

*Małgorzata Suszko-Każarnowicz, Ewa Wasilewska-Teśluk*

## **Drobnokomórkowy rak płuc – postęp leczenia w województwie warmińsko-mazurskim?**

Oddział Chemioterapii Nowotworów Płuc  
Samodzielny Publiczny Zespół Gruzlicy i Chorób Płuc w Olsztynie  
*Ordynator: lek. Andrzej Każarnowicz*  
Oddziału Radioterapii ZOZ MSWiA z WMCO w Olsztynie  
*Ordynator: dr n. med. Sergiusz Nawrocki*

*Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuc, radioterapia,  
chemioterapia, profilaktyczne napromienianie mózgu*

*Key words: small cell lung cancer, radiotherapy,  
chemiotherapy, prophylactic cranial irradiation*

W 2003 r. w Polsce zachorowało na nowotwory złośliwe 120 000 osób. Były one drugą przyczyną zgonów w naszym kraju [1].

Nowotwory płuc, mimo zmniejszania się odsetka palących, nadal są najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn (1/3 zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe).

W populacji polskich kobiet wiodącym umiejscowieniem nowotworów jest pierś i płuco [1].

W województwie warmińsko-mazurskim 36,9% zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn dotyczy raka płuca (pierwsze miejsce), u kobiet natomiast stanowi on 8,2% ogółu zachorowań (drugie miejsce). W 2005 r. w województwie zarejestrowano 777 zachorowań na nowotwory złośliwe płuc, z tego 168 chorych stanowiły kobiety (szczelność rejestru wynosi około 86%) [1].

Drobnokomórkowy rak płuc (DRP) stanowi ok. 20% wszystkich nowotworów płuc. DRP jest bardzo agresywny o wysokim współczynniku wzrostu i z wczesnym występowaniem rozsiewu. U 60–80% chorych, którzy w okresie diagnostyki znajdowali się w stadium rozsiewu (ED), mediana przeżycia wynosi 7–12 miesięcy, a długie przeżycie obserwuje się tylko u 2%. U chorych z chorobą ograniczoną do klatki piersiowej mediana przeżycia wynosi 12–20 miesięcy, a przeżycie 5-letnie dotyczy tylko 10–20% pacjentów [2].

### **Postać ograniczona drobnokomórkowego raka płuc**

Postać ograniczona (LD) DRP jest różnie definiowana. Według „International

Assotiation for the Study of Lung Cancer” z 1998 r. obejmuje zmiany, które nie przekraczają jednej połowy klatki piersiowej z węzłami chłonnymi śródpiersia, węzłami chłonnymi nadobojczykowymi po stronie guza oraz przeciwległymi [3].

U osób z chorobą w stadium LD polichemioterapia z **wczesną jednoczasową radioterapią** i następowym profilaktycznym naświetlaniem ośrodkowego układu nerwowego (PCI) jest standardową metodą leczenia.

W metaanalizie trzynastu prospektywnych badań klinicznych, porównujących samodzielną chemioterapię versus chemioterapię skojarzoną z radioterapią, wykazano pięcioprocentową poprawę przeżyć 3-letnich w grupie leczonej w sposób skojarzony [4]. W postaci LD drobnokomórkowego raka płuca stosowanie napromieniania na obszar guza i węzły chłonne śródpiersia zmniejsza częstość nawrotów w klatce piersiowej o 25% oraz wydłuża przeżycia 2-letnie o 5,4% w stosunku do samodzielnej chemioterapii [14].

Lepsze wyniki takiego leczenia są szczególnie widoczne, gdy chemioterapia i radioterapia stosowane są równocześnie aniżeli w sposób sekwencyjny [5, 6].

Duża heterogenność komórek DRP w guzie, w miarę trwania leczenia cytostatykami, selekcjonuje klony chemiooporne zdolne do szybkiej proliferacji i przerzutowania. Czas pomiędzy pierwszym dniem chemioterapii i ostatnim dniem radioterapii jest najważniejszym czynnikiem predykcyjnym dla przeżyć w leczeniu DRP – im jest krótszy, tym lepsze wyniki leczenia [12].

Stąd, w świetle aktualnych danych, optymalnym sposobem postępowania jest wczesna jednoczasowa radiochemioterapia. Optymalnie radioterapia powinna rozpocząć się do 24 godzin od zakończenia pierwszego kursu chemioterapii PE.

Na uwagę zasługuje również fakt, że leczenie prowadzone dwa razy dziennie w dawce frakcyjnej 1,5 Gy do dawki całkowitej 45 Gy w ciągu trzech tygodni, jest skuteczniejsze w stosunku do napromieniania jeden raz w ciągu dnia, w dawce frakcyjnej 1,8 Gy do dawki całkowitej 45 Gy w ciągu pięciu tygodni leczenia. Obserwowany jest wzrost przeżyć 2-letnich z 41% do 47%. Jednocześnie jednak wzrasta odsetek powikłań, z których najczęstszym jest popromienne zapalenie przełyku [11].

Po zakończeniu leczenia systemowego, z uwagi na dużą częstość przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego u chorych na DRP stosuje się profilaktyczne napromienianie mózgu (PCI). Leczenie to zmniejsza częstość przerzutów do mózgu z 25% do 5% oraz powoduje wzrost przeżyć 3-letnich o 4,5%, obawy o wzrost neurotoksyczności są nieuzasadnione [12, 13].

### **Postać rozległa drobnokomórkowego raka płuc**

Polichemioterapia jest metodą z wyboru w leczeniu chorych z postacią ED drobnokomórkowego raka płuc. Standardem leczenia tej postaci choroby są cztery do sześciu kursów chemioterapii, składającej się z cisplatyny i etopozydu – PE. Redukcja dawek czasami stosowana u starszych chorych w złym stanie ogólnym znacznie obniża skuteczność leczenia [2]. Stosowanie schematów wielolekowych nie poprawia rokowania w stosunku do leczenia schematem dwulekowym – PE [7, 8]. Po zakoń-

czeniu leczenia u prawie wszystkich chorych w stadium rozległym choroby wystąpi wznowa lub progresja miejscowa. Rokowanie w tej grupie chorych jest złe.

Wśród osób z progresją wyróżniamy dwie grupy: osoby, u których do progresji/wznowy doszło po 90 dniach od zakończenia poprzedniego leczenia, oraz chorzy z chorobą pierwotnie oporną, u których do progresji doszło w krótszym czasie lub już w trakcie leczenia pierwszego rzutu. Do niedawna celowość stosowania leczenia drugiego rzutu chemioterapii w drobnokomórkowym raku płuc była dyskutowana.

W opublikowanym w 2006 r. przez O'Briena badaniu klinicznym chorzy z nawrotowym DRP po pierwszym rzucie chemioterapii, którzy nie kwalifikowali się do intensywnego leczenia, otrzymywali topotekan doustnie lub Best Supportive Care (BSC). W tej grupie uzyskano poprawę jakości życia oraz wydłużenie całkowitego przeżycia.

Topotekan jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w przypadkach wznowy DRP [9]. Rola radioterapii w postaci rozsianej DRP do 2007 r. ograniczała się głównie do łagodzenia objawów z klatki piersiowej, takich jak: kaszel, krwiotłucie, bóle oraz do leczenia stwierdzonych przerzutów do mózgu u chorych nieodpowiadających na chemioterapię. Kolejnym nieznacznym postępowaniem w strategii leczenia postaci rozległej DRP jest włączenie profilaktycznego napromieniania mózgu. W 2007 r. ukazała się oryginalna praca Slotmana i współpracowników, w której autorzy porównywali zastosowanie PCI u chorych z postacią ED DRP po zakończonej chemioterapii. W grupie badanej rzadziej wystąpiły objawowe przerzuty do mózgu, całkowity czas przeżycia był znamienne dłuższy, a odsetek jednorocznych przeżyć był odpowiednio 27,1% i 13,3%. Jednak w tej grupie osób obserwowano również wyższy odsetek wczesnych działań niepożądanych [10].

Od roku 2003, w którym otwarto Zakład Radioterapii w Olsztynie, chorzy na nowotwory uzyskali lepszy dostęp do napromieniania, a co za tym idzie do nowoczesnych i najskuteczniejszych z poznanych dotychczas sposobów leczenia nowotworów złośliwych.

W ośrodkach o ograniczonym dostępie do radioterapii, co dotyczyło również chorych z naszego regionu do 2003 r., napromienianie na obszar klatki piersiowej jest stosowane po zakończeniu chemioterapii. W DRP wczesna jednoczasowa radiochemioterapia z profilaktycznym napromienianiem mózgu u chorych w stadium ograniczonym jest obecnie rutynowym sposobem postępowania w naszym ośrodku.

Światowe rekomendacje w tym roku rozszerzyły się o profilaktyczne napromienianie mózgu u chorych w stadium ED DRP, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie cytostatykami. Dzięki PCI uzyskano zmniejszenie częstości przerzutów do mózgu z 40,4% do 14,6% oraz znamienne wydłużenie czasu przeżycia i czasu do progresji. W tym roku w lipcu nasz ośrodek wprowadził metodę PCI w stadium ED DRP do standardowych procedur leczniczych.

### Streszczenie

Drobnokomórkowy rak płuc (DRP) stanowi około 20% nowotworów płuc, z tendencją do spadku zachorowań w związku ze zmianą nawyków palenia tytoniu. Jest

bardzo agresywnym typem nowotworu o wysokim współczynniku wzrostu i z wczesnym występowaniem rozsiewu. W czasie ostatnich 30 lat mimo obserwowanej na świecie znaczącej statystycznie poprawy przeżyć, rokowanie nadal pozostaje poważne, a przeżycia 5-letnie jest udziałem 10–20% pacjentów w postaci ograniczonej DRP.

Od 2003 roku, dzięki otwarciu Zakładu Radioterapii w Olsztynie, chorzy uzyskali lepszy dostęp do radioterapii, a co za tym idzie do nowoczesnych i najskuteczniejszych z poznanych dotychczas sposobów leczenia.

### Summary

The incidence of small-cell lung cancer (SCLC) accounts about 20% of all lung cancer. SCLC is an aggressive type of cancer, characterized by high growth rate and early systemic dissemination. In this cancer was noted a statistically significant improvement in survival over the past 30 years. Since 2003 our patients received better access to radiotherapy.

PIŚMIENNICTWO: 1. *Dzidkowska J. i wsp.*: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2003. — 2. *Murray N., et. al.*: A review of first line treatment for small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2006. — 3. *AJCC cancer staging handbook*, New York 2002. — 4. *Pigmon J.-P., et. al.*: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 1618–1624. — 5. *Tokada M. i wsp.*: 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, Jul 15, 20(14), 3054–60. — 6. *Murray N., et. al.*: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited small cell lung cancer: a randomized study, *J. Clin. Oncol.* 1997, 15, 893–900. — 7. *Roth B.J., et. al.*: Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group, *J. Clin. Oncol.* 1992, 10, 282–291. — 8. *Lee S.M., et. al.*: Phase II trial of thalidomide with chemotherapy and as maintenance therapy for patients with poor prognosis small-cell lung cancer, *Lung Cancer* 2007, Oct 5. — 9. *O'Brien, et. al.*: Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 5441–5447. — 10. *Slotman B., et. al.*: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007, Aug 16, 357(7), 664–72. — 11. *Turrisi A.*: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *NEJM* 1999, 340, 265–271. — 12. *De Ruysscher D.*: Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 1057–1063. — 13. *Auperin A.*: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission: Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *NEJM* 1999, 341, 476–484. — 14. *Warde P., Payne D.*: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10, 890–895.

*Danuta Kozłowska-Trusewicz*

## **Przewlekła niewydolność nerek – rola określania filtracji kłębuskowej GFR we wczesnej diagnostyce**

Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „OLMED”

*Słowa kluczowe: przewlekła niewydolność nerek, filtracja kłębuskowa (GFR), kreatynina, dializa, leczenie nefroprotekcyjne*

*Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate (GFR), creatinine, hemodialysis, nephroprotection treatment*

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) to zespół chorobowy wielobjawowy powstający w wyniku postępującego, nieodwracalnego i długotrwałego uszkodzenia nerek – upośledzenia czynności kłębuszków i cewek nerkowych oraz zwłóknienia tkanki śródmiąższowej.

Według amerykańskich wytycznych National Kidney Foundation (NKF) niewydolność nerek zdefiniowano jako:

- wartość filtracji kłębuskowej (GFR)  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  powierzchni ciała (pc.), z towarzyszącymi w większości przypadków podmiotowymi i przedmiotowymi objawami mocznicy (uremia);
- konieczność rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (dializy lub przeszczepienia nerki) z powodu powikłań związanych ze zmniejszeniem GFR, które pociągają za sobą zwiększone ryzyko innych niekorzystnych następstw i zgonu.

Przewlekła niewydolność nerek charakteryzuje się postępującym upośledzeniem filtracji kłębuskowej (GFR) i pozostałych funkcji nerek: wydalniczej – usuwanie zbędnych produktów przemiany materii, wewnątrzwydzielniczej – produkcja erytropoetyny, regulacyjnej – gospodarka wodno-elektrolitowa, i metabolicznej – wytwarzanie czynnej postaci witaminy 1,25 (OH) D<sub>3</sub>.

Do niewydolności nerek prowadzi przewlekła choroba nerek, która również zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

W rozpoznawaniu przewlekłej choroby nerek (PChN) należy kierować się następującymi kryteriami:

- 1) uszkodzenie nerek strukturalne lub czynnościowe trwające powyżej 3 miesięcy z prawidłowym lub zmniejszonym GFR, którego objawami są wskaźniki uszkodzenia nerek, czyli zmiany w moczu lub we krwi albo nieprawidłowy wynik badań obrazowych;