

Originalni rad

ACTA FAC.MED.NAISS. 2002; (1) 39-44

Milan H. Rančić, Divna Kocić,
Snežana Janković, Marina Čekić,
Snežana Rančić, Ivana Stanković,
Tatjana Pejčić, Lidija Ristić,
Dragoslav Đorđević, Đorđe Živković,
Milan Radović

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu Knez Selo,
Klinički centar Niš

UPOREĐENJE EFEKATA PRIMENE CIKLOFOSFAMIDA, DOKSORUBICINA I CISPLATINA SA EFEKTIMA PRIMENE ETOPOZIDA I CISPLATINA U HEMIOTERAPIJI NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA BRONHA

UVOD

Neoplazme pluća i bronha su vodeći uzrok mortaliteta od malignih bolesti. U SAD u toku 1993. god. karcinom bronha uzrokovao je smrt u 149 000 osoba, stoje činilo 34% smrtnih ishoda zbog malignog oboljenja u muškaraca i 22% u žena (17). U toku 1995. god. u SAD u 157 000 slučajeva plućni karcinom je završio smrtnim ishodom (10). Procena je da će u 2000.god. u svetu biti oko 2 miliona obolelih od ove bolesti.(6) Preko 60% pacijenata se prvi put javlja svom lekaru u kasnoj fazi bolesti (11) kada nije moguće primeniti optimalan i racionalan pristup u izboru terapije. Od svih histoloških tipova, nemikrocelularni karcinom bronha čini 75-80% (8), te poboljšanje rezultata lečenja ovog histološkog tipa znači istovremeno i poboljšanje lečenja plućnog karcinoma. Međutim, u vreme dijagnoze, bolesnici imaju najčešće lokalno proširenu formu bolesti ili već prisutne udaljene metastaze. Iako je poslednjih decenija došlo do značajnih pomaka u dijagnostici i hirurškom lečenju, kao i radioterapiji, stopa petogodišnjeg preživljavanja za obolele od karcinoma bronha nije veća od 10-12% (6).

Prognosa pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) je vrlo loša i manje od 50% pacijenata preživi 5 godina od hirurške resekcije. Smrt je uslovljena progresijom tumora koja se u više od 50% slučajeva javlja sa mesta udaljenih metastaza (5).

Opravdanost primene hemioterapije kod obolelih od NSCLC je predmet mnogih ispitivanja. Ad-juvantna postoperativna hemioterapija ima kontraverzne efekte (5), a još uvek se intenzivno razmatra primena indukcione (neoadjuvantne terapije). (9) U tretmanu metastatskog karcinoma (IV stadijum), prednost se daje suportivnom i simptomatskom tretmanu, ali primena hemioterapije i /ili radioterapije često poboljšava kvalitet i dužinu života (2).

CILJ RADA

Ovim radom analizovali smo i ocenili efekte primene hemioterapije u bolesnika sa NSCLC. Rad nema karakter kontrolisane studije, ali ističe rezultate primene dva osnovna protokola u lečenju bolesnika sa NSCLC.

MATERIJAL I METOD RADA

Analizovani su rezultati lečenja 97 bolesnika (86 muškaraca i 11 žena) koji su u periodu od 1993 do 1995. godine lečeni na odeljenju za maligne bolesti pluća Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu.

Posmatrani su samo bolesnici sa preciznom patohistološkom dijagnozom. Posebno je analizovan način postavljanja patohistološke dijagnoze. Stadijum bolesti je određivan na osnovu bronho-skopskog nalaza, radiografskog nalaza, CT toraksa, ehosonografskog pregleda abdomena, laboratorijskih hematoloških i biohemijskih analiza, CT kranijuma i radiografija skeleta, tj. kostiju sumnjivih na meta promene. Plućna funkcija je testirana spiro-metrijom, telesnom pletizmografijom i krivuljom protok-volumen, a gasne analize su rađene iz arteri-jalizovane krvi usne resice (Radiometer Kopenhagen). Opšte telesno zdravlje je ocenjivano skalom po Karnofskom.

Bolesnici su primali hemioterapiju od II do IV ciklusa. U prvoj grupi su bila 48 bolesnika (49,5%) koji su primali hemioterapiju po protokolu CAP: ciklofosamid $400\text{mg}/\text{m}^2$ 1. dan, cisplatinum $40\text{mg}/\text{m}^2$ 1. dan i doksorubicin $40\text{mg}/\text{m}^2$ 1. dan. Drugu grupu bolesnika sačinjavala su 49 bolesnika (50,5%) koji su primali hemioterapiju po protokolu EP: etopozid $60\text{mg}/\text{m}^2$ 1-4. dan i cisplatin $20\text{mg}/\text{m}^2$ 1-4. dan. Klinički i radiološki odgovor je procenjivan posle primene dva ciklusa terapije. Kod svih bolesnika su praćeni nus efekti i toksične posledice primenjene terapije.

Statistička obrada je obuhvatala izračunavanje srednjih vrednosti i SD, a statistička značajnost je testirana χ^2 testom.

REZULTATI RADA

U ispitivanoj populaciji (bolesnika) bilo je 86 muškaraca (88,7%) i 11 žena (11,34%). Prosečna starost ispitanika iznosila je $55,4 \pm 7,2$ godine, pri čemu je prosečna starost bila viša kod muškaraca.

Tabela 1 prikazuje način postavljanja patohistološke dijagnoze tumora. Najčešće je patohistološka dijagnoza tumora postavljena bronhoskopski (83,5 % bolesnika). U dva bolesnika dijagnoza je postavljena tek pošto su podvrgnuti torakotomiji.

Tabela 1 prikazuje način postavljanja patohistološke dijagnoze tumora. Najčešće je patohistološka dijagnoza tumora postavljena bronhoskopski (83,5 % bolesnika). U dva bolesnika dijagnoza je postavljena tek pošto su podvrgnuti torakotomiji.

Tabela 1. Način postavljanja patohistološke dijagnoze tumora

B	TIB	BLN	T	Σ
81	9	5	2	97
83,5%	9,2%	5,15%	2,06%	100%

B - bronhoskopija

TIB - transtorakalna iglena biopsija

BLN - biopsija limfnih nodusa

T - torakotomija

Tabelom 2 je prikazana struktura patohisto-loških tipova karcinoma ispitivane populacije u I i II grupi bolesnika.

Tabela 2. Struktura patohistoloških tipova karcinoma

	I grupa	II grupa	Σ	%
planocelularni	40	39	79	81,4%
adenokarcinom	7	5	12	12,4%
makrocelularni		4	4	4,2
adenoskvamozni	1	1	2	2,1

Najzastupljeniji patohistološki tip tumora bio je planocelularni karcinom (81,4% bolesnika). Bolesnici sa adenokarcinomom činili su 12,4% populacije. Dva bolesnika su imala mešoviti tip tumora (adenoskvamozni).

Tabelom 3 su prikazani bolesnici u odnosu na stadijum bolesti a na osnovu kliničke TNM klasifikacije.

Najveći broj bolesnika imao je lokalno uznapredovali karcinom sa značajnom afekcijom to-rakalnih struktura (stadijum IIIB) pri čemu su se kod 29 (29,9%) bolesnika nalazile i N₃ žlezde.

Ovim radom su obuhvaćena 6 bolesnika sa re-sektabilnim tumorom, ali je operacija izvršena samo kod 2. Potencijalno resektabilan IIIA (N₁) stadijum imala su dva bolesnika, a IIIA (N₂) stadijum 8 bolesnika. Hirurško lečenje je primenjeno kod 4 bolesnika stadijuma T₃N₂M₀.

Znake udaljenih metapromena imala su 37 bolesnika. Tabelom 4 je prikazana distribucija metastaza.

Tabela 3. Stadijum bolesti na osnovu TNM klasifikacije

stadijum	TNM grupa			;%
IIA	T ₁ N ₀ M ₀	1	1	1,03
IIIB	T ₂ N ₀ M ₀	4	5	5,15
	T ₃ N ₀ M ₀	1		
IIIA	T ₃ N ₁ M ₀	2	10	10,31
	T ₃ N ₂ M ₀	8		
IIIB	T ₄ N ₃ M ₀	15	44	45,4
	T _M N ₃ M ₀	29		
IV		37	37	38,14

Tabela 4. Distribucija metastaza

N:37	mo- zak	jetra	kosti	kost. srž	pot- kožno	osta- lo
4	*					
18		*				
5			*			
1					*	
3				*		
3	*	*				
2						*
1		*	*			

Metastaze su u ispitivanoj populaciji, najčešće postojale u jetri kod 22 bolesnika (59,5%). Kod 4 bolesnika postojale su istovremene meta promene na dva različita mesta.

Hemioterapija je primenjena kao adjuvantna terapija kod 4 bolesnika IIIB stadijuma i kod svih po protokolu CAP. U jednog bolesnika II stadijuma je primenjena kao indukciona (neoadjuvantna) terapija (EP protokol), a kod svih ostalih kao palijativna hemioterapija. Tabelom 5 je prikazana primena odgovarajućeg protokola u odnosu na klinički stadijum bolesti.

U bolesnika IIIB stadijuma bolesti češće je primenjivan EP protokol, a u IV stadijumu bolesti češće CAP protokol.

U ispitivanoj populaciji bolesnika klinički i radiološki odgovor na primenjene lekove je utvrđen kod 32 bolesnika (32,9%) pri čemu pri primeni CAP protokola kod 12 bolesnika i pri primeni EP protokola kod 20 bolesnika. Stopa odgovora pri primeni CAP protokola iznosila je 25%, a za EP protokol 40,8%, što je statistički značajno različito – tabela 6, 7.

Tabela 5. Primena CAP i EP protokola u odnosu na stadijum bolesti

	CAP	EP	Z
IIA, IIB	4	2	6
IIIA	5	5	10
IIIB	19	25	44
IV	20	17	37

Tabela 6. Efekti primenjenog lečenja

	CR	PR	NR	Z	RR
CAP	3	9	36	48	25%
ER	5	15	29	49	40,8%

Tabela 7. Signifikantnost razlika efekata primenjenog lečenja

	CAP	EP	P
RR	12 (25%)	20 (40,8%)	<0,0005
CR	3 (6,25%)	5 (10,2%)	>0,05
PR	9 (18,8%)	15 (30,6%)	>0,05

Međutim, upoređenjem broja bolesnika sa potpunim odgovorom posle primene CAP protokola i posle primene EP protokola, nije utvrđena statistički značajna razlika. Primenom EP protokola bilo je više bolesnika sa parcijalnim odgovorom-15 (30,6%) što nije signifikantno različito u odnosu na broj bolesnika sa parcijalnim odgovorom pri primeni CAP protokola - 9 (18,8%) (tabela 7).

Kompletnim odgovorom reagovali su pri primeni CAP protokola samo bolesnici II stadijuma (2 bolesnika) i IIIA stadijuma (1 bolesnik), a pri primeni EP protokola po jedan bolesnik II, IIIB i IV stadijuma i dva bolesnika IIIA stadijuma.

Najviše je bilo bolesnika IIIB stadijuma sa parcijalnim odgovorom na primenu EP protokola (tabela 8).

Tabelom 9 je prikazana učestalost komplikacija pri primeni navedenih kombinacija lekova. I u jednoj, i u drugoj grupi bolesnika najučestalije su se javljale nauzea i vomitus, a veći broj bolesnika (77,56%) imao je alopeciju posle primene EP protokola.

Tabela 8. Efekti primenjenog tečenja u odnosu na stadijum bolesti

	CAP		EP	
	CR	PR	CR	PR
n	2	2	1	
IIIA	1	3	2	5
IIIB		2	1	7
IV		2	1	3
Σ	3	9	5	15

Tabela 9. Učestalost komplikacija

	CAP		EP	
	n	%	n	%
hematološke	3	6,25	5	10,2
nausea/vomitus	15	31,25	37	75,5
oralne	1	2,08	2	4,08
azotemija	2	4,1	4	8,16
febrilnost			1	2,04
kutane	1	2,08		
alpoecija	29	60,4	38	77,56
kardijalne	1	2,08		
neurološke	1	2,08	3	6,12

DISKUSIJA

Pacijenti sa uznapredovalim NSCLC su potencijalno i uslovno podobni za primenu hemioterapije. Objektivnu teškoću pri primeni čini često nemogućnost iznalaženja balansa između toksičnosti i realne efikasnosti i koristi primenjenog lečenja. Hemioterapija se koristi u okviru kontrolisanih kliničkih studija, a ocena njenog efekta se ne izvodi samo na osnovu uticaja na preživljavanje, već i pro-cenom uticaja na kontrolu simptoma i kvalitet života (13). Pojedinačna primena citostatika se uobičajeno ne koristi osim u pacijenata sa vrlo lošim opštim statusom, kod starijih pacijenata i u onih pacijenata koji insistiraju na tretmanu uprkos proceni da ne postoje indikacije za primenu hemioterapije.

U selekciji pristupa hemioterapijskom režimu bolesnika sa NSCLC potrebno je razlikovati rezultate adjuvantne (postoperativne) hemioterapije, indukcione (neoadjuvantne) terapije i palijativne hemioterapije.

Vrednost adjuvantne terapije je predmet aktu-elnih kontraverzi i generalno nije pouzdano dokazano da produžava život bolesnicima sa resektabilnim tumorom stadijuma II ili III A (2,14).

Za pacijente sa neresektabilnim tumorom III stadijuma kombinacija modaliteta lečenja daje najbolje rezultate. Primena hemioterapije po protokolima koji sadrže cisplatinum produžava život u kombinaciji sa hirurijom i /ili radioterapijom (2).

Kombinovani tretman radioterapijom i hemio-terapijom zasnovanoj na cisplatini poboljšava stopu preživljavanja i u prvoj i u drugoj godini u pacijenata sa inoperabilnim IIIA i IIIB stadijumom i redukuje mortalitet na 24% na kraju prve godine i 30% na kraju druge godine (15). Cisplatiniski protokoli daju bolje rezultate u odnosu na one bez cisplatine, ali se ova razlika gubi ako se posmatraju rezultati preživljavanja na kraju treće godine i na kraju pete godine (15).

Najčešće korišćeni lekovi u hemioterapiji ne-mikrocelulamog karcinoma bronha su analozi platine. Randomizirani trajal Southwest Oncology Group ukazao je da visoke doze cisplatine nemaju bolje efekte u lečenju u odnosu na standardne doze. Uobičajene, optimalne doze cisplatine su 90 - 120 mg/m² (3). Naši bolesnici su dobijali dva različita cisplatiniska protokola - prvi CAP sa niskim dozama cisplatine 40mg/m²/cik. i drugi EP sa visokim dozama cisplatine 160mg/m²/cik. Razlika koju smo zabeležili u odnosu na stopu odgovora, kao i razlike u ispoljenosti komplikacija, mogu se pripisati pre svega različitim dozama cisplatine.

Lung Cancer Study Group sprovela je kontrolisani trajal o vrednosti radioterapije u odnosu na efekte kombinacije radioterapije i hemioterapije po protokolu CAP u pacijenata sa inkompletnom resekcijom tumora stadijuma II i IIIA (12). Pacijenti koji su imali kombinovani tretman imali su duži, slobodan period do recidiva, ali dodatak CAP protokola nije rezultovao boljom lokalnom kontrolom i boljom kontrolom

moždanih metastaza. Mattson (16) i Cardiello (4) takođe nisu utvrdili signifikantno bolje rezultate lokalne kontrole i preživljavanja za bolesnike koji primaju CAP protokol pa potom radioterapiju, u odnosu na one koji su primili samo radioterapiju.

Iako se sprovode brojna ispitivanja, još uvek nema opšteg konsenzusa o vrednosti hemioterapije u proširenom ili metastatskom NSCLC (IIIB ili IV stadijum). Meta analiza šest trajala koji ispituju vrednost cisplatinских protokola nasuprot efektima simptomatske terapije ukazala je na malu prednost primene hemioterapije u produžetku preživljavanja (prosečno 12 nedelja) (6). Izuzev bolesnika sa bronhoalveolarnim karcinomom, dugogodišnje preživljavanje bolesnika sa metastatskim NSCLC bez terapije je vrlo nisko, što opravdava pokušaje lečerija hemioterapijom. Identifikacija bolesnika koji će od takvog lečenja imati koristi prospektivno je vrlo teška, ali dobri prognostički faktori su dobar performans status, odsustvo gubitka telesne težine i odsustvo metastaza u jetri.

U proceni efekta hemioterapije značajna je i evaluacija uticaja lečenja na kontrolu simptoma. Iako stopa opšteg odgovora na primenjene lekove može biti ispod 30%, poboljšanje simptoma kao što su bol, kašalj, hemoptizije, koštani bol, malaksalost, gubitak telesne težine može se registrovati i do 70% pacijenata, uz prosečno trajanje kontrole simptoma oko 7 nedelja (6). U naših pacijenata uz značajan opšti odgovor registrovana su i značajna poboljšanja simptomatologije, ali našom analizom nismo sistematično pratili kakva je kontrola simptoma.

Primena hemioterapije u bolesnika sa IV stadijumom NSCLC zahteva prethodnu vrlo preciznu procenu prognostičkih faktora uspeha. Signifikantni prediktivni značaj ima pre svega performans status i odsustvo metastaza u kostnoj srži. Povišene vrednosti LDH, muški pol i prisustvo meta promena na više od dva mesta u telu, udruženo je sa kraćim preživljavanjem (7). Duže preživljavaju bolesnici koji nemaju simptome, više od 5% gubitka telesne težine i subkutane metastaze. Histološki subtip NSCLC generalno nije povezan sa dužinom preživljavanja, mada je duže preživljavanje bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha.

Primena različitih cisplatinских protokola dovodi do odgovora u oko 25% bolesnika sa IV stadijumom NSCLC i oko 50% bolesnika sa lokalno

proširenim NSCLC (1). Takođe, rezultati randomi-ziranih trajala ukazuju da primena cisplatinских protokola pre radioterapije uslovljava umereno ali signifikantno poboljšanje preživljavanja u odnosu na primenu samo radioterapije.

U naših bolesnika dobili smo signifikantno viši opšti odgovor pri primeni EP protokola nego CAP protokola (40,8% u odnosu na 25%). Najviše je bilo bolesnika IIIB stadijuma sa parcijalnim odgovorom na primenu EP protokola. Značajno je istaći da ni kod jednog bolesnika IV i IIIB stadijuma nije utvrđen kompletan odgovor na primenu CAP protokola.

Značajan klinički problem predstavlja toksičnost hemioterapijskih procedura. Cisplatin uzrokuje ozbiljnu nauzeju i povraćanje koje često ne može biti kontrolisano uprkos primeni novih antise-rotioninskih antiemetika. Primenom karboplatine smanjuje se povraćanje i nauzeja, ali je i dalje prisutna trombocitopenija i leukopenija.

Kompletne efekte primenjene hemioterapijske procedure u naših bolesnika možemo proceniti tek na osnovu rezultata o preživljavanju.

ZAKLJUČAK

Analizom rezultata lečenja bolesnika sa nemikrocelularnim karcinomom bronha viša stopa odgovora na EP protokol može se pripisati višoj dozi cisplatina. Primenom CAP i EP protokola dobijen je signifikantno viši odgovor na EP protokol ali bez razlike u broju kompletnih i parcijalnih odgovora.

LITERATURA

1. Bonomi P. Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 1993; 9 (suppl 2): S49-S60.
2. Bunn PA. et al. First Euro-American Forum on Lung Cancer Treatment, *European Journal of Cancer*, 1994; 30A(5): 1-4.
3. Bunn PA. Jr. Treatment of non-small cell lung cancer - Systemic Treatment of non-small cell lung cancer: In: *Lung cancer*, Bristol Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey, 1992; 39-48.
4. Cardiello C. et al. Combined radiotherapy versus radiotherapy in limited inoperable non-small cell carcinoma of the lung, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1985; 4:177 Abstract C-692.
5. Dautzenberg B. Adjuvant Radiotherapy versus combined sequential Chemotherapy followed by Radiotherapy in the Treatment of Resected Nonsmall Cell Lung Carcinoma, *Cancer*, 1995; 76(5): 779-786.
6. Eoans W K. Rationale for the treatment of non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 1993; 9 (suppl 2): S5-S14.
7. Ettinger D S. Metastatic non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 1993; 9 (suppl 2): S69-S79.
8. Feld R. Current perspectives in the treatment of non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 1993; 9 (suppl 2): S1-S4.
9. Ginsberg R. Neoadjuvant (Induction) Therapy for Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Colorado Springs, Colorado, Bristol-Myers Squibb, 1994; 6-7.
10. Harpole DH. et al. Stage I Non-small Cell Lung Cancer, *Cancer*, 1995; 76(5):787-795.
11. Harpole DH. et al. Prognostic Issues in Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*, 1995; 107 (6 suppl): 267S-269S.
12. Iad T. et al. The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer, *Clin Oncol*, 1988; 6: 9-17.
13. Koch P. et al. Improving efficiency in health care, *New Approaches in NSCLC*, Health Policy Review St. Mary's Hospital Medical School, 1994.
14. Manegald C, Drings P. The role of chemotherapy
16. Mattson K. et al. Inoperable non-small cell lung cancer in treatment of stage III non - small - cell lung cancer: with or without chemotherapy, *Eur J Cancer*, 1994; 17: 294 - 302.
15. Marino, P. et al. Randomized trials of Radiotherapy alone versus combined Chemotherapy and Radiotherapy in stages IIIA and IIIB Nonsmall Cell Lung Cancer, *Cancer*, 1995; 76 (4): 593 - 601.