

# Profilaktyczne napromienianie mózgu u chorych na raka płuca

*Pierre Blanchard, Cécile Le Péchoux*

Current Opinion in Oncology 2010; 22: 94-101.

## CEL PRACY

Raka płuca charakteryzuje częste występowanie przerzutów do mózgu, które skutkują objawami zagrażającymi życiu oraz poważnie pogarszają jakość życia chorych. Wystąpienie przerzutów do mózgu przekłada się na skrócenie czasu przeżycia. Stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu (prophylactic cranial irradiation, PCI) analizowano zarówno u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (small-cell lung cancer, SCLC), jak i u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Celem takiego postępowania jest zmniejszenie częstości występowania przerzutów do mózgu, a przez to wydłużenie czasu przeżycia.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Zastosowanie PCI zmniejsza ryzyko powstawania przerzutów do mózgu u chorych na SCLC zarówno w przypadku postaci ograniczonej, jak i uogólnionej, a także u chorych na loko-regionalnie zaawansowane NSCLC. Wykazano, że PCI znacząco poprawia przeżycie całkowite chorych na SCLC w postaci ograniczonej i uogólnionej, którzy odpowiedzieli na leczenie pierwszej linii. Chociaż PCI stwarza możliwość wystąpienia późnych działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w randomizowanych badaniach nie wykazano znamienych różnic w odległych następstwach między chorymi zależnie od stosowania lub niestosowania elektrywnego napromieniania mózgu. W randomizowanym badaniu klinicznym, cechującym się dużą mocą, nie wykazano zależności dawka-wynik w przypadku PCI u chorych z postacią ograniczoną SCLC.

## PODSUMOWANIE

W przypadku chorych na SCLC w postaci ograniczonej, u których uzyskano odpowiedź na leczenie pierwszej linii, celowe jest stosowanie PCI w dawce całkowitej wynoszącej 25 Gy podanej w 10 frakcjach. Również u chorych z postacią uogólnioną SCLC zaleca się PCI po stwierdzeniu odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Trwają badania kliniczne oceniające rolę i znaczenie PCI w chorych na NSCLC.

## SŁOWA KLUCZOWE

leczenie skojarzone, niedrobnokomórkowy rak płuca, profilaktyczne napromienianie mózgu, drobnokomórkowy rak płuca

**Dr Blanchard,**  
Radiation Oncology Department,  
Institut Gustave Roussy, Villejuif,  
Francja.

**Dr Péchoux,**  
Radiation Oncology Department,  
Institut Gustave Roussy, Villejuif,  
Francja.

**Adres do korespondencji:**  
Cécile Le Péchoux,  
Radiation Oncology Department,  
Institut Gustave Roussy,  
39 rue Camille Desmoulins,  
Villejuif 94800, France;  
e-mail: lepechoux@igr.fr

TABELA 1

Wiązane do metaanalizy randomizowane badania oceniające profilaktyczne napromienianie mózgu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca, którzy wykazali całkowitą odpowiedź na leczenie, a także wyniki metaanalizy

Badanie	Liczba chorych	Dawka PCI Gy/frakcje	Częstość występowania przerzutów do mózgu (%)			p	Mediana czasu przeżycia lub wskaźniki przeżycia			p
			PCI	Bez PCI			PCI	Bez PCI		
Aronoy i wsp. <sup>16</sup>	29	30/3	0	36	0,02	–	–	–	–	–
Ohonoshi i wsp. <sup>19</sup>	46	40/20	22	52	<0,05	15 miesięcy	15 miesięcy	0,14	–	–
Arriagada i wsp. <sup>13</sup>	300	24/8	40 (wskaźnik 2-letni)	67 (wskaźnik 2-letni)	<10 <sup>-13</sup>	21 miesięcy	2-letni SR 29%	2-letni SR 21,5%	–	–
Wagner i wsp. <sup>20</sup>	31	25/10	20	50	NS	15,3 miesiąca	8,8 miesiąca	0,25	–	–
Gregor i wsp. <sup>17</sup>	314	Różne	30 (wskaźnik 2-letni)	54 (wskaźnik 2-letni)	0,00004	3-letni SR 21%	3-letni SR 11%	0,25	–	–
Laplanche i wsp. <sup>18</sup>	211	24/8-30/10	44 (wskaźnik 4-letni)	51 (wskaźnik 4-letni)	0,14	4-letni SR 22%	4-letni SR 16%	0,097	–	–
Auperin i wsp. <sup>21</sup>	987	Różne	33,3 (wskaźnik 3-letni)	58,6 (wskaźnik 3-letni)	<0,001	3-letni SR 20,7%	3-letni SR 15,3%	0,01	–	–

We wszystkich tych badaniach PCI stosowano u chorych, u których uzyskano całkowitą remisję. PCI – profilaktyczne napromienianie mózgu, SR – wskaźnik przeżycia.

WPROWADZENIE

W przebiegu raka płuca często występują przerzuty w mózgu skutkujące znacznym pogorszeniem jakości życia chorego (quality of life, QoL), skróceniem czasu przeżycia oraz pojawieniem się objawów bezpośrednio zagrażających życiu.

Ryzyko występowania przerzutów do mózgu zależy od stopnia zaawansowania i typu histologicznego nowotworu. W chwili ustalenia rozpoznania przerzuty do mózgu są stwierdzane u około 15% chorych na drobnokomórkowego raka płuca (SCLC), a rutynowe stosowanie nowych metod obrazowania, takich jak rezonans magnetyczny (magnetic resonance, MR) mózgu mogłoby zwiększyć ten odsetek nawet do ponad 20%.<sup>1</sup> Podczas badań pośmiertnych przerzuty do mózgu są wykrywane u 50-65% chorych, co świadczy, że główną lokalizacją nawrotu SCLC jest właśnie mózg.<sup>2</sup> Dane te są zgodne z odsetkami przerzutów do mózgu obserwowanymi w badaniach klinicznych.

Częstość występowania przerzutów do mózgu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) jest mniejsza i wynosi 17-54%.<sup>3-6</sup> Chorzy na NSCLC również są obciążeni wynoszącym 15-30% ryzykiem pojawienia się pierwszego ogniska nawrotu nowotworu w mózgu,<sup>3,4,6</sup> podczas gdy u chorych na SCLC takie ryzyko przekracza 50%. Jak dotąd nie wykazano, by adiuwantowa<sup>7,8</sup> lub neoadiuwantowa chemioterapia redukowały częstość powstawania przerzutów w mózgu. Sugerowano nawet, że zastosowanie chemioterapii neoadiuwantowej może zwiększyć ryzyko ich występowania, prawdopodobnie z powodu odroczenia leczenia miejscowego.<sup>4,9</sup> Chorzy na raka w wyższym stopniu zaawansowania i z zajęciem węzłów chłonnych są obciążeni większym ryzykiem powstania przerzutów w mózgu. Wydaje się też, że przerzuty są częstsze wśród chorych na nowotwór inny niż rak płaskonabłonkowy (rak gruczołowy lub rak wielkokomórkowy),<sup>10</sup> chorych w młodszym wieku (<60 lat) i chorych otrzymujących chemioterapię przed operacją.<sup>4</sup>

Występowanie przerzutów do mózgu wpływa na jakość życia i czas przeżycia chorych. Nawet jeśli większość z nich odnosi pewną korzyść z paliatywnego napromieniania całego mózgu, prawie połowa umiera z powodu progresji w obrębie mózgu, a mediana czasu przeżycia wynosi zaledwie 3-6 miesięcy.<sup>11-15</sup> Ponieważ przerzuty do mózgu są częstym zjawiskiem w przebiegu raka płuca, pogarszającym rokowanie niezależnie od zastosowanej metody leczenia, w latach 70. ubiegłego wieku rozpoczęto badania dotyczące przydatności profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI) stosowanego w celu zmniejszenia odsetka nawrotów nowotworu w mózgu i wydłużenia czasu przeżycia chorych.

Niniejszy artykuł dotyczy leczenia chorych zarówno na SCLC, jak i na NSCLC, przy czym większą uwagę skupiono jednak na SCLC, ponieważ dotychczas zgromadzono więcej dowodów dotyczących tego nowo-

tworu. Omówiono też działania niepożądane zależne od PCI. Jeśli tylko było to możliwe, opierano się na wynikach badań randomizowanych, ponieważ celem tego przeglądu jest podsumowanie wiarygodnych danych przemawiających za i przeciw stosowaniu PCI.

DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

W kilku randomizowanych badaniach klinicznych oceniano rolę PCI u chorych z postacią ograniczoną SCLC. Początkowo włączano do nich wszystkich chorych na SCLC, niezależnie od odpowiedzi terapeutycznej na leczenie wstępne. Z tego powodu analizowana populacja była bardzo różnorodna. We wszystkich badaniach stwierdzono znaczne zmniejszenie częstości występowania przerzutów do mózgu, natomiast nie obserwowano wyraźnej poprawy przeżycia, czego przyczyną była prawdopodobnie heterogenność analizowanej populacji. Podczas siedmiu późniejszych randomizowanych badań klinicznych<sup>13,16-21</sup> analizowano skuteczność PCI jedynie u chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź (complete response, CR) na leczenie wstępne. Pojedyncze badania wykazały jednoznacznie zmniejszenie częstości występowania przerzutów do mózgu po zastosowaniu PCI oraz nieznamienne poprawę przeżycia całkowitego (overall survival, OS). Metaanaliza<sup>21</sup> wyników omawianych badań (obejmująca blisko 1000 chorych) wykazała korzystny wpływ kliniczny PCI u chorych na SCLC, u których uzyskano CR po leczeniu wstępnym. Przyniesiona metaanaliza dotyczyła populacji, w której w 85% przypadków stwierdzano postać ograniczoną raka, a w pozostałych 15% postać uogólnioną. Po 3 latach częstość występowania przerzutów do mózgu była mniejsza o 25,3% ( $p < 0,001$ ) po przeprowadzeniu PCI. W grupie PCI odsetki przeżycia całkowitego i przeżycia bez objawów nowotworu były większe po 3 latach odpowiednio o 5,4% ( $p = 0,01$ ) i 8,8% ( $p < 0,001$ ).<sup>21</sup> Wyniki sześciu spośród siedmiu przytaczanych badań (jednego nie opublikowano) oraz wyniki metaanalizy przedstawiono w tabeli 1. Po opublikowaniu wyników omawianej metaanalizy PCI stało się elementem standardowego

leczenia chorych na SCLC, u których uzyskano CR. Od tamtej pory przedstawiono podobne wyniki kolejnej metaanalizy<sup>22</sup> oraz retrospektywnego badania opartego na danych National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) świadczące o tym, że zastosowanie PCI znacząco poprawia OS i przeżycie swoiste dla nowotworu w porównaniu do obserwowanego u chorych, u których nie przeprowadzano PCI.<sup>23</sup>

Profilaktyczne napromienianie mózgu  
– dawkowanie i frakcjonowanie

Wyniki metaanaliz sugerują, że częstość występowania przerzutów do mózgu można zmniejszyć dzięki stosowaniu w ramach PCI większej dawki całkowitej. W rzeczywistości, pośrednie porównanie wyników badań wykazało, że po podaniu dawki PCI wynoszącej 8, 24-25, 30 lub 36-40 Gy zmniejszenie częstości powstawania przerzutów w mózgu wyniosło odpowiednio 24, 48, 68 i 73%.<sup>21</sup> Na podstawie przytoczonych danych PCI Collaborative Group zapoczątkowała randomizowane badanie III fazy z udziałem 720 chorych z postacią ograniczoną SCLC, u których uzyskano CR po leczeniu pierwszej linii. Chorych przydzielono losowo do grupy otrzymującej standardowe PCI (25 Gy w 10 frakcjach) lub do grupy napromienianej przy użyciu innych schematów frakcjonowania (36 Gy w 18 frakcjach podawanych codziennie lub 24 Gy w 6 frakcjach po 1,5 Gy podawanych dwa razy na dobę).<sup>24</sup> Badanie to cechowała 90-procentowa moc pozwalająca na wykazanie bezwzględnego zmniejszenia częstości występowania przerzutów do mózgu po 2 latach o 15%, czyli z 40% (dawka standardowa) do 25% (inne frakcjonowanie). Działania niepożądane ani realizacja leczenia nie różniły się między obu ramionami badania. U chorych poddanych PCI większą dawką (36 Gy) obserwowano nieznamienne zmniejszenie częstości występowania przerzutów do mózgu w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe frakcjonowanie. Po 2 latach przerzuty do mózgu stwierdzono u 29% chorych z grupy napromieniania standardowego

TABELA 2

Randomizowane badania oceniające profilaktyczne napromienianie mózgu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca				
Badanie	Typ histologiczny	Liczba chorych	Stopień zaawansowania raka	Dawka PCI (Gy/frakcje)
VALG <sup>12</sup>	NSCLC	281	ND	20/10
SWOG <sup>28</sup>	NSCLC	226	III	37,5/15 30/15
RTOG <sup>29</sup>	Rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy	187	II/III	30/10
Umsawasdi i wsp. <sup>30</sup>	NSCLC	97	I, II lub III	30/10

ND – nie podano, NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca, PCI – profilaktyczne napromienianie mózgu, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, SWOG – Southwest Oncology Group.

i u 23% chorych z grupy otrzymującej większą dawkę całkowitą (iloraz zagrożeń 0,80, 95% przedział ufności [PU] 0,57-1,11,  $p=0,18$ ). Z niewyjaśnionych przyczyn OS okazało się gorsze wśród chorych napromienianych przy użyciu większej dawki całkowitej (iloraz zagrożeń zgonem 1,2, 95% PU 1,00-1,44).<sup>24••</sup> Znaczenie frakcjonowania dawki będzie oceniane w kolejnym randomizowanym badaniu II fazy prowadzonym przez Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212, porównującym wyniki napromieniania konwencjonalnego z uzyskanymi po napromienianiu przyspieszonym i hiperfrakcjonowanym, do łącznej dawki wynoszącej 36 Gy. Obecnie u chorych z postacią ograniczoną SCLC, u których uzyskano odpowiedź na leczenie pierwszej linii, zaleca się stosowanie PCI w dawce 25 Gy podawanej w 10 frakcjach.

#### POSTAĆ UOGÓLNIIONA DROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Do niedawna rola PCI u chorych z postacią uogólnioną SCLC była przedmiotem kontrowersji. Jak wspomniano wyżej, w metaanalizie oceniającej skuteczność PCI postać uogólnioną stwierdzono u 15% chorych. Korzyści wynikające z zastosowania PCI w tej grupie chorych są odmienne od obserwowanych u chorych z postacią ograniczoną raka. Iloraz zagrożeń zgonem wyniósł bowiem 0,77 (95% PU 0,54-1,11).<sup>21</sup> W 2007 r. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) przedstawiła wyniki randomizowanego badania III fazy przeprowadzonego z udziałem chorych z postacią uogólnioną SCLC, u których uzyskano częściową odpowiedź terapeutyczną (partial response, PR) lub CR po systemowym leczeniu pierwszej linii. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej PCI w dawce 20-30 Gy lub do grupy, w której nie zastosowano PCI.<sup>25</sup> Głównym celem końcowym była ocena, czy zastosowanie PCI przekłada się na zmniejszenie częstości występowania objawowych przerzutów do mózgu. Uzyskane wyniki wyraźnie przemawiają na korzyść PCI. Po roku w grupie chorych poddanych PCI obserwowano znacznie mniejszą częstość występowania objawowych przerzutów do mózgu (15 vs 40%,  $p < 0,001$ ), poprawę przeżycia bez objawów nowotworu ( $p=0,02$ ), przeżycia rocznego (27 vs 13%) oraz OS (mediana 6,7 vs 5,4 miesiąca,  $p=0,003$ ) w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano PCI. Warto podkreślić, że większość uczestników tego badania otrzymała PCI w dawce całkowitej wynoszącej 20 Gy podanej w skróconym czasie leczenia (5 frakcji), głównie z uwagi na spodziewaną krótką medianę czasu przeżycia chorych z postacią uogólnioną SCLC. W omawianym badaniu nie analizowano wpływu frakcjonowania na wynik leczenia. Ponadto nie było wymagane przeprowadzenie badań obrazowych mózgu przed włączeniem do badania, chyba że u chorego występowały objawy neurologiczne. W re-

zultacie u niektórych chorych przerzuty do mózgu mogły występować jeszcze przed włączeniem do badania, a w tej sytuacji napromienianie całego mózgu miało charakter terapeutyczny, a nie profilaktyczny. Działania niepożądane napromieniania, takie jak zmęczenie, bóle głowy, nudności lub wypadanie włosów, nie wpłynęły znacząco na ogólny stan zdrowia, o czym świadczyły wyniki oceny QoL przeprowadzonej wyjściowo i przez kolejnych 9 miesięcy.<sup>26•</sup>

Podsumowując, przeprowadzenie PCI jest obecnie rekomendowane u chorych z postacią uogólnioną SCLC, pod warunkiem uzyskania odpowiedzi terapeutycznej na leczenie pierwszej linii. Ponieważ przeżycie chorych zwykle nie przekracza roku, odległe następstwa neurologiczne nie stanowią istotnego problemu. Opierając się na wynikach omówionego badania, nie można określić schematu frakcjonowania dawki, który można byłoby uznać za standardowy. Ponieważ jednak większość chorych otrzymywała dawkę całkowitą wynoszącą 20 Gy podaną w pięciu frakcjach, zaleca się stosowanie tego schematu.<sup>25</sup>

#### MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA

W przeciwieństwie do SCLC rolę PCI u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC oceniano zaledwie w kilku badaniach randomizowanych. W bazie Cochrane<sup>27</sup> odnaleziono cztery opublikowane badania randomizowane.<sup>12,28-30</sup> W tabeli 2 przedstawiono opis tych badań, a w tabeli 3 ich wyniki. W trzech spośród przytoczonych badań stwierdzono znamienne zmniejszenie skumulowanej częstości występowania przerzutów do mózgu (o 50-90%), ale w żadnym z nich nie wykazano jakiegokolwiek wpływu PCI na OS. Co bardziej zaskakujące, w badaniu Southwest Oncology Group (SWOG)<sup>28</sup> wykazano nie tylko największe względne zmniejszenie częstości występowania przerzutów do mózgu po zastosowaniu PCI, lecz również paradoksalnie skrócenie mediany czasu OS w tej grupie chorych, która wyniosła odpowiednio 8 i 11 miesięcy ( $p=0,004$ ). Badania te przeprowadzono jednak dawno, a do udziału w nich włączano niejednorodnie grupy chorych. Stosowano przy tym różne metody leczenia miejscowego i frakcjonowania radioterapii. Z tego powodu mogą one zostać pominięte w metaanalizie, a ich wyniki trudno przenieść do codziennej praktyki klinicznej. Rola PCI u chorych na NSCLC wymaga zatem dalszej oceny w kolejnych randomizowanych badaniach.

W 2007 r. Pöttgen i wsp.<sup>9</sup> opublikowali wyniki wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego z udziałem 112 chorych na operacyjnego NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA. Porównywano w nim dwie odmienne strategie leczenia, przy czym w skład jednej z nich wchodziło PCI. Chorych przydzielano losowo do grupy poddanej pierwotnej

TABELA 3

Badanie	Częstość występowania przerzutów do mózgu, liczba chorych (%)			Przeżycie całkowite		
	PCI	Bez PCI	p	PCI	Bez PCI	p
VALG <sup>12</sup>	7/136 (6)	16/145 (13)	0,038	35,4 tygodnia	41,4 tygodnia	0,5
SWOG <sup>28</sup>	2/46 (4)	4/51 (24)	0,002	22% po 3 latach	23,5% po 3 latach	–
RTOG <sup>29</sup>	3/93 (9)	18/94 (19)	0,10	13% po 2 latach	21% po 2 latach	0,36
Umsawasdi i wsp. <sup>30</sup>	(1)	(11)	0,003	8 miesięcy	11 miesięcy	0,004

PCI – profilaktyczne napromienianie mózgu, RTOG – Radiation Therapy Oncology Group, SWOG – Southwest Oncology Group.

resekcji ogniska nowotworu, po której stosowano uzupełniającą radioterapię na obszar łoża pooperacyjnej (ramię kontrolne) lub do grupy otrzymującej indukcyjną chemioterapię, po której wdrażano jednoczesną radiochemioterapię (CRT), a następnie przeprowadzano operację (ramię eksperymentalne). Chorzy w ramieniu eksperymentalnym otrzymywali również PCI (30 Gy w 15 frakcjach). Po ponad 5 latach obserwacji w ramieniu przedoperacyjnej CRT i PCI częstość występowania przerzutów do mózgu jako pierwszego ogniska nawrotu nowotworu znacząco się zmniejszyła (z 34,7 do 7,8%,  $p=0,02$ ), podobnie jak łączna częstość przerzutów do mózgu (z 27,2 do 9,1%,  $p=0,04$ ). Interpretację tych wyników utrudniają różnice między oboma ramionami, które dotyczyły nie tylko stosowania PCI. Zresztą zaprojektowanym celem badania nie było określenie roli PCI u chorych na NSCLC. Na częstość występowania przerzutów do mózgu mogło wpłynąć, oprócz PCI, agresywniejsze loko-regionalne leczenie chorych z ramienia B, kojarzące trzy metody.<sup>9</sup>

Podczas dorocznego spotkania American Society of Clinical Oncology w 2009 r. przedstawiono wyniki randomizowanego badania III fazy przeprowadzonego przez RTOG, oceniającego rolę PCI u chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC.<sup>31</sup> Wstępnie założono, że badanie powinno mieć wystarczającą moc, by wykazać korzystny wpływ PCI na przeżycie chorych (zaprojektowano udział 1058 chorych). Kryteria włączenia obejmowały chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC (w stopniu zaawansowania IIIA lub IIIB), którzy przebyli pełne radykalne leczenie loko-regionalne (tj. operację, radioterapię w połączeniu lub bez chemioterapii albo obie metody) i nie wykazywali cech progresji miejscowej nowotworu ani występowania przerzutów odległych. Chorych przydzielono losowo do grupy poddanej PCI (dawką 30 Gy podawaną we frakcjach po 2 Gy) lub do grupy ściśle obserwowanej. W obu grupach w regularnych odstępach przeprowadzano testy neuropsychologiczne i oceniające QoL. Niestety, badanie to przedwcześnie zamknięto po włączeniu 356 chorych (spośród których do oceny nadawało się 340), z uwagi na zbyt powolny nabór uczestników. W grupie PCI stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występo-

wania przerzutów do mózgu po roku obserwacji (z 18 do 7,7%, iloraz zagrożeń 0,43 na korzyść PCI, 95% PU 0,23-0,78,  $p=0,004$ ) oraz nieistotną tendencję do poprawy rocznego przeżycia bez nawrotów nowotworu (w grupie obserwowanej i grupie PCI odpowiednio 51,2 i 56,4%,  $p=0,11$ ).<sup>31</sup> Nie wykazano różnic w OS między obiema grupami (iloraz zagrożeń 0,97, 95% PU 0,74-1,30,  $p=0,86$ ), co mogło być spowodowane zarówno nieznamienym wpływem PCI na OS chorych na NSCLC lub mniejszą niż zakładano mocą badania po jego przedwczesnym zamknięciu. Ponadto w omawianym badaniu przedstawiono jedynie wyniki wstępne, natomiast wyciągnięcie ostatecznych wniosków wymaga przeprowadzenia analizy po dłuższym czasie obserwacji.

Podsumowując, badania oceniające wpływ PCI na przebieg NSCLC wyraźnie wskazują na oddziaływanie PCI na powstawanie przerzutów w mózgu. Dzięki zastosowaniu tej metody skumulowana częstość występowania przerzutów jest ponad dwukrotnie mniejsza. Zagadnieniem otwartym pozostaje przełożenie tego wpływu na poprawę OS, a wyjaśnienia można się spodziewać po zakończeniu prowadzonych obecnie randomizowanych badań III fazy. Uzyskane w nich wyniki odegrają decydującą rolę w określeniu znaczenia PCI w leczeniu chorych na NSCLC.

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE PROFILAKTYCZNEGO NAPROMIENIANIA MÓZGU

Nawet jeśli dowody kliniczne przemawiają za tym, że stosowanie PCI zmniejsza częstość powstawania przerzutów do mózgu zarówno u chorych na SCLC, jak i u chorych na NSCLC oraz wydłuża OS chorych na SCLC, rozważając wskazania do wdrożenia tego leczenia, należy uwzględnić związane z nim działania niepożądane. W kilku badaniach donoszono o zaburzeniach neurologicznych i upośledzeniu sprawności intelektualnej lub nieprawidłowych wynikach tomografii komputerowej (TK) mózgu, będących potencjalnie następstwami PCI, co wzbudziło obawy praktykujących lekarzy. Wczesne działania niepożądane mają zwykle ograniczone znaczenie i mogą być kon-



trowane, a składają się na nie wypadanie włosów, bóle głowy, zmęczenie, nudności i wymioty. Obawy budzą natomiast przedstawiane w badaniach retrospektywnych i przypisywane wpływowi PCI późne następstwa, takie jak utrata pamięci, upośledzenie sprawności intelektualnej lub nawet otępienie, ataksja lub napady drgawek. Obserwacje te dotyczą jednak na ogół niedużych badań retrospektywnych, których metodologia jest kwestionowana. Na przykład w większości z nich nie przeprowadzono oceny wyjściowej. Trudno zatem uznać, czy za obserwowane następstwa neurologiczne odpowiada jedynie PCI.

Ocena toksyczności neurologicznej zależnej od PCI jest trudna, ponieważ obserwowane objawy mogą być wywołane działaniem wielu różnych czynników. Po pierwsze, uszkadzający wpływ PCI jest powodowany samym leczeniem, tj. dawką napromieniania, schematem frakcjonowania lub jednoczesnym stosowaniem chemioterapii (concurrent chemotherapy, CCT).<sup>32,33,34,35,36</sup> Po drugie, w niektórych badaniach sugerowano, że zaburzenia neuropsychologiczne mogą być skutkiem samej choroby, a nie wyłącznie działania PCI. Na przykład w retrospektywnym badaniu opublikowanym przed ponad 10 laty<sup>33</sup> wyjściowa ocena wykazała występowanie zaburzeń przed zastosowaniem PCI u 97% spośród 30 chorych na SCLC. Wyniki ostatniego retrospektywnego badania<sup>34</sup> przeprowadzonego również w MD Anderson Cancer Center w większej grupie liczącej 96 chorych, u których wyjściowo i po przeprowadzeniu PCI wykonywano testy oceniające stan neurologiczny i czynności poznawcze, potwierdziły wyjściowe zaburzenia czynności mózgu u znacznego odsetka badanych. Po PCI nie obserwowano nasilenia zaburzeń neurologicznych.<sup>34</sup> W dwóch prospektywnych randomizowanych badaniach potwierdzono występowanie takich zaburzeń wyjściowo u 59 i 24-42% chorych.<sup>13,17</sup> Po trzecie, chorzy często są w depresji lub w stanie zaniepokojenia, co może wpływać na wynik oceny neuropsychologicznej. Ponadto pojawienie się objawów neurologicznych u chorych na raka płuca mogą częściowo tłumaczyć takie czynniki, jak przyjmowanie leków cytotoksycznych, wiek chorego, wpływ przewlekłego nałogowego palenia tytoniu, występowanie zespołów paranowotworowych i nierozpoznanych mikroprzerzutów.<sup>33</sup> Po czwarte, ponieważ wśród chorych na raka płuca często dochodzi do nawrotu nowotworu i zgonu, czynniki te odgrywają rolę konkurencyjnych działań niepożądanych oraz ograniczają możliwość oceny późnej toksyczności. Ponadto u chorych poddanych PCI wyniki badań obrazowych mózgu są często nieprawidłowe, a zmiany wydają się pogłębiać z upływem czasu. W miarę zwiększania się czułości badań obrazowych układu nerwowego ważne jest skupienie się na mających kliniczne znaczenie nieprawidłowościach obrazów TK lub MR, które na szczęście zdarzają się coraz rzadziej. Testy neuropsychologiczne nadal są najlepszą metodą oceny działań niepożądanych PCI ze strony układu nerwowego lub ich powiązania ze swoistymi cechami badań obrazowych tego układu.

Podsumowując, analiza późnego wpływu na układ nerwowy i stan psychiczny chorych na raka płuca jest trudna. Utrzymuje się przekonanie, że zagadnienie to przybliżą wyniki randomizowanych badań z dłuższym czasem obserwacji uwzględniających wiarygodne kwestionariusze oceny QoL, ogólny stan zdrowia oraz stan czynnościowy układu nerwowego. Autorzy tego artykułu skupiają się zatem na analizie opublikowanych wyników prospektywnych badań przeprowadzonych z udziałem chorych na SCLC. Można założyć, że wnioski płynące z tych badań odnoszą się także do innych chorych poddanych PCI.

W tabeli 4 przedstawiono badania oceniające późne neuropsychologiczne działania niepożądane PCI. W pierwszych dwóch badaniach,<sup>13,17</sup> podczas których obserwacja trwała ponad 30 miesięcy, nie stwierdzono znaczących różnic w stanie neurologicznym między grupą poddaną PCI a grupą, w której nie zastosowano tej metody. Trzecie z badań nie było poświęcone bezpośrednio PCI, ale analizowano w nim prospektywnie stan neurologiczny i czynności poznawcze wszystkich chorych przypisanych losowo do grup otrzymujących napromienianie i jednocześnie chemioterapię w połączeniu lub bez warfaryny. Stan emocjonalny i czynności poznawcze oceniano przed rozpoczęciem leczenia, po zakończeniu chemioterapii (9 tygodni) oraz po zakończeniu chemio- i radioterapii (17 tygodni) posługując się Profile of Mood States (POMS) i Trail Making B Test (Trails B).<sup>36</sup> Mimo że to badanie przeprowadzone przez Cancer and Leukemia Group B nie odnosiło się bezpośrednio do PCI, jego autorzy uznali, że dość stabilna punktacja w skali POMS oraz pogorszenie stopnia sprawności według Trails B po radioterapii sugerują, iż skojarzenie chemioterapii z PCI może niekorzystnie wpływać na czynności poznawcze, dlatego metody te nie powinny być stosowane jednocześnie.<sup>36</sup> Pöttgen i wsp.<sup>9</sup> opublikowali ostatnio wyniki późnej oceny stanu neurologicznego i czynności poznawczych u chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA, w których leczeniu zastosowano lub pominięto PCI. Nie stwierdzono żadnych różnic między grupami, ale badana populacja była nieliczna. Spośród 17 chorych, których przeżycie było długotrwałe, pełną ocenę stanu neurologicznego i czynności poznawczych przeprowadzono jedynie w 11 przypadkach. Autorzy nie obserwowali też znaczących odmienności w wynikach badania MR.<sup>9</sup> Ostatnio przedstawiono wyniki obserwacji stanu neurologicznego po zastosowaniu różnych dawek PCI uzyskane w badaniu wieloośrodkowym.<sup>37</sup> Nie stwierdzono różnic po podaniu dawki całkowitej 25 ani 36 Gy, poza skłonnością do częstszych ubytków sprawności intelektualnej w grupie otrzymującej większą dawkę ( $p=0,04$ , zaburzenia intelektualne częstsze o 7%). Z czasem nastąpiło nieznaczne pogłębienie zaburzeń intelektualnych, pamięci oraz czynności poznawczych. Ponadto obserwowano kilka przypadków wystąpienia ubytków neurologicznych 3 lub 4 stopnia (1% po 3 latach).<sup>37</sup>

TABELA 4

Prospektywne badania z oceną neurologiczną

Badanie	Liczba chorych	Dawka PCI (Gy/frakcje) z lub bez CCT	Chorzy poddani PCI	Testy neuropsychologiczne i ocena Rx	Wyjściowa ocena zaburzeń (%)	Ocena po PCI	Zaburzenia po PCI
Arriagada i wsp. <sup>13</sup>	229	24/8 Bez chemioterapii	R	Wyższe czynności mózgu Testy neurologiczne TK	59	Po 6, 18, 30 i 48 miesiącach	NS
Gregor i wsp. <sup>17</sup>	136	8/1 24/12 30/10 36/18 Bez chemioterapii	R	MART PASAT CFT AVLT HADS Ocena QoL	17 (Rx) 24-42	Po 6, 12 i 24 miesiącach	NS NS
Pöttgen i wsp. <sup>9</sup>	11	30/15	R <sup>a</sup>	Test łączenia punktów A i B, skala pamięci Wechslera, test pamięci wzrokowej Bentona, system oceny osiągnięć, test rozpiętości pamięci krótkotrwałej, test koncentracji uwagi, MR	Nie podano	Jednorazowa po co najmniej 4 latach	NS, ale bardzo niewielu chorych
Ahes i wsp. <sup>36</sup>	295	36/18 CCT	Wszyscy <sup>b</sup>	POMS	Nie podano	Po 8 tygodniach	Test łączenia punktów B
Le Pêcheux i wsp. <sup>37</sup>	720	25/36 Bez chemioterapii	Wszyscy <sup>c</sup>	Test łączenia punktów B LENT-SOMA TK lub MR	Oceniano lecz nie podano wyników	Wyjściowo, potem co roku	NS Skłonność do większych ubytków sprawności intelektualnej w grupie 36 Gy ( $p=0,04$ ) Większe zmęczenie w grupie PCI ( $p<0,001$ ), NS dane o objawach neurologicznych
Slotman i wsp. <sup>26*</sup>	286	20/5 lub 8 24/12 25/10 30/10 lub 12 Bez chemioterapii	R	EORTC, HRQOL HRQOL, moduł mózgowy	Nie podano	Po 6 tygodniach, 3, 9, 12, 18 i 24 miesiącach	

AVLT – Auditory Verbal Learning Test (ocena zakres pamięci i uczenia się werbalnego), CCT – jednoczesna chemioterapia, CFT – Rey Osterrieth Complex Figure Test (ocena postzełganie i pamięć wzrokową), EORTC – European Organisation for the Research and Treatment of Cancer, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (skala oceny niepokoju i depresji podczas pobytu w szpitalu), HRQOL – Health-related Quality of Life (ocena jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia), LENT-SOMA – ocena późnych odczynów popromiennych ze strony tkanek zdrowych, MR – rezonans magnetyczny, MART – National Adult Reading Test (szacunkowo informuje o możliwościach intelektualnych), NS – nieznamienne statystycznie (w odniesieniu do różnic w zaburzeniach neuropsychologicznych między chorymi poddanymi PCI a chorymi obserwowanymi, PASAT – Paced Auditory Serial Addition Test (ocena reakcje na bodźce słuchowe), PCI – profilaktyczne napromienianie mózgu, POMS – Profile of Mood States (ocena sześć stanów emocjonalnych: napięcie-niepokoje, depresję, złość-wrogość, zmęczenie, aktywne i spłątanie), QoL – jakość życia, R – randomizacja, TK – tomografia komputerowa.

<sup>a</sup> Różnica w leczeniu chorych z obu ramion badania polegała nie tylko na stosowaniu PCI (w grupie PCI podano też chemioterapię).

<sup>b</sup> U wszystkich chorych zastosowano chemioterapię, napromienianie kiłki piersiowej i PCI, a randomizacja dotyczyła podawania lub pominięcia warfaryny.

<sup>c</sup> Chorych przydzielano losowo do grup otrzymujących PCI w dwóch odmiennych dawkach: 25 Gy w 10 frakcjach lub 36 Gy w 18 frakcjach (2 Gy/24 h) lub 24 frakcjach (1,5 Gy dwa razy na dobę).

Ostatnia pozycja<sup>26•</sup> w tej tabeli przedstawia wyniki najnowszego badania EORTC dotyczącego PCI, przeprowadzonego z udziałem chorych z postacią uogólnioną SCLC. Wykorzystano w nim kwestionariusz EORTC Health-related Quality of Life (HRQOL) i jego moduł dotyczący ośrodkowego układu nerwowego. Głównym punktem końcowym była punktacja uzyskana w sześciu skalach HRQOL oceniających: ogólny stan zdrowia, utratę włosów, osłabienie oraz funkcjonowanie społeczne, czynności poznawcze i stan emocjonalny. Oceny przeprowadzono w regularnych odstępach czasu. Stwierdzono niekorzystny, ale ograniczony wpływ PCI na punktację w poszczególnych skalach i znaczące pogorszenie QoL po 6 tygodniach wśród chorych poddanych PCI w porównaniu z grupą kontrolną ( $p=0,018$ ). Różnica ta utraciła jednak znamienność po 3 miesiącach i w czasie późniejszej obserwacji. W grupie PCI obserwowano też znacząco większe zmęczenie po 6 tygodniach i 3 miesiącach, co można częściowo tłumaczyć pewnymi zmianami neuropoznawczymi. Wpływ PCI na stan emocjonalny i czynności poznawcze był ograniczony, a różnica na korzyść ramienia kontrolnego nieznamienna statystycznie. Analiza eksploracyjna pozostałych skal HRQOL i skal objawów wykazała znamienne statystycznie ( $p < 0,01$ ) i istotne klinicznie średnie różnice między oboma ramionami dotyczące utraty apetytu, występowania nudności i wymiotów, funkcjonowania społecznego, niepewności o przyszłość, bólu głowy, zaburzeń ruchowych oraz osłabienia kończyn dolnych po 6 tygodniach, po 3 miesiącach lub w obu tych okresach. Autorzy badania przyznali, że są to jedynie analizy eksploracyjne, które ujawniają jednak tendencję do pogorszenia QoL w ramieniu PCI po kilku tygodniach od zastosowania tej metody.<sup>26•</sup>

Wyraźnie wykazano, że jednoczesne zastosowanie chemioterapii i PCI nasila działania niepożądane ze strony układu nerwowego na tyle, że stają się one nieakceptowane.<sup>35,36</sup> PCI nie powinno być zatem kojarzone z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej.

W celu oceny korzystnego wpływu PCI na przeżycie, uwzględniającej działania niepożądane metody, wykorzystano model analizy decyzyjnej. Przyjmując, że odsetek 5-letnich przeżyć wyniesie 26% w grupie PCI i 22% w grupie, w której nie przeprowadzono PCI, autorzy uznali, że PCI pozwala na uzyskanie lepszego niż w grupie kontrolnej spodziewanego przeżycia skorygowanego o jakość życia, a częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu nerwowego jest umiarkowana lub niewielka. Dwukierunkowa analiza czułości wykazała, że PCI w założeniu stosowano u chorych z niewielkim ryzykiem wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych o umiarkowanym nasileniu, u których także zakładano krótkie przeżycie.<sup>38</sup> Oznacza to, że wskazania do zastosowania PCI należy ponownie zrewidować, gdy prawdopodobieństwo długotrwałego przeżycia ulegnie wyraźnemu zwiększeniu lub obserwowane działania niepożądane ze strony układu nerwowego okażą się częstsze i bardziej nasilone. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych randomizowanych badań z dłuższym

okresem obserwacji, takich jak badania PCI Collaborative Group<sup>24••</sup> i RTOG 0214,<sup>31•</sup> poświęconych przede wszystkim neurotoksyczności. Uzyskane w nich wyniki ułatwią zrozumienie i ocenę nasilenia działań niepożądanych PCI ze strony układu nerwowego, ich ewolucji zachodzącej w czasie oraz wpływu na QoL chorego.

#### PODSUMOWANIE

Wykazano, że zastosowanie PCI znacząco zmniejsza częstość występowania przerzutów do mózgu u chorych z postacią ograniczoną lub uogólnioną SCLC oraz u chorych na NSCLC bez przerzutów. U chorych na SCLC, niezależnie od zaawansowania, PCI wyraźnie poprawia też OS, co przełożyło się na uznanie tej metody za standard postępowania. U chorych z postacią ograniczoną SCLC, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie pierwszej linii, należy stosować PCI w dawce wynoszącej 25 Gy podanej w 10 frakcjach. W przypadku postaci uogólnionej SCLC, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii, PCI należy przeprowadzać w dawce całkowitej wynoszącej 20 Gy podanej w ciągu 5 kolejnych dni. W ten sposób leczono większość uczestników badania EORTC. Nie można stosować jednoczesnej chemioterapii.

Ponieważ podczas badań klinicznych nie wykazano korzystnego wpływu PCI na przeżycie chorych na NSCLC, nie jest to metoda rekomendowana w odniesieniu do tej populacji. To stanowisko może się w przyszłości zmienić po uzyskaniu wyników prowadzonych obecnie randomizowanych badań. Należy jednak pamiętać o takich czynnikach ryzyka powstawania przerzutów w mózgu, jak podtyp histologiczny nowotworu inny niż rak płaskonabłonkowy, wiek poniżej 60 lat oraz przyjmowanie chemioterapii przed operacją. Czynniki te powinny być uwzględniane jako stratyfikujące w badaniach klinicznych. Również strategia obserwacji powinna uwzględniać zwiększone ryzyko przerzutów do mózgu. Z drugiej strony, u chorych na NSCLC alternatywnymi dla PCI metodami leczenia przerzutów do mózgu są: wycięcie operacyjne, radiochirurgia (wyłączna lub skojarzona z napromienianiem całego mózgu), a także zastosowanie leków o działaniu uwalniającym na napromienianie.<sup>15</sup>

Wczesne działania niepożądane PCI są dobrze znane i na ogół odwracalne. Dotychczasowe badania randomizowane nie wykazały znacznego zaburzenia przez PCI czynności neuropsychologicznych ani długotrwałego pogorszenia QoL w późnym okresie obserwacji, nawet u chorych z takimi następstwami, jak ubytki pamięci.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, March 2010, 22 (2): 94-101, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.



PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilink JT, et al. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol* 2000;48:243–248.
- 2 Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Vraa-Jensen J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. *Cancer* 1982;50:2433–2437.
- 3 Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB nonsmall-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880–1892.
- 4 Andre F, Grunenwald D, Pujol JL, et al. Patterns of relapse of N2 nonsmall-cell lung carcinoma patients treated with preoperative chemotherapy: should prophylactic cranial irradiation be reconsidered? *Cancer* 2001;91:2394–2400.
- 5 Gaspar LE, Chansky K, Albain KS, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III nonsmall-cell lung cancer: a retrospective review by the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2955–2961.
- 6 Strauss GM, Herndon JE, Sherman DD, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in stage IIIA nonsmall-cell carcinoma of the lung: report of a Cancer and Leukemia Group B phase II study. *J Clin Oncol* 1992;10:1237–1244.
- 7 Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin *versus* observation in patients with completely resected stage IB–IIIA nonsmall-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719–727.
- 8 Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351–360.
- 9 Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4987–4992.
- 10 Bajard A, Westeel V, Dubiez A, et al. Multivariate analysis of factors predictive of brain metastases in localised nonsmall cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 2004;45:317–323.
- 11 Carmichael J, Crane JM, Bunn PA, et al. Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:455–459.
- 12 Cox JD, Stanley K, Petrovich Z, et al. Cranial irradiation in cancer of the lung of all cell types. *JAMA* 1981;245:469–472.
- 13 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;87:183–190.
- 14 Shaw EG, Su JQ, Eagan RT, et al. Prophylactic cranial irradiation in complete responders with small-cell lung cancer: analysis of the Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group data bases. *J Clin Oncol* 1994;12:2327–2332.
- 15 Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23:6207–6219.
- 16 Aroney RS, Aisner J, Wesley MN, et al. Value of prophylactic cranial irradiation given at complete remission in small cell lung carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1983;67:675–682.
- 17 Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997;33:1752–1758.
- 18 Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer* 1998;21:193–201.
- 19 Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, et al. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up result. *Lung Cancer* 1993;10:47–54.
- 20 Wagner H, Kim K, Turrisi A, et al. A randomized phase III study of prophylactic cranial irradiation *vs* observation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: final report of an incomplete trial by the ECOG and RTOG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:376.
- 21 Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–484.
- 22 Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001;1:5.
- 23 Patel S, Macdonald OK, Suntharalingam M. Evaluation of the use of prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Cancer* 2009;115:842–850.
- Duże badanie retrospektywne oparte na danych pochodzących z bazy SEER.
- 24 Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose *versus* higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467–474.
- Randomizowane badanie kliniczne oceniające optymalną dawkę PCI u chorych z postacią ograniczoną SCLC, u których uzyskano całkowitą odpowiedź. W tej grupie chorych standardową metodą postępowania powinno być PCI w dawce wynoszącej 25 Gy.
- 25 Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664–672.
- 26 Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms – results of an international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009;27:78–84.
- Ocena QoL w randomizowanym badaniu analizującym rolę PCI u chorych z postacią uogólnioną SCLC, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię.
- 27 Lester JF, Coles B, Macbeth FR. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for nonsmall cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005221.
- 28 Mira JG, Miller TP, Crowley JJ. Chest irradiation *vs*. chest irradiation plus chemotherapy with or without prophylactic brain radiotherapy in localized nonsmall lung cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:145.
- 29 Russell AH, Pajak TE, Selim HM, et al. Prophylactic cranial irradiation for lung cancer patients at high risk for development of cerebral metastasis: results of a prospective randomized trial conducted by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:637–643.
- 30 Umsawasdi T, Valdivieso M, Chen TT, et al. Role of elective brain irradiation during combined chemoradiotherapy for limited disease nonsmall cell lung cancer. *J Neurooncol* 1984;2:253–259.
- 31 Gore EM, Bae K, Wong S, et al. A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation *versus* observation in patients with locally advanced nonsmall cell lung cancer: initial analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0214 [abstract #7506]. *J Clin Oncol* 2009;27 (Suppl).
- Randomizowane badanie kliniczne oceniające rolę PCI u chorych na NSCLC. Niestety, badanie przedwcześnie zamknięto z powodu zbyt wolnego naboru uczestników.
- 32 Cull A, Gregor A, Hopwood P, et al. Neurological and cognitive impairment in long-term survivors of small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:1067–1074.
- 33 Komaki R, Meyers CA, Shin DM, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:179–182.
- 34 Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: effect of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008;112:589–595.
- Interesujące badanie oceniające stan neurologiczny i czynności poznawcze wyjściowo i w trakcie obserwacji grupy 96 chorych.
- 35 Van Oosterhout AG, Ganzevles PG, Wilink JT, et al. Sequelae in long-term survivors of small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:1037–1044.
- 36 Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J 2nd, et al. Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1998;16:1954–1960.
- 37 Le Pechoux C, Laplanche A, Faivre Finn C, et al. Neuro-cognitive follow-up among patients with limited small cell cancer (SCLC) treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation (PCI) according to the intergroup phase III trial (PCI99-01, IFCT 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212). *J Thorac Oncol* 2009;4:S393.
- 38 Lee JJ, Bekele BN, Zhou X, et al. Decision analysis for prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3597–3603.