

Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Καταρρέει το δόγμα του ανεγχείρητου;

Από την ομιλία του Dr Vincent Ninane "Early stage lung cancer" στο ERS School Course 2006

Ελεύθερη απόδοση: ΣΤΑΥΡΙΝΑ ΑΥΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ
Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας ΝΝΘΑ

Στην πλειοψηφία των ασθενών, ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (SCLC) παρουσιάζεται με τοπικές ή/και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η εμφάνιση μαζών είναι χαρακτηριστική του κεντρικού αυτού τύπου πνευμονικού καρκίνου. Το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας παρατηρείται σε ποσοστό άνω του 10% των περιπτώσεων, ενώ οι απομακρυσμένες μεταστάσεις στα δύο τρίτα αυτών. Η νόσος σταδιοποιείται σύμφωνα με το σύστημα δύο σταδίων του Veterans Administration Lung Cancer Study Group. Σε περιορισμένη νόσο, το νεόπλησμα περιορίζεται στο ένα ημιθώρακιο και μπορεί να περιληφθεί σε ένα μόνο πεδίο ακτινοβολήσης. Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Σε εκτεταμένη νόσο μόνη θεραπεία είναι η χημειοθεραπεία. Ωστόσο, το σύστημα κατάταξης TNM, καθώς και το νέο σύστημα TNM του 1997, μαζί με την προεγχειρητική σταδιοποίηση κατέχουν σπουδαίο ρόλο στη χειρουργική αντιμετώπιση του SCLC αρχικού σταδίου.

Ιστορικό

Ο ρόλος της χειρουργικής θεραπείας στο SCLC εκτιμήθηκε αρχικά από το Βρετανικό Συμβούλιο Ιατρικής Έρευνας πριν από 40 περίπου χρόνια. 166 ασθενείς με νόσο που αρχικά θεωρήθηκε ότι είναι εξαιρετική τυχαίοι μεταξυ χειρουργικής εξαίρεσης ή ακτινοβολίας θώρακα (με ελάχιστη δόση τα 30Gy)¹.

Στο χειρουργικό σκέλος, μόνο στο 48% των ασθενών έγινε πλήρης εκτομή, ενώ πολλοί ασθενείς έλαβαν επιπρόσθετη θεραπεία (ακτινοθεραπεία). Η μέση επιβίωση ήταν χαμηλή και στις δύο ομάδες, αλλά καλύτερη στο ακτινοθεραπευτικό σκέλος (300 ημέρες έναντι 199 ημερών). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, παρά το πολύ περιορισμένο όφελος, η ριζική ακτινοθεραπεία ήταν προτιμότερη της χειρουργικής θεραπείας^{1,2}. Αυτές οι αρχικές μεγάλες μελέτες οδήγησαν στην αντίληψη της περιορισμένης θέσης της χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του SCLC και στην προτίμηση της ακτινοθεραπείας. Έκτοτε όμως προέκυψαν νέα στοιχεία αξιοποίησης της χειρουργικής θεραπείας σε τρεις συγκεκριμένες καταστάσεις.

Μονήρης πνευμονικός όζος

Το 4% του SCLC παρουσιάζεται με τη μορφή του μονήρους πνευμονικού όζου, με τη διάγνωση να τίθεται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια του χειρουργείου ή μετεγχειρητικά. Πολλές από αυτές τις περιπτώσεις ουσιαστικά αντιστοιχούν σε προεγχειρητικά στάδια T₁N₀ ή T₂N₀³ σύμφωνα με το σύστημα κατάταξης TNM. Η προγνωστική αξία του συστήματος κατάταξης TNM για την περιορισμένη νόσο τονίζεται ιδιαίτερα από την ανασκόπηση αυτών των ασυνήθιστων περιπτώσεων. Η εμπειρία από την ομάδα VASOG (Veterans Administration Surgical Oncology Group), μετά την ανασκόπηση τεσσάρων μελετών μετεγχειρητικής (adjuvant) χημειοθεραπείας σε 132 ασθενείς με χειρουργηθέν

SCLC, αναφέρει συνολική πενταετή επιβίωση 23% και με την εφαρμογή του συστήματος κατάταξης TNM 59,5% για το στάδιο T₁N₀M₀. Το ποσοστό ελαττώνεται προοδευτικά αυξανόμενου του σταδίου⁴. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ήταν αποτελεσματική στην τελευταία εκ των τεσσάρων μελετών, γεγονός που συμβαδίζει με τα αποτελέσματα και πιο πρόσφατων εργασιών. Σε μια αναδρομική μελέτη 91 ασθενών με SCLC που υπεβλήθησαν σε πλήρη χειρουργική εκτομή βρέθηκε ότι, από τους ασθενείς σταδίου IA-IIIB, αυτοί που έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία είχαν μεγαλύτερη πενταετή επιβίωση από αυτούς που δεν έλαβαν. Μάλιστα, η πενταετής επιβίωση των ασθενών που έλαβαν τέσσερις ή περισσότερους κύκλους χημειοθεραπείας ήταν 80%⁵. Μια μελέτη φάσης II σε 61 ασθενείς με χειρουργηθέν SCLC σταδίων I-IIIa και μετεγχειρητική χορήγηση τεσσάρων κύκλων σισπλατίνης και ετοποσίδης αναφέρει συνολική τριετή επιβίωση 61% (68% στο στάδιο I, 56% στο στάδιο II και 13% στο στάδιο IIIa)⁶. Στην αναδρομική μελέτη των Shah et al, οι 28 ασθενείς με SCLC σταδίων I-III που υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή χωρίς μετεγχειρητική χημειοθεραπεία εμφάνισαν συνολική πενταετή επιβίωση 43,3%⁷.

Πολύ περιορισμένο κεντρικό SCLC

Το περιορισμένο SCLC σχετίζεται με μικρή μακροχρόνια επιβίωση όταν αντιμετωπίζεται με χημιο(ακτινο)θεραπεία (ο Turrisi αναφέρει πενταετή επιβίωση 20%⁸). Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς παρουσιάζουν τοπική υποτροπή, χωρίς να ανιχνεύονται απομακρυσμένες μεταστάσεις. Έχει λοιπόν προταθεί η χειρουργική θεραπεία είτε ως αρχική θεραπεία είτε μετά από προεγχειρητική (induction) χημιο(ακτινο)θεραπεία.

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι, όταν η χειρουργική θεραπεία εφαρμόζεται πριν τη χημειοθεραπεία, η πενταε-

⇒ της επιβίωση είναι μεγαλύτερη από 50% για το στάδιο I, ενώ οι τοπικές υποτροπές φαίνεται να ελαττώνονται. Δυστυχώς οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες είναι αναδρομικές, με μικρό αριθμό επιλεγμένων ασθενών, γεγονός που καθιστά αδύνατη τη σύγκριση με τα αποτελέσματα της χημειο(ακτινο)θεραπείας. Η προεγχειρητική μεσοθωρακοσκόπηση είναι απαραίτητη για τον αποκλεισμό ασθενών με προσβολή των μεσοθωρακικών λεμφαδένων. Ο Inoue σε μια αναδρομική ανάλυση 37 ασθενών με SCLC που υπεβλήθησαν σε μεσοθωρακοσκόπηση συνέκρινε τα ευρήματα από την αξονική τομογραφία θώρακα και τα αποτελέσματα της μεσοθωρακοσκόπησης με την παθολογοανατομική εξέταση των χειρουργικών παρασκευασμάτων. Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της μεσοθωρακοσκόπησης για την ανίχνευση όλων των μεσοθωρακικών μεταστάσεων ήταν 40%, 100% και 83,8% αντίστοιχα. Τέσσερις από τους 8 ασθενείς με απεικονιστική νόσο N_1 (cN_1) είχαν στην πραγματικότητα N_2 (σε 1 ασθενή η διάγνωση ετέθη με μεσοθωρακοσκόπηση και στους υπόλοιπους 3 μετά θωρακοτομή). Καταλήγει λοιπόν ότι η προεγχειρητική μεσοθωρακοσκόπηση πρέπει να γίνεται απαραίτητα σε ασθενείς με $cN1$ νόσο (στάδιο II) και ίσως και σε ασθενείς με cT_2N_0 νόσο (στάδιο IB)⁹.

Στη δεκαετία του '80 υπήρξε ενθουσιασμός για τη θέση της χειρουργικής θεραπείας μετά από προεγχειρητική χημειο(ακτινο)θεραπεία. Πολλές μελέτες φάσης II είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Όμως, μια τυχαίοποιημένη προοπτική μελέτη φάσης III που διεξήχθη από το Lung Cancer Study Group και της οποίας τα αποτελέσματα δε δημοσιεύθηκαν, αλλά παρουσιάστηκαν μόνο προφορικά, δεν έδειξε καμία σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών που μετά από χημειοθεραπεία (πέντε κύκλοι συνδυασμού vincristine, adriamycin και cyclophosphamide με 66% αντικειμενική ανταπόκριση) υπεβλήθησαν σε χειρουργική εκτομή και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή σε ακτινοθεραπεία μόνο¹⁰.

Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη 82 ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική θεραπεία με στόχο την ίαση, το 11% υπεβλήθη μόνο σε χειρουργική θεραπεία, το 22% έλαβε προεγχειρητική χημειοθεραπεία, ενώ στο 55% ακολούθησε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Το TNM σύστημα κατάταξης είχε προγνωστική αξία, καθώς με συνολική πενταετή επιβίωση 42%, το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς σταδίου I ήταν 58%. Η πενταετής επιβίωση ήταν ακόμα καλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με πλιατίνη αντί για μη-πλιατινούχα σκευάσματα (68% και 32,2% αντίστοιχα, ποσοστά που για τους ασθενείς σταδίου I γίνονται 86% και 42%)¹¹.

Υπολειμματική νόσος λόγω μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) - μικτοί όγκοι

Για το είδος αυτό της χειρουργικής θεραπείας υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας προκαλεί υποχώρηση της νόσου στους περισσότερους ασθενείς με SCLC. Παρόλα αυτά η επιβίωση παραμένει χαμηλή, με αποτέλεσμα λιγότεροι από 20% των ασθενών με περιορισμένη νόσο να επιβιώνουν για 2 χρόνια. Δυστυχώς, ο χρόνος επιβίωσης γίνεται εξαιρετικά μικρός μετά από αποτυχία απάντησης στη θεραπεία ή μετά από υποτροπή. Ο τοπικός έλεγχος της νόσου παραμένει σημαντικό πρόβλημα, καθώς το ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζει υποτροπή μόνο στην πρωτοπαθή θέση¹². Στην περίπτωση της τοπικής υποτροπής πάντως, δε φαίνεται να υπάρχει θέση για τη χειρουργική θεραπεία. Στην περίπτωση όμως της υπολειμματικής νόσου λόγω NSCLC (μικτοί όγκοι), η χειρουργική θεραπεία πιθανότατα αποτελεί μια λογική προσέγγιση.

Ο μικτός τύπος SCLC αναφέρεται σε ποσοστό περίπου 1% όλων των περιπτώσεων SCLC. Αυτός ο τύπος δημιουργείται από συνδυασμό του SCLC με πλάκώδες καρκίνωμα, αδενοκαρκίνωμα ή/και μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Οφείλουμε να τον υποπτευόμαστε σε τοπικά ανθεκτικό SCLC, καθώς το συστατικό του NSCLC δεν είναι εξίσου ευαίσθητο στη χημειοθεραπεία. Οι Hage et al συνέκριναν αναδρομικά 26 ασθενείς με χειρουργηθέν μικτό SCLC και 74 ασθενείς με χειρουργηθέν τυπικό SCLC. Η αθροιστική πενταετής επιβίωση των ασθενών με μικτό SCLC μετεγχειρητικού σταδίου I ήταν 31%, με 50% για την $T_1N_0M_0$ νόσο και 25% για την $T_2N_0M_0$, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για τους ασθενείς με τυπικό SCLC ήταν 39%, 46% και 35%. Ουσιαστικά δεν υπήρξε καμία διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ η χειρουργική εκτομή αποδείχθηκε θεραπευτική μόνο στο στάδιο I της νόσου¹³.

Συμπερασματικά λοιπόν, η μόνη διαθέσιμη μέχρι στιγμής τυχαίοποιημένη μελέτη δεν τίθεται υπέρ της χειρουργικής θεραπείας στο περιορισμένο SCLC.

Παρόλα αυτά, στοιχεία από πρόσφατες μελέτες αντικρούουν αυτή την άποψη. Η χειρουργική εξαίρεση της πολύ περιορισμένης νόσου (N_0), ακολουθούμενη από μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με πλιατίνη, σχετίζεται με πολύ καλή επιβίωση. Είναι υποχρεωτική όμως η προεγχειρητική σταδιοποίηση με τη βοήθεια της μεσοθωρακοσκόπησης (και πιθανώς του PET scan)^{14,15}. Οι κύριες ενδείξεις είναι:

- ο μονήρης πνευμονικός όζος (που είναι και τις περισσότερες φορές πολύ περιορισμένη νόσος) και
- το κεντρικά κείμενο πολύ περιορισμένο SCLC.

Η υπολειμματική νόσος μετά από χημειο(ακτινο)θεραπεία λόγω μικτών όγκων αποτελεί επίσης μια πιθανή ένδειξη, εφόσον όμως ότι δεν υπάρχει συμμετοχή των μεσοθωρακικών λεμφαδένων.

Βιβλιογραφία

1. First report to the Medical Research Council by the working-party on the evaluation of different methods of therapy in carcinoma of the bronchus. Comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-cell or oat-celled carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1966; 2:979-86.
2. Fox W, Scadding JG. Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br J Cancer* 1973; 81:1206-12.
3. Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Chest* 1992; 101:225-31.
4. Shields TW, Higgins GAJ, Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-8.
5. Inoue M, Miyosi S, Yasumitsu T, Mori T, Iuchi K, Maeda H, et al. Surgical results for small cell lung cancer based on the new TNM staging system. *Ann Thorac Surg* 2000 Nov; 70(5):1453-4.
6. Tsuchiya R, Suzuki K, Ichinose Y, Watanabe Y, Yasumitsu T, Ishizuka N, Kato H. Phase II trial of postoperative adjuvant cisplatin and etoposide in patients with completely resected stage I-IIIa small cell lung cancer: The Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group Trial (JCOG9101). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:977-83.
7. Shah SS, Thompson J, Goldstraw B. Results of operation without adjuvant therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:498-501.
8. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, Wagner H, Aisner S, Johnson D. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265-71.
9. Inoue M, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000 Nov; 70(5):1620-3.
10. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, Payne D, Ruckdeschel J, Giaccone G. A prospective randomised trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106:3205-3235.
11. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, Westra W, Xu Li, Alberg AJ, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:64-72.
12. Shepherd FA, Ginsberg R, Patterson GA, Feld R, Goss PE, Pearson FG, Todd TJ, Winton T, Rubinger M, Johansen E. Is there ever a role for salvage operations in limited small-cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:196-200.
13. Hage R, Elbers JRJ, Brutel de la Riviere A, van den Bosch JMM. Surgery for combined type small cell lung carcinoma. *Thorax* 1998; 53:450-3.
14. Chin R Jr, McCain TW, Miller AA, Dunagan DP, Acostamadiedo J, Douglas Case L, et al. Whole body FDG-PET for the evaluation and staging of small cell lung cancer: a preliminary study. *Lung Cancer* 2002 Jul; 37(1):1-6.
15. Bradley JF, Dehdashti F, Mintum MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3248-54.