

Program mitomycyna, ifosfamid, cisplatyna (MIC) – jego zastosowanie u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIIB i IV

Rodryg Ramlau, Łukasz Spychalski, Jerzy Kuczek,
Elżbieta Marcinkowska-Kania

Cel. Celem pracy była ocena skuteczności zastosowanej terapii schematem MIC (mitomycyna, ifosfamid, cisplatyna) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB i IV, a także przedstawienie długości całkowitego czasu przeżycia oraz działań niepożądanych po zastosowanej terapii.

Materiał i metoda. 91 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stopniu zaawansowania IIIB oraz IV otrzymywało cisplatynę w dawce 80 mg/m², ifosfamid 3 mg/m² oraz mitomycynę – 6 mg/m² w cyklach powtarzanych co 21 dni w maksymalnej liczbie 4 podań.

Wyniki. Pełne leczenie otrzymało 51 pacjentów (56,0%). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 47 chorych (51,6%), w tym wyłącznie stwierdzono częściową remisję (PR) u 47 badanych (51,6%). Całkowitej remisji (CR) nie odnotowano u żadnego pacjenta. W grupie chorych z PR 36 pacjentów (39,6%) otrzymało pełne leczenie. Brak odpowiedzi na leczenie dotyczył 44 pacjentów (48,4%), uzyskując odpowiednio: stabilizację procesu (SD) u 22 chorych (24,2 %) oraz progresję procesu (PD) również u 22 pacjentów (24,2%). W analizowanej grupie 91 chorych mediana czasu przeżycia wynosiła 8 miesięcy, a średni czas przeżycia 11,2 miesiąca. Co najmniej 1 rok i dłużej przeżyło 28 pacjentów. Objawy toksyczne w analizowanej grupie 91 pacjentów wystąpiły u 17,6%. Dotyczyły głównie układu krwiotwórczego (11,0%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (5,5%).

Wnioski. MIC jest stosunkowo dobrze tolerowanym schematem cytostatycznym i jednym z najbardziej aktywnych kombinacji cytostatyków w leczeniu NDRP.

Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin (MIC) regimen in patients with NSCLC in stages IIIB and IV

Purpose. The aim of the study was to evaluate the efficacy of chemotherapy using the MIC schedule (Mitomycin, Ifosfamide, Cisplatin) in the treatment of stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer patients (NSCLC) in terms of overall survival time and treatment-related toxicity after therapy.

Material and methods. The analysis included a total of 91 NSCLC stage IIIB or IV patients. They received cisplatin 80 mg/m², ifosfamide 3 mg/m² and mitomycin 6 mg/m² in cycles repeated every 21 days (maximum number of courses – 4).

Results. Complete treatment was administered to 51 patients (56.0%). Response to treatment was observed in 47 patients (51.6%), including partial remission (PR) only. Complete remission (CR) was not reported. Within the PR group, 36 patients (39.6%) received complete treatment. Forty four patients (48.4%) demonstrated no evidence of response, with stable disease (SD) in 22 patients (24.2%) and disease progression (PD) also in 22 patients (24.2%). The median overall survival time in the analyzed group of 91 patients was 8 months. The mean time survival rate was 11.2 months. 28 patients survived at least 1 year or longer. Treatment – related toxicity in the analyzed group of 91 patients occurred in 17.6% of patients. Toxicity was mainly expressed within the haematopoietic system (11.0%) and gastrointestinal tract (5.5%).

Conclusions. MIC is a relatively well tolerated chemotherapy regimen and one of the most active combinations in the treatment of NSCLC.

Słowa kluczowe: chemioterapia, MIC, rak niedrobnokomórkowy

Key words: chemotherapy, MIC, non-small cell lung cancer

¹ Oddział Onkologii Klinicznej
Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruzlicy w Poznaniu

Wstęp

W Polsce od wielu lat dominującą przyczyną zgonów na nowotwory złośliwe są nowotwory płuca. Z roku na rok obserwuje się stały wzrost częstości zachorowań. Rocznie na raka płuca zapada około 20 tys. osób – ponad 15 tys. mężczyzn i prawie 5 tys. kobiet. Podobnie do zachorowalności – na poziomie ponad 20 tys. – kształtuje się liczba zgonów.

Z tego powodu co roku umiera około 16 300 mężczyzn i ponad 4 600 kobiet [1]. Jedynie około 12% pacjentów osiąga 5-letnie przeżycie, co dobitnie świadczy o zbyt późnym rozpoznaniu [2].

Nowotwory złośliwe płuca dzielimy na dwie zasadnicze grupy:

- drobnokomórkowy rak płuca (DRP),
- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP).

Niedrobnokomórkowy rak płuca występuje w trzech głównych odmianach: płaskonabłonkowy, gruczołowy i wielkokomórkowy.

Oba nowotwory (DRP oraz NDRP) powstają z komórek macierzystych, które różnicują się w kilku kierunkach. Są one mieszaniną różnego typu komórek, a przewaga jednego z nich decyduje o rozpoznaniu i zakwalifikowaniu do jednej z wyżej wymienionych grup. Ma to oczywiście decydujące znaczenie przy wyborze metody terapii, bowiem rak drobnokomórkowy płuca oraz rak niedrobnokomórkowy płuca są leczone w odmienny sposób.

Leczeniem z wyboru, o charakterze radykalnym, jest w NDRP zabieg operacyjny. Niestety, kwalifikuje się do niego tylko około 20% ogółu chorych, z powodu wysokiego stopnia zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania, co wyklucza leczenie o założeniu radykalnym [2]. Niezadowolające wyniki terapii skłaniają do poszukiwania coraz nowszych metod postępowania, w tym również systemowego. Optymalny program chemioterapii powinien zawierać cisplatynę w skojarzeniu z innymi lekami [2]. Obecnie w zaawansowanym NDRP w chemioterapii I linii zaleca się stosowanie schematów dwulekowych z udziałem cisplatyny (3-4 cykle), jedynie w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie oraz zadowalającej tolerancji terapii można rozważyć kontynuowanie kuracji do 6 cykli [3].

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 80% rozpoznania wśród nowotworów złośliwych płuca (oznacza to około 16 tys. nowych zachorowań rocznie w Polsce) [2]. W poniższej pracy przedstawiono leczenie wyżej wymienionego rodzaju nowotworu przy użyciu jednego z szeroko stosowanych schematów cytostatycznych – MIC (cisplatyna, mitomycyna, ifosfamid).

Cisplatyna jest jednym z najskuteczniejszych leków cytostatycznych. Należy ona do fazowo nieswoistych leków alkilujących, trwale wiąże się z DNA komórki, powodując w efekcie jej obumarcie. Jej znaczna toksyczność ogranicza szersze stosowanie. Ifosfamid alkiluje związki (substraty) krytycznie ważne dla komórki (RNA, DNA, białko), co doprowadza do jej trwałego uszkodzenia. Natomiast mitomycyna (antybiotyk o właściwościach

przeciwnowotworowych) alkiluje kwasy nukleinowe i białka komórkowe oraz tworzy wolne rodniki uszkadzające w ten sposób nieodwracalnie komórki nowotworowe.

Materiał i metoda

Analizie retrospektywnej poddano chorych z NDRP leczonych w latach 1997-2000. Analizą objęto 91 pacjentów, z potwierdzeniem histologicznym lub cytologicznym choroby, w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB (54,9%) lub IV (45,1%), w dobrym stanie sprawności według skali WHO Zubroda (PS 1-2).

Do leczenia zakwalifikowano chorych z:

- prawidłową funkcją układu krwiotwórczego ($Hb > 10g\%$; $WBC > 3,5 \times 10^3$; $NEU > 1,5 \times 10^3$; $PLT > 150 \times 10^3$),
- zachowaną funkcją nerek (klirens kreatyniny > 55 ml/min),
- odpowiednim poziomem mocznika (< 40 mg%),
- odpowiednim poziomem kreatyniny ($< 1,5$ mg%),
- prawidłową czynnością wątroby (bilirubina < 1 mg%).

Chorzy z obciążonym wywiadem kardiologicznym lub wykazujący istotne zmiany w zapisie EKG, z jakimkolwiek uszkodzeniem narządu słuchu lub układu nerwowego (np. polineuropatia z dystrofią mięśni) wyłączeni byli z leczenia. Starano się również nie kwalifikować chorych z symptomami neurologicznymi.

Część chorych przebyła poprzedzające leczenie operacyjne (16,5%) lub radioterapię radykalną (24,2%). U tych pacjentów terapia była stosowana z powodu nawrotu choroby.

Tabela I przedstawia krótką charakterystykę 91 pacjentów, u których zastosowano leczenie raka niedrobnokomórkowego płuca schematem MIC.

U 41 (45,1%) pacjentów przed rozpoczęciem leczenia

Tab. I. Charakterystyka analizowanej grupy 91 pacjentów (100%) z NDRP w stopniu IIIB i IV, u których zastosowano schemat MIC

	Liczba chorych	% ogółu pacjentów
Płeć:		
męska	77	84,6
żeńską	14	15,4
Wiek:		
<65 lat	63	69,2
≥65 lat	28	30,8
Histopatologia:		
rak płaskonabłonkowy	62	68,1
rak gruczołowy	10	11,0
NDRP bez podania typu	14	15,4
inne ¹	5	5,5
Stopień zaawansowania:		
IIIB	50	54,9
IV	41	45,1
Rodzaj wcześniej przebytego leczenia:		
radioterapia radykalna	22	24,2
zabieg operacyjny	15	16,5

¹ rak lity, lity gruczołowy, jasnokomórkowy

zdiagnozowano przerzuty odległe, w tym u 4 chorych w 2 miejscach (Tab. II).

Zastosowano chemioterapię MIC (MMC, IFO, PDD) w cyklach powtarzanych co 21 dni w maksymalnej liczbie

Tab. II. Lokalizacja przerzutów odległych przed wdrożeniem leczenia schematem MIC w analizowanej grupie 91 pacjentów z NDRP w stopniu IIIB i IV

Lokalizacja przerzutów odległych	Liczba chorych	% ogółu pacjentów
płuca	21	23,1
kości	9	9,9
wątroba	7	7,7
nadnercza	5	5,5
skóra	2	2,2
węzły chłonne (pachowe, szyjne)	1	1,1
Razem	41	45,1

4 podań. Leki podawano 1-go dnia cyklu w następujących dawkach:

- PDD 80 mg/m²,
- IFO 3 mg/m²,
- MMC 6 mg/m².

Podstawowe badania laboratoryjne (morfologia, biochemia, klirens kreatyniny oraz EKG) wykonywane były obligatorycznie przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia.

Rutynowo zastosowana premedykacja obejmowała:

- lek przeciwwymiotny – antagonistą receptora 5-HT₃, ondansetron 5 mg na dobę podawany każdego 1. dnia cyklu dożylnie, a przez następne 5 dni w postaci doustnej,
- metoklopramid (w razie potrzeby) 10 mg 2-3 razy dziennie dożylnie lub doustnie,
- nawodnienie (łącznie 1,5 litra płynów z diuretykiem) stosowane dożylnie rutynowo przed wlewem cisplatyny i po nim, z zaleceniem przyjmowania przez chorych co najmniej 2 litrów płynów w pierwszej dobie po leczeniu,
- deksametazon 2-3 razy dziennie 8 mg dożylnie.

Po nawodnieniu, celem ochrony dróg moczowych, chorzy zgodnie ze standardem otrzymywali mesnę (wiążącą akroleinę, która jest urotoksycznym metabolitem ifosfamidu) w dawce równej 60% ifosfamid podzieleną na trzy równe części.

Analizie poddano wskaźnik odpowiedzi zastosowanej chemioterapii, całkowity czas przeżycia i toksyczność stosowanego leczenia.

Do oceny efektów leczenia chorych podzielono na 4 grupy: z całkowitą remisją (CR); z częściową remisją (PR); ze stabilizacją procesu (SD); z progresją procesu (PD). Leczenie uznano za skuteczne w przypadku uzyskania CR lub PR, natomiast za nieskuteczne w przypadku SD oraz PD. Należy zaznaczyć, że w paliatywnym leczeniu NDRP uzyskanie długotrwałej stabilizacji przy dobrej tolerancji leczenia jest wynikiem porównywalnym do osiągnięcia częściowej odpowiedzi. Ocena skuteczności leczenia ustalono na podstawie badań obrazowych (RTG, USG, KT, scyntygrafia), porównując wymierne cechy choroby, to jest wielkość wyjściową guza w dwóch wymiarach z aktualną wielkością, lub oceny choroby – jeden możliwy do zmierzenia wymiar.

Czas przeżycia oceniano od dnia rozpoczęcia leczenia do daty śmierci, bądź ostatniego kontaktu z badanym, w przypadku gdy kontakt ten został zerwany. Analizując długość całkowitego przeżycia uwzględniono następujące cechy: płeć, wiek, stopień zaawansowania choroby (TNM), stan sprawności według Zubroda (PS) oraz wynik leczenia (CR, PR, SD, PD).

W ocenie czasu przeżyć zastosowano tablice trwania życia, natomiast dla oceny przeżyć całkowitych zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Czasy przeżycia porównano przy użyciu testu Gehana, testu Peto i Peto oraz testu log-rank. Do oceny jedno-

czesnego wpływu wielu zmiennych na przeżycia użyto modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa.

Gdy wszystkie parametry modelu były istotne, taką konstrukcję uznano za model ostateczny, a zmienne w nim pozostałe za niezależne czynniki rokownicze. Obliczono wartości współczynników ryzyka względnego z 95% przedziałami ufności. Uzyskane wyniki przedstawiono graficznie na wykresach Kaplana-Meiera

Toksyczność oceniano na końcu każdego cyklu, używając wspólnych kryteriów toksyczności podanych przez WHO.

Wyniki

Analizie poddano grupę 91 chorych z rozpoznaniem NDRP. Pełne leczenie (wszystkie 4 cykle MIC) otrzymało 51 pacjentów (56,0%). Odpowiedź na leczenie uzyskano u 47 chorych (51,6%), w tym PR u 47 badanych (51,6%). Nie odnotowano CR u żadnego pacjenta (0%). W grupie chorych z PR 36 pacjentów (39,6%) otrzymało pełne leczenie.

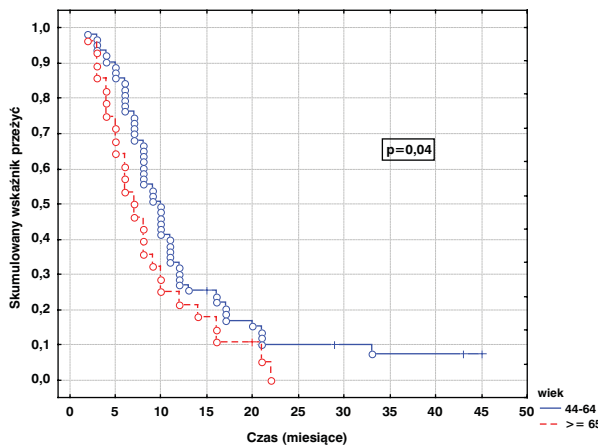
Brak odpowiedzi na leczenie dotyczył 44 pacjentów (48,4%), uzyskując odpowiednio: SD u 22 chorych (24,2%) oraz PD również u 22 badanych (24,2%). Należy nadmienić, że w przypadku chorych, u których stwierdzono PD, nikt nie otrzymał 4 kursów MIC.

W analizowanej grupie 91 chorych odsetek zgonów wynosił 92,3% (n=84), co przedstawia Tabela III. Mediana czasu przeżycia wynosiła 8 miesięcy, a średni czas 11,2 miesiąca, zakres od 2 do 45 miesięcy (dolny kwartył 6 miesięcy, górny kwartył 13 miesięcy). Tabela IV przedstawia czas przeżycia z uwzględnieniem badanych cech, z zaznaczeniem okresu leczenia (liczba podanych cykli chemioterapii). Ryciny 1-6 przedstawiają graficznie przeżycie w zależności od badanych cech.

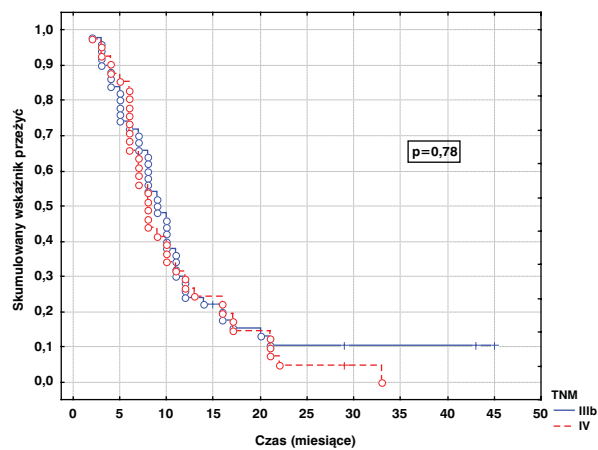
Używając modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa przeprowadzono analizę wieloczynnikową

Tab. III. Odsetek zgonów w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV z uwzględnieniem badanych cech

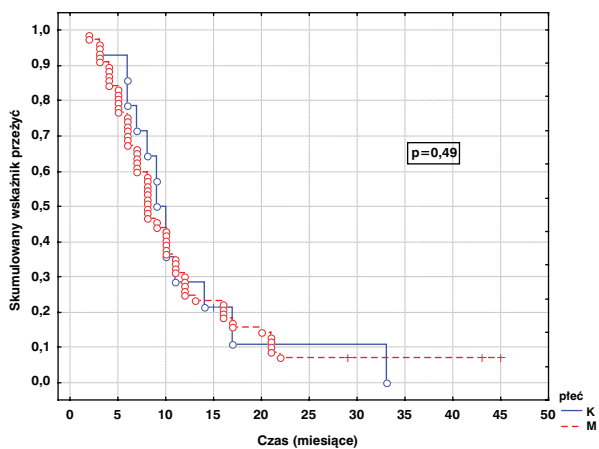
Cecha	N=91	Zgony (N=84; 92,3%)
Płeć	K	14 (92,9%)
	M	71 (92,2%)
Wiek	<65 lat	63 (90,5%)
	≥65 lat	27 (96,4%)
TNM	IIIB	50 (88,0%)
	IV	41 (97,6%)
PS	1	49 (89,8%)
	2	40 (95,2%)
Leczenie	1xMIC	7 (100%)
	2xMIC	19 (100%)
	3xMIC	14 (85,7%)
	4xMIC	51 (90,2%)
Wynik leczenia	PD	22 (100%)
	SD	22 (95,5%)
	PR	47 (87,2%)



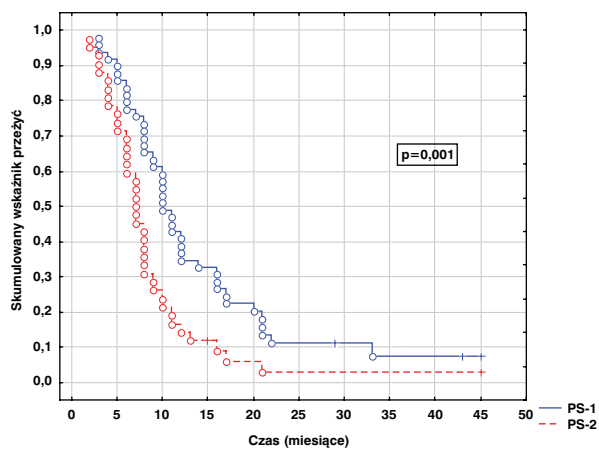
Ryc. 1. Przeżycie w zależności od wieku w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV



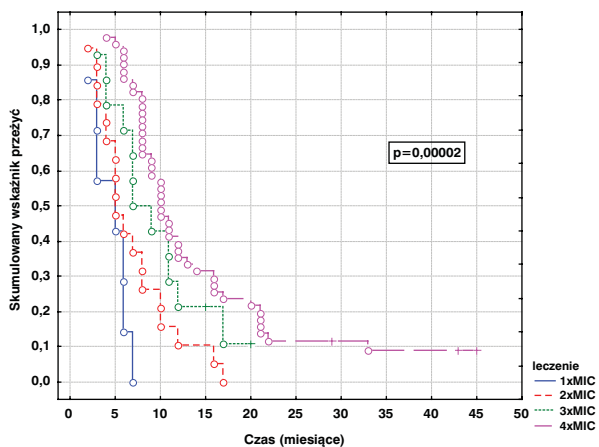
Ryc. 2. Przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania choroby (TNM) w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV



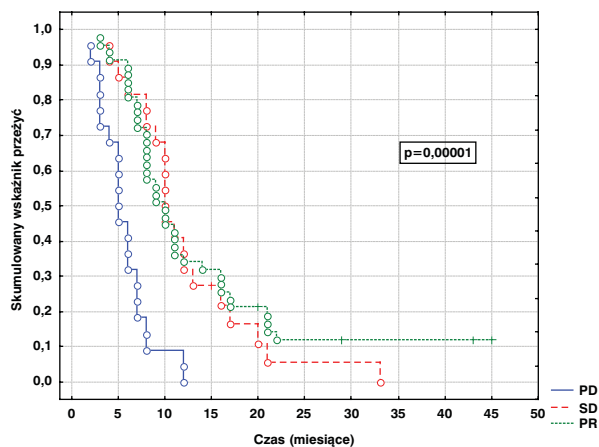
Ryc. 3. Przeżycie w zależności od płci w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV



Ryc. 4. Przeżycie w zależności od stanu sprawności według Zubroda (PS) w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV



Ryc. 5. Przeżycie w zależności od liczby podanych cykli chemioterapii w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV



Ryc. 6. Przeżycie w zależności od wyniku leczenia w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV

Tab. IV. Czasy przeżycia w analizowanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV z uwzględnieniem badanych cech

Cecha		Czas przeżycia			Zakres	P
		Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył		
Płeć	K	9,5	7	14	3-33	0,49
	M	8	6	12	2-45	
Wiek	<65 lat	10	7	15	2-45	0,04
	≥65 lat	7	4,5	11	2-22	
TNM	IIIB	9	5	12	2-45	0,78
	IV	8	6	13	2-33	
PS	1	10	8	17	3-45	0,001
	2	7	5	10	2-45	
Leczenie	1xMIC	5	3	6	2-7	0,00002
	2xMIC	5	4	10	2-17	
	3xMIC	8	6	12	3-20	
	4xMIC	10	8	17	4-45	
Wynik leczenia	PD	5	3	7	2-12	0,00001
	SD	10	8	15	4-33	
	PR	10	7	17	3-45	

Tab. V. Analiza wieloczynnikowa w badanej grupie 91 chorych z NDRP w stopniu IIIB i IV – model Coxa

Cecha	Ryzyko względne (95% CI)	P	
Wiek	<65 lat	1	0,009
	≥65 lat	1,89 (1,18-3,03)	
PS	1	1	0,04
	2	1,63 (1,03-2,6)	
Wynik leczenia	PD	3,42 (1,84-6,36)	0,0001
	SD	1,85 (1,36-2,52)	
	PR	1	

Tab. VI. Charakterystyka działań niepożądanych w analizowanej grupie 91 pacjentów z NDRP w stopniu IIIB i IV, po zastosowaniu schematu MIC wg III i IV stopnia WHO

Działania niepożądane	Liczba chorych, u których wystąpiły objawy niepożądane	% ogółu chorych z 91 badanymi pacjentów
Leukopenia	4	4,4
Anemia	5	5,5
Trombocytopenia	1	1,1
Wymioty	5	5,5
Nefrotoksyczność	1	1,1
Ogółem	16	17,6

(Tabela V), w której jako czynniki rokownicze potwierdzono wiek oraz stan sprawności i wynik leczenia.

Objawy toksyczne w analizowanej grupie 91 pacjentów wystąpiły u 17,6% (Tabela VI). Dotyczyły one głównie układu krwiotwórczego (11,0%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (5,5%). U wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 cykle leczenia, nastąpiła utrata owłosienia.

Dyskusja

Stosowanie leków cytostatycznych w terapii NDRP zarówno w leczeniu indukcyjnym, będącym elementem leczenia radykalnego, jak również w postępowaniu paliatywnym, jest zalecanym postępowaniem w tej grupie chorych. Obecnie, zgodnie z zaleceniami systemowego leczenia zaawansowanego NDRP, proponuje się stosowanie schematów 2- lekowych z udziałem cisplatyny (3-4 cykle), a jedynie w przypadku postępującej regresji – kontynuowanie kuracji do 6 cykli [3]. Wiele badań wykazało bowiem, że schematy chemioterapii złożone z większej liczby leków nie wpływają korzystnie na wskaźniki przeżycia chorych, a ich toksyczność jest bardziej nasiloną [4, 5]. Program MIC (cisplatyna, mitomycyna, ifosfamid) był stosowany przez wiele lat, w wielu ośrodkach zajmujących się leczeniem zaawansowanego NDRP i był wielokrotnie oceniany w badaniach prospektywnych i retrospektywnych [6-12].

Cullen [6] zastosował ten sam sposób leczenia u 66 pacjentów. Program ten pozwolił na uzyskanie odpowiedzi w 56% przypadków klinicznych, przy akceptowalnej toksyczności. Podobne wyniki otrzymali Giron i wsp. [7] – opisując 32 chorych oraz Miles, który przeprowadził leczenie u 45 pacjentów [8]. U wszystkich chorych zastosowano chemioterapię według schematu MIC. W badaniu uzyskano porównywalne wyniki – odpowiednio 54% i 56%. Zaobserwowano również poprawę stanu ogólnego i samopoczucia pacjentów, będącą wynikiem częściowego ustąpienia objawów choroby u tych, którzy odnieśli korzyść z leczenia. Nieco gorzej wypadły badania przeprowadzone przez Crino i wsp. Program MIC zastosowano u 70 chorych, 29 (41%) z nich odpowiedziało na leczenie, w tym u 6 osób wystąpiła całkowita remisja a u 23 częściowa [7].

Cullen [6] zaobserwował ciężkie wymioty u 6 pacjentów (na 66 badanych). Jedna osoba z tego powodu zrezygnowała z dalszej chemioterapii. U 10 chorych nie wystąpiły żadne zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Leukopenia i/lub trombocytopenia wystąpiły u 8% pacjentów.

W badaniach przeprowadzonych przez Crino i wsp. [9] działania niepożądane kształtowały się w sposób następujący: leukopenia – 11,7%, anemia – 12,5%, trombocytopenia – 5,6%, zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 11,7%, uszkodzenie nerek – 3,2%, uszkodzenie słuchu – 1,6%.

W analizowanej grupie średnia długość przeżycia wyniosła 11,2 miesiąca. Krótsze, poniżej 6 miesięcy przeżycie dotyczyło głównie pacjentów z progresją choroby (PD).

W badaniach Crino i wsp. [11] średnie przeżycie wynosiło 11,4 miesiąca.

W 1997 roku Lopez i wsp. [13] w swoich badaniach wykazali, że zastosowanie w chemioterapii cisplatyny zmniejsza aż o 27% względne ryzyko zgonu oraz zwiększa o 10% liczbę chorych żyjących rok. W badanej grupie mediana czasu życia była większa o 6 tygodni w porównaniu z grupą leczoną tylko objawowo.

Reasumując, w badanej grupie:

- uzyskano odpowiedź na leczenie u 47 chorych (51,6%) (w innych badaniach: 41% [9], 54% [7], 56% [6,8]),
- remisji całkowitej nie uzyskano u żadnego pacjenta (0%) (w innym badaniu [9] uzyskano ją u 8,6% chorych),
- średnia długość przeżycia wyniosła 11,2 miesiąca, (w innym badaniu [9] 11 miesięcy 4 dni),
- znaczny odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (PR), przeżył 1 rok i dłużej,
- w porównaniu z chorymi, którzy nie zareagowali na leczenie (SD i PD) ($p=0,0001$), potwierdza to fakt, że chemioterapia z zastosowaniem pochodnej platyny w kombinacji z innymi cytostatykami wpływa na wydłużenie czasu przeżycia,
- toksyczność stosowanego leczenia była w pełni akceptowalna, objawy niepożądane wystąpiły u 16 chorych (17,6%) według III i IV stopnia WHO. Były to:
 - a) leukopenia u 8 pacjentów (4,4%), w innych badaniach: 8%[6], 11,7%[9],
 - b) anemia u 5 pacjentów (5,5%), w innym badaniu: 12,5%[9],
 - c) trombocytopenia u 1 chorego (1,1%), w innych badaniach: 5,6%[9], 8%[6],
 - d) wymioty u 5 pacjentów (5,5%), w innych badaniach: 9,1%[6], 11,7%[9],
 - e) nefrotoksyczność u 1 pacjenta (1,1%), w innym badaniu: 3,2%[9],
 - f) u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 2 cykle leczenia nastąpiła utrata owłosienia.

Podsumowanie

Przez wiele lat uznawano, że NDRP jest oporny na chemioterapię, obecnie wiemy, że jest to błędne rozumowanie. Znanych jest kilkanaście leków wykazujących aktywność w tej jednostce chorobowej, między innymi leki wchodzące w skład schematu MIC (mitomycyna, ifosfamid, cisplatyna). Celem takiego leczenia w stopniu IIIB i IV jest głównie wydłużenie czasu przeżycia oraz poprawa jego komfortu. MIC stosujemy zarówno w leczeniu indukcyjnym, będącym elementem leczenia radykalnego, jak również w postępowaniu paliatywnym.

Dr n. med. Rodryg Ramlau
 Oddział Onkologii Klinicznej
 Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruzlicy
 SP ZOZ
 ul. Szamarzewskiego 62, 60-569 Poznań

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarkowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2003 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 2005.
2. Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna*. Tom II. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne Borgis; 2001, 13-47.
3. Jassem J, Drosik K, Dziadziuszko R i wsp. Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: konferencja okrągłego stołu. *Nowotwory J Oncol* 2005; 55: 160-6.
4. Delbaldo C, Syz N, Michiels S i wsp. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 470-84.
5. Bagstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA i wsp. Addressing the optimal number of cytotoxic agents in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC): a metaanalysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 623. Abstract 2510.
6. Cullen M. H. Trials with Mitomycin, Ifosfamide and Cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1995; 12 (Suppl.1): S95-S106.
7. Giron CG, Ordonez A, Jalon JI i wsp. Combination chemotherapy with ifosfamide, mitomycin and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 851-3.
8. Miles DW, Earl HM, Drake J i wsp. Combination chemotherapy with mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 183.
9. Crino L, Corgna E, Porozzi S. A better therapeutic profile for the combination of Mitomycin-C, Ifosfamide and Cisplatin (MIC) in advanced non-small cell lung cancer: a useful dose-schedule modification. *Ann Oncol* 1997; 8: 709-11.
10. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W i wsp. Clinch Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24: 17-24.
11. Zaniboni, Meriggi F, Rizzi A. Paclitaxel, Ifosfamide and Carboplatin for the treatment of Stages IIIB and IV non-small cell lung cancer: Preliminary Results Seminars in Oncology, Vol. 24, No 4, Suppl. 12 (August) 1997: S12-70 – S12-72.
12. Perry MC, Ihde DC, Herndon JE. Paclitaxel / ifosfamide or navelbine/ ifosfamide chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: CALBG 9532. *Lung Cancer* 2000; 28: 63-8.
13. Lopez PG, Stewart DJ, Newman TE i wsp. Chemotherapy in stage IV (metastatic) non-small cell lung cancer. Provincial Lung Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1997; 1: 18-27.

Otrzymano: 19 czerwca 2006 r.

Przyjęto do druku: 3 października 2006 r.