

Janusz Rolski, Tomasz Zemełka, Marek Jasiówka, Grzegorz Czyżewicz, Ewelina Kojs-Pasińska

Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie
Kierownik: dr med. Janusz Rolski

Ocena wpływu chemioterapii na czas przeżycia i wybrane objawy wpływające na jakość życia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB i IV stopniu zaawansowania

Chemotherapy of advanced non small cell lung cancer: effect on survival and symptoms affecting quality of life

Abstract

Introduction: The study presents treatment results of 168 patients with non small cell lung cancer in stage IIIB and IV treated since year 2002 to 2006 in Oncological Center in Cracow.

Material and methods: Four regimens of chemotherapy: EP (cisplatin, vepesid), MVP (mitomycin C, vinblastin, cisplatin), PN (cisplatin, vinorelbina) and PG (cisplatin, gemcytabin) were used.

Results: Average survival time in group treated with MVP regimen was 7,8 months (median 4,3 months), PG 7,1 months (median 7,3 months), EP 10,2 months (median 7,5 months), PN 14,1 months (median 9,8 months). Differences in median survival time were not significant. Average time to progression in group treated with MVP regimen was 3,5 months (median 2,6 months), PG 5,2 months (median 5,8 months): EP 6,6 months (median 5,2 months), PN 6,7 months (median 5,6 months). Improvement in control of symptoms regarding dyspnea, pain and cough was reached in 60%, 38,7% and 60% of patients respectively. There were no significant differences between chemotherapy regimens regarding improvement in symptoms control.

Conclusions: Cisplatin + vinorelbina regimen can be recommended as standard method because of the best treatment results.

Key words: non small cell lung cancer, chemotherapy, quality of life

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 343–348

Streszczenie

Wstęp: W pracy przedstawiono wyniki leczenia 168 chorych z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIB i IV, leczonych w latach 2002–2006 w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie.

Materiał i metody: Stosowano 4 schematy chemioterapii: EP (cysplatyna, etoposid), MVP (mitomycyna C, winblastyna, cysplatyna), PN (cysplatyna, winorelbina) oraz PG (cysplatyna, gemcytabina).

Wyniki: Średnie przeżycie chorych leczonych schematem MVP wynosiło 7,8 miesiąca (mediana 4,3 miesiąca), PG — 7,1 miesiąca (mediana 7,3 miesiąca), EP — 10,2 miesiąca (mediana 7,5 miesiąca), a schematem PN — 14,1 miesiąca (mediana 9,8 miesiąca). Różnice mediany przeżyć pozostają na granicy znamienności statystycznej ($p = 0,0679$). Średni czas do progresji u chorych leczonych schematem MVP wynosił 3,5 miesiąca (mediana 2,6 miesiąca), schematem PG — 5,2 miesiąca (mediana 5,8 miesiąca), EP — 6,6 miesiąca (mediana 5,2 miesiąca) i schematem PN — 6,7 miesiąca (mediana 5,6 miesiąca). Najkrótszy czas do progresji uzyskano u chorych leczonych schematem MVP ($p = 0,0039$). Zmniejszenie duszności obserwowano u 60% chorych, bólu u 38,7% chorych, a kaszlu u 60% chorych. Poprawy w zakresie krwiopłucia nie oceniono ze względu na zbyt małą liczbę chorych, u których ten objaw występował. Nie stwierdzono

Adres do korespondencji: Janusz Rolski, Klinika Nowotworów Układowych i Uogólnionych Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie, ul. Garcarska 11, 31–115 Kraków, tel.: (012) 423 10 34, faks: (012) 423 15 89, e-mail: cht-krak@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.12.2006 r.
Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

istotnych statystycznie różnic w zakresie poprawy objawów związanych z chorobą nowotworową w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

Wnioski: Ze względu na uzyskane wyniki jako standard leczenia w tej grupie chorych można polecić schemat cysplatyna + winorelbina.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, jakość życia

Pneumonol. Alergol. Pol. 2007; 75: 343–348

Wstęp

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na pierwotne nowotwory złośliwe oskrzela i płuca wynoszą odpowiednio 63,0/100 000 i 13,8/100 000 [1]. Można oszacować, że corocznie w Polsce na nowotwór ten zachoruje około 23 000 osób. Liczba zgonów spowodowana nowotworami płuca jest większa niż łączna liczba zgonów z powodu raka piersi, raka jelita grubego i raka gruczołu krokowego (standaryzowane współczynniki umieralności wynoszą 68,6/100 000 u mężczyzn i 13,6 /100 000 u kobiet).

Leczenie radykalne, którym jest zabieg operacyjny, jest możliwe głównie u chorych w I i II oraz u niektórych w III stopniu zaawansowania klinicznego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Jednak u około 40% pacjentów choroba jest rozpoznawana w stadium rozsiewu. Również u 40–70% chorych w stopniu I–III po leczeniu chirurgicznym obserwuje się rozsiew nowotworu. W takiej sytuacji bierze się pod uwagę możliwość leczenia systemowego cytostatykami. Standardowo w ten sposób leczeni są chorzy poniżej 70. roku życia oraz w dobrym stanie ogólnym. Poza wydłużeniem czasu przeżycia podstawowym celem tego postępowania jest poprawa jakości życia.

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia cytostatycznego oraz wybranych objawów wpływających na jakość życia chorych na NDRP leczonych 4 najczęściej stosowanymi w Centrum Onkologii/Oddział w Krakowie schematami chemioterapii: EP (cysplatyna, etopozyd), MVP (mitomycyna C, winblastyna, cysplatyna), PN (cysplatyna, winorelbina) oraz PG (cysplatyna, gemcytabina).

Materiał i metody

W latach 2002–2006 w Klinice Nowotworów Układowych i Uogólnionych leczono 168 chorych z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IIIB (36,2% chorych) lub IV (63,8% chorych). W skład leczonej grupy wchodziło 144 mężczyzn oraz 24 kobiety.

Wiek chorych mieścił się w zakresie od 42 do 76 lat. Mediana wieku wynosiła 62 lata.

U chorych stosowano 4 schematy chemioterapii:

- EP** (cysplatyna, etopozyd) [2]:
cysplatyna 100 mg/m² *iv.* dzień 1. co 21 dni
etopozyd 120 mg/m² *iv.* dzień 1., 3., 5.
- MVP** (mitomycyna C, winblastyna, cysplatyna) [3]:
mitomycyna C 8 mg/m² *iv.* dzień 1.
winblastyna 6 mg/m² *iv.* dzień 1. co 21 dni
cysplatyna 50 mg/m² *iv.* dzień 1.
- PN** (cysplatyna, winorelbina) [4]:
cysplatyna 80 mg/m² *iv.* dzień 1. co 21 dni
winorelbina 30 mg/m² *iv.* dzień 1. i 8.
- PG** (cysplatyna, gemcytabina) [5]:
cysplatyna 100 mg/m² *iv.* dzień 1. co 28 dni
gemcytabina 1000 mg/m² *iv.* dzień 1., 8., 15.

U chorych w stopniu IIIB nie stosowano chemioradioterapii, ponieważ nie była ona postępowaniem standardowym w ośrodku autorów pracy w czasie prowadzenia badania. Charakterystykę grup chorych leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii przedstawiono w tabeli 1.

Wyniki leczenia oceniono na podstawie badań obrazowych powtarzanych co 3 cykle leczenia. Chemioterapię kontynuowano do wystąpienia progresji lub nasilonych działań niepożądanych, jakkolwiek nie podawano więcej niż 6 cykli leczenia. Średnią liczbę kursów w poszczególnych grupach chorych przedstawiono w tabeli 1. Ocenie poddano również efekt paliatywny leczenia, polegający na zmniejszeniu nasilenia najczęściej występujących objawów towarzyszących rakowi płuca, takich jak duszność, ból, krwiotłucie i kaszel. Za poprawę uznano zmniejszenie intensywności objawu co najmniej o 1 stopień według skali toksyczności amerykańskiego *National Cancer Institute* (NCI) w wersji 2,0 (źródło: <http://ctep.cancer.gov/reporting/>). Ocenie poddano nasilenie bólu, duszności i kaszlu. Nie analizowano krwiotłucia, ponieważ ocena statystyczna tego objawu nie była możliwa ze względu na zbyt małą grupę chorych, u których ten objaw występował.

Wyniki leczenia oceniono na podstawie prawdopodobieństwa przeżyć całkowitych i czasu do wystąpienia progresji choroby. Krzywe przeżyć

Tabela 1. Charakterystyka grup chorych leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii

Table 1. Characteristic of patients treated with each chemotherapy regimen

Schemat chemioterapii Chemotherapy regimen		MVP	PG	EP	PN
Liczba chorych Number of patients		29	21	66	51
Odsetek chorych Proportion of patients		16,6	12,6	37,9	29,3
Średni wiek chorych (lata) Average age of patients (years)		62,8	67,0	59,7	61,4
Płeć Gender	M/Men K/Women	26 (90%) 3 (10%)	16 (76%) 5 (24%)	58 (88%) 8 (12%)	44 (86%) 7 (14%)
Stan sprawności wg WHO Performance status WHO	0 1 2 3	2 (7%) 25 (86%) 1 (3,5%) 1 (3,5%)	0 19 (90%) 2 (10%) 0	1 (1,5%) 54 (82%) 9 (13,5%) 2 (3%)	0 48 (94%) 3 (6%) 0
Stopień zaawansowania klinicznego Disease clinical stage	IIIB IV	4 (14%) 25 (86%)	10 (48%) 11 (52%)	28 (42%) 38 (58%)	23 (45%) 28 (55%)
Średnia liczba cykli Average number of cycles		3,5	2,5	4,0	4,0

Wyjaśnienie skrótów w tekście

szacowano metodą Kaplana-Meiera. Porównano je, stosując test log-rank. Analizę poprawy objawów towarzyszących chorobie nowotworowej przeprowadzono, wykorzystując tablice wielodzienne z użyciem testu chi-kwadrat. Obliczenia statystyczne i wyniki uzyskano przy zastosowaniu programu STATISTICA PL v.6.0.

Wyniki

Średnia czasu przeżycia uzyskana po leczeniu według schematu MVP wynosiła 7,8 miesiąca (mediana 4,3 miesiąca), PG — 7,1 miesiąca (mediana 7,3 miesiąca), EP — 10,2 miesiąca (mediana 7,5 miesiąca), a schematem PN — 14,1 miesiąca (mediana 9,8 miesiąca) (ryc. 1). Porównanie median przeżycia w 4 ocenianych grupach nie wykazało statystycznie istotnych różnic, jakkolwiek najdłuższe przeżycie uzyskano w grupie chorych leczonych cysplatyną z winorelbina. Różnica ta była na granicy istotności statystycznej ($p = 0,0679$).

Przeprowadzono analizę wieloczynnikową przeżyć, wykorzystując model regresji proporcjonalnego hazardu Coxa i nie wykazano wpływu żadnego z niezależnych czynników, takich jak rodzaj chemioterapii, płeć, stopień zaawansowania i wyjściowy stan sprawności chorych, na czas przeżycia w badanej grupie ($p = 0,74$).

Średni czas do progresji u chorych leczonych schematem MVP wynosił 3,5 miesiąca (mediana 2,6 miesiąca), schematem PG — 5,2 miesiąca (mediana 5,8 miesiąca), EP — 6,6 miesiąca (mediana

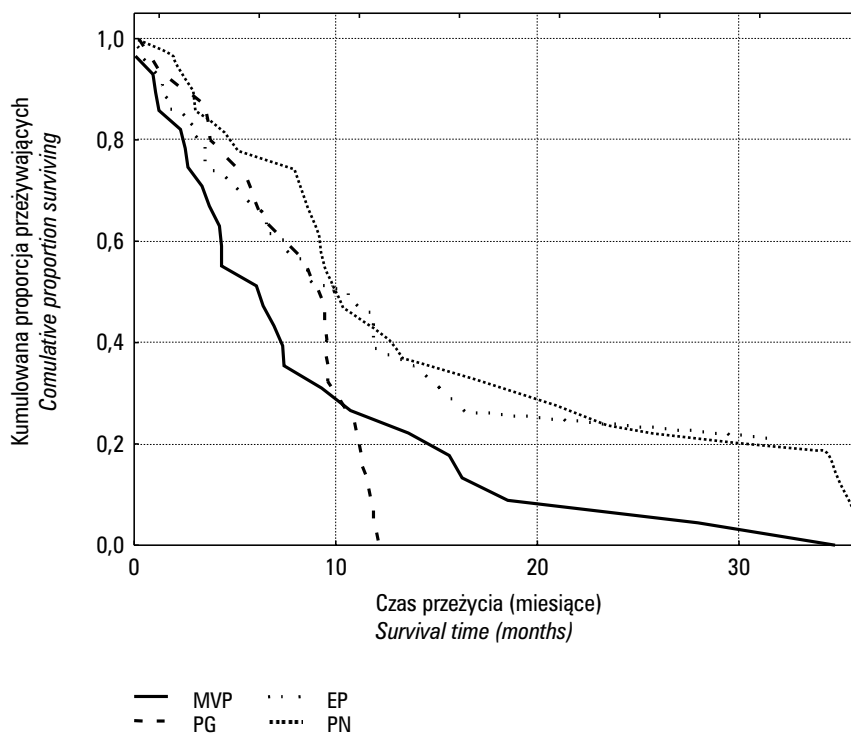
5,2 miesiąca) i schematem PN — 6,7 miesiąca (mediana 5,6 miesiąca). Najkrótszą medianę czasu do progresji uzyskano u chorych leczonych schematem MVP ($p = 0,046$) (ryc. 2).

Najlepsze wyniki, wyrażające się ustępowaniem objawów związanych z chorobą, zaobserwowano w grupie chorych leczonych cysplatyną i winorelbina (tab. 2), niemniej różnica w wynikach w stosunku do pozostałych grup nie była istotna statystycznie.

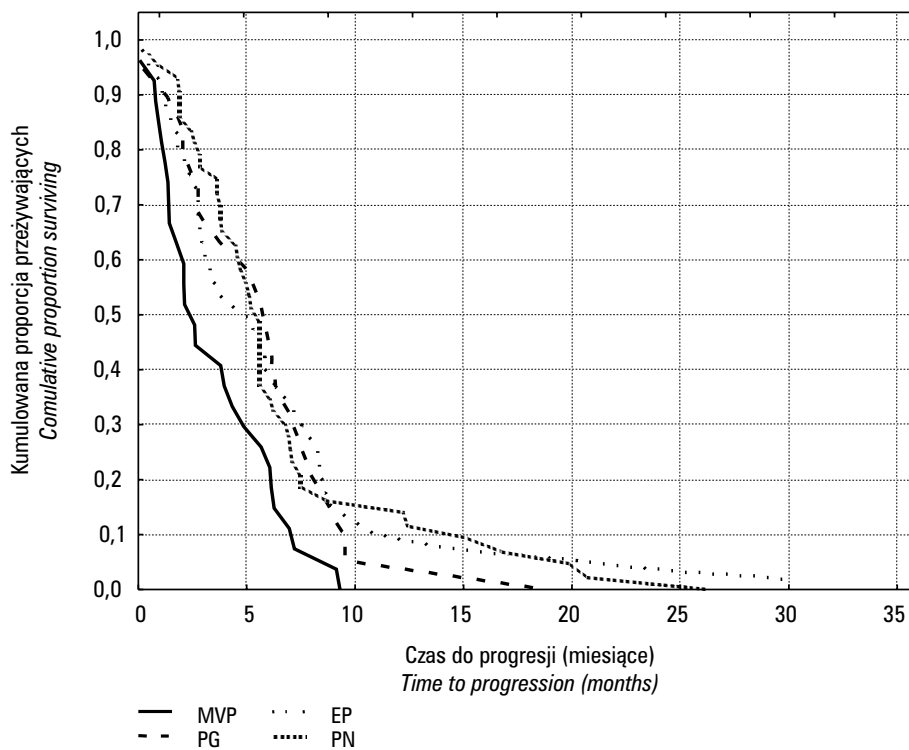
Omówienie

Rokowanie u chorych na NDRP w stopniach zaawansowania IIIB i IV jest złe. Średnia czasu przeżycia chorych nieleczonych wynosi około 6 miesięcy [6]. Poprawę rokowania przyniosło wprowadzenie do systemowego leczenia tego nowotworu cysplatyny, co nastąpiło w latach 80. ubiegłego stulecia [7]. Przez długi czas istniały jednak wątpliwości, czy chemioterapia ma wpływ na przeżycie leczonych chorych i czy nie obciąża ich działaniami niepożądanymi, pogarszając tym samym jakość życia [8].

W 1995 roku przeprowadzono metaanalizę wykonanych do tej pory badań randomizowanych z zastosowaniem chemioterapii lub leczenia objawowego, które wykazały, że chemioterapia z zastosowaniem cysplatyny wydłuża o 10 tygodni medianę czasu przeżycia i zwiększa o 10% odsetek chorych przeżyjących 12 miesięcy w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie leczenia objawowego [9].



Rycina 1. Skumulowana proporcja przeżyjących według Kaplana-Meiera w zależności od schematu chemioterapii
Figure 1. Kaplan-Meier cumulative survival proportion according to chemotherapy regimen



Rycina 2. Skumulowana proporcja przeżyjących bez progresji w zależności od schematu chemioterapii
Figure 2. Cumulative progression free survival proportion according to chemotherapy regimen

Tabela 2. Odsetki chorych, u których uzyskano poprawę w zakresie objawów związanych z chorobą

Table 2. Proportion of patients with symptoms improvement

Objaw Symptom	Liczba chorych, u których uzyskano poprawę (%) Number of patients with symptoms improvement (%)				
	MVP	PG	EP	PN	p
Ból Pain	47	67	60	80	0,4477
Duszność Dyspnea	40	60	63	71	0,3625
Kaszel Cough	53	40	61	64	0,8940

Wyjaśnienie skrótów w tekście

Tabela 3. Porównanie schematów chemioterapii stosowanych u chorych na zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca

Table 3. Chemotherapy regimens applied in the therapy of advanced non small cell lung cancer

Autor Author	Schemat Regimen	Średnie przeżycie (miesiące) Mean survival (months)	Przeżycie 1-roczone (%) 1-year survival (%)	p
Le Chevalier i wsp.	winorelbina/vinorelbin	7,2	35	–
	cysplatyna + windezyna cisplatin + vindesin	7,4	35	0,04
	cysplatyna + winorelbina cisplatin + vinorelbin	9,3	40	0,01
Bonomi i wsp.	cysplatyna + etopozyd cisplatin + etoposid	7,6	32	–
	cysplatyna + paklitaksel cisplatin + paclitaxel	9,5	37	NA
	cysplatyna + paklitaksel + G-CSF cisplatin + paclitaxel + G-CSF	10,1	40	–
Giaccone i wsp.	cysplatyna + tenipozyd cisplatin + teniposid	9,9	41	–
	cysplatyna + paklitaksel cisplatin + paclitaxel	9,7	43	NS
Belani i wsp.	cysplatyna + etopozyd cisplatin + etoposid	9,9	37	–
	cysplatyna + paklitaksel cisplatin + paclitaxel	9,5	32	NS
Crino i wsp.	mitomycyna, cysplatyna, ifosfamid mitomycin, cisplatin, ifosfamide	8,8	–	–
	cysplatyna + gemcytabina cisplatin + gemcytabin	8,1	–	NS
Cardenal i wsp.	cysplatyna + etopozyd cisplatin + etoposid	7,2	25	–
	cysplatyna + gemcytabina cisplatin + gemcytabin	8,7	32	0,18

NS (statistically non-relevant) — nieistotne statystycznie

Obecnie za optymalne leczenie systemowe uznaje się schematy 2-lekowe oparte na cysplatynie. W badaniu *Eastern Cooperative Oncology Group 1954 (ECOG 1594)*, przeprowadzonym w grupie 1207 chorych, porównano karboplatynę z paklitaksellem, cysplatynę z docetakselem, cysplatynę z gem-

cytabiną oraz cysplatynę z paklitaksellem i wykazano średnie przeżycia (odpowiednio 8,2, 7,4, 8,1 i 7,8 miesiąca), czas do progresji (3,3, 3,6, 4,5 i 3,5 miesiąca) oraz współczynnik przeżycia 1-rocznego (35%, 31%, 36%, 31%). Wyniki te nie różniły się w sposób istotny w porównywanych grupach [10].

Podobne wyniki uzyskali Scagliotti i wsp. [11–17], obserwując podobną skuteczność cysplatiny z gemcytabiną, karboplatiną z paklitaksemem oraz cysplatiną z winorelbina (tab. 3).

W badanym materiale średnia czasu przeżycia chorych na NDRP wynosiła 40,3 tygodnia, to jest prawie 11 miesięcy (mediana 8,3 miesiąca). Najdłuższe średnie przeżycie uzyskano, stosując schematy cysplatin + winorelbina (14 miesięcy) oraz cysplatin + etopozyd (10 miesięcy).

Uzyskane wyniki leczenia są porównywalne z danymi z piśmiennictwa, z wyjątkiem schematu MVP. Na uwagę zasługuje szczególnie schemat cysplatin + winorelbina, który pozwolił osiągnąć najdłuższe przeżycia całkowite.

W całej badanej grupie chorych, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia, uzyskano istotny efekt paliatywny. Zmniejszenie duszności obserwowano u 60% chorych, bólu u 38,7%, a kaszlu u 60% pacjentów. Wyniki te są porównywalne z obserwowanymi przez innych autorów [3, 18]. Cullen i wsp. [18], stosując schemat leczenia złożony z ifosfamidem, cysplatiną i mitomycyną, uzyskali złagodzenie kaszlu u 60% chorych, złagodzenie bólu u 70% chorych i duszności u 30% chorych. Tak więc chemioterapia u chorych na zaawansowaną postać NDRP pozwala zmniejszyć dolegliwości u ponad połowy chorych [18].

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w łagodzeniu objawów w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii, jednak zaobserwowano tendencję do większego złagodzenia objawów, zwłaszcza bólu i duszności, u chorych leczonych cysplatiną i winorelbina.

Ze względu na najlepsze wyniki leczenia, jak też najlepszy efekt paliatywny, z ocenianych 4 schematów chemioterapii należy rekomendować schemat złożony z cysplatiną i winorelbina.

Wnioski

1. Najlepsze wyniki leczenia, wyrażające się średnią czasu przeżycia wynoszącą 14 miesięcy, uzyskano u chorych leczonych schematem cysplatin + winorelbina.
2. U ponad 50% leczonych chorych uzyskano efekt paliatywny. Efekt ten nie jest zależny w sposób statystycznie znamieny od zastosowanego schematu leczenia, jakkolwiek jest najsilniej wyrażony u chorych leczonych cysplatiną i winorelbina.

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 r. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2005.
2. Weick J.K., Crowley J., Natale R.B. A randomized trial of five cisplatin-containing treatments in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Group study. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1157–1162.
3. Elis P.A., Smith I.E., Nicolson M.C. Symptom relief with MVP (mitomycin C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 1995; 71: 366–370.
4. Depierre A., Chastang C., Quoix E. i wsp. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 37–42.
5. Sandler A.B., Neumanaitis J., Denham C. i wsp. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 122–130.
6. Spiro S.G., Rudd R.M., Souhami R.L. i wsp. Chemotherapy versus supportive care in advanced non small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: 828–836.
7. Bunn P.A. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Semin. Oncol.* 1989; 16: 10–21.
8. Haura E.B. Management of advanced non-small cell lung cancer: current trends. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8: 251–256.
9. Non-small cell lung cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899–909.
10. Schiller J.H., Harrington D., Belani P. i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
11. Scagliotti G.V., Marinis F., Rinaldi M. i wsp. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4285–4291.
12. Le Chevalier T., Brisgand D., Douillard J. i wsp. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone, in advanced non-small-cell lung cancer: results of European multicenter trial including 612 patients. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 360–367.
13. Bonomi P., Kim K., Chang A. i wsp. Phase III trial comparing etoposide (E), cisplatin (C), versus Taxol (T) with cisplatin G-CSF (G) versus Taxol-cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996; 15: 382a.
14. Giaccone G., Splinter T.A., Debruyne C. i wsp. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-taniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2133–2141.
15. Belani C., Natale R., Lee J. i wsp. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998; 455a.
16. Crino L., Mosconi A.M., Scagliotti G.V. i wsp. Gemcitabine as second-line treatment for relapsing or refractory advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *Semin. Oncol.* 1998; 25: 23–26.
17. Cardenal F., Lopez-Cabrero M.P., Anton A. i wsp. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 12–18.
18. Cullen M.H., Billingham L.J., Woodruffe C.M. i wsp. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effect on survival and quality of life. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3138–3194.