

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S PLEVRALNO KARCINOZO PRI NEMIKROCELLULARNEM (NMCCP) KARCINOMU S HUMANIM INTERFERONOM ALFA (IFN- α)

Berta Jereb

Izvleček

Preživetje bolnikov s plevralno karcinozo zaradi pljučnega raka je slabo. Z aplikacijo IFN- α (2×10^6 IE) v plevralno votlino pri bolnikih z metastazami NMCCP je bilo mediano preživetje 10,8 meseca pri tistih, ki so imeli le simptomatsko zdravljenje pa 2,3 meseca.

Pri desetih bolnikih z NMCCP in plevralno karcinozo, ki so prejeli IFN- α in bili obsevani, je bilo mediano preživetje več kot eno leto.

V randomiziranem kliničnem poskusu na 43 bolnikih, ki so bili obsevani (skupina A), je polovica prejela tudi IFN- α intraplevralno (skupina B). Obsevani so bili na hemitoraks do 2400 cGy z dodatkom na tumor in mediastinum do 4400 cGy. IFN- α je bil apliciran 1-krat tedensko intraplevralno ali pa intramuskularno pri tistih, pri katerih ni bilo plevralnega izliva. Mediano preživetje pri skupini A je bilo 5,8 meseca, v skupini B pa 11 mesecev. Razlika ni bila statistično signifikantna ($P < 0,22$), tudi končno preživetje se v obeh skupinah ni razlikovalo ($P < 0,28$). Komplikacije zdravljenja so bile prav tako v obeh skupinah minimalne.

Kot paliativna metoda je pri zdravljenju pljučnega karcinoma s karcinozo plevre aplikacija IFN- α v kombinaciji z obsevanjem upravičena.

Uvod

Preživetje bolnikov s plevralnim izlivom zaradi bronhialnega karcinoma je zelo kratko.

Pri 41 bolnikih n.pr. je bilo povprečno preživetje 4,6 meseca in od teh je 19% bolnikov bilo živih še po šestih mesecih.⁽¹⁾ Med karcinomi pljuč je nemikrocellularni karcinom (NMCC) najpogostješi (75%) karcinom pri moških, diagnoza je v veliki večini primerov pozna (70 - 75%) in preživetje zelo slabo.

Petletno preživetje operabilnih (stadij I. in stadij II.) bolnikov je približno 30 do 40%. Pri bolnikih s stadijem III pa je preživetje manj kot 5%, od tistih, ki imajo plevralni izliv in pri tistih, ki so klasificirani kot stadij IV. pa ne preživi praktično nobeden⁽¹⁾

Niti kemoterapija niti obsevanje nista veliko pripomogla k preživetju teh bolnikov, predvsem ne tistih, ki imajo plevralni izliv. Več je bilo poskusov in v zadnjih letih je tudi nekaj spodbudnih poročil o efektu kemoterapije in imunološkega zdravljenja.⁽²⁾

Poročali smo že o 14 bolnikih z nemikrocellularnim karcinomom pljuč in plevralno karcinozo, ki smo jih zdravili z intraplevralno aplikacijo IFN- α in ugotovili,

da iz izliva izginejo maligne celice in hemoragični elementi, in da so komplikacije minimalne. Zdravljenje je tudi podaljšalo življenje teh bolnikov v primerjavi s tistimi, ki so imeli le simptomatsko zdravljenje. Povprečno preživetje je bilo pri tistih, ki so bili zdravljeni le simptomatsko 2,3 meseca, pri tistih, ki pa so prejeli IFN- α pa 10,8 meseca.⁽³⁾

Poročali smo tudi že o 10 bolnikih s plevralnim eksudatom po NMCCP, ki so bili lokalizirani v torakalni votlini in so se zdravili z obsevanjem in IFN- α . Mediano preživetje teh je bilo 17 mesecev, v primerjavi s skupino enakih bolnikov, ki so bili zdravljeni le simptomatsko bodisi z obsevanjem ali pleurodezo in so preživeli le 7 mesecev.⁽⁴⁾

Rezultati preteklih dveh serij so nas tako spodbudili, da smo pričeli zdravljenje bolnikov z rakom pljuč in plevralno karcinomo z IFN- α v randomiziranem kliničnem preskusu.

Bolniki in metode

43 bolnikov, ki so bili sprejeti na Onkološkem inštitutu med letom 1993 in do junija 1998, so bili zdravljeni zaradi NMCC pljučnega karcinoma s plevralno karcinomo. Pri vseh je bila diagnoza potrjena s citologijo malignih celic v izlivu ali z biopsijo plevre. Primarni tumor je bil v vseh primerih dokazan z bronho-skopijo in biopsijo. Razširjenost bolezni je bila določena z rentgensko preiskavo pljuč, CT možganov, z ultrazvokom trebuha in ^{99m}Tc kostno scintigrafijo, in sicer dodatno k drugim običajnim biokemičnim, hematološkim laboratorijskim preiskavam. Vključeni v randomizirano serijo so bili le tisti bolniki, ki niso bili starejši od 70 let in pri katerih smo menili, da je bolezen še lokalizirana v torakalni votlini.

Vsi bolniki so bili obsevani z 20 do 24 cGy na hemitoraks z dodatkom na primarni tumor in mediastinalne metastaze od 40 do 45 cGy. IFN- α je bil apliciran intraplevralno 1-krat na teden, dokler je bil prisoten plevralni izliv. Če plevralnega izliva ni bilo, so bili zdravljeni z IFN- α intramuskularno 2-krat na teden.

Stratifikacijo smo izvedli po štirih merilih, in sicer:

- starost manj ali več kot 55 let
- plevralni izliv prisoten ali ne in
- spol.

Tako smo imeli šest skupin. Tabela 1 prikazuje klinične podatke bolnikov v eksperimentalni in kontrolni skupini. Bolniki so se po končanem zdravljenju redno kontrolirali na Onkološkem inštitutu. Beležili smo komplikacije, in razširjenje bolezni ob recidivih. Preživetje smo računali po Kaplan-Meyerjevi metodi od dneva randomizacije do dneva smrti oziroma zadnje kontrole.

Pri bolnikih smo tudi ugotavljali vrednosti interferona v serumu ob začetku zdravljenja, med zdravljenjem in po zdravljenju.⁽⁵⁾

Učinek zdravljenja smo ocenjevali tudi s citološkimi pregledi plevralnega punktata, pri tistih bolnikih, ki so imeli izliv. Citološko smo preiskali izliv pred zdravljenjem in ob vsaki aplikaciji IFN- α . Opazovalna doba bolnikov je bila od dveh

Tabela 1

STAROST	A	B
< 55 let	2	8
> 55 let	18	15
povpr. starost ob vstopu v študijo	62	61
izliv		
DA	17	19
NE	3	4
moški	13	20
ženske	7	3
adeno Ca	11	18
planocell. Ca	9	5
skupaj	20	23

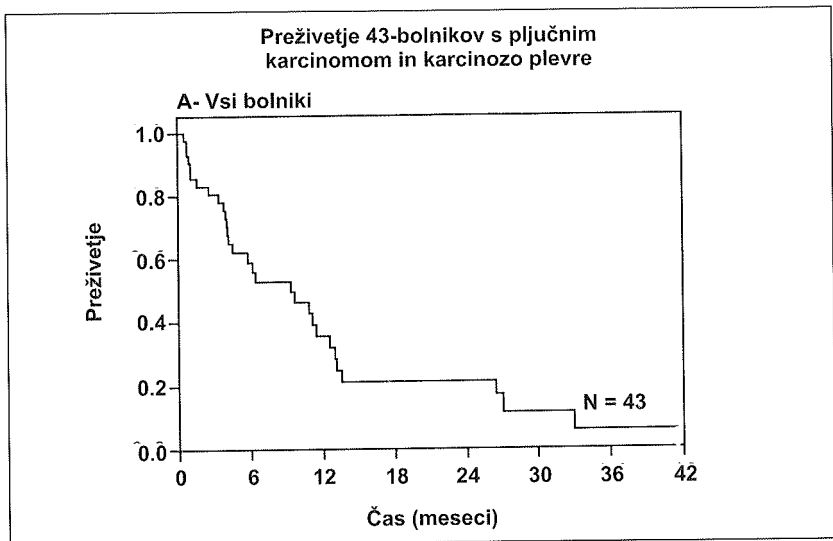
mesecev do pet let. Mediana opazovalna doba je bila v skupini A 5 mesecev, v skupini B pa 6 mesecev.

Večina bolnikov je imela plevralni izliv ob začetku zdravljenja, le pri nekaterih je bila karcinoma plevre ugotovljena med operacijo z histološko preiskavo. Kar zadeva starost in spol, so bolniki v obeh skupinah primerljivi. Pri vseh bolnikih v eni in drugi skupini so bile prizadete tudi bezgavke v mediastinumu. Histološki pregled je pokazal, da gre za adenokarcinom v veliki večini primerov, tudi glede tega je bila porazdelitev med obema skupinama zelo podobna.

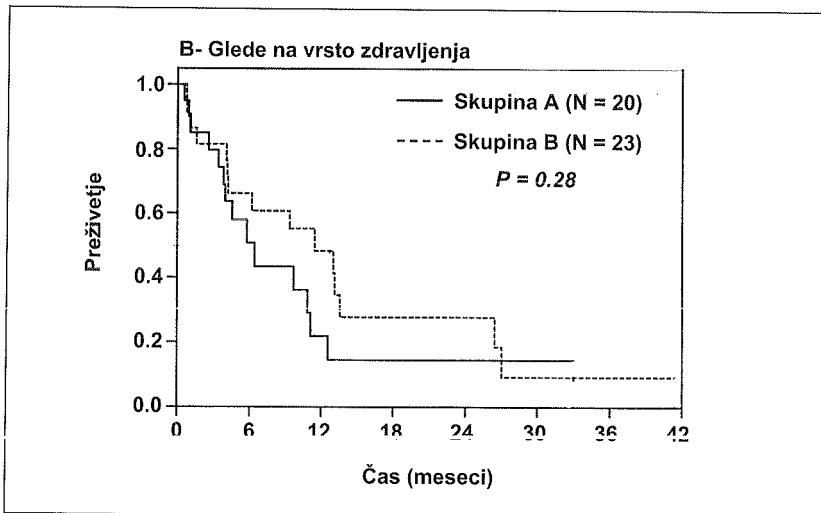
Rezultati

Slika 1A prikazuje preživetje vseh 43 bolnikov, slika 1B pa preživetje glede na vrsto zdravljenja. Razlika v preživetju med skupinama ni statistično značilna

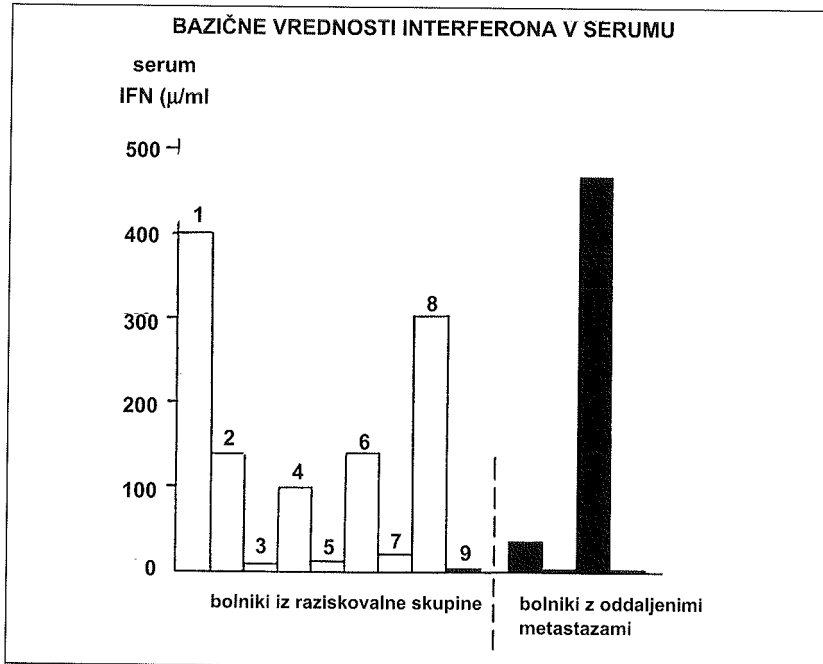
Slika 1A



Slika 1B



Slika 2

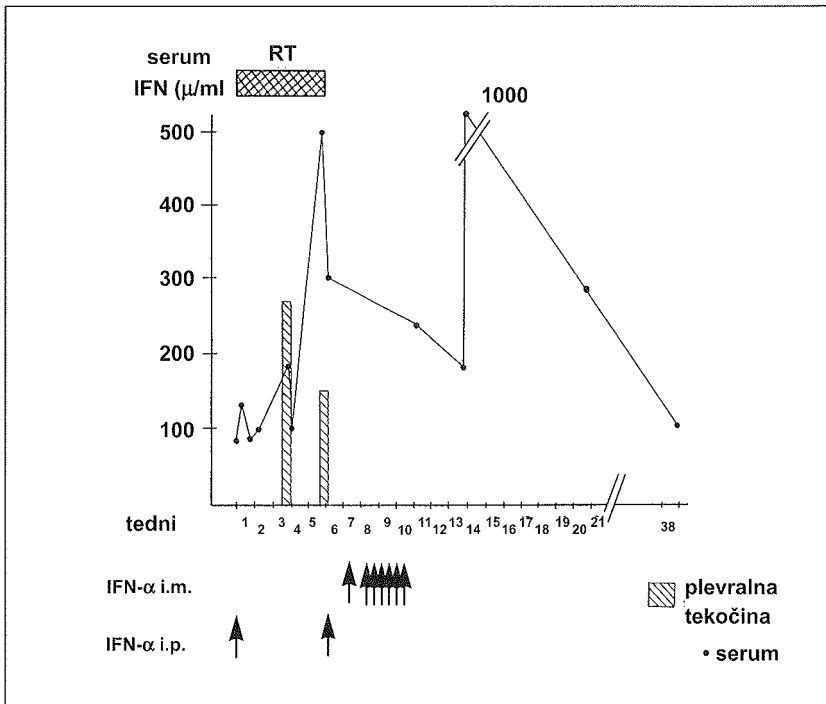


($P < 0.28$) Če pa primerjamo mediano preživetje, je razlika bolj očitna, v skupini A je mediano preživetje 5,8 meseca, v skupini B 10,97 meseca. Bolniki so zaradi bolezni umrli večinoma doma. Pri zadnji kontroli pa smo opazili progresivni razvoj bolezni in to bodisi zaradi metastaz v možganih ali pa lokalnega progressa. Zaradi tromboembolije je umrl en bolnik v skupini A in dva bolnika v skupini B.

Temperatura je bila pogost zaplet pri bolnikih, ki so prejeli IFN- α in sicer dan po aplikaciji, vendar pri nobenem ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja. Fibroza torakalne stene je bila pogosta pri tistih, ki so preživeli več kot pol leta v obeh skupinah.

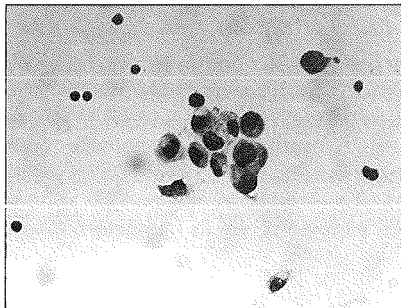
Pri preiskavah nivoja interferona v serumu nismo našli nobene atipične slike ali korelacije s kliničnim potekom. Slika 2 prikazuje bazične vrednosti nivoja interferona pri bolnikih, ki so bili randomizirani in pri štirih bolnikih, ki niso izpolnjevali pogojev za randomizacijo. Gre za precejšnje variacije teh vrednosti v obeh skupinah. Slika 3 prikazuje nivo interferona v serumu pri bolniku, ki je bil v dolgotrajni klinični remisiji. Naraščanje nivoja serumskega Interferona po končanem zdravljenju lahko sicer razložimo tudi z infekcijo, saj je bil pacient takrat "prehlajen".

Slika 3

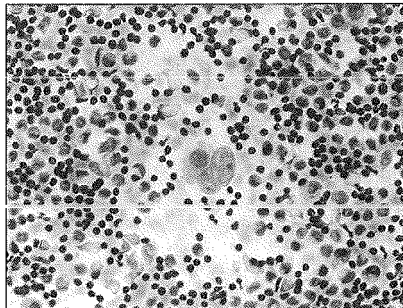


Slike 4 a,b,c,d prikazujejo spremembe v pleuralni tekočini bolnika ob zdravljenju z IFN- α . Pri vseh bolnikih, ki so imeli pleuralni izliv in so bili v skupini B, so maligne celice iz pleuralne tekočine izginile ali po drugi ali po tretji aplikaciji IFN- α . Tudi izliv se je zmanjšal in smo nadaljevali zdravljenje z IFN- α intramuskularno. Pleuralni izliv pri bolnikih, ki so bili obsevani, se je zmanjševal počasneje, vendar je tudi pri teh večinoma izginil do končanega obsevanja.

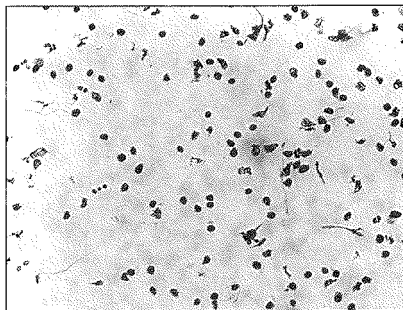
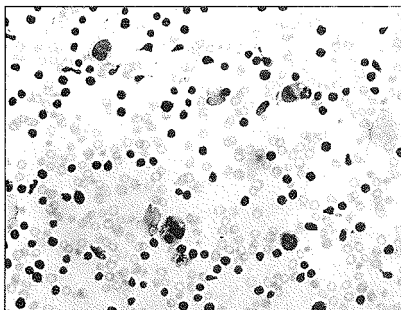
Slika 4a: pred 1. aplikacijo IFN- α celice adeno carcinoma v skupini



Slika 4b: ob 2. aplikaciji, manj malignih celic, številni levkociti



Slika 4c in 4d: brez malignih celic, manj levkocitov



Diskusija in zaključki

Kot pri prej objavljenih študijah rezultati zdravljenja bolnikov s pleuralno karcinomo pri NMCC pljučnem karcinomu kažejo na to, da dodatek IFN- α podaljša življenje. Toda pri veliki večini bolnikov, ki so bili zdravljeni z IFN- α ali pa brez, so se pojavile metastaze. Obstajajo študije z velikim številom bolnikov, ki ugotavljajo, da dodatek IFN- α poveča učinek zdravljenja, pa tudi toksične učinke brez pozitivnega učinka na preživetje.^(6,7) Tudi pri nas nismo mogli dokazati signifikantnega povečanja preživetja, je pa razlika v preživetju šest mesecev po končanem zdravljenju le dokaj opazna.

Naš rezultat je težko primerjati z rezultati drugih skupin, ker ni najti takih, kjer bi bili zdravljeni izključno bolniki s pleuralno karcinomo, pri katerih bi bila bolezen še lokalizirana na prsni koš. Ti so redki, zato je tudi naša preiskava tra-

jala več let. Ugotovimo lahko tudi, da je tudi s samim obsevanjem prsnega koša preživetje bolnikov bilo boljše kot pa pri tistih, ki niso bili zdravljeni, ali pa so bili zdravljeni le simptomatsko. Ker učinka na ozdravljenje tudi z dodatkom IFN- α nismo dosegli; domnevamo, da je NMCKP ob karcinozi plevre verjetno že ob diagnozi zelo razširjena bolezen, ker le v vseh slučaji pride do metastaz. Zaradi tega je pričakovati, da bo verjetno učinkovito le sistemsko zdravljenje v kombinaciji z IFN- α .⁽⁸⁾

Poleg že omenjenih nejasnosti pri zdravljenju pljučnega karcinoma z IFN- α ni jasno tudi, kateri odmerek, kateri čas in kateri tip interferona bi bil najučinkovitejši.

Rezultati randomizirane študije kažejo na izboljšanje preživetja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z IFN- α dodatno k obsevanju. Toleranca za zdravljenje je bila dobra. Preiskave nivoja Interferona v serumu ne kažejo na povezavo s kliničnim potekom bolezni.

V prihodnje bi priporočali glede na te rezultate uporabo IFN- α lokalno, vendar bi bilo mogoče uspešnejše, če bi istočasno uporabili tudi sistemsko kemoterapijo.

Legenda

1. van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy-associated effusions. *Acta Cytol* 1989; 33: 911-6.
2. Ruckdeschel JC. Is chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer »worth it«. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1293-6.
3. Terčej-Zorman M, Mermolja M, Jereb B et al. Human leukocyte interferon alpha (HLI-alpha) for treatment of pleural effusion caused by non small cell lung cancer: a pilot study. *Acta Oncol* 1991; 30: 963-5.
4. Jereb B, Petrič-Grabnar G, Terčej-Zorman M et al. Natural IFN-alpha for non-small-cell lung cancer with pleural carcinosis. *Radiol Oncol* 1993; 27: 326-31.
5. Mažuran R, Ilić-Sutlić M, Jereb B et al. Interpleural application of natural IFN alpha in breast cancer patients with pleural carcinomatosis: monitoring of immunotherapy by assaying serum interferon levels. *J Biol Regul Homeost Agents* 1992; 6: 46-52.
6. Ardizzoni A, Salvati F, Rosso R et al. Combination of chemotherapy and recombinant alpha-interferon in advanced non-small cell lung cancer: multicentric randomized FONICAP trial report. *Cancer* 1993; 72: 2929-35.
7. Pantel K, Passlick B, Izbicki JR et al. Early tumor cell dissemination in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30 (Suppl 1): S35.
8. Helsing M, Bergman B, Thaning L, Hero U, Joint Lung Cancer Study Group. Quality of life and survival in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving supportive care plus chemotherapy with carboplatin and etoposide or supportive care only: a multicentre randomised phase III trial. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1936-44.