

Προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου στον καρκίνο του πνεύμονα

Μ. Μπαλαφούτα, Α. Ζυγογιάννη, Ι. Κούβαρης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εγκέφαλος αποτελεί συχνό πεδίο μεταστάσεων για τον μικροκυτταρικό (ΜΚΠ) και τον μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Εγκεφαλικές μεταστάσεις παρατηρούνται σε εκτεταμένη αλλά και σε περιορισμένη νόσο.

Τα κυτταροστατικά φάρμακα δεν διαπερνούν έναν υγιή εγκεφαλικό φραγμό, γι' αυτό έχει κα-

θιερωθεί η προφυλακτική ακτινοβολήση του εγκεφάλου.

Η προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (ΠΑΕ) μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης δευτεροπαθών μεταστάσεων σε λιγότερο από 5% σε σχέση με 30% μη ακτινοβολημένων ασθενών και άρα βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους. Ως τοξικότητα της ΠΑΕ αναφέρονται νευρολογικές διαταραχές σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών και αύξηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Οι μελέτες δείχνουν πως σε ασθενείς με ΜΚΠ και πλήρη ανταπόκριση της πνευμονικής νόσου η ΠΑΕ αυξάνει και το ελεύθερο νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση.

Όσον αφορά ασθενείς με ΜΜΚΠ η ΠΑΕ μειώνει την εμφάνιση των εγκεφαλικών μεταστάσεων, είναι καλά ανεκτή και ασφαλής, αλλά δεν έχει δείξει αύξηση της επιβίωσης. Παραμένει ακόμα πειραματική θεραπεία και δεν πρέπει να δίδεται εκτός πρωτοκόλλου.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΟΝ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο εγκέφαλος αποτελεί συχνό πεδίο μεταστάσεων για τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ). Η πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων, ανέρχεται σε 50% για τους ασθενείς με διετή επιβίωση¹.

Εγκεφαλικές μεταστάσεις παρατηρούνται και σε εκτεταμένη και σε περιορισμένη τοπικά νόσο. Τα νεκροτομικά ευρήματα έδειξαν δευτεροπαθείς εγκεφαλικές μεταστάσεις σε ποσοστό 51%².

Τα κυτταροστατικά φάρμακα, όπως ξέρονιμ, δεν διαπερνούν έναν υγιή αιματοεγκεφαλικό φραγμό γι' αυτό γίνονται προσπάθειες προφύλαξης του εγκεφάλου με ακτινοβολία^{3,4}. Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) και ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ) στον πνεύμονα, αυξάνει το χρόνο επιβίωσης των ασθενών, με συνέπεια να αυξάνεται και η πιθανότητα εκδήλωσης εγκεφαλικών μεταστάσεων⁵. Η προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (ΠΑΕ) μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης δευτεροπαθών εγκεφαλικών μεταστάσεων σε ποσοστό λιγότερο από 5% σε σχέση με 30% μη ακτινοβοληθέντων ασθενών, και άρα βελτιώνει την ποιότητα ζωής^{1,6}. Σειρές μελετών για την τοξικότητα της ΠΑΕ έδειξαν νευρολογικές επιπλοκές σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών. Η νόσος είχε απεικονιστικά χαρακτηριστικά διάχυτης λευκοεγκεφαλοπάθειας και συχνά επηρέαζε τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Σπανιότερα η νόσος εμφάνιζε σταδιακή επιδείνωση και οι ασθενείς κατέληγαν σε 1-26 μήνες⁷. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου μετά την έναρξη των συμπτωμάτων δεν έδειχνε εστιακή βλάβη ή νέκρωση, παρατηρήθηκε όμως προοδευτική αύξηση στον όγκο του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Παραμένει άγνωστο κατά πόσον η ακτινοβολήση του εγκεφάλου σε συνδυασμό με τη ΧΜΘ συντελούν στην εμφάνιση απώτερης νευροτοξικότητας. Η συνολική δόση για την ΠΑΕ κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 3000 cGy και 4000 cGy. Καλό είναι να εφαρμόζεται η κλασική κλασματοποίηση της δόσης (200cGy/fr). Η μελέτη του Arriagada, 987 ασθενών με ΜΚΠ και πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία με ή χωρίς ΠΑΕ⁸, έδειξε σημαντική μείωση των εγκεφαλικών μεταστάσεων (σχετικός κίνδυνος: 0.46), καθώς και απόλυτο όφελος κατά 5.4% στην 3ετή επιβίωση των ασθενών σε πλήρη ύφεση μετά

από συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Η απαιτούμενη συνολική δόση, το σχήμα και το κατάλληλο διάστημα χορήγησης της θεραπείας δεν είχε προσδιορισθεί. Η παρακολούθηση τεσσάρων υποομάδων ασθενών που έλαβαν συνολικά 8 Gy, 24-25 Gy, 30 Gy και 36-40 Gy ΠΑΕ, έδειξε ότι αν και η συνολική επιβίωση δεν είχε ιδιαίτερες διαφορές, η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων μειώθηκε όσο μεγαλύτερη ήταν η συνολική δόση ακτινοθεραπείας. Επίσης φάνηκε ότι όσο πιο πρόωμη ήταν η ΠΑΕ μετά την πλήρη ανταπόκριση της νόσου του πνεύμονα, τόσο περισσότερο ελαττωνόταν το ρίσκο εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων. Συμπερασματικά φάνηκε ότι σε ασθενείς με ΜΚΠ και πλήρη ανταπόκριση, η ΠΑΕ αυξάνει τη συνολική επιβίωση και το ελεύθερο νόσου διάστημα⁸.

Παλαιότερες μελέτες με ΠΑΕ είχαν αναφέρει διάφορες απώτερες παρενέργειες όπως επιδείνωση της μνήμης, επιδείνωση της ικανότητας εκτέλεσης μαθηματικών πράξεων και της ποιότητας ζωής. Σε μερικές πρόσφατες μελέτες όμως⁹ εκτιμώντας δύο σημαντικές παραμέτρους «ηλικία» και «φύλο» των ασθενών με ΜΚΠ παρατήρησαν ότι το 40% των ασθενών παρουσίαζε σημαντική νευροψυχολογική επιδείνωση πριν από κάθε θεραπεία. Σε μια μεγάλη μελέτη ο Van Oosterhout και οι συνεργάτες του δεν παρατήρησαν σημαντική επιδείνωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΠΑΕ. Συνολικά 59 ασθενείς με επιβίωση πάνω από 2 χρόνια μετά τη διάγνωση μπήκαν σε παρακολούθηση νευρολογική και νευροψυχολογική, με αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Η ομάδα των 59 αυτών ασθενών ήταν παρόμοια με την ομάδα του «υγιούς» πληθυσμού. Έτσι οι συγγραφείς συνοψίζοντας, κατέληξαν στο ότι αν και ακολουθείται όλο και πιο έντονη συστηματική θεραπεία με μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης νευροτοξικότητας, δεν αποδεικνύεται στατιστικά η αύξηση της νευροτοξικότητας με την ΠΑΕ.

Μία μεγάλη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση¹⁰ μελέτησε το ρόλο της ΠΑΕ στους ασθενείς με ΜΚΠ που παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση μετά τη ΧΜΘ. Συμπερασματικά επισημαίνεται ότι η ΠΑΕ μειώνει τη συχνότητα των εγκεφαλικών μεταστάσεων σε ασθενείς με ΜΚΠ και πλήρη ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία. Η απώτερη τοξικότητα της ΠΑΕ δεν έχει μέχρι στιγμής πλήρως εκτιμηθεί. Αν και η ΠΑΕ προ-

τείνεται σε ασθενείς με ΜΚΠ και πλήρη ανταπόκριση που είναι τεκμηριωμένη με εξετάσεις που περιλαμβάνουν αξονική τομογραφία, τα δεδομένα δεν είναι αρκετά για να γενικευθεί η εφαρμογή της θεραπείας σε όλες τις περιπτώσεις των ασθενών¹¹. Ειδικότερα, τα πιθανά πλεονεκτήματα, πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά σε σχέση με τις απώτερες παρενέργειες που φαίνονται με τις σύγχρονες εξετάσεις όπως η MRI. Τα νευροψυχολογικά προβλήματα από την ΠΑΕ, όπως περιγράφονται στην ανασκοπική μελέτη παρουσιάστηκαν σε μικρό αριθμό ασθενών τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για απώτερες παρενέργειες. Πρέπει να λάβουμε υπόψη μας και άλλους παράγοντες – εκτός της ΑΚΘ – που επιβαρύνουν τις νευρολογικές επιπλοκές. Ειδικά η μεγάλη ηλικία, το αλκοόλ, τα κυτταροστατικά (vincristine, etoposide), η παρανεοπλασματική εγκεφαλομυελίτις και η μακρόχρονη χρήση καπνού, μπορεί να προκαλέσουν άνοια^{12,13}. Η κλασματοποίηση και η συνολική δόση της ΑΚΘ που δίδεται στον εγκέφαλο μπορεί να επηρεάσει την τοξικότητα. Η νευρολογική τοξικότητα μπορεί να ελαττωθεί χρησιμοποιώντας 2Gy/συνεδρία με συνολική δόση 20-40 Gy και δίδοντας τη θεραπεία 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της συστηματικής θεραπείας, καθώς και πραγματοποιώντας καθημερινά όλα τα πεδία ακτινοβολήσης. Η πρόσφατη αυτή ανάλυση υποστηρίζει ότι η ΠΑΕ έχει θετική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών και είναι οικονομικά συμφέρουσα. Σε μία μελέτη φάσης III που δημοσιεύτηκε το 2007, παρακολούθησαν το χρόνο εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων σε 246 ασθενείς με εκτεταμένο μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος¹⁴. Από αυτούς τους ασθενείς οι 143 είχαν υποβληθεί σε προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου, ενώ οι υπόλοιποι 143 όχι. Στους 12 μήνες εμφανίστηκαν συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις σε 14.6% των ασθενών της πρώτης ομάδας και 40.4% της δεύτερης. Δηλαδή φαίνεται απόλυτη μείωση στη συχνότητα των εγκεφαλικών μεταστάσεων κατά 25.8%. Μια ακόμα σημαντική παράμετρος που μελετήθηκε ήταν η επιβίωση των ασθενών αυτών. Όσοι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ΠΑΕ παρουσίασαν μέση επιβίωση 6.7 μήνες, ενώ αυτοί που δεν έλαβαν ΠΑΕ, 5.4 μήνες. Παρατηρούμε λοιπόν μια αύξηση της επιβίωσης για τον 1^ο χρόνο από 13.3% στο 27.1%.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΜΗ-ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Εκτός από τους ασθενείς με ΜΚΠ, υψηλή επίπτωση εγκεφαλικών μεταστάσεων εμφανίζεται και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σταδίου III. Η ΧΜΘ σε συνδυασμό με την ΑΚΘ στη θωρακική νόσο, αύξησαν την επιβίωση αυτών των ασθενών, όμως οι μεταστάσεις στο ΚΝΣ παραμένουν συχνό και θανατηφόρο πρόβλημα, με την επιβίωση να μην ξεπερνά τον ένα χρόνο. Πάνω από το 50% των ασθενών αυτών εμφανίζουν ως πρώτη εκδήλωση υποτροπής εγκεφαλικές μεταστάσεις. Το 46% εμφανίζουν την εγκεφαλική νόσο τις πρώτες 16 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ και της ΑΚΘ του πνεύμονα, και το 83% μέσα σε 12 μήνες¹⁵. Μια μεγάλη υπό εξέλιξη τυχαιοποιημένη μελέτη της RTOG (L-0214), με ΜΜΚΠ σταδίου III που ανακοινώθηκε στο ASCO 2009¹⁶, δείχνει ότι οι ασθενείς που πραγματικά ωφελούνται από την ΠΑΕ είναι αυτοί με N2-3 νόσο, οι νεώτεροι των 60 ετών, όσοι έχουν μη-πλακώδες νεόπλασμα, καλή γενική κατάσταση, που έλαβαν ΑΚΘ και ΧΜΘ, είναι σταδίου IIIa-IIIβ με ή χωρίς χειρουργείο. Πρόσφατη μελέτη της RTOG φάσης III NSCLC 0214, παρακολουθεί την επίδραση της ΠΑΕ σε ασθενείς σταδίου III με ΜΜΚΠ¹⁷. Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι η ΠΑΕ μειώνει σημαντικά την εμφάνιση εγκεφαλικών μεταστάσεων από το 18% στο 7.7% για τον 1^ο χρόνο, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της συνολικής επιβίωσης και της ελεύθερης νόσου επιβίωσης για τον 1^ο χρόνο. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από το M.D. Anderson Cancer Center¹⁸ όπου φαίνεται ότι η ΠΑΕ μείωσε την εμφάνιση των εγκεφαλικών μεταστάσεων από το 27% στο 4%, χωρίς να επηρεάσει τη συνολική επιβίωση που σχετιζόταν με εξω-εγκεφαλική υποτροπή της νόσου.

Όσον αφορά ασθενείς με ΜΜΚΠ, η ΠΑΕ μειώνει την εμφάνιση των εγκεφαλικών μεταστάσεων, είναι καλά ανεκτή και ασφαλής, αλλά δεν έχει δείξει αύξηση της επιβίωσης. Παραμένει ακόμα πειραματική θεραπεία και δεν πρέπει να δίδεται εκτός πρωτοκόλλου.

Όσον αφορά τις παρενέργειες της ΠΑΕ στους ασθενείς με ΜΜΚΠ, είναι οι ίδιες με τις ήδη γνωστές παρενέργειες, όμως φαίνεται ότι κάποιες παράμετροι, όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης, παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση απώτερων εγκεφαλικών αλλοιώσεων¹⁹.

SUMMARY

Balafouta M, Zygogiannh A, Kouvaris I. **Prophylactic cranial irradiation in lung cancer.**

Prophylactic cranial irradiation (PCI) reduces the incidence of brain metastasis in patients with small-cell lung cancer. Whether this treatment, when given to patients in complete remission, improves survival is not known. PCI improves both overall survival and disease-free survival among patients with small-cell lung cancer in complete remission. PCI in stage III non small-cell lung cancer significantly decreases the risk of brain metastasis without improving 1-year overall survival.

Department of Radiation Oncology of University of Athens Aretaieio Hospital

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C. Perez, L. Brady "Principles and practice of radiation oncology" 1987 small cell carcinoma of the lung (σελ. 671- 675).
2. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Larsen SO: Intracranial metastases in small Cell carcinoma of the lung. Prognostic aspects. *Cancer*, 51 (3) 529-33, 1983.
3. Byhardt RW, Cox JD, Libnoch JA, Komaki R, Holoye PY, Anderson T: Multigent chemotherapy prophylactic neuraxis irradiation, and consolidative irradiation for small cell carcinoma of the lung. *Am. J. Clin. Oncol.* 8 (6) 504-11, 1985, Dec.
4. Shank B, Scher H, Hiillaris BS, Pinsky C, Martin M, Wittes RS: Increased survival with high- dose multifid radiotherapy and intensive chemotherapy in limited small cell carcinoma of the lung. *Cancer*, 56 (12) 2771-8, 1985, Dec.
5. Warner-Efrati E, Suldesh A, Weshler Z, Peretz T, Ben-Yosef R, Catane R, Biran: Chemotherapy induction consolidation radiotherapy and maintenance alternating chemotherapy in small cell carcinoma of the lung *Isr. J. med. Sci.* 24 (9-10) 593-8, 1988, Sept. –Oct.
6. V. De Vita, S. Hillman, S. Rosenberg et al. *Cancer, Principles and practice of oncology.* 2 nd Edition 1985, Lippincott.
7. Chak LY, Zatz LM, Wasserstein P, CoxRS, et al: neurologic dysfunction in patients treated for small cell carcinoma of the lung, a clinical and radiological study. *Int. J. Radiat. Oncol. Boil. Phys.* 12 (3) 385-9, 1986, Mar. *IMD:* 8607.
8. A. Auperin, MD., R. Arriagada, MD., et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small- cell lung cancer in complete remission. *The New England Journal of Medicine.* Vol 341:476-484, August 12, 1999 Number 7.
9. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003 Jan, 123 (1 Suppl):259s-71s. National Guideline Clearinghouse.
10. Anne-Pascal Meert, Marianne Paesmans, Thierry Berghmans, Benoit Martin et al.: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature meta –analysis. *BMC Cancer* 2001, 1:5 doi: 10 .1186/ 1471-2407-1-5.
11. Lebeau B: Medical ethics and therapeutic progress: the example lung cancer. *Hippocrates to the rescue! Lung cancer* 2000, 30:9-13.
12. Greeniee JE, Boyden JW, Pingree M, Brashear HR, Clawson SA, Keeney Antibody Types and IgG Subclasses in Paraneoplastic Neurological Syndromes. *J. Neurol. Sci.* 2001, 184(2):1-3.
13. Kleopa KA, Teener JW, Scherer SS, Galetta SL, Bird SJ: Chronic Muti Paraneoplastic Syndromes. *Muscle Nerve* 2000, 23(11):1767-72.
14. Ben Slotman, MD PhD, Corinne Faire-Finn MD PhD, Gijs Kramer MD.et al. for EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group.:” Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small Cell Lung Cancer”. *N. Engl J Med* 2007; 357: 664-72.
15. Alfred E. Chang: Role of prophylactic cranial irradiation in locally advanced NSCLC. p. 585. *Oncology: An Evidence-Based Approach.*
16. A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer; Initial analysis of radiation Therapy Oncology Group 0214. Meeting American Society of Clinical Oncology 2009. *J. Clin. Oncol.* 27:15p. 2009,(suppl. abstr. 7506).
17. Alexander Sun, Kyoung-hwa Bae, Elizabeth M. Gore, Benjamin Movsas, Stuart J. Wong Christin A. Meyerw, James A. Bonner, et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patient with locally advanced Non-Small-Cell lung Cancer: Neurocognitive and Quality of Life Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 29: 3. January 20 2011 279-286.
18. Elizabeth M. Gore, MD: Prophylactic cranial irradiation for patient with locally advanced non-small lung cancer. *Oncology Vol. 17 No 6 June 2003.*
19. ASTRO: Radiation Beneficial in non-Small cell Lung Cancer. Cranial irradiation prevents brain metastases stereotactic radiotherapy benefits frail patients. James Welsh M.D., of M.D. Anderson Cancer Center in Houston and lead author of the third study, said in a statement. Nov. 2009 in Chicago.