

A nagy dilemma: a nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája

Ostoros Gyula

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, IV-es Tüdőbelgyógyászat, Budapest

A tüdőgyógyászati onkológiai talán legvitatottabb fejezete a nem kissejtes tüdőrák kemoterápiája, illetőleg annak helye a terápiás stratégiában. Évtizedekkel ezelőtt az alkiláló szereken alapuló kemoterápiás protokollok, retrospektív analízis szerint, megrövidítették a betegek várható élettartamát, a „best supportive care” csoporthoz viszonyítva. Innen datálódik a még ma is többekben élő nihilizmus a nem kissejtes tüdőrákos betegek kemoterápiájával kapcsolatban. Mára már a vita lezárult. A platinabázisú kombinált kemoterápia szignifikáns élettartam-meghosszabbodást és életminőség-javulást eredményez. További lehetőség az új kemoterápiás szerek (taxanok, Gemcitabine, Vinorelbine, Irinotecan) beépítése a kemoterápiás protokollokba. E szerek javítják a terápiás választ és az életminőséget, biztonságosan alkalmazhatók ambuláns ellátás keretein belül, a hagyományos szerekhez képest szerény élettartam-meghosszabbító hatással bírnak. A korai stádiumban lévő betegek platinabázisú adjuváns citosztatikus kezelésének hatékonysága vonatkozásában nagy nemzetközi vizsgálatok folynak. Az azonos oldali mediastinalis nyirokcsomó-áttétellel rendelkező (N2) betegek kezelésében mind a kemoterápiának, mind a sebészeti megoldásnak, mind pedig a posztoperatív sugárkezelésnek helye lehet. A lokálisan kiterjedt stádiumban a kemoterápia és a sugárterápia együttes alkalmazása indokolt. A négyes stádiumú betegek kombinált kemoterápiája jó általános állapotú betegeknél alkalmazandó. A szerző összefoglalja a nemzetközi irodalmi adatok és saját tapasztalatai alapján a nem kissejtes tüdőrákos betegek kemoterápiájának helyét a komplex daganatellenes stratégia kialakításában. Kulcsszavak: tüdőrák, nem kissejtes, kemoterápia, túlélés, életminőség. *Magyar Onkológia 44:215–220, 2000.*

The most problematic area in pulmonary oncology is the chemotherapy of non-small cell lung carcinoma and its place in the therapeutic strategy. Chemotherapy based on the earlier alkylating agents worsened survival of NSCLC patients. That was the reason for the nihilistic approach by many colleagues toward chemotherapy in NSCLC. Today this question has been resolved. Platinum based combined chemotherapy significantly prolongs survival and improves quality of life. Other possibilities are to incorporate the new chemotherapeutic agents (taxanes, Gemcitabine, Vinorelbine, Irinotecan) into the chemotherapeutic regimens. These agents improve the response rate and the quality of life and can be safely administered in outpatient bases, although in comparison to the earlier agents the survival gain is moderate. In early stages the role of adjuvant chemotherapy is questionable. Chemotherapy, surgery and postoperative irradiation may all have a role in the case of N2 disease. In locally advanced disease the use of radiochemotherapy is recommended. In advanced NSCLC chemotherapy is suggested in good performance status. The author summarises the role of chemotherapy in NSCLC, based on literature and on his own experience. Keywords: non small cell lung cancer, chemotherapy, survival, quality of life. *Ostoros Gy. The big dilemma: the chemotherapy of non-small cell lung carcinoma. Hungarian Oncology 44:215–220, 2000.*



Közlésre érkezett: 2000. augusztus 1.
Elfogadva: 2000. szeptember 15.

Levelezési cím: Dr. Ostoros Gyula,
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 1529 Budapest, Pihenő út 1.
Tel.: 391-3213, Fax: 391-3223 vagy 394-3521 - e mail: ostoros@koranyi.hu

PHARMACIA

Kezelési stratégia felállítása

A tüdőrák diagnózisa egyenlő annak hisztológiai és/vagy citológiai verifikációjával. A diagnózis, a korrekt stádiumbesorolás és a beteg általános állapotának ismeretében állíthatjuk fel a terápiás stratégiát.

A korai stádiumban lévő betegek kemoterápiája

I/A stádium

A klinikai TNM szerint a betegek várható 5 éves túlélése 61%, míg a patológiai TNM szerint 67% (13). A betegek standard kezelése a reszekciós tüdőműtét. Tekintve, hogy e betegek 27%-ánál számolhatunk a betegség lokális vagy szisztémás kiújulásával, illetőleg a második primer tumor valószínűsége megnövekszik, kérdés a neoadjuváns és az adjuváns kemoterápia hatékonysága, valamint a második primer tumor megakadályozásának lehetősége a kemoprevenció alkalmazásával. A jelenlegi álláspont szerint ebben a korai stádiumban a neoadjuváns illetőleg az adjuváns kemoterápia alkalmazása csak klinikai vizsgálatok keretén belül indokolt. A második primer tumor kemoprevenciója tekintetében is sok az eldöntendő kérdés (béta-karotinok esetleges kancerogén szerepe!). Ez irányú óvatos további klinikai vizsgálatok szükségesek (10).

I/B stádium

A klinikai TNM szerint a betegek várható 5 éves túlélése 38%, míg a patológiai TNM szerint 57% (13). A betegek standard kezelése a reszekciós tüdőműtét. Látható tehát, hogy a patológiai TNM-et figyelembe véve a betegség követése során csaknem 50%-ban lokális recidíva illetőleg távoli áttét alakul ki öt éven belül. A neoadjuváns és az adjuváns kemoterápia vonatkozásában nagy nemzetközi vizsgálatok folynak. Metaanalízis adatai szerint az adjuváns kemoterápia 5%-kal javítja az öt éves túlélés esélyét (1,5). Ennek ellenére jelenleg klinikai vizsgálatokon kívül ebben a korai stádiumban kemoterápia adása nem indokolt. Kemoprevenció klinikai vizsgálatok keretein belül jön szóba.

II-es stádium

A II/A stádiumban a klinikai TNM szerinti öt éves túlélés 34%, a patológiai TNM szerinti 55%, míg a II/B stádiumban 24% illetőleg 39%. A betegek standard kezelése a reszekciós tüdőműtét. Tekintve, hogy az N faktor prognosztikai ereje meghatározóbb a T faktornál, hílusi nyirokcsomók tumoros érintettsége esetén adjuváns kemoterápia adása mérlegelhető, egyéb prognosztikai faktorok (hisztológia, műtét típusa, a beteg általános állapota, életkora) figyelembevételével. Ebben a betegségstádiumban is kiterjedt nemzetközi klinikai vizsgálatok folynak a kemoterápia értékével kapcsolatban. T3 esetén (superior sulcus

tumor, mellkasfali érintettség) pre- és posztoperatív radioterápia adása szükséges.

A lokálisan kiterjedt stádiumú betegek kemoterápiája

N2 betegség

Az azonos oldali mediastinalis nyirokcsomók tumoros érintettsége esetén beszélünk N2 betegségről (16). A várható 5 éves túlélés 8%-15% körüli. Ebben a csoportban kötelező a nyirokcsomók patológiai (hisztológiai vagy citológiai) verifikációja (mediastinoscopia, VATS, transbronchialis biopsia). Maga az N2 betegség is rendkívül heterogén (nyirokcsomószintek figyelembe vétele, minimal N2, bulky N2 stb). Bizonyított, hogy N2 betegség esetén komplex daganatellenes kezelés alkalmazása szükséges. Nem eldöntött azonban az adekvát kezelési metódus. Amennyiben az N2 betegség hisztológiai/citológiai megerősítést nyert, a mediastinalis áttétes nyirokcsomók elhelyezkedésétől, kiterjedtségétől függően neoadjuváns kemoterápia, majd reszekciós műtét, mediastinalis blockdissectióval javasolt, illetőleg posztoperatív sugárkezelés mérlegelendő. Nem reszekálabilis esetekben radiokemoterápia indokolt.

Az N2 betegség esetén még sok a megválaszolatlan kérdés, így az optimális terápiás stratégia kialakítása céljából klinikai vizsgálatok szükségesek.

Megválaszolatlan kérdések:

- A sebészet szerepe a komplex kezelésben
- A kemoterápia helye
- A kemoterápiás kezelések optimális száma
- Az új kemoterápiás szerek értéke
- A sugárkezelés szerepe (mikor? hogyan?)

1. táblázat

Hagyományos	Új szerek
Ifosfamid	Docetaxel
Mitomycin C	Paclitaxel
Vinblastine/Vindesine	Vinorelbine
Cisplatin/Carboplatin	Gemcitabine
Epirubicin	Camptothecin
Etoposide/Teniposide	

2. táblázat

	Terápiás válasz	1 éves túlélés (%)
Vinorelbin/CDDP	30%	35%
Etoposid/CDDP	14%	32%
Paclitaxel/CDDP	28%	38%
Gemcitabine/CDDP	30%	33%
Docetaxel/CDDP	36%	34%
Mitomycin/ifosfamide/CDDP	26%	34%

III/B stádium

Eldöntött tény, hogy a kombinált kezelési metódus szignifikáns élettartam-hosszabbító hatással bír. Műtéti megoldás csak kivételes esetekben jön szóba. A radiokemoterápia néhány hónappal meghosszabbítja a betegek életét összevetve a csupán sugárkezelésben részesültekével (3).

Megválaszolatlan kérdések:

- Az optimális kemoterápia
- A kemoterápiás kezelések száma
- A sugárkezelés módja (konkurrens? szekvenenciális? alternáló?)

Távoli áttétellel rendelkező, IV-es stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegek kemoterápiája

A nem kissejtes tüdőrák kezelésének a legvitatottabb fejezete az áttétellel rendelkező betegek kezelési stratégiájának felállítása. Az utóbbi évek klinikai kutatásaiban előtérbe került a nem kissejtes tüdőrákos betegek kombinált kemoterápiájának hatékonysági analízise (14). A nem kissejtes tüdőrák kemoterápiára kevésbé érzékeny daganat. A jelenlegi álláspont szerint a megfelelő indikációval adott, a komplex kezelés részeként alkalmazott, meghatározott ideig és megfelelő dózisban indikált platinabázisú, kombinált szisztémás kemoterápia alkalmazása szelektált betegcsoportban indokolt a nem kissejtes tüdőrák kezelési stratégiájának felállításakor (17). A szelekció kritériuma a betegek jó általános állapota.

A nem kissejtes tüdőrák kezelésében hatékonynak tartott kemoterápiás szerek találhatóak meg az 1. táblázatban. A ciszplatin és a carboplatin azonos hatékonyságának tekintendő, de toxicitási profiljuk eltér egymástól.

Az utóbbi évtizedben számos új hatékony kemoterápiás szer került kipróbálásra nagy nemzetközi randomizált klinikai vizsgálatok keretein belül. Ezek a taxanok (Paclitaxel, Docetaxel), Gemci-

tabine, Vinorelbine és a camtothecin-analógok (2,12). E szerek hatékonysága monoterápiában adva és platinabázisú kombinációkban alkalmazva hatékonyabbak mind a terápiás válasz, mind a túlélés szempontjából a monoterápiában adott ciszplatinnál. A platinabázisú hagyományos szerekkel kombinált kemoterápiát összevetve az új szerekkel adott platinabázisú kemoterápiával, a terápiás válasz tekintetében az új szerek javára meggyőző különbség mutatkozik (2. táblázat). Azonban a túlélés szempontjából csak szerény különbség észlelhető, javul viszont a betegségmentes túlélési idő („disease-free survival”) (9). Ennek oka feltehetően abban keresendő, hogy az új szerek hatékonyan pusztítják a szenzitív daganatsejteket, viszont a rezisztens populációk megölik a beteget.

A „modern” kemoterápia tekintetében az utóbbi 15-20 évben négy „korszakot” különböztethetünk meg:

1. Kemoterápia az alkiláló szerekkel. A várható túlélési mutatók nem javultak, sőt némileg a retrospektív analízis alapján romlottak. A várható túlélés a best supportive care (legjobb gondoskodás) 16-18 hete helyett 12 hét volt. Az 1 évet a betegek 10%-a érte meg.
2. Platinabázisú kombinált kemoterápia. A várható túlélési mutatók kb. 12-14 héttel javultak, 28-32 hétre módosultak. Az 1 évet a betegek 20-30%-a érte meg.
3. Platinabázisú kemoterápia az új szerek beépítésével. A várható túlélés 32-40 hétre módosult, az 1 éves várható túlélés 30-40%-ra javult.
4. Új szerek egymással kombinálva (platinát nem tartalmazó protokollok). Jelenleg még klinikai vizsgálatok folynak. Egyértelmű eredmények nem állnak rendelkezésre. Előzetes vizsgálati eredmények alapján a terápiás eredmények hasonlóak a „platinabázisú kemoterápia az új szerek beépítésével” protokollokéhoz (1,4,15).

3. táblázat

Kezelési stratégia	Opus	Irradiáció	Kemoterápia
I/A			
T1 N0 M0	+		
I/B			
T2 N0 M0	+		
II/A			
T1 N1 M0	+		+(?)
II/B			
T2 N1 M0	+		+(?)
T3 N0 M0	+	+	
III/A			
T3 N1 M0	+	+	+(?)
T1-3 N2 M0	+(?)	+	+
III/B			
T1-4 N3 M0		+	+
IV			
Tx Nx M1			+

Nem kissejtes tüdőrák IV stádium Túlélés

Kezelés nélkül	3-4 hónap
Platinabázisú kombinált kemoterápia	6-8 hónap
Platinabázisú kombinált kezelés az új szerek beépítésével	8-10 hónap
Új szerek egymással kombinálva (platina nélkül)	8-10 hónap

Összefoglalva a kemoterápia helyét a nem kissejtes tüdőrák kezelésében:

- A lokálisan kiterjedt, nem reszekábilis nem kissejtes tüdőrák esetén szelektált betegknél a kemoterápia definitív sugárkezeléssel együtt alkalmazandó.
- IV-es stádiumú betegek kemoterápiája szelektált esetekben alkalmazandó
- A szelekció alapja a beteg általános állapota
- Platinabázisú kombinált kemoterápia alkalmazása indokolt
- A kemoterápiás protokollok száma kettő és nyolc ciklus között változhat.
- Második választásként is adható kemoterápia (6)

A kemoterápia hatékonyságának megítéléséhez legalább két kemoterápiás ciklus közlése szükséges, majd a második kemoterápia után 3-4 héttel restaging vizsgálatok. A remisszió függvényében dönthetünk a további kezelésről.

Második választásként adott kemoterápia

Már klinikai vizsgálatokon kívül is adhatunk második választásként kemoterápiát. A második választásként adott kemoterápia elsődlegesen a platinarezisztens esetekben indokolt és ezek főként az új szerek alkalmazását jelentik, monoterápiában vagy egymás kombinációjában alkalmazva. A remissziós ráta 3% és 30% között mozog. Az elért túlélési eredményekből nem lehet még megszemélt következtetéseket levonni. Ez irányban további klinikai vizsgálatok szükségesek (7).

Összegzés

A rosszindulatú megbetegedésekben szenvedő betegek kezelésében két fő célt kell a szemünk előtt tartanunk. A egyik cél, hogy a betegség felfedezésétől számítva a beteg a lehető leghosszabb ideig éljen. A másik cél a beteg életminőségének a lehető legmagasabb szinten való tartása. A nem kissejtes tüdőrákos betegek kemoterápiája tekintetében a platinabázisú kemoterápia tekinthető a standard kezelésnek. Ezzel a terápiával a lokálisan kiterjedt esetekben és a távoli áttéttel rendelkező betegek esetén szignifikáns élettartam-meghosszabbítást tudunk elérni. Nagy nemzetközi vizsgálatok folynak a korai stádiumú, resezkiós tüdőműtéten átesett betegek adjuváns kemoterápiájával kapcsolatban. A rendelkezésre álló metaanalízis adatai szerint az adjuváns platinabázisú kemoterápiával az öt éves túlélési mutatók 5%-kal javulnak (1). A nemzetközi irodalomban vannak olyan ajánlások, melyek a fenti adatokra hivatkozván a platinabázisú kombinációk alkalmazását, a kissejtes tüdőrákhoz hasonlóan, a betegség minden stádiumában javasolják. Kétségtelen, hogy a platinabázisú kombinált kemoterápia indikációs körének kiterjesztése a hilarisan pozitív (N1 stádiumú) főként adenocarcinomák esetén indokolt lehet. Külön kérdés a rossz performance státuszú és az idős betegek kemoterápiájának problémaköre. Hangsúlyozni szükséges, hogy elsődleges a terápiás döntéshozatal meghozatalában a beteg általános állapotának megállapítása. A 0 és 1-es performance státuszú betegek esetén platinabázisú kombinált kemoterápia indokolt, míg a 2-es performance státuszú betegek esetén az új szerekekkel adott monokemoterápia alkalmazása (pl: Gemcitabine, taxanok) jöhet szóba. A 3. táblázatban összefoglaltuk a betegségstádium és a terápiás lehetőségek összefüggéseit (15), míg a 4. táblázatban a leginkább alkalmazott citosztatikus protokollokat közöljük.

A jövő útja

Feltehetőleg a későbbiekben a platinabázisú kemoterápiát a jobban tolerálható, új szerekekkel

adott kombinált kemoterápia váltja majd fel. A nem túl távoli jövőben az új terápiás lehetőségek között megjelenik a hypoxiás tumorsejteket szelektíven pusztító Tirapazamine, a szignáltranszduktiót modifikáló Trastuzumab, illetőleg a matrix metalloproteináz-inhibitorok, az angiogenezis gátló szerek és immunterápiás eljárások (pld. BCG vakcináció), és a génterápia (8,9).

Irodalom

1. Bunn PA. To treat or not to treat NSCLC patients? Current perspectives. Pan European Interactive Forum. Paris 1999
2. Bunn PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non small cell lung cancer: A review of the literature and future directions. Clin Cancer Res 5:1087-1100, 1998
3. Brundage MD, Groome PA, Feldmann-Stewart JR. Decision analysis in locally advanced non small cell lung cancer: Is it useful? J Clin Oncol 3:873-883, 1997
4. Chevalier TL, Berill J, Zalberg JR, et al. Overview of docetaxel (taxotere)/cisplatin combination in non-small cell cancer. Semin Oncol 3(Suppl 1):11-18, 1999
5. Chevalier TL, Auquier A, Tarayre M. The International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT). Chemotherapy of non small cell lung cancer: Ten years later. Abstract book Perugia 17, 1998
6. Clinical Practice Guidelines for the treatment of unresectable non small cell lung cancer. J Clin Oncol 15:2996-3018, 1997
7. Dang NH, Herbst RS. Chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. In: Multimodality Treatment of Lung Cancer. ed. Skarin AT. Marcel Dekker. New York-Basel 2000. pp. 235-279
8. Eckhardt S. A nem kissejtes tüdőrák (non small cell lung cancer, NSCLC) kezelésének aktuális problémái. Med Thor 52:2-9, 1999
9. Gandara DR, Martin J, Edelman J. Current status and novel therapeutic approaches in advanced non small cell lung cancer. ASCO Meeting Abstract book 362-369, 1999

4. táblázat.
Kemoterápiás kombinációk nem kissejtes tüdőrákban

Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	1-3. nap
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v.	1. nap
28 naponként 4-6 ciklus			
Carboplatin	AUC 6	i.v.	1. nap
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	1-3. nap
28 naponként 4-6 ciklus			
Cisplatin	60 mg/m ²	i.v.	1. nap
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	1-3. nap
Epirubicin	50 mg/m ²	i.v.	1. nap
28 naponként 4-6 ciklus			
Mitomycin	6 mg/m ²	i.v.	1. nap
Ifosfamid	3 g/m ²	i.v.	1. nap
Cisplatin	70 mg/m ²	i.v.	1. nap
28 naponként 4-6 ciklus			
Paclitaxel	175 mg/m ²	iv.	1. nap
Carboplatin	AUC 6	iv.	1. nap
21 naponként 4-6 ciklus			
Gemcitabine	1250 mg/m ²	i.v.	1., 8. nap
Cisplatin	70 mg/m ²	i.v.	1. nap
21 naponként 4-6 ciklus			
Docetaxel	75 mg/m ²	i.v.	1. nap
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v.	1. nap
21 naponként 4-6 ciklus			

10. Goodman GE. Chemoprevention trials for lung cancer and future prospects. *Oncology in Practice* 3:6-8, 1999
11. Iaffoioli RV, Tortoriello A, Facchini G, et al. Phase I-II study of gemcitabine and carboplatin in stage III/B-IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:921-926, 1999
12. Johnson DH, Klastersky J. *Taxanes in Lung Cancer Therapy*. Marcel Dekker New York Basel Hong Kong 1998
13. Mountain CF. Revisions in the international system for staging of lung cancer. *Chest* 111:1710-1717, 1997
14. Non small cell lung cancer collaborative group: Chemotherapy in NSCLC: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 311:899-909, 1995
15. Ostoros Gy. A nem kissejtes tüdőrák terápiás lehetőségei. *LAM* 9:658-663, 1999
16. Ostoros G, Heiler Z, Beálló E et al. A lokálisan kiterjedt primer hörgőrák N2-es stádiumáról, az N2 betegségről. *Med Thor* 11:557-562, 1997
17. Shepherd FA. Chemotherapy for non small cell lung cancer: Have we reached a new plateau? *Semin Oncol* 26(Suppl.4):3-11, 1999