

Prognostické faktory ovlivňující přežití při chemoradioterapii inoperabilního nemalobuněčného karcinomu plic.

Zemanová M., Petruželka L., Zatloukal P., Judas L., Marel M., Tomancová V.

1) *Onkologická klinika VFN 1. LF UK, Praha*

2) *Klinika pneumologie a hrudní chirurgie 3. LF UK a FNB, Praha*

3) *Klinika tuberkulózy a respiračních onemocnění VFN 1. LF UK, Praha*

4) *Oddělení radiační ochrany VFN, Praha*

Úvod

Bronchogenní karcinom je příčinou přibližně 6000 úmrtí v České Republice ročně. Nemalobuněčný karcinom tvoří většinu 80% všech plicních tumorů a přibližně 35% těchto pacientů má lokálně pokročilé, ale nikoli metastatické onemocnění v době diagnózy. Základní léčebnou modalitou v tomto stadiu je od 80tých let minulého století radioterapie (RT). Jak prokázala metaanalýza v BMJ z roku 1995 (1), přidání sekvenční chemoterapie (CHT) k radikální radioterapii prodlužuje přežití. Ovšem prognóza těchto pacientů zůstává špatná s 3-letým přežitím přibližně 14%. V současné době se zdá být účinnější konkomitantní chemoradioterapie (CHRT) než sekvenční postup (2,3,4), nebo než radioterapie samotná (5). Dosud však není definován optimální

BRONCHOGENNÍ KARCINOM

léčebný režim a je nastolena celá řada otázek týkajících se kombinace a dávek použitých cytostatik, délky terapie, dávky a frakcionace radioterapie, o začlenění cílené biologické léčby do algoritmu ani nemluvě. Jednou z řešených otázek v užití konkomitantní CHRT je, zda je účinnější zařadit radioterapii na samý začátek léčby, nebo až po několika cyklech indukční chemoterapie. Jednoznačnou odpověď zatím klinický výzkum nepodává, i když některé prezentované studie (6) svědčí ve prospěch časného zahájení RT, podobně jako se osvědčilo v případech malobuněčného karcinomu. Obvyklejším postupem je podání 2 cyklů indukční chemoterapie a následné konkomitantní CHRT (7).

Cílem této retrospektivní studie u souboru nemocných s pokročilým NSCLC léčených konkomitantní chemoradioterapií na našem pracovišti od roku 1996 je analýza celkového přežití ve vztahu ke klinickým a léčebným proměnným (pohlaví, věk, PS, stadium, histologický typ, stupeň anémie, dávka záření, interval mezi zahájením CHT a RT, režim chemoterapie).

Materiál a metody

V období 4/1996 až 9/2005 bylo na Onkologické klinice VFN Praha indikováno k radioterapii s radikálním léčebným záměrem s konkomitantně podávanou chemoterapií pro inoperabilní NSCLC 101 nemocných (72 mužů, 29 žen) o průměrném věku 61 let. Střední doba sledování je 72 měsíců, s rozmezím 17 – 123 měsíců. Stadium IIIA a výjimečně IIB bylo zastoupeno v 25%, 76% představovalo stadium IIIB. Všechny případy byly morfologicky verifikovány se zastoupením epidermoidního karcinomu v 50%, non-skvamózního 26% (adenokarcinom 21%, velkobuněčný 3%, adenoskvamózní 2%) a ve 24% šlo o nediferencovaný NSCLC. Hodnocení výkonnostního stavu dle WHO stanovilo u 30% performance status (PS) 0, u 65% PS 1 a u 5% bylo zjištěno PS 2. Radioterapie byla předepsána v dávce 59,4-60Gy/ 30-33 frakcích v denní frakcionaci. Chemoterapie byla nejčastěji (69%) podávána ve složení cisplatina 80 mg/m² 1. den cyklu + vinorelbin 25 mg/m² den 1,8,15 ve čtyřtýdenním cyklu, od roku 2002 také cisplatina 80 mg/m² 1. den cyklu + vinorelbin 25 mg/m² den 1 + 8 v třítydenním cyklu (22%), po dobu 4 cyklů. Během radioterapie byla dávka vinorelbínu redukována na 12,5 mg/m² ve 4 týdenním a na 15 mg/m² v třítydenním cyklu. V 9% případů byl konkomitantně podáván cytostatikem paclitaxel 60 mg/m² 1x týdně, ve 4% samostatně, v 5% předcházela nebo následovala chemoterapie s platinovým derivátem, v počtu 2-4 cyklů. Zahájení radioterapie bylo optimálně navrženo od počátku 2. cyklu CHT. Skutečný interval mezi prvním dnem podání chemoterapie a zahájením radioterapie byl v rozmezí 0 – 121 dní, s mediánem 32 dní. 50% nemocných mělo interval 26-38 dní. Individuálně byla po ukončení CHRT po celkovém zhodnocení rozsahu residuální choroby a stavu pacienta indikována operace. Celkové přežití bylo podrobeno univariační analýze podle těchto kritérií: pohlaví, věk nad versus pod mediánem, PS 0 versus 1 versus 2, stadium IIIB versus nižší, T-stadium T1-3 versus T4, N-stadium 0-2 versus 3, histologický typ – dlaždicový versus non-squamosní versus nediferencovaný, stupeň anémie dle WHO definovaný jako nadir v průběhu léčby, dávka záření nad 95% versus 90-95% versus pod 90% plánované dávky, interval mezi zahájením CHT a RT pod versus nad mediánem a režim chemoterapie 3týdenní cisplatina plus vinorelbin versus 4týdenní stejný režim versus paclitaxel weekly. Interval mezi CHT a RT byl analyzován také po rozdělení celého souboru na kvartily, t.j. čtyři přibližně stejně početné skupiny s intervalem 0-25 dní (první kvartil = percentil 0-25), 26-32 dní (druhý kvartil = percentil 26-50), 32-38 dní (třetí kvartil = percentil 51-75) a 39 – 121 dní (čtvrtý kvartil = percentil 76-100). Všechny tyto proměnné byly podrobeny Coxově regresní analýze. Statistická analýza dat byla provedena v programu Statistika verze 7.0 (StatSoft, Inc. 2004).

Výsledky

V celém souboru byl zjištěn medián přežití 17,1 měsíců a medián doby do progresu 13,5 měsíců. 3-leté přežití je 27%, 5-leté přežití odhadované je 18%, skutečné 5-leté přežití u 61 nemocných s mediánem sledování nad 60 měsíců je 23%. K 1.2.2007 zemřelo 80% nemocných, z toho 10% prokazatelně bez progresu. Ve třech případech došlo k úmrtí v průběhu terapie – 1x na embolizaci, 2x na komplikace terapie. Plánovaná terapie nebyla dokončena u dalších 6 pacientů – 2x pro tracheoesofageální příštel, 2x pro časnou lokální progresi, 2x pro metastázy v mozku. Recidiva nastala u 77% nemocných, a to v 17% jen lokálně, v 13% došlo současně k lokální progresi i vzdálené diseminaci a v 29% případů byly prvním místem recidivy vzdálené metastázy. V 21% nebyla lokalizace recidivy zjištěna. CNS bylo prvním a s jednou výjimkou také jediným místem recidivy v 16% případů.

Po dokončení chemoradioterapie podstoupilo 14 pacientů (14%) thorakotomii. Ve 3 případech byla operace ukončena jako explorativní výkon. U 11 pacientů proběhla R0 resekce, z toho ve třech případech byl nalezen residuální tumor v rozsahu T1-T2, lymfatické uzliny byly vždy negativní, v 8 případech byla potvrzena patologicky kompletní remise.

Při univariační analýze bylo zjištěno signifikantně delší celkové přežití pro N-stadium N0-N2 ($p=0,03$), pro delší interval mezi zahájením CHT a RT ($p=0,03$), a pro nemocné s radikální R0 resekci ($p=0,00006$). Při rozdělení intervalu CHT-RT na kvartily měla univariační analýza trend k významnosti (0,069), při tom nápadný rozdíl byl mezi druhým a třetím kvartilem (těsně nad a pod mediánem). V multivariační analýze byl potvrzen vliv delšího intervalu mezi zahájením CHT a RT na přežití ($p=0,003$), i prognostický význam resekce (0,00009), navíc jako nezávislé faktory pro delší přežití byly stanoveny tyto parametry: ženské pohlaví ($p=0,025$), vyšší (resp. blíží se plánovaným 100%) dávka RT ($p=0,02$). Nesignifikantní trend byl shledán ve prospěch třítydenního cyklu ($p=0,079$) a ve prospěch pacientů vyššího věku (nad mediánem) ($p=0,08$).

Závěry

Faktory spojené s horší prognózou přežití v jednorozměrné analýze jsou: N-stadium N3 a interval mezi zahájením CHT a RT kratší než medián 32 dní.

BRONCHOGENNÍ KARCINOM

Ve vícerozměrné analýze nebyla potvrzena statistická významnost N-stadia, ale byl potvrzen pozitivní význam delšího intervalu mezi zahájením chemoterapie a radioterapie.

Interval CHT-RT hraje roli, ale vysvětlení pro tak velký rozdíl v délce přežití při malé změně intervalu mezi začátkem chemoterapie a radioterapie dosud nemáme. Vícerozměrná analýza předpokládá oproti univariační analýze další významné faktory pro délku přežití a to ženské pohlaví a maximální plánovanou dávku radioterapie.

Význam operace jako pozitivního prognostického faktoru pro přežití v našem souboru je nutno hodnotit obezřetně. Spíše než resekce samotná je zřejmě významný fakt, že operace byla indikována u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu, s žádným (8x patologická CR) nebo velmi malým residuem choroby.

Literatura

1. Anonymous. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. Non-Small Cell Lung cancer Collaborative Group. Br Med J 1995, 311:899-909
2. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2003,22:621 (abstr 2499)
3. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999, 17: 2692-2699
4. Zatloukal P, Petruželka L, Zemanová M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer, 2004, 46, 1, s. 87-98
5. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 pateints. Annals of Oncology, 2006, 17:473-483
6. Bonomi P, Curran W, Choy H, et al. Randomized 3-arm phase II study of paclitaxel, carboplatina, and thoracic radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). Report of Locally advanced Multimodality protocol (LAMP)-ACR 427. Lung Cancer, 2003, 41, supl.2, S77
7. Vokes E, Herndon JE, Crawford J, et al. Randomized Phase II Study of Cisplatin With Gemcitabine or Paclitaxel or Vinorelbine as Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431 J Clin Oncol 2002, 20:4191-4198.