Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 1 (20–22)

Analiza czynników prognostycznych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości

The analysis of prognostic factors in patients with bone metastases from lung cancer

Anna Brzozowska[1], Maria Mazurkiewicz[1], Tomasz Mazurkiewicz[2], Ludmiła Grzybowska[1]

Celem pracy była ocena wpływu wybranych czynników prognostycznych na czas przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości. Badaniem objęto 82 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, napromienianych z powodu przerzutów do kości w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 1990–1995. Średni czas przeżycia chorych, liczony od zakończenia radioterapii przerzutów do kości do daty zgonu wynosił 3,7 mies. Czynnikami istotnie wpływającymi na wydłużenie czasu przeżycia chorych były: przebyte leczenie raka płuca, stosowanie bifosfonianów oraz brak przerzutów odległych poza układem szkieletowym. Na długość przeżycia nie miały wpływu: wiek, płeć, obecność złamania patologicznego oraz wielogniskowość przerzutów do kości.

Słowa kluczowe: radioterapia, rak płuca, przerzuty do kości, czynniki prognostyczne, czas przeżycia.

The aim of our study was to establish a correlation between chosen prognostic factors and survival time of patients with non small cell lung cancer (NSCLC) and bone metastases. A group of 82 patients with NSCLC after the radiotherapy of bone metastases was analized. Median survival time, counted from the end of radiotherapy of bone metastases to the decease was 3,7 months.
Statistically significant correlation between the time of survival and 3 prognostic factors (such as previous treatment of lung cancer, biphosfonates treatment and systemic disease) was confirmed. There was no statistically significant dependence between age, gender, multiplicity of bone metastases and pathological fracture.

Key words: radiotherapy, lung cancer, bone metastases, prognostic factors, survival time.

[1] Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie

[2] Klinika Ortopedii Akademii Medycznej w Lublinie

WSTĘP

Przerzuty do kości (pdk) są jednym z częstszych objawów występujących w przebiegu wielu nowotworów złośliwych. Wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NKRP) rozpoznawane są one w 22 do 65 proc. [1, 2], natomiast badaniem sekcyjnym pdk stwierdzane są u prawie 85 proc. pacjentów z NKRP [3]. Przerzuty nowotworów do kości zwykle nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia chorych. Średni czas ich przeżycia jest na ogół dłuższy niż chorych z przerzutami do innych narządów [4], a 2- i 5-letnie przeżycie od rozpoznania pdk u chorych na NKRP wynosi odpowiednio: 2,1 i 0 proc. [1].

Przerzuty nowotworów do kości są przyczyną bólu, hiperkalcemii, złamań patologicznych, często unieruchomienia, które w zdecydowany sposób wpływa na skrócenie czasu przeżycia i obniżenie jego jakości.

Uznanymi metodami leczenia paliatywnego pdk są: radioterapia, chirurgia i leczenie bifosfonianami. Wybór właściwej metody leczenia w znacznym stopniu zależy od prognozowanego czasu przeżycia chorych. Dlatego też niezwykle istotne jest określenie czynników prognostycznych czasu przeżycia chorych na NKRP z pdk.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza wpływu wybranych czynników prognostycznych, takich jak: wiek, płeć, przebyte leczenie raka płuca, obecność złamania patologicznego, stosowanie bifosfonianów, mnogość przerzutów do kości oraz obecność przerzutów poza układem szkieletowym na średni czas przeżycia chorych z przerzutami do kości NKRP.

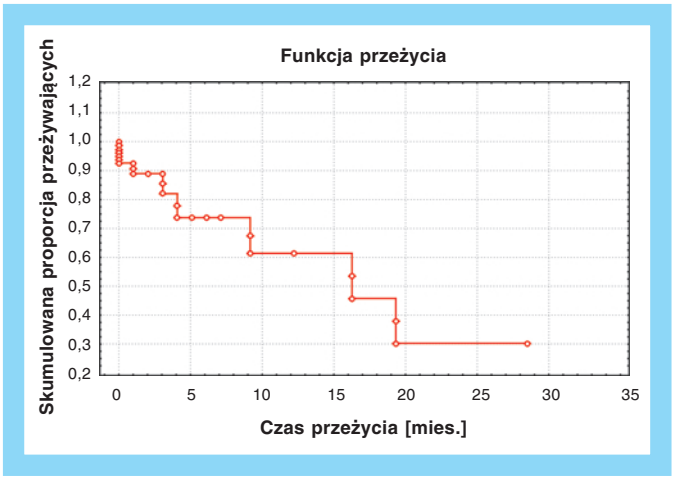
MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto grupę 82 chorych na NKRP, napromienianych z powodu przerzutów do kości w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 1990–1995.

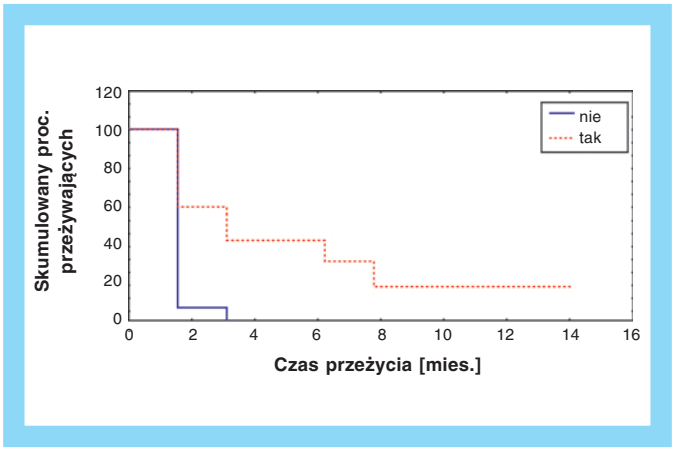
Rozpoznanie kliniczne NKRP u wszystkich chorych potwierdzone było badaniem mikroskopowym, a rozpoznanie przerzutów do kości badaniem rentgenowskim i scyntygraficznym.

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna badanych chorych

	Liczba chorych
wiek	
50–77 lat	82
średnia wieku 63,8	
płeć	
K	38
M	44
przebyte leczenie raka płuca	37
stosowanie bifosfonianów	15
obecność innych przerzutów odległych	68
ilość przerzutów do kości	
pojedyncze	64
mnogie	18
obecność złamania patologicznego	4



Ryc. 1. Całkowity czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu przerzutów do kości



Ryc. 2. Czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu pdk, w zależności od przebytego wcześniejszego leczenia raka płuca

U 37 badanych chorych pdk wystąpiły w czasie od 2 do 27 mies. od rozpoznania i leczenia NKRP. Spośród nich 27 chorych leczono radykalnie, w tym 3 operacyjnie, 8 chorych napromieniano, a u 16 chorych stosowano leczenie skojarzone – chemioradioterapię. Natomiast u pozostałych 10 chorych przeprowadzono jedynie paliatywną radioterapię NKRP. U 45 chorych pdk były pierwszym objawem NKRP.

Wszyscy pacjenci przebyli paliatywną radioterapię pdk w warunkach rentgenoterapii. Podawano dawkę 3 300–3 900 R/s (11–13 razy 300 R/s). Ponadto 15 chorym podawano bifosfoniany, w tym u 8 leczonych pamidronian disodowy stosowany był w dawkach 60–90 mg *i.v.*, co 3–4 tyg. (od 1 do 10 kursów, średnio 5 kursów), a u 7 – klodronian w dawce 1 600 mg/dobę *p.o.*

U 68 chorych poza pdk rozpoznano przerzuty do innych narządów: u 20 – przerzuty do wątroby, u 45 – do mózgu i u 3 – do skóry. Złamanie patologiczne wystąpiło u 4 chorych: u 2 w obrębie kręgosłupa i u 2 w obrębie kości miednicy.

Oceniano średni czas przeżycia chorych napromienianych z powodu przerzutów do kości NKRP. Czas przeżycia liczony był od daty zakończenia radioterapii przerzutów do daty zgonu. Wpływ wybranych czynników prognostycznych, takich jak:

- leczenie raka płuca,
- stosowanie bifosfonianów,
- obecność przerzutów odległych poza układem szkieletowym,
- ilość przerzutów do kości,
- wiek,
- płeć,
- obecność złamania patologicznego

na czas przeżycia chorych oceniono przy pomocy analizy wieloczynnikowej na modelu Coxa. Prawdopodobieństwo przeżycia obliczono przy pomocy metody Kaplana-Meiera. Przyjęto poziom istotności statystycznej p=0,05.

WYNIKI

Średni czas przeżycia chorych na NKRP po paliatywnym napromienianiu pdk wynosił 3,79 mies. i wahał się od 2 tyg. do 28 mies. – mediana 1 mies. (ryc. 1.).

Średni czas przeżycia 37 chorych leczonych z powodu NKRP przed rozpoznaniem pdk wynosił 3,54 mies. (mediana 3 mies.), był dłuższy od średniego czasu przeżycia 45 chorych, u których pdk były pierwszym objawem NKRP, który wynosił 1 mies. (mediana 1 mies.), a różnica była istotna statystycznie p=0,0012 (ryc. 2.).

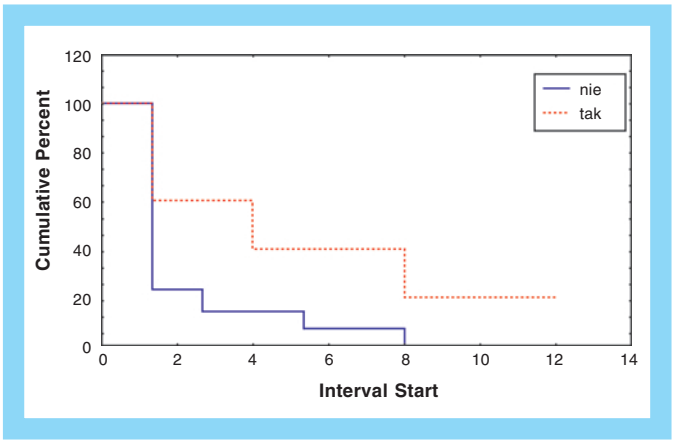
Średni czas przeżycia chorych leczonych bifosfonianami wynosił 4,8 mies. (mediana 3 mies.). Średni czas przeżycia 67 chorych, u których nie stosowano leczenia bifosfonianami wynosił 1,16 mies. (mediana 1 mies.). Różnica średnich czasów przeżycia w obu porównywanych grupach była istotna statystycznie, p=0,011 (ryc. 3.).

Obecność przerzutów odległych poza układem kostnym istotnie wpływała na skrócenie średniego czasu przeżycia chorych p=0,042. W grupie 68 chorych z przerzutami poza układem szkieletowym średni czas przeżycia wynosił 3,04 mies. (mediana 1 mies.), natomiast w grupie 14 chorych bez potwierdzonych innych niż do kości przerzutów odległych, średni czas przeżycia wynosił 7,43 mies. – mediana 3 mies. (ryc. 4.).

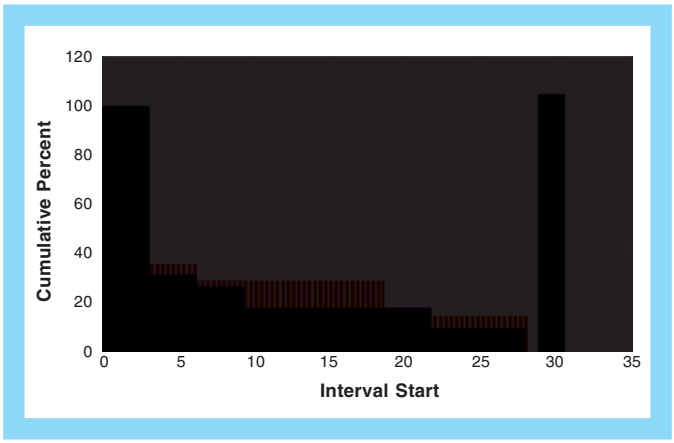
Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu wieku, płci chorych, ilości przerzutów do kości oraz obecności złamania patologicznego na średni czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu pdk (tab. 2.).

DYSKUSJA

Wraz z rosnącą liczbą chorych na NKRP, będącego nowotworem o wybitnie złym rokowaniu i śmiertelności sięgającej 100 proc. [5], coraz częstszym problemem staje się leczenie jego zaawansowanych postaci, zwłaszcza przerzutów. Najczęściej



Ryc. 3. Czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu pdk, w zależności od zastosowanego leczenia bifosfonianami



Ryc. 4. Czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu pdk, w zależności od obecności innych przerzutów odległych

Tab. 2. Średni czas przeżycia chorych na NKRP w zależności od wieku i płci chorych, obecności złamania patologicznego i ilości pdk

	Liczba chorych	Średni czas przeżycia w mies.
wiek chorych:		
poniżej 55 lat	20	2,9
powyżej 55 lat	62	3,4
płeć chorych:		
K	30	3,5
M	52	3,0
obecność złamania patologicznego:		
tak	4	1,75
nie	77	3,95
ilość pdk:		
pojedyncze	64	1,97
mnogie	18	1,33

obserwowanymi przerzutami w przebiegu raka płuca są przerzuty do kości, które spotyka się prawie u połowy chorych na ten nowotwór. Standardowym leczeniem zmniejszającym dolegliwości bólowe i ilość powikłań pozostaje radioterapia. Niemniej jednak wybór właściwej metody leczenia (napromienianie i/lub leczenie operacyjne) pdk zależy m.in. od prognozowanego czasu przeżycia chorych.

Wśród bardzo wielu czynników prognostycznych w literaturze najczęściej wymieniane są:
- stan ogólny chorych,
- waga ciała,
- gorączka hektyczna,
- stopień nasilenia bólu,
- rodzaj nowotworu pierwotnego i stopień jego złośliwości histologicznej,
- przebyte leczenie i czas wolny od choroby po leczeniu ogniska pierwotnego,
- ilość przerzutów w układzie szkieletowym,
- współistnienie przerzutów do innych narządów,
- obecność złamania patologicznego.

Wśród wszystkich badanych chorych na NKRP średni czas przeżycia po napromienianiu pdk wynosił 3,79 mies. Wyniki badań autorów nie potwierdziły wpływu złamania patologicznego na skrócenie czasu przeżycia chorych na NKRP. Podobne obserwacje dotyczą chorych ze złamaniem patologicznym w przebiegu przerzutów raka nerki [8].

Nie stwierdzono również istotnego wpływu wieku chorych na czas ich przeżycia po napromienianiu przerzutów do kości NKRP. Obserwacje te są zgodne z danymi większości autorów, które dotyczą nie tylko chorych na raka płuca [6], ale także raka nerki [7, 8] i prostaty [9]. Jedynie wśród kobiet chorych na raka piersi okazało się, że czas przeżycia wydłuża się wraz z wiekiem leczonych kobiet [10].

Także liczba przerzutów w układzie szkieletowym nie miała istotnego znaczenia prognostycznego. Okazało się bowiem, że średni czas przeżycia chorych z przerzutem pojedynczym nie różnił się istotnie od czasu przeżycia chorych z przerzutem mnogim pdk. Podobnie stwierdzono, że średni czas przeżycia nie zależał od płci, co jest zgodne z danymi innych autorów [6].

Zastosowanie bifosfonianów w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości znacząco wpłynęło na zmniejszenie ilości złamań patologicznych, hiperkalcemii i dolegliwości bólowych. Jakkolwiek doniesienia co do ich wpływu na wydłużenie czasu przeżycia tej kategorii chorych nie są jednoznaczne [11, 12], jedynie Hortobagyi stwierdził dłuższe czasy przeżycia średnio o 2 mies. u chorych na raka piersi leczonych bifosfonianami z powodu pdk. Ponadto wykazał, że wśród chorych poniżej 50. roku życia ta różnica jest jeszcze większa i wynosi 9 mies. [13]. Wyniki badań autorów również potwierdziły istotny wpływ stosowania bifosfonianów na wydłużenie czasu przeżycia chorych na NKRP z pdk. Okazało się, że chorzy otrzymujący bifosfoniany żyli średnio o ponad 3 mies. dłużej w porównaniu z grupą chorych jedynie napromienianych.

Wiadomo powszechnie, że współistnienie innych przerzutów odległych poza układem szkieletowym z pdk jest istotnym złym czynnikiem prognostycznym, co potwierdziły również badania autorów [11, 14, 15]. Okazało się bowiem, że średni czas przeżycia chorych na NKRP z przerzutami jedynie w kościach wynosił 7 mies. i był istotnie dłuższy od średniego czasu przeżycia chorych z przerzutami do innych narządów, u których wynosił 3 mies.

Wykazano również, że przebyte leczenie ogniska pierwotnego NKRP jest korzystnym czynnikiem prognostycznym. Okazało się, że chorzy, u których przerzuty do kości były pierwszym objawem NKRP żyli średnio o 2,5 mies. krócej, a różnica była istotna statystycznie. Podobne spostrzeżenia dotyczą chorych na raka nerki [16, 17, 18,]. Stwierdzono m.in., że usunięcie guza pierwotnego wydłużało przeżycie chorych z pdk z 48 proc. przeżyć jednorocznych do 50 proc. przeżyć 3-letnich [19].

WNIOSKI

- Średni czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu pdk wynosi 3,79 mies.
- Czynnikami istotnie wpływającymi na wydłużenie czasu przeżycia chorych po napromienianiu pdk niedrobnokomórkowego raka płuca są: przebyte leczenie raka płuca, stosowanie bifosfonianów oraz brak przerzutów odległych poza układem szkieletowym.
- Na długość przeżycia chorych nie mają wpływu: wiek, płeć, wieloogniskowość przerzutów do kości oraz obecność złamania patologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C. Bull Cancer 1988; 75 (9): 845-57.
2. Coleman RE. Express 1993; 73: 1-6.
3. Campa JA 3rd, Payne R. Semin Nucl Med 1992 Jan; 22 (1): 3-10.
4. Coleman RE, Bijvoet O, Fleisch HA, Canfield RE. *Bisphosphonates on bones, The treatment of metastatic bone disease*, Amsterdam, the Netherlands, Elsevier Science BV 1995: 349-63.
5. Papliński Z, Jassem J. *Epidemiologia. Rak płuca*, Leżańska T. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa 1994: 13-21.
6. Buccheri G, Ferrigno D, Vola F, Lung Cancer Ireland 1993; 10/1-2: 21-33.
7. Frank W, Stuhldreher D, Saffrin R, Shott S, Guinan P. J Urol 1994 Dec; 152 (6 Pt 1): 1998-9.
8. Althausen P, Althausen A, Jennings LC, Mankin HJ. Cancer 1997 Sep, 15; 80 (6): 1103-9.
9. Soloway MS, Ishikawa S. Urology 1989; 33 (5 suppl): 53-6.
10. Coleman RE, Cancer 1997 Oct 15; 80 (8 Suppl): 1588-94.
11. Berenson J, Classic papers and Current Comments 1999; 4 (2): 387-393.
12. Hortobagyi N, Theriault R, Lipton A, Porter L. Journal of Clin Oncol 1998; 16 (6): 2038-44.
13. Hortobagyi G. *Important results in osteolytic breast cancer*. Davos 28.03.1999.
14. Coleman RE, Cancer 1997 Oct 15; 80 (8 suppl): 1588-94.
15. Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT. American Journal of Clinical Oncology 1988; 11 (6): 618-22.
16. Naito S, Kimija K, Sakamoto N. Urology 1991, Feb; 37 (2): 95-9.
17. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Cancer Res 1988 dec 15; 48 (24Pt): 7310-3.
18. DeForges A, Rey A, Klink M, Ghosn M. Semin Surg Oncol 1988; 4 (3): 149-54.
19. Maldazys JD, deKernion Jb. J Urol 1986 Aug; 136 (2): 376-9.

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. med. Anna Brzozowska
II Oddział Onkologii Ogólnej
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
ul. Jaczewskiego 7
20-090 Lublin

Praca została zaprezentowana podczas V Konferencji Naukowo-Szkoleniowej *Rak płuca*, która odbyła się w Gdańsku, w październiku 2000 r. pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego.