

A. Rolski, B. Biernacka, P. Krawczyk,  
M. Hammouda, J. Milanowski

Klinika Pneumonologii, Onkologii  
i Alergologii Uniwersytetu Medycznego  
w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. J. Milanowski

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:  
Katedra i Klinika Pneumonologii,  
Onkologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8 Lublin 20-950  
tel. (81) 724 44 31, (81) 724 42 93  
fax (81) 724 48 23  
e-mail: pulm.dept@am.lublin.pl

Received: 14.04.2009  
Accepted: 04.05.2009  
Published: 30.05.2009

## The clinical effect of chemotherapy in small cell lung cancer patient with four year survival. Case report

### Efekt kliniczny chemioterapii u chorego z drobnokomórkowym rakiem płuca z czteroletnim okresem przeżycia. Opis przypadku

#### Case report/Opis przypadku

#### Summary

Small cell lung carcinoma (SCLC) grows extremely rapidly, becoming extensive-stage disease (ED) at the time of diagnosis. SCLC has the most aggressive clinical course of any type of pulmonary tumour, with median survival from diagnosis of only 2 to 4 months. Median survival of 12 to 18 months and 5-year survivals of 5% with current forms of chemotherapy and radiotherapy have been reported.

We presented here the case report of limited-stage (LD) SCLC patient with 3-years survival (4 years from beginning of the diagnostic process). The patient received sequential chemotherapy and thoracic radiation therapy as well as second- and three-line chemotherapy. In our study, we pointed at shorter duration of remission after first-line treatment (10 months) than after second-line treatment (15 months). The second-line chemotherapy was applied after disease progression. We observed pleural effusion and metastases to lymph nodes and liver (ED SCLC). In both scheme of treatment we used cis-platine-based chemotherapy but instead of Etoposide we applied Vinorelbine. We noted progression after three-line chemotherapy using Cyclophosphamide, Adriamycin and Vincristine.

One of the most important mechanism causing the chemotherapy failure is the presence of neoplasm cell resistance to cytostatic agents. This case report suggest the usefulness of molecular examination in qualification for chemotherapy in SCLC patients.

**Key words:** small-cell lung cancer, platine-based chemotherapy, Etoposide, Vinorelbine, remission

#### Streszczenie

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) jest nowotworem o niezwykle szybkim tempie wzrostu, który w momencie rozpoznania jest najczęściej chorobą uogólnioną. Mediana czasu życia chorych nieleczonych wynosi zaledwie 4 miesiące. Chorzy leczeni wielolekową chemioterapią żyją od 12 do 18 miesięcy od momentu wdrożenia leczenia.

Przedstawiamy przypadek ponad 3-letniego okresu przeżycia chorego z postacią ograniczoną DRP (4 lata od momentu rozpoczęcia diagnostyki), leczonego sekwencyjną chemio- i radioterapią oraz chemioterapią II i III linii. W opisywanym przypadku zwraca uwagę krótszy czas trwania remisji po I-rzutowym leczeniu (10 miesięcy), niż po leczeniu II-linii (15 miesięcy), pomimo zastosowania w obu przypadkach schematu leczenia opartego o związki platyny. Zaznaczyć należy, że II-rzutowa chemioterapia zastosowana została u chorego z przerzutami do węzłów chłonnych, wątroby i płynem w jamie opłucnej przy wykorzystaniu Winorelbiny zamiast Etopozydu użytego w I linii leczenia. Natomiast chemioterapia III-rzutowa przy zastosowaniu innego schematu leczenia (CAV) nie przyniosła żadnego rezultatu.

Jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za brak sukcesów kolejnych „rzutów” chemioterapii raka płuca jest wyodrębnianie się klonów komórek opornych na stosowane cytostatyki. Przedstawiony opis przypadku sugeruje konieczność prowadzenia badań molekularnych w kwalifikacji chorych do chemioterapii.

**Słowa kluczowe:** drobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia oparta o związki platyny, Etopozyd, Winorelbina, remisja

#### STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2917/2235
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	28

## INTRODUCTION

*Small cell lung cancer – SCLC* (pol. DRP) constitutes presently 15–20% of cancers of the respiratory tract and is the cause of around 25% of death resulting from lung cancer. The morbidity rate to the small cell lung cancer has a growth tendency. Men are more often affected by it (around 85%) than women (around 15%). Smoking is the most important and known cause of SCLC formation - it concerns around 95% of patients. Genetic predispositions are also a possible cause of cancer development [1, 2, 3].

SCLC is a disease which is difficult to diagnose, and the treatment effects with chemotherapy are unsatisfactory. Cancer cells are characterized by a high fraction of growth and a short time of gemination of their number (around 55 days), where the clinical symptoms are a significant tendency to dissemination. As a result of that, in around 70% patients, in the time of identification, an extensive-stage disease – ED is stated, and in the remaining 30% a limited-stage disease - LD)[4].

The basic treatment method in patients suffering from small cell lung cancer is a multidrug chemotherapy consisting of 2 to 5 drugs. SCLC is characterized by a primary sensitiveness to the action of cytostatic drugs and ionising irradiation, but, due to an early occurrence of metastases, the prognostication is usually bad. The indicator of a 3-year survival amounts to 25% in the stadium of a limited-stage disease, cured with a combined therapy, 6-10% with the application of chemotherapy only and does not exceed 2% in the extensive-stage disease [5].

Presently, for patients of the LD and ED group, the scheme of treatment of choice is the link of Cisplatin and Etopozide (PE scheme). A better effect of Cisplatin action in comparison to Carboplatin results from its smaller toxic effects on the mucous membranes, hematopoietic system and lungs. The application of Carboplatin instead of Cisplatin in combination with Etopozide is linked with a higher risk of myelosuppression. The efficacy of substituting Cisplatin with Carboplatin has not yet been sufficiently proved, that is why schemes with the participation of Carboplatin may be applied only in case of determined contraindications to Cisplatin (for example in renal failure) [6,7].

The application of PE scheme is linked with a longer time of patients survival, especially under a limited form, and is also better tolerated in patients undergoing a combined therapy with the participation of radiotherapy of the rib cage. The value of treatment with PE scheme was confirmed in researches comparing its effectiveness with the effect of chemotherapy action with the use of Cyklophosphamid, Adriamycine and Vincristine (CAV scheme) in the therapy of limited-stage disease SCLC. A two-year-lasting survival was observed respectively in 14% and 6%, and a five-year-lasting survival in 5% and 2% patients. No difference in treatment results with these schemes were observed in the extensive-stage disease [8]. In most patients suffering from the small cell lung cancer, especially in limited-stage disease, an answer

## WSTĘP

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP, ang. *small cell lung cancer – SCLC*) stanowi obecnie 15–20% nowotworów układu oddechowego i jest przyczyną około 25% zgonów z powodu raka płuca. Zachorowalność na drobnokomórkowego raka płuca ma tendencję wzrostową. Znacznie częściej chorują mężczyźni (około 85%) niż kobiety (około 15%). Najważniejszą znaną przyczyną powstawania DRP, która dotyczy około 95% chorych, jest palenie tytoniu. Możliwą przyczyną rozwoju nowotworu są także predyspozycje genetyczne [1, 2, 3].

DRP jest chorobą trudną diagnostycznie, a efekty leczenia chemioterapią są niezadowalające. Komórki nowotworowe charakteryzują się wysoką frakcją wzrostu i krótkim czasem podwojenia ich liczby (około 55 dni), co klinicznie przejawia się wybitną skłonnością do rozsiewu. Z tego powodu, u około 70% chorych w chwili rozpoznania stwierdza się uogólnioną postać choroby (ang. *extensive-stage disease - ED*), a u pozostałych 30% rozpoznaje się chorobę ograniczoną (ang. *limited-stage disease - LD*)[4].

Podstawową metodą leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca jest chemioterapia wielolekowa zawierająca od 2 do 5 leków. DRP cechuje pierwotna wrażliwość na działanie leków cytostatycznych i promieniowanie jonizujące, ale ze względu na wczesne występowanie przerzutów rokowanie jest na ogół złe. Wskaźnik 3-letniego przeżycia wynosi 25% w stadium choroby ograniczonej leczonej terapią skojarzoną, 6-10% przy zastosowaniu wyłącznie chemioterapii i nie przekracza 2% w stadium choroby rozległej[5].

Obecnie dla chorych z grupy LD i ED schematem leczenia z wyboru jest połączenie Cisplatin i Etopozydu (schemat PE). Lepszy efekt działania Cisplatin w porównaniu z Karboplatiną wynika z jej mniejszych działań toksycznych na błony śluzowe, układ krwiotwórczy i płuca. Stosowanie Karboplatin zamiast Cisplatin w skojarzeniu z Etopozydem wiąże się z wyższym ryzykiem mielosupresji. Celowość zastępowania Cisplatin przez Karboplatinę nie została dostatecznie udowodniona, dlatego schematy z udziałem Karboplatin można stosować jedynie w przypadku zdecydowanych przeciwwskazań do Cisplatin (np. w niewydolności nerek) [6,7].

Stosowanie schematu PE wiąże się z dłuższym czasem przeżycia chorych zwłaszcza z postacią ograniczoną, a także jest lepiej tolerowane u chorych poddawanych skojarzonemu leczeniu z udziałem radioterapii klatki piersiowej. Wartość leczenia schematem PE potwierdzono w badaniach porównujących jego skuteczność z efektem działania chemioterapii przy użyciu Cyklofosfamid, Adriamycyny i Winkrystyny (schemat CAV) w terapii postaci ograniczonej DRP. Dwuletni czas przeżycia obserwowano odpowiednio u 14% i 6%, a pięcioletni u 5% i 2% chorych. Nie stwierdzono natomiast różnic w wynikach leczenia tymi schematami w stadium rozległym raka [8]. U większości chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zwłaszcza w stadium choroby ogra-

is obtained under the influence of chemotherapy (in this, in many patients it is possible to obtain a complete answer). The answer lasts usually only several or a dozen months [9,10,11]. The survival median in case of patients suffering from LD form of SCLC amounts to 14-20 months, in the stage ED 9-11 months and is higher in comparison to non-cured patients, in whom the lifetime amounts respectively to 3-6 months and 1,5-3 months [12, 13].

In the chemotherapy of the I line, besides the PE and CAV scheme, other treatment schemes are rarely being applied: CAE (Cyclophosphamid, Doxorubicin and Etopozid), PN or KN (derivatives of platinum in combination with Vinorelbine) and V-ICE (Carboplatinum, Iphosphamid, Etopozyd and Vinkrystin) [12,13].

The chemotherapy of the II line with another use of PE scheme, is considered in patients with the diagnosis of recurrence or dissemination, and also metastases to the central nervous system, if the progression of the disease took place after at least 3 months of remission after the end of the I phase of the therapy. The likelihood of obtaining another answer amounts in this case to around 25%, whereas the survival median amounts only to 4-5 months. In the situation, where the recurrence took place in a time shorter than 3 months, but there was a positive response for the I phase of therapy, one should apply another scheme of multidrug chemotherapy or Topotekan in monotherapy [14, 15].

For the I and II phase of the treatment we should qualify patients in a state of efficiency, without significant losses of weight, less than 70 years of age and without other factors increasing the risk of serious complications [16, 17].

## CASE DESCRIPTION

A 64-year-old patient was admitted to the Clinic of Pneumology, Oncology and Alergology on the 28 of February 2003 in order to establish the diagnosis and therapy of the infiltration change founded in the radiological test and sitted in the bottom pole of the cavity in the right lung. On the admission day, the patient had 80 pack years of smoking, had an overweight (102 kg) and was suffering from a periodic effective cough with expectoration and a dyspnoea on exertion linked with a chronic obliterative lung disease. In April 2002, the patient reported sick to the Clinic in order to have a bronchoscope done and to be diagnosed in relation to the infiltration change of the right lung founded in the radiological test suggesting the cancerous process. In the bronchoscope, a necking down of the bronchus of the middle lobe was stated. In the bronchus, a thick, mucopurulent secretion was laying in the bronchus. The patient did not report for further diagnosis, and the histopathological result was not diagnostic.

In the bronchoscope test carried out on the 28<sup>th</sup> of February 2003, a pathological change of a cancerous nature, obturating the bronchus of the middle lobe of the right lung. In the bronchoaspirate, only the presence of abnormal, metaplastic cells of endepidermis was report-

niczonej, pod wpływem chemioterapii uzyskuje się odpowiedź (w tym, u wielu chorych jest możliwe osiągnięcie całkowitej odpowiedzi). Odpowiedź trwa jednak na ogół tylko kilka lub kilkanaście miesięcy [9,10,11]. Mediana przeżycia w przypadku chorych z postacią LD DRP wynosi 14-20 miesięcy, w stadium ED 9-11 miesięcy i jest wyższa w porównaniu z pacjentami nieleczonymi, u których czas życia wynosi odpowiednio 3-6 miesięcy oraz 1,5-3 miesięcy [12,13].

W chemioterapii I linii oprócz schematu PE i CAV rzadziej stosuje się inne schematy leczenia: CAE (Cyklofosfamid, Doksorubicyna i Etopozyd), PN lub KN (pochodne platyny w połączeniu z Winorelbina) i V-ICE (Karboplatyna, Ifosfamid, Etopozyd i Wnkrystyna) [12,13].

Chemioterapię II linii z ponownym wykorzystaniem schematu PE, rozważa się u chorych z rozpoznaniem wznowy lub rozsiewu, a także przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, jeżeli do progresji choroby doszło po przynajmniej 3 miesiącach remisji po zakończeniu I-rzutu leczenia. Prawdopodobieństwo uzyskania ponownej odpowiedzi wynosi w tym przypadku ok. 25%, zaś mediana przeżycia wynosi tylko 4-5 miesięcy. W sytuacji, kiedy wznowa nastąpiła w czasie krótszym niż 3 miesiące, ale była pozytywna odpowiedź na I rzut leczenia, należy zastosować inny schemat wielolekowej chemioterapii lub Topotekan w monoterapii [14, 15].

Do leczenia I i II rzutu powinni być kwalifikowani chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znaczących ubytków wagi ciała, w wieku poniżej 70 lat i bez innych czynników zwiększających ryzyko poważnych powikłań [16, 17].

## OPIS PRZYPADKU

64-letni chory został przyjęty 28 lutego 2003 r. do Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii w celu ustalenia rozpoznania i leczenia stwierdzonej w badaniu radiologicznym zmiany naciekowej zlokalizowanej w dolnym biegunie wnęki prawego płuca. W dniu przyjęcia pacjent wypalił 80 paczkolet, miał nadwagę (102 kg) oraz uskarżał się na kaszel z okresowym odksztuszaniem płwociny i duszność wysiłkową związaną z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W kwietniu 2002 roku chory zgłosił się do Kliniki celem wykonania bronchoskopii i diagnostyki wykrytej w badaniu radiologicznym zmiany naciekowej płuca prawego sugerującej proces nowotworowy. W badaniu bronchoskopowym stwierdzono przewężenie ujścia oskrzela płata środkowego. W oskrzeli zalegała gęsta, śluzowo-ropna wydzielina. Pacjent nie zgłosił się jednak do dalszej diagnostyki, a wynik histopatologiczny był niediagnostyczny.

W badaniu bronchoskopowym wykonanym 28.02.2003 r. uwidoczniło patologiczną zmianę o charakterze nowotworowym obturującą oskrzele płata środkowego płuca prawego. W bronchoaspiracie stwierdzono jedynie obecność nieprawidłowych, metaplastycznych komórek nabłonka. Rozpoznanie cytologiczne raka drobnokomórkowego uzyskano na podstawie analizy płwociny.

ed. The cytologic identification of a small cell cancer was obtained on the base of sputum analysis. In the computer-assisted tomography, the presence of a tumour of around 3 cm diameter, sited in the cavity of right lung and the changes of atelectasis nature were confirmed. The results of figurative tests were suggesting a diagnosis of a limited-stage disease.

On the 18<sup>th</sup> of march 2003, after obtaining tests results and oncological consultation, a chemotherapy started according to the PE scheme. The patient received 5 standard cycles of therapy. The state of mind during the treatment was good. After the end of the cytostatic treatment, the cough receded, dyspnoea decreased, and the patient's weight did not change. In the monitoring radiological test, a disease stabilization was stated.

After 4 months from the end of the chemotherapy (9 July 2003), a 5-week-lasting series of irradiation of the rib cage was entered upon, after which a partial remission of the disease was stated as well as a reduction of symptoms. A year after the commencement of the chemotherapy, the radiological image of the lungs weighed in favour of the stabilization of the disease. The presence of a tumour of around 3 cm diameter was stated, as well as fibroses of lung parenchyma with the exudative reaction of the right pleura after radiotherapy.

Despite local stabilization of the disease, metastases to supraclavicular lymph nodes were stated (the biggest gland of 3 cm diameter) and liver as well as the worsening of the general state of the patient (increasing dyspnoea, hoarseness, pain the rib cage, loss of weight of 25 kg during 3 months). The volume of the fluid in the pleura cavity increased also. A light, transparent fluid letting was made several times, obtaining a capacity of 1500 to 2500 ml. After oncological consultation, the patient was qualified to a II phase of cytostatic therapy. Starting with February 2004 to July 2004, 6 cycles of chemotherapy were given, applying Carboplatine in combination with Winorelbine in 21-day-cycles. After the third cycle of treatment, mycosis of oral cavity, inflammation of right nucleus or desquamative changes and discolorations on the neck skin.

After the II phase of chemotherapy – in July 2004, the physical and mental state was still worsening. The increasing number of bloody fluid in the pleura cavity was intensifying the resting dyspnoea. The dose of analgesics was increased because of the mounting pain in the rib cage. Headaches appeared as well as difficulties in swallowing. However, from August 2004 up to June 2005 (11 months), the stabilization of the disease took place – dyspnoea symptoms decreased, the pain in the rib cage was eliminated by analgesics. A regression took place in the lungs and in the size of the lymph nodes.

In July 2005 r., the patient reported with the intensification of dyspnoea. A letting of bloody fluid was made from the right pleura cavity in the amount of 1700 ml. A histologic ultrasonographic test did not show an metastases changes in the liver, pancreas, spleen and reins. The affections decreases and the patient was discharged home.

W tomografii komputerowej potwierdzono obecność guza o średnicy około 3 cm zlokalizowanego we wnęce płuca prawego i zmian o charakterze niedodmy. Wyniki badań obrazowych sugerowały diagnozę ograniczonej postaci DRP.

W dniu 18 marca 2003 r. po otrzymaniu wyników badań i konsultacji onkologicznej rozpoczęto chemioterapię według schematu PE. Chory otrzymał pięć standardowych cykli leczenia. Samopoczucie pacjenta w trakcie kuracji było dobre. Po zakończeniu leczenia cytostatycznego ustąpił kaszel, zmniejszyła się duszność, a waga pacjenta nie uległa zmianie. W kontrolnym badaniu radiologicznym stwierdzono stabilizację choroby.

Po upływie 4 miesięcy od zakończenia chemioterapii (9 lipca 2003 r.) rozpoczęto 5 tygodniową serię nasświetlań klatki piersiowej, po których stwierdzono częściową remisję choroby i dalszą redukcję objawów. Rok po rozpoczęciu chemioterapii obraz radiologiczny płuc przemawiał za stabilizacją choroby. Stwierdzano obecność guza o średnicy około 3 cm, a także zwłóknienia miąższu płucnego z odczynem wysiękowym opłucnej prawej po radioterapii.

Mimo miejscowej stabilizacji choroby, stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych nadobojczykowych (największy węzeł o średnicy 3 cm) i wątroby oraz pogorszenie stanu ogólnego pacjenta (narastająca duszność, chrypka, ból w klatce piersiowej, ubytek wagi ciała o 25 kg przez okres 3 miesięcy). Zwiększyła się także objętość płynu w jamie opłucnej. Wykonano kilkakrotne upusty jasnego, przezroczystego płynu uzyskując objętości od 1500 do 2500 ml. Po konsultacji onkologicznej, pacjenta zakwalifikowano do drugiego rzutu leczenia cytostatycznego. Począwszy od lutego 2004 r. do lipca 2004 r. podano 6 cykli chemioterapii, stosując Karboplatynę w połączeniu z Winorelbina w cyklach 21-dniowych. Po trzecim cyklu leczenia pojawiła się: grzybica jamy ustnej, stan zapalny jądra prawego oraz zmiany złuszczone i przebarwienia na skórze szyi.

Po zakończeniu II linii chemioterapii – w lipcu 2004 r., samopoczucie pacjenta nadal pogarszało się. Narastająca ilość krwistego płynu w jamie opłucnej nasilała duszność spoczynkową. Zwiększono dawkę leków przeciwbólowych z powodu narastającego bólu w klatce piersiowej, pojawiły się bóle głowy oraz zaburzenia połykania. Jednak od sierpnia 2004 do czerwca 2005 r. (11 miesięcy) nastąpiła stabilizacja choroby – objawy duszności zmniejszyły się, ból w klatce piersiowej był niwelowany środkami przeciwbólowymi. Nastąpiła regresja zmian w płucach i wielkości węzłów chłonnych.

W lipcu 2005 r. pacjent zgłosił się z nasileniem duszności. Wykonano upust krwistego płynu z jamy opłucnej prawej w ilości 1700 ml. Kontrolne badanie ultrasonograficzne nie wykazało zmian przerzutowych w wątrobie, trzustce, śledzionie i nerkach. Dolegliwości zmniejszyły się i pacjenta wypisano do domu.

Stabilizacja choroby trwała kolejne 4 miesiące (czas do progresji 15 miesięcy). Następną hospitalizacja miała miejsce w grudniu 2005 r. (po ponad 3 latach od rozpo-

The stabilization of the disease lasted another 4 months (time to progression 15 months). The next hospitalization took place in December 2005 (after more than three years from the commencement of the diagnosis). The patient reported in an overall critical condition with intense dyspnoea, affections and swallow disturbances. Another puncture of pleura cavity was done, obtaining 2000 ml of straw-coloured fluid. In the ultrasonographic test of the abdominal cavity, an increase in the number and size of metastases focuses in the liver was stated. In the scintygraphic test of the bones, no significant deviations from the normal condition were observed.

From the 15<sup>th</sup> of December 2005, 3 cycles of the III-phase chemotherapy were provided according to the CAV scheme (Cyclophosphamid, Vinkrystin and Adriablastin). During the treatment, the progression of the disease was proceeding. Anaemia required a routine treatment with erythropoetine. A histologic tomography observation of the rib cage showed a slight increase of the tumour mass in the cavity of the right lung and atelectasis changes accompanying them. No new pathological focuses were stated. In the right cavity of the pleura, there was a considerable amount of fluid, which was evacuated obtaining the capacity of 1000 ml. In the patient, symptoms of anaemia appeared, which required the application of erythropoetine.

The patient was discharged from hospital with a slight improvement. He was once more admitted on the 28<sup>th</sup> of February 2006 with symptoms of respiratoty and circulatory failure, progressing cancerous cachexia and with strong bone pains. The patient died on the 15<sup>th</sup> of March 2006.

## DISCUSSION

In the presented case description, we state the presence of a significant difference in the period of remission duration in a patient suffering from SCLC after the application of a therapy of the second phase (Carboplatine with Vinorelbine) in comparison with the time of remission obtained after the therapy of the first line with the Cisplatin and Etopozide scheme. It should be noticed that the patient, at the start of the therapy of the II-phase, was in the advanced stage of SCLC. The cause of the elongation of the time of disease stabilization after the second line therapy in comparison with the I-phase therapy seems to lie in the substitution of Etopozide with Vinorelbin.

Literature data show the same mechanism of action of Cisplatin and Carboplatine. The occurrence of a lesser number of side effects would argue for Cisplatin [18, 19]. Hongo et al., using plasmid DNA – pUC18 showed that Carboplatine creates the same adducts platine-DNA as Cisplatin [20].

Cisplatin and Carboplatine are phase- non-specific chemotherapeutic agents. Their action consists in the creation of cross links between neighbouring strands and within the same strand. Reactive chlorine atoms of Cisplatin molecule are exchanged in the process of nucleophil substitution to nitrogen atoms of guanine alkali in the DNA chain. The creation of transverse links unables the DNA replication and the cell division It exerts also

częcia diagnostyki). Pacjent zgłosił się w stanie ogólnym dość ciężkim z nasiloną dusznością, dolegliwościami bólowymi i zaburzeniami połykania. Dokonano kolejnego nakłucia jamy opłucnej uzyskując 2000 ml płynu koloru słomkowego. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono zwiększenie liczby i wielkości ognisk przerzutowych w wątrobie. W badaniu scyntygraficznym kości nie uwidoczniły się istotne odchylenia od stanu prawidłowego.

Od 15 grudnia 2005 roku podano 3 cykle III-rzutowej chemioterapii według schematu CAV (Cyklofosfamid, Winkrystyna i Adriablastyna). W trakcie leczenia postępowała dalsza progresja choroby. Niedokrwistość wymagała wspomagającego leczenia erytropoetyną. Kontrolne badanie tomograficzne klatki piersiowej wykazało nieznaczne powiększenie masy guzowatej we wnętrzu płuca prawego oraz towarzyszące jej zmiany niedokrwiste. Nie stwierdzono nowych ognisk patologicznych. W prawej jamie opłucnej utrzymywała się obecność dużej ilości płynu, który ewakuowano uzyskując objętość 1000 ml. U chorego wystąpiły także objawy niedokrwistości, wymagające stosowania erytropoetyny.

Pacjent został wypisany do domu z nieznaczną poprawą. Ponownie został przyjęty 28 lutego 2006 r. z objawami niewydolności oddechowo-krażeniowej, postępującego wyniszczenia nowotworowego i z silnymi bólami kostnymi. Chory zmarł 15 marca 2006 r.

## DYSKUSJA

W przedstawionym opisie przypadku stwierdza się istotną różnicę w okresie trwania remisji u chorego na DRP po zastosowaniu leczenia drugiego rzutu (Karboplatyna z Winorelbiną) w porównaniu z czasem remisji uzyskanym po leczeniu pierwszej linii schematem Cisplatin i Etopozyd. Zauważyć należy, że pacjent w momencie rozpoczęcia terapii II-rzutowej znajdował się w stadium zaawansowanym DRP. Przyczyną wydłużenia czasu trwania stabilizacji choroby po leczeniu II linii w stosunku do I-rzutowej terapii wydaje się zastąpienie Etopozydu Winorelbiną.

Dane z piśmiennictwa wskazują na ten sam mechanizm działania Cisplatin i Karboplatyny. Na korzyść Cisplatin przemawia występowanie mniejszej liczby działań nieporządkanych [18, 19]. Hongo i wsp. używając plazmidowego DNA – pUC18 wykazali, że Karboplatyna tworzy takie same addukty platyna-DNA jak Cisplatin [20].

Cisplatin i Karboplatyna są chemioterapeutykami fazowo-niespecyficznymi. Ich działanie polega na tworzeniu krzyżowych wiązań między sąsiadującymi niciami DNA oraz w obrębie tej samej nici. Reaktywne atomy chloru cząsteczki Cisplatin są wymieniane w procesie substytucji nukleofilowej na atomy azotu zasad guanynowych w łańcuchu DNA. Tworzenie tych poprzecznych wiązań uniemożliwia replikację DNA i podział komórki. Wywiera też wpływ na funkcje metaboliczne, uruchamiając proces apoptozy komórki. Na skuteczność działania Cisplatin może mieć wpływ ekspresja enzymu *excision repair cross-complementing group 1* (ERCC1).

an influence on the metabolic functions, activating the process of apoptosis process of the cell. The enzyme expression *excision repair cross-complementing group 1* (ERCC1) may have an influence on the efficiency of Cisplatin action. This is a component of *nucleotide excision repair* (NER), which is responsible for the elimination of adducts cisplatin-DNA. The increased activity of ERCC1 in the tissue of ovary, stomach and lungs tumours as well as in the lines of cancerous cells *in vitro* is linked with the cells resistance to the Cisplatin action [21]. Etopozid (Vepesid) is a synthetic derivative of podophyllotoxin (alkaloid isolated from the root *Podophyllum peltatum*). The mechanism of its action has not yet been fully explained. We know, however, that it inhibits the passage of the cells from phase G2 to phase M and stops the mitochondria activity, nucleoside transport and has an effect on topoisomerase II. Topoisomerase decreases the torsion tension of DNA through catalysation of reversible ruptures within single strands. The combination of Etopozid with a set topoisomerase-DNA enables the reproduction of links in the place of ruptures and damages a double-chained DNA structure, by means of which the drug acts cytotoxically on the dividing cells including the cancerous ones. It seems that the high expression of topoisomerase may be linked with the cancerous cells resistance to the cytostatic action [22]. Vinorelbine (Navelbin), similarly to other alkaloids *Vinca* and taxanes: Docetaxel (Taxotere) and Paclitaxel (Taxol) belong to phase-specific drugs (they act on the cells in the M phase). Vinorelbine is linked with  $\beta$ -tubulin and causes mitose inhibition, which leads to cell apoptose. Tubulin is a globular protein creating a protofilament of polymeric microtubules, constituting the base for the formation of a cleavage spindle. Proteins in microtubules appear in the form of heterodimers consisting of tubulin  $\alpha$  and tubulin  $\beta$ . We can distinguish 6 isotopes of tubulins  $\alpha$  and 7 tubulins  $\beta$ . The increased expression of neuronalspecific tubulin  $\beta$  of class III ( $\beta$ III-tubulin) in cancerous cells is linked with their resistance to alkaloid action *Vinca* (among others Vinorelbine) and taxanes [23].

One of the main mechanisms responsible for the failure of subsequent phases of the lung cancer chemotherapy is the standing apart of clones of cells resistant to the conventionally applied cytostatics. This state is determined by the multidrug resistance. The molecular foundation of the cancerous cells resistance to cytostatic action is the loss of the capacity of these drugs to apoptose induction. Up to now, different drug resistant mechanisms were found and we tried to overcome them through the escalation of cytostatic doses, including the high dosed chemotherapy with the transplantation of marrow mother cells. We attempted to apply at one time or sequentially several cytostatics with a different mechanism of action, gene therapy, re-establishing the function of the damaged gene or blocking the mutated gene. Angiogenesis inhibition in the cancerous tumour may bring promising results. The monoclonal antibody named Bevacizumab inhibits the growth of vessels in cancerous

Jest on komponentem *nucleotide excision repair* (NER), który jest odpowiedzialny za usuwanie adduktów cisplatin-DNA. Podwyższona aktywność ERCC1 w tkance guzów jajnika, żołądka i płuc oraz w liniach komórek nowotworowych *in vitro* wiąże się z opornością komórek na działanie Cisplatin[21]. Etopozid (Vepesid) jest syntetyczną pochodną podofilotoksyny (alkaloidu wyodrębnionego z korzenia *Podophyllum peltatum*). Mechanizm jego działania nie został do końca wyjaśniony. Jednak wiadomo, że hamuje on przejście komórek z fazy G2 do fazy M i zatrzymuje czynność mitochondriów, transport nukleozydów i działa na topoisomerazę II. Topoisomeraza zmniejsza napięcie torsyjne DNA poprzez indukowanie powstawania odwracalnych pęknięć w obrębie pojedynczych nici. Połączenie Etopozydu z kompleksem topoisomeraza-DNA uniemożliwia odtwarzanie wiązań w miejscach pęknięć i uszkadza dwułańcuchową strukturę DNA, przez co lek działa cytotoksycznie na komórki dzielące się w tym nowotworowe. Wydaje się, że wysoka ekspresja topoisomerazy może wiązać się z opornością komórek nowotworowych na działanie cytostatyku[22]. Winorelbina (Navelbina) tak jak inne alkaloidy *Vinca* oraz taskany: Docetaxel (Taxotere) i Paclitaxel (Taxol) należy do leków fazowo-specyficznych (oddziałują na komórki w fazie M). Winorelbina wiąże się z  $\beta$ -tubuliną i powoduje zahamowanie mitozy, co doprowadza do apoptozy komórki. Tubulina jest białkiem globularnym tworzącym protofilament polimerycznych mikrotubul, stanowiących podstawę budowy wrzeciona kariokinetycznego. Białka w mikrotubulach występują w postaci heterodimerów składających się z tubuliny  $\alpha$  i tubuliny  $\beta$ . Wyróżnia się 6 izotypów tubulin  $\alpha$  i 7 tubuliny  $\beta$ . Zwiększona ekspresja neuronalspecyficznego tubuliny  $\beta$  klasy III ( $\beta$ III-tubulina) w komórkach nowotworowych wiąże się z ich opornością na działanie alkaloidów *Vinca* (m. in. Winorelbina) i taksanów [23].

Jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za brak sukcesów kolejnych rzutów chemioterapii raka płuca jest wyodrębnianie się klonów komórek opornych na standardowo stosowane cytostatyki. Ten stan jest uwarunkowany przez oporność wielolekową. Molekularnym podłożem oporności komórek nowotworowych na działanie cytostatyków jest utrata zdolności tych leków do indukcji apoptozy. Do tej pory poznano różne mechanizmy lekooporności, które próbowano przełamać przez eskalację dawek cytostatyków, do chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepem komórek macierzystych szpiku włącznie. Podjęto próby jednoczasowego lub sekwencyjnego stosowania kilku cytostatyków o różnym mechanizmie działania, terapii genowej, przywracającej funkcję uszkodzonego genu lub prowadzącej do zablokowania działania genu zmutowanego. Obiecujące rezultaty może przynieść hamowanie angiogenezy w guzie nowotworowym. Przeciwciała monoklonalne o nazwie Bevacizumab hamuje wzrost naczyń w guzach nowotworowych na zasadzie blokowania działania czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF). Wiele środków farmakologicznych, nazywanych ze względu na swą funkcję

tumours, blocking growth factor action of vessels endothelium (VEGF). Many pharmacological agents, called modulators or resistance modifiers because of their function, may increase the sensitivity (sensitize) of cancerous cells to the cytostatic action. When applying modularors, we may obtain an increase of anti-carcinogenic cytostatic action without increasing its dose.

Among new cytostatic drugs having an application in SCLC therapy, we may list: taxoides (Paklitaksel, Docetaksel) and topoisomerase inhibitors (Irinotekan, Topotekan). The preparation Topotekan (Hycamtin) is also quite frequently used nowadays in the II-phase of SCLC therapy. Unfortunately, the proportion of answers after the application of Topotekan does not exceed 10% [24,25]. One of recent achievements is also the application of chemo and radiotherapy in the treatment of limited-stage disease of SCLC just once, not sequentially as it was up-to-now. Researches are also being carried out on the anti-idiotypic vaccine BEC-2 in combination with adjuvant BCG. The immunotherapy is directed at the ganglioside GD3, appearing on the surface of neoplastic cells [26].

It should be remembered however that despite introducing a few new drugs and methods of treatment, in the last decades we did not observe a significant growth in the cure of patients with SCLC. Nowadays, researches are carried out into the molecular predispositions to respond to cytostatic therapy. They are directed towards biochemical and genetic markers, which might be applied as factors showing a sign of neoplastic cells being sensitive to the applied therapy. The determination of the expression of proteins such as ERCC1,  $\beta$ -tubuline and topoisomerase I and II in cancerous cells may result in the individualisation of chemotherapy and a significant increase in its efficiency [27,28]. This will allow to an accurate selection of cytostatic depending on the probability of obtaining. It will minimize the side effects of a suitably selected chemotherapy and will influence the economics of treatment.

## CONCLUSION

In the presented case description we pay attention to the more than 3-year-lasting patient lifetime with the limited-stage disease of SCLC (4 years from the beginning of diagnosis). It is a very rarely stated phenomenon when applying a sequential chemo and radiotherapy. The fact of a shorter remission time after I-phase chemotherapy by means of Cisplatin and Etopozide in combination with radiotherapy (10 months) rather than after the II-phase therapy (15 months) in which Carboplatin and Vinorelbine were applied. The III-phase chemotherapy in the advanced SCLC, using drugs of a completely different mechanism of action, did not bring greater effects. The efficiency of the action of particular drugs is dependent on the expression in cancer cells of a succession of proteins being the holder point for particular cytostatics or enzymes bridging their cytostatic effect. It constitutes a prerequisite for the carrying out of molecular researches, whose findings could be used for the individualisation of chemotherapy in SCLC.

modulatorami lub modyfikatorami oporności, może zwiększać wrażliwość (uczulać) komórki nowotworowe na działanie cytostatyków. Stosując modulatory można uzyskać zwiększenie przeciwnowotworowej aktywności cytostatyku bez zwiększania jego dawki.

Wśród nowych leków cytostatycznych mających zastosowanie w terapii DRP wymienia się: taksoidy (Paklitaksel, Docetaksel) i inhibitory topoizomerazy (Irinotekan, Topotekan). Dość często stosuje się obecnie w II rzucie leczenia DRP preparat Topotekan (Hycamtin). Niestety odsetek odpowiedzi po zastosowaniu Topotekanu nie przekracza 10% [24,25]. Osiągnięciem ostatnich lat jest także zastosowanie jednoczasowej, a nie jak dotąd sekwencyjnej, chemio- i radioterapii w leczeniu ograniczonej postaci DRP. Prowadzone są także badania nad antyidiotypową szczepionką BEC-2 w połączeniu z adiuwantem BCG. Immunoterapia skierowana jest przeciwko występującemu na powierzchni komórki nowotworowych ganglikozydowi GD3 [26].

Pamiętać jednak należy, że pomimo wprowadzenia do leczenia kilku nowych leków i sposobów leczenia, w ostatnich dziesięcioleciach nie odnotowano istotnego wzrostu wyleczalności chorych z DRP. Obecnie prowadzone są badania nad molekularnymi predyspozycjami do odpowiedzi na leczenie cytostatyczne. Są one ukierunkowane na poszukiwanie markerów biochemicznych i genetycznych, które mogą mieć zastosowanie jako czynniki wskazujące na istnienie wrażliwości komórek nowotworowych na stosowaną terapię. Oznaczenie ekspresji białek takich jak ERCC1,  $\beta$ -tubulina oraz topoizomeraza I i II w komórkach nowotworowych może zaowocować indywidualizacją chemioterapii i znacznym zwiększeniem jej skuteczności [27,28]. Pozwoli to na dokładny dobór cytostatyku w zależności od prawdopodobieństwa uzyskania remisji, zminimalizuje skutki uboczne działania odpowiednio dobranej chemioterapii oraz wpłynie na ekonomikę leczenia.

## PODSUMOWANIE

W przedstawionym opisie przypadku zwraca uwagę ponad 3-letni czas życia chorego z postacią ograniczoną SCLC (4 lata od momentu rozpoczęcia diagnostyki). Przy zastosowaniu sekwencyjnej chemio- i radioterapii jest to stosunkowo rzadko stwierdzane zjawisko. Zwraca jednak uwagę fakt krótszego czasu trwania remisji po I-rzutowej chemioterapii za pomocą Cisplatin i Etopozydu w połączeniu z radioterapią (10 miesięcy) niż po leczeniu II-linii (15 miesięcy), w którym zastosowano Karboplatinę i Winorelbine. Natomiast chemioterapia III linii w zaawansowanym DRP przy wykorzystaniu leków o zupełnie innym mechanizmie działania nie przyniosła większych efektów. Skuteczność działania poszczególnych leków jest uzależniona od ekspresji w komórkach nowotworowych szeregu białek będących punktem uchwytu dla poszczególnych cytostatyków lub enzymów niwelujących ich efekt cytostatyczny. Jest to przesłanką do prowadzenia badań molekularnych, których wyniki mogłyby zostać wykorzystane do indywidualizacji chemioterapii w DRP.

## References/Piśmiennictwo:

1. Onkologia kliniczna. Krzakowski M. (red.) Tom II, Warszawa 2001.
2. Rameau R., Dudkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W. Palenie tytoniu w Wielkopolsce w końcu XX wieku. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2006; 73: 128-34.
3. Pelo R., Lopez AD., Boreham J., Thun M., Heath C., Mortality from smoking in developed countries 1950-2000, Oxford University Press, Oxford 1994.
4. Detterbeck FC., Rivera MP., Sociński Ma., Rosenman JG.: Diagnosis and treatment of lung cancer. An evidence-based guide for the practicing clinician. WB Saunders Company, Philadelphia, 2001.
5. <http://www.polgrip.org.pl> Polska Grupa Raka Płuca: Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne.
6. Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379-392.
7. Sundstrom S, Bremens RM, Kaasor S: Cisplatin and etoposid regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristin regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 year's follow-up. *J Clin Oncol* 2002, 20, 4665-4672.
8. Bonner JA., Sloan JA., Shanahan TG., et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2681-2691.
9. Glisson B., Scott C., Kornaki R., Movsas B., Wagner H. Cisplatin, ifosfamide, oral etoposid, and concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiation for patients with limited-stage small-cell lung carcinoma: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 93-12. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2990-95.
10. Perez CA., Brady LW., Halperin EC., Schmidt-Ullrich RK., Principles and practice of radiation oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
11. M., Argiris A., Muren J. R., Progress in the therapy of small-cell lung cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 49: 119-133.
12. Souharni R. L., Law K., Longevity in small lung cancer: a report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br. J. Cancer*, 1990; 61: 584-589.
13. Johnson B.E., Jänne P.A. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small-cell lung cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004; 18: 119-133.
14. Jänne P.A., Freidlin B., Saxman S. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95: 1528-1538.
15. Rosti G., Bevilacqua G., Bidoli P. i wsp. Small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 5-10.
16. Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33: 99-1076.
17. Pignon JP, Arriagade R, Hohl DC, et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992, 327, 1618-1624.
18. Krzakowski M, Dziadziuszko R, Jassem J i wsp. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M i wsp. (red.). Wyd. 2. Via Medica, Warszawa 2007; 67-90
19. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-45
20. Spira A., Ettinger D.S. Multidisciplinary management of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 379-392.
21. Johnson B.E., Jänne P.A. Basic treatment considerations using chemotherapy for patients with small-cell lung cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004; 18: 119-133.
22. Hongo A, Seki S, Aktiyama K, et al. A comparison of in vitro platinum-DNA adduct formation between carboplatin and cisplatin. *Int J Biochem* 1994; 26: 1009-16.
23. Jänne P.A., Freidlin B., Saxman S. i wsp. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002; 95: 1528-1538
24. von Pawel J, Schiller JH, Shephard FA: Topotecan vs cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17, 658-667
25. Seve P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol.* 2008; 9(2):168-75.
26. Rosti G., Bevilacqua G., Bidoli P. i wsp. Small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 5-10
27. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G.. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(88):800-808).
28. Dowlati A, Levitan N, Gordon NH, Hoppel CL, Gosky DM, Remick SC, Ingalls ST, Berger SJ, Berger NA. Phase II and pharmacokinetic/pharmacodynamic trial of sequential topoisomerase I and II inhibition with topotecan and etoposide in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47(2):141-148].