

Badaniem objęto 50 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu. U 24 osób przerzuty do mózgu były pierwszym objawem choroby. Wszyscy pacjenci przebyli napromienianie całego mózgowia dawką 2000 cGy/g (5 razy 400 cGy/g). W pracy oceniono wpływ wybranych czynników prognostycznych (wieku, płci, ilości przerzutów do mózgu, rodzaju rozpoznania histopatologicznego, czasu jaki upłynął od rozpoznania raka płuca do wystąpienia przerzutów do mózgu) na czas przeżycia. Średni czas przeżycia od zakończenia napromieniania przerzutów do mózgu wyniósł 4,42 mies. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu analizowanych czynników prognostycznych na średni czas przeżycia chorych.

Uzasadnione zatem wydaje się dalsze poszukiwanie czynników prognostycznych, umożliwiających identyfikację chorych, u których napromienianie przerzutów do mózgu niedrobnokomórkowego raka płuca w sposób istotny wpływałoby na wydłużenie czasu przeżycia.

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

A group of 50 patients with brain metastases of non-small-cell lung cancer (NSCLC) was reviewed. Among 24 of them brain metastases were the first symptoms of NSCLC. All patients underwent radiotherapy in the form of a whole-brain irradiation. The influence of some prognostic factors such as: age, gender, multiplicity of brain metastases, histological subtype and interval between diagnosis of NSCLC and brain metastases on survival time was estimated. Median survival time calculated from the end of radiotherapy of brain metastases was 4,42 months. There was no statistically significant correlation between the median survival time and prognostic factors analyzed.

It is reasonable to search other prognostic factors, which can be helpful to identify the group of patients with brain metastases from NSCLC, who will have survival benefit after the brain irradiation.

Key words: radiotherapy, brain metastases, non-small-cell lung cancer, prognostic factors, survival time.

Wyniki napromieniania przerzutów do mózgu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

The results of the radiotherapy of brain metastases of non-small-cell lung cancer

Anna Brzozowska, Ludmiła Grzybowska, Maria Mazurkiewicz

Katedra i Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Lublinie

WSTĘP

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NKRP), będący jednym z najczęstszych nowotworów i jednocześnie jedną z głównych przyczyn zgonów [1], stanowi wyjątkowy problem we współczesnej onkologii. Często powodem niepowodzenia leczenia NKRP są przerzuty odległe, zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Nierzadko są one pierwszym objawem choroby nowotworowej. Przerzuty do OUN rozwijają się u ok. 25 proc. chorych na raka płuca [2], a w badaniu autopsyjnym stwierdzone są

u 34 proc. [3]. Równie często są to przerzuty pojedyncze, rozpoznawane u ok. 45 proc. chorych, a także przerzuty mnogie [4].

Średni czas przeżycia chorych od rozpoznania nie leczonych przerzutów do OUN wynosi ok. 1 mies. W zależności od sposobów leczenia i wielu innych czynników prognostycznych, średni czas przeżycia chorych po napromienianiu przerzutów do OUN waha się w granicach 2–6 mies., natomiast po leczeniu operacyjnym wynosi 9,5–42 mies. [5, 6].

Ze względu na liczne ograniczenia leczenia operacyjnego, radioterapia nadal

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna badanych chorych

	Liczba chorych
wiek	
40–77 lat	
średnia wieku 61 lat	
płeć	
K	5
M	45
rozpoznanie histopatologiczne	
rak płaskonabłonkowy	28
rak gruczołowy	8
rak wielkokomórkowy	14
ilość przerzutów do mózgu	
pojedyncze	24
mnogie	26
czas od rozpoznania raka płuca do wystąpienia przerzutów do OUN	
1–35 mies.	26
średnia – 4,65 mies.	
mediana – 4 mies.	
przerzuty do mózgu jako pierwszy objaw raka płuca	24

pozostaje główną metodą leczenia paliatywnego przerzutów NKRP do OUN. Istnieje jednak niewielka grupa chorych, u których napromienianiem mózgowia można uzyskać zarówno remisję objawów neurologicznych, jak i długie przeżycie.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wyników leczenia i wpływu wybranych czynników prognostycznych na czas przeżycia chorych po paliatywnym napromienianiu przerzutów do mózgu niedrobnokomórkowego raka płuca.

MATERIAŁ

Analizie poddano grupę 50 chorych na NKRP z przerzutami do OUN, leczonych w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w latach 1998–1999. U wszystkich pacjentów rozpoznanie kliniczne NKRP potwierdzone było badaniem mikroskopowym, a przerzuty do OUN zdiagnozowane przy pomocy CT.

Badani chorzy przebyli napromienianie całego mózgowia w warunkach Co 60. Podawano dawkę 2000 cGy/g (5 razy 400 cGy/g). W trakcie i po zakończeniu napromieniania mózgowia wszyscy chorzy otrzymywali dexametazon w dawkach 6–24 mg.

METODA

Ocenę czasu przeżycia przeprowadzono w 2 grupach chorych. Pierwszą stanowili pacjenci, u których przerzuty do OUN wystąpiły po rozpoznaniu i leczeniu NKRP, drugą zaś chorzy, u których przerzuty do OUN były pierwszym objawem NKRP. Czas przeżycia liczony był od daty zakończenia radioterapii przerzutów do mózgu do daty zgonu. Ze względu na brak statystycznie istotnej różnicy średnich czasów przeżycia w porównywanych grupach chorych, dalszą analizę przeprowadzono łącznie dla wszystkich objętych badaniem pacjentów.

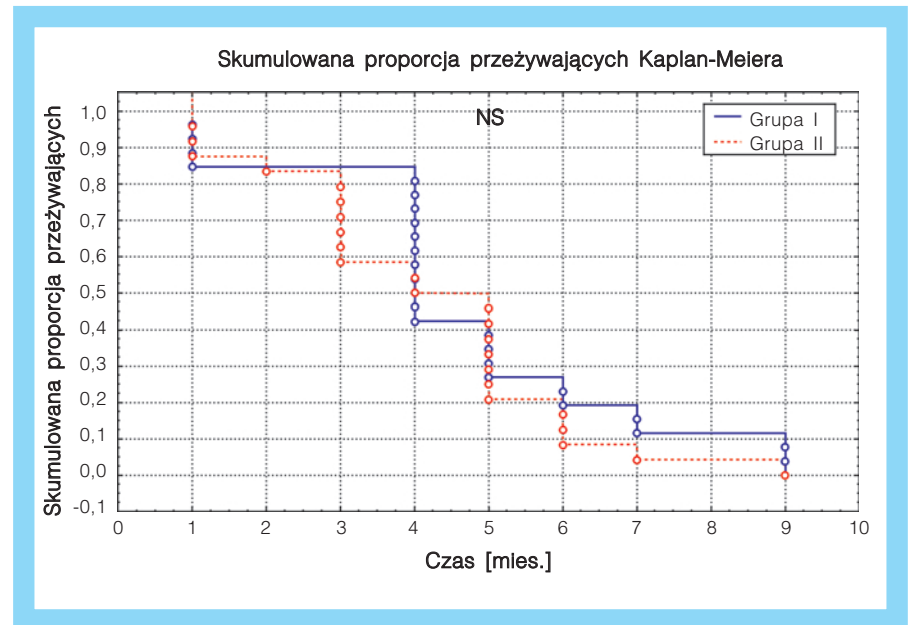
Oceniono wpływ wybranych czynników prognostycznych, takich jak: wiek, płeć, ilość przerzutów do mózgu (rozdzielając przerzuty pojedyncze i mnogie) oraz rodzaj rozpoznania histopatologicznego NKRP na czas przeżycia. Ponadto w grupie 26 chorych, u których przerzuty do OUN wystąpiły po rozpoznaniu i leczeniu NKRP, oceniono wpływ czasu, jaki upłynął od rozpoznania raka płuca do ujawnienia przerzutów do OUN.

Prawdopodobieństwo przeżycia obliczono metodą Kaplana-Meiera. Wpływ wybranych czynników prognostycznych na czas przeżycia oceniono w oparciu o model Coxa. Przy wnioskowaniu statystycznym przyjęto poziom istotności $p=0,05$.

WYNIKI

Czas przeżycia po paliatywnym napromienianiu przerzutów NKRP do OUN, wśród objętych badaniem chorych, wahał się od 1 tyg. do 12 mies. i wynosił średnio 4,42 mies. (mediana – 4 mies.).

W ciągu 4 tyg. od zakończenia napromieniania mózgowia zmarło 7 (14 proc.) chorych. Dalszych 6 (12 proc.) chorych zmarło w okresie od 1 do 3 mies., od 3 do 5 mies. – 24 (48 proc.) chorych, od 5 do



Ryc. Całkowity czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu przerzutów do mózgu w zależności od czasu wystąpienia przerzutów do OUN

Grupa I – przerzuty do OUN wystąpiły po rozpoznaniu i leczeniu wcześniej raku płuca

Grupa II – chorzy, u których przerzuty do OUN były pierwszym objawem raka płuca

9 mies. – 9 (18 proc.) chorych i w okresie powyżej 9 mies. – 4 (8 proc.) chorych.

W grupie 26 chorych z przerzutami do OUN, które wystąpiły po rozpoznaniu i leczeniu NKRP, średni czas przeżycia wynosił 4,65 mies. (mediana – 4 mies.). Natomiast wśród 24 chorych, u których przerzuty do OUN były pierwszym objawem NKRP, średni czas przeżycia wynosił 4,17 mies. (mediana – 4,5 mies.). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy średnich czasów przeżycia w obu porównywanych grupach chorych (ryc.).

Średni czas przeżycia chorych po paliatywnym napromienianiu przerzutów NKRP do OUN w zależności od wieku ilustruje tab. 2.

Nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi czasami przeżycia chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych. Nie wykazano również statystycznie istotnej różnicy między średnim czasem przeżycia kobiet i mężczyzn. Średni czas przeżycia kobiet wynosił 4,4 mies., zaś mężczyzn 4,42 mies.

Przerzut pojedynczy rozpoznano u 24 chorych, natomiast u pozostałych 26 osób

rozpoznano więcej niż jedno ognisko przerzutu do OUN. Średni czas przeżycia chorych z przerzutami pojedynczymi był nieco dłuższy od średniego czasu przeżycia chorych z przerzutami mnogimi do OUN i wynosił odpowiednio: 4,58 i 4,27 mies., a różnica nie była istotna statystycznie.

Nie stwierdzono też istotnego wpływu typu histopatologicznego NKRP na czas przeżycia (tab. 3.).

Ponadto w grupie 26 chorych, u których przerzuty do OUN wystąpiły po rozpoznaniu i leczeniu NKRP oceniono wpływ czasu, jaki upłynął od rozpoznania NKRP do ujawnienia przerzutów do OUN na czas przeżycia po napromienianiu przerzutów. Nie potwierdzono statystycznie istotnego wpływu tego okresu na średni czas przeżycia chorych (tab. 4.).

DYSKUSJA

Podstawową i powszechnie stosowaną metodą paliatywnego leczenia przerzutów NKRP do OUN nadal pozostaje radioterapia.

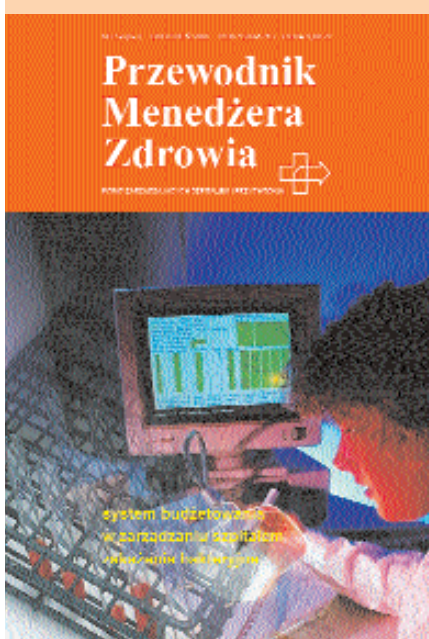
Tab. 2. Średni czas przeżycia w zależności od wieku chorych

Wiek w latach	Liczba chorych	Średni czas przeżycia w mies.
<50	5	4,00
51–60	16	4,44
61–70	23	4,57
>70	6	4,17

Tab. 3. Średni czas przeżycia w zależności od rodzaju rozpoznania histopatologicznego raka płuca

Rodzaj rozpoznania histopatologicznego NKRP	Rak płaskonabłonkowy	Rak wielkokomórkowy	Rak gruczołowy
liczba chorych	28	14	8
średni czas przeżycia w mies.	4,0	5,0	4,5

Prenumerata w 2001 r.



Zaprenumeruj Przewodnik Menedżera Zdrowia!

Redakcja:

TERMEDIA sp. z o.o.

Cena prenumeraty:

6 numerów na 2001 r.: 48,00 zł

Pismo zarządzających szpitalami i przychodniami, udzielające praktycznych wskazówek nt. nowoczesnych metod zarządzania w służbie zdrowia, zagadnień prawnych i ekonomicznych, inwestycji, zaopatrzenia szpitali w sprzęt medyczny.

Pismo prezentuje także prace z dziedziny medycyny, dotyczące m.in. leczenia farmakologicznego zakażeń i schorzeń szpitalnych oraz technik operacyjnych i zabiegowych stosowanych w szpitalnictwie.

Wpłat można dokonywać:

TERMEDIA sp z o.o.

ul. Kleeberga 8

61-615 Poznań

WBK SA III Oddział Poznań

10901359-604022-128-0100-01

Na przekazie pocztowym proszę zaznaczyć
– Przewodnik Menedżera Zdrowia

Tab. 4. Średni czas przeżycia w zależności od czasu, jaki upłynął od rozpoznania NKRP do ujawnienia przerzutów do OUN

Czas od rozpoznania raka płuca do ujawnienia przerzutów do OUN	Liczba chorych	Średni czas przeżycia w mies.
1–10 mies.	16	4,31
11–20 mies.	7	5,57
>20 mies.	3	4,33

Niestety, nie wszyscy chorzy poddani napromienianiu mózgowia odnoszą korzyść w postaci istotnego przedłużenia czasu przeżycia. Wśród chorych objętych badaniem napromienianych z powodu przerzutów NKRP do OUN, aż 26 proc. zmarło przed upływem 3 mies. od zakończenia radioterapii.

Spośród wielu czynników prognostycznych opisywanych w literaturze, istotnie wpływających na czas przeżycia chorych na NKRP po leczeniu paliatywnym przerzutów do OUN wymienia się m.in.:

- ▶ stan ogólny chorych [5],
- ▶ poziom dehydrogenazy mleczanowej w surowicy [7],
- ▶ obecność lub brak martwicy w obrębie przerzutów oraz ich wielkość [5, 8].

Chorych z przerzutami w OUN o objętości mniejszej niż 2,5 cm³ cechuje lepsze rokowanie. Jak wykazały badania wielu autorów, rokowanie zależy również od sposobu leczenia przerzutów [9]. Jest znacznie lepsze u chorych napromienianych dawką powyżej 30 Gy po uprzednim operacyjnym usunięciu przerzutu [10].

Wśród badanych chorych średni czas przeżycia po paliatywnym napromienianiu przerzutów NKRP do OUN wynosił 4,42 mies. Podobnie jak u innych autorów, nie stwierdza się istotnej zależności czasu przeżycia od płci i wieku [10]. Okazuje się również, że ilość przerzutów oraz czas, jaki upłynął od rozpoznania NKRP do ujawnienia przerzutów do OUN miały niewielki wpływ na średni czas przeżycia, a zależności te nie były istotnie statystycznie, co zgodne jest z danym z literatury [2, 10].

Nie wykazano istotnej zależności średniego czasu przeżycia od rodzaju rozpoznania histopatologicznego NKRP. Co prawda Bergqvist stwierdził, że typ histologiczny NKRP ma istotny wpływ na czas przeżycia chorych po napromienianiu przerzutów do mózgu. Wykazał bowiem, że czas przeżycia pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego wynosił średnio 1,9 mies. i był znacznie krótszy od średniego czasu przeżycia chorych z rakiem gruczołowym, wynoszącym 3,5 mies., a różnica była istotna statystycznie [11]. Sposztrzeżenia te nie zostały potwierdzone przez innych autorów [10].

Z drugiej zaś strony, jak wykazały obserwacje autorów, czas przeżycia chorych po napromienianiu przerzutów do OUN był znacznie zróżnicowany i wahał się od 1 tyg. do 12 mies. Spośród badanych chorych 14 proc. przeżyło mniej niż 4 tyg.,

zaś 8 proc. powyżej 9 mies. Dlatego też celowe wydaje się dalsze poszukiwanie czynników prognostycznych umożliwiających identyfikację chorych, u których paliatywne napromienianie przerzutów NKRP do OUN w sposób istotny wpływałoby na wydłużenie czasu przeżycia.

WNIOSKI

- ▶ Średni czas przeżycia chorych na NKRP po napromienianiu przerzutów do OUN wynosi 4,42 mies.
- ▶ Nie stwierdza się istotnego wpływu: wieku, płci, ilości przerzutów do mózgu, rodzaju rozpoznania histopatologicznego NKRP, czasu od rozpoznania raka płuca do wystąpienia przerzutów do OUN i wystąpienia przerzutów do OUN jako pierwszego objawu raka płuca na czas przeżycia chorych po paliatywnym napromienianiu przerzutów NKRP do mózgu.

PIŚMIENNICTWO

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1995 roku*. Warszawa 1998.
2. Sen M, Demiral AS, Cetingoz R, Alanyali H, Akman F, Senturk D, Kinay M. *Radiother Oncol* 1998 Ja, 46 (1): 33-8.
3. Delattre J, et al. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.
4. Arbit E. *Neuroserg Quart* 1995; 5: 1-17.
5. Nieder C, Niewald M, Schnabel K. *Strahlenther Onkol* 1994 Jun; 170 (6): 335-41.
6. Arbit E, Wronski M, Burt, Galicich JH, *Cancer* 1995 Sep 1; 76 (5): 765-73.
7. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. *Strahlenther Onkol* 1994 Mar; 170 (3): 155-61.
8. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Aug 1; 39 (1): 25-30.
9. Hsiung Cy, Leung SW, Wang CJ, Lo SK, Chen HC, Sun LM, Fang FM, *J Neurooncol* 1998 Jan; 36 (1): 71-7.
10. Ryan Gf, Ball DL, Smith JG *Int J Radia Oncol Biol Phys* 1995 Jan; 15; 31920: 273-8.
11. Bergqvist M, Brattstrom D, Benmarker H, Wagnienus G, Riska H, Brodin O. *Lung cancer* 1998, Apr 20 (1): 57-63.

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.