



Dostępne online www.journals.wco.pl/los

Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science 2018;15(3):95-101

Letters in Oncology Science

ISSN 2543-6724

ZESZYTY NAUKOWE WIELKOPOLSKIEGO
CENTRUM ONKOLOGII

Praca poglądowa/Review paper

Leczenie skojarzone w zaawansowanym raku płuca w świetle doniesień zaprezentowanych podczas konferencji ASTRO 59 w San Diego

Combination treatment in advanced lung cancer presented at the ASTRO 59 conference in San Diego

Mirosława Matecka-Nowak¹

¹Zakład Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Celem tego artykułu jest podkreślenie najważniejszych aspektów zaawansowanej terapii raka płuc. Opisane trendy i problemy zostały przedstawione podczas konferencji ASTRO 59 w San Diego.

Abstract

The aim of this paper is to underline the most important aspects of advanced lung cancer therapy. The described trends and problems were presented during the ASTRO 59 Conference in San Diego.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak płuca, rak drobnokomórkowy płuca, rak niedrobnokomórkowy płuca, leczenie skojarzone

Keywords: advanced lung cancer, non small cell lung cancer, small lung cancer, combination treatment

Adres do korespondencji

Mirosława Matecka-Nowak

Zakład Radioterapii I,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 8850543

e-mail: mirosława.matecka-nowak@wco.p

PRZYJĘTO: 14.07.2017
ZAAKCEPTOWANO: 29.11.2017

Wstęp

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem na świecie i stanowi najczęstszą przyczynę śmierci wśród chorych z nowotworami złośliwymi. Każdego roku z jego powodu umiera 1,5 miliona osób. Rak płuca stanowi przyczynę około jednej trzeciej wszystkich zgonów z powodu nowotworów i odpowiada za większą liczbę zgonów niż łącznie: rak piersi, rak prostaty i rak jelita grubego. W Polsce rozpoznaje się w roku około 22 tysięcy nowych przypadków zachorowań. Najczęściej występującym typem tego nowotworu jest niedrobnokomórkowy rak płuca, który odpowiada za prawie 85 procent wszystkich zachorowań, pozostałe 15 procent stanowi rak drobnokomórkowy. Agresywność tego nowotworu i brak wczesnych objawów sprawiają, że liczba zgonów wśród dotkniętych nim pacjentów jest zbliżona do liczby odnotowanych przypadków zachorowań. Od początku lat sześćdziesiątych umieralność z powodu raka płuca wśród białych kobiet wzrosła wielokrotnie / Stany Zjednoczone 6-krotnie, Polska 4-krotnie/ [1,2]. Powyższy stan epidemiologiczny jest alarmujący i zmusza cały świat do intensyfikacji działań profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych w celu uzyskania poprawy wyników w leczeniu tego nowotworu.

Na ASTRO 59 diagnozowaniu i leczeniu miejscowo zaawansowanego raka płuca poświęcono wiele uwagi. Odbłyły się dwie sesje edukacyjne, trzy sesje naukowe, dwie sesje plakatowe, sesja specjalna, sesja poświęcona konturowaniu oraz spotkania z ekspertami - łącznie 12 godzin. Sesje naukowe podzielone zostały w cztery grupy tematyczne: obrazowanie, toksyczność, czynniki prognostyczne i biologia molekularna. W sesji specjalnej przedstawiono wyniki międzynarodowego, wielośrodkowego badania PACYFIC oraz wyniki badania z Stanford nad rolę prognostyczną krążącego DNA nowotworowego w zaawansowanym miejscowo raku płuca.

Główne trendy badań dotyczyły optymalizacji równoczesnej radiochemioterapii, kojarzeniu chemioterapii z hiper lub hypofrakcjonowaną radioterapią, profilowania molekularnego, kojarzenia radioterapii z terapiami celowanymi i modulatorami odpowiedzi immunologicznej.

Z uwagi na różnice w postępowaniu w raku drobnokomórkowym i raku niedrobnokomórkowym płuca organizatorzy spotkania wyodrębnili odrębne bloki tematyczne dla tych nowotworów.

Rak drobnokomórkowy płuca.

Rozpoznania drobnokomórkowego raka płuca stanowią 15%. Nowotwór ten charakteryzuje się agresywnym przebiegiem klinicznym z wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i narządów odległych. Zgodnie z obowiązującą obecnie 8 klasyfikacją TNM raka płuca kryteria oceny stopnia zaawansowania klinicznego dla raka drobnokomórkowego płuca są takie same jak dla raka niedrobnokomórkowego. Wcześniej używany podział raka drobnokomórkowego na postać ograniczoną/LD – limited disease/ i rozsianą /ED- extensive disease/ już od 7 edycji TNM przestał być stosowany. Jednakże większość przedstawianych doniesień na ASTRO 59 dotyczyła badań retrospektywnych i stąd podział na postać ograniczoną LD i rozsianą ED pozostał zachowany.

Rola jednoczasowej radiochemioterapii w postaci ograniczonej raka drobnokomórkowego jest udowodniona i stanowi standard postępowania. Nadal jednak istnieją kontrowersje dotyczące kojarzenia chemioterapii z napromienianiem klatki piersiowej, dawek, sposobu frakcjonowania, określenia obszaru napromienianego. Badania, które przeprowadzono w ostatnich latach nad jednoczasową radiochemioterapią wskazują na większą wartość tzw. wczesnej radiochemioterapii, gdzie radioterapia podejmowana była w pierwszym lub drugim cyklu chemioterapii. W codziennej praktyce lekarskiej, gdzie decyzje terapeutyczne muszą zapadać szybko z uwagi na dynamikę choroby, logistykę - nie zawsze wczesną radiochemioterapię udaje się zrealizować. Wyniki badania koreańsko-amerykańskiego porównującego przeżycia i toksyczność leczenia u pacjentów z postacią ograniczoną raka drobnokomórkowego płuca leczonych radiochemioterapią wczesną /od pierwszego cyklu chemioterapii/ i późną / od trzeciego cyklu chemioterapii/ [3]. Badanie obejmowało 219 pacjentów z rakiem drobnokomórkowym płuca w postaci ograniczonej. Oceniano całkowite odpowiedzi, przeżycia całkowite, czas wolny od progresji, toksyczność. W grupie wczesnej radioterapii było 111 pacjentów i 108 w grupie późnej radioterapii. Stosowano chemioterapię: Etoposid 100mg/m² D1-3 oraz Cisplatynę 70mg/m² D1. Radioterapię stosowano w dawce 52,5 Gy w 25 frakcjach, 2,1 Gy - frakcja dzienna. Po zakończeniu radiochemioterapii u pacjentów z częściową i całkowitą remisją stosowano profilaktyczną

radioterapie mózgowia. W obu badanych grupach pacjentów autorzy nie stwierdzili różnic w całkowitych przeżyciach, ilości odpowiedzi, w czasie wolnym od progresji. Gorączka neutropeniczna występowała rzadziej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone od trzeciego cyklu chemioterapii 70,3% vs 59,3%. Pozostałe niepożądane objawy: popromienne zapalenie płuc i przełyku, wymioty, biegunka, polineuropatie występowały w obu grupach w podobnym odsetku.

Na ASTRO 59 dominującymi tematami w raku drobnokomórkowym płuca były:

- rola chirurgii i SBRT w I stopniu zaawansowania
- postępowanie po leczeniu chirurgicznym
- leczenie konsolidacyjne w chorobie uogólnionej
- zakres i miejsce profilaktycznego napromieniania mózgowia /PCI/ w chorobie miejscowej i uogólnionej

Drobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem, w przypadku którego obowiązuje leczenie zachowawcze. Jedynym wyjątkiem od tej reguły są wczesne postaci tego nowotworu - stopnie zaawansowania T1-2, No-1 stwierdzone dotąd w bardzo nielicznej grupie chorych. Obecnie, w erze badań przesiewowych w oparciu o niskodawkową tomografię komputerową spotykamy wzrost takich rozpoznań. W analizie przeprowadzonej przez **John. H.M. Austin et al.** międzynarodowego programu przesiewowego w raku płuca w oparciu o tomografię komputerową niskodawkową obejmującego 48 037 badanych znaleziono 48 bezobjawowych chorych z rakiem drobnokomórkowym płuca, w tym 16 w stopniu IA [4]. Obowiązującym standardem w stopniu T1-2, No jest lobektomia z lymfadenektomią [5]. W przypadku No- chemioterapia systemowa, N1, N2- chemioterapia systemowa z jednoczasową lub sekwencyjną radioterapią śródpiersia oraz profilaktyczne napromienianie mózgowia /PCI/. Czy leczenie operacyjne w cT1-2No można zastąpić SBRT? **Verma et al.** przedstawili wyniki badania wielośrodkowego chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu I. W badaniu uczestniczyły 24 ośrodki, leczono 74 pacjentów, u których z przyczyn internistycznych nie można było przeprowadzić leczenia chirurgicznego. Obserwacja wynosiła 18 miesięcy. Stosowano dawkę 50Gy w 5 frakcjach. Uzyskano następujące wyniki: kontrola lokalna roczna-97%, trzyletnia 96%, całkowite przeżycia: roczne 70%, trzyletnie 34%. U 5% chorych obserwowano pneumonitis w drugim stopniu. Chorzy dodatkowo otrzymujący chemioterapię znacząco mieli lepsze przeżycia całkowite: 33 miesiące vs 14 miesięcy [6]. Wydaje się, że dla wybranej grupy chorych obciążonej schorzeniami dodatkowymi z upośledzoną funkcją oddechową powyższe leczenie jest atrakcyjną alternatywą.

W badaniu **CREST** przedstawionym na ASTRO 56 wykazano korzystną rolę radioterapii na obszar zmian w klatce piersiowej, jako konsolidację leczenia systemowego u chorych z uogólnioną postacią raka drobnokomórkowego płuc. Radioterapię stosowano u pacjentów z odpowiedzią lub stabilizacją po chemioterapii i profilaktycznym napromienianiu mózgowia. Stosowano dawkę 30Gy w 10 frakcjach.

Uzyskano zwiększenie dwuletnich przeżyć 13% pacjentów TRT vs 3% bez TRT oraz zmniejszenie nawrotów wewnątrzpluczkowych. Wyniki tego badania spowodowały wdrożenie konsolidacyjnej radioterapii na obszar zmian w klatce piersiowej w wielu ośrodkach [7]. Niemniej rekomendacje wg PUO, NCCN, ESMO są następujące:

- PUO- do rozważenia u chorych, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię i po PCI
- NCCN- korzystna dla wybranych chorych, u których uzyskano odpowiedź po chemioterapii i po PCI
- ESMO – brak wytycznych

Mimo zróżnicowanych wytycznych badanie ankietowe wykazało, że po badaniu CREST zastosowanie radioterapii klatki piersiowej po uzyskaniu odpowiedzi po leczeniu systemowym i PCI wzrosło z 25% do 81%.

Wykazana wysoka częstotliwość występowania nawrotów poza klatką piersiową upoważnia do dalszych badań nad rolą radioterapii konsolidacyjnej również przerzutów odległych.

Dodanie do rutynowej praktyki klinicznej w raku drobnokomórkowym płuca w postaci ograniczonej profilaktycznej radioterapii mózgowia /PCI/ skutkowało poprawą 3-letniego przeżycia o 5,4% (metaanaliza AUPERIN 1999r, a w postaci uogólnionej redukcją symptomatycznych przerzutów mózgowych 15% vs 40% oraz wzrostem jednorocznych przeżyć 27% vs 13%. Wyniki te spowodowały wprowadzenie PCI do standardowego leczenia u chorych z rakiem drobnokomórkowym w postaci ograniczonej oraz u chorych z postacią uogólnioną

z dobrym PS i jakąkolwiek odpowiedzią po leczeniu. Przyjęto dawkę j 25Gy w 10 frakcjach 2 -5 tygodni po zakończonej chemioterapii.

W 2017 roku **Takahashi et al.** opublikowali wyniki badania trzeciej fazy chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca w postaci uogólnionej u których po chemioterapii uzyskano jakąkolwiek odpowiedź, u których wykluczono obecność przerzutów mózgowych w opaciu o MRI. Badanie prowadzono w 47 ośrodkach japońskich, a wzięło w nim udział 224 chorych. 113 chorych otrzymało PCI (25 Gy w 10 frakcjach), 111 chorych poddano wyłącznej obserwacji. Wszyscy chorzy monitorowani byli MRI głowy w odstępach co trzy miesiące w pierwszym roku, następnie w 18 i 24 miesiącu. Średni czas całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej PCI wynosił 11,6 miesięcy, w grupie poddanej wyłącznie obserwacji 13,7 miesięcy. Całkowite roczne przeżycia w grupie z PCI wynosiły 48% vs 54% w grupie wyłącznie poddanej obserwacji. Dwuletnie przeżycia odpowiednio 15% dla PCI vs 19% dla wyłącznie obserwowanych [8].

Biorąc pod uwagę dostępność i koszty związane z monitorowaniem chorych w oparciu o MRI oraz niewielkie różnice w przeżyciach dla obu grup nie wydaje się by to badanie wprowadziło zmianę obowiązującego obecnie standardu.

Odrębnym tematem dotyczącym profilaktycznej radioterapii mózgowia jest osłona hipokampu. Hipokamp konsoliduje pamięć krótkotrwałą do długotrwałej oraz odpowiedzialny jest za orientację przestrzenną. Uszkodzenie hipokampu upśledza zdolność uczenia się. Zaledwie u 5% chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca stwierdza się przerzuty w regionie hipokampu. Dzięki obecnie stosowanym technikom radioterapeutycznym można w sposób precyzyjny osłonić hipokamp. Trwają badania: III Dutch HA-PCI (NCT 01780675) i Spanish PREMIER –TRIAL (NCT 02397733), które mają odpowiedzieć na ile stosowanie ochrony hipokampu w profilaktyce przerzutów do mózgu jest bezpieczne i jakie są korzyści neurologiczne takiego działania.

Rak niedrobnokomórkowy płuca

Rozpoznanie raka niedrobnokomórkowego płuca stanowią około 85 procent, cechują się dużą różnorodnością utkania histologicznego. Obecnie obowiązuje uzupełnienie badania patomorfologicznego określeniem immunofenotypu oraz analiza molekularna genów mogąca mieć znaczenie w leczeniu ukierunkowanym. Radiochemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia miejscowo zaawansowanego, niedrobnokomórkowego /III stopień zaawansowania/raka płuca. Leczenie chirurgiczne można w tej grupie rozważyć tylko u nielicznych chorych. Wyłączna radioterapia pozwala uzyskać około 10% przeżyć 5-letnich. Kojarzenie radioterapii z chemioterapią zawierającą cisplatinę zmniejsza w porównaniu z wyłączną radioterapią względne ryzyko zgonu o 13% oraz zwiększa odsetek przeżyć 2 i 5-letnich odpowiednio o 4% i 2%[9,10]. Wyniki porównujące równoczesną i sekwencyjną radiochemioterapię wykazały przewagę tej pierwszej[11]. Obecny standardem w leczeniu zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca jest dawka 60-70Gy w skojarzeniu z leczeniem chemicznym. Badaniem **RTOG 0617/CALGB 30609** porównano dawkę 60Gy vs 74Gy. Analizowano grupę 419 pacjentów. Średni czas obserwacji wynosił 17,2 miesiąca. Oceniano całkowite i średnie przeżycia, nawroty miejscowe, przerzuty odległe. Całkowity czas przeżycia dla grupy pacjentów z eskalacją dawki był znacząco gorszy 66,9% vs 53,9% jednocześnie odsetek nawrotów miejscowych był korzystniejszy w grupie pacjentów leczonych dawką 74Gy - 44% vs 35,3%. Powyższe wyniki stanowią inspirację do badań w celu wyodrębnienia grupy pacjentów, która mogłaby odnieść korzyść z eskalowania dawki.

W sesji specjalnej przedstawiono wyniki **badania PACYFIC**, jako najbardziej znaczącego doniesienia naukowego w 2017 roku. Wcześniej wyniki tego badania były przedstawiane na ESMO w Madrycie. Obecne standardy leczenia miejscowo zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca obejmują radiochemioterapię, terapie molekularne oraz immunoterapię. Terapiami uwarunkowanymi molekularnie może być leczona wąska grupa chorych, którzy mają predyspozycje genetyczne by te terapie były skuteczne. W Polsce mamy około 15 procent chorych, którzy mogą być leczeni terapiami ukierunkowanymi molekularnie. W terapiach immunologicznych, pobudzających układ odpornościowy chorego upatruje się od dawna zysku terapeutycznego dla chorych z rakiem płuca. Przełomem w leczeniu raka niedrobnokomórkowego płuca było odkrycie tzw. receptora programowanej śmierci PD-1 oraz pobudzającego go liganda PD-L1. Receptor ten znajduje się na powierzchni komórek układu odpornościowego i pozwala organizmowi odróżniać komórki gospodarza od

wrogich. W komórkach nowotworowych PD-L1 występuje w tak dużej ilości, że organizm chorego nie odbiera ich jako obcych, które należy zniszczyć. Zablokowanie receptora za pomocą nowoczesnych leków powoduje przywrócenie prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego i odpowiedź antynowotworową. Obecnie dostępne są dwa leki będące przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi PD-1: pembrolizumab i nivolumab oraz dwa skierowane przeciwko ligandowi PD-L1: durvalumab i atezolizumab.

W badaniu PACYFIC wykazano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie czasu wolnego od progresji u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, u których po standardowej radiochemioterapii zastosowano durvalumab. W badaniu uczestniczyło 476 chorych otrzymujących durvalumab i 236 chorych otrzymujących placebo w stosunku 2:1. Wykazano trzykrotne wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji u chorych otrzymujących durvalumab w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, 16,8 w porównaniu do 5,6 miesięcy. Innym uzyskanym efektem klinicznym zastosowania durvalumabu w tej grupie chorych była redukcja wystąpienia przerzutów odległych i zgonów o 48 procent. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 28,4 % vs 16 %. Mediana do wystąpienia zgonu lub przerzutów odległych 23,2 miesiąca vs 14,6 miesiąca. Skutki uboczne stosowania leku w III i IV stopniu nie miały znaczenia statystycznego. Badanie PACYFIC jest pierwszym od wielu lat badaniem klinicznym, którym wykazano znaczącą poprawę skuteczności leczenia u chorych z zaawansowanym miejscowo rakiem płuca.

Aadel Chaudhuri z Stanford University przedstawił wyniki badania określającego obecność krążącego DNA nowotworowego tzw. ctDNA u chorych z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca poddanych radiochemioterapii. Oznaczano ctDNA przed, w trakcie i cztery miesiące po zakończonym leczeniu. Wykazano, że obecność ctDNA po leczeniu jest związane z utrzymującą się chorobą określaną jako MRD-Minimal Residual Disease lub Molecular Residual Disease. Wykrycie ctDNA po leczeniu korelowało się z szybkim nawrotem miejscowym choroby lub pojawieniem się przerzutów odległych. Autorzy wykazali na przebadanej grupie chorych wysoką wartość prognostyczną ctDNA MRD i sugerują jego przydatność kliniczną do planowania dalszych terapii u chorych u których po leczeniu stwierdza się ctDNA MRD [12].

Od kilku lat wiele uwagi poświęca się emisyjnej tomografii pozytonowej z użyciem fluorodeoksyglukozy FDG- PET CT w planowaniu radioterapii w zaawansowanym miejscowo raku niedrobnokomórkowym płuca. Oceniano wartość planowania leczenia w oparciu o badanie FDG- PET CT, wyniki leczenia i rolę prognostyczną badania wykonanego przed i po leczeniu. Odpowiedź na radiochemioterapię wiąże się z wyraźnym spadkiem znacznika w wyjściowo opisywanych zmianach. Badanie FDG- PET CT pozwala na lepszą ocenę leczenia niż badanie tomografii komputerowej, pozwala też wcześniej rozpoznać wznowę. Badanie ACRIN 6668/RTOG 0235 dotyczyło oceny wyników radiochemioterapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płuca w oparciu o badanie FDG- PET CT. Wykazano znaczenie prognostyczne dla wartości SUV /standard uptake value/ po przeprowadzonym leczeniu. Stwierdzono też, że przed leczeniem wartość SUV była wyższa dla guzów pierwotnych w porównaniu z regionalnymi węzłami chłonnymi. Odpowiedź metaboliczna po leczeniu była podobna w guzie pierwotnym i w węzłach chłonnych. Wysoka rezydualna aktywność metaboliczna w węzłach chłonnych skutkowałą gorszą kontrolą lokoregionalną, nie miała natomiast wpływu na całkowite przeżycie [13,14]. Na ASTRO 59 przedstawiono wyniki dalszej analizy badania **ECOG ACRIN 6668/RTOG 0235**. Autorzy wskazują na wysoką wartość prognostyczną MTV- objętość metaboliczną guza przed leczeniem oraz SUV max po zakończeniu leczenia [15].

Nitin Ohri z Montefiore Medical Center NY przedstawił wstępne wyniki badania prospektywnego polegającego na zróżnicowanym deponowaniu dawki u chorych z zaawansowanym miejscowo niedrobnokomórkowym rakiem płuca w oparciu o wynik badania FDG -PET CT- „dose painting”. W badaniu uczestniczyło 39 chorych. Radioterapia kojarzona była z chemioterapią opartą na karboplatynie i paclitaxelu. Dawka ustalana była w oparciu o objętość metaboliczną. Dla MTV<25cc – niskie ryzyko stosowano dawkę 52,5Gy (2,1Gy/frakcję), dla MTV>25cc - wysokie ryzyko stosowano dawkę 65,0Gy (2,6Gy/frakcję) łącznie 25 frakcji. Ponowne badanie FDG- PET CT wykonywano 12-16 tygodni po zakończonym leczeniu. Odpowiedź metaboliczną definiowano dla maksymalnego SUV<6,0. Oceniano czas do miejscowej progresji, całkowite przeżycie, toksyczność. W FDG- PET CT wykonanym po zakończonym leczeniu obniżenie SUV poniżej 6,0 stwierdzono u 80% chorych. U 14% chorych stwierdzono progresję w klatce piersiowej w obszarze poddanym radioterapii. Wstępne wyniki są obiecujące wykazują wysoką odpowiedź metaboliczną po przeprowadzonym leczeniu, dobrą kontrolę lokalną, akceptowalną toksyczność [16].

Branislav Jaremic przedstawił wyniki badania **IAEA multicentric study (NCT00864331)** oceniającego rolę chemioterapii z lub bez radioterapii na obszar zmian w klatce piersiowej w dawkach paliatywnych, u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB i IV. Chorzy otrzymujący radioterapię leczeni byli techniką 2D i 3D. Leczenie planowano w oparciu o symulator lub tomograf komputerowy. Randomizowano 185 chorych w równej części w obu grupach. Część chorych z różnych przyczyn wypadła z badania. Analizą ostateczną objęto 58 chorych leczonych wyłącznie chemioterapią i 50 chorych leczonych radioterapią i chemioterapią. Oceniano jakość życia, funkcje socjalne, duszność, kaszel. Wykazano poprawę wszystkich funkcji u pacjentów otrzymujących radioterapię z następową chemioterapią natomiast całkowite przeżycia były lepsze w grupie leczonej wyłącznie chemioterapią: dwuletnie 15,6% vs 6,1%.

Na ASTRO 59 przedstawiono wyniki drugiej fazy badania nad **rolą konsolidującą radioterapii z limitowanymi przerzutami w niedrobnokomórkowym raku płuca – Gomez Trial**. Jest to badanie randomizowane wieloośrodkowe. U chorych z uogólnioną chorobą z rakiem niedrobnokomórkowym płuca po standardowej chemioterapii, ze stabilizacją lub częściową odpowiedzią stosowano SBRT na zmiany przerzutowe oraz podtrzymującą chemioterapię w jednej grupie oraz wyłącznie podtrzymującą chemioterapię w drugiej grupie. Kwalifikowano chorych z maksymalnie sześcioma zmianami przerzutowymi. Oceniano czas do progresji, całkowite przeżycia, toksyczność. Zmiany położone centralnie były leczone SBRT lub hypofrakcjonacją 45Gy w 15 frakcjach. Pozostałe zmiany w 1 frakcji 21-27Gy, w 3 frakcjach 26,5-33Gy lub w 5 frakcjach 30-37,5Gy. Średni czas wolny od progresji dla grupy z SBRT wynosił 9,7miesiąca vs 3,5miesiąca[17].

W randomizowanym badaniu **Liao Z. 8500** porównującym skuteczność terapii fotonowej IMRT vs radioterapii protonowej z równoczesną chemioterapią w miejscowo zaawansowanym raku niedrobnokomórkowym płuca wykazano: brak wpływu na czas przeżycia: fotony 29,3miesiące vs protony 26,1miesiące. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości wystąpienia popromiennego zapalenia płuc w stopniu >3, fotony 6,5% vs 10,5% protony. Średnia dawka dla serca była istotnie niższa dla leczenia protonami $p < 0,01$, nie było różnic w zakresie dawek dla przełyku i płuc[18].

W badaniu wieloośrodkowym **Chao H-H, Berman A.T et al** w leczeniu protonami wznowy lokoregionalnej w niedrobnokomórkowym raku płuca u 57 chorych toksyczność miejscową stwierdzono u 42% [19].

Wiele badań dotyczących terapii protonowej i adaptacyjnej w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest w toku i oczekuje na podsumowanie. Nie można wykluczyć, że ostateczne wnioski wpłyną na zmianę dotychczasowych standardów postępowania. Obecnie wiemy, że dodanie terapii immunologicznych do radiochemioterapii skutkuje wyraźną poprawą wyników leczenia i musi stanowić standard w nowoczesnym leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie/ Financial suport

Praca była finansowana z grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii zgodnie z warunkami.

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo / References

- [1] Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii- Instytut, Warszawa 2012.

- [2] Barinow-Wojewódzki A, Dyzman-Sroka A, Matecka-Nowak M, Nowotwory złośliwe w Wielkopolsce w roku 2010 Wielkopolskie Centrum Onkologii 2012.
- [3] Sun JM, Ahn YC, Choi EK, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either the 1 Cycle or the 3 Cycle of chemotherapy for limited-disease small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2013; 24:2088-2092
- [4] Austin JH, Yip R, D Suoza B.M, et al. Small cell carcinoma of the lung detected by CT screening: stage distribution and curability. *Lung cancer*.2012;76:339-343
- [5] Yu J.B, Decker RH, Detterbeck FC, Detterbeck FC, Franc C,Wilson, Lynn D. Surveillance epidemiology and results evaluation of the role of the surgery for stage I small lung cancer. *J.Thorac.Oncol*.2010; 5:215-219.
- [6] Verma V, Simone C.B. Stereotactic radiotherapy for stage I small lung cancer. *Oncologist*. 2016.21(2);131-133.
- [7] Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tnteren H. et al. International Multicenter Randomized Study of Thoracic Radiation Therapy in Extensive Stage Small lung Cancer. Patterns of Disease Recurrence. *International Journal of Radiation Oncology* vol.90, /1S/, 2014; September 1: S3-S4.
- [8] Takahashi T,Yamanaka, T, Seto T. et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation I patients with extensive disease small-cell cancer, a multicenter randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18;663-671.
- [9] Okamoto H,Kawahara M,Yokoyama et al. Updated results of a phase III trial comparing standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non small lung cancer.*J.Clin.Oncol*.2012;30 /supl.1S/ :455.
- [10] Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non small lung cancer. *Lancet Oncol*. 2001;2:335-342.
- [11] Belderbos J, Ulterhoeve L, van Zandwijk N. Randomised trial of sequential versus concurrent chemoradiotherapy in patients with inoperable non small lung cancer.(EORTC 08972-22973).
[12] *Eur.J.Cancer* 2007; 43:114-121.
- [13] Chaudhuri A.A, Chabon J.J, Lovejoy A.F. et al. Early detection of molecular residual disease in localised lung cancer by circulating tumor DNA profiling.*Cancer Disvov*. 2017;7(12);1394-1403.
- [14] Marcovina S,Duan F, Snyder BJ, Siegiel BA, Machtay M, Bradley JD. Residual FDG avidity in regional lymph nodes impacts local-regional control in patients receiving definitive chemoradiation for non small lung cancer: a secondary analysis of ACRIN 6668/RTOG 0235, *International Journal of Radiation Oncology* vol 90,2014; September 1/1S/:144.
- [15] Ohri N, Duan F, Machtay M. et al. Metabolic tumor volume on FDG-PET predicts outcomes following chemoradiation therapy for locally advanced non small lung cancer: a secondary analysis of EOCG-ACRIN 6668/RTOG 0235.*International Journal of Radiation Oncology* vol 90,2014; September 1/1S/:144.
- [16] Bazan J.G, Duan F, Snyder B.S, et al. Metabolic Tumor Volume predicts overall survival and local control in patients with stage III non-small lung cancer treated on ACRIN 6668/RTOG0235. *Eur.J. Nucl.Med. Mol.Imaging*;2017;44(1);17-24.
- [17] Ohri N, Bodner W.R, Halmos B. et al. Positron emission tomography adjusted intensity modulated radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology*. 2017;97(2); 372-380.
- [18] Gomez D.R,Blumenschein G.R, Lee J.J, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small lung cancer without progression after first line systemic therapy: multicenter, randomized, controlled phase 2 study. *Lancet Oncol*.2016;17(12);1672-1682.
- [19] Liao Z, Lee J.J, Komaki R, et al. Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;23;8500-8500.
- [20] Chao H.H, Berman A.T, Simone C.B et al. Multi- Institutional prospective study of reirradiation with proton beam radiotherapy for locoregionally recurrent non-small lung cancer. *J.Thorac Oncol*. 2017.12(2);281-292.