

# A kissejtes tüdőrák kemoterápiája

Szondy Klára

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A szerző a kissejtes tüdőrákkal kapcsolatos legújabb ismereteket foglalja össze. Rövid epidemiológiai ismertetés után a kissejtes tüdőrák prognosztikai markereit, stádiumait sorolja fel. Részletezi a jelenleg elterjedt kemoterápiás kombinációkat, az optimális kezelés kritériumait és az emellett elért remissziós lehetőségeket. Irodalmi adatok alapján összegzi az új hatásos citosztatikus készítményeket és az ezek kombinációival elérhető remissziós rátát. Választ próbál adni hatástalan kombinációkban alkalmazható citosztatikus szerekre, és/vagy másodvonalbeli kezelésre. Említést tesz az immunterápia helyéről, lehetőségéről. Végezetül a gyakorló onkológus számára kérdés/felelet formájában foglalja össze mondandóját. Kulcsszavak: kissejtes tüdőrák, kemoterápia, kemoterápiás kombinációk, immunterápia. *Magyar Onkológia 44:221–225, 2000.*

The author summarizes the most recent information on small cell lung cancer. Reviews the epidemiology, prognostic markers and stages of small cell lung cancer. Details the more frequently used combined therapeutic modalities, the criteria of the optimal therapeutic approaches and the achieved remission rates. Based on the most recent data, summarizes the new chemotherapeutic agents and their most effective combinations, the second line treatment and immunotherapy. Finally tries to answer the most frequently asked questions. Keywords: small cell lung cancer, chemotherapy, chemotherapeutic combinations, immunotherapy. *Szondy K. Chemotherapy of small cell lung cancer. Hungarian Oncology 44:221–225, 2000.*



## A kissejtes tüdőrákról általában

A kissejtes tüdőrák (SCLC, azaz small cell lung cancer) a tüdő daganatos megbetegedéseinek kb. 15–20%-át teszi ki. Ez hazánkban kb. 1500–1800 évenkénti új megbetegedést jelent.

Viselkedése szerint egy rendkívül malignus, nagyon gyorsan osztódó daganatfésülés gyors metastázis-képződéssel. Fentiek miatt biztosan korai stádiumú felfedezése ritka, centrális elhelyezkedés esetén szinte lehetetlen, így szisztémás betegségként fogható fel. Kezelése eltér a nem kissejtes tüdőcarcinomák kezelésétől. A kezelés alapja – még az oly ritka műtéti esetekben is – a kemoterápia. A radioterápia egy mellkasfélre lokalizált esetben a „standard” kezelés része.

A kissejtes tüdőrákot WHO klasszifikáció szerint kissejtes anaplasztikus carcinomának nevezzük, amelynek alcsoportjai:

1. Orsósejtes
2. Polygonalis
3. Lymphocytaszerű (ún. zabszemsejtes)
4. Egyéb

A tervezett szövettani módosítás szerint a kissejtes anaplasztikus carcinomát

1. Lymphocytaszerű, ún. zabszemsejtes és
2. „Intermediate-cell”

csoportokra kívánják osztani, amely utóbbiba valamennyi, nem zabszemsejtes anaplasztikus microcellularis carcinoma tartozik.

Viselkedésével függ össze az évek óta használt (az utóbbi időben egyre kevésbé elfogadott), megkülönböztetett stádiumbeosztás is. Nem a TNM I-IV stádiumbeosztás terjedt el, hanem az ún. LD (limited disease, azaz korlátozott kiterjedésű és ED (extensive disease, azaz nagy kiterjedésű betegség) használata. LD alatt a tulajdonképpeni klasszikus TNM I-III/A stádiumait, ED alatt a TNM szerinti III/B-IV stádiumokat értjük.

Mind a response, azaz a kemo-radioterápiára adott válasz, mind a túlélés szempontjából legfontosabb prognosztikai faktor a felfedezéskor talált stádium. A stádium mellett a performansz státusz és az LDH-szint a legfontosabb prognosztikai mutatók (11).

Közlésre érkezett: 2000. Szeptember 25.  
Elfogadva: 2000. Október 1.

Levelezési cím: Dr. Szondy Klára,  
Semmelweis Egyetem AOK, Pulmonológiai Klinika,  
1536. Budapest, 114. Pf. 250.  
Tel: 355-9733, 06-209-524-314, Fax: 214-2498  
e-mail: szondy@pulm.sote.hu

PHARMACIA

Egyéb, a túlélést és a kezelésre adott választ befolyásoló markerek, paraméterek a se. Na, az erythroid értékek, a húgysavszint, a se. albumin, alkalikus foszfatáz, a beteg neme és életkora (11).

Számos vizsgálat folyik annak kiderítésére, hogy a diagnózissal egyidőben mért egyéb biokémiai markereknek (mint pl. az NSE, azaz a neuron-specifikus enoláz, a pro-gastrin-releasing peptide, az oldott IL-2 receptor-szint, az E-cadherin fragment) és más ún. proliferációs markereknek milyen szerepe van a terápiára adott válaszban (12).

Szintén nagy erővel kutatják a gyógyszerrezisztenciáért felelősnek tartott topoizomeráz I és topoizomeráz II-alfa és béta enzimeket, illetve azt, hogy ezen enzimeket hogyan lehet gátolni, hogyan lehet a gyógyszerrezisztenciát mintegy „átugrani”, kikerülni, kivédeni.

### A SCLC kemoterápiájának történelmi áttekintése

1948-ban Karnofszky a mustárnitrogén hatásosságát kissejtes tüdőrákos betegcsoportban észlelte

1. táblázat. Monoterápiában hatásos szerek SCLC-ben

Csoport	Kombinációban	Kíséret alatt
Alkiláló szerek	Cyclophosphamid, Nitrosourea, Ifosfamid, Procarbazin	
Topoizomeráz II-gátlók	Etoposid, Teniposid	
Mitózisgátlók	Vincristin, Vindesin	Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel
Topoizomeráz I-gátlók		Topotecan, Irinotecan
Platinumszármazékok	Cisplatin, Carboplatin	Zeniplatin
Antimetabolitok		Gemcitabin

2. táblázat. Leggyakrabban alkalmazott kombinációk

Kombináció	Dózis (mg/m <sup>2</sup> )	Adagolás
<b>CETe</b>		
Cyclophosphamid	600–1000	1. nap
Epirubicin	50–70	1. nap q:28 nap
Etoposid	100	1–3 nap
<b>EP</b>		
Etoposid	120	1–3 nap q:21 nap
Cisplatin	80–100	1. nap
<b>CEV</b>		
Cyclophosphamid	600–1000	1. nap
Epirubicin	50	1. nap q:21–28 nap
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	1. nap
<b>(V)ICE</b>		
(Vincristin)	(1,4, max. 2 mg)	(14. nap)
Ifosfamid	5000	1. nap
Carboplatin	300	1. nap q:28 nap
Etoposid	180	1–2. nap
<b>PETe</b>		
Cisplatin	60	1. nap
Etoposid	100	1–3. nap q:21 nap
Epirubicin	50	1. nap

és közölte. Az 1970-es évek végéig a kissejtes tüdőrák mintegy 1%-ban volt gyógyítható. Kezelés nélkül az átlagos túlélés 6 hét – 3 hónap. Ezen évized kemoterápiás szereit voltak a methotrexat, vincristin, doxorubicin, procarbazin, nitrosourea. 1980 után effektív kemoterápiával, kombinált sugárkezeléssel ez a szám 5%-ra emelkedett. A korábbi készítmények mellé ekkor került be az Etoposid, Teniposid, Ifosfamid, Epirubicin, Cisplatin, Carboplatin, mint a kissejtes tüdőrákban rendkívül hatásos készítmények. 1990-től a nem kissejtes tüdőrák mellett SCLC-ben is vizsgálják az új készítmények (taxánok, Gemcitabin, topoizomeráz-gátlók) és kombinációik hatékonyságát.

### Kemoterápiás kombinációk

Első vonalbeli, ún. „first-line” kezelésként kissejtes tüdőrákban is kombinált kemoterápiával célszerű indulni mind LD, mind ED esetében (1). Számos összehasonlító vizsgálat történt az egyes, már kipróbált és eredményesen alkalmazott kombinációk között, de valamennyi vizsgálat végeredménye, hogy az elterjedt kombinációkkal meglehetősen jó remissziót lehet elérni kissejtes tüdőrákos beteg első vonalbeli kezelése során LD-ben, és kevésbé jó eredményt ED-ben. Valamennyi összehasonlító vizsgálat végeredményét egy angol kifejezéssel élve az alábbiakban lehet összefoglalni (2, 5): „some standard, but NO GOLD regimen”, vagyis van néhány jól bevált, eredményesen alkalmazható kombináció, de még nincs a kezünkben a gyógyító kulcs, a közel 100%-kal gyógyító kombináció.

Kissejtes tüdőrákban monoterápiában hatásos szereket az 1. táblázatban foglaltam össze.

Amíg az egyes, jól bevált, a 2. táblázatban részletezett kemoterápiás kombinációk között nincs lényeges hatásbéli különbség (4, 5), addig jelentős túlélésbéli különbség van a csak kemoterápiában és szendvics-kezelésben (kemoterápia + hiperfrakcionált (2x) sugárterápia) részesült LD betegcsoport között az utóbbi javára (7%, szemben a 26%-os 5 éves túléléssel) (14,15). A 3. táblázat az egyéb, ritkábban, de szintén jó eredménnyel alkalmazható kombinációkat mutatja be (8, 7).

Valamennyi kombinációtól 50-85%-os RR (response rate, azaz tumor-válasz, tumorméret csökkenés) várható, 7-15%-os komplett remisszióval, 8-18 hónapos átlagos túléléssel. Lényegesen jobb a kimenetel az ún. LD csoportban. A fenti számok jelentősen emelhetők LD-ben sugárkezeléssel történő kombinálás esetén.

Optimális kezelés mellett a kissejtes tüdőrák kimenetele

	Limited disease	Extensive disease
Complete response	60%	20%
Átlagos túlélés (hó)	15–20	8–10
2 éves túlélés	40%	10–20%
5 éves túlélés	10–20%	1–2%

JD Hainsworth 1999.

Mit jelent az **optimális** kezelés?

- Optimális, azaz kedvező prognosztikai faktorrú beteget.
- Gondos odafigyelés mellett időben, azaz az előírt napon megadott kemoterápiás kombinációt, lehetőleg teljes dózisban.
- LD-ben korán (1–2. ciklus között) alkalmazott, lehetőleg hiperfrakcionált sugárkezelést.
- Komplet remisszió esetén PCI-t (preventív cranialis irradiáció).
- Kis residuum esetén a kombinált kemo-radio-terápiát követő sebészi tumorresekciót (teljestest PET vagy immunoscan után).
- A sikeres gyógyítást követően a beteg dohányzástól történő leszoktatását. (Gyógyult kissejtes tüdőcarcinomás betegek dohányzás esetén 10x nagyobb az esélye NSCLC kialakulására.)

### Új szerek és kombinációik kissejtes tüdőrákban

A kissejtes tüdőrák kemo- és radioszenzitív anaplasztikus daganatfélése, ennek ellenére az új szerek kísérletes elsővonalbeli, ún. „first line” alkalmazása etikai nehézségekbe ütközik, mivel standard kombinációktól is meglehetősen jó (70–90%-os) remisszió érhető el.

Fentiek miatt az újabb készítményeket és kombinációikat

- előkezelt betegek
- ED-ben (ahol rosszabb a remissziós ráta)
- hagyományos kombinációk mellé, kiegészítésként alkalmazva vizsgálják. A cél olyan kombináció alkalmazása, amellyel a lehető legjobb response érhető el a legkevesebb mellékhatás mellett.

Vizsgálat alatt álló új szerek kissejtes tüdőrákban a taxánok (Paclitaxel, Docetaxel), a vinca alkaloidák (Vinorelbine), a camptothecin (CPT-11, Topotecan), az antimetabolitok közül a gemcitabine. A rendkívül alacsony számú eddigi vizsgálati eredményeket a 4. táblázatban foglaltam össze.

Elegendő számú vizsgálat Topotecan másodvonalbeli kezelésével kapcsolatban gyűlt össze. Úgy tűnik, hogy első kezelésre reagáló, legalább 3 hónapon át remisszióban lévő betegeknek monoterápiában alkalmazva 30–40%-os újabb remisszió (komplett és parciális) várható, emelve ezzel a betegek túlélését.

### Kemoterápia hatástalan kombináció esetén

Hatástalannak mondható kissejtes tüdőrákban a kemoterápiás kombináció, ha a második kezelési ciklus után a daganat progresszióját (primer daganat növekedése, új lézió megjelenése) észleljük. Ekkor mindenképp célszerű kemoterápiás kombinációt váltani. Korábbi nézetek szerint PE után adott ACO/ECO kezelés hatástalan. Ezt az elképzelést nem erősítették meg. Alternáló kezeléssel (CEV–PE–CEV váltakozó adásával) is jelentős remissziót lehet elérni keresztrezisztencia nélkül.

### Kemoterápia recidiva esetén

Amennyiben a beteg az első kezelésre (first line terápiára) jól reagált és legalább 3 hónapig remisszióban volt, meg lehet kísérelni az azonos, korábban eredménnyel adott kemoterápiás kombinációt is, bár ebben az esetben 30% alatti a remisszió. CETE (Cyclophosphamid, Etoposid, Epirubicin) után adott VIP/VIC (Vincristin, Ifosfamid, Platina/Carboplatin) még 50%-os remissziót eredményezhet első kezelésre reagáló betegeknek (3). Topotecan monoterápiával sec. line kezelés során 40–50%-os remissziót érhetünk el kemoterápiára szenzitív kissejtes tüdőrákban.

### Az immunterápia helye és szerepe kissejtes tüdőrákban

A biológiai válaszmódosítóknak, az immunterápiának a helyét szintén régóta vizsgálják kissejtes tüdőrákban. Skandináv szerzők csak IL-2-től (interleukin-2) is észleltek komplett remissziót. Klinikai vizsgálatok szerint 4 ciklus kemoterápia után azon betegeknek, ahol nem volt komplett remisszió, IL-2-t ( $3 \times 10^6$  NE naponta, testfelszín négyzetméterére) adtak hetente négyszer, összesen 8 héten át. Mintegy 30%-ban észlelték a fenti utókezelés mellett a tumor reziduum eltűnését, azaz komplett remissziót.

Mattson és munkatársai szerint kisebb tumor-tömeg esetén az interferon alfa jó eredménnyel alkalmazható, így remisszióban (komplett és parciális remisszióban) lévő betegeknek adjuváns, fenntartó interferon alfa kezeléssel az átlagos túlélés emelhető (9).

Teoretikusan célszerűnek látszik az antitest-hez kötött kemoterápiás kezelés, amelyre számos kutatás is irányul. Eddigi vizsgálatok alapján az eredménytelenség oka abban rejlik, hogy a tumorsejthez kötött antigének folyamatosan változnak, így ellenük „fix” antitest nem termelhető.

3. táblázat. Ritkábban alkalmazott kombinációk

Kombináció	Dózis (mg/m <sup>2</sup> )	Adagolás
EIO		
Epirubicin	50	1. nap
Ifosfamid	2000	1–4. nap q:15 nap
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	1. nap (sz.e.G/CSF)
EC		
Etoposide	120	1–3 nap
Carboplatin	100	1–3 nap q:28 nap
vagy Carboplatin	300	1. nap
PEV		
Cisplatin	50	1–8. nap
Etoposide	50	1–5 nap q:28 nap
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	15. és 22. nap
EPO		
Epirubicin	60	1. nap
Cisplatin	90	1. nap q:21 nap
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	1. nap

**Összefoglalás**

A kissejtes tüdőrákos beteg kezelése egy rendkívül bonyolult, összetett feladat. Remisszió esetén, különösen komplett remisszióban nagyon fontos a beteg szoros követése, vizsgálata, amely CR esetén havi kontrollt kell, hogy jelentsen. A kezelésnek, a választott kemoterápiás kombinációnak mindig a betegre szabottnak kell lennie.

A kezelés során számos kérdés vetődik fel a kezelőorvosban, az onkológus munkacsoportban, amelyek közül csak néhányat ragadnék ki, és bár egyedre szabott a válasz, megpróbálok általánosságban válaszolni is a problémák egy részére.

4. táblázat.

Új citosztatikus készítmények és kombinációik SCLC-ben.

S. Aamdal, 1999

Készítmény	Esetszám	RR (CR+PR)	Átlagos túlélés (hónap)
<b>Vinorelbin</b>			
Monoterápiában			
Higano (ED)	23	23	8
Depierre (ED)	30	27	nincs adat
Kombinációban			
+Carboplatin	43	74	8,4
Gridelli (ED)			
<b>CPT-11</b>			
Monoterápiában			
Negoro (ED)	27	33	nincs adat
Kombinációban			
+VP-16	50	66	12
Nakamuro (ED)			
<b>Gemcitabin</b>			
Monoterápiában			
Cormier (ED)	26	30	nincs adat
Kombinációban			
+Etoposid	32	50	5
<b>Topotecan</b>			
Monoterápiában			
Ardizzoni (ED)	87	25	7
(előkezelt)			
Schiller (ED)	48	40	10
Kombinációban			
+Paclitaxel	28	60	13,5
Jacobs (ED)			
<b>Docetaxel</b>			
Monoterápiában			
Hesketh (ED)	46	23	9
Kombinációban			
+Vinorelbin	24	58	nincs adat
Moreno (ED)			
<b>Paclitaxel</b>			
Monoterápiában			
Ettinger (ED)	36	34	6,5
Kirschling (ED)	37	41	6,5
Kombinációban			
+Carboplatin			
+Etoposid			
(Hains-worth) (LD)	41	<b>98</b>	<b>20</b>
(ED)	38	<b>84</b>	10
Deppermann (ED)	69	61	12
+Cisplatin			
+Etoposid			
Glisson (LD)	26	<b>96</b>	14,4
Bremnes(LD)	39	<b>91</b>	<b>18</b>

- Általában milyen kombinációval induljunk és miért?
  - LD-ben leginkább platinatartalmú kombinációval, mivel a Cisplatin a sugárérzékenységet fokozza, valamint antraciklin után adott sugárterápia a kardiotoxicitást emeli.
  - ED-ben célszerű már induláskor antraciklint tartalmazó kombinációt választani.
- Milyen kombinációt adjunk abban az esetben, ha már a diagnózis pillanatában igazolt az agyi metasztázis?
  - Carboplatin-Etoposidot célszerű adni, mivel eddigi ismereteink szerint ezen két szer hatol át leginkább a vér-agy barrieren.
- Szabad-e p.os Etoposidot adni SCLC-ben első kezeléskor?
  - Monoterápiában csak palliatív céllal, tekintettel arra, hogy a 85%-os RR-ből mindössze 10% a komplett remisszió. Még idős korban is a kombinált kemoterápia a választandó kezelés.
  - Kombinált kemoterápia részeként a megadott i.v. dózis kétszerese az adott napokon.
- Milyen kezelést kapjon a folyadékterhelést kardiális státusz miatt rosszul toleráló beteg?
  - antraciklint a kardiális státusza miatt ne, platinát a folyadékbevitel miatt ne kapjon.
- Milyen kombinációt kapjon a májmetasztázisos beteg?
  - Epirubicin-tartalmú kombinációt a májon történő kiválasztódása miatt.
- Van-e hosszú túlélő és mi emeli a túlélés esélyeit? (6)
  - a jó performansz státusz és a korábban részletezett ún. „optimális” kezelés.
- Sikeres kezelés után mi lehet a második malignus betegség? (10)
  - az erélyes kemo- és sugárterápia miatt leukémiák, NSCLC és lymphomák előfordulása gyakori.
- Van-e értelme a nagyon magas dóziszú kemoterápia alkalmazásának? (13)
  - az extrém magas dózistól nem várható jobb eredmény, ugyanakkor a mellékhatások súlyosabbak. De kielégítő remisszió csak magasabb dózistól várható.
- Van-e helye a prolongált kemoterápiának? (12)
  - nem emeli sem a túlélést, sem az RR-t, de csökkenti a második kemoterápia eredményes alkalmazásának esélyét, emeli a mellékhatásokat.
- Milyen gyakorisággal (q) alkalmazzuk az egyes ciklusokat?
  - az ún. induktív kemoterápiát minél gyakrabban.
- Hematológiai toxicitás esetén a dózisredukció vagy a ciklus késleltetése a választandó megoldás?
  - Nem célszerű rossz hematológiai státusz esetén mintegy „megmutatni” a tumornak a kemoterápiát. Ezzel csak a mellékhatást fokozhatjuk. Sokkal inkább a ciklus késleltetése a választandó teendő.

## Irodalom

1. Arriagada R, Le Chevalier T, et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small cell lung cancer. *N Engl J Med* 329:1848-1852, 1993
2. Bennett CL, Westerman JI, et al. Economic analysis during phase III clinical trials: Who, what, when, where and why? *Oncology* 9:1-7, 1995
3. Einhorn LH, et al. Ifosfamide in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 16(Suppl.3):19-21, 1989
4. Ettinger DS, Finkelstein DM: Justification for evaluating new anticancer drugs in selected untreated patients with a chemotherapy sensitive advanced cancer an ECOG randomised study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 9:224, 1990
5. Ihde DC, Mulshine IL, et al. Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposid and cisplatin chemotherapy in patients with extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12:2022-2034, 1994
6. Jacoulet P, Moro D, et al. Long term survivors of small cell lung cancer. A French multicenter study. *Ann Oncol* 8:1009-1014, 1997
7. Jassem J, Karnicka-Modkowska H, et al. EORTC Phase II study of navelbine in previously treated patients with small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 11:309, 1992
8. Lassen U, Kristjansen PEG, et al. Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristin in the induction chemotherapy of small cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol* 7:365-371, 1996
9. Mattson K, et al. Natural interferon alpha as maintenance therapy for small cell lung cancer. *Lung Cancer* 7:127, 1991
10. Sagman U, Lishner M, et al. Second primary malignancies following diagnosis of small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:1525-1533, 1992
11. Souhami RL, Bradbury I, et al. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 45:2878-2882, 1985
12. Thatcher N, Spiro S. *New Perspectives in Lung Cancer* ed. by the BMJ Publishing Group, 1994
13. Thatcher N, Sambrook R, et al. Dose intensification with G-CSF improves survival in SCLC: results of a randomized trial. *Proc ASCO* 17:456, 1998
14. Turrisi AT, et al. Twice-daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited SCLC treated concurrently with cisplatin and etoposid. *N Engl J Med* 340:265-271, 1999
15. Work E, Nielsen OS, et al. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited stage SCLC. *J Clin Oncol* 15:3030-3037, 1997