Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 5 (216–221)

Ocena toksyczności i skuteczności skojarzonej chemioterapii (tenipozyd i karboplatyna) oraz radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego

– doniesienie wstępne

Assessment of toxicity and efficacy of combined chemotherapy (teniposide and carboplatin) and radiotherapy in non-small cell lung cancer patients with brain metastases – a pilot study

Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski, Piotr Jaśkiewicz, Katarzyna Zajda, Marek Wierzchowski, Tadeusz Denisso

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przedstawiono wstępne wyniki jednoośrodkowego, prospektywnego badania klinicznego II fazy, oceniającego skuteczność i toksyczność skojarzonej chemioterapii i napromieniania chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Żaden z chorych zakwalifikowanych do badania nie był wcześniej poddany chemioterapii ani napromienianiu. Na obszar mózgowia podawano dawkę 3 000 cGy w 10 frakcjach po 300 cGy. Jednoczasowo chorzy otrzymywali chemioterapię złożoną z karboplatyny podawanej 1. dnia w dawce liczonej wg formuły Calverta dla AUC = 6 oraz tenipozydu w dawce 100 mg/m^2 podawanego dnia 1., 3. i 5. Od czerwca 1999 do grudnia 2000 do badania zakwalifikowano 14 chorych. Wszyscy chorzy w terminie ukończyli napromienianie. U jednego chorego uzyskano całkowitą odpowiedź w zakresie ośrodkowego układu nerwowego, u 3 chorych odpowiedź częściową, u 5 chorych stabilizację choroby i u 1 chorego progresję choroby. Czas do progresji wyniósł od 4 do 48 tyg., mediana czasu do progresji 14,7 tyg. Całkowity czas przeżycia wyniósł od 4 do 68 tyg., a mediana czasu przeżycia 21,3 tyg. Odnotowano głównie toksyczność hematologiczną (neutropenia, trombopenia, anemia). Obiecujące wstępne wyniki powinny być poddane ocenie w badaniu III fazy w większej grupie chorych.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, radioterapia, radiochemioterapia, leczenie skojarzone, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.

WSTĘP

Rocznie w Polsce rozpoznanie raka płuca zostaje ustalone u ok. 17 tys. mężczyzn i u ok. 4 tys. kobiet, co stanowi odpowiednio ok. 29 proc. i ok. 7 proc. nowych zachorowań na wszystkie nowotwory złośliwe. W ciągu roku z powodu raka płuca umiera ok. 15 500 mężczyzn i ok. 3 500 kobiet. Procentowy udział raka płuca, jako pierwotnej przyczyny zgonu wynosi odpowiednio ok. 34 proc. dla mężczyzn i ok. 10 proc. dla kobiet. Oznacza to, że u mężczyzn rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe i drugą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe kobiet [1]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) występuje w ok. 75 proc. przypadków wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. Pozostałą część stanowią chorzy z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka (DRP) i innymi rzadko spotykanymi pierwotnymi nowotworami układu oddechowego.

W obrębie NDRP wyróżnia się 3 główne typy histologiczne: rak płaskonabłonkowy, gruczołowy, wielkokomórkowy. Jedynie ok. 20 proc. chorych na NDRP kwalifikuje się pierwotnie do radykalnego leczenia chirurgicznego. Ok. 30 proc. chorych stanowi grupę potencjalnych kandydatów do skojarzonego leczenia z udziałem chemioterapii (CTH) przedoperacyjnej, radioterapii (RTH) o założeniu radykalnym lub skojarzonej chemioradioterapii (C-RTH). U ok. 50 proc. chorych w chwili rozpoznania stwierdza się cechy rozsiewu – kwalifikują się oni jedynie do leczenia paliatywnego lub objawowego. Najczęstszymi lokalizacjami przerzutów w przebiegu NDRP są: wątroba, kości, ośrodkowy układ nerwowy (OUN), nadnercza i drugie płuco [2]. Przerzuty do OUN w przebiegu NDRP są rozpoznawane u 20–40 proc. chorych na ten nowotwór w zależności od etapu rozwoju choroby [2]. Stanowią szczególnie trudną sytuację kliniczną – możliwości skutecznego leczenia są ograniczone, a jego wyniki dalekie od zadowalających, co uzasadnia podejmowanie badań klinicznych u tych chorych. Wg Nussbauma i wsp. [3], wśród chorych na NDRP z ustalonym klinicznie rozpoznaniem przerzutów do OUN, w materiale sekcyjnym pojedynczy przerzut stwierdzano u ok. 53 proc. chorych na NDRP, a u 47 proc. chorych obserwowano przerzuty mnogie. Liczba ognisk przerzutów ma istotne znaczenie rokownicze – średni czas przeżycia chorych z jednym ogniskiem przerzutowym wynosi ok. 5 mies., a chorych z przerzutami licznymi 1–3 mies. (p=0,0001) [3].

The preliminary results of single-institution, prospective phase II clinical study evaluating the efficacy and toxicity of combined chemotherapy and radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer and brain metastases were presented. None of the patients in the study had received prior chemotherapy and radiotherapy. The dose of 3000 cGy in 10 fractions (300 cGy each fraction) was delivered to the whole brain. Chemotherapy was administred simultaneously: carboplatin i.v. on day 1 (dose calculated according on Calvert formula AUC =6) and teniposide i.v. at days 1, 3 and 5 (dose 100 mg/m^2). Cycles were repeated every 21 days. Fourteen patients entered the study between June 1999 and December 2000. All patients have completed irradiation scheduled. Complete response of the brain lesions was obtained in 1 patient, partial response in 3 patients, stable disease was noted in 5 patients and progressive disease in 1 patient. The time to progression was in a range of 4–48 weeks (median 14.7 weeks), the overall survival time was in a range of 4–68 weeks (median 21.3 weeks). Mainly, haematologic toxicity was observed (neutropenia, thrombocytopenia, anaemia). The promising results of this pilot study deserve confirmation in phase III randomised study in more numerous group of patients.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy, radiochemotherapy, combined treatment, brain metastases.

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna chorych

Cecha kliniczna	Liczba chorych	proc.
płeć		
kobiety	4	28,6
mężczyźni	10	71,4
stan sprawności fizycznej		
100	2	14,3
90	6	42,9
80	4	28,6
70	2	14,3
histopatologia		
rak niedrobnokomórkowy (bez określenia podtypu)	5	35,7
rak płaskonabłonkowy	4	28,6
rak gruczołowy	5	35,7
liczba cykli chemioterapii		
tylko 1 cykl	4	28,6
2 cykle	6	42,9
3 cykle	0	0
4 cykle	4	28,6
średni wiek	56,6 lat	

Standardowym postępowaniem w przypadku rozpoznania pojedynczego przerzutu do OUN jest leczenie chirurgiczne w skojarzeniu z napromienianiem. W przypadku zmian mnogich chorzy są kwalifikowani do napromieniania o założeniu paliatywnym. Napromienianie OUN poprawia jakość życia chorego, ale nie wpływa w znamienny sposób na przedłużenie życia. Średni czas przeżycia chorych objawowych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego nieleczonych, wynosi miesiąc. U chorych napromienianych na obszar całego OUN odnotowano średnie przeżycie wynoszące 3–6 mies. Nie wykazano znaczących różnic wśród chorych napromienianych wg różnych protokołów: 20 Gy podanych w 5 frakcjach po 4 Gy, 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy lub 40 Gy w 20 frakcjach po 2 Gy. Główną korzyścią z paliatywnego napromieniana OUN jest ustąpienie objawów neurologicznych, poprawa czynności motorycznych i sprawności umysłowej. Zakres odpowiedzi dla powyższych objawów wynosi ok. 70–90 proc. [4]. Nadal nie udało się opracować optymalnego sposobu leczenia chorych z przerzutami NDRP do OUN, które oprócz poprawy jakości życia wpływałoby również na wydłużenie przeżycia całkowitego. W obecnej pracy przedstawiono wyniki skojarzonego leczenia z udziałem RTH i CTH, stosowanego u chorych na NDRP, u których stwierdzono przerzuty do OUN.

MATERIAŁ I METODY

Od czerwca 1999 r. do grudnia 2000 r., w Klinice Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie poddano skojarzonej RTH i CTH 14 chorych z rozpoznaniem NDRP i przerzutami do OUN (w tym 4 kobiety i 10 mężczyzn). Wiek chorych wynosił od 45 do 68 lat (średnio 56,5). Do badania kwalifikowano chorych z potwierdzonym cytologicznie lub histologicznie NDRP, u których na podstawie wykonanych badań ustalono IV° klinicznego zaawansowania wg klasyfikacji TNM – w tym, na podstawie badania tomografią komputerową (KT) lub badania magnetycznym rezonansem (MR), stwierdzono obecność przerzutów w OUN. Żaden z chorych nie otrzymywał wcześniej CTH i nie był napromieniany na obszar OUN. Stan sprawności chorych zakwalifikowanych do badania mieścił się w granicach 70–100 wg skali Karnofsky'ego. Charakterystykę kliniczną chorych przedstawia tab. 1.

Stwierdzenie obecności innych przerzutów (poza OUN) nie wykluczało chorych z badania. Wśród chorych uczestniczących

Tab. 2. Charakterystyka lokalizacji przerzutów

Miejsce przerzutu	Liczba chorych	proc.
OUN	14	100
drugie płuco	3	21,4
wątroba	1	7,1
nadnercza	5	35,7
kościec	4	28,6
skóra i tkanka podskórna	2	14,3
węzły chłonne	2	14,3

w badaniu rozpoznano również przerzuty do drugiego płuca, wątroby, nadnerczy, kości, węzłów chłonnych, oraz skóry i tkanki podskórnej. Charakterystykę lokalizacji przerzutów przedstawia tab. 2.

Wszyscy chorzy zostali poinformowani o zasadach postępowania w badaniu i wyrazili pisemną zgodę na udział w nim. U żadnego z chorych nie było wskazań do podjęcia leczenia neurochirurgicznego ze względu na obecność mnogich zmian w OUN lub przerzutów do innych narządów. Rozkład liczby przerzutów do OUN w ocenianej grupie chorych przedstawia tab. 3.

W momencie kwalifikacji do badania wszyscy chorzy mieli prawidłowe wskaźniki hematologiczne (hemoglobina >11 mg/dl; granulocyty obojętnochłonne >1 500/mm^3; płytki krwi >150 000/mm^3) oraz biochemiczne (wartości nie przekraczające 1,5–2-krotnej wartości górnej granicy normy).

W dniu rozpoczęcia leczenia jednocześnie rozpoczynano CTH i RTH. Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badania napromieniani byli na obszar całego OUN wraz z objęciem rdzenia przedłużonego przy zastosowaniu indywidualnych osłon twarzoczaszki. Napromienianie realizowano techniką 2 pól przeciwległych z użyciem przyspieszacza liniowego o energii 4 lub 6 megaelektronowoltów (MeV), wykorzystując promieniowanie kobaltu Co^{60}. Dawka całkowita wynosiła 3 000 cGy/guz podana w 10 frakcjach po 300 cGy/guz. Jednocześnie stosowano CTH złożoną z: tenipozydu (VM26) w dawce 100 mg/m^2 podawanego dożylnie w 1-godzinnym wlewie w dniach 1., 3. i 5. cyklu oraz z karboplatyny (CBDCA) w dawce obliczanej wg formuły Calverta dla AUC=6 w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniu 1. cyklu (cykle powtarzano co 21 dni). Oceniano uzyskaną odpowiedź na zastosowane leczenie, całkowity czas przeżycia (OS), czas do progresji choroby (TTP) i toksyczność stosowanego leczenia. Ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie prowadzona była przed III cyklem CTH (tj. po podaniu 2 cykli CTH i po zakończeniu RTH) i po zakończeniu leczenia. W określeniu odpowiedzi stosowano następujące kryteria: odpowiedź całkowita (CR) – nie stwierdza się guza w 2 kolejnych badaniach KT lub MR ze wzmocnieniem kontrastowym, wykonanych w odstępie 4–8 tyg., w badaniu neurologicznym stwierdza się poprawę lub stan stacjonarny oraz chory nie wymaga stosowania kortykosteroidów; odpowiedź częściowa (PR) – stwierdza się w badaniu KT lub MR zmniejszenie guza o więcej niż 50 proc., w badaniu neurologicznym stwierdza się stan stabilizacji oraz chory wymaga stosowania kortykosteroidów w dawce początkowo stosowanej lub niższej; stabilizacja (SD) – wszystkie inne sytuacje, które nie spełniają kryteriów CR, PR i PD; progresja choroby (PD) – stwierdza się w badaniu KT lub MR powiększenie guza o więcej niż 25 proc., w badaniu neurologicznym pogorszenie oraz chory wymaga stosowania kortykosteroidów w dawce początkowo stosowanej lub wyższej.

Czas do wystąpienia progresji liczono od momentu rozpoczęcia leczenia do stwierdzenia obiektywnych cech PD lub zgonu, a całkowity czas przeżycia od momentu rozpoczęcia leczenia do zgonu lub daty ostatniego kontaktu z chorym. Toksyczność stosowanego leczenia oceniana była po podaniu I cyklu CTH oraz następnie po podaniu II i po IV cyklu wg kryteriów WHO. Chemioterapię kontynuowano u chorych, u których w badaniach obrazowych stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie. Przewidziano podanie maksimum 4 cykli CTH. Leczenie wspomagające (np. leczenie przeciwwymiotne, stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu) prowadzono wg ogólnie przyjętych zasad postępowania w każdej sytuacji klinicznej. Dawki leków cytotoksycznych były modyfikowane w zależności od nasilenia działań niepożądanych wg ogólnych zasad modyfikacji dawkowania w CTH. Leczenie przerywano w przypadku stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia poważnych objawów niepożądanych lub rezygnacji chorego z udziału w badaniu.

WYNIKI

Leczenie zastosowano u 14 chorych. Wszyscy chorzy w zaplanowanym terminie ukończyli napromienianie. U wszystkich chorych podano przynajmniej 1 cykl CTH. Pełne leczenie, czyli napromienianie i 4 cykle CTH otrzymało 4 chorych (28,6 proc.). Leczenie po podaniu 2 cykli CTH zakończono u 6 chorych (42,9 proc.). U 4 chorych podano tylko 1 cykl CTH (28,6 proc.). Analiza odpowiedzi zmian w OUN na zastosowane leczenie była przeprowadzona u 10 chorych. Odpowiedź na leczenie w zakresie guza pierwotnego w klatce piersiowej określono u 12 chorych. W zakresie OUN uzyskano u 1 chorego CR (10 proc.), u 3 chorych PR (30 proc.). U 5 chorych stwierdzono SD (50 proc.), a u 1 chorego wystąpiła PD (10 proc.). W zakresie zmiany pierwotnej w klatce piersiowej uzyskano PR u 1 chorego (8,3 proc.), SD u 11 chorych (91,7 proc.) – nie stwierdzono CR, ani PD. U 1 chorego stwierdzono PR zmian przerzutowych w wątrobie. Charakterystykę oceny odpowiedzi na leczenie zawiera tab. 4.

Minimalny czas do progresji wyniósł 4 tyg., a maksymalny 48 tyg. (średnio – 14,7 tyg.). Z kolei najkrótszy całkowity czas przeżycia wyniósł 4 tyg., a najdłuższy 68 tyg. (średnio – 21,3 tyg.). Spośród chorych uczestniczących w badaniu żyje nadal 3 chorych (21,4 proc.). U 2 chorych (14,3 proc.) stosowano po zakończonym leczeniu paliatywne napromienianie pierwotnej zmiany w klatce piersiowej oraz przerzutów w kościach. U 1 chorego (7,1 proc.) zastosowano paliatywną CTH wg programu PE (cisplatyna – DDP, etopozyd – VP16). Po I cyklu CTH i napromienianiu nie stwierdzono zmiany stanu sprawności u 8 chorych (57,1 proc.), poprawę sprawności obserwowano u 3 chorych (21,4 proc.). U takiej samej liczby chorych, czyli 3 (21,4 proc.), zaobserwowano pogorszenie stanu sprawności. Ciężar ciała nie uległ zmianie u 8 chorych (57,1 proc.), zmniejszenie ciężaru ciała stwierdzono u 5 chorych (35,7 proc.), a zwiększenie tylko u 1 chorego (7,1 proc.). U 1 chorego wystąpiła biegunka wymagająca leczenia antybiotykami (zakażenie pałeczką *Salmonella*). U 4 (28,6 proc.) chorych stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu (filgrastim) z powodu zakażenia w przebiegu neutropenii. Pięciu chorych (35,7 proc.) wymagało leczenia antybiotykami. Odnotowane niepożądane działania w zakresie wskaźników biochemicznych krwi były głównie na poziomie zaburzeń I°. U 1 chorego wystąpiło po IV cyklu CTH podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej ocenione jako III°. Odnotowano głównie toksyczność hematologiczną. Neutropenię 3° i 4° obserwowano u 6 chorych (42,9 proc.) po I cyklu CTH, oraz u jednego chorego po II i po IV cyklach CTH. Trombopenia 3° i 4° wystąpiła u 5 chorych (35,7 proc.) po I cyklu CTH. Nie odnotowano trombopenii o tym stopniu nasilenia po II i po IV cyklach CTH. Nie odnotowano anemii 3° i 4°. Stwierdzono jedynie anemię ocenioną jako 1° i 2° toksyczności WHO. Toksyczność hematologiczna po I, II i IV cyklu CTH została przedstawiona w tab. 5.

Tab. 3. Charakterystyka liczby przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym

Liczba przerzutów	Liczba chorych	proc.
1	7	50
2–5	3	21,4
powyżej 5	4	28,6

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Celem pracy była próba wstępnej oceny możliwości stosowania nowej strategii leczenia chorych na NDRP z przerzutami do OUN, u których nie ma możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego – przede

Tab. 4. Ocena odpowiedzi na leczenie

	CR (proc.)	PR (proc.)	SD (proc.)	PD (proc.)	ND (proc.)
ośrodkowy układ nerwowy	1 (10)	3 (30)	5 (50)	1 (10)	4 (28,6)
klatka piersiowa	0 (0)	1 (8,3)	11 (91,7)	0 (0)	2 (14,3)
skóra i tkanka podskórna	1 (50)	1 (50)	–	–	–
wątroba	–	1 (100)	–	–	–

CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, ND – brak danych

Tab. 5. Ocena toksyczności hematologicznej

	Po I cyklu Liczba chorych (proc.)	Po II cyklu Liczba chorych (proc.)	Po IV cyklu Liczba chorych (proc.)
Neutropenia I°	1 (7,1)	1 (10)	0 (0)
Neutropenia II°	2 (14,3)	3 (30)	1 (25)
Neutropenia III°	4 (28, 6)	1 (10)	1 (25)
Neutropenia IV°	2 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Limfopenia I°	5 (35,7)	2 (20)	1 (25)
Limfopenia II°	1 (7,1)	3 (30)	0 (0)
Limfopenia III°	5 (35,7)	0 (0)	1 (25)
Limfopenia IV°	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trombopenia I°	1 (7,1)	2 (20)	0 (0)
Trombopenia II°	3 (21,4)	0 (0)	2 (50)
Trombopenia III°	1 (7,1)	0 (0)	0 (0)
Trombopenia IV°	4 (28,6)	0 (0)	0 (0)
Anemia I°	1 (7,1)	4 (40)	2 (50)
Anemia II°	3 (21,4)	0 (0)	1 (25)
Anemia III°	0 (0)	0 (0)	1 (25)
Anemia IV°	0 (0)	0 (0)	0 (0)

wszystkim określenia bezpieczeństwa skojarzonego leczenia z udziałem jednoczesnej CTH i RTH w aspekcie tolerancji takiego postępowania, jak również oceny jego skuteczności terapeutycznej. Dotychczas postępowaniem z wyboru u chorych na NDRP z progresją po uprzednim leczeniu radykalnym pod postacią pojedynczych przerzutów do OUN jest leczenie neurochirurgiczne. W przypadku zmian mnogich postępowanie polega na napromienianiu paliatywnym (metoda ta znajduje również zastosowanie w przypadku anatomicznych lub medycznych przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego u chorych ze zmianami pojedynczymi). Zastosowanie chirurgicznego leczenia przerzutów do OUN obwarowane jest ich dostępnością (umiejscowienie w OUN, które pozwala na wykonanie bezpiecznej i radykalnej resekcji), odstępem czasu do momentu rozpoznania przerzutów i stanem ogólnym chorych. Średni czas przeżycia liczony od momentu wykonania resekcji przerzutu wynosi ok. 13,1 mies. Odnotowano statystyczną różnicę w przeżyciu chorych, u których pojedynczy przerzut w OUN rozpoznano synchronicznie z pierwotnym NDRP i którzy zostali poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu pierwotnego guza w klatce piersiowej w porównaniu do chorych z pozostawionym nowotworem pierwotnym płuca (25,7 *vs* 9,1 mies.; p=0.001) [5].

Chorzy, u których przerzuty do OUN wystąpiły po odległym czasie (ponad rok) od leczenia radykalnego mieli zdecydowanie lepsze rokowanie w stosunku do chorych z przerzutami synchronicznymi. W pierwszej grupie odnotowano średni czas przeżycia 17,6 mies., a w drugiej – 9,5 mies. (p=0.025). Nie wykazano różnicy w przeżyciach porównując liczbę przerzutów, typ histologiczny, wiek i lokalizację (nadnamiotowa, podnamiotowa) [5].

Zastosowanie leczenia chirurgicznego przerzutów do OUN w przebiegu NDRP stwarza szansę przeżycia 2–3 lat u ok. 30–40 proc. chorych, a przeżyć 5-letnich u ok. 20 proc. chorych [6]. Również ściśle wyselekcjonowaną grupę stanowią chorzy kwalifikowani do leczenia metodą radiochirurgii. W 1997 r. Kim i wsp. [7] przedstawili analizę 77 chorych z pierwotnym NDRP, u których w trakcie 7-letniej obserwacji pojawiły się przerzuty do OUN. Chorzy ci poddani byli napromienianiu stereotaktycznemu. Z tej grupy 71 chorych przebyło również następnie paliatywne napromienianie całego mózgowia. Całkowity czas przeżycia od momentu rozpoznania przerzutów wyniósł 15 mies., a od momentu zakończenia napromieniania 10 mies. Zidentyfikowano 5 niezależnych czynników, które znacząco poprawiały przeżycia: brak rozsiewu nowotworu poza OUN, brak objawów deficytu neurologicznego, mały wymiar zmian, brak ognisk martwicy w guzie i przebyte leczenie radykalne [7].

Od niedawna w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia na temat prób CTH lub leczenia skojarzonego (CTH i RTH) chorych na NDRP z przerzutami do OUN. W 1996 r. Malacarne i wsp. [8] opublikowali pracę, w której poddano analizie chorych poddanych CTH [8]. Do badania zakwalifikowano 30 chorych z rakiem płuca (w tym 18 z rozpoznaniem NDRP i 12 z rozpoznaniem DRP) i przerzutami do OUN. Z tej grupy aż 21 chorych było uprzednio leczonych (w tym 9 otrzymywało CTH). Wszystkim chorym podano CBDCA w dawce 300 mg/m^2 dnia 1. oraz VP16 w dawce 120 mg/m^2 w 1., 2. i 3. dniu. U 3 chorych uzyskano odpowiedź w ramach CR (wszyscy z DRP). Siedmiu chorych uzyskało częściową regresję (3 z DRP i 4 z NDRP). U 6 chorych potwierdzono SD (1 z DRP i 5 z NDRP), natomiast PD wykazano u 15 chorych (4 z DRP i 11 z NDRP). Średni czas przeżycia chorych wyniósł 24,8 tyg. Chorzy, którzy odpowiedzieli (CR i PR) na zastosowaną CTH uzyskali średni czas przeżycia wynoszący 38,6 tyg. W podgrupie chorych z DRP średni czas przeżycia wyniósł 23 tyg. (5–52 tyg.), a w podgrupie z NDRP 29,8 tyg. (2–99 tyg.). Zastrzeżenie budzi fakt analizowania wyników leczenia chorych na NDRP i DRP łącznie. Część chorych była również uprzednio poddana CTH, co również w zdecydowany sposób musiało wpłynąć na wyniki badania. Ważne było wykazanie znamiennej różnicy w przeżyciu chorych z NDRP w stosunku do chorych z DRP, pomimo wyższego odsetka uzyskanych odpowiedzi terapeutycznych chorych z DRP [8]. Kolejne badanie prowadzili Minotti i wsp. [9] – zakwalifikowano 23 chorych z rozpoznanym NDRP i przerzutami do OUN. Zastosowano CTH złożoną z DDP w dawce 100 mg/m^2 podawanej w 1. dniu i VM26 w dawce 80 mg/m^2 podawanego w dniach 1., 3., 5. Odpowiedź na zastosowane leczenie uzyskano u 35 proc. chorych, w tym CR stwierdzono u 3 chorych i PR u 5 chorych. U 5 chorych stwierdzono SD, a u 7 PD. Średni czas przeżycia wyniósł 21 tyg., a w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie – 45 tyg. W trakcie leczenia odnotowano toksyczność hematologiczną 3° u 4 chorych i 4° u 2 chorych [9]. Santini i wsp. [10] stosowali program CTH złożony z CBDCA i VP16 u 39 chorych – u 5 chorych uzyskano odpowiedź (1 – CR), a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5 mies. [10]. Li i wsp. [11] w grupie 30 chorych prowadzili leczenie VM26 oraz lomustyną (CCNU), uzyskując odpowiedź u 5 chorych z medianą jej czasu trwania 4 mies. [11]. Analiza wszystkich badań, w których stosowano CTH u chorych na NDRP z przerzutami do OUN pozwala na stwierdzenie, że aktywność CTH przy tym umiejscowieniu przerzutów nie różni się zasadniczo od aktywności obserwowanej w przypadku innych umiejscowień rozsiewu [12].

Jednym z pierwszych doniesień na temat leczenia skojarzonego przerzutów NDRP do OUN była praca przedstawiona w 1997 r. przez Furuse i wsp. [13]. Do badania zakwalifikowano 33 chorych z NDRP i przerzutami do OUN. Zastosowana CTH składała się z DDP, mitomycyny C (MTC) i windezyny (VND). Od drugiego dnia leczenia prowadzono napromienianie OUN do dawki całkowitej 50 Gy, stosując frakcje po 2 Gy. Współczynnik odpowiedzi terapeutycznych wyniósł 75,8 proc., a w tym stwierdzono 18 proc. CR, 61 proc. PR i 21 proc. SD (nie obserwowano PD). Średni czas przeżycia wyniósł 229 dni, a średni czas trwania odpowiedzi 223 dni (43–892 dni). U 30 proc. chorych odnotowano poprawę stanu sprawności i u 54,5 proc. poprawę w zakresie stanu neurologicznego.

Ze wszystkich branych pod uwagę czynników prognostycznych znamienność statystyczną wykazano jedynie dla liczby przerzutów w OUN. Chorzy poddani leczeniu ze zmianą pojedynczą przeżywali średnio 366 dni, a chorzy z licznymi przerzutami tylko 163 dni (p=0.0288). Obserwowano głównie toksyczność hematologiczną. Leukopenię 3° lub 4° wg klasyfikacji WHO odnotowano u 84,8 proc. chorych, trombopenię 3° lub 4° stwierdzono u 24,2 proc. chorych, niedokrwistość 3° zanotowano u 1 chorego [13].

Na podstawie danych uzyskanych wśród pilotażowej grupy chorych w przedstawianym obecnie badaniu, można stwierdzić, iż stosowane leczenie skojarzone (C-RTH) może nie tylko poprawiać jakość życia chorych, ale również zwiększać całkowity czas przeżycia. Tolerancja leczenia w ocenie autorów była zadowalająca. Zbyt mała liczba chorych biorących udział w badaniu nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Wydaje się być koniecznym przeprowadzenie badania klinicznego z losowym doborem chorych, porównującego skuteczność i toksyczność leczenia napromienianiem i chemioradioterapii.

WNIOSKI

Obecnie, na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa oraz wyników własnego badania można stwierdzić, że nadal standardowym postępowaniem w przypadku mnogich przerzutów NDRP do OUN jest paliatywne napromienianie wg schematów frakcjonowania i dawek całkowitych rekomendowanych przez dany ośrodek. Zachęcające wyniki CTH i skojarzonej C-RTH obserwowane w obecnym badaniu oraz przedstawione w piśmiennictwie powinny być przedmiotem dalszych badań klinicznych II i III fazy z udziałem nowych leków cytotoksycznych o udowodnionej skuteczności w stosunku do NDRP (taksoidy, winorelbina, gemcytabina, tirapazamina, temozolamid) w połączeniu z jednoczasowym napromienianiem ośrodkowego układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku.* Centrum Onkologii – Instytut 1996.
2. Ginsberg JR, Vokes EE, Rozenzwaig K. *Non-small cell lung cancer.* W: *Cancer-Principles and practice of Oncology.* Lippincot Williams & Wilkins 2001; 925-83.
3. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. *Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival.* Cancer 1996; 78: 1781-8.
4. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. *Cancer management: a multidisciplinary approach.* PRR 2000; 517-23.
5. Andrews RJ, Gluck DS, Konchingeri RH. *Surgical resection of brain metastase from lung cancer.* Acta Neurochir 1996; 138: 382-9.
6. Furmanik K, Sawicki M. *Current views on surgical treatment of non-small cell lung neoplasmas with metastasis to central nervous system.* Wiad Lek 1997; 50: 198-204.
7. Kim YS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. *Stereotactic radiosurgery for patients with non small cell lung carcinoma metastatic to the brain.* Cancer 1997; 80: 2075-83.
8. Malacarne P, Santini A, Maestri A. *Response of brain metastases from lung cancer to systemic chemotherapy with carboplatin and etoposide.* Oncology 1996; 53: 210-13.
9. Minotti V, Crino L, Meacci ML, et al. *Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in non-small cell lung cancer.* Lung Cancer 1998; 20: 93-8.
10. Santini A, Malacarne P, Indelli M, et al. *Combination chemotherapy with carboplatin and etoposide of brain metastases from cancer.* Eur J Cancer 1994; 30A: 1204-5.
11. Li JH, Kang SJ, Zheng H. *Teniposide plus lomustini in the treatment of brain metastasis in lung cancer.* Lung Cancer 1997; 18 (supl. 1): 15.
12. Postmus PE, Smit EF. *Chemotherapy for brain metastases of lung cancer: a review.* Ann Oncol 1999; 10: 753-9.
13. Furuse K, Kamimori T, Kawahara M, et al. *A pilot study of concurrent whole-brain radiotherapy and chemotherapy combined with cisplatin, vindesine and mitomycin in non-small cell lung cancer with brain metastasis.* Br J Cancer 1997; 75: 614-18.

ADRES DO KORESPONDENCJI
lek. med. Dariusz M. Kowalski
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa
tel./fax (022) 644 76 25
e-mail: coval@ coi.waw.pl

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT

Polskie Towarzystwo Wakcynologii oraz Klinika Immunologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka"

zaprasza na Sympozjum:

Szczepienia ochronne w stanach zaburzonej odporności

które odbędzie się w dniu 9 listopada 2001 r.

Wykładowcami będą uznani specjaliści z różnych dyscyplin medycznych.

Prezentowane będą standardy szczepień ochronnych w:

- pierwotnych i wtórnych zaburzeniach odporności,
- po auto- i alloprzeszczepach,
- po terapii immunosupresyjnej białaczek i innych nowotworów,
- po przeszczepach narządów,
- i w innych jednostkach chorobowych przebiegających z zaburzeniami odporności.

Uczestnicy Sympozjum otrzymują pełny zestaw materiałów naukowych. Opłatę w wysokości 100,00 zł za udział w Sympozjum należy wpłacić na konto Kliniki Immunologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"
PBK II Oddz. Warszawa
11101138-401130005673
z dopiskiem *Szczepienia Ochronne*.

Organizator:
Klinika Immunologii IP CZD
Al. Dzieci Polskich 20
04-730 Warszawa
tel. (022) 815 73 84, 815 73 85
e-mail: immuno@czd.waw.pl