

SMERNICE ZA NE-KIRURŠKO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM PLJUČ

Onkološki inštitut, Ljubljana

pripravil vodja tima za pljučne tumorje as. dr. Matjaž Zwitter, dr. med.
sodelavca: Marjana Plaper-Vernik, dr. med. in as. mag. Vilijem Kovač, dr. med.

Pri dodelavi teh smernic smo upoštevali nekatere pripombe, ki jih je k osnutku
smernic zapisal prof. dr. Miha Debevec, dr. med.

Ljubljana, april 1997

VSEBINA

1. Povzetek predloga smernic
2. Uvodne pripombe
 - 2.1. Namen in omejitve zapisa smernic
 - 2.2. Prehodno obdobje
 - 2.3. Vloga bolnika
3. Diagnostika
 - 3.1. Diagnostika do verifikacije in ocene operabilnosti
 - 3.2. Diagnostika razširjenosti bolezni
 - 3.3. Ocena delovanja organskih sistemov
 - 3.4. Ocena splošnega stanja bolnika
4. Stadiji po TNM klasifikaciji
5. Zdravljenje
 - 5.1. Podporno zdravljenje
 - 5.2. Ne-drobnocelični rak
 - 5.2.1. Kirurgija
 - 5.2.2. Radioterapija - indikacije, obsevalni volumen, frakcionacija, doza
 - 5.2.2.1. Postoperativno obsevanje
 - 5.2.2.2. Radikalno obsevanje
 - 5.2.2.3. Paliativno obsevanje
 - 5.2.3. Sistemska terapija
 - 5.3. Drobnocelični rak, omejena oblika
 - 5.3.1. Kirurgija
 - 5.3.2. Radioterapija - indikacije, obsevalni volumen, frakcionacija, doza
 - 5.3.3. Sistemska terapija
 - 5.3.4. Bolniki v popolni remisiji
 - 5.4. Drobnocelični rak, razširjena bolezen
 - 5.4.1. Sistemska terapija
 - 5.4.2. Paliativna radioterapija
6. Literatura z opombami

Klinična študija hiperfrakcioniranega akceleriranega obsevanja v primerjavi s standardnim obsevanjem pri zdravljenju ne-drobnoceličnega pljučnega karcinoma Protokol klinične študije 3. faze

Gemcitabin in cisplatin pri zdravljenju pljučnega karcinoma.
Protokol klinične študije 2. faze - delovna verzija

1. POVZETEK PREDLOGA SMERNIC

NE-DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	
OPERABILEN tehnična izvedljivost pljučna funkcija splošna kondicija pristanek bolnika	kirurgija, nato: → R 1, T 3b: pooperativno obsevanje → N2: <i>klinična študija</i> - adjuvantna kemoterapija
TEHNIČNO MEJNO OPERABILEN isti ostali pogoji	<i>klinična študija</i> - preoperativna kemoterapija, nato kirurgija ali radikalna radioterapija
INOPERABILEN TUMOR M 0, brez malignega plevralnega ali perikardialnega izliva, brez prizadetosti supraklavikularnih bezgavk, dobra kondicija, pristanek bolnika	<i>klinična študija</i> - radikalna radioterapija
RAZŠIRJENA BOLEZEN izbrani motivirani bolniki v odlični splošni kondiciji, merljiva in relativno majhna tumorska masa, pristanek bolnika	<i>klinična študija</i> - sistemska terapija (predlog: gemcitabin in cisplatin)
OSTALI BOLNIKI	paliativna radioterapija in podporno zdravljenje

DROBNOCELIČNI PLJUČNI RAK	OMEJENA BOLEZEN	RAZŠIRJENA BOLEZEN
zadovoljiva splošna kondicija, motivirani bolniki	kemoterapija + radioterapija	kemoterapija, (radioterapija)
slaba splošna kondicija	paliativna radioterapija in/ali kemoterapija	podporno zdravljenje, (paliativna kemoterapija)

2. UVODNE PRIPOMBE

2.1. Namen in omejitve zapisa smernic

Smernice postavljajo okvir za standardne postopke v diagnostiki in zdravljenju. Smernice predstavljajo osnovo za nadzor kvalitete dela, za spremljanje uspešnosti zdravljenja in za razpravo o spremembah priporočenih postopkov. Smernice predstavljajo tudi osnovo za racionalizacijo dela in za načrtovanje potrebnih kadrov, opreme in prostorov.

V zapisu smo želeli biti karseda konkretni. Verjamemo namreč, da o bolnikovih izgledih največkrat odločajo podrobnosti in ne splošna stališča.

Vnaprej zapisane smernice ne morejo zaobjeti vseh kliničnih situacij. Drugače od tukaj zapisanega bomo postopali z:

- bolniki, pri katerih bolezni ne moremo umestiti v standarden okvir in zahtevajo individualen pristop. Odločitev sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju;
- bolniki, ki jih želimo zdraviti na nov način v sklopu pilotne ("feasibility") faze klinične raziskave. Na osnovi kratke, vendar metodološko jasne in z vso

relevantno literaturo podprte pisne utemeljitve raziskave o predlogu sklepa multidisciplinarni konzilij. Konzilij o sklepu pisno obvesti predstojnika Oddelka za radioterapijo, direktorja za strokovno delo in direktorja za raziskovalno delo; ti lahko zahtevajo dodatna pojasnila ali zaustavitev pilotne raziskave in obravnavo na Raziskovalno-izobraževalnem kolegiju (RIK) inštituta. Vodja pilotne raziskave pripravi in vodi dokumentacijo po raziskovalnem protokolu, pridobi bolnikovo soglasje in o rezultatih sproti poroča konziliju. Pilotna raziskava zajame največ 20 bolnikov;

- bolniki, ki so vključeni v klinične študije. Za vse klinične študije ne glede na vir financiranja je ob soglasju multidisciplinarnega konzilija in vseh sodelavcev potrebno tudi soglasje RIK in Etične komisije Onkološkega inštituta. Odgovorni vodja o poteku študije poroča multidisciplinarnemu konziliju najmanj trikrat letno, enkrat letno pa pripravi poročilo za RIK in Etično komisijo. Pri tem bomo pretehtali upravičenost nadaljevanja tistih študij, ki bolnikov ne vključujejo po predvidenem načrtu in ki ne obetajo privedi do željenih zaključkov.

Že v naslovu teh smernic smo se odrekli poglobljeni razpravi o kirurškem zdravljenju pljučnega raka. Zapis prav tako ne pokriva pomembnih področij epidemiologije in etiologije pljučnega raka, preventive, presejalnih aktivnosti in diagnostičnih postopkov do verifikacije in ocene operabilnosti bolezni.

2.1. Prehodno obdobje

Doslej smo pri obravnavi bolnikov s pljučnim rakom pretežno sledili smernicam, ki jih je v letu 1992 in brez bistvenih sprememb ponovno v letu 1997 objavil M. Debevec. Osnovno vodilo je bilo, da je pri veliki večini bolnikov s pljučnim rakom domet nekirurškega zdravljenja le paliacija simptomov in/ali podaljšanje preživetja. Hospitalizacija naj bo torej čim krajša, postopki pa preprosti in prilagojeni skromnim kadrovskim in prostorskim razmeram.

Predlog novih smernic nastaja zaradi novosti v zadnjih letih in zaradi potrebe po bolj selektivnem razlikovanju med bolniki z možnostmi za ozdravitev in bolniki, pri katerih je realen domet zdravljenja lahko le dobra paliacija. Kritičen pogled na našo dosedanjo prakso odkrije naslednje:

- Obveščенost bolnikov je pogosto zelo pomanjkljiva. Obveščенost sodi med osnovne bolnikove pravice in je ne more nadomestiti pogovor s svojci. Prikrivanje realnega stanja lahko vodi do neutemeljenih odločitev za specifično zdravljenje: kemoterapija ali obsevanje ne moreta nadomestiti poštenega pogovora.
- Radioterapija - indikacije. Predlagamo jasnejše razločevanje: 1. potencialno ozdravljive bolezni; 2. preprostega obsevanja s paliativnim namenom; 3. napredovale bolezni, za katero je najprimernejša medikamentozna simptomatska terapija.
- Radioterapija - obsevalni volumen. Pri radikalnem obsevanju je potrebno ciljni volumen obsevanja vedno določiti s pomočjo CT preiskave. Nejasnosti so pri ščitenu medule - sedanja tehnika s posteriornim poljem pod kotom ob zaščiti medule slabo pokriva medialno-posteriorni del tumorskega volumna tik pred hrbtenico; podobno velja za tehniko centralnega zaščitnega bloka postavljenega na veliki razdalji od bolnika. Ker problem zaščite medule tudi v literaturi ni

zadovoljivo rešen, bomo skušali to vprašanje osvetliti v sklopu prospektivne študije.

- Radioterapija - frakcionacija, skupna doza in skupni čas obsevanja. Tuje izkušnje pri pljučnem raku in naše izkušnje pri raku glave in vratu kažejo na slabosti deljene doze obsevanja, kadar je namen obsevanja ozdravitev. Skupna doza obsevanja pri dosednji praksi je izhajala iz Kirkovega modela. Preračun biološko ekvivalentne doze po sodobnejšem linearno-kvadratnem modelu pokaže, da smo bili pri ne-drobnoceličnem pljučnem raku s skupno dozo pod spodnjim območjem priporočene doze za radikalno zdravljenje.
- Radioterapija, časovno usklajevanje s kemoterapijo pri drobnoceličnem raku pljuč: nekatere tuje študije so pokazale slabše uspehe pri kasnem priključevanju radioterapije.
- Kemoterapija, ne-drobnocelični rak: v zadnjih letih vrsta zbirnih študij prikazuje zmerno izboljšanje rezultatov zdravljenja z novimi kombinacijami citostatikov. Začetna kemoterapija zviša odstotek operabilnosti; kemoterapija po operaciji, ob radikalnem obsevanju ali pri napredovali bolezni podaljša preživetje. Danes tako ne moremo več mimo teh izkušenj: v prospektivnih študijah naj bi iskali najugodnejše načine kombiniranja posameznih metod zdravljenja in hkrati vrednotili rezultate v luči trajanja preživetja in kvalitete bolnikovega življenja.
- Začetna kemoterapija, drobnocelični rak: poudarek naj bo na doslednem ocenjevanju remisij. Potrebujemo jasen program kombiniranega zdravljenja za bolnike v kompletni remisiji ter za bolnike, pri katerih začetna kemoterapija ni dovolj učinkovita.
- Kemoterapija 2. reda, drobnocelični rak: indicirana je le pri izbranih bolnikih v dobri kondiciji, z relativno majhno tumorsko maso in z merljivo boleznijo.

Dosedanja doktrina deljene doze obsevanja ima ob omenjenih pomislekih nedvomno tudi prednosti, saj je toleranca bolnikov za tak režim obsevanja dobra. Poleg tega v intervalu med prvim in drugim delom obsevanja lahko iz programa radikalnega obsevanja izločimo bolnike, ki zaradi slabega prenašanja obsevanja, zaradi neodzivnosti tumorja na obsevanje ali zaradi pojava oddaljenih metastaz niso primerni za radikalno obsevanje. Posamezne novosti bomo zato uvajali postopno in rezultate sproti spremljali ter ob tem dopolnjevali in modificirali tudi tukaj zapisane smernice.

2.3. Vloga bolnika

Dejstvi, da je bolnikov s pljučnim rakom mnogo in preveč za naše sedanje kadrovske in prostorske razmere in da ima večina teh bolnikov slabo prognozo, nas ne smeta zapeljati k posplošeni obravnavi. Bolnik s pljučnim rakom ima prav kakor vsak drug bolnik pravico:

- da ga zdravnik s primerno pozornostjo in uvidevnostjo seznanj z diagnozo, s priporočenim zdravljenjem, s stranskimi učinki tega zdravljenja in s prognozo;
- da sodeluje pri odločitvi o načinu zdravljenja; in
- da je deležen za svojo bolezen najprimernejšega in tehnično korektno izpeljanega zdravljenja in nege. Racionalnost v izboru diagnostičnih in terapevtskih postopkov je nujna, vendar naj sledi istim (in ne morda po strožjim) merilom kot pri drugih onkoloških bolnikih ali drugih bolnikih s kroničnimi boleznimi.

3. DIAGNOSTIKA

- 3.1. Diagnostika do verifikacije in ocene operabilnosti
sodi v splošno doktrino zdravstvenih postopkov pri bolnikih s pljučnimi boleznimi in je tukaj ne bomo ponavljali.
- 3.2. Diagnostika razširjenosti bolezni
je odvisna od klinične slike in terapevtskih možnosti ter dilem. Pri bolnikih z domnevno omejeno obliko pljučnega raka, za katere predvidevamo potencialno kurativno zdravljenje, je vedno indicirana tudi CT preiskava prsnega koša (ocena operabilnosti procesa, planiranje radioterapije), UZ abdomna, scintigram skeleta in za drobnocelični rak tudi CT možgan.
- 3.3. Ocena delovanja organskih sistemov
pljuča: - ocena pljučne funkcije (pred kirurškim zdravljenjem ali radikalno radioterapijo)
srce: - EKG; pred kemoterapijo s kardiotoksičnimi citostatiki izotopska ventrikulografija (individualna presoja po rizičnih dejavnikih)
jetra: - biokemične preiskave, UZ
ledvice: - biokemične preiskave, pred uvedbo kemoterapije s cisplatinom ali drugimi nefrotoksičnimi citostatiki tudi ECC in/ali renografija
- 3.4. Ocena splošnega stanja bolnika
je obvezen del zapisa. Numerična ocena "stanja zmogljivosti" ne more nadomestiti jasnega besednega opisa
- splošnega stanja (prizadetost bolnika zaradi bolezni, splošna kondicija)
- pljučne funkcije v mirovanju in ob naporu
- opisa pokretnosti, koliko lahko bolnik skrbi zase
- stanja zavesti, psihične kompenziranosti in motiviranosti za zdravljenje
- prevladujočih simptomov bolezni
- prebavnih funkcij, prehranjenosti
- dinamike vsega navedenega v zadnjih tednih

4. STADIJI PO TNM KLASIFIKACIJI

Uvodni pripombi:

- pri več prisotnih kriterijih velja razvrstitev v najvišjo kategorijo
- razlikovanje podkategorij a in b je priporočljivo, ni pa obvezno

T	0	ni znakov primarnega tumorja
	1S	carcinoma in situ
	1	premer < 3 cm
	2	premer > 3 cm; distalni obstruktivski pnevmonitis ali atelektaza, vendar ne vsega pljučnega krila; zajetje visceralne plevre;
	3a	obstruktivski pnevmonitis ali atelektaza vsega pljučnega krila, brez drugih kriterijev za T 3
	3b	< 2 cm od karine; direktno vraščanje v torakalno steno, prepono, mediastinalno plevro ali perikard
	4a	direktno vraščanje v mediastinum, srce, velike žile, požiralnik, hrbtenico
	4b	zajetje karine, traheje; plevralni izliv

N	0	brez zajetja bezgavk
	1	zajetje istostranskih bronhopulmonalnih ali hilusnih bezgavk
	2a	zajetje istostranskih mediastinalnih ali subkarinalnih bezgavk
	2b	zajetje istostranskih paratrahealnih ali paraezofagealnih bezgavk
	3a	zajetje drugostranskih mediastinalnih ali hilusnih bezgavk
	3b	zajetje supraklavikularnih bezgavk
M	0	ni oddaljenih zasevkov
	1a	oddaljeni zasevki omejeni na nasprotno stran prsnega koša
	1b	drugi oddaljeni zasevki
R	0	brez znanega ostanka bolezni po operaciji
	1	mikroskopski ostanek tumorja po operaciji
	2	makroskopsko neradikalna operacija

Pri bolnikih z drobnoceličnim rakom pljuč se je uveljavilo preprosto razvrščanje bolnikov v dve skupini:

- Omejena bolezen - bolezen omejena na en hemitoraks in regionalne bezgavke (dopustno zajetje supraklavikularnih bezgavk)
- Razširjena bolezen

5. ZDRAVLJENJE

5.1. Podporno zdravljenje

sledi splošnim načelom podpornega zdravljenja v onkologiji, z naslednjimi poudarki:

- ukrepi za ohranjanje in izboljšanje pljučne funkcije: sanacija infekta, pri rizičnih bolnikih preventivna antimikrobna terapija, dihalne vaje, ohranjanje splošne telesne kondicije.
- spodbujanje opustitve kajenja, ki znižuje oksiforno kapaciteto krvi, poslabšuje pljučno funkcijo in zaradi hipoksije zmanjša občutljivost tumorja za obsevanje. Poleg tega kaže, da nikotin deluje kot eden od rastnih faktorjev za pljučni karcinom, kar lahko pojasni slabše uspehe zdravljenja pri bolnikih, ki nadaljujejo s kajenjem.

Bolnikovo sodelovanje pri podpornem zdravljenju je eno od meril za motivacijo bolnika in s tem za oceno, ali je bolnik primeren za zahteven program radikalnega zdravljenja. Pripravili bomo zloženko s priporočili za prehrano in z navodili za dihalne vaje in vaje za krepitev splošne telesne kondicije.

Najpogostejši komplikaciji ne-kirurškega zdravljenja pljučnega raka, zaradi katerih moramo občasno prekiniti zdravljenje, sta ezofagitis po obsevanju in pa mielosupresija po citostatski terapiji. Pri spremembah frakcionacije radioterapije, kot jih predlagamo, pričakujemo več bolnikov z akutnim ezofagitisom. Incidenco in trajanje ezofagitisa bomo zniževali s primerno prehrano, s profilaktičnim dajanjem antimikotika (Daktarin oralni gel 4 krat dnevno 1/2 žlice) in v primeru simptomov z Rupurutom. Medikamentozna profilaksa mukozitisa je posebej indicirana pri bolnikih z drobnoceličnim rakom, ki bodo ob obsevanju prejeli tudi kemoterapijo. Lokalno uporabo radioprotektorja ali citokinov, ki ščitijo sluznico, bomo preučevali v okviru

študije. Na stopnjo in trajanje mielosupresije bi lahko vplivali s sočasnimi preventivnim dajanjem hematopoetskih rastnih faktorjev, vendar so bile vse dosedanje klinične študije pri pljučnem raku negativne in so, presenetljivo, poročale o več trombocitopenijah, večji ne-hematološki toksičnosti in slabšem srednjem preživetju po dodatku rastnih faktorjev (Bunn in sod. 1995). Seveda pa so hematopoetski rastni faktorji indicirani ob febrilni nevtropeniji.

5.2. Ne-drobnocelični rak

5.2.1. Kirurgija

Podrobne indikacije in opis tehnik kirurškega zdravljenja pljučnega raka presegajo okvir tega zapisa.

Poleg operacije primarnega tumorja je kirurško zdravljenje indicirano tudi pri izbranih bolnikih z razširjeno boleznijo, na primer pri bolnikih s solitarnimi možganskimi metastazami in brez drugih znanih lokalizacij bolezni.

5.2.2. Radioterapija - indikacije, obsevalni volumen, frakcionacija in doza

5.2.2.1. Postoperativno obsevanje bolnikov brez znanega ostanka tumorja je indicirano pri stadiju R 1 in T 3b ter pri stadiju N 2, če bolnik ni primeren za vključitev v študijo adjuvantne kemoterapije. Izvedba postoperativnega obsevanja je opisana pri radikalnem obsevanju. Uporabljamo standardno frakcionacijo (enkrat dnevno obsevanje, doza na frakcijo običajno 2.2 Gy), skupna doza obsevanja pa je okrog 52 Gy.

Za bolnike z znanim ostankom tumorja (nekompletne resekcije, mikroskopsko neradikalna operacija, stadij N3) se ravnamo po indikacijah za radikalno radioterapijo.

5.2.2.2. Radikalno obsevanje je indicirano, kadar so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- brez citološko pozitivnega, hitro naraščajočega ali obsežnega plevralnega izliva
- brez obsežne prizadetosti supraklavikularnih bezgavk
- M 0
- pokreten bolnik v dobri splošni kondiciji, brez pomembnejše druge patologije in motiviran za zdravljenje

Radikalno obsevanje vedno planiramo s pomočjo CT. Izvedba obsevanja je opisana v protokolu *Klinična študija hiperfrakcioniranega akceleriranega obsevanja v primerjavi s standardnim obsevanjem pri zdravljenju ne-drobnoceličnega pljučnega karcinoma*.

5.2.2.3. Paliativna radioterapija je indicirana, kadar so izpolnjeni vsi naslednji pogoji:

- jasno izraženi simptomi, ki jih ni moč zadovoljivo ublažiti s simptomatskim medikamentoznim zdravljenjem
- ni kontraindikacij za obsevalno zdravljenje (npr. razpad v pljučnem tumorju, mediastinitis)
- pričakovano preživetje presega dva meseca

Bolnike paliativno obsevamo po preprostejšem postopku in z večjimi enkratnimi frakcijami. Pri izbiri sheme frakcionacije obsevanja upoštevamo bolnikovo splošno kondicijo, razširjenost in prognozo bolezni, volumen obsevanega področja, hospitalno ali ambulantno izvedbo obsevanja. Za hospitalizirane bolnike je tipična dnevna doza 4 - 5 Gy 5 - 6 dni v tednu, obsevanje zaključimo po dozi 20 - 25 Gy. Pri bolezni, omejeni na prsni koš lahko po potrebi čez 2 - 3 tedne dodamo še en teden obsevanja. Ambulantne bolnike lahko zdravimo z 8 Gy enkrat tedensko ali 6 Gy dvakrat tedensko in skupno dozo okrog 30 Gy.

Vseh kliničnih situacij pri paliativnem obsevanju ni moč vnaprej opisati. Četudi je domet zdravljenja vedno le paliacija, se zdi smiselno razlikovati bolnike z eno samo lokalizacijo bolezni (na primer samo možganske metastaze) in bolnike s prizadetostjo več organov. Kadar gre za relativno omejen obseg metastaziranja, je indicirano bolj frakcionirano obsevanje do višje skupne doze (za možganske metastaze kot edino znano lokalizacijo karcinoma na primer 39 Gy v 13 frakcijah).

5.2.3. Sistemska terapija

Kemoterapija in imunoterapija sta pri ne-drobnoceličnem raku pljuč indicirani le v sklopu prospektivne klinične študije. Trenutno že tečeta dve taki klinični študiji. Bolnike z mejno operabilnimi tumorji vključujemo v študijo preoperativne kemoterapije (študija EORTC). Bolnike z N 2 prizadetostjo bezgavk pa vključujemo v študijo postoperativne kemoterapije (študija IALT).

Klinična študija: Gemcitabin in cisplatin v zdravljenju pljučnega raka. Za utemeljitev študije, izbor bolnikov in način zdravljenja glej prilogo.

5.3. Drobnocelični rak, omejena oblika

5.3.1. Kirurško zdravljenje

je indicirano pri redkih bolnikih s periferno ležečim tumorjem, brez zajetja N 2 bezgavk in po natančni diagnostiki glede oddaljenih zasevkov. Pri teh bolnikih lahko zdravljenje pričnemo s kirurškim posegom, vendar moramo zagotoviti, da bo bolnik nato čimprej prejel tudi sistemsko terapijo; lahko pa kirurški poseg planiramo po 2. ali 3. krogu kemoterapije. Odlašanje z lokalnim zdravljenjem do zaključka kemoterapije ni priporočljivo.

5.3.2. Radioterapija

je indicirana pri večini bolnikov z na torakalne organe omejeno obliko drobnoceličnega raka pljuč. Radioterapija je začetno zdravljenje pri bolnikih z akutno simptomatiko (dušenje, sindrom utesnjene zgornje vene kave). Pri ostalih bolnikih pričnemo zdravljenje s kemoterapijo, obsevanje pa priključimo po oceni učinka kemoterapije - po 2. ali 3. krogu citostatikov. Odlašanje z lokalnim zdravljenjem do zaključka kemoterapije ni priporočljivo.

Obsevalni volumen se od tistega pri ne-drobnoceličnem raku razlikuje v toliko, da tu vedno dovolj široko pokrivamo tudi področne bezgavke; pri zajetju bezgavk v zgornjem mediastinumu obsevamo tudi eno ali obe supraklavikularni bezgavčni loži,

običajno z ločenim poljem. Kljub manjši skupni dozi je tudi tu potrebna pozornost pri dozi na medulo spinalis: njena toleranca je manjša zaradi nevrotoksične kemoterapije in zaradi daljših obsevalnih polj.

Frakcionacija in skupna doza obsevanja:

- bolniki v parcialni ali kompletni remisiji bolezní po 2 - 3 cikli kemoterapije: hiperfrakcionirano akcelerirano obsevanje. Doza na frakcijo 1.5 Gy, dvakrat dnevno v razmaku vsaj 6 ur, 5 dni v tednu, tedenska doza 15 Gy, skupna doza 45 Gy v 3 tednih. Obsevanje praviloma izpeljemo po 2. krogu kemoterapije, med obsevanjem pa naj bi bolnik prejel 3 krog - etoposid kot monoterapijo. To naj bi omogočilo izpeljavo obsevanja brez daljšega premora pri sistemski terapiji.
- bolniki, ki po začetni kemoterapiji niso dosegli vsaj delne remisije: po ponovni preveritvi histološkega tipa karcinoma in po odkritem pogovoru z bolnikom izbiramo med dvema možnostima. Prva možnost: dva ciklusa kemoterapije 2 reda, nato obsevanje. Druga možnost: opustitev sistemske terapije in prehod na radikalno obsevanje. - Bolnike z omejeno obliko drobnoceličnega raka, ki po kemoterapiji niso vsaj v delni remisiji in ob tem nimajo dokazanih oddaljenih metastaz, zdravimo po istih smernicah za obsevalni volumen in frakcionacijo doze radioterapije kot bolnike z ne-drobnoceličnim rakom (glej točko 4.2.2.2.). Skupna doza je za približno 10% nižja kot pri ne-drobnoceličnem raku, torej okrog 54 Gy pri konvencionalno frakcioniranem obsevanju in 48 Gy pri hiperfrakcioniranem akceleriranem obsevanju.

5.3.3. Kemoterapija

je pri večini bolnikov indicirana kot prvo zdravljenje. Držimo se načel ocene učinkovitosti zdravljenja (merljiva lezija, definicija delne in popolne remisije) in temu sproti prilagajamo načrt zdravljenja:

- prva ocena učinkovitosti zdravljenja ob 3. krogu kemoterapije. Če tedaj ugotovimo popolno ali delno remisijo bolezní, apliciramo še 3. krog kemoterapije in 2 - 3 tedne kasneje pričnemo z obsevanjem. Med obsevanjem prejme bolnik 1 krog 5-dnevne monoterapije z etoposidom v znižani dnevni dozi (75 mg/m²), po zaključku obsevanja pa še tretji in četrti krog CAV. Ponovna ocena remisije po 4. krogu CAV. Če tedaj ugotovimo kompletno remisijo, prejme bolnik v 5. in 6. krogu terapijo po shemi PE in hkrati tudi profilaktično obsevanje centralnega živčevja. S tem je zdravljenje zaključeno.
- minimalen odgovor po 2 krogih zdravljenja, stagnacija ali progres bolezní, relaps manj kot 6 mesecev po zaključku kemoterapije 1. reda: nadaljevanje iste kombinacije kemoterapije ni upravičeno. Prehod na kemoterapijo 2. reda (PE), na monoterapijo z etoposidom ali na samo radioterapijo.
- relaps bolezní po kompletni remisiji, prosti interval več kot 6 mesecev: ponovna indukcija terapije 1. reda.

Kljub visokemu odstotku remisij sistemska terapija redko privede do trajne remisije na masivni lokalizaciji bolezní, zato je pomembno usklajeno kombinirano zdravljenje (radioterapija, redkeje kirurgija).

Kombinacije citostatikov:

shema CAV

ciklofosamid 1000 mg/m² iv. dan 1
 adriablastin 45 mg/m² iv dan 1
 vinkristin 2 mg iv dan 1
 krog zdravljenja se ponovi na 3 tedne

shema PE

cis-platin 25 mg/m² iv. (bolus 30 min) dnevi 1 - 3
 etoposid 100 mg/m² iv. (za cisplatinom, bolus 30 min) dnevi 1-3
 krog zdravljenja se ponovi na 3 tedne

Etoposid - monoterapija: Etoposid 100 mg/m² iv (med obsevanjem 75 mg/m²),
 dnevi 1 - 5, krog se ponovi na 3 tedne

5.3.4. Bolniki v popolni remisiji

Približno polovici bolnikov v popolni remisiji kasneje bolezen recidivira v možganih. Indicirano je profilaktično obsevanje glave s skupno dozo 36 Gy v 18 frakcijah, 5 - 6 dni v tednu.

5.4. Drobnocelični rak, razširjena bolezen

Kljub občutljivosti drobnoceličnega raka na obsevanje in na citostatsko zdravljenje imajo bolniki z razširjeno boleznijo zelo slabo prognozo: možnosti ozdravitve ni, srednje preživetje je 8 mesecev. Bolnik naj bo na primeren način obveščen o možnostih zdravljenja, tako da bo lahko sodeloval pri odločitvah, ki bistveno vplivajo na kvaliteto njegovega življenja. Pri bolnikih z masivno metastatsko boleznijo so možnosti kvalitetne remisije bolezi slabe, zato je pogosto umestno samo podporno in simptomatsko zdravljenje.

5.4.1. Sistemska terapija

se ravna po istih načelih in uporablja iste sheme, kot smo jih opisali pri omejeni bolezni.

5.4.2. Paliativna radioterapija

se ravna po istih načelih, kot smo jih opisali pri paliativni radioterapiji za nedrobnocelični rak.

6. LITERATURA Z OPOMBAMI

in s posebno zahvalo gospej Mileni Podgoršek za pomoč pri zbiranju literature

Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, Hacking DJ: Weekla gemcitabine with monthly cisplatin: effective chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:777-749, 1997

50 evaluabilnih bolnikov. Gemcitabine 1000 mg/m² dnevi 1,8,15; cisplatin 100 mg/m² dan 15; krog na 4 tedne. 2 CR, 24 PR - skupaj 52% odgovorov. 1-letno preživetje 61%; srednje preživetje 13 mesecev. Zmerna hematološka in majhna ostala toksičnost.

Anonymous: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). *Eur J Surg Oncol* 21:69-77, 1995

309 bolnikov po kompletni resekciji. Randomizacija: nič proti 6 mesecev cisplatin + adria + futrafur. 5-letno preživetje: sama kirurgija 58.1%, adjuvantna kemoterapija 61.8%. Zelo ne-prepričljivo zatrjuje, naj bi bilo preživetje s kemoterapijo značilno boljše, potem ko so skupini še dodatno uravnotežili po prognostičnih dejavnikih: pri N2 je bilo 5-letno preživetje 37.7% za samo kirurgijo in 29.5% za adjuvantno kemoterapijo.

Ardizzoni A, Addamo GF, Baldini E et al: Mitomycin-ifosfamide-cisplatinum (MIP) vs MIP-interferon vs. cisplatinum-carboplatin in metastatic non-small cell lung cancer: a FONICAP randomised phase II study. *Br J Cancer* 71:115-119, 1995

nizek odstotek remisij: MIP 8.8%, MIP-lfn 7.4%, CDDP-CBDCA 11.6%. Vse parcialne remisije, le 1 kompletna. Srednje preživetje 6 mesecev.

Ardizzoni A, Salvati F, Rosso R et al. Combination of chemotherapy and recombinant alpha-interferon in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 72:2929-2935, 1993

182 bolnikov, randomizacija: cisplatin-epidoxorubirin-ciklofosfamid (CEP) vs. CEP + Interferon alfa. remisije: CEP 7.6%; CEP-lfn 18.9%. Dodatek lfn zviša toksičnost kemoterapije (40% vs. 15% levkopenij stopnje 3 ali 4) in ne izboljša preživetja: srednje preživetje 6 mesecev za CEP + IFN in 5.5 mesecev za CEP

Arrigada R, Le Chavalier T, Pignon J_P et al: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 329:1848-1952, 1993

105 bolnikov, primerjava visoke in nižje doze cisplatina (100 vs 80mg/m²) in ciklofosfamida (300 vs. 225 mg/m² x 4 dni), oboje samo v 1. ciklusu, skupaj z isto dozo adria (40 mg/m²) in etoposida (75 mg/m²). Bolniki z višjo dozo so preživeli značilno bolje: 2-letno preživetje 28% za visoko in 8% za nižjo dozo C in P v 1. ciklusu.

Ball D, Bishop J, Smith J et al. A phase III study of accelerated radiotherapy with and without carboplatin in nonsmall cell lung cancer: an interim toxicity analysis of the first 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:267-272, 1995

Primerja 2 shemi frakcionacije radioterapije, obe sami ali s karboplatinom. Konvencionalno obsevanje: 60 Gy v 30 frakcijah v 6 tednih. Akcelerirano obsevanje: 60 Gy v 30 frakcijah v 3 tednih (2 krat dnevno po 2 Gy, razmak 6 ur). Pri hiperfrakcioniranem obsevanju izrazitejši in dolgotrajnejši ezofagitis, vendar v obvodljivih mejah. Študija še teče, ocenjeno srednje preživetje 17.1 mesecev.

Blanke C, Ansari R, Mantravadi R et al: Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 13:1425-1429, 1995

240 bolnikov. Radioterapija: dnevna frakcija 1.8 - 2 Gy, skupna doza 60 - 65 Gy. Polovica bolnikov je prejela cisplatin 70 mg/m² vsake 3 tedne, začeni s prvim dnevom obsevanja. Toleranca za kombinacijo dobra, razen več navzeje in bruhanja ni bistvene večje toksičnosti. Srednje preživetje 43 tednov za kombinacijo in 46 tednov za samo RT; preživetje 1, 2 in 5 let je bilo 43%, 18% in 5% za kombinacijo in 45%, 13% in 2% za samo obsevanje. Zaključek: negativen.

Bleehen NM, Girling DJ, Machin D et al: A randomised trial of three or six courses of etoposide cyclophosphamide methotrexate and vincristine or six courses of etoposide and ifosfamide in small cell lung cancer (SCLC) I: survival and prognostic factors. *Br J Cancer* 68:1150-1156, 1993

458 bolnikov. Med tremi skupinami ni nobenih bistvenih razlik, četudi dopuščajo manjšo prednost v preživetju za obe skupini s 6 krogi terapije proti skupini s samo 3 krogi terapije. Srednje preživetje 7.4 mesece za ECMV-3 skupino, 8.6 mesecev za ECMV-6 in 8.8 mesecev za EI-6; dvoletno preživetje 7%, 8% in 9%.

Bunn PA, Crowley J, Kelly K et al: Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 13:1632-1641, 1995

230 bolnikov, polovici so ob kemoterapiji in radioterapiji dajali preventivno tudi GM-CSF. Skupina z rastnimi faktorji je imela (statistično neznačilno) manj levkopenij), ob tem pa značilno več trombocitopenij, več nehematološke toksičnosti. Odstotek remisij pri GM-CSF 36%, brez 44%. Srednje preživetje 14 mesecev za GM-CSF in 17 mesecev brez. Zaključek: ne priporočajo.

Cartei G, Cartei F, Cantone A et al: Cisplatin-cyclophosphamide-mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85:794-800, 1993

102 bolnika. Polovica na kemoterapiji: cisplatin 75 mg/m², ciklofosamid 400 mg/m², mitomicin 10 mg/m² vsake 3 tedne. Skupina brez kemoterapije: srednje preživetje 4 mesece, enoletno preživetje 12%. Kemoterapija: srednje preživetje 8.5 meseca, enoletno preživetje 38.5% - razlika statistično značilna.

Chang AY, Kim K, Glick J et al: Phase II study of Taxol, Merbarone, and piroxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Results. J Natl Cancer Inst 85:388-394, 1993

Merbarone in piroxantrone neaktivna. Taxol: 1/24 toksična smrt, 16/24 Grade IV levkopenija, 5/24 bolnikov (20.8%) delna remisija, 1-letno preživetje 41.7%

Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T: Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Strahlenther Onkol 170:155-161, 1994

Pri bolnikih z možganskimi metastazami je LDH najpomembnejši prognostični faktor. V študiji so primerjali različne frakcionacije radioterapije. Priporočilo: 30 Gy v 10 frakcijah. Z višjo skupno dozo rezultat ni boljši; z bolj koncentriranim obsevanjem (20 Gy v 5 frakcijah) je več akutnih komplikacij, manjši % nevroloških izboljšanj, nekaj krajše preživetje.

Clark PI, Slevin ML, Joel SP et al: A randomized trial of two etoposide schedules in small-cell lung cancer: the influence of pharmacokinetics on efficacy and toxicity. J Clin Oncol 12:1427-1433, 1994

Primerja 5 dnevno in 8 dnevno aplikacijo etoposida, v obeh primerih doza 500 mg/m² na cikel, iv v 2-urni infuziji. 8-dnevna nekoliko bolj učinkovita in manj toksična, razlika ni signifikantna. Visok odstotek remisij: 81% za 5-dnevno in 87% za 8 dnevno - vse delne remisije, vendar je to dobro za monoterapijo. Majhna subjektivna toksičnost, le 2 bolnika sta potrebovala antiemetik. Srednje preživetje, omejena bolezen, 5 in 8-dnevni cikel: 10.6 in 12.5 meseca; razširjena bolezen: 6.0 in 8.3 mesece.

Cox JD, Pajak TF, Asbell S et al: Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: Analysis of 1244 cases from 3 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:493-498, 1993

Obsežna multivariantna analiza je pokazala povezavo med podaljšanjem celokupnega časa obsevanja in prognozo. Še posebej izraženo za bolnike z dobrimi prognostičnimi faktorji - ti so najbolj prizadeti, če jim obsevanje ne poteka po časovnem planu.

Crino L, Latini P, Meacci M et al: Induction chemotherapy plus high-dose radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 4:847-851, 1993

66 bolnikov, polovica poleg obsevanja še cisplatin in etoposid. Srednje preživetje 52 mesecev za kombinacijo, 36 mesecev za samo RT. Majhno število bolnikov v študiji. Radioterapija tehnično slaba - Co-60, do 4000, nato zaradi ščitenja medule nekaj variant, ki pa so vse neprepičljive - verjetno je del tumorja izven obsevalnega volumna.

Crino L, Scagliotti G, Marangolo M et al: Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. J Clin Oncol 15:297-303, 1997

46. evaluabilnih bolnikov, stadij IIIb ali IV. Gemcitabine: 1000 mg/m²/teden 3 zaporedne tedne, nato 1 teden pavza; cisplatin 100 mg/m² dan 2. Rezultat: 1 kompletna remisija, 25 delnih odgovorov - skupaj 54% odgovorov. Srednje preživetje 61 tednov. Toksičnost: trombocitopenija stopnje 3 ali 4 pri 52% bolnikov; nevtropenija pri 36%.

Cullen MH: Trials of radical radiotherapy versus chemotherapy plus radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. Semin Oncol 21(S4):34-41, 1994

Metaanaliza 10 objavljenih študij kaže pri 8 na prednost RT in kemoterapije s cisplatinom proti sami radioterapiji. Opozarja na metodološke težave, če naj bi to res prepičljivo dokazali.

Debevec M. Pljučni rak - smernice za zdravstvene storitve. Zdrav Var 31:166-169, 1992

Debevec M, Eržen J, Debeljak A: Racionalna obravnava bolnikov s pljučnim rakom. Zdrav Vestn 66:65-68, 1997

Sistematična in didaktična pregledna članka, vendar brez razprave o konfliktnih vprašanjih. Navajajo osnovne epidemiološke podatke, naštevajo diagnostične postopke. Pri kirurškem zdravljenju zahtevajo med preoperativnimi preiskavami tudi CT toraksa; pri radikalnem obsevanju ni te zahteve (?). Razumljivo je, da so diagnostični in terapevtski postopki naštetni in opisani le okvirno, brez podrobnosti. Kljub temu pogrešamo pri kemoterapiji drobnoceličnega raka omembo objektivne ocene remisije kot pogoja, da je smiselno nadaljevati z zdravljenjem ("minimalno 6 ciklusov" seveda ni ustrezna formulacija). V zaključku članka pa bi bil dobrodošel odstavek o novih poteh zdravljenja, kar bi mu dalo vsaj malo bolj spodbudno iztočnico.

Dische S, Saunders MI: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART): an interim report upon late morbidity. Radiother Oncol 16:65-74, 1989

Opisuje 3 primere radiacijskega mielitisa pri obsevanju po režimu CHART, vsi trije za bolnike s karcinomom ORL področja. V nobenem od teh primerov ni šlo za paraplegijo, pač pa le Lhermittov znak ali oslABLJENO moč v nogah. Ti 3 bolniki so iz skupine 206 tako obsevanih bolnikov - torej je mielitis še vedno redka komplikacija.

Feld R, Rubinstein L, Thomas PA: Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. Chest 106, Suppl 6:307-309, 1994

269 bolnikov. popolnoma in prepričljivo negativen rezultat

Figlio RA, Piantodosi S: A phase 3 randomized trial of immediate combination chemotherapy vs delayed combination chemotherapy in patients with completely resected stage II and III non-small cell carcinoma of the lung. Chest 106, Suppl 6:310-312, 1994

188 bolnikov, polovica ciklofosfamide-adria-cisplatin takoj po resekciji, drugi ob ponovitvi. Brez razlik v srednjem času do recidiva (19.5 meseca) in srednjem preživetju (32.7 meseca). Takojšnje kemoterapija je za 12% znižala verjetnost recidiva in za 18% verjetnost smrti, čeprav razlika ni bila statistično pomembna.

Gail MH: A placebo-controlled randomized double-blind study of adjuvant intrapleural BCG in patients with resected T1N0, T1N1, or T2N0 squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, or large cell carcinoma of the lung. Chest 106, Suppl 6:287-292, 1994

473 bolnikov. Kompletno negativen rezultat.

Gandara DR, Crowley J, Livingston RB et al: Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol 11:873-878, 1993

356 bolnikov, 3 variante: standard cisplatin (50 mg/m², dan 1 in 8, na 4 tedne); visokodozni cisplatin (100 mg/m², ostalo isto); visoka doza cisplatina + mitomicin 8 mg/m² dan 1. Remisije (parcialne, le v nekaj % kompletne) pri 12%, 14%, 27%. Srednje preživetje 6.9 meseca; 5.3 mesece; 7.2 meseca. Zaključek: negativen glede predvidene prednosti visoke doze ali kombinacije; razočaranje glede nizkega odstotka odgovorov nasploh.

Gatzemeier U, Pawel JV, Lauman R et al: Etoposide/vincristine-based chemotherapy with or without carboplatin in extensive-stage small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial. Semin Oncol 21, Suppl 6:31-35, 1994

317 bolnikov. EV: etoposid 200 mg/m² dnevi 1-3, vinkristin 1.4 mg/m² dnevi 1, 8. CEV: Carboplatin 300 mg/m² dan 1, etoposid 140 mg/m² dnevi 1-3, vinkristin 1.4 mg/m² dnevi 1, 8, 15. CEV daje višji odstotek remisij, vendar ne tudi daljšega preživetja. Priporočilo: za bolnike z dobrimi prognostičnimi faktorji agresivna terapija - CEV, za slabe EV.

Giaccone G, Dalesio O, McVie GJ et al: Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. J Clin Oncol 11:1230-1240, 1993

687 bolnikov - kemoterapija CDE (ciklofosfamid 1000 mg/m² dan 1, Adria 45 mg/m² dan 1, etoposid 100 mg/m² dnevi 1, 3, 5 vsake 3 tedne) ---> 79% remisij (od tega 36% kompletnih) ---> randomizacija na vzdrževalno KT ali opazovanje. Popolnoma negativen rezultat, vzdrževalna ista terapija nič ne prinese. Srednje preživetje 13 mesecev za omejeno in 9 mesecev za razširjeno bolezen.

Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60:615-623, 1995

276 bolnikov. Manj od lobektomije je slabo: več smrti, recidivov, nič manj perioperativne morbiditete.

Gregor A, Macbeth FR, Paul J et al: Radical radiotherapy and chemotherapy in localized inoperable non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 85:997-999, 1993

117 bolnikov, inoperabilni ne-metastatski, z minimalnimi simptomi. 3 skupine: A: radikalna RT (50 Gy v 20 frakcijah v 4 tednih); B: cisplatin 100 mg/m² dan 1, vindezin 3 mg/m² dan 1 in 8, 2 ciklusa na 3 tedne, nato RT kot v skupini A. C: nič do simptomov, nato paliativna terapija. Srednje preživetje: A - 53 tednov; B - 52 tednov; C - 34 tednov; 2-letno preživetje 20%, 20%, 15%.

Halme M, Maasilta PK, Pyrhonen SO, Mattson KV: Interferons combined with chemotherapy in the treatment of stage III-IV non-small cell lung cancer - a randomised study. *Eur J Cancer* 30:11-15, 1994

80 bolnikov, 3 skupine. A: cisplatin 60 mg/m² dan 1, etoposide 100 mg/m² dan 1, 3, 5, na 4 tedne; B: ista KT + interferon gama; C: ista KT + interferon gama + interferon alfa. Brez kompletnih remisij; delne remisije A 35%, B 29%, C 35%. Več hemotološke toksičnosti pri B in C. Srednje preživetje 6 - 7 mesecev, brez razlik v skupinah.

Izbicki JR, Thetter O, Habekost M et al. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg* 81:229-235, 1994.

182 bolnikov, randomizirana primerjava med konvencionalno disekcijo bezgavk in sistematično radikalno limfadenektomijo. Vsi bolniki s T 3 ali T 4 ali N 2 so bili postoperativno obsevani, 50 Gy. Pri radikalni signifikantno daljši čas operacij, nekaj več akutnih komplikacij; je varna operacija, daje boljši staging. Pri tem identični rezultati med skupinama glede recidivov, metastaz in preživetja.

Jett JR, Maksymiuk AW, Su JQ et al: Phase III trial of recombinant interferon gamma in complete responders with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:2321-2326, 1994

100 bolnikov v kompletni remisiji po KT, obsevanju, profilaktičnem obsevanju glave --> randomizacija med interferon gama ali opazovanje.

Znatna nehematološka toksičnost lfn: mrzlice, mialgije, letargija, spremembe osebnosti. Srednje preživetje za lfn 13.3 meseca, za kontrolno skupino 18.8 mesecev. Zaključek: povsem negativen rezultat.

Johnson DH, Bass D, Einhorn LH et al: Combination chemotherapy with or without thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer: a randomized trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11:1223-1229, 1993

386 bolnikov. Prva randomizacija: CAV + RT toraksa ali CAV. Druga randomizacija: bolniki v remisiji: observacija ali PE. Izvedba RT se ne zdi optimalna: deljena doza - 30 Gy v 10 frakcijah v 1. in 2. tednu kemoterapije, dodatnih 15 Gy v 5 frakcijah po 7 tednih; po 30 Gy ščiti medulo s centralnim blokom 5 razpolovnih debelin in s tem verjetno ščiti tudi tumor. Neznačilno boljše preživetje pri dodatku RT (mediano preživetje 14.4 in 12.8 meseca; dveletno preživetje 33% in 23.5%); več hematološke toksičnosti pri kombinaciji. PE v remisiji signifikantno izboljša preživetje: srednje preživetje 21.1 in 13.2 meseca; dveletno preživetje 44% in 26%.

King SC, Acker JC, Kussin PS, Marks LB, Weeks KJ, Leopold KA: High-dose, hyperfractionated, accelerated radiotherapy using a concurrent boost for the treatment of nonsmall cell lung cancer: unusual toxicity and promising early results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:593-599, 1996

49 bolnikov z neresektabilnim pljučnim rakom, stadij IIIA ali IIIB ali zaradi internističnih kontraindikacij inoperabilni stadij I ali II. Obsevanje: 2 x dnevno, > 6 ur med frakcijama, do doze 45 Gy v frakcijah po 1.25 Gy na elektivno obsevane bezgavke in 73.6 Gy v 46 frakcijah po 1.6 Gy na primarni tumor in prizadete bezgavke. Srednje preživetje 15.3 mesecev; 2-letno preživetje 46% (vendar le 26% za stadij IIIB). komplikacije: 18% ezofagitis 3. stopnje; 20% resni kasni pnevmonitisi; 15% boleče podkožne fibroze.

Komaki R, Shin DM, Glisson BS et al: Interdigitating versus concurrent chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:807-811, 1995

61 bolnikov. Signifikantno boljši rezultati, če so obsevali v eni seriji in vzporedno z začetnim ciklusom kemoterapije in ne malo RT ob vsakem ciklusu kemoterapije. Pri vzporedni RT dvakrat dnevno obsevanje (45 Gy v 30 frakcijah v 3 tednih, razmak med obsevanji vsaj 5 ur) in sočasno cisplatin 60 mg/m² dan 1, etoposide 120 mg/m² dnevi 1-3, krog na 3 tedne. O komplikacijah ne piše. Po popolni remisiji še profilaktično obsevanje glave.

Kubota K, Furuse K, Kawahara M et al: Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:1547-1552, 1994

63 bolnikov, stadij III: po 2 ciklikih KT (cisplatin + 3 variante drugih citostatikov) so jih randomizirali za nadaljevanje KT brez obsevanja ali pa za RT toraksa, 50 - 60 Gy v 5 - 6 tednih, konvencionalno frakcioniranje. Srednje preživetje 15.3 meseca za KT/RT in 14.7 mesecev za samo KT. 2-letno in 3-letno preživetje 36% in 29% za RT/KT in 9% in 3% za samo KT. Zaključek: kombinirano zdravljenje signifikantno zviša odstotek dolgotrajnega preživetja.

Kupelian PA, Komaki R, Allen P: Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:607-613, 1996

Poročilo iz MD Anderson, Houston: 1980-1990, 71 bolnikov z NSCLC, brez prizadetih bezgavk, medicinska kontraindikacija za operativno zdravljenje. Obsevanje: 79% doza nad 60 Gy. Lokalna kontrola in preživetje: 66% in 19% 3 leta, 56% in 12% 5 let. Signifikantni ugodni prognostični faktorji: Karnofsky > 70; tumor < 4 cm; brez invazije torakalne stene; doza > 50 Gy.

Lad T: The comparison of CAP chemotherapy and radiotherapy to radiotherapy alone for resected lung cancer with positive margin or involved highest sampled paratracheal node (Stage IIIA). *Chest* 106; Suppl. 6:302-306, 1994

172 bolnikov, randomizacija: postoperativna RT (20 Gy v 5 frakcijah v 1 tednu, 2 tedna pavze, ponovno 20 Gy v 5 frakcijah) ali RT + CAP (ciklofosamid, adria, cisplatin), 6 ciklov. Srednje preživetje 20 mesecev za kombinirano zdravljenje in 13 mesecev za samo radioterapijo. Zaključek: prednost za kombinirano zdravljenje. Pripomba: najbrž suboptimalna izvedba radioterapije.

Lad T, Piantadosi S, Thomas P et al: A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 106; Suppl 6:320-323, 1994

328 bolnikov: CAV, 5 ciklov, nato so 146 bolnikov v delni ali kompletni remisiji randomizirali za krg + RT toraksa in glave ali samo RT. Srednje preživetje od začetka zdravljenja 12 mesecev, od randomizacije 16 mesecev; 2-letno preživetje 20%. Prav nobene prednosti dodatka kirurgije. - Pripomba: operirali so vse po vrsti (55% bolnikov je bilo po kliničnem stadiju T 3 in/ali N2), ne samo T 1-2, N 0, zato tak rezultat. Ta študija pač potrjuje, da pri drobnoceličnem raku ni smislen izsiljen kirurški poseg.

Lebeau B, Chastang C, Brechot J-M et al: Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Cancer* 74:38-45, 1994

277 bolnikov, ob KT so polovici dali heparinsko antikoagulantno terapijo. Boljši rezultati s heparinom kot brez: kompletne remisije 37% - brez 23%; srednje preživetje 10.5 mesecev proti 8.5 mesecev; 2-letno preživetje 11% proti 9%. Heparin brez pomembnih komplikacij. Pripomba: morda za ponoviti, v sklopu študije.

Lebeau B, Chastang C, Brechot JM et al: A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small-cell lung cancer. *Chest* 104:726-733, 1993

53 bolnikov v popolni remisiji po 8 ciklusih KT --> randomizacija med RT na toraks (27 bolnikov, 7 različnih shem skupne doze in frakcionacije, večina 32 Gy v 9 frakcijah v 18 dneh) ali brez RT. Preživetje pri obsevanih slabše, zaradi majhnega števila bolnikov ni signifikantno. Pripomba: suboptimalen pristop - obsevanje šele kasno v teku bolezni, slaba shema frakcionacije z visokimi enkratnimi dozami (komplikacije!), nizka skupna doza

Le Chevalier T, Arrigada R, Quoix E et al: Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 10, Suppl 1:239-244, 1994

353 bolnikov, vsi RT (skupna doza 65 Gy v 26 frakcijah: do 40 Gy ap-pa, nato 15 Gy opozitni stranski polji, nato 10 Gy opozitni pod kotom), polovici bolnikov so pred tem dali 3 cikle KT (vindesine, lomustine, cisplatin, ciklofosamid). 2-letno preživetje 14% za samo RT in 21% za kombinacijo; pri kombinaciji signifikantno manj oddaljenih metastaz. Problem ostaja lokalna kontrola - slaba v obeh skupinah (1 leto 17% za samo RT in 15% za kombinacijo).

Maksymiuk AW, Jett JR, Earle JD et al: Sequencing and schedule effects of cisplatin plus etoposide in small-cell lung cancer: results of a North Central Cancer Treatment Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 12:70-76, 1994

552 bolnikov, vsi so prejeli dan 1 - 3 cisplatin 30 mg/m² in etoposid 130 mg/m², cikel na 4 tedne. 4 skupine glede na bolus ali 24-urno infuzijo citostatikov in glede na vrstni red. Najboljši rezultat pri skupini, ki je prejela najprej cisplatin v 30-minutnem bolusu, nato etoposid prav tako bolus v 30 min.

Miller AA, Herndon JE, Hollis DR et al: Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 13:1871-1879, 1995

306 bolnikov. Vsi cisplatin 30 mg/m² dan 1 - 3, na 3 tedne. Primerjava: etoposid 130 mg/m²/dan iv dnevi 1 - 3 in etoposid 50 mg/m²/dan oralno, 21 dni. Rezultat: ni razlike v % remisij ali preživetju. Oralna shema ima pri tem signifikantno več hudih in fatalnih hematoloških komplikacij. Pojasnilo: ko so študijo načrtovali, so izhajali iz 50% bioavailability za oralni etoposid, kasneje se je pokazalo, da je višja, torej je imela oralna shema višjo dozo.

Morita K, Fuwa N, Suzuki Y, Nishio M, Sakai K, Tamaki Y, Niibe H, Chujo M, Wada S, Sugawara T, Kita M: radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung

cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother Oncol* 42:31-36, 1997

149 bolnikov. RT: konvencionalno frakcioniranje, doza 55-75 Gy (srednja 64.7). Srednje preživetje 27.2 meseca. 3-letno preživetje 34.2%; 5-letno preživetje 22.2%. 116 bolnikov je umrlo v teku 5 let po zdravljenju, od njih 66 (57%) z lokalnim progresom.

Murray N, Coy P, Pater JL et al: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11:336-344, 1993

308 bolnikov, CAV v alternaciji s PE, skupaj po 3 ciklusi vsake kombinacije. Primerja zgodnjo radioterapijo (vzporedno s 1. ciklusom PE, tretji teden) s kasno radioterapijo (ob zadnjem ciklusu PE, 15. teden). Srednje preživetje 21.2 meseca za zgodnjo in 16 mesecev za kasno radioterapijo; preživetje 2 leti 40% in 33.7%; 3 leta 29.7% in 21.5%; 5 let 20% in 11%. Jasna in statistično značilna prednost zgodnje vključitve radioterapije. - Radioterapija: 40 Gy v 15 frakcijah v 3 tednih; ap-pa, posteriorno ščitenje medule, ki naj ne dobi preko 35 Gy. Med obsevanjem profilaktično cotrimoxazole za ublažitev ezofagitisa; na granulopenijo se ne ozira in nadaljuje z obsevanjem, če ni znakov infekta.

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* 311:899-909, 1995

Metaanaliza z ponovno pregledanimi podatki za 9387 bolnikov iz 52 randomiziranih študij. Rezultat: v primerjavi z zdravljenjem brez kemoterapije dodatek KT s cisplatinom signifikantno izboljša preživetje:

- Kirurgija + KT: 13% znižanje rizika smrti; 5% izboljšanje preživetja po 5 letih.
- Radikalna RT + KT: 13% znižanje rizika smrti; 4% izboljšanje preživetja po 2 letih.
- Podporna terapija + KT: 27% znižanje rizika smrti, 10% izboljšanje enoletnega preživetja.

Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S et al: Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up result. *Lung Cancer* 10:47-54, 1993

46 bolnikov v kompletni remisiji, polovici so profilaktično obsevali glavo (40 Gy v 20 frakcijah v 4 tednih). Kasnejši pojav možganskih metastaz: 5/23 pri obsevanih (srednje preživetje 21 mesecev, 5 letno 22%) in 12/23 pri neobsevanih (srednje preživetje 15 mesecev, 5 letno 13%). Le en primer blage nevrološke okvare med 7 dolgotrajno preživelimi v obsevani skupini.

Ohta M, Tsuchiya R, Shimoyama M et al: Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III non-small-cell lung cancer. *Cardiovasc Surg* 106:703-708, 1993

209 bolnikov, primerja postoperativno cisplatin in vindezin s skupino brez adjuvantne kemoterapije. Popolnoma identično preživetje in interval brez bolezni.

Pastorino U, Infante M, Maioli M et al: Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 11:1216-1222, 1993

307 bolnikov po kurativni resekciji: polovica prejela retinol palmitate oralno 300.000 IU dnevno skozi najmanj 12 mesecev (nekateri 2 leti). Po srednjem opazovanju 46 mesecev je v Vit-A skupini 37%, v kontrolni pa 48% recidivov ali novih primarnih tumorjev. V tretirani skupini je 18 bolnikov dobilo nov primarni, v kontrolni pa 29 bolnikov 33 sekundarnih primarnih tumorjev ($p = 0.045$). Od teh novih primarnih jih je bilo 13 (vit A) in 25 (kontrola) v področjih preventivnega učinka retinoidov (pljuča, glava in vrat, mehur). - Lepo prikazana študija, skupini sta bili uravnoteženi tudi po kadilski razvadi. Za razmislek!

Pisters KMW, Kris MG, Gralla RJ et al: Randomized trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus thoracic irradiation with irradiation alone in stage III (N2) non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 56:236-241, 1994

72 bolnikov. Popolnoma negativna študija: kombinacija postoperativne KT + RT je dala rahlo slabše rezultate kot sama RT.

Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 330:153-158, 1994

60 bolnikov, stadij III A, 2 skupini: takojšnja kirurgija ali preoperativno mitomicin 6 mg/m², ifosfamid 3 g/m² (+ mesna), cisplatin 50 mg/m², 3 krogi na 3 tedne, nato kirurgija. Vsi postoperativno mediastinalno obsevanje. Odstotek resektabilnih se ne razlikuje: 85% po KT, 90% takojšnja krg. Druge primerjave med inicialno KT in takojšnjo kirurgijo: srednje preživetje 26 mesecev - 8 mesecev; recidivov 56% - 74%. Zaključujejo, da je prednost preoperativne KT nedvomna. Prej aneuploidni tumorji so po kemoterapiji postali diploidni in v biopsijah po KT je bilo značilno manj mutacij K-ras onkogenov.

Roth JA, Fossella F, Komaki R et al: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 86:673-680, 1994

60 bolnikov, 2 skupini: samo kirurgija v primerjavi s preoperativno kemoterapijo (ciklofosfamid 500 mg/m² dan 1, etoposid 100 mg/m² dnevi 1, 2, 3; cisplatin 100 mg/m² dan 1; ponovi na 28 dni, 3 ciklusi), nato operacija. Sama kirurgija v primerjavi s preoperativno KT: srednje preživetje 11 mesecev - 64 mesecev; 2-letno preživetje 25% - 60%; 3-letno preživetje 15% - 56%. Zaključek: prepričljivo boljši rezultat.

Saunders MI, Dische S, Barrett A, Parmar MKB, Harvey A, Gibson D: Randomised multicentre trials of CHART vs conventional radiotherapy in head and neck and non-small-cell lung cancer: an interim report. *Br J Cancer* 73:1455-1462, 1996

563 bolnikov z NSCLC. 2-letno preživetje 30% za CHART, 20% za konvencionalno obsevanje ($p = 0.006$).

Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O et al: Radiosensitization by cytotoxic drugs. The EORTC experience by the Radiotherapy and Lung Cancer Cooperative Groups. *Lung Cancer* 10, Suppl 1:263-270, 1994

331 bolnikov, ne-drobnocelični rak pljuč, omejeni stadij. 3 skupine: RT sama (30 Gy v 10 frakcijah, 3 tedne pavze, 25 Gy v 10 frakcijah. Na medulo skupaj največ 40 Gy, ne zapiše tehnike); RT + tedenski cisplatin 30 mg/m²; RT + dnevni cisplatin 6 mg/m². Najboljši rezultat z dnevnim cisplatinom, vendar so rezultati prikazani površno in razen krivulj ni veliko prijemljivega.

Schultheiss TE: Spinal cord radiation "tolerance": doctrine versus data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:219-221, 1990

Opozarja na pomanjkljivost ali napačno interpretacijo izkušenj, iz katerih izvira prepričanje, naj bi bila radiacijska toleranca medule spinalis pri konvencionalnem obsevanju (2 Gy dnevno) pri okrog 45 Gy; po njegovem je nevarnost trajne nevrološke okvare pri tej dozi najverjetneje pod 0.2%. Prav tako ni trdnih osnov za domnevo, da je torakalni del medule občutljivejši od cervikalnega dela; to je bržčas posledica izkušenj do pred 20 leti, ko so bolnike obsevali z enim poljem dnevno, kar vpliva na biološko dozo pri AP-PA obsevanju na torakalno medulo, ne pa pri stranskih poljih na vratno medulo. Konzervativna ocena je, da medula prenese 50 Gy v frakcijah po 2 Gy.

Sculier JP, Klastersky J, Giner V et al: Phase II randomized trial comparing high-dose cisplatin with moderate-dose cisplatin and carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:353-359, 1994

121 bolnikov, 2 skupini: visoko-dozni cisplatin (120 mg/m² dan 1) primerja s kombinacijo karboplatin (200 mg/m² dan 1) + cisplatin (30 mg/m² dan 2, 3). 2 toksični smrti v cisplatinški skupini. Brez kompletnih remisij; 23% in 22% delnih remisij. Nobene razlike v preživetju, srednje preživetje 26 in 28 tednov.

Shaw EG, Su JQ, Eagan RT et al: Prophylactic cranial irradiation in complete responders with small-cell lung cancer: analysis of the Mayo Clinic and North Central Cancer treatment Group data bases. *J Clin Oncol* 12:2327-2332, 1994

Retrospektivna analiza 1975 - 1990, skupaj 1617 bolnikov, od teh 772 z omejeno boleznijo, od teh 457 v popolni remisiji (zanje srednje preživetje 19.6 meseca, 2 letno 41%, 5-letno 17%); 845 bolnikov z razširjeno boleznijo, 200 v popolni remisiji (zanje srednje preživetje 13.9 meseca, 2

leti 26%, 5 let 8%). Za bolnike z omejeno boleznijo v popolni remisiji 37% relapsov v CŽS brez profilaktičnega obsevanja glave in 9% po profilaktičnem obsevanju glave; pri razširjeni bolezni 31% in 8%. Profilaktično obsevanje glave v multivariacijski analizi ni vplivalo na preživetje, vendar so praktično vsi bolniki v teku 2 let po pojavu možganskih metastaz umrli. Pomembnejša ali fatalna toksičnost profilaktičnega obsevanja glave le pri frakcijah 3 Gy ali več, incidenca 2% po 2 letih in 10% po 5 letih.

Soffer EE, Mitros F, Doornbos JF et al: Morphology and pathology of radiation-induced esophagitis. Double-blind study of naproxen vs placebo for prevention of radiation injury. *Dig Dis Sci* 39:655-660, 1994

Naproxen (inhibitor prostaglandinov) ni preprečil ezofagitisa. Pač pa poročajo, da je pri polovici bolnikov radiacijski ezofagitis kombiniran s kandidiazo!

Souhami RL, Rudd R, Ruiz de Elvira M-C et al: Randomized trial comparing weekly versus 3-week chemotherapy in small-cell lung cancer: A Cancer Research Campaign Trial. *J Clin Oncol* 12:1806-1813, 1994

438 bolnikov. Popolnoma identičen rezultat tedenske proti 3-tedenski kemoterapiji: srednje preživetje 10.8 meseca - 10.6 meseca; 2-letno preživetje 11.8% in 11.7%.

Tummarello D, Graziano F, Mari D et al: Small cell lung cancer (SCLC): A randomized trial of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine plus etoposide (CAV-E) or teniposide (CAV-T) as induction treatment, followed in complete responders by alfa-interferon or no treatment, as maintenance therapy. *Anticancer Res* 14:2221-2228, 1994

75 bolnikov, komplicirana dvojna randomizacija. Pri prvi randomizaciji indukcijske terapije nobenih pomembnih razlik v preživetju. Drugo randomizacijo za lfn ali nič kot vzdrževanje v kompletni remisiji so opravili samo pri 15 bolnikih, tistim na interferonu kaže nesignifikantno na slabše.

UICC: TNM Supplement 1993. A commentary on uniform use. P. Hermanek, DE Henson, RVP Hutter, LH Sobin, eds. Springer, Berlin 1993

Podaja predlog a in b podstadijev za T3, T4, N2, N3 in M1

Veronesi A, Carlei G, Crivellari D et al: Cisplatin and etoposide versus cyclophosphamide, epirubicin and vincristine in small cell lung cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 30:1474-1478, 1994

139 bolnikov. Med skupinama na PE in CEV ni bilo nobene razlike v remisijah ali preživetju; PE so bolniki težje prenašali.

Wagner H, Lad T, Piantadosi S et al: Randomized phase 2 evaluation of preoperative radiation therapy and preoperative chemotherapy with mitomycin,

vinblastine, and cisplatin in patients with technically unresectable stage IIIA and IIIB non-small cell cancer of the lung. Chest 106; Suppl 6:348-354, 1994

67 bolnikov, patološki stadij III (verificiran N2 ali T4), 2 skupini preoperativnega zdravljenja: KT ali RT, nato poskus resekcije. 6/34 perioperativnih smrti. Poudarja toksičnost - programi preoperativne terapije le v študijah. Srednje preživetje 12 mesecev, po 4 letih preživelih 27%.

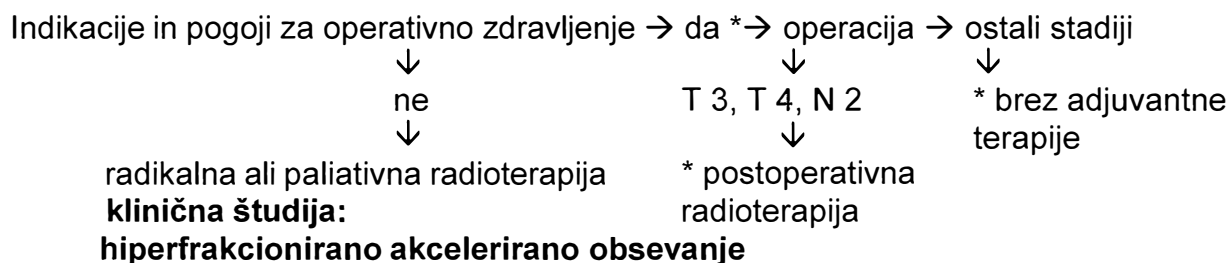
Weisenburger TH: Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. Chest 106; Suppl 6:297-301, 1994

230 bolnikov po kompletni resekciji, 2 skupini: kontrolna in RT (50 Gy, frakcionacija ni zapisana). Nakazano, vendar nesignifikantno daljše obdobje do recidiva pri obsevanih; nobene razlike v preživetju. Pri N2 po obsevanju signifikantno manj recidivov, vendar tudi tu ni razlike v preživetju.

Wolf M, Hans K, Becker H et al: Radiotherapy alone versus chemotherapy with ifosfamide/vindesine followed by radiotherapy in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 21; Suppl 4:42-47, 1994

85 bolnikov, 2 skupini: Skupina A: RT (30 Gy v 15 frakcijah v 3 tednih - 2 tedna pavze - 20 Gy v 10 frakcijah "boost") + cisplatin 20 mg/m² enkrat tedensko med obsevanjem; Skupina B: ifosfamid 1500 mg/m² dnevi 1-5, vindesine 3 mg/m² dnevi 1 + 5, ponovi po 4 tednih, 2 ciklusa, nato ista RT + cisplatin kot pri skupini A. Primerjava skupin A in B: srednje preživetje 9.0 mesecev - 13.7 mesecev; 2-letno preživetje 12% - 24%. Zaključuje, da dodatek kemoterapije signifikantno izboljša uspešnost obsevanja. Komentar: RT je močno poddozirana, zato kaj drugega ni moč pričakovati.

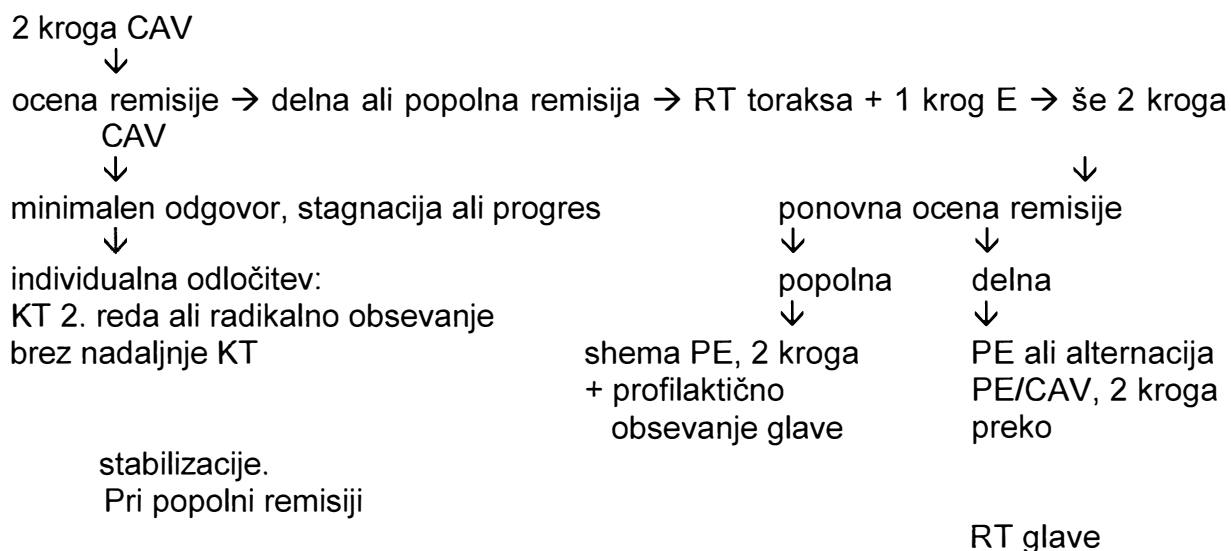
NE-DROBNOCELIČNI RAK, OMEJENA BOLEZEN



NE-DROBNOCELIČNI RAK, RAZŠIRJENA BOLEZEN

Simptomatsko in podporno zdravljenje, paliativna radioterapija
klinična študija: gemcitabin in cisplatin v zdravljenju pljučnega raka

DROBNOCELIČNI RAK, OMEJENA BOLEZEN



DROBNOCELIČNI RAK, RAZŠIRJENA BOLEZEN

- ⇒ Dobra splošna kondicija, majhna ali zmerna tumorska masa: shema CAV ali shema PE, po presoji v kombinaciji s paliativnim obsevanjem. Na 2 kroga ocenjevanje remisije. Nadaljevanje kemoterapije 2 kroga preko stabilizacije ali popolne remisije. Pri manj kot delni remisiji ocena upravičenosti menjave kemoterapije (glej spodaj).
- ⇒ Slabša splošna kondicija in/ali velika tumorska masa: etoposid kot monoterapija, po presoji v kombinaciji s paliativnim obsevanjem.
- ⇒ Izrazito slaba kondicija: samo podporno zdravljenje.