antitumor activities of a novel 9-aminoanthracycline (SM-5887) against mouse experimental tumors and human tumor xenografts. *Jpn J Cancer Res* 1989;80(1):69-76.
99. Morisada S, Yanagi Y, Kashiwazaki Y, Fukui M. Toxicological aspects of a novel 9-aminoanthracycline, SM-5887. *Jpn J Cancer Res* 1989;80(1):77-82.
100. Noda T, Watanabe T, Kohda A, et al. Chronic effects of a novel synthetic anthracycline derivative (SM-5887) on normal heart and doxorubicin-induced cardiomyopathy in beagle dogs. *Invest New Drugs* 1998;16(2):121-128.
101. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* 2006;24(34):5448-5453.
102. Zakowski MF, Ladanyi M, Kris MG, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Lung Cancer OncoGenome Group. EGFR mutations in small-cell lung cancers in patients who have never smoked [letter]. *N Engl J Med* 2006;355(2):213-215.
103. Okamoto I, Araki J, Suto R, et al. EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer [letter]. *Ann Oncol* 2006 Jun;17(6):1028-1029. Epub 2005 Dec 15.
104. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci* 2007 Nov;98(11):1714-1719. Epub 2007 Sep 2.
105. Morinaga R, Okamoto I, Furuta K, et al. Sequential occurrence of nonsmall cell and small cell lung cancer with the same EGFR mutation. *Lung Cancer* 2007 Dec;58(3):411-413. Epub 2007 Jun 29.
106. Johnson BE, Heymach JV. Farnesyl transferase inhibitors for patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(12, pt 2):4254s-4257s.
107. Mitsudomi T, Viallet J, Mulshine JL, et al. Mutations of ras genes distinguish a subset of non-small-cell lung cancer cell lines from small-cell lung cancer cell lines. *Oncogene* 1991;6(8):1353-1362.
108. Sepp-Lorenzino L, Ma Z, Rands E, et al. A peptidomimetic inhibitor of farnesyl:protein transferase blocks the anchorage-dependent and -independent growth of human tumor cell lines. *Cancer Res* 1995;55(22):5302-5309.
109. Heymach JV, Johnson DH, Khuri FR, et al. Phase II study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with sensitive relapse small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15(8):1187-1193.
110. Krystal GW, Honsawek S, Litz J, Buchdunger E. The selective tyrosine kinase inhibitor ST1571 inhibits small cell lung cancer growth. *Clin Cancer Res* 2000;6(8):3319-3326.
111. Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(16, pt 1):5880-5887.
112. Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, et al. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. *Ann Oncol* 2005 Nov;16(11):1811-1816. Epub 2005 Aug 8.
113. Spigel DR, Hainsworth JD, Simons L, et al. Irinotecan, carboplatin, and imatinib in untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Thorac Oncol* 2007;2(9):854-861.
114. Schneider BJ, Gadgeel S, Ramnath N, et al. Phase II trial of imatinib maintenance therapy after irinotecan and cisplatin in patients with c-kit positive extensive-stage small cell lung cancer (ES SCLC) [abstract 17089]. *J Clin Oncol* 2006;24(18S)(suppl).
115. Galderisi U, Cascino A, Giordano A. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents. *J Cell Physiol* 1999;181(2):251-257.
116. Ziegler A, Luedke GH, Fabbro D, et al. Induction of apoptosis in small-cell lung cancer cells by an antisense oligodeoxynucleotide targeting the Bcl-2 coding sequence. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(14):1027-1036.
117. Zangemeister-Witke U, Schenker T, Luedke GH, Stahel RA. Synergistic cytotoxicity of bcl-2 antisense oligodeoxynucleotides and etoposide, doxorubicin and cisplatin on small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer* 1998;78(8):1035-1042.
118. Oltsdorf T, Elmore SW, Shoemaker AR, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature* 2005 Jun 2;435(7042):677-681. Epub 2005 May 15.
119. Lara PN Jr, Chansky K, Davies AM, et al. Bortezomib (PS-341) in relapsed or refractory extensive stage small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0327). *J Thorac Oncol* 2006;1(9):996-1001.
120. Tsurutani J, West KA, Sayyah J, et al. Inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway but not the MEK/ERK pathway attenuates laminin-mediated small cell lung cancer cellular survival and resistance to imatinib mesylate or chemotherapy. *Cancer Res* 2005;65(18):8423-8432.
121. Warshamana-Greene GS, Litz J, Buchdunger E, et al. The insulin-like growth factor-1 receptor kinase inhibitor, NVP-ADW742, sensitizes small cell lung cancer cell lines to the effects of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(4):1563-1571.
122. Pandya KJ, Dahlberg S, Hidalgo M, et al. A randomized, phase II trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive-stage small-cell lung cancer who have responding or stable disease after induction chemotherapy: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1500). *J Thorac Oncol* 2007;2(11):1036-1041.
123. Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L, et al. Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4434-4439.
124. Sandler A, Szwaric S, Dowlati A, et al. A phase II study of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus bevacizumab (B) for previously untreated extensive stage small cell lung cancer (SCLC) (E3501): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [abstract 7564]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
125. Ready N, Dudek AZ, Wang XF, et al. CALGB 30306: a phase II study of cisplatin (C), irinotecan (I) and bevacizumab (B) for untreated extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) [abstract 7563]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
126. Arnold AM, Seymour L, Smylie M, et al. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4278-4284.
127. D'Amato R, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(9):4082-4085.
128. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of thalidomide in extensive-disease small-cell lung cancer after response to chemotherapy: an intergroup study FNCLCC cleo04 IFCT 00-01. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3945-3951.
129. Lee S-M, Woll PJ, James LE, et al. A phase III randomised, double blind, placebo controlled trial of etoposide/carboplatin with or without thalidomide in advanced small cell lung cancer (SCLC) [abstract PRS-04]. *J Thorac Oncol* 2007;2(8)(suppl 4):S306-S307.
130. Giaccone G, Debruyne C, Felip E, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bc2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited disease small cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; SILVA study). *J Clin Oncol* 2005;23(28):6854-6864.
131. Fossella F, McCann J, Tolcher A, et al. Phase II trial of BB-10901 (huN901-DM1) given weekly for four consecutive weeks every 6 weeks in patients with relapsed SCLC and CD56-positive small cell carcinoma [abstract 7159]. *J Clin Oncol* 2005;23(16S)(suppl).
132. McCann J, Fossella FV, Villalona-Calero AW, et al. Phase II trial of huN901-DM1 in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC) and CD56-positive small cell carcinoma [abstract 18084]. *J Clin Oncol* 2007;25(18S)(suppl).
133. Antonia SJ, Mirza N, Fricke I, et al. Combination of p53 cancer vaccine with chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(3, pt 1):878-887.

Komentarz:

dr hab. med. Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

W krajach Europy Zachodniej i w USA zachorowalność i umieralność na drobnokomórkowego raka płuca maleje zarówno u mężczyzn, jak i – w nieco mniejszym stopniu – u kobiet. Obecnie proporcja liczby zachorowań na raka drobnokomórkowego do niedrobnokomórkowego wynosi w USA tylko 1:6. Wprawdzie dla Polski nie są dostępne szczegółowe dane epidemiologiczne, ale na podstawie mniejszych rejestrów szacuje się, że drobnokomórkowy rak płuca stanowi w naszym kraju 18-21% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca, co odpowiada ok. 4 tys. zachorowań rocznie, a stosunek liczby zachorowań na raka drobnokomórkowego do niedrobnokomórkowego wynosi ok. 1:4.¹ W kontekście tych danych i po uwzględnieniu złego rokowania związanego z zachorowaniem na drobnokomórkowego raka płuca oczywiste jest, że nowotwór ten nadal stanowi w Polsce bardzo ważny problem medyczny i społeczny.

W etiologii drobnokomórkowego raka płuca zasadnicze znaczenie ma palenie tytoniu. Stwierdzono niedawno, że pewne uwarunkowania genetyczne, tj. polimorfizmy pojedynczych nukleotydów w genach kodujących podjednostki receptora dla acetylocholinu typu nikotynowego, mają wpływ na ryzyko wystąpienia uzależnienia od nikotyny. Odkrycie to może w przyszłości pomóc w identyfikowaniu osób najbardziej zagrożonych rozwojem nałogu palenia i w konsekwencji wystąpieniem raka płuca.²

Niestety, nawet w niedrobnokomórkowym raku płuca nie ma żadnych uznanych metod screeningu, a w raku drobnokomórkowym, z uwagi na bardzo dużą dynamikę rozwoju tej choroby, znalezienie efektywnego badania przesiewowego jest bardzo mało prawdopodobne.

Tylko u 10% chorych nowotwór wykrywany jest przypadkowo, u pozostałych osób występują objawy kliniczne będące powodem zgłoszenia się do lekarza – najczęściej są nimi duszność i ból w klatce piersiowej. Krwioplucie dotyczy ok. 10% chorych.³

W diagnostyce stopnia zaawansowania raka drobnokomórkowego płuca zasadniczą rolę odgrywa wykluczenie obecności przerzutów poza klatką piersiową, ponieważ ich stwierdzenie trwale eliminuje możliwość zastosowania leczenia skojarzonego z wykorzystaniem napromieniania klatki piersiowej. U osób ze wstępnym rozpoznaniem choroby ograniczonej konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz magnetycznego rezonansu jądrowego lub tomografii komputerowej mózgu. Należy także dążyć w tej grupie chorych do rutynowego wykonywania scyntygrafii kośćca.⁴ U chorych z klinicznie jawnymi przerzutami odległymi diagnostyka obrazowa jest wykonywana przede wszystkim w celu monitorowania odpowiedzi na chemioterapię i może być mniej szczegółowa. Rutynowe wykonywanie badania szpiku kostnego nie jest zalecane u osób z prawidłowym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, prawidłowym

scyntygramem kośćca i bez innych objawów mogących wskazywać na zajęcie szpiku (np. małopłytkowość).

Obecnie powszechnie stosowana jest dwustopniowa klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka drobnokomórkowego według VALSG (Veterans' Administration Lung Study Group), ale została ona zmodyfikowana w 1989 r. w taki sposób, że definicja choroby ograniczonej zaczęła odpowiadać w przybliżeniu pierwszemu trzem stopniom zaawansowania określonego według systemu TNM (Tumor, Nodes, and Metastasis). Rozszerzono zatem kategorię choroby ograniczonej o chorych z obustronnym zajęciem węzłów chłonnych śródpiersia (ale nie wnękowych) lub obustronnymi przerzutami do węzłów chłonnych nadobojczykowych. Sprawilo to, że niemal połowa chorych na drobnokomórkowego raka płuca spełnia w chwili rozpoznania kryteria choroby ograniczonej i potencjalnie kwalifikuje się do leczenia skojarzonego. Pojawia się też tendencja, aby – zwłaszcza u chorych z postacią ograniczoną choroby – zamiast klasyfikacji dwustopniowej stosować raczej system TNM, który lepiej różnicuje rokowanie.

W leczeniu drobnokomórkowego raka płuca spełniającego definicję choroby ograniczonej niezwykle istotne jest stosowanie napromieniania klatki piersiowej jak najwcześniej i preferencyjnie jednocześnie z chemioterapią (czyli już po 1. lub 2. kursie). Niestety, w części polskich ośrodków ze względu na trudności w dostępie do radioterapii nadal prowadzi się leczenie sekwencyjne, tj. najpierw stosuje się chemioterapię, a dopiero po jej zakończeniu napromienianie. W Polsce z powodu trudności organizacyjnych w rutynowej praktyce klinicznej raczej nie stosuje się hiperfrakcjonowania (tj. podawania 2 frakcji dziennie).

Standardowym schematem leczenia choroby uogólnionej, podobnie jak choroby ograniczonej, pozostaje skojarzenie cysplatyny i etopozydu. W maju 2009 r. opublikowano wyniki wspomnianego w artykule badania Southwest Oncology Group O124 dotyczące czasu przeżycia pacjentów z uogólnioną postacią choroby nowotworowej, które nie potwierdziły przewagi skojarzenia irynotekanu i cysplatyny nad leczeniem standardowym.⁵

Profilaktyczne napromienianie mózgu jest stosowane u wszystkich chorych w dobrym stanie ogólnym niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu, u których po chemioterapii lub leczeniu skojarzonym uzyskano przynajmniej częściową remisję.

Piśmiennictwo:

1. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002;13:1087-1093.
2. Saccone NL, Wang JC, Breslau N i wsp. The CHRNA5-CHRNA3-CHRN4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res* 2009;69:6848-6856.
3. Buccheri G i Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898-904.
4. Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K i wsp. Drobnokomórkowy rak płuca – zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2007;75:88-94.
5. Lara PN Jr, Natale R, Crowley J i wsp. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009;27:2530-2535.