

Lucyna Kępka

Zakład Teleradioterapii Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. K. Bujko

Dylematy radykalnego leczenia onkologicznego chorych na raka płuca w okresie starości

Dilemmas in the curative treatment of lung cancer in elderly patients

Abstract

Patients aged 70 years and older accounted for 42% of all lung cancer deaths in Poland in 2005. Although the incidence of lung cancer in elderly people is growing in Poland, like in other developed countries, the standards of treatment for this subset of population are not well established. Prospective elderly-specific trials concerning curative treatment are lacking. The results from prospective trials including elderly participants show similar effectiveness as in younger population at the expense of higher toxicity. Selection bias may limit the ability to generalize results of clinical trials to the entire population of elderly people. Methods of curative treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy as adjuvant for non-small cell lung cancer and basic treatment for limited-stage small cell lung cancer) are discussed. Some treatment options and modifications of standard strategies which are particularly promising in elderly patients, as VADS surgery, stereotactic radiotherapy or abbreviated treatment for SCLC, are presented.

Key words: lung cancer, elderly, radiotherapy, chemotherapy

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 166–172

Streszczenie

W Polsce w 2005 roku 42% zgonów na raka płuca dotyczyło chorych w wieku 70 lat i starszych. Mimo że zapadalność na raka płuca w starości wzrasta zarówno w Polsce, jak w innych społeczeństwach krajów rozwiniętych, brak standardów leczenia dotyczących tej części populacji. Brak również badań prospektywnych nad radykalnym leczeniem raka płuca w starości. Badania, w których uczestniczyli chorzy po 70. roku życia, wskazują, że mają oni podobne wyniki leczenia jak chorzy młodszy, aczkolwiek toksyczność leczenia jest u nich wyższa. Selekcja chorych biorących udział w badaniach klinicznych powoduje, że wnioski z tych badań trudno odnieść do całej populacji ludzi w starszym wieku. W pracy omówiono poszczególne metody leczenia: chirurgię, radioterapię oraz chemioterapię jako leczenie uzupełniające w raku niedrobnokomórkowym i podstawowe w raku drobnokomórkowym. Omówiono też szczególnie obiecujące u chorych w okresie starości opcje leczenia, jak zabiegi wideotorakoskopowe, radioterapię stereotaktyczną oraz skrócone leczenie dla chorych na raka drobnokomórkowego.

Słowa kluczowe: rak płuca, starość, radioterapia, chemioterapia

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 166–172

Wprowadzenie

W Polsce od lat 80., a szczególnie w latach 90. i w pierwszych latach XXI wieku obserwuje się wzrost zachorowalności na raka płuca w ósmej

dekadzie życia [1]. Tendencja do wzrostu zachorowalności na raka płuca w starości dotyczy wszystkich społeczeństw krajów rozwiniętych. W Polsce ten szybki wzrost jest związany z wydłużeniem życia mężczyzn i kobiet spowodowanym

Adres do korespondencji: dr hab. med. Lucyna Kępka, Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel./faks: (022) 643 92 87, e-mail: lucynak@coi.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.04.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867-7077

głównie spadkiem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, obserwowanym od lat 90. Według danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2005 stwierdzono w Polsce 21 455 zgonów z powodu raka płuca, w tym 8982 zgony u osób w 70. roku życia i starszych, co stanowi 42% — dla porównania ten współczynnik w 1999 roku wynosił 36% [2]. W USA odsetek chorych na raka płuca w 70. roku życia i starszych w latach 1988–2003 wynosił 47%, a więc prawie połowę wszystkich zachorowań [3].

W polskich rekomendacjach dotyczących leczenia raka płuca zaleca się u chorych starszych, którzy pozostają w dobrym stanie ogólnym, stosowanie tych samych zasad i metod leczenia, co u młodszych [4]. Brakuje jednoznacznej definicji wieku, w którym zaczyna się starość. Według definicji *World Health Organization* (WHO) starość dzieli się na 3 okresy: wiek podeszły (od 60. do 75. rż.), starość (od 75. do 90. rż.) i wiek sędziwy (od 90. rż.). Wiek kalendarzowy nie zawsze odpowiada wiekowi biologicznemu i nie ma zgodności wśród badaczy, który rok życia uznać za granicę starości. Czasem uznaje się za nią 65. rok życia [5, 6], ale częściej 70., jako że większość procesów degeneracyjnych i schorzeń związanych ze starością wzrasta znacząco pomiędzy 70. a 75. rokiem życia [7]. Większość kontrolowanych badań klinicznych, na których opieramy naszą praktykę, włączała do badania chorych do 70. roku życia, a chorzy starsi, jeśli byli włączani, to stanowili bardzo ograniczony odsetek. Wątpliwości, czy można wyniki tych badań przekładać bezpośrednio na postępowanie terapeutyczne u ludzi powyżej 70. roku życia, prowadzą czasem do dwóch skrajnych postaw: z jednej strony do nihilizmu terapeutycznego u ludzi starych, u których odstępuje się od leczenia lub stosuje leczenie suboptymalne, z drugiej strony do agresywnego podejścia z łączeniem wszystkich, często eksperymentalnych metod leczenia, jak w badaniach nad wyselekcjonowanymi grupami chorych. Celem pracy jest omówienie możliwości zastosowania poszczególnych metod radykalnego leczenia onkologicznego u chorych na raka płuca w okresie starości na podstawie dostępnego piśmiennictwa.

Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) we wczesnych stopniach zaawansowania

Leczenie chirurgiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) we wczesnych stopniach zaawansowania (I i II) daje najlepsze wyniki. W pojedynczych badaniach wyniki leczenia chirurgicznego wyselekcjonowanych chorych w starszym

wieku wydają się dobre i odsetek powikłań nie jest wyższy niż w całej populacji [8, 9].

Jednakże u chorych po 70., a szczególnie po 80. roku życia ryzyko powikłań operacyjnych znacząco wzrasta [10, 11]. W populacyjnym badaniu norweskim ryzyko zgonu w okresie 60 dni po operacji wzrastało dwukrotnie w grupie chorych pomiędzy 70–79 rokiem życia w porównaniu z chorymi młodszy, a u 80-latków ryzyko zgonu w tym okresie wzrastało ponad 3-krotnie, osiągając 18%. Szczególnie wysoką śmiertelność około- i pooperacyjną stwierdzono u 70- i 80-latków po przebytej pneumonektomii, odpowiednio 18 i 33% [10]. W amerykańskim badaniu populacyjnym [11] stwierdzono niższą śmiertelność okołooperacyjną, jednakże ta sama tendencja zaznaczyła się w wypadku chorych po 80. roku życia — 6,9% zgonów pooperacyjnych w porównaniu z 3,7% u chorych w wieku 65–69 lat. Ponadto autorzy tego badania wskazują, że krótki okres hospitalizacji osób starszych na oddziale torakochirurgicznym nie jest właściwym wskaźnikiem niskiego odsetka powikłań po operacjach raka płuca, ponieważ aż 24% chorych po 80. roku życia wymagało po opuszczeniu oddziału chirurgicznego przeniesienia na inny oddział celem rehabilitacji i leczenia schorzeń towarzyszących, a pobyty te trwały od kilku do kilkunastu tygodni. Uznane ryzyko operacji w wieku podeszłym przy współistniejących w tym wieku schorzeniach sprawia, że jak wykazują dane epidemiologiczne *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) w USA [3], chorzy po 70. roku życia znacznie rzadziej są poddawani leczeniu chirurgicznemu niż chorzy młodszy. Suboptymalne leczenie sprawia, że wyniki leczenia chorych we wczesnych stopniach zaawansowania są gorsze u tych chorych. Analizując przeżycie chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu w latach 1988–1997, stwierdzono, że chorzy 70-letni i starsi mieli znamienne krótsze przeżycie w porównaniu z chorymi młodszy. Stwierdzano również skrócenie czasu przeżycia 70-latków w porównaniu z chorymi młodszy operowanymi w latach 1998–2003, paradoksalnie jednak chorzy 80-letni i starsi mieli wyniki leczenia nie gorsze niż chorzy 69-letni i młodszy. Świadczy to o tym, że dokonując właściwego doboru chorych do leczenia, można współczesnymi metodami leczenia chirurgicznego oferować szansę wyleczenia pewnej liczbie chorych w podeszłym wieku. Właściwy dobór chorych do leczenia jest uwarunkowany całościową (wielodyscyplinarną) oceną ryzyka operacyjnego. Zastosowanie może tu mieć zobiektywizowana całościowa ocena stanu geriatrycznego (CGA, *comprehensive geriatric assessment*). Ocena ryzyka operacyjnego powinna u osób starszych uwzględniać uszkodzenia funkcjonalne wywołane chorobami towarzyszącymi (zmniejszenie

rezerwy płucnej, schorzenia kardiologiczne, pogorszenie funkcji wydzielniczej nerek), ocenę funkcji intelektualnych, na przykład z zastosowaniem Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (MMSE, *Mini Mental State Examination*), a także jakość funkcjonowania społecznego (wsparcie ze strony otoczenia w przypadku pogorszenia stanu zdrowia) [12].

Poza właściwym doбором chorych do leczenia operacyjnego podejmowane są także próby zmniejszenia ryzyka zabiegu dzięki resekcji miąższu płucnego techniką wideotorakoskopową (VATS, *video-assisted thoracic surgery*) lub resekcji oszczędzających miąższ płucny (mniejszych niż lobektomia) [13, 14]. Choć wątpliwości ciągle budzi onkologiczny wynik takich interwencji, gdyż mniejszy niż lobektomia zakres resekcji płuca jest związany z pogorszeniem wyników, to jednak w pewnych przypadkach może to być metoda leczenia z wyboru.

Gdy leczenie chirurgiczne nie jest możliwe do zastosowania lub jest świadomie odrzucone przez chorego, to leczeniem z wyboru wczesnych stopni zaawansowania NDRP pozostaje radioterapia. Pięcioletnie przeżycie po radioterapii chorych na NDRP we wczesnych stopniach zaawansowania wynosi około 30%, a wyleczalność miejscowa — około 50% [15], co wypada niekorzystnie w porównaniu z wynikami leczenia chirurgicznego. Spodziewana toksyczność radioterapii w starości, a zwłaszcza jej negatywny wpływ na stan zdrowia powoduje, że konieczne jest zastosowanie u tych chorych szczególnych metod postępowania (np. zastosowania planowania trójwymiarowego oraz zmniejszenia objętości napromienianej) celem poprawy tolerancji ze strony płuc. Brak dowodów na poprawę wyników przy zastosowaniu napromieniania elektrycznego (objęcia napromienianiem niezajętych klinicznie wnęk i śródpiersia), szczególnie w przypadku NDRP o wczesnym zaawansowaniu. Dlatego osoby w podeszłym wieku powinny być w tych przypadkach napromieniane wyłącznie na guz z marginesem. Nową metodą radioterapii, której zastosowanie wydaje się szczególnie atrakcyjne w tej grupie chorych, jest pozaczaszkowa stereotaktyczna radioterapia (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*). SBRT opiera się na wyrafinowanej technologii radioterapii i pozwala precyzyjnie napromienić guz wysoką dawką frakcyjną z szybkim spadkiem dawki poza obszarem guza. Autorzy poszczególnych doniesień podają około 90-procentową wyleczalność miejscową [16, 17]. Brak badań kontrolowanych, krótkie okresy obserwacji i stosunkowo wysoka umieralność tych chorych z przyczyn nieonkologicznych nie pozwala na jednoznaczne porównanie tej metody z leczeniem chirurgicznym. Prawdopodobnie dużą rolę odgrywa tu czynnik

doboru chorych, uwzględniający mniejsze rozmiary i obwodowe położenie guza. Podawanie wysokich dawek frakcyjnych cechuje dużą toksyczność w przypadku guzów położonych centralnie. W badaniu Timmermana i wsp. [18], w którym zastosowano SBRT u 70 chorych z guzami położonymi centralnie, stwierdzono w 14 przypadkach (20%) toksyczność 3–5 stopnia (6 zgonów toksycznych), co wskazuje na ewidentne ograniczenia tej metody w przypadku centralnej lokalizacji guza.

Zdarza się, iż chorzy oceniający swój wiek jako bardzo zaawansowany pytają o odstąpienie od leczenia, szczególnie w przypadkach, gdy niski stopień zaawansowania choroby i jej bezobjawowy przebieg sugerują, że nowotwór płuca nie będzie przyczyną ich zgonu. W przypadkach współistnienia innych schorzeń, bezpośrednio zagrażających życiu, takie rozumowanie może być uzasadnione. Warto wówczas choremu przytoczyć wyniki badań retrospektywnych, w których oceniano przeżycie chorych na NDRP o wczesnym zaawansowaniu w przypadku odstąpienia od leczenia [19–21]. W badaniu chorwackim [19] oceniono przeżycie 130 chorych, którzy nie zgodzili się na leczenie; w tej grupie mediana przeżycia 19 chorych o zaawansowaniu T2N0 wynosiła 17 miesięcy (przedział: 7–36 miesięcy), a 11 chorych o zaawansowaniu T2N1 — 11 miesięcy. W badaniu McGarry i wsp. [20] oceniono przeżycie 49 chorych na NDRP w I i II stopniu zaawansowania, u których nie zastosowano żadnego leczenia onkologicznego (u 14 z powodu odmowy, u 35 z powodu schorzeń towarzyszących). Mediana przeżycia w tej grupie chorych wynosiła 14 miesięcy; 53% chorych zmarło z powodu nowotworu (17% — przyczyna nieznana). Badanie populacyjne potwierdza wyniki tych małych retrospektywnych badań. Raz i wsp. [21], analizując przeżycie 1432 chorych na NDRP w I stopniu zaawansowania z rejestru nowotworów stanu Kalifornia, którzy nie otrzymali żadnego leczenia onkologicznego, wykazali, że mediana przeżycia tych chorych wynosi 9 miesięcy, zaś przeżycie podgrupy chorych, którzy odmówili leczenia chirurgicznego, wyniosło 14 miesięcy. Wynik ten wskazuje, że nawet stosunkowo dobry stan ogólny i niskie zaawansowanie nie pozwala na dłuższe przeżycie w przypadku niepodjęcia leczenia onkologicznego z intencją wyleczenia. Słabą stroną przytaczanych badań, oceniających skutek zaniechania leczenia, jest brak dokładnej charakterystyki chorych (wieku, towarzyszących schorzeń i stanu ogólnego), co może utrudniać generalizację tych wyników. To są jednak z pewnością ważne informacje w dyskusji ze starszym pacjentem na temat wyboru metody leczenia, a szczególnie przy rozważaniu zaniechania leczenia.

Podsumowując, dla chorych na NDRP w starszym wieku we wczesnych stopniach zaawansowania istnieje współcześnie wiele opcji terapeutycznych do rozważenia — od resekcji anatomicznych miąższu płucnego metodą tradycyjną u wyselekcjonowanych chorych, poprzez metodę VATS w ośrodkach o odpowiednim wyposażeniu i doświadczeniu, po metody SBRT w przypadku małych obwodowych guzów albo starannie planowaną konformalną radioterapię na ograniczony obszar celem ochrony narządów krytycznych. Zaniechanie leczenia jest rozwiązaniem, którego przy współczesnych metodach leczenia należy unikać, a przynajmniej rozważać tylko w sytuacjach szczególnie złego stanu chorego i współistnieniu schorzeń bezpośrednio zagrażających życiu. W każdym przypadku chory powinien zostać poinformowany o różnych możliwościach terapeutycznych oraz korzyściach i ryzyku związanych z ich stosowaniem.

Leczenie chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP

Radioterapia stanowi podstawę leczenia NDRP w III stopniu zaawansowania klinicznego. Zastąpienie radioterapii przez leczenie chirurgiczne [22] lub dołączenie leczenia chirurgicznego do radiochemioterapii [23] nie doprowadziło do poprawy wyników w badaniach kontrolowanych, a dodatkowo to ostatnie podejście cechowała bardzo wysoka toksyczność, więc nie jest to metoda leczenia zalecana dla ludzi w wieku podeszłym. Czy wobec tego starość nie jest czynnikiem ograniczającym możliwość zastosowania radioterapii? Brakuje badań prospektywnych dotyczących radioterapii i radiochemioterapii, stosowanych wyłącznie w populacji chorych w starszym wieku. Pignon i wsp. [24], na podstawie analizy toksyczności stwierdzanej u 1208 chorych uczestniczących w 6 badaniach kontrolowanych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) dotyczących radioterapii guzów klatki piersiowej, stwierdzili brak różnicy w toksyczności wczesnej u chorych powyżej 70. roku życia w porównaniu z młodszymi. Wykazali jednak tendencję do częstszego występowania objawów toksyczności późnej ze strony przełyku u chorych po 70. roku życia oraz znacznie częstszy ubytek masy ciała w trakcie leczenia. Potwierdza to obserwacje z innych prac, że w starości mimo braku różnic w nasileniu efektów ubocznych radioterapii, co może się wiązać z niską czułością stosowanych skal toksyczności, mechanizmy kompensacyjne i naprawcze organizmu są upośledzone i skutki uboczne terapii mogą być poważniejsze. Odpowiada to wynikom badań ra-

diobiologicznych i klinicznych, w których wykazano, że choć wrażliwość tkanek w starości nie jest większa niż u ludzi młodych, to upośledzone są mechanizmy kompensacyjne i naprawcze [25]. Dodatkowo wymaga podkreślenia fakt, że chorzy powyżej 70. roku życia stanowili tylko 9% wszystkich włączonych chorych do analizowanych badań EORTC, co już wskazuje na czynnik selekcji, i prawdopodobnie wnioski z tej analizy można rozszerzyć tylko na część populacji ludzi chorych na raka płuca w starości. Wnioski z badania Werner-Wasik [26], analizującego czynniki prognostyczne u 1999 chorych na miejscowo zaawansowanego raka płuca, napromienianych w ramach badań *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), potwierdzają te obserwacje. Wiek powyżej 70. roku życia był negatywnym czynnikiem rokowniczym, ale tylko u chorych ze współistniejącym upośledzonym stanem sprawności ogólnej. Istnieje więc wyselekcjonowana kategoria starych chorych, uczestniczących w badaniach klinicznych, u których wiek kalendarzowy pozostaje bez wpływu na rokowanie.

Jak wykazała metaanaliza, dodanie chemioterapii do radioterapii poprawia 2-letnie przeżycie o 4% [27]. Ostatnio na podstawie wyników 4 badań z randomizacją, z których w 3 wykazano poprawę przeżycia przy równoczesnym podawaniu chemioterapii i radioterapii w porównaniu z sekwencyjnym stosowaniem tych dwóch metod leczenia, skojarzona jednoczasowa radio-chemioterapia stała się standardem w leczeniu chorych w dobrym stanie ogólnym na miejscowo zaawansowanego NDRP, również według polskich rekomendacji [4, 28]. Pomimo zmniejszenia o 14% względnego ryzyka zgonu u chorych leczonych z zastosowaniem jednoczasowej chemioradioterapii w porównaniu z chorymi leczonymi w sposób sekwencyjny, autorzy metaanalizy Cochrane'a [29], dotyczącej 3 badań (711 chorych) porównujących chemioradioterapię jednoczasową z sekwencyjną, nie rekomendują tego podejścia do rutynowego stosowania. Zastrzeżenia autorów są związane z brakiem ogłoszenia w formie publikacji wyników najliczniejszego badania, krótkimi okresami obserwacji, wysokim poziomem toksyczności wczesnej i brakiem danych odnośnie do toksyczności późnej. Właśnie ten wysoki poziom toksyczności sprawia, że pojawia się wątpliwość co do możliwości oferowania starym chorym tej metody leczenia. Chorzy włączani do badań klinicznych dotyczących radiochemioterapii są młodszy niż chorzy leczeni poza badaniami i brak pewności, czy wyniki tych badań można generalizować na populację chorych starszych. Movsas i wsp. [30] — analizując wyniki leczenia 979 chorych włączonych do 6 badań prospek-

tywnych RTOG, porównujących radioterapię samodzielną frakcjonowaną konwencjonalnie lub z zastosowaniem alternatywnych (bardziej toksycznych) schematów frakcjonowania do radiochemioterapii — wykazali, że chorzy po 70. roku życia nie czerpią korzyści z alternatywnych schematów napromieniania i z radiochemioterapii. Przy stosowaniu tych ostatnich tak zwane przeżycie z uwzględnieniem jakości życia (*quality-adjusted survival*) było znacząco gorsze u chorych po 70. roku życia ze względu na przedłużającą się toksyczność ze strony przełyku i płuc. Autorzy rekomendują stosowanie samodzielnej frakcjonowanej konwencjonalnie radioterapii w tej grupie chorych, gdyż ewentualna niewielka poprawa przeżycia po leczeniu skojarzonym jest okupiona w starszym wieku zbyt wielką toksycznością. Przeciwnie wnioski wysuwają Schild i wsp. [31], którzy analizując wyniki i toksyczność leczenia w badaniu prospektywnym porównującym chemioterapię z zastosowaniem cysplatyny i etopozynu skojarzoną z jednoczesną radioterapią frakcjonowaną konwencjonalnie (60 Gy w 30 frakcjach) lub radioterapią przyspieszoną podawaną 2 razy dziennie (60 Gy w 40 frakcjach), stwierdzili, że chorzy po 70. roku życia (26% uczestników badania) mają porównywalne przeżycie i odsetek odpowiedzi na leczenie jak chorzy młodsi. Jednakże badanie to cechowała bardzo wysoka toksyczność szczególnie ze strony płuc i szpiku: 81% toksyczności 4 stopnia i wyższej w grupie chorych starych i 62% u chorych do 70. roku życia ($p = 0,007$). W komentarzu redakcyjnym do tej pracy Sequist i Lynch [32] zachęcają jednak do leczenia wyselekcjonowanych chorych po 70. roku życia w dobrym stanie ogólnym z zastosowaniem jednoczasowej, opartej na cysplatynie, radiochemioterapii. Zdaniem autorów obserwowana toksyczność takiego leczenia jest ceną za stosunkowo długie przeżycie (38% przeżyć 2-letnich) i tej możliwości nie należy pozbawiać wyselekcjonowanych osób starszych. Cytując autorów: „75-letni chory tak samo chce być 76-letnim chorym, jak 55-letni chory chce być 56-letnim chorym”. To stwierdzenie warte jest komentarza, gdyż preferencje chorych nie są dobrze poznanym tematem. Jak wykazują badania, preferencje co do leczenia są uwarunkowane kulturowo i zmieniają się w chorobie. Francuscy respondenci po 70. roku życia odpowiadali znacząco rzadziej niż Amerykanie w tym samym wieku, że w razie choroby nowotworowej zgodziliby się na poddanie toksycznej chemioterapii. Gdy jednak to samo pytanie zadano osobom po 70. roku życia chorym na nowotwór, to francuscy pacjenci równie często jak amerykańscy chcieli otrzymać toksyczne leczenie ze względu na prawdopodobieństwo niewielkiego przedłużenia przeżycia [33]. Z tego wynika, że chorzy, którzy

zachorują na nowotwór, częściej niż zdrowi są w stanie zaakceptować znaczną toksyczność leczenia za cenę nawet niewielkiego przedłużenia przeżycia. Powinni jednak otrzymać rzetelną informację o nasileniu tej toksyczności i realnym prawdopodobieństwie wpływu nowych, agresywnych metod leczenia na przeżycie, a także o tym, że współczesne serie radioterapii samodzielnej lub skojarzonej z indukcyjną chemioterapią dają wyniki lepsze od historycznych i mniej agresywne leczenie może w wieku starszym być bezpieczną i stwarzającą szansę wyleczenia opcją. W badaniu wieloośrodkowym CHARTWEL wykazano, że chorzy poddani trójwymiarowej konformalnej konwencjonalnej radioterapii (66 Gy w 33 frakcjach) osiągnęli dwu- i trzyletnie przeżycie odpowiednio w 30 i 19%, przy nieznacznej toksyczności [34]. W materiale własnym Centrum Onkologii w Warszawie chorzy na NDRP w III stopniu zaawansowania byli poddawani konformalnej radioterapii (56,7–58,8 Gy w 21 frakcjach) przez 4 tygodnie leczenia (poprzedzonej 2 kursami chemioterapii w grupie chorych do 70. rż.). Odsetek dwu- i trzyletnich przeżyć wynosił odpowiednio 33 i 20% przy niewielkiej toksyczności ($< 10\%$ toksyczności 3 stopnia według skali RTOG/EORTC) [35]. Należy nadmienić również, że zarówno w badaniu CHARTWEL, jak i w materiale Centrum Onkologii, chorzy napromieniani byli starsi niż chorzy włączani do badań z zakresu chemio-radioterapii (mediana: 67 lat vs. 60–62 lata w badaniach dotyczących leczenia skojarzonego). Te wszystkie fakty odnoszące się do różnych możliwości terapii i ich ograniczeń powinny być przedstawione chorym w podeszłym wieku przed podjęciem decyzji o leczeniu.

Leczenie skojarzone chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w postaci ograniczonej (LD)

Zastosowanie radioterapii zmian w klatce piersiowej jako metody wspomagającej chemioterapię, a także napromienianie profilaktyczne mózgu u chorych z całkowitą lub prawie całkowitą regresją zmian, przedłuża przeżycie chorych na DRP-LD [36, 37]. Metaanaliza Pignon i wsp. [36] potwierdziła wartość radioterapii w leczeniu DRP-LD, a jednocześnie wykazała, że ta korzyść nie dotyczy chorych po 70. roku życia, co w głównej mierze należało wiązać z toksycznością leczenia. Przeciwnie wnioski wyciągnęli Quon i wsp. [38], którzy analizując wyniki kanadyjskich badań prospektywnych z udziałem radioterapii, nie stwierdzili różnicy w skuteczności i toksyczności leczenia u osób po 70. roku życia w porównaniu z młodszymi. Wyniki metaanalizy Pignon i wsp. oraz do-

niesienia o toksyczności jednoczasowej radiochemioterapii DRP-LD w badaniu Turrisi i wsp. [39] (10% zgonów toksycznych po 70. rż.), a ostatnio również w badaniu Schilda i wsp. [40] (6% zgonów toksycznych po 70. rż.) sprawiły, że chorym po 70. roku życia w praktyce klinicznej rzadziej oferuje się agresywne leczenie. W tym kontekście warto przywołać badania 2. fazy, do których włączano tylko chorych na DRP-LD po 70. roku życia — wykazano w nich, że krótka chemioterapia i wczesne dodanie radioterapii może oferować tej grupie chorych szansę wyleczenia porównywalną z bardziej agresywnymi protokołami leczenia. Według Jeremić i wsp. [41] podanie 2 kursów chemioterapii (karboplatyna, etopozyd) z radioterapią 45 Gy podawaną 2 razy dziennie, rozpoczynaną pierwszego dnia kursu, cechuje bardzo niska toksyczność i wysoka skuteczność (13% przeżyć 5-letnich). Murray i wsp. [42] włączali do badania, poza chorymi po 70. roku życia, również młodszych chorych, którzy nie mogli tolerować standardowego leczenia. Podawali im 2 kursy chemioterapii (1. kurs – CAV: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i 2. kurs – PE: cysplatyna, etopozyd) wraz z radioterapią niską dawką (20–30 Gy) rozpoczynaną z 2. kursem chemioterapii. W tym badaniu uzyskano u 18% chorych 5-letnie przeżycie, jednakże — na co mógł mieć wpływ dobór chorych ze współistniejącymi schorzeniami — stwierdzono 3 (6%) zgony toksyczne. W obu powyższych badaniach zwraca uwagę niska całkowita dawka chemioterapii, która przyniosła w tej grupie chorych długoterminowy efekt wyleczenia porównywalny z bardziej agresywnymi metodami, zawierającymi minimum 4 kursy chemioterapii. Podobne zjawisko zaobserwowano, oceniając efekt działania chemioterapii w populacji chorych na NDRP po 65. roku życia, u których, mimo znacząco mniejszej intensywności podawanej chemioterapii, efekt jej działania był podobny do uzyskiwanego u młodszych chorych otrzymujących pełne zaplanowane dawki. Może to wskazywać na odmienną farmakokinetykę leków u ludzi w podeszłym wieku, związaną na przykład z wolniejszą eliminacją leków przez nerki [5]. W obu omawianych badaniach dotyczących leczenia DRP-LD w starości radioterapia była włączona wcześniej, bo przy 1. lub 2. kursie chemioterapii. To również mógł być czynnik, który wpłynął na obserwowane dobre wyniki, gdyż ostatnio — mimo licznych kontrowersji związanych z czasem rozpoczynania radioterapii w leczeniu chorych na DRP-LD — wskazuje się na konieczność jej wczesnego podawania [43]. Innym czynnikiem ograniczającym toksyczność, na który może mieć wpływ radioterapeuta, jest obszar napromieniania. Wobec braku dowodów, że elektywne napromienianie i/lub objęcie napromienianiem całości zmian sprzed che-

mioterapii ma wpływ na wyniki [44], należy w tej szczególnie narażonej na toksyczność grupie chorych w sposób racjonalny ograniczać obszar napromieniania.

Podsumowując, wybór leczenia starszych chorych na DRP-LD powinien być dokonywany szczególnie starannie. Warto pamiętać o wysokiej toksyczności agresywnej jednoczasowej chemioradioterapii (minimum 4 kursy chemioterapii, rozległy obszar napromieniania) i ewentualnie tego typu leczenie proponować szczególnie wyselekcjonowanym chorym w wieku podeszłym. U pozostałych chorych zmniejszona intensywność chemioterapii i radioterapia (40–45 Gy) na ograniczony obszar wydaje się racjonalną opcją terapeutyczną.

Dodatkowym problemem pozostaje profilaktyczne napromienianie mózgu w tej grupie chorych. Mimo dowodów na poprawę wyników po zastosowaniu tej metody leczenia, częstość współistniejących zaburzeń intelektualnych i poznawczych spowodowanych uszkodzeniami naczyniowymi, demielinizacją mózgu i ubytkami neuronów w starości sprawia, że odstępuje się od jej stosowania ze względu na ryzyko neurotoksyczności. Tak zwane spodziewane przeżycie z uwzględnieniem jakości życia (*quality-adjusted life expectancy*) w przypadku wystąpienia znacznej neurotoksyczności ulega pogorszeniu przy zastosowaniu profilaktycznego napromieniania mózgu [45]. Dotyczy to zwłaszcza chorych z wstępnie stwierdzanym uszkodzeniem mózgu. Autorzy amerykańskich rekomendacji NCCN wykluczają stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu w tych przypadkach [46]. Tylko wyselekcjonowani chorzy w podeszłym wieku z całkowitą lub prawie całkowitą regresją zmian w klatce piersiowej mogą bezpiecznie korzystać z tej metody.

Podsumowanie

Brak badań prospektywnych dotyczących leczenia radykalnego, włączających jedynie chorych na raka płuca w wieku podeszłym i starczym, sprawia, że wnioski z badań całej populacji chorych na raka płuca powinny być interpretowane z ostrożnością w odniesieniu do chorych w okresie starości. Wyselekcjonowani starzy chorzy mieli podobne wyniki leczenia jak młodszy, przy przeważnie większym ryzyku toksyczności. Ta wyselekcjonowana grupa chorych prawdopodobnie może korzystać z agresywnych metod leczenia. W odniesieniu do całej populacji należy rozważać metody leczenia obciążone mniejszym ryzykiem toksyczności. Indywidualizacja leczenia i podejmowanie decyzji wspólnie z rzetelnie poinformowanym chorym nabiera szczególnego znaczenia w odniesieniu do tej grupy chorych.

Piśmiennictwo

1. Szczuka I., Roszkowski-Słiz K. Rak płuca w Polsce w latach 1970–2004. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 19–28.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie. Publikacja elektroniczna.
3. Owonikoko T.K., Ragin C.C., Belani C.P. i wsp. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5570–5577.
4. Jassem J., Drosik K., Dziadziuszko R. i wsp. Systemowe leczenie raka płuca i międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia oparte na wynikach wiarygodnych badań klinicznych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 44–52.
5. Asmis T.R., Ding K., Seymour L. i wsp. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non-small cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 54–59.
6. Jatoi A., Hillman S., Stela P. i wsp. Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the North Central Cancer Treatment Group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9113–9119.
7. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 1741–1754.
8. Brock M.V., Kim M.P., Hooker C.M. i wsp. Pulmonary resection in octogenarians with stage I non-small cell lung cancer: a 22-year experience. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 271–277.
9. Port J.L., Kent M., Korst R.J. i wsp. Surgical resection for lung cancer in the octogenarian. *Chest* 2004; 126: 733–738.
10. Rostad H., Strand T.E., Naalsund A., Talleraas O., Norstein J. Lung cancer surgery: the first 60 days. A population-based study. *Eur. J. Cardiothorac Surg* 2006; 29: 824–828.
11. Finlayson E., Fan Z., Birkmeyer J.D. Outcomes in octogenarians undergoing high-risk cancer operation: a national study. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205: 729–734.
12. Tanoue LT., Gettinger S. Treatment of lung cancer in older patients. *Clin. Chest Med.* 2007; 28: 735–749.
13. Shaw J.P., Dembitzer F.R., Wisnivesky J.P. i wsp. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann. Thorac Surg.* 2008; 85: 705–709.
14. Pennathur A., Abbas G., Christie N., Landreneau R., Luketich J.D. Video assisted thoracoscopic surgery and lobectomy, sublobar resection, radiofrequency ablation, and stereotactic radiosurgery: advances and controversies in the management of early stage non-small cell lung cancer. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 267–270.
15. Jeremic B., Classen J., Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54: 119–130.
16. Nagata Y., Takayama K., Matsuo Y. i wsp. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 1427–1431.
17. Zimmermann F.B., Geinitz H., Schill S. i wsp. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48: 107–114.
18. Timmerman R., McGarry R.C., Yiannoutsos C. i wsp. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4833–4839.
19. Vrdoljak E., Mise K., Sapumar D., Rozga A., Marusić M. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106: 1797–1800.
20. McGarry R.C., Song G., des Rosiers P., Timmerman R. Observation-only management of early stage, medically inoperable lung cancer: poor outcome. *Chest* 2003; 121: 1155–1158.
21. Raz D.J., Zell J.A., Ou S.H., Gandara D.R., Anton-Culver H., Jablons D.M. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132: 193–199.
22. Van Meerbeeck J.P., Kramer G.W.P.M., Van Schil P.E.Y. i wsp. Randomised controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2007; 99: 442–450.
23. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.R. i wsp. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: 624.
24. Pignon T., Gregor A., Schaake Koning C., Roussel A., van Glabbeke M., Scalliet P. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 239–248.
25. Baumann M. Is curative radiation therapy in elderly patients limited by increased normal tissue toxicity? *Radiother. Oncol.* 1998; 46: 225–227.
26. Werner-Wasik M., Scott C., Cox J.D. i wsp. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 1475–1482.
27. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Br. Med. J.* 1995; 311: 899–909.
28. Jassem J. The role of radiotherapy in lung cancer: Where is the evidence? *Radiother. Oncol.* 2007; 83: 203–213.
29. Rowell N.P., O'Rourke N.P. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 4: CD002140.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002140.pub2.
30. Movsas B., Scott C., Sause W. i wsp. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) chemoradiation studies. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 1143–1149.
31. Schild S.E., Stella P.J., Geyer S.M. i wsp. The outcome of combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3201–3206.
32. Sequist L.V., Lynch T.J. Aggressive treatment for the fit elderly with non-small cell lung cancer? Yes. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3186–3188.
33. Extermann M., Albrandt G., Chen H. i wsp. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3214–3219.
34. Baumann M., Herrmann T., Koch R. i wsp. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy — weekend less (CHARTWEL) versus conventionally fractionated (CF) in non-small-cell lung cancer (NSCLC): First results of a phase III randomised multicentre trial (ARO 97-1). *Eur. J. Cancer* 2005; 3: 323.
35. Kępka L. Zbadanie częstości i przyczyn niepowodzeń w klatce piersiowej po trójwymiarowej konformalnej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. (Rozprawa habilitacyjna). Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2006.
36. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. i wsp. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1618–1624.
37. Auperin A., Arriagada R., Pignon J.P. i wsp. 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.
38. Quon H., Shepherd F.A., Payne D.G. i wsp. The influence of age on the delivery tolerance and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 39–45.
39. Youen A.R., Zou G., Turrisi A.T. i wsp. Similar outcome of elderly patients in Intergroup trial 0096: cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1953–1960.
40. Schild S.E., Stella B.J., Brooks B.J. i wsp. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005; 103: 2349–2354.
41. Jeremić B., Shibamoto Y., Acimović L., Milisavljević S. Carboplatin, etoposide and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited small cell lung carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 836–841.
42. Murray N., Grafton C., Shah A. i wsp. Abbreviated treatment for elderly, infirm or noncompliant patients with limited stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3323–3328.
43. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M. i wsp. 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.
44. Videtic G.M.M., Belderbos J.S.A., Kong F.-M., Kępka L., Martel M., Jeremić B. Perspectives on elective nodal irradiation in lung cancer: Report from the 2006 IAEA consultants' meeting. Part II: Small-Cell Lung Cancer (SCLC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 327–334.
45. Lee J.J., Bekele B.N., Zhou X., Cantor S.B., Komaki R., Lee J.S. Decision analysis for prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3597–3603.
46. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. www.nccn.org. Publikacja elektroniczna.