

Marzena Gawkowska-Suwińska¹, Bogna Klusek², Aleksander Zajusz¹, Wiesław Bal³¹II Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach²Zakład Patomorfologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach³Klinika Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Neuroendokryny rak płuca z dużych komórek — przegląd piśmiennictwa

Large cell neuroendocrine lung carcinoma — paper review

Adres do korespondencji:

dr med. Marzena Gawkowska-Suwińska
II Klinika Radioterapii Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże AK 15, 44–101 Gliwice
Tel./faks: +48 (32) 278 88 05
e-mail: marzenags@io.gliwice.pl

STRESZCZENIE

Ze względu na coraz częstsze rozpoznawanie neuroendokryny rak płuca z dużych komórek stanowi narastający problem diagnostyczno-terapeutyczny. Wydaje się, że pomimo należności do grupy niedrobnokomórkowych raków płuca, jego naturalny przebieg jest bardziej zbliżony do przebiegu nowotworów drobnokomórkowych. W niniejszej pracy krótko przedstawiono podstawowe wiadomości histopatologiczne o tej jednostce. Dokonano również przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego leczenia chorych na neuroendokryny raka płuca z dużych komórek, na podstawie którego sformulowano propozycje postępowania terapeutycznego.

Słowa kluczowe: neuroendokryny rak płuc z dużych komórek, chemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne

ABSTRACT

Due to the fact, that large cell neuroendocrine carcinoma of the lung has been diagnosed more frequently in the recent years, it has become a significant diagnostic and therapeutic problem. However it is classified as a non-small cell lung carcinoma, its natural course more closely resembles that of small cell lung cancer. The present article outlines the basic histopathological information about this tumour, and provides the review of the current clinical references related to the treatment of patients with the large cell neuroendocrine lung carcinoma, based on which the therapeutic proposal for the treatment has been drafted.

Key words: large cell neuroendocrine carcinoma, chemotherapy, radiotherapy, surgery treatment

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 4: 141–147

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, nr 4, 141–147
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Neuroendokryny raka płuca z dużych komórek po raz pierwszy opisano w 1991 roku [1]. Jest to rzadki nowotwór, ocenia się, że stanowi on tylko 2–3% raków płuca. Zastosowanie badań z wykorzystaniem mikroskopu elektronowego i badań immunohistochemicznych zwiększa ostatnio częstość jego rozpoznawania, nowotwór ten stanowi więc coraz większy problem diagnostyczno-terapeutyczny. Wydaje się, że mimo należności do grupy niedrobnokomórkowych raków płuca, jego naturalny przebieg jest bardziej zbliżony do przebiegu drobnokomórkowego raka płuca. Celem ni-

niejszej pracy jest przegląd piśmiennictwa dotyczące diagnostyki i postępowania terapeutycznego u chorych na ten typ nowotworów.

Podstawowe wiadomości histopatologiczne dotyczące raka wielkokomórkowego o cechach neuroendokrynych

Płucne komórki neuroendokryne występują w prawidłowym płucu z częstością 1 na 2500 komórek nabłonkowych [2]. Wyróżniają się zdolnością wychwytu

i dekarboksylacji prekursorów amin. Stanowią one pulę komórek macierzystych dla komórek nabłonkowych płuc, umożliwiającą regenerację jej nabłonka. Procesy nowotworzenia zachodzące w tych komórkach doprowadzają do powstawania raków neuroendokrynnych. Około 10–20% raków płaskonabłonkowych, gruczołowych i wielkomórkowych płuca posiada cechy neuroendokrynnego różnicowania. W obecnie obowiązującym podziale Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2004 roku nie są one uwzględniane jako osobna grupa, tylko wymieniane jako warianty określonych klasycznych typów histologicznych.

Podział neuroendokrynnych rozrostów i nowotworów płuc przedstawiono w tabeli 1 [3].

Wyróżnia się 4 główne kategorie nowotworów o morfologii neuroendokrynniej w płucach, począwszy od najniższej złośliwości (są to tzw. kryteria Dreslera) [4]:

- typowy rakowiak;
- atypowy rakowiak;
- wielkomórkowy rak o cechach neuroendokrynnym (LCNEC, *large cell neuroendocrine carcinoma*), złożony wielkomórkowy rak o różnicowaniu neuroendokrynnym (*combined LCNEC*);
- rak drobnkomórkowy (SCLC, *small cell lung carcinoma*), złożony rak drobnkomórkowy (*combined SCLC*).

Nowotwory neuroendokrynnie różnią się od innych guzów płuc zespołem cech morfologicznych, molekularno-immunohistochemicznych i ultrastrukturalnych. Do diagnostycznych cech morfologicznych neuroendokrynnego raka płuca, które widoczne są w mikroskopie świetlnym, należą: układy gniazdowate, palisadowate, beleczkowe i struktury rozetkowe. Głównymi cechami różnicującymi między poszczególnymi typami są aktywność mitotyczna oraz obecność martwicy. W guzach neuroendokrynnych stwierdza się z różnym nasileniem i częstością dodatnie reakcje immunohistochemiczne z markerami neuroendokrynnymi, takimi jak chromogranina, synaptofizyna, CD 57 (Leu7), CD 56 (N-CAM). Charakterystycznymi ultrastrukturami widocznymi w mikroskopie elektronowym w omawianych guzach są ziarnistości neuroendokrynnie [5].

Najczęstszym spośród nowotworów o morfologii neuroendokrynniej, stanowiącym 15–25% złośliwych nowotworów płuc, jest rak drobnkomórkowy. Rozróżnienie raka drobnkomórkowego od neuroendokrynnego raka płuca z dużych komórek jest często trudne nawet dla doświadczonych patologów [6].

Według definicji WHO [3] wielkomórkowy rak neuroendokrynnie jest to nieodróżniony niedrobnkomórkowy rak, który nie posiada cytologicznych ani architektonicznych cech raka drobnkomórkowego,

Tabela 1. Rozrosty i nowotwory neuroendokrynnie (NE) płuca

Table 1. Neuroendocrine neoplasms (NE) of the lung

Rozrosty i nowotwory neuroendokrynnie (NE) płuca

Rozrosty komórek NE i *tumorlet*

A. Rozrost komórek NE

1. Rozrost komórek NE związany z włóknieniem i/lub zapaleniem
2. Rozrost komórek NE związany z obecnością rakowiaka
3. Rozsiany idiopatyczny rozrost komórek NE (DIPNEH) z włóknieniem lub bez niego, lub zwężeniem dróg oddechowych

B. *Tumorlet* (< 0,5 cm)

Nowotwory o morfologii neuroendokrynniej

A. Typowy rakowiak (≥ 0,5 cm)

B. Atypowy rakowiak

C. Wielkomórkowy rak o cechach neuroendokrynnych (LCNEC), złożony wielkomórkowy rak NE (*combined LCNEC*)

D. Rak drobnkomórkowy (SCLC), złożony rak drobnkomórkowy (*combined SCLC*)

Niedrobnkomórkowe raki o różnicowaniu NE

Inne guzy o właściwościach NE

A. *Pulmonary blastoma*

B. *Primitive neuroectodermal tumor* (PNET)

C. *Desmoplastic round cell tumor*

D. Raki o fenotypie rhabdoidnym

E. Przyzwójak (*paraganglioma*)

gruczołowego, ani płaskonabłonkowego i spełnia poniższe kryteria diagnostyczne:

- morfologię neuroendokrynną z układami gniazdowymi, palisadowaniem, rozetkowymi; często duże obszary martwicy;
- wysoki indeks mitotyczny, większy niż 10 M/2 mm², przeważnie 60–80 M/2 mm²;
- niedrobnokomórkowe cechy cytologiczne, w tym — oprócz dużego rozmiaru komórek — niski stosunek jądrowo-cytoplazmatyczny z częstą obecnością wyraźnych jąder;
- neuroendokrynną różnicowanie w badaniu immunohistochemicznym lub w mikroskopie elektronowym.

W zależności od nasilenia różnicowania w kierunku neuroendokrynnym wyróżnia się 4 kategorie raka wielkokomórkowego:

- wielkokomórkowy rak neuroendokrynnny (LCNEC), który posiada cechy neuroendokrynną widoczne w mikroskopie świetlnym, immunohistochemicznie i/lub w mikroskopie elektronowym;
- wielkokomórkowy rak o morfologii neuroendokrynną (LCCNEM, *large cell carcinoma with neuroendocrine morphology*), który posiada cechy neuroendokrynną widoczne w mikroskopie świetlnym, niepotwierdzające się w badaniu immunohistochemicznym ani za pomocą mikroskopu elektronowego;
- wielkokomórkowy rak z różnicowaniem neuroendokrynnym (LCCNED, *large cell carcinoma with NE differentiation*), niewykazujący morfologii neuroendokrynną, natomiast wykazujący obecność markerów immunohistochemicznych lub ultrastruktur typowych dla komórek neuroendokrynnych;
- klasyczny LCC, nieposiadający cech guza neuroendokrynnego (morfologicznych, immunohistochemicznych ani ultrastrukturalnych).

Złożony rak neuroendokrynnny wielkokomórkowy (*combined LCNEC*) jest to guz, w którym obok utkania LCNEC stwierdza się obszary raka płaskonabłonkowego, olbrzymiokomórkowego, wrzecionowatokomórkowego, a najczęściej gruczolakoraka. Jeśli dodatkowym utkaniem jest rak drobnokomórkowy, to nowotwór klasyfikuje się jako złożony wariant raka drobnokomórkowego (*combined SCLC*).

Mimo że początkowo oceniono, iż komórki LCNEC są 3 razy większe od komórek SCLC [1], to w pracy Marchevskiego i wsp. [7] wykazano, że wbrew nazwom istnieje raczej ciągłe, nakładające się spektrum wielkości komórek w tych dwóch jednostkach. Fakt ten zwiększa możliwość pomyłki diagnostycznej. Dlatego sugeruje się, aby stosować nazwę *high-grade neuroendocrine carcinoma*.

W pełni wiarygodna diagnoza histopatologiczna LCNEC powinna być postawiona na podstawie materiału z chirurgicznej biopsji guza, ponieważ na pod-

stawie drobnego wycinka lub cytologii trudno zobrazować pełen zestaw cech histioformatywnych wymaganych do rozpoznania. Również badanie śródoperacyjne nie jest w pełni miarodajne, bowiem artefakty związane z mrożeniem mogą powodować mylne rozpoznanie jako SCLC. Niejednokrotnie jednak dysponuje się jedynie drobnym wycinkiem pobranym w trakcie bronchoskopii. W takich przypadkach konieczne jest wykonanie wspomnianych wyżej badań immunohistochemicznych i molekularnych. W badaniach Przygodzkiego i wsp. [8] wykazano, że LCNEC jest genetycznie bardziej podobny do SCLC niż do raków niedrobnokomórkowych. Natomiast badania immunohistochemiczne i genetyczne ujawniają znaczne różnice między LCNEC a rakiem wielkokomórkowym o morfologii neuroendokrynną (LCCNEM) [9], co jednak obecnie nie wpływa na wybór postępowania terapeutycznego w obu jednostkach chorobowych. Rak wielkokomórkowy o morfologii neuroendokrynną (LCCNM) bywa mylony z LCNEC, z guzami z dużych komórek, z nisko zróżnicowanym rakiem płaskonabłonkowym i z rakiem gruczołowym.

Uważa się, że istnieje dodatnia korelacja między obecnością markerów różnicowania neuroendokrynnego w NSCLC a dobrą odpowiedzią na leki chemiczne [10, 11].

Wybór piśmiennictwa

Piśmiennictwo dotyczące neuroendokrynnego raka płuca z dużych komórek wyszukano przy użyciu przeglądarki internetowej *PubMed*. Wybrano artykuły dotyczące klinicznych aspektów postępowania w LCNEC opublikowane od 2000 roku do końca 2008 roku.

Ze względu na rzadkość nowotworu publikowane dane dotyczą zwykle niedużych grup chorych, są to w większości badania retrospektywne.

Charakterystyka kliniczna chorych na LCNEC

Przebieg kliniczny choroby u osób z rozpoznaniem LCNEC jest bardziej agresywny, a rokowanie gorsze niż w przypadku innych raków niedrobnokomórkowych płuca [12, 13]. Jest on podobny do przebiegu raka drobnokomórkowego płuca [1]. Dotyczy to również chorych w stopniu zaawansowania IA [14].

Średni wiek chorych na LCNEC to 60–69 lat, są to prawie zawsze palacze tytoniu. Dwa i pół raza częściej rozpoznaje się go u mężczyzn. W badaniu histopatologicznym stwierdza się indeks mitotyczny powyżej 10 M/2 mm² oraz nekrozę. Indeks mitotyczny, ekspresja Ki-67 i Bcl-2, a więc markery wysokiej aktywności

proliferacyjnej, są znamienne wyższe niż w klasycznym raku wielkomórkowym płuca [15].

Klinicznie LCNEC zwykle jest guzem obwodowych partii płuc, w tomografii komputerowej z użyciem kontrastu uwidacznia się jako silnie wzmacniająca się masa. Przy rozpoznaniu przerzuty odległe stwierdza się u około 35% chorych. W badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej wykazuje silny wychwyty fuoroglukozy [15].

Leczenie chirurgiczne

Pięcioletnie prognozowane przeżycie chorych na LCNEC po leczeniu chirurgicznym waha się między 13 a 81% [17, 18]. W większości prac dotyczących chorych w stopniu zaawansowania I i leczonych chirurgicznie bez rozszerzonej limfadenektomii 5-letnie przeżycie ocenia się na około 30% [19].

Ze względu na rzadkość występowania omawianego typu nowotworów dostępne prace to zwykle badania retrospektywne obejmujące nieduże grupy chorych. Na Uniwersytecie Okayama (Japonia) przeanalizowano dane dotyczące 12 chorych. Trzech w pierwszym stopniu klinicznego zaawansowania leczono chirurgicznie, u wszystkich nastąpił nawrót choroby w ciągu 20 miesięcy od leczenia. Jednego chorego w stadium IIA po nieradykalnej operacji poddano chemioradioterapii (cisplatyna i etopozyd plus napromienianie w dawce 44 Gy) i nie obserwowano nawrotu choroby [20].

Battafarano i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę wskaźników przeżycia 82 chorych na wielkomórkowego raka płuca. W grupie tej znalazło się 26 chorych z rozpoznaniem LCC, 45 z rozpoznaniem LCNEC i 11 z rozpoznaniem złożonym LCNEC [17]. U większości chorych rozpoznano nisko zaawansowanego raka [w grupie z LCNEC I stopień zaawansowania klinicznego stwierdzono u 30 chorych (66,7%), w grupie ze złożonym LCNEC w tym stopniu było 3 chorych (27,3%), a w grupie z LCC 21 (80,8%)]. Stosowano standardowe metody operacyjne, bez limfadenektomii rozszerzonej. Chorych w stopniu wyższym niż I poddano leczeniu uzupełniającemu. Pięcioletnie przeżycie w całej grupie wyniosło 47,1%. Zaobserwowano, że przebieg choroby u chorych na LCNEC i złożony LCNEC nie różni się zasadniczo i jest istotnie gorszy niż u chorych z guzami z dużych komórek bez różnicowania neuroendokrynnego. Pięcioletnie przeżycia chorych na LCC wyniosły 71,3% (w grupie chorych w stopniu I — 80%), a u chorych na LCNEC i złożony LCNEC — 30,3%, (w grupie chorych w stopniu I — 32%).

Największa retrospektywna praca pochodzi z 8 włośkich ośrodków i dotyczy 144 chorych [21]. Pięcioletnie przeżycie w tej grupie wyniosło 43%. Odrębnie prze-

analizowano podgrupę pacjentów w stopniu I po operacji z limfadenektomią węzłów chłonnych śródpiersia, w tej grupie 5-letnie przeżycie wyniosło 48%, a zdecydowana większość zgonów była wynikiem rozsiewu odległego.

Na istotną rolę radykalnego leczenia chirurgicznego zwraca uwagę publikacja Zacharias i wsp. [18]. Ocenili oni 5 letnie przeżycia 21 chorych z rozpoznaniem LCNEC po samodzielnym leczeniu operacyjnym z rozszerzoną limfadenektomią. Uzyskano dobre wyniki: w stadium I (9 chorych) 5-letnie przeżycie wyniosło 88%, w stadium II i III — 23%. Zbliżone wyniki są opisywane jedynie u chorych po leczeniu chirurgicznym z rozszerzoną limfadenektomią (5-letnie przeżycia od 60% do 67%) [6, 22]. Wznowy procesu nowotworowego obserwuje się w krótkim czasie po leczeniu operacyjnym (82% w 1. roku, 91% w 2. roku po leczeniu). Najczęściej są to wznowy odległe (do mózgowia, wątroby, kości, płuc). Wznowy regionalne (do węzłów chłonnych śródpiersia i nadobojczyków) występują u około 35% chorych, w tym w 9% jednocześnie obserwuje się wznowę odległą i miejscową [22].

Chemioterapia indukcyjna

Dane na temat chemioterapii indukcyjnej są nieliczne. We wspomnianej pracy Veronesi'ego wśród 144 chorych leczonych operacyjnie z powodu LCNEC tylko 15 przeżyło indukcyjną chemioterapię z następową resekcją umożliwiającą ocenę odpowiedzi na leczenie — wyniosła ona 80% [21].

Chemioterapia adjuwantowa

Od czasu analizy Shepherd i wsp. [23] z 1988 roku, która wykazała znamienne wydłużenie przeżycia chorych z SCLC w stopniu I, u których zastosowano chemioterapię adjuwantową, leczenie takie uznano za konieczny etap postępowania w przypadku wykonania zabiegu operacyjnego w tym typie nowotworów [24]. Chemioterapia adjuwantowa jest również standardem w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu pII–pIIIa [25].

W 2001 roku Iyoda [26] i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę 73 chorych z LCNEC po leczeniu operacyjnym, którzy otrzymali leczenie systemowe lub go nie stosowali. Porównano grupę 16 chorych, u których stosowano adjuwantowe leczenie chemiczne (w grupie tej u 3 chorych zastosowano też chemioterapię neoadjuwantową) z grupą 57 chorych, którzy nie otrzymali leczenia systemowego. Zastosowano leczenie wykorzystujące schematy: CAV (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna), PE (cisplatyna i etopozyd),

KE (karboplatyna i etopozyd). Zaobserwowano znamienne wydłużenie czasu przeżycia u chorych leczonych systemowo w stopniu I, nie obserwowano natomiast różnic pod względem czasu przeżycia wśród chorych z nowotworem w wyższym stopniu zaawansowania klinicznego.

Również we wspomnianej pracy Veronesi'ego obserwowano trend do dłuższych przeżyć u chorych w I stopniu zaawansowania leczonych operacyjnie po zastosowaniu chemioterapii (zarówno przed-, jak i pooperacyjnie) ($p = 0,077$) [21].

W 2006 roku ci sami autorzy z Uniwersytetu Medycznego w Chiba opublikowali wyniki badania, w którym prospektywnie oceniono wyniki leczenia 15 chorych na LCNEC poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu (R0) z następową chemioterapią według schematu PE (stosowano 2 cykle) i porównano je z historyczną grupą chorych na LCNEC po leczeniu chirurgicznym, ale bez uzupełniającej chemioterapii (23 chorych) [27]. Wykazano znamienne mniejszą liczbę wznów u chorych poddanych chemioterapii (którą obserwowano u 2 chorych) niż w grupie nieleczonych tą metodą (stwierdzoną u 14 chorych). Podobnie, całkowite przeżycie 2- i 5-letnie było dłuższe w grupie leczonej (88,9%) niż kontrolnej (odpowiednio 65,2% i 47,4%). Również przeżycie wolne od choroby było znamienne dłuższe.

Leczenie zaawansowanego raka wielokomórkowego płuca z różnicowaniem neuroendokrynnym

W piśmiennictwie najwięcej danych dotyczy leczenia z udziałem samodzielnego leczenia chirurgicznego lub w skojarzeniu z leczeniem systemowym. Dane na temat leczenia chorych z rakiem zaawansowanym miejscowo (niekwalifikującym się do zabiegu operacyjnego) lub w stadium rozsiewu odległego są ubogie. Dlatego omawiane są one łącznie w niniejszym rozdziale, mimo istotnych różnic w postępowaniu i rokowaniu u tych chorych.

We wspomnianej wcześniej pracy z Uniwersytetu Okayama wyniki leczenia chorych z zaawansowanym LCNEC były złe: 2 chorych w stadium IIIB otrzymało jednoczasową chemioradioterapię (DDP plus docetaksel lub etopozyd i napromienianie odpowiednio w dawce 56 i 45 Gy) — uzyskano częściową odpowiedź trwającą 2 miesiące. U 1 chorego leczonego wyłącznie winorelbiną nie uzyskano odpowiedzi na leczenie; 3 chorych w stadium IV otrzymało polichemioterapię opartą na platynie (plus etopozyd i gemcytabina lub gemcytabina plus docetaksel), nie obserwowano u nich pozytywnej odpowiedzi; 5 chorych otrzymało w drugiej linii gefitynib — u żadnego chorego

nie uzyskano odpowiedzi na leczenie [20]. W innym badaniu u 1 na 5 chorych uzyskano odpowiedź na genfitinib w II rzucie.

Podsumowując dane z piśmiennictwa, można stwierdzić, że odpowiedź LCNEC na chemioterapię z zastosowaniem cisplatyny i etopozydu jest pośrednia pomiędzy odpowiedzią nowotworów drobnokomórkowych i niedrobnokomórkowych (50–70%) [28, 29]. Leki używane w chemioterapii i schematy stosowane standardowo w leczeniu chorych na inne postaci NSCLC, takie jak: cisplatyna z gemcytabiną, monoterapia gemcytabiną, karboplatyna z paklitaksemem i gefitynib, wykazują znikomą lub nie wykazują aktywności w leczeniu chorych na LCNEC [12, 29]. Dobre wyniki uzyskano natomiast, stosując cisplatynę z irynotekaniem i cisplatynę z paklitaksemem [30]. Obserwowano 70% odpowiedzi na leczenie. Czas wolny od progresji wyniósł 4,1 miesiąca, a całkowity czas przeżycia 10,3 miesiąca. Są to wyniki bardzo zbliżone do wyników uzyskiwanych w zaawansowanym raku drobnokomórkowym po zastosowaniu powyższych schematów.

W tabeli 2 podsumowano wyniki uzyskane przez cytowanych autorów.

Leczenie analogami somatostatyn

W dobrze zróżnicowanych guzach neuroendokrynnych płuc (rakowiaki) scyntygrafia analogami somatostatyny (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) jest standardową metodą diagnostyczną stosowaną w celu uwidocznienia ogniska pierwotnego, ognisk przerzutowych i kwalifikacji do leczenia analogami somatostatyny sprzężonymi z izotopami promieniotwórczymi (Itr 90). O wiele mniej doniesień omawia rolę SRS w źle zróżnicowanych guzach neuroendokrynnych płuca. Resigner i wsp. dokonali retrospektywnej oceny prac opublikowanych na ten temat i wykazali, że SRS wykrywa około 91% ognisk pierwotnych SCLC i 59% ognisk przerzutowych [31]. W trakcie chemioterapii obserwowano spadek wychwytu w badaniu SRS, natomiast nie zmieniał się on w zależności od progresji lub regresji choroby.

Tylko jedna praca odnosi się do wyników i ewentualnego leczenia analogami somatostatyn w LCNEC [32]. Scyntyografię analogami somatostatyny wykonano u 18 chorych z rozpoznaniem LCNEC, u 10 wynik badania był pozytywny (podwyższony wychwyty izotopu w guzie). Chorzy ci zostali poddani uzupełniającemu leczeniu oktreoktydem znakowanym Itrem 90 z uzupełniającą radioterapią (stosowano ją w przypadku stopnia zaawansowania wyższego od Ib) lub bez niej. Uzyskano bardzo dobre wyniki, gdyż 9 chorych żyje bez objawów choroby, tylko jeden zmarł z powodu rozsiewu.

Tabela 2. Wyniki leczenia na wielkokomórkowego raka płuca z różnicowaniem neuroendokrynnym (LCNEC) uzyskane przez cytowanych autorów

Table 2. The outcomes of large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) therapy cited by the authors

Autor, rok [pozycja w piśmiennictwie]	Liczba leczonych chorych	Zastosowane leczenie	Stopień zaawansowania klinicznego	5-letnie przeżycie
Iyoda A. i wsp., 2001 [26]	73	S + CT (16 chorych) S (57 chorych)	I–IV	Nie podano
Zacharias J. i wsp., 2003 [18]	21	S (z rozszerzoną limfadenektomią)	I II–III	88% 28%
Battafrano J. i wsp., 2005 [17]	56	S S + CT*	I I–IV	32,1% 30,3%
Kozuki T. i wsp., 2005 [20]	12	S S + CT CT+RT	I–IIIB	Nie podano
Rossi G. i wsp., 2005 [29]	83	S, S + CT	I II III	33% 23% 8%
Veronesi G. i wsp., 2006 [21]	144	S**	I II III	52% 59% 20%
Iyoda A. i wsp., 2006 [27]	23 15	S S + CT	I–III I–IV	69% 89%
Asamura H. i wsp., 2006 [6]	141	Nie podano	Nie podano	40,3%
Fujiwara Y. i wsp., 2007 [30]	22	CT	IIIB–IV	Roczne przeżycie — 47,6%
Takei H. i wsp., 2002 [22]	87	S, S + CT (17 chorych)	I II III IV	67% 75% 45% 0%

S — leczenie operacyjne; CT — leczenie systemowe; RT — teleradioterapia; *u chorych ze stopniem zaawansowania klinicznego większym niż I; **CT indukcyjną zastosowano u 21 chorych, pooperacyjna u 24 chorych, 5 chorych było napromieniowanych przedoperacyjnie, 10 pooperacyjnie

Dyskusja i wnioski

Rzadkość neuroendokrynnego raka płuca z dużych komórek powoduje, że nie ma możliwości przeprowadzenia dużych randomizowanych badań III fazy, wydaje się jednak, że dotychczas zgromadzone doświadczenie kliniczne pozwala na sformułowanie propozycji postępowania terapeutycznego. Jest to tym bardziej istotne, że schematy leczenia stosowane w niedrobnokomórkowym raku płuca nie są optymalne w tej jednostce chorobowej.

Na podstawie przytoczonego piśmiennictwa autorzy niniejszej pracy proponują następujące rekomendacje dotyczące postępowania u chorych na neuroendokrynnego raka płuca z dużych komórek:

- w trakcie leczenia chirurgicznego należy wykonywać limfadenektomię śródpiersia, optymalnie powinna to być limfadenektomia rozszerzona;
- chemioterapię adjuwantową według schematu PE powinno się zawsze stosować po radykalnym leczeniu chirurgicznym, nawet w stadium Ia;
- ze względu na brak danych w piśmiennictwie radioterapię uzupełniającą należy rozważyć w analogicznych sytuacjach jak w NSCLC: dodatni margines operacyjny, cecha pN2;
- uwzględniając charakterystykę kliniczną powyższej jednostki chorobowej, należy sądzić, że w radioterapii radykalnej nie należy pomijać elektywnej radioterapii regionalnych węzłów chłonnych;

- leczenie chemiczne powinno się opierać na schematach stosowanych w SCLC.
- istnieją skąpe dane na temat leczenia analogami receptorów somatostatyn, ale wydaje się ona być celowa u osób z dodatnim wynikiem SRS, która jednak nie jest uznana za rutynowe badanie diagnostyczne (ze względu na zbyt małą populację badanych chorych).

Piśmiennictwo

1. Travis W., Linnoila R., Tsokos M. i wsp. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991; 15: 529–553.
2. Gustafsson B., Kidd M., Chan A., Malfertheinwer M., Modlin I. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5–21.
3. Travis W., Bramilla E., Muller-Hermelink H. i wsp. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon 2004.
4. Tomaszewski J., Dail D. Neoplastic lung disease. W: Dail and Hammar's pulmonary pathology. Wyd. 3. Springer Verlag, New York 2008: 366.
5. Travis W. Neuroendocrine lung tumours. *Pathol. Case Rev.* 2006; 11: 235–242.
6. Asamura H., Kameya T., Matsuno Y. i wsp. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 70–76.
7. Marchewski A., Gal A., Shah S. i wsp. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between "small cells" and "large cells" in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116: 466–472.
8. Przygodzki R., Finkelstein S., Langer J. i wsp. Analysis of p53, K-ras-2 and V-raf1 in pulmonary neuroendocrine tumors. Correlation with histological subtype and clinical outcome. *Am. J. Pathol.* 1996; 148: 1531–1541.
9. Peng W., Sano T., Oyama T. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a comparison with large cell neuroendocrine carcinoma with neuroendocrine morphology and small cell carcinoma. *Lung Cancer* 2005; 47: 225–233.
10. Graziano S., Mazid R., Newman N. i wsp. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1398–1406.
11. Zandwijk N., Jassem E., Bonfer J. i wsp. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictive of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1992; 19 (1 suppl. 2): 37–43.
12. Iyoda A., Hiroshima K., Toyozaki T. i wsp. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992–2000.
13. Iyoda A., Hiroshima K., Nukatani Y. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 702–707.
14. Iyoda A., Hiroshima K., Moriya Y. i wsp. Prognostic impact of large cell neuroendocrine histology in patients with pathologic stage Ia pulmonary non-small cell carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132: 312–315.
15. Iyoda A., Hiroshima K., Moriya Y. i wsp. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma demonstrate high proliferative activity. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 1891–1895.
16. Chong S., Lee K., Chung M. i wsp. Neuroendocrine tumors of the lung clinical, pathologic, and imaging findings. *RadioGraphics* 2006; 26: 41–57.
17. Battafarano R.J., Fernandez F.G., Ritter J. i wsp. An aggressive form of non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130: 166–172.
18. Zacharias J., Nicholson G., Ladas P., Goldrstaw P. Large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology of the lung: prognosis after complete resection and systematic nodal dissection. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 348–352.
19. Garcia-Yuste M., Matilla J., Gonzalez-Aragoneses F. Neuroendocrine tumors of the lung. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20: 148–154.
20. Kozuki T., Fujimoto N., Ueoka H. i wsp. Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005; 131: 147–151.
21. Veronesi G., Morandi U., Alloisio M. i wsp. Large cell carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006; 53: 111–115.
22. Takei H., Asamura H., Maeshima A. i wsp. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinicopathologic study of eighty seven cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124: 285–292.
23. Shepherd F., Evans W., Feld R. i wsp. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small-cell carcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 832–838.
24. Krzakowski M., Orłowski T., Roszkowski K. i wsp. Drobnokomórkowy rak płuca. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 1–7.
25. Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory płuca i opłucnej. *Via Medica, Gdańsk* 2008; 87–85.
26. Iyoda A., Hiroshima K., Toyozaki T. i wsp. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer* 2001; 92: 1108–1112.
27. Iyoda A., Hiroshima K., Moriya Y. i wsp. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82: 1802–1807.
28. Yamazaki S., Sekine I., Matsuno Y. i wsp. Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2005; 49: 217–223.
29. Rossi G., Cavazza A., Marchioni A. i wsp. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFR alpha, PDGFR beta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8774–8785.
30. Fujiwara Y., Sekine I., Tsuta K. i wsp. Effect of platinum combination with irinotecan or paclitaxel against large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Japanese J. Clin. Oncol.* doi: 10.1093/jjco/hym053.
31. Reisinger I., Bohuslavitzki K.H., Brenner W. i wsp. Somatostatin receptor scintigraphy in small-cell lung cancer: results of a multicenter study. *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 224–227.
32. Filosso P.L., Ruffini E., Oliaro A. i wsp. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighteen cases and the efficacy of adjuvant treatment with octreotide. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 819–824.