

W oparciu o materiał 539 chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca, leczonych promieniami przy użyciu dawki frakcyjnej od 1 do 10 Gy do dawki całkowitej zawierającej się w przedziale 4–80 Gy, przeanalizowano wpływ fizycznych parametrów napromieniania, czynników biologicznych oraz stosowanych dodatkowych metod leczenia na długość obserwacji. Przy pomocy liniowych funkcji dyskryminacji, metodą analizy wielowymiarowej podjęto próbę przewidzenia długości czasu przeżycia w analizowanej grupie chorych. Wykazano zależność długości czasu obserwacji od zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego chorych oraz podanej dawki całkowitej. Wykazano także zależność efektów leczenia od wielkości podanej dawki promieniowania. Przy pomocy funkcji dyskryminacyjnych wyodrębniono grupę chorych, którzy będą żyli krócej niż 12 mies. Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie wniosku, że napromienianie chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca wpływa na miejscowy wynik leczenia i na długość przeżycia, w związku z czym zasadna jest eskalacja dawki całkowitej, bez konieczności zwiększania dawki frakcyjnej.

Słowa kluczowe: płaskonabłonkowy rak płuca, radioterapia.

The 539 patients suffering for advanced squamous cell lung cancer, irradiated using fraction dose of 1-10 Gy up to total dose of 4-80 Gy were analysed. Correlations between different physical radiotherapy parameters, biological factors and additional, used treatment methods were checked. The attempt of survival assessment using linear discrimination function was done. The significant correlation between tumour stage, performance status, total dose and follow up period were found. The dependency between treatment result and total dose was proved. Using discrimination function the patients group living shorter than one year was specified. Obtained results allow to form conclusion that advanced squamous cell lung cancer radiotherapy influences treatment effect and survival period, what suggests to escalate total dose using standard fraction size.

Key words: squamous cell lung cancer, radiotherapy.

Radioterapia zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca – wartościowa metoda leczenia czy kosztowne placebo?

Próba określenia czynników rokowniczych długości przeżycia

Radiotherapy of advanced squamous cell lung cancer – valid treatment modality or expensive placebo? Attempt of survival prognostic factors assessment

Leszek Miszczyk, Bożena Jochymek, Piotr Walichiewicz, Rafał Suwiński

Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Instytut, Oddział w Gliwicach

WSTĘP

Płaskonabłonkowy rak płuca w okresie bezobjawowym jest wykrywany u nielicznej grupy chorych. Zdarza się w trakcie badań przesiewowych, masowych badań radiograficznych lub przypadkowo, podczas wykonywania radiogramu klatki piersiowej ze wskazań innych niż choroba nowotworowa. Trudności diagnostyczne w tym schorzeniu spowodowane są brakiem objawów patognomicznych we wczesnym okresie oraz faktem, że część chorych jest obciążona innymi chorobami płuc, co utrudnia postawienie prawidłowego rozpoznania.

Leczeniem z wyboru chorych na płaskonabłonkowego raka płuc jest zabieg operacyjny. Niestety, większość chorych w momencie rozpoznania nowotworu nie kwalifikuje się do takiego postępowania. Ponadto u wielu chorych pierwotnie kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego, dopiero po otwarciu klatki piersiowej okazuje się, że wykonanie dostępnego zabiegu nie jest możliwe. Leczeniem chorych nieoperacyjnych, z powodu dużej chemooporności tej jednostki chorobowej – jest radioterapia, mająca dobrze ugruntowane miejsce we współczesnym leczeniu płaskonabłonkowego raka płuca. Jest ona stosowana jako leczenie radykalne samodzielnie, w skojarzeniu z chirurgią lub z chemioterapią (w różnych sekwencjach czasowych) oraz jako leczenie paliatywne.

Kryteria kwalifikacji chorych do radioterapii radykalnej zależą od ośrodka onkologicznego. Zwykle do takiego leczenia kwalifikują

się chorzy, u których proces jest ograniczony do jednej połowy klatki piersiowej i nie nacieka jej ściany (poza przypadkami raka szczytu płuca), nie stwierdza się wysięku opłucnowego zawierającego komórki nowotworowe, a średnica guza nie przekracza 8 cm. Z uwagi na długi czas takiego leczenia i obciążenia z nim związane chory powinien być w dobrym stanie ogólnym (ponad 60 wg skali Karnofskiego) i posiadać dostateczną wydolność oddechową (powinien wejść na I piętro bez zadyszki). Z uwagi na szybki przebieg choroby, większość chorych nie spełnia powyższych kryteriów i nie kwalifikuje się do radykalnej radioterapii. W tych przypadkach można zastosować jedynie leczenie paliatywne, mające na celu przedłużenie przeżycia oraz/lub poprawę komfortu życia poprzez zmniejszenie objawów, takich jak kaszel, krwiotłucie, bóle w klatce piersiowej, zespół żyły głównej górnej i trudności w polykaniu.

MATERIAŁ

Włączony do analizy materiał obejmował 539 chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca, leczonych promieniami w Instytucie Onkologii w Gliwicach w latach 1989–1998. Leczeniu poddano 49 kobiet i 490 mężczyzn. W 83 przypadkach dodatkowo zastosowano chemioterapię, a w 85 leczenie operacyjne. Wiek chorych zawierał się w przedziale 30–83 lata (średnia 59 lat). W 38 proc. nowotwór zajmował płuco lewe, a w 62 proc. płuco prawe.

W grupie tej 20 proc. chorych w momencie rozpoczęcia leczenia było w stanie

ogólnym Zubrod 0, 49 proc. Zubrod 1, 25 proc. Zubrod 2, a 6 proc. w stanie Zubrod 3. Zaawansowanie nowotworów w badanej grupie chorych przedstawiono w tab. 1.

Poziom hemoglobiny u napromienianych chorych zawierał się w przedziale 6,5 g proc. –19 g proc. (średnia 12,8 g proc.).

Wszyscy chorzy byli napromieniani promieniowaniem megawoltowym przy użyciu dawki frakcyjnej od 1 do 10 Gy do dawki całkowitej zawierającej się w przedziale 4–80 Gy (średnia 34 Gy). W 395 przypadkach stosowano dawkę frakcyjną (df) 4 Gy, w 115 df 2 Gy, w 25 df 3 Gy, a w 1 przypadku df 1,8 i 10 Gy. 11 chorych otrzymało dawkę całkowitą (dc) mniejszą bądź równą 10 Gy, 228 dc zawierającą się w przedziale 11–20 Gy, 20 dc 21–30 Gy, 148 dc 31–40 Gy, 51 dc 41–50 Gy, 70 dc 51–60 Gy, 9 dc 61–70 Gy i jeden chory dc 80 Gy. Czas napromieniania zawierał się w przedziale od 1 do 40 dni (średnia 11 dni), a całkowity czas leczenia wynosił 1 do 120 dni (średnia 23 dni). Tak znaczna różnica pomiędzy czasem radioterapii, a całkowitym czasem leczenia wynikała z faktu, że większość chorych (402) była leczona albo z planowaną przerwą, albo leczenie było powtarzane przy ponownym nasileniu objawów powodowanych przez progresję nowotworu. Średnia długość przerwy wyniosła 11 dni.

Średni czas obserwacji wynosił 8,5 mies., a najdłuższy 74 mies. Efekt leczenia sprawdzono na podstawie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej, oceniając stopień regresji nowotworu. U 33 chorych uzyskano całkowite ustąpienie guza, u 114 chorych częściową regresję (powyżej 50 proc.), a u 210 stagnację procesu chorobowego. 357 chorych, co stanowi ok. 65 proc. analizowanej grupy, zgłaszało subiektywną poprawę samopoczucia, ustąpienie duszności, kaszlu i bólu. W 303 przypadkach uzyskano potwierdzenie zgonu.

METODA

Przy pomocy testu Shapiro-Wilk sprawdzono charakter rozkładu czasów obserwacji chorych z analizowanej grupy. Ponieważ wykazano, że nie ma on normalnego charakteru, nieparametrycznym testem korelacji Spearmana sprawdzono wpływ niektórych fizycznych parametrów napromieniania (dc, df, czas leczenia, długość przerwy w trakcie radioterapii), czynników biologicznych, takich jak wiek chorych, stan ogólny, zaawansowanie nowotworu, poziom hemoglobiny oraz dodatkowo stosowanych sposobów leczenia (chemioterapia, leczenie operacyjne) na długość czasu obserwacji chorych.

Powyższe zależności sprawdzono również przy pomocy analizy regresji wielokrotnej.

Używając analizy regresji logitowej sprawdzono także wpływ ww. czynników na efekt

Tab. 1. Liczba chorych w kolejnych stopniach zaawansowania poszczególnych cech systemu TNM

| Cecha T | | Cecha N | | Cecha M | |
|-------------|-----|-------------|-----|-------------|-----|
| 1 | 18 | 0 | 64 | 0 | 490 |
| 2 | 202 | 1 | 174 | 1 | 40 |
| 3 | 182 | 2 | 159 | | |
| 4 | 124 | 3 | 132 | | |
| brak danych | 13 | brak danych | 10 | brak danych | 9 |

leczenia oceniany jako całkowita regresja guza lub jej brak. Stosując tę samą metodę oceniono także wpływ podanej dawki całkowitej na efekt leczenia w podgrupach stratyfikowanych w zależności od zaawansowania zmiany ($T_{1, 2}, T_{3, 3}, N_{0, 1}, N_{2, 3}$).

Przy pomocy liniowych funkcji dyskryminacji, metodą analizy wielowymiarowej przebadano szereg zmiennych dobranych metodą prób i błędów w celu oceny możliwości przewidzenia na ich podstawie czasu przeżycia (obserwacji) chorych z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem płuca leczonych promieniami. Liniowe funkcje dyskryminacji przybierają postać:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n$$

gdzie:

Z – oznacza wartość średnią charakterystyczną dla grupy chorych,

b_0 – stałą charakterystyczną dla danej funkcji,

X_1, X_2, \dots, X_n – zmienne – w tym przypadku dane kliniczne,

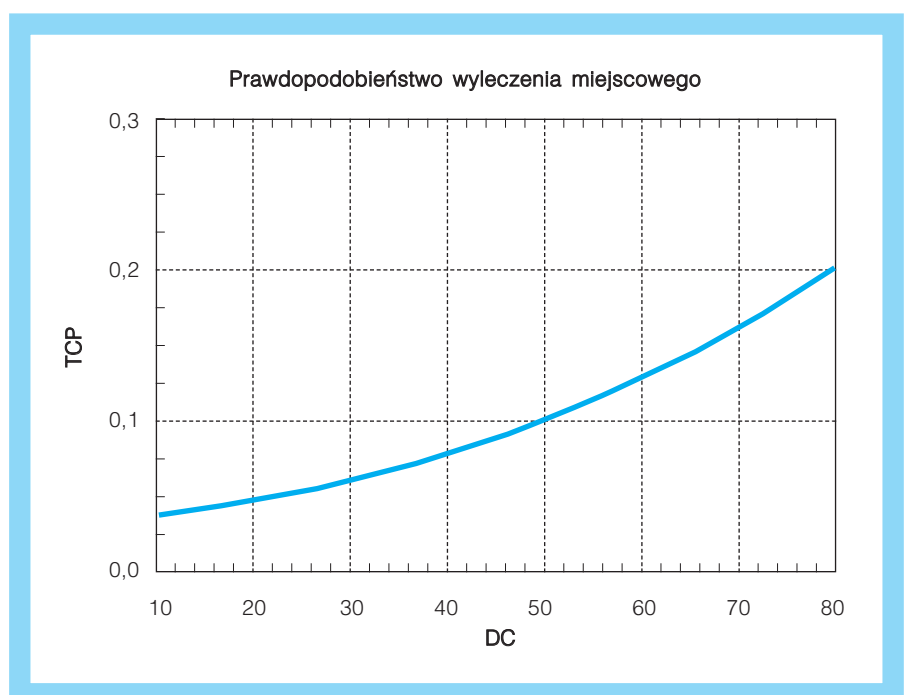
b_1, b_2, \dots, b_n – poszukiwane współczynniki

WYNIKI

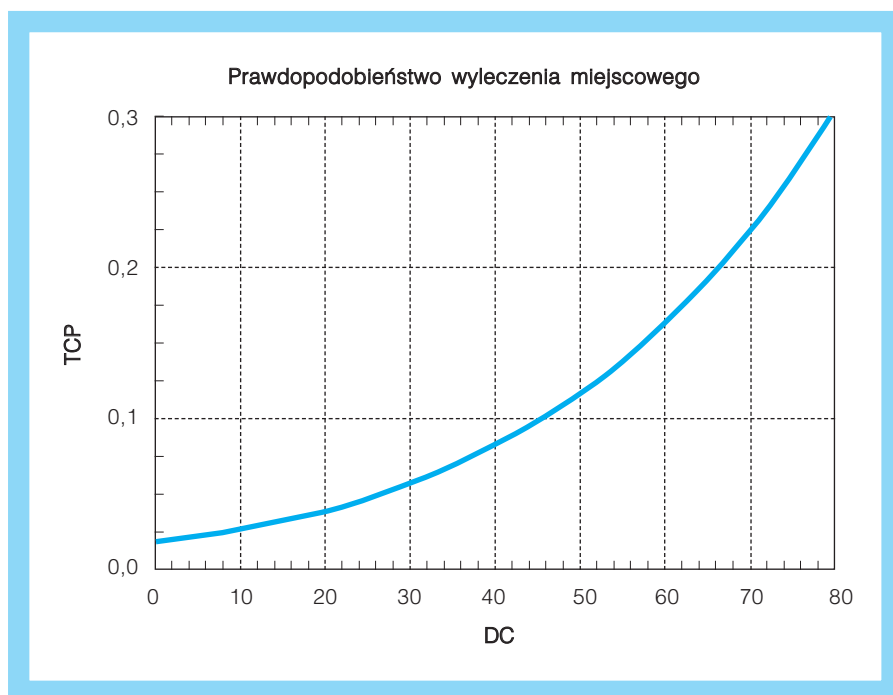
Przy pomocy testu korelacji Spearmana wykazano statystycznie istotną zależność pomiędzy czasem obserwacji, a stanem ogólnym ocenianym w skali Zubrod ($p=0,000\dots$, $R=-0,3$), wysokością podanej dawki całkowitej ($p=0,000\dots$, $R=0,3$) oraz zaawansowaniem nowotworu wyrażonym jako cecha T ($p=0,000\dots$, $R=-0,2$) i N ($p=0,000\dots$, $R=-0,2$). Nie znaleziono znamiennej zależności pomiędzy czasem obserwacji, a podawaną dawką frakcyjną, czasem leczenia i długością przerwy w trakcie leczenia promieniami. Nie stwierdzono także wpływu stosowanej dodatkowo chemioterapii i leczenia operacyjnego na długość czasu obserwacji.

Statystycznie znamiennej zależność ($p=0,001$) pomiędzy czasem obserwacji, a stanem ogólnym chorego wykazano też przy pomocy analizy wielokrotnej. Analiza regresji logitowej wykazała statystycznie znamiennej zależność pomiędzy efektem leczenia, a podaną dawką całkowitą ($p=0,04$) (ryc. 1.) oraz stanem ogólnym chorego ($p=0,03$).

Wykazano, że prawdopodobieństwo miejscowej kontroli nowotworu po leczeniu



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia guza w zależności od podanej dawki całkowitej dla całej analizowanej grupy chorych



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia guza w zależności od podanej dawki całkowitej dla chorych z przerzutowo zmienionymi węzłami chłonnyymi N2-3

promieniami wynosi 3 proc. przy 10 Gy podanej dawki całkowitej i wzrasta przez ok. 10 proc. dla 50 Gy do 20 proc. dla dawki 80 Gy. Po stratyfikacji chorych na podgrupy, w zależności od stopnia zaawansowania choroby, wyżej opisaną zależność udało się wykazać jedynie w podgrupie o dużym zaawansowaniu węzłowym ($N_{2,3}$) ($p=0,04$) (ryc. 2.).

Dla wybranych metodą prób i błędów zmiennych, przy pomocy liniowych funkcji dyskryminacyjnych obliczono odpowiednie współczynniki (tab. 2.), a następnie prawdopodobieństwo przeżycia poszczególnych

okresów oraz porównano je z danymi klinicznymi (tab. 3.).

DYSKUSJA

Uzyskane wyniki leczenia zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca są podobne do rezultatów opisywanych przez innych autorów [1]. Leczenie promieniami przedłuża życie średnio o 9–10 mies., jednak 5-letnie przeżycie jest nadal bardzo niskie i o ile znacznie lepsze wyniki uzyskuje się po radykalnej radioterapii zmian małych – do 60 proc. przeżyć 5-letnich dla guzów o zaawansowaniu T₁ [2], to w przypadku zmian o większym zaawansowaniu odsetek ten nie sięga zwykle 10 proc. [1, 2, 3].

Dodanie chemioterapii opartej na cisplatinie i winblastynie nie poprawiło w istotny sposób wyników leczenia. Zaobserwowano jednak znamienne zmniejszenie częstości występowania przerzutów odległych (poza przerzutami do mózgowia), nie odnotowując różnic w całkowitym przeżyciu u chorych poddanych radio- i chemioterapii [4]. Pomimo licznych kontrolowanych badań klinicznych, miejsce chemioterapii w zaawansowanym raku płaskonabłonkowym płuca (czas podania w stosunku do leczenia promieniami, rodzaj i dawki leków) nie jest do końca ustalone i w dalszym ciągu jest przedmiotem licznych kontrowersji [5, 6, 7, 8, 9].

Liczne kontrowersje budzi również użycie pooperacyjnej radioterapii u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca. Większość autorów jest zgodna, że pooperacyjna radioterapia radykalnie operowanego niezaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca nie ma uzasadnienia. Leczenie takie zwiększa odsetek wyleczeń tylko w przypadku braku radykalności zabiegu operacyjnego lub w przypadku dużego zaawansowania śródoperacyjnego oraz stwierdzonych przerzutów do węzłów chłonnych [6, 10].

Wzrost prawdopodobieństwa wyleczenia wraz ze wzrostem dawki całkowitej, stwierdzony w materiale autorów, jest również opisywany przez innych autorów [6].

Pomimo licznych badań klinicznych prowadzonych z użyciem radiouczulaczy [5, 11, 12] nie stwierdzono ich pozytywnego wpływu na wyniki leczenia promieniami płaskonabłonkowego raka płuca. Szansą na poprawę wyników leczenia wydają się być natomiast nowe strategie leczenia, mające na celu zwiększenie lokalnej kontroli guza, takie jak trójwymiarowe planowanie leczenia promie-

Tab. 2. Współczynniki liniowych funkcji dyskryminacyjnych obliczone dla poszczególnych badanych zmiennych

| Zmienna | Współczynniki liniowych funkcji dyskryminacyjnych | | | |
|---------------------|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | czas przeżycia poniżej 12 mies. | czas przeżycia 12–24 mies. | czas przeżycia 24–36 mies. | czas przeżycia 36–48 mies. |
| wiek | 1,265115857 | 1,271008968 | 1,272230148 | 1,230801463 |
| ZUBROD | 10,04419422 | 9,282000542 | 9,032054901 | 9,542183876 |
| dawka całkowita | -4,979620934 | -5,022118092 | -4,939136505 | -4,831047535 |
| dawka frakcyjna | 105,7665787 | 105,7572098 | 105,9022903 | 106,4695663 |
| czas leczenia | -1,437843561 | -1,206813812 | -1,541262507 | -1,814272165 |
| czas napromieniania | 20,42476082 | 20,2972908 | 20,47259712 | 20,84308243 |
| długość przerwy | 1,624423146 | 1,444478035 | 1,78089571 | 1,832923293 |
| efekt leczenia | 6,691781044 | 6,400393009 | 6,91830492 | 4,436275005 |
| chemioterapia | 5,106211662 | 5,140988827 | 4,796368599 | 4,908747196 |
| poziom hemoglobiny | 0,52596283 | 0,4886159 | 0,570249915 | 0,632811368 |
| leczenie operacyjne | 28,78477669 | 28,60079384 | 27,14371109 | 26,76577759 |
| T | 0,885113657 | 1,022414684 | 0,503576159 | 0,35106194 |
| stała (b_0) | -304,6932068 | -304,7589111 | -304,6252441 | -303,3175659 |

Tab. 3. Odsetek poprawnych wskazań czasów przeżycia obliczony w oparciu o liniowe funkcje dyskryminacyjne

| Czas przeżycia | Odsetek poprawnych wskazań czasu przeżycia |
|------------------|--|
| poniżej 12 mies. | 88,2 proc. |
| 12–24 mies. | 21,9 proc. |
| 24–36 mies. | 12,5 proc. |
| 36–48 mies. | 66,7 proc. |

niami czy niekonwencjonalne schematy frakcjonowania dawki promieniowania [3, 4, 6, 8, 13]. Przeprowadzone badania z użyciem przyspieszonego hiperfrakcjonowania dawki i schematu *concomitant boost* wykazały lepszą odpowiedź na leczenie przy akceptowalnej toksyczności leczenia [14, 15, 16].

WNIOSKI

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie konkretnych wniosków. Napromienianie zaawansowanych płaskonabłonkowych raków płuca wpływa na miejscowy wynik leczenia i na długość przeżycia, w związku z czym zasadna jest eskalacja dawki całkowitej, szczególnie u chorych z cechami N₂ i N₃, bez konieczności zwiększania dawki frakcyjnej.

Na podstawie analizowanych zmiennych, przy pomocy funkcji dyskryminacyjnych można z dość dobrą dokładnością przewidzieć, którzy pacjenci będą żyć krócej niż 12 mies.

PIŚMIENNICTWO

- Wigren T, Kellokumpu-Lethinen P, Ojala A. *Radical radiotherapy of inoperable non-small cell lung cancer*. *Acta Oncol* 1992; 31: 555-61.
- Dosoretz DE, Galmarini D, Rubenstein JH, et al. *Local control in medically inoperable lung cancer: an analysis of its importance in outcome and factors determining the probability of tumor eradication*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 507-16.
- Johnson DH. *Locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer: new treat strategies*. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 1): 123S-26S.
- Komaki R, Scott CB, Sause WT, et al. *Induction cisplatin/vinblastine and irradiation vs. irradiation in unresectable squamous cell lung cancer: failure patterns by cell type in RTOG 88-08/ECOG 4588. Radiation Therapy Oncology Group. Eastern Cooperative Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 537-44.
- Van Houtte P, Salazar OM, Henry J. *Radiotherapy in non-small cell lung cancer: present progress and future perspectives*. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 997-1006.
- Cox JD, Azarnia N, Byhard RW, et al. *N₂ (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the RTOG*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 7-12.
- Bolla M, Nagy-Mignotte H, Moro D, et al. *Combination of %Fu and hypofractionated irradiation followed by split-course radiotherapy in 47 patients with unresectable non small cell lung cancer*. *Radiother Oncol* 1992; 25: 186-91.
- Fowler JF. *Carcinoma of the lung: hyperfractionation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1483-91.
- Philips P, Rocmans P, Vanderhoeft P, Van Houtte P. *Postoperative radiotherapy after pneumonectomy: impact of modern treatment facilities*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 525-9.
- Simpson JR, Bauer M, Perez CA, et al. *Radiation therapy alone or combined with misonidazole in the treatment of locally advanced non-oat cell lung cancer: report of an RTOG prospective randomized trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1483-91.
- Perez CA, Bauer M, Emami B, et al. *Thoracic irradiation with or without levamisole in unresectable non-small cell carcinoma of the lung: a phase II randomized trial of the RTOG*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1337-46.
- Seydel HG, Diener-West M, Urtaşun R, et al. *Hyperfractionation in the radiation therapy of unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: preliminary report of a RTOG pilot study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1841-7.
- Herskovic A, Scott C, Demas W, Gaspar L, Trotti A. *Accelerated hyperfractionation for bronchogenic cancer: Radiation Oncology Group 9205*. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 207-12.
- Sun LM, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Fang FM, Huang EY, Hsu HC, Yeh SA, Huang DT. *Concomitant boost radiation therapy for inoperable non-small cell cancer: preliminary report of a prospective randomized study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 413-8.
- Reinfuss M, Kowalska T, Gliński B, et al. *The role of accelerated hyperfractionated radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer: a controlled clinical trial*. *Nowotwory* 2000; 50: 363-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Leszek Miszczyk**
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie
Instytut, Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
44-100 Gliwice
tel./fax (032) 278 80 01
e-mail: leszek@io.gliwice.pl