

Prospektywna ocena dożylnych infuzji cyklofosfamidu w postępującym włóknieniu płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej – 12-miesięczna faza obserwacji

Prospective assessment of intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of patients with lungs fibrosis in the course of connective tissue diseases – a 12 month follow-up

Marian Sułek, Dariusz Niedziątek, Anna Racziewicz-Papierska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Witold Tlustochowicz

Słowa kluczowe: włóknienie płuc, cyklofosfamid, choroby reumatyczne.

Key words: lungs fibrosis, cyclophosphamide, rheumatic diseases.

Streszczenie

Włóknienie płuc jest główną przyczyną śmiertelności u ok. 40% chorych z twardziną układową, 10% z reumatoidalnym zapaleniem stawów i 5–7% z zapaleniem skórno-mięśniowym i zespołami nakładania. Patogeneza śródmiąższowego zapalenia płuc jest złożona i nie do końca poznana, co m.in. uniemożliwia wdrożenie leczenia przyczynowego. W niekontrolowanych badaniach wykazano, że dożylny puls cyklofosfamidu (CYC) spowalniają proces włóknienia płuc i zmniejszają ryzyko powikłań w porównaniu z dawkami przyjmowanymi doustnie i innymi rodzajami terapii. Celem pracy była 12-miesięczna ocena wpływu dożylnych infuzji cyklofosfamidu na postęp włóknienia płuc oraz ocena bezpieczeństwa tej formy leczenia. Grupę badaną stanowiło 22 chorych (19 kobiet i 3 mężczyzn, w wieku 45–71 lat, średnia wieku 57,8 roku, ze śródmiąższowym włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej – 12, reumatoidalnego zapalenia stawów – 4, zapalenia skórno-mięśniowego – 4, mieszanej choroby tkanki łącznej – 2. Rozpoznanie śródmiąższowego włóknienia płuc ustalano na podstawie badania klinicznego, wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej, tomografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości (*high resolution computer tomography* – HRCT), badania natężonej pojemności życiowej (*forced vital capacity* – FVC). Chorzy otrzymywali w terapii wprowadzającej 6 dożylnych infuzji po 1 g CYC, w cyklach co 4 tyg., a następnie 3 infuzje po 1 g w terapii podtrzymującej w cyklach co 8 tyg. (łącznie po 9 pulsów). Efekty leczenia oceniano na podstawie monitorowania parametrów morfologicznych krwi, oznaczania wskaźników zapalenia – OB, stężenia białka C-reaktywnego (CRP), badania

Summary

Interstitial pulmonary fibrosis is the reason of death 40% patients with systemic sclerosis (Scl), proximately 10% patients with rheumatoid arthritis (RA), and 5-7% of those with dermatomyositis (DM) and overlaps syndromes. Etiopathogenesis of the disease is still unknown, therefore the adequate treatment is difficult. The aims of the study were to evaluate how intravenous cyclophosphamide (CYC) infusions influence on pulmonary fibrosis activity and find out how safe is this form of drug administration during 12-month follow-up in rheumatic diseases patients. The study comprised 22 patients (19 F and 3 M) aged 45-71 years (mean 57.8). In 12 of them interstitial pulmonary fibrosis was observed in the course of systemic sclerosis, in 4 it was concomitant with RA, and in 4 with dermatomyositis and 2 patients with mixed connective tissue diseases (MCTD). Pulmonary fibrosis was diagnosed basing on their medical examination, X-ray chest, high resolution computed tomography (HRCT) of the lungs, spirometry. The patients were administered i.v. 1.0 g CYC: 6 infusions in one-month intervals in the introductory therapy; in the supportive therapy – 3 infusions every 2 months (9 infusions in all). Directly and 1-2 days before of each infusion blood count, ESR, CRP, transaminase activity and serum creatinine concentration were measured. Spirometry was done every 3 months, chest X-ray and HRCT every 6 months. After 6 month of the treatment the progression of lungs fibrosis on X-ray chest was no observed in all of patients and during next 6 month (12-month follow-up) there was no progression in 73%

Adres do korespondencji:

dr med. Marian Sułek, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, WIM CSK MON, ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa, tel. 0 501 376 643, faks +48 22 681 69 20, e-mail: mariansulek@poczta.onet.pl

ogólnego moczu, wykonywanych przed każdym podaniem leku. Badania obrazowe – badanie radiologiczne klatki piersiowej i HRCT wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6 mies. Badanie spirometryczne powtarzano co 3 mies.

Wyniki: Po 6 mies. w badaniu radiologicznym klatki piersiowej u wszystkich, a po roku u 73% chorych nie obserwowano progresji choroby. W HRCT po 6 mies. u 83%, a po 12 mies. u 80% badanych nie stwierdzano progresji włóknienia płuc. Wartości FVC u 88% chorych po 6 mies. i 67% po 12 mies. nie uległy pogorszeniu. W trakcie terapii nie obserwowano poważnych objawów niepożądanych.

Wstęp

Śródmiąższowe włóknienie płuc jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności ok. 40% chorych z twardziłą układową, ok. 10% z reumatoidalnym zapaleniem stawów i ok. 5–7% osób z zapaleniem skórno-mięśniowym i zespołami nakładania. Patogeneza śródmiąższowego włóknienia płuc jest złożona i nie do końca poznana. Odpowiedzialnymi za proces włóknienia są zaburzenia w obrębie fibroblastów, komórek śródbłonna i komórek układu immunologicznego. Nie opracowano do tej pory jednolitego standardu postępowania terapeutycznego w tych przypadkach. Podczas niekontrolowanych badań wykazano, że leczenie cyklofosfamidem (CYC) przynosi zdecydowaną poprawę wskaźników spirometrycznych, głównie w zakresie natężonej pojemności życiowej (FVC) i pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla (DLCO) w ciągu 6-miesięcznej obserwacji. Dane te nie zostały dotychczas potwierdzone w badaniu klinicznym z randomizacją. Dożyłne infuzje CYC są prawdopodobnie mniej toksyczne, w porównaniu z dawkami doustnymi, ich skuteczność i bezpieczeństwo wymaga dalszej długofalowej oceny.

Cel pracy

Celem pracy była prospektywna 12-miesięczna ocena wpływu dożylnych infuzji cyklofosfamidu na postęp śródmiąższowego włóknienia płuc oraz obserwacja działań niepożądanych w trakcie stosowania leku.

Materiał

Badanie jednośrodkowe otwarte. Materiał stanowili chorzy z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON w Warszawie, hospitalizowani z powodu śródmiąższowego włóknienia płuc w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej w okresie 1.08.2004–31.05.2007 r. Do badania zakwalifikowano 22 chorych (19 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 45–71 lat – średnia wieku 57,8 roku, ze śródmiąższowym włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej – 12, reumatoidalnego zapalenia stawów – 4, zapalenia skórno-

patients. Adequately in HRCT were 83% after 6 and 80% after 12 month for start treatment. There were no worsening of FVC in spirometry in 88% patients after 6 month therapy, and in 67% patients after one year follow-up. Serious adverse events were not observed.

-mięśniowego – 4 i mieszanej choroby tkanki łącznej – 2 chorych.

Metody

Śródmiąższowe włóknienie płuc rozpoznawano na podstawie badania lekarskiego, wyniku badania radiologicznego klatki piersiowej, tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), badania natężonej pojemności życiowej (FVC) w badaniu spirometrycznym.

Po wykluczeniu przeciwwskazań hematologicznych i infekcyjnych, chorzy otrzymywali w terapii wprowadzającej 6 dożylnych infuzji CYC, w cyklach co 4 tyg. przez pierwsze 6 mies., a następnie 3 pulsy w terapii podtrzymującej w cyklach co 8 tyg. (łącznie 9 wlewów – sumaryczna dawka CYC 9 g w ciągu 12 mies.). Infuzje dożyłne 1000 mg cyklofosfamidu rozpuszczonego w 500 ml 0,9% roztworu NaCl podawano w ostonie mesny (preparat mesny 600 mg), dodatkowo po infuzji leku podawano dożyłnie 500 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodowego.

Aktywność choroby podstawowej oraz działania niepożądane oceniano na podstawie monitorowania parametrów morfologicznych krwi, oceny wskaźników zapalenia – OB, stężenia CRP, badania ogólnego moczu, wykonywanych co 4 tyg. przez pierwsze 6 mies. leczenia, a potem co 8 tyg. przez następne 6 mies. Badania obrazowe – klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej i HRCT, wykonywano przed rozpoczęciem leczenia, a potem co 6 mies. Badanie spirometryczne wykonywano co 3 mies.

Wyniki

W obserwowanej grupie (n=22) u 18 osób po 3 infuzjach CYC nie obserwowano działań niepożądanych, u 4 leczenie przerwano: z powodu złej tolerancji leku – u 2, leukopenii – u 1, półpaśca – u 1. Osiemnastu chorych otrzymało łącznie 6 infuzji leku w terapii wprowadzającej co 4 tyg. W grupie tej u 3 osób wstrzymano dalsze leczenie z powodu progresji objawów włóknienia; 15 pacjentów otrzymało w terapii podtrzymującej po 3 infuzje leku co 8 tyg. (łącznie 9 infuzji), ale z grupy tej

u kolejnych 2 osób leczenie przerwano z powodu infekcji wirusowych (półpasiec). Pozostałych 13 pacjentów pozostaje nadal w trakcie obserwacji i otrzymują w terapii podtrzymującej infuzje CYC co 12 tyg.

W grupie 18 chorych po 6 infuzjach CYC, w kontrolnym klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej nie obserwowano zmian w porównaniu z badaniem wyjściowym.

W HRCT u 6 chorych stwierdzono cofanie się cech zapalenia pęcherzyków płucnych (obraz mlecznej szyby) do drobnych zagęszczeń o typie siateczkowatym, u 9 osób obraz pozostawał bez zmian, u kolejnych 3 pacjentów stwierdzono progresję choroby opisywaną w badaniu jako nasilone włóknienie – obraz plastra miodu. W badaniu spirometrycznym natężonej pojemności życiowej (FVC) u 10 osób wartości pozostawały bez zmian, u 4 zaobserwowano poprawę, a u 4 pogorszenie wartości.

W grupie 15 chorych po 12 mies. leczenia (po 9 infuzjach leku), w kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej u 11 nie obserwowano zmian w porównaniu z badaniem wyjściowym, a u 4 stwierdzono nasilenie cech włóknienia płuc.

W HRCT u 8 osób (53%) obraz pozostawał bez zmian, u 4 (27%) stwierdzono zmniejszanie się obszaru zapalenia pęcherzyków płucnych (obrazu mlecznej szyby), u kolejnych 3 (20%) zaobserwowano progresję włóknienia do obrazu o typie plastra miodu.

W badaniu spirometrycznym natężonej pojemności życiowej płuc u 6 pacjentów (40%) wartości FVC pozostawały bez zmian, u 4 (27%) stwierdzono 5–7-procentową poprawę, a u 5 (33%) pogorszenie wartości o 12%.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli I.

Spośród 22 chorych zakwalifikowanych do leczenia dożylnymi infuzjami CYC 12-miesięczną terapię ukończyło 15 osób. Powodem wykluczenia chorych były – zakażenie wirusowe – 1 osoba, leukopenia – 1, nietolerancja leku – 2 pacjentów, progresja choroby – 3 osoby. Nie obserwowano poważnych zaburzeń hematologicznych ani przypadków rozwoju nowotworów w trakcie leczenia.

Omówienie

Zajęcie układu oddechowego spotyka się w obrazie wielu chorób reumatycznych. W zależności od rodzaju choroby, częstość powikłań płucnych waha się od kilku do kilkudziesięciu procent, a charakter i zaawansowanie zmian zwykle decydują o rokowaniu i wyborze leczenia [1]. W wyniku procesów immunologiczno-zapalnych dochodzić może do różnorodnych zmian patologicznych, takich jak suche lub wysiękowe zapalenie opłucnej, różne typy śródmiąższowego zapalenia i włóknienia płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików z organizującym się zapaleniem płuc, zapalenie naczyń płucnych, krwawienie pęcherzykowe i inne, rzadziej występujące [2]. Najczęstszym i najgroźniejszym rodzajem zmian płucnych w układowych chorobach tkanki łącznej jest śródmiąższowe włóknienie płuc. Dotyczy ono aż 18–35% chorych na twardzinę układową, 15–40% na reumatoidalne zapalenie stawów [3, 4], 10–20% z zespołem Sjögrena, ok. 10% chorych na zapalenie skórno-mięśniowe, wielomięśniowe i mieszaną chorobę tkanki łącznej, zwłaszcza w tzw. zespole anty-

Tabela I. Wyniki obserwacji zmian płucnych u chorych leczonych CYC
Table I. Results of pulmonary tests in patients treated with CYC pulses

liczba dożylnych infuzji CYC	3	6	9
liczba badanych	22	18	15
wynik badania RTG klatki piersiowej			
obraz radiologiczny bez zmian	nie oceniano	18 (100%)	11 (73%)
pogorszenie	nie oceniano	0	4 (27%)
wynik badania HRCT			
poprawa	nie oceniano	6 (33%)	4 (27%)
bez dynamiki	nie oceniano	9 (50%)	8 (53%)
pogorszenie	nie oceniano	3 (17%)	3 (20%)
FVC			
poprawa	7 (32%)	4 (22%)	4 (27%)
bez dynamiki	10 (45%)	10 (56%)	6 (40%)
pogorszenie	5 (23%)	4 (22%)	5 (33%)

syntetazowym – u chorych z przeciwciałami antysyntetazowymi przeciw syntetazie antyhistydylowej tRNA (Jo-1) [2, 5, 6]. Rzadko obserwowane jest u chorych na toczeń rumieniowaty układowy (do 5%), nieliczne przypadki włóknienia płuc opisywano także u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej ujawnia obecność zmian włóknistych, zwykle w zaawansowanym stadium choroby. Wprowadzenie do diagnostyki badania tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości HRCT, uzupełnionej wykonaniem testów płucnych (badania czynnościowe płuc, test marszu, ocena nadciśnienia płucnego w badaniu echokardiograficznym, bronchoskopia połączona z płukaniem oskrzelowo-pęcherzykowym BAL – *bronchoalveolar lavage*) umożliwiły wczesne wykrywanie zmian śródmiąższowych i wczesnych postaci włóknienia płuc (np. przypodstawne nacieki włókniste) [7]. Metodą diagnostyczną, która pozwala na ostateczne określenie rodzaju zmian śródmiąższowych, jest biopsja płuca, wykonywana w trakcie zabiegu torakoskopii bądź przez ścianę klatki piersiowej lub metodą przezoskrzelową podczas bronchoskopii [8]. Na podstawie badań histopatologicznych wyodrębniono kilka typów śródmiąższowego włóknienia płuc.

Najczęstszą postacią jest tzw. zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (*usual interstitial pneumonia* – UIP) lub nieswoiste (nazywane też komórkowym) śródmiąższowe zapalenie płuc (*nonspecific [cellular] interstitial pneumonia* – NIP) [9, 10]. Dość często też stwierdzane bywa limfocytarne śródmiąższowe zapalenie płuc, np. w zespole Sjögrena (*lymphocytic interstitial pneumonia* – LIP), rzadziej wykrywa się złączające śródmiąższowe zapalenie płuc (*desquamative interstitial pneumonia* – DIP), w którym cechą charakterystyczną jest wypełnienie światła pęcherzyków płucnych przez liczne makrofagi (tak dzieje się m.in. w toczeniu rumieniowatym układowym, zapaleniu wielomięśniowym oraz skórno-mięśniowym) [2]. Badania te są wykonywane w celu jak najszybszego wyodrębnienia chorych wymagających zastosowania agresywnego leczenia, zapobiegającego lub zwalniającego postęp zmian włóknistych w płucach, będących przyczyną niewydolności oddechowej i zgonów, ale nie stanowią one standardu postępowania.

W przeprowadzonym przez autorów badaniu nie wykonywano biopsji tkanki płucnej z uwagi na wystarczająco udokumentowane zmiany w badaniach czynnościowych i obrazowych. Rozważano jednak ewentualną możliwość biopsji w sytuacjach o wątpliwym rozpoznaniu włóknienia płuc, co okazało się ostatecznie niepotrzebne w odniesieniu do opisywanych chorych.

Dane z piśmiennictwa wskazują na wysoką skuteczność zastosowania cyklofosfamidu [10–12] w połączeniu z korykosteroidami [13] w leczeniu układowych chorób tkanki łącznej z zajęciem płuc, co skłoniło nas do oceny skuteczności leczenia cyklofosfamidem na podstawie analizy własnych doświadczeń.

W związku z małą grupą pacjentów nie dokonywano analizy statystycznej, a przeprowadzono jedynie procentową ocenę danych. Drugim powodem takiego opracowania wyników jest to, że badanie ma charakter otwarty, kwalifikowani są nowi chorzy i w chwili obecnej okres ich leczenia jest zbyt krótki do dokonania jakichkolwiek analiz. Planowane jest też wydłużenie obserwacji co najmniej do 21 mies., co pozwoli na sformułowanie nowych wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowanego leczenia z elementami odległego prognozowania.

Dobre rezultaty terapii wynikają niewątpliwie ze skuteczności takiego postępowania, należy jednak podkreślić, że mała liczebność grupy zwykle zawyża wyniki w stosunku do danych z piśmiennictwa. Dodatkowo, przy braku możliwości przeprowadzenia badań z randomizacją z użyciem *placebo*, nie można jednoznacznie wypowiedzieć się co do wiarygodności wyników leczenia. Sytuację komplikuje także fakt przyjmowania przez większość pacjentów glikokortykosteroidów w dawce odpowiadającej 15–30 mg prednizonu i możliwość wcześniej podawanych pulsów metylprednizonu. Trzeba też zwrócić uwagę na niejednorodność rozpoznania choroby zasadniczej, co może mieć wpływ zarówno na ostateczny efekt terapii, jak i ewentualny rozwój objawów niepożądanych. Wyniki badania niewątpliwie pozwalają na wypracowanie metod leczenia chorych na układowe choroby tkanki łącznej z włóknieniem płuc, a wyciągnięte na ich podstawie wnioski mają jedynie wstępny charakter i wymagają potwierdzenia w dalszych obserwacjach.

Podsumowanie wyników i wnioski

1. Po 6 mies. leczenia w kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej u wszystkich, a po 12 mies. u 11 (73%) osób obraz płuc pozostawał bez zmian, a tylko u 4 (27%) chorych stwierdzono nasilenie cech włóknienia płuc.
2. W badaniu w HRCT po 6 mies. u 15 na 18 pacjentów (83%), a po 12 mies. u 12 na 15 (80%) nie stwierdzono progresji włóknienia, a tylko u 3 (17%) po 6 mies., i 3 (20%) po 12 mies. nastąpiło pogorszenie.
3. W badaniu spirometrycznym wykonanym po 6 mies. leczenia tylko u 4 (22%), a po 12 mies. u 5 (33%) chorych wykazano zmniejszenie FVC. U pozostałych stwierdzono stabilizację parametrów spirometrycznych.
4. Dożylne infuzje CYC są bezpieczną formą leczenia przy rygorystycznym monitorowaniu terapii.

Piśmiennictwo

1. Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, du Bois RM. Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 15: 412-418.
2. Korzeniewska-Koseła M, et al. Zmiany płucne u chorych na zapalenie wielomięśniowe lub skórno-mięśniowe: opis 6 przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Pol Arch Med Wew* 2001; 105: 59.
3. Shahin AA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Treat Respir Med* 2006; 5: 429-436.
4. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs* 2007; 6: 985-996.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-972.
6. Franzolini N, Quartuccio L, De Marchi G, De Vita S. Efficacy of immunosuppressive therapy and steroid sparing effect in interstitial lung disease associated to antisynthetase syndrome. *Reumatismo* 2007; 59: 202-208.
7. Zisman DA, Keane MP, Belperio JA, et al. Pulmonary fibrosis. *Methods Mol Med* 2005; 117: 3-44.
8. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW, et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 175-179.
9. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-1586.
10. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Rojewska J, et al. Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1343-1346.
11. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-1034. Epub 2007 Aug 23.
12. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-954.
13. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 298-304.