

## Współczesne standardy leczenia raka płuca

Maciej Krzakowski

### Wstęp

Pierwotny rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce, o czym świadczy liczba ok. 20 tys. zachorowań w 2005 r. – w tym ponad 15 tys. u mężczyzn i niemal 5 tys. u kobiet. Oznacza to, że rak płuca stanowił odpowiednio u mężczyzn i kobiet ok. 23% i ok. 8% zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe. Rokowanie chorych na raka płuca jest nadal niezadowalające, co obrazuje udział zgonów z powodu tego nowotworu w ogólnej strukturze umieralności na nowotwory (ok. 32% u mężczyzn i ok. 12% u kobiet) [1]. Wyniki badania EUROCORE-5 wskazują, że wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z rozpoznaniem raka płuca wynosi w Polsce ok. 14% [2].

Obecna klasyfikacja wyróżnia 4 podstawowe typy histologiczne stanowiące ok. 95% wszystkich raków płuca – rak płaskonabłonkowy (ok. 30%), rak drobnokomórkowy (ok. 20%), rak gruczołowy (ok. 35%) i rak wielkokomórkowy (ok. 10%). Rak drobnokomórkowy (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych i odrębności te stały się podstawą stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) [3].

Możliwości poprawy rokowania chorych na raka płuca zależą w największym stopniu od eliminacji narażenia na dym tytoniowy, a także od wczesnego wykrywania tego nowotworu oraz stosowania skojarzonego leczenia zgodnie z ogólnie przyjętymi zaleceniami postępowania.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest omówienie wytycznych postępowania, które zostały szczegółowo przedstawione w ramach zaleceń Polskiej Unii Onkologii [4].

### Niedrobnokomórkowe raki płuca

Chorzy na NDRP w stopniach I i II oraz część chorych w stopniu IIIA powinni być poddawani pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu, przy czym standardowe postępowanie polega na wykonaniu lobektomii lub pneumonektomii oraz usunięciu węzłów chłonnych wnekłki i śródpiersia [4]. Uzupełniająca radioterapia pooperacyjna nie jest zalecana w przypadku doszczętnego wycięcia NDRP i stwierdzenia w mikroskopowym badaniu poopera-

cyjnym cechy pN0 lub pN1 (warunek – wiarygodne określenie stanu węzłów chłonnych). Stosowanie radioterapii po doszczętnym wycięciu w przypadku obecności cechy pN2 pozostaje przedmiotem kontrowersji i obecnie dopuszcza się stosowanie pooperacyjnego napromieniania lub wyłącznie obserwacji [4, 5]. Wyniki badań z randomizacją oraz metaanalizy tych badań [6] (bezwzględna różnica w zakresie 5-letniego przeżycia całkowitego – 5%) uzasadniają stosowanie uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej u chorych na NDRP o zaawansowaniu pII i pIIIA. Uzupełniające leczenie powinno polegać na podaniu 3–4 cykli chemioterapii z udziałem cisplatyny w dawce 80–100 mg/m<sup>2</sup>. Zaleca się stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z winorelbiną, ponieważ najwięcej dowodów naukowych dotyczy tego schematu. Uzupełniająca chemioterapia powinna być podejmowana jedynie u chorych w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po zabiegu operacyjnym oraz bez współistnienia poważnych chorób i istotnych przeciwwskazań medycznych do chemioterapii. Przedoperacyjną chemioterapię u chorych w stopniu zaawansowania IIIA zaleca się jedynie w ramach prospektywnych protokołów badawczych, pod warunkiem wiarygodnego określenia stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badanie KT i mediastinoskopia). Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji, powinni być poddawani radioterapii lub chemioradioterapii wg zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB [4, 7].

Wyniki badań z randomizacją i metaanaliz wskazują na przewagę leczenia skojarzonego (radioterapia i chemioterapia) w porównaniu z wyłączną radioterapią i jednoczesnego w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem obu metod. Chorzy kwalifikowani do chemioradioterapii, zwłaszcza jednoczesnej, powinni spełniać warunki dobrego stanu sprawności, prawidłowej masy ciała, ograniczonej masy guza i odpowiedniej wydolności oddechowej. Wyłączna radioterapia o założeniu radykalnym zalecana jest u chorych z obecnością przeciwwskazań do chemioradioterapii [4, 7].

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny i w zależności od

sytuacji klinicznej może obejmować chemioterapię, radioterapię paliatywną lub jedynie leczenie objawowe. Ostatnio wprowadzono leki o mechanizmach działania skierowanych na swoiste cele molekularne (inhibitory angiogenezy lub szlaku naskórkowego czynnika wzrostu). Szerokie stosowanie tego rodzaju leków ogranicza jednak brak wartościowych czynników o charakterze predykcyjnym. W wybranych sytuacjach klinicznych możliwe jest stosowanie leczenia chirurgicznego chorych z pojedynczym przerzutem do nadnerczy lub do ośrodkowego układu nerwowego. Wybór metody postępowania powinien opierać się na dokładnej ocenie sytuacji klinicznej [4].

### Drobnokomórkowy rak płuca

Podstawową metodę leczenia chorych na DRP stanowi chemioterapia. Obecnie najczęściej stosuje się połączenie cisplatyny z etopozydem w różnych modyfikacjach. Alternatywnym, aczkolwiek nieco mniej skutecznym schematem jest skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu. Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli chemioterapii. Należy unikać obniżania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie znajduje uzasadnienia naprzemienne stosowanie różnych schematów chemioterapii, leczenia podtrzymującego oraz intensyfikowanego [4, 8].

U chorych z ograniczoną postacią DRP, którą określono na podstawie pełnej wstępnej diagnostyki, celowe jest zastosowanie leczenia skojarzonego z udziałem chemioterapii i napromieniania klatki piersiowej. Za najbardziej wskazane uważa się wczesne rozpoczęcie radioterapii (tzn. nie później niż w trakcie 3. cyklu chemioterapii). Zastosowanie jednoczesnej chemioradioterapii nie może zmniejszyć należytej intensywności chemioterapii. Należy stosować schemat z udziałem cisplatyny i etopozydu. Do leczenia mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań. Chemioradioterapia nie powinna być stosowana u chorych z przerzutami do nadobojczykowych węzłów chłonnych i/lub płynem w jamie opłucnej oraz z guzem o wymiarach uniemożliwiających jego objęcie wysoką dawką napromieniania. Chorzy w stadium choroby ograniczonej, którzy w wyniku chemioradioterapii lub chemioterapii uzyskują całkowitą remisję guza w klatce piersiowej, a także chorzy w stadium choroby rozległej z odpowiedzią na chemioterapię, powinni być następnie poddawani elektrywnemu napromienianiu mózgowia [4, 9].

Leczenie chorych z nawrotem DRP po wcześniejszej chemioterapii lub chemioradioterapii zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz bieżącego stanu sprawności. Liczbę cykli chemioterapii drugiej linii wyznaczać powinna tolerancja leczenia i uzyskiwane korzyści obiektywne. Postępowanie w tej grupie ma charakter paliatywny, w wybranych przypadkach można podjąć próbę radioterapii [4].

### Podsumowanie

Leczenie chorych na raka płuca wymaga skojarzonego postępowania z wykorzystaniem w uzasadnionych przypadkach wszystkich dostępnych metod. Należy dążyć do sytuacji, w której leczenie będzie prowadzone w ośrodkach mających możliwość postępowania wielodyscyplinarnego.

### Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Warszawa 2007.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-96.
3. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001; 18: 1059-168.
4. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Jassem J i wsp. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M i wsp. (red.). Wyd. 2. Via Medica, Warszawa 2007; 67-90.
5. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 1998; 352: 257-63.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of 5 randomized trials including 4584 patients. *J Clin Oncol* 2006; 24 Suppl 18: 366.
7. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, et al. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 221-5.
8. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005; 366: 1385-96.
9. 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. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-45.

prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski  
kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej  
Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie