

10-letnie przeżycie pacjenta z postacią ograniczoną raka drobnokomórkowego płuc – opis przypadku

10-year survival in patient with limited disease small cell lung carcinoma – a case study

Michał Matyjaszczyk¹, Kinga Kubus, Justyna Gawryś, Dariusz Sawka²,
Joanna Jaczewska-Matyjaszczyk¹

¹ I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Szpital Specjalistyczny, Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza w Brzozowie

Streszczenie

72-letni pacjent zgłosił się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z powodu objawów infekcji dróg oddechowych. W toku diagnostyki rozpoznano postać ograniczoną drobnokomórkowego raka płuca (*limited disease small cell lung carcinoma*, LD-SCLC). Pacjent był leczony równoczesną chemioradioterapią, uzyskał pełną remisję kliniczną i histologiczną na okres 10 lat. Pacjent podlegał starannej obserwacji po leczeniu w kierunku wtórnych nowotworów. Po nieznacznym urazie głowy pacjent zaczął skarżyć się na osłabienie czucia w kończynach dolnych. W wykonanym badaniu tomograficznym głowy uwidoczniło zmianę litą o charakterze meta. Aktualnie pacjent jest poddawany radioterapii mózgu. *Geriatrics 2010; 4: 51-54.*

Słowa kluczowe: drobnokomórkowy rak płuca, karboplatyna, cisplatyna, etopozyd, radioterapia

Summary

This case presents a 72-year-old patient who was admitted to a primary care physician due to symptoms of infection. The patient was diagnosed with small cell lung carcinoma in state of limited disease (LS-SCLC). Following concurrent chemioradiotherapy resulted in clinical and histological complete response for nearly 10 years without further treatment. The patient underwent careful monitoring for the development of a second primary tumour. Due to asthenia of the limbs and occurrence of head's injury he was referred to computer tomography of the head which revealed a pathologic mass in cerebral parietal area, surrounded by extensive oedema. Now the patient is treated with brain's radiotherapy. This patient represents a rare case of long term survival in LS-SCLC. *Geriatrics 2010; 4: 51-54.*

Keywords: small cell lung carcinoma, carboplatyna, cisplatyna, etopozyd, radioteraphy

Opis przypadku

72-letni pacjent zgłosił się przed 10 laty do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z objawami infekcji dróg oddechowych. W wywiadzie: nikotynizm (40 paczolat), wywiad w kierunku chorób przewlekłych negatywny, wywiad onkologiczny negatywny. W chwili badania pacjent w dobrym stanie ogólnym. Wykonane zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej uwidoczniało

patologiczną zmianę w szczycie prawego płuca. Pacjent skierowany do hospitalizacji, w toku której odbyła się dalsza diagnostyka: bronchoskopia z pobraniem wycinków z ostrogi międzypłatowej i popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych do badania cytologicznego; badanie ultrasonograficzne jamy opłucnowej z biopsją cienkoigłową; tomografia komputerowa klatki piersiowej. W badaniu ultrasonograficznym jamy opłucnowej uwidoczniło guz zlokalizowany

Tabela 1. Morfologia krwi pacjenta podczas leczenia chemicznego

	WBC ($\times 10^9/l$)	RBC ($\times 10^{12}/l$)	Hb (g/dl)	HTC (%)	PTK ($\times 10^9/l$)	uwagi
wyjściowo	7,8	4,16	12,30			
Po I cyklu	4,8	3,78	12,1		450	
Po II cyklu	9,79	2,19	24,6		275	
Po III cyklu	3,4	2,75	9,0	24,6	259	2j. ME
Po przetoczeniu ME	9,3	3,62	11,2	32,7	271	
Po IV cyklu	4,2	2,81		26,9	356	2j. ME
Po V cyklu	2,5	2,8		27,9	271	

przykręgosłupowo w szczycie płuca prawego wymiarach 80 x 78 mm. Wynik badania histopatologicznego: *carcinoma anaplasticum microcellulare pulmonis*. Pacjent został zakwalifikowany do leczenia systemowego, otrzymał dwa cykle leczenia chemicznego wg schematu: carboplatyna - 600 mg, etopozyd - 200 mg przez 3 dni. Przed trzecim cyklem chemioterapii pacjent został zakwalifikowany do równoczesnego napromieniania klatki piersiowej. Napromieniano śródpiersie przednie i tylne, węzły chłonne nadobojczykowe obustronnie w 25 frakcjach 50 Gy. Po trzecim cyklu chemioterapii (carboplatyna 800 mg, etopozyd 200 mg przez 3 dni) u pacjenta wystąpił znaczny spadek parametrów morfotycznych krwi (Tabela 1.), przetoczono 2 jednostki masy erytrocytarnej.

W IV, V, VI cyklu chemioterapii dokonano zmiany leku alkilującego z karboplatyny na cisplatinę (cisplatinę 150 mg, etopozyd 200 mg/3dni). Po każdym cyklu leczenia chemicznego wykonywano zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej celem oceny wyników leczenia. W ostatnim rentgenogramie wykonanym po zakończeniu leczenia zauważalna niewielka regresja zmian w płucu. Pacjenta przekazano do dalszej obserwacji i kontynuacji leczenia objawowego w poradni specjalistycznej, wizyty kontrolne odbywały się w odstępach 1-2 miesięcznych przez pierwsze dwa lata, następnie przez kolejne dwa lata co 6 miesięcy, a później co roku. W kontrolnym rtg klatki piersiowej zaobserwowano liczne pasmowate cienie, włóknisto-błiznowaciejące z zagęszczeniem mięszu przytchawiczego oraz w okolicy górnego bieguna wnęki prawej, które wskazują na zmiany bliznowate po radioterapii.

10 lat później pacjent zgłosił się do lekarza z powodu osłabienie czucia w kończynach dolnych, które wiązał z przebytych nieznacznym urazem głowy. W wykonanym badaniu tomograficznym głowy uwi- doczniono patologiczną zmianę zlokalizowaną przy-

sierpowo, po stronie prawej w okolicy ciemieniowej o wym. 13x14x8 mm otoczoną dość rozległą palczastą strefą obrzęku tkanek. W badaniu rtg klatki piersiowej nie uwi- doczniono cech wznowy procesu nowotworowego. Pacjenta zakwalifikowano do napromieniania mózgowia dawką 20 Gy w 5 frakcjach. Obecnie chory jest poddawany radioterapii mózgu. Po II serii napromieniania badanie tomograficzne ujawniło regresję wielkości zmiany z 15x9 mm do 9x6 mm, znacznego stopnia zmniejszenie obszaru strefy palczastego obrzęku okołoguzkowego.

Dyskusja

Rak płuca jest poważnym, ogólnosi- atowym problemem zdrowotnym i epidemiologicznym. Jest naj- częstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn (23,8% wszystkich nowotworów), drugim co do częstości występowania u kobiet (8,2% wszystkich nowotworów) i zajmuje pierwsze miejsce jako przyczyna zgonów z powodu nowotworu [1], w Polsce rocznie umiera z tego powodu około 20000 osób. Szczyt zachorowań następuje po 70.r.ż.

Rak anaplastyczny drobnokomórkowy stanowi 15-20% wszystkich przypadków raka płuc. Etiologia choroby jest złożona, jednak najważniejszym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu. Drobnokomórkowy rak płuca cechuje się szybkim wzrostem. W momencie wykrycia u większości pacjentów obecne są już przerzuty odległe. W 1/3 przypadków przerzuty odległe są pierwszym objawem raka płuca. Najczęściej lokalizują się one w nadnerczach (bezobjawowe), mózgu, wątrobie, kościach. Pojawienie się miejscowych objawów wzrostu guza mogą poprzedzać również zespoły paraneoplastyczne, będące skutkiem wytwarzania przez komórki nowotworu hormonów lub cytokin.

Z powodu małej przydatności klinicznej klasyfikacja zaawansowania nowotworu według systemu

TNM nie znajduje zastosowania w przypadku SCLC. Powszechnie stosowany jest natomiast podział 2-stopniowy zaproponowany przez *Veterans Administration Lung Cancer Study*, który znajduje odzwierciedlenie w przyjętych schematach terapeutycznych. Zgodnie z tym systemem wyróżnia się:

- postać ograniczoną choroby (LD, *limited disease*) – zasięg nowotworu nie przekracza połowy klatki piersiowej, węzłów chłonnych wnęki lub śródpiersia, może występować wysięk nowotworowy w opłucnej oraz przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych po stronie guza lub przeciwnej; nowotwór może być objęty jednym polem radioterapii, ta postać występuje u ok. 30-40% pacjentów z SCLC, jest potencjalnie uleczalna przy użyciu radio- i chemioterapii;
- postać rozległą choroby (ED, *extensive disease*) – nowotwór przekracza granice podane w definicji postaci ograniczonej; ta postać choroby dotyczy ok. 60-70% pacjentów z SCLC [2,3].

Chirurgia znajduje bardzo ograniczone zastosowanie w leczeniu tej postaci raka płuca [4]. SCLC wykazuje natomiast dużą wrażliwość na chemo- i radioterapię (ok. 80-90% pacjentów odpowiada na leczenie, w ok. 50% udaje się uzyskać całkowitą remisję; dla postaci rozsianej odpowiednio 55% i 25%). Nie prowadzi ona jednak do wyleczenia, prawdopodobnie z powodu wtórnej chemiooporności. Uzyskane remisje trwają na ogół krótko (kilka miesięcy) a nawroty cechują się chemioopornością. Choć nowe schematy chemo- i radioterapii przyczyniły się do poprawy długości przeżycia chorych, to jednak nadal wskaźniki umieralności z powodu tego nowotworu pozostają wysokie. U chorych z postacią ograniczoną nowotworu stosuje się równocześnie chemioterapię (cisplatyna z etopozydem, ew. karboplatyna u pacjentów nietolerujących lub z przeciwwskazaniami do cisplatyny, alternatywnie cisplatyna z irinotekaniem) i radioterapię na obszar guza (*thoracic radiation therapy*, TRT). Osiągnięciem ostatnich dwóch dekad jest wprowadzenie profilaktycznej radioterapii mózgu (*prophylactic cranial irradiation*, PCI), zmniejszającej prawdopodobieństwo późnego ujawnienia się przerzutów do mózgu u pacjentów z całkowitą remisją po chemioterapii i poprawiającą odsetek przeżyć całkowitych [5-8]. Leczeniem pierwszego rzutu w rozległej postaci choroby jest chemioterapia z użyciem cisplatyny i etopozydu (alternatywnie irinotekanu). W tej grupie chorych radioterapia stosowana bywa jedynie jako metoda paliatywna

[3,5,9-11]. Szczególne trudności wiążą się z leczeniem osób starszych ze względu na większą toksyczność wysokich dawek chemioterapeutyków oraz obecność współistniejących chorób przewlekłych.

Pomimo stosowanego leczenia rokowanie w tej chorobie pozostaje bardzo złe. Mediana przeżycia chorych w stadium choroby ograniczonej wynosi 14-24 miesięcy, natomiast w stadium choroby rozległej mieści się ona w granicach 7-11 miesięcy od postawienia diagnozy. Przeżycie 5-letnie w stadium choroby ograniczonej dotyczy 20-25% chorych, natomiast w stadium choroby rozległej przeżycie 2-letnie dotyczy nie więcej niż 10% chorych (przeżycie 5-letnie zdarza się w tej grupie wyjątkowo) [12].

Niezależnie od pierwotnego zaawansowania nawrót SCLC stwierdza się u ponad 95% ogółu chorych, a mediana czasu przeżycia w tej grupie wynosi zaledwie 2-4 miesięcy.

Dotychczasowe badania nie pozwalają jednoznacznie wyodrębnić czynników prognostycznych choroby [13,14]. U chorych na drobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z grupą referencyjną stwierdzano istotnie większe stężenia swoistej enolazy neuronowej (*neuron-specific enolase*, NSE), prekursora peptydu uwalniającego gastrynę (*pro gastrin releasing peptide*, ProGRP), naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) oraz liczbę płytek krwi i wartości surowiczego wskaźnika nowotworowego (CSI, *cancer serum index*). Wyniki dotychczasowych badań nie pozwalają jednak na określenie jednoznacznego stanowiska odnośnie do wartości ww. czynników jako niezależnych czynników prognostycznych [15].

Wnioski

Przedstawiony przypadek kliniczny zasługuje na uwagę ze względu na wieloletnie przeżycie. U pacjenta zastosowanie standardowej radiochemioterapii umożliwiło uzyskanie 10-letniej remisji. Pomimo prób opracowania nowych schematów terapeutycznych wyniki leczenia chorych na SCLC są bardzo niezadowolające, szczególnie w postaci ED. O odrębności raka drobnokomórkowego w stosunku do pozostałych typów histologicznych nowotworów płuc decydują w znacznej mierze różnice we własnościach biologicznych, wydaje się więc oczywiste, że badania w kierunku lepszego poznania biologii tych nowotworów mogłyby zaowocować nowymi możliwościami terapeutycznymi. Na

szczególną uwagę zasługują przypadki długoletnich przeżyć, które mogłyby dostarczyć cennych informacji na temat czynników modyfikujących przebieg choroby czy spowalniających jej postęp.

Adres do korespondencji
Michał Matyjaszczyk
I Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl
Tel.: (+48 22) 627 39 86

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Biuletyn Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku; Warszawa 2008.
2. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Gdańsk: Via Medica; 2004, dodruk 2006.
3. Hurria A, Kris MG Management of Lung Cancer in Older Adults CA Cancer J Clin 2003;53:325.
4. Yu JB, Decker RH, Detterbeck FC, Wilson LD. Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010;5:215-9.
5. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeek JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. Eur Respir J 2010;35:202-15. Am J Med Sci 2010;339:68-76.
6. Dowell JE. Small cell lung cancer: are we making progress? Am J Med Sci 2010;339:68-76.
7. de Ruysscher D. Treatment of Limited Disease Small Cell Lung Cancer. Front Radiat Ther Oncol 2010;42:173-9.
8. Ploner F SCLC – ASCO 2009 magazine of european medical oncology memo 2009;2:218-20.
9. Ciombor KK, Rocha Lima CMS. Management of Small Cell Lung Cancer Current Treatment Options in Oncology 2006;7:59-68.
10. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: Current Chemoradiotherapy Treatment Paradigms. Oncologist 2010 Feb 9.
11. Pallis AG, Shepherd FA, Lacombe D, Gridelli C Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients. Cancer 2010;116:1192-200.
12. Krzakowski M, Orłowski T. Nowotwory płuca i klatki piersiowej. W: Krzakowski M. (red.). Onkologia kliniczna. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne Borgis;2001:29-30.
13. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, Nelson GD, Rowland KM Jr, Deming RL, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer 2009;115:2721-31. Med Oncol 2009 Apr 28.
14. Arinc S, Gonlugur U, Devran O, Erdal N, Ece F, Ertugrul M, et al. Prognostic factors in patients with small cell lung carcinoma. Med Oncol 2009 Apr 28.
15. Wójcik E, Stasik Z, Sas-Korczyńska B, Sobolewska K, Korzeniowski S, Skotnicki P, et al. Utility of NSE, ProGRP, VEGFA and CSI in diagnostics of small cell lung cancer patients Contemporary Oncology 2009;13:95-101.