

STRESZCZENIE

Wstęp: Chemioterapia oparta na pochodnych platyny, w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, pozwala na uzyskanie mediany czasu przeżycia całkowitego wynoszącej od 8 do 12 miesięcy i 30-40% pozytywnych odpowiedzi miejscowych na chemioterapię. Różnice te świadczą o heterogenności populacji pacjentów w zaawansowanym stadium choroby i konieczności identyfikacji jednorodnych grup odnoszących większy zysk z terapii. Wśród czynników mogących negatywnie wpływać na wyniki leczenia wymienia się powikłania hematologiczne chemioterapii, choć część autorów uważa, że mielosupresja jest wskaźnikiem aktywności leków cytotoksycznych, a wystąpienie incydentów cytopenii może wiązać się z lepszym rokowaniem. Celem pracy jest zatem ocena skuteczności i toksyczności hematologicznej schematów chemioterapii opartych na pochodnych platyny, stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z uwzględnieniem oceny czynników mogących wpływać na wynik leczenia i na wystąpienie powikłań hematologicznych chemioterapii oraz oceny wpływu zaburzeń hematologicznych na odpowiedź miejscową i czasy przeżycia.

Materiał i metody: Przedmiotem retrospektywnej analizy jest grupa 121 chorych leczonych z powodu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w Klinice Chorób Płuc i Gruźlicy Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrze, w latach 2009-2012. Ocenie poddano: nasilenie toksyczności hematologicznej chemioterapii I linii, odpowiedź na leczenie, czas do progresji choroby nowotworowej, czas przeżycia całkowitego.

Wyniki: W badanej grupie skuteczność chemioterapii oraz częstość anemii, neutropenii i trombocytopenii indukowanych chemioterapią są porównywalne do danych z piśmiennictwa. Częstym zjawiskiem obserwowanym podczas leczenia była nadpłytkowość. Na wystąpienie zaburzeń hematologicznych miały wpływ: niezamierzona utrata masy ciała obecna przed leczeniem (ubytek $\geq 10\%$ vs 0-10%) w przypadku anemii indukowanej chemioterapią ($p=0,0373$) oraz spadek wartości wskaźnika Tiffeneau poniżej 70% w przypadku nadpłytkowości ($p=0,0109$; iloraz szans: 4,7; przedział ufności: 1,4-15,9).

Wykazano, że wystąpienie neutropenii ($<1500/\mu\text{l}$) podczas chemioterapii zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie ($p=0,0010$; iloraz szans: 5,3; przedział ufności: 1,9-14), pozytywną tendencję prognostyczną dla prawdopodobieństwa uzyskania kontroli miejscowej choroby zaobserwowano także w przypadku zmniejszenia wartości neutrofilii o każdy $1000/\mu\text{l}$ w stosunku do wartości wyjściowej ($p=0,0544$; iloraz szans: 1,07, przedział ufności: 0,99-11,4). Wieloczynnikowa analiza Coxa nie wykazała wpływu zaburzeń hematologicznych indukowanych chemioterapią na ryzyko zgonu i nawrotu

choroby nowotworowej. Niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu okazała się nadpłytkowość obecna przed rozpoczęciem leczenia ($p=0,0351$; ryzyko względne 1,82; przedział ufności 1,04-3,16), negatywną tendencję prognostyczną zauważono także w przypadku gorszego stanu ogólnego. Czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo nawrotu jest gorszy stan ogólny (0,0182; ryzyko względne: 2,05; przedział ufności: 1,13-3,75).

Wnioski: Obniżenie wskaźnika Tiffeneau poniżej 70% jest niezależnym czynnikiem ryzyka nadpłytkowości występującej podczas chemioterapii. Niezamierzony, przynajmniej dziesięcioprocentowy spadek masy ciała przed chemioterapią wpływa na wystąpienie anemii podczas leczenia cytotoksycznego. Wahania poziomu neutrofilii podczas prowadzonego leczenia mogą rzutować na kontrolę miejscową choroby, a obniżenie liczby neutrofilii poniżej $1500/\mu\text{l}$ podczas chemioterapii jest niezależnym czynnikiem wpływającym na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano wpływu zaburzeń hematologicznych indukowanych chemioterapią na ryzyko nawrotu choroby nowotworowej oraz na ryzyko zgonu. Nadpłytkowość obecna przed rozpoczęciem leczenia jest niezależnym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego, a gorszy stan ogólny wiąże się ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby.

Słowa kluczowe: rak płuca, anemia, neutropenia, nadpłytkowość.

ABSTRACT

Background: Platinum-based doublet therapy, in first-line treatment of non-small-cell lung cancer, has outcomes with response rates ranging from 30 to 40% and overall survival from 8 to 12 months. These differences suggest that advanced non-small-cell lung cancer is heterogeneous and underline the necessity of identifying populations that may have greater benefit from treatment. Chemotherapy is associated with severe toxicity, including haematological complications. Hemotoxicity may lead to treatment failure because of chemotherapy delays and dose reductions. On the other hand, it has been reported that haematological toxicity could be a measure of activities of chemotherapeutic agents. The aim of the study is to evaluate the efficiency and haematological toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancer, treated with first-line platinum-based chemotherapy. Risk factors for haematological complications and the influence of those complications and other clinical factors on treatment outcome are assessed.

Material and methods: Retrospective analysis of 121 patients treated in the Pulmonary Diseases Department of Medical University of Silesia in Zabrze (2009-2012). Haematological toxicity, tumour response, overall survival and time to progression were evaluated.

Results: Haematological toxicity and results of treatment were similar to these published in literature. Thrombocytosis was often observed. Anaemia during chemotherapy was more frequent in case of weight loss before treatment ($p=0,0373$). Tiffeneau index lower than 70% was an independent risk factor of chemotherapy-induced thrombocytosis ($p=0,0109$; odds ratio: 4,7; confidence interval: 1,4-15,9). Patients who developed neutropenia ($<1500/\mu\text{l}$) showed better tumour response than those who had no neutropenia ($p=0,0010$, odds ratio: 5,3, confidence interval: 1,9-14). Neutrophil count depletion (each $1000/\mu\text{l}$) showed a positive prognostic tendency for local control of cancer ($p=0,0544$; odds ratio: 1,07; confidence interval: 0,99-11,4). Multivariate Cox analysis has not shown that chemotherapy-induced haematological complications may influenced the overall survival and progression free survival. Thrombocytosis before treatment has an independent negative influence on overall survival ($p=0,0351$; hazard ratio: 1,82; confidence interval: 1,04-3,16). Performance status has also a prognostic value. Worse performance status has an independent impact on progression free survival ($p=0,0182$; hazard ratio: 2,05; confidence interval: 1,13-3,75).

Conclusions: Tiffeneau index lower than 70% is an independent risk factor for thrombocytosis during chemotherapy. Weight loss before treatment may increase the occurrence of anaemia during cytotoxic treatment. Neutrophil count depletion may be connected with greater probability of local control of disease and chemotherapy-

induced neutropenia is an independent factor influenced tumour response. Chemotherapy-induced haematological complications have no impact on survival. Performance status and pre-treatment thrombocytosis are the factors that influence survival.

Key words: lung cancer, anaemia, neutropenia, thrombocytosis.