

*Zbigniew Czownicki, Piotr Pasz, Antoni Michałek,
Jerzy Zientek, Anna Zientek, Hanka Koźlik*

Z Poradni Onkologicznej Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej w Cieszynie
Kierownik: dr n. med. Z. Czownicki
Z Pierwszego i Drugiego Oddziału Chorób Płucnych
Szpitala Śląskiego w Cieszynie

ZASTOSOWANIE ETOPOZYDU, IFOSFAMIDU I CYSPLATYNY (EIP) W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH POSTACI NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA.

RESULTS OF TREATMENT FOR INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS
WITH ETOPOSIDE, CISPLATIN AND IFOSFAMIDE

Summary: Recent studies have pointed out that chemotherapy can prolong life in advanced inoperable cancer patients. A clinical study to evaluate response and toxicity of the combination of etoposide, ifosfamide and cisplatin (EIP) in the treatment of inoperable non-small cell lung cancer was performed. 25 patients entered the study. Treatment consisted of etoposide 120 mg/m² given i.v. on days 1-3, ifosfamide 1,5 g/m² given i.v. on days 1-5 with mesna protection and cisplatin 20 mg/m² given i.v. on days 1-5. Cycles were repeated every 4 weeks for a maximum of 6 in responders. 16 (64%) patients responded to treatment, 13 (52%) reached partial and 3 (12%) complete remission. In two recurrent cases second remission was achieved after reinstitution of the EIP regimen. Median survival time was 13 months (range 7-48 months) for responders and 5 months (range 2-11 months) for non-responders. Overall treatment was well tolerated with granulocytopenia being the most frequent toxicity. The results are encouraging for further investigations. Application of higher doses of ifosfamide with colony stimulating factors protection is planned.

Key words: NSCLC, chemotherapy VIP, toxicity

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2000, 68, 9-10, 411-416

Wstęp Rak płuca stanowi najczęstszą przyczynę zgonów w uprzemysłowionych krajach zachodnich (11, 19, 21, 22). Przewiduje się, że w 2000 r. liczba nowych przypadków na świecie sięgnie 2 milionów. Zachorowalność na ten nowotwór wykazuje w świecie tendencję wzrostową. W Polsce w 1963 r. zarejestrowano 3967 chorych na raka płuca. W 1993 r. liczba ta wzrosła pięciokrotnie do 19 738 przypadków (25). Około 75% przypadków raka płuca stanowi rak niedrobnokomórkowy (NDRP). W momencie rozpoznania jedynie 25% chorych kwalifikuje się do radykalnego leczenia chirurgicznego (5, 10, 17, 22).

Mediana czasu przeżycia chorych na nieoperacyjnego NDRP poddanych leczeniu paliatywnemu nie przekracza 17 tygodni od ustalenia rozpoznania. Perspektywne badania kliniczne wskazują na możliwość podwojenia tego okresu poprzez stosowanie nowoczesnych metod leczenia chemicznego (2, 5, 9, 11, 14, 19).

Celem niniejszej pracy była ocena wyników leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, z uwzględnieniem toksyczności stosowanych leków: etopozy-

du, ifosfamid i cysplatyna (EIP) we własnej modyfikacji dawek, czasu i rytmu podawania. Wykorzystano polską replikę ifosfamidu (Macdafen) zsyntetyzowaną wg. oryginalnej metody w Instytucie Farmaceutycznym w Warszawie (6, 24).

**Metoda
i materiał
kliniczny**

Do leczenia zakwalifikowano 25 chorych na nieoperacyjnego NDRP (potwierzonego histologicznie lub/i cytologicznie), hospitalizowanych w okresie od 1.08.1995 r. do 1.08.1998 r. Wśród chorych w wieku od 46 do 70 lat było 22 mężczyzn i 3 kobiety w dobrym stanie sprawności (0-2), bez współistniejących schorzeń stanowiących przeciwwskazanie do leczenia chemicznego. Kryterium zakwalifikowania chorych do leczenia były prawidłowe wyniki badań morfologicznych i biochemicznych krwi. Nie kwalifikowano chorych z przewidywanym okresem przeżycia krótszym niż 8 tygodni, uprzednio leczonych chemicznie lub promieniami oraz chorych, u których nie można było obiektywnie ocenić rozmiarów guza. Histologicznie lub/i cytologicznie rozpoznawano raka płaskonabłonkowego u 22 chorych, raka gruczołowego u dwu chorych i raka olbrzymiokomórkowego u jednego chorego. Stopień zaawansowania nowotworu ustalono na podstawie badania przedmiotowego, zdjęć przeglądowych i tomograficznych klatki piersiowej, bronchofiberoskopii z pobraniem materiału do badania cytologicznego lub histologicznego, USG lub/i tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz weryfikacji histologicznej klinicznie rozpoznanych przerzutów w obwodowych węzłach chłonnych. U 7 chorych stopień zaawansowania oceniano na IIIA, u 5 chorych na IIIB i u 13 chorych – na IV. Spośród 7 chorych w stopniu zaawansowania IIIA – 2 nie wyraziło zgody na leczenie chirurgiczne, a pozostałych 5 zdyskwalifikowano od operacji z powodu przeciwwskazań internistycznych. W grupie 13 chorych w IV stopniu zaawansowania przerzuty odległe zlokalizowane były w płucu po stronie zmiany pierwotnej – u 3 chorych, w płucu po stronie przeciwnej – u 4 oraz w obu płucach – u 2 chorych. Przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego stwierdzono u 3 chorych po stronie przeciwnej, z równoczesnym zajęciem węzłów szyjnych u 1 chorego.

U 23 chorych nowotwór stwierdzono po raz pierwszy przed podjęciem leczenia chemicznego, dwaj chorzy zgłosili się z objawami nawrotu po leczeniu operacyjnym. U jednego z nich stwierdzono radiologicznie guz w łożu po pneumonektomii, po 8 miesiącach od zabiegu, u drugiego przerzut do węzła nadobojczykowego po stronie wykonanej przed czterema miesiącami lobektomii.

Wśród schorzeń współistniejących stwierdzono wrzodziejące zapalenie jelit u 1 chorego, niewydolność wieńcową – u 5, nadciśnienie tętnicze u 4 i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc u 6 chorych.

Chorzy podano 2-6 cykli leczenia chemicznego. Chorzy otrzymywali ifosfamid (Macdafen) w dawce 1,5 g/m² i.v. przez 5 kolejnych dni, cysplatynę w dawce 20 mg/m² i.v. przez 5 kolejnych dni oraz etopozyd w dawce 120 mg/m² i.v. przez pierwsze trzy dni cyklu. Cykle powtarzano co 28 dni planując 6 cykli na kurację. Jako postępowanie zabezpieczające przed powikłaniami ze strony układu moczowego stosowano Antiuron (mesna) oraz nawadnianie. Nudności i odruchy wymiotne łagodząco podawaniem Zofranu.

Całkowitą remisję rozpoznaną za pomocą diagnostyki obrazowej potwierdzono każdorazowo badaniem bronchoskopowym włącznie z pobraniem kontrolnego wymazu z oskrzela z miejsca po ustąpieniu zmiany nowotworowej.

W przypadku stwierdzenia progresji schorzenia po upływie 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, chorych kwalifikowano do terapii alternatywnej lub do postępowania objawowego. U 4 chorych kurację przerwano po podaniu 2 cykli z powodu progresji, u 2 chorych kurację powtórzono w momencie nawrotu schorzenia.

Wyniki leczenia oceniano wg kryteriów WHO (17). Za czas przeżycia uznano okres, jaki upłynął od początku leczenia do zakończenia obserwacji lub do zgonu.

Wyniki

Remisję uzyskano u 16 (64%) leczonych, w tym całkowitą (CR) u 3 (12%) i częściową (PR) u 13 (52%) chorych. Stabilizację (NC) procesu chorobowego obserwowano u 6 (24%) chorych, u pozostałych 3 (12%) chorych wystąpiła progresja (P) w czasie leczenia (tab. I).

Tabela I. Stopień odpowiedzi na leczenie w zależności od stopnia zaawansowania raka.

Table I. Response degree to the treatment according to lung cancer stage.

Stopień zaawansowania Staging	Liczba chorych No of pts	Odpowiedź na leczenie Reponse to treatment			
		CR n (%)	PR n (%)	NC n (%)	P n (%)
III A	7	–	7 (28)	–	–
III B	5	–	–	2 (8)	3 (12)
IV	13	3 (12)	6 (24)	4 (16)	–
Razem/Total	25	3 (12)	13 (52)	6 (24)	3 (12)

Czas przeżycia wszystkich chorych ustalony w momencie zakończenia obserwacji wahał się od 2 do 48 miesięcy (mediana 12 miesięcy). Mediana czasu przeżycia chorych z pozytywną odpowiedzią na leczenie wynosiła 13 miesięcy, podczas gdy mediana czasu przeżycia chorych nie reagujących na leczenie nie przekraczała 5 miesięcy (tab. II).

Tabela II. Czas przeżycia w zależności od stopnia remisji.

Table II. Survival time by remission rate.

	Liczba / number	Czas przeżycia w mies. / Survival time (months)	
		mediana median	zakres range
Ogół leczonych/ total number	25*	12	2-48
Remisja całkowita i częściowa (CR+PR)	16	13	7-48
Stabilizacja i progresja (NC+P)	9	5	2-11

* 8 chorych przeżyło powyżej 12 miesięcy/ 8 patients lived more than 12 month.

U 2 chorych z całkowitą remisją, u których powtórzono leczenie schematem EIP w momencie wystąpienia nawrotu uzyskano powtórnie remisję trwającą 12 i 20 miesięcy. U chorych z remisją obserwowano poprawę stanu ogólnego, zmniejszenie duszności, ustępowanie bólów, poprawę łaknienia i przybór masy ciała.

Ocena toksyczności

Stopień nasilenia objawów toksycznych w wyniku stosowania cytostatyków określono w pięciostopniowej skali WHO.

Na podstawie badań obrazu krwi obwodowej wykonywanych bezpośrednio i w dziesiątym dniu po zakończeniu leczenia, jak również przed każdym kolejnym cyklem, stwierdzono leukopenię z granulocytopenią w stopniu II u 5 (20%) chorych, a w stopniu III – u 2 (8%) leczonych. Z powodu przejściowego obniżenia wydolności układu krwiotwórczego w 2 przypadkach wydłużono dwukrotnie przerwę między cyklami z równoczesną redukcją dawek leków o 25%. U 2 chorych z granulocytopenią wystąpiły objawy infekcji, którą opanowano stosowaniem antybiotyków, przetaczaniem masy leukocytarnej oraz podawaniem czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Nieznaczne obniżenie poziomu hemoglobiny u 14 chorych i liczby płytek u 3 chorych nie wymagało interwencji. Nie zaobserwowano również objawów niewydolności nerek i wątroby. U żadnego z chorych nie stwierdzono objawów toksycznego uszkodzenia pęcherza moczowego w postaci objawów subiektywnych względnie krwinko lub krwimoczu. Nudności i objawy utraty łaknienia o różnym nasileniu obserwowano u wszystkich chorych. Przemijające wymioty miały miejsce u 6 leczonych, wymioty o znacznym nasileniu u 3 chorych. Umiarkowane lub znacznieszego stopnia odwracalne wypadanie włosów występowało u wszystkich chorych (tab. III).

Tabela III. Toksyczność.

Table III. Toxicity.

Badany parametr/ Examined parameter	Liczba chorych (%) / Number of patients Stopień toksyczności wg WHO Degree of toxicity by WHO			
	I	II	III	IV
Hemoglobina	14(56)			
Leukocyty	10(40)	5(20)	2(8)	
Granulocyty	5(20)	5(20)	2(8)	
Płytki / thrombocytes	2(8)	1(4)		
Bilirubina		2(8)		
SGOT	5(20)			
SGPT	2(8)			
Kreatynina	1(4)			
Zakażenia/infections		2(8)		
Nudności/wymioty /nusea/vomiting	16(64)	6(24)	3(12)	
Wypadanie włosów /alopecia	10(40)	15(60)		

Omówienie Do najskuteczniejszych programów leczenia chemicznego zaawansowanych postaci NDRP należą programy oparte o cysplatinę (12, 19, 20). Korzystne efekty lecznicze osiąga się po zastosowaniu połączenia cysplatyny z etopozydem (14). Podejmowano próby dalszej poprawy wyników leczenia poprzez dodanie trzeciego leku, windezyiny (8), 5-fluorouracylu (15), mitomycyny (7). Za włączeniem do schematu ifosfamid przemawia wysoka skuteczność tego cytostatyku w monoterapii NDRP (3, 4, 11) oraz doświadczalnie stwierdzony synergizm działania ifosfamid z cysplatiną i etopozydem przy nie nakładającej się cytotoksyczności (13). W latach osiemdziesiątych przeprowadzono szereg badań klinicznych z zastosowaniem wymienionej kombinacji leków w zaawansowanej postaci NDRP, uzyskując remisję u 26-40% chorych oraz medianę czasu przeżycia 5-10 miesięcy (1, 16, 18, 22, 23). Niejednorodność materiałów klinicznych, niewielkie liczby chorych, różnice w dawkowaniu i rytmie podawania leków stosowane przez poszczególnych autorów nie pozwalają porównać efektywności schematów leczenia. W wyniku stosowania 3 lekowego skojarzenia uzyskaliśmy pozytywną odpowiedź u 16 na 25 chorych, o medianie czasu przeżycia 13 mies. Wyniki te mogły zależeć od udziału chorych w niższym stopniu zaawansowania (IIIA). Tym niemniej jednak uzyskanie 36% remisji w grupie chorych w IV stopniu zaawansowania oraz 13-miesięczna mediana czasu przeżycia chorych odpowiadających na leczenie potwierdzają skuteczność obranego schematu. Rozważamy również wpływ przyjętej wyższej dawki ifosfamid na cykl w porównaniu do dawek stosowanych przez innych autorów. Eskalacja dawki ifosfamid pod osłoną czynników wzrostowych układu krwiotwórczego wytycza dalsze kierunki poszukiwań klinicznych. Fakt uzyskania ponownej remisji w przypadku nawrotu przez powtórzenie leczenia schematem VIP zaobserwowany u 2 chorych wymaga zbadania na większym materiale klinicznym.

Wnioski

1. Schemat EIP jest skuteczny w leczeniu nieoperacyjnych postaci NDRP.
2. Tolerancja leczenia jest na ogół dobra i nie powoduje konieczności odstawienia leków. Do najpoważniejszych objawów ubocznych należą leukopenia z granulocytopenią.
3. Uzyskane wyniki leczenia zachęcają do dalszych prób klinicznych z zastosowaniem wzrastających dawek ifosfamid pod osłoną czynników wzrostowych układu krwiotwórczego.
4. Powtórzenie schematu EIP u 2 chorych pozwoliło uzyskać remisję po nawrocie.

Piśmiennictwo:

1. Ardizoni A., Fusco V., Gulisano M.: Etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat. Rep.*, 1987, 71, 1311-1312.
2. Cartei G., Cartei F. i wsp.: Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1983, 85, 794-800.
3. Constanzi J., Cagliano D. i wsp.: Ifosfamide in the treatment of recurrent and disseminated lung cancer. *Cancer Philad.*, 1978, 41, 1715.
4. Constanzi J., Morgan L., Hokansen J.: Ifosfamide in the treatment of extensive non- oat cell carcinoma of the lung. *Semin. Oncol.*, 1982, 9 (suppl.5), 61-65.
5. Cornier Y., Bergman D. i wsp.: Benefits of polichemotherapy in advanced non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1982, 50, 845-849.
6. Czownicki Z., Michalek A., Pasz P.: Macdafen in combination with cisplatin and etoposide in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). An interim analysis. 4th Central European Lung Cancer Conference. Gdańsk, Poland, 26-29 September 1966. *Abstr.* 119.
7. Dhingra H., Lee J.: Phase II trial of mitomycin-c, etoposide and high dose cisplatin chemotherapy in stage IV non-small cell lung carcinoma. *Proc. Soc. Clin. Oncol.* 1989, 8, 246.
8. Dhingra H., Valdavieso M.: Randomized trial of the combination of cisplatin and vindesine and/or Vp 16 in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1985, 3, 176-183.
9. Drings P.: European experience with ifosfamide in non-small cell lung cancer. *seminars Oncol.*, 1989, 16, 22-30.
10. Ettinger D.: Metastatic non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 1983, 9 (suppl.2), 569-579.
11. Ettinger D.: Ifosfamide in the treatment of non-small cell lung cancer. *Seminars Oncol.* 1989, 16 (suppl.3), 31-38.
12. Ginsberg R., Vokes E., Rabin A.: Non-small cell lung cancer. w de Vita V. Hellman S., Rosenberg S. (wyd.). *Cancer: principles and Practice of Oncology* (wyd. 5) Philadelphia, PA., Lippincot. 1997, 858-911.
13. Goldin A.: Ifosfamide in experimental systems. *Semin. Oncol.* 1992, 9, 14-23.
14. Klastersky I., Longeval E. i in.: Etoposide and cisplatin in non-small bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 1982, 9, 133.
15. Lee I., Dhingra H., Chiuten D.: Phase II pilot study with cisplatin, etoposide and continuous infusion of 5-fluorouracil in metastatic non-small cell lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1987, 10, 512-514.
16. Paccagnella A., Favetto A., Brades A. i wsp.: Cisplatin, etoposide and ifosfamide in non-small cell lung carcinoma. A phase II randomized study with cisplatin and etoposide as the control arm. *Cancer.*, 1990, 65, 2631-2634.
17. Papiński Z., Jansem I.: Rak płuca. *PZWL.* 1985.
18. Perez E., Gandara D.: Etoposide/ifosfamide/ Cisplatin regimen in metastatic non-small cell lung cancer. *Semin in Oncol.*, 1994, 21 (suppl. 4), 2-5.
19. Rapp E., Peter J. i wsp.: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. report of canadian multicenter randomized tial. *J. Clin. Oncol.*, 1988, 6, 633-641.
20. Ruckdeschel J., Finkelstein M., Ettinger D. i wsp.: A randomized trial of the four most active regimens of metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1986, 4, 22 – 44.
21. Samet I.: The epidemiology of lung cancer. *Chest.* 1993, 103, 204-295.
22. Shepherd F.: Future directions in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.*, 1994, 21 (suppl.4), 58-62.
23. Shirinian M., Lee J.: Phase II study of cisplatin, ifosfamide and etoposide combination for advanced non-small cell lung cancer. *Semin. Oncol.*, 1992, 19 (suppl. 12), 58-64.
24. Stec W., Radzikowski C., Szelejewski W.: Process for the production of the derivates of 1,2,3 oxazaphosphorine. Patent application N.PL 266-240, 1997.
25. Zatoński W., Tyczyński J.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 1993 roku. Centrum Onkologii, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Warszawa 1996, 22-23.

Wpłynęła: 19.01.2000 r.

Adres: Poradnia Onkologiczna Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej
43-400 Cieszyń ul. Bielska 4