

A Gemzar + Cisplatin kezelés hatékonysága a nem kissejtes tüdőrák IIIA-N2, IIIB és IV-es stádiumában

Ostoros Gyula, Kovács Gábor, Gergely-Farnos Erzsébet, Magyar Pál,
Szondy Klára, Strausz János, Ferenczi Enikő

Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Semmelweis Egyetem,
Pulmonológiai Klinika, Budapest, Tüdőgyógyintézet, Törökbálint

1999. május és 2001. június között 120 nem kissejtes tüdőrákos beteg részesült első vonalbeli gemcitabin + cisplatin kombinált kemoterápiás kezelésben. A betegek a kemoterápiás ciklus első és nyolcadik napján 1250 mg/m² gemcitabint, a kemoterápiás ciklus első napján 70 mg/m² cisplatin kaptak, három hetenként ismételve. A betegek átlagéletkora 53,1 év volt, 65%-uk férfi. 26% tartozott a WHO 0, 74% a WHO 1-es csoportba az általános állapotfelmérés alapján. A bevont betegek 23%-a IIIA-bulky N2, 37%-a IIIB és 40%-a IV-es onkológiai stádiumba tartozott. 53,3% mirigyhám, 40% laphám, 2,5% adenosquamosus, 0,8% nagysejtes, 3% nem kategorizált nem kissejtes tüdőrákban szenvedett. Összesen 413 kemoterápiás ciklust értékeltünk. Az átlagos ciklusszám 3,44 volt. A betegek többsége négy ciklus kemoterápiában részesült. A vizsgálat fő célja az átlagos túlélési idő és a progresszióig eltelt idő elemzése volt. Emellett értékeltük a terápiás választ (WHO ajánlás alapján) és a toxicitási mutatókat is. A betegek 40%-a mutatott az alkalmazott kezelésre részleges (PR) és teljes remissziót (CR, ezen belül 37,5% PR, 2,5% CR). A minimális terápiás válasz (MR) 13,3%-ban, változatlan állapot (SD) 25%-ban mutatkozott, míg 22%-ban progresszió (PD) volt észlelhető. A progresszióig eltelt idő (TTP) 29,8 hét volt az SD + MR csoportban, míg a PR + CR csoportban 34,1 hét, az átlagos TTP 28,1 hét. A betegek átlagos túlélését Kaplan-Meier módszerrel analizáltuk. Az átlagos túlélés 54,9 hét volt. A PD csoportban 34,4 hét, az SD + MR csoportban 59,1 hét, míg a PR + CR csoportban 62,1 hét túlélési idő volt megfigyelhető. Vizsgálatunk szerint adatainkat összevetve a historikus kontrollokkal négy kemoterápiás ciklus alkalmazása elegendő, ennél több ciklus adásával a terápiás eredmények tovább nem javulnak. *Magyar Onkológia* 47:185–188, 2003

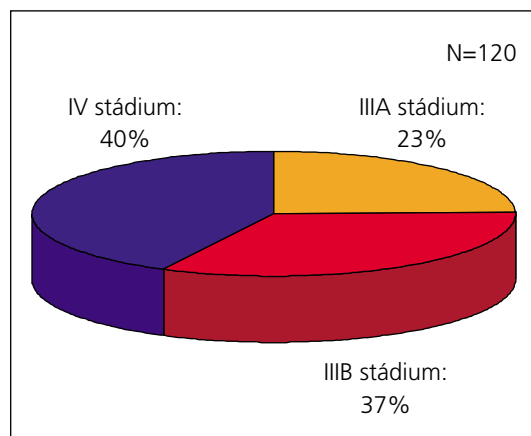
120 chemotherapy naive patients were treated with gemcitabine 1250 mg/m² iv. days 1 and 8 and cisplatin 70 mg/m² iv. on day 1 between May 1999 and June 2001. The treatments were administered in 21 cycles. The median age of the patients was 53.1 years, the male/female ratio 65%-35%. Performance status was: WHO 0: 26%, WHO 1: 74%. The staging of patients were: IIIA-N2 23%, IIIB 37%, IV 40%. By histology the tumors were: 53.3% adenocarcinoma, 40% squamous cell carcinoma, 2.5% adenosquamous carcinoma, 0.8% macrocellular carcinoma and 3% non-small cell carcinoma (not categorised). We evaluated 413 cycles of chemotherapy. The median number of cycles was 3.44. The primary endpoint of the study was the median survival and time to progression, and the response rate. The results are the following: RR 40% (PR 37.5%, CR 2.5%), MR 13.3%, SD 25%, PD 22%. The time to progression (TTP) in the SD + MR group: 29.8 weeks, in the RR group: 34.1 weeks, mean of all patients: 28.1 weeks. The survival time was estimated by Kaplan-Meier curves. The median survival (MS) of all treated patients was: 54.9 weeks, in the PD group: 34.4 weeks, in the SD + MR group: 59.1 weeks, in the PR + CR group: 62.1 weeks. Conclusion: gemcitabine and cisplatin combination is a very well tolerated therapeutic regimen in the 1st line treatment of NSCLC. Furthermore, this treatment improves the RR and the survival of the patients as well. *Ostoros Gy, Kovács G, Gergely-Farnos E, Magyar P, Szondy K, Strausz J, Ferenczi E. Efficacy of Gemzar-Cisplatin treatment in stage IIIA-N2, IIIB and IV non-small cell lung cancer. Hungarian Oncology* 47:185–188, 2003



Közlésre érkezett: 2003. február 11.
Elfogadva: 2003. április 13.

Levelezési cím: Dr. Ostoros Gyula,
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 1529 Budapest, Pihenő u. 1. IV-es Osztály.
Tel.: 391-3213, Email: ostorosgyula@freemail.hu

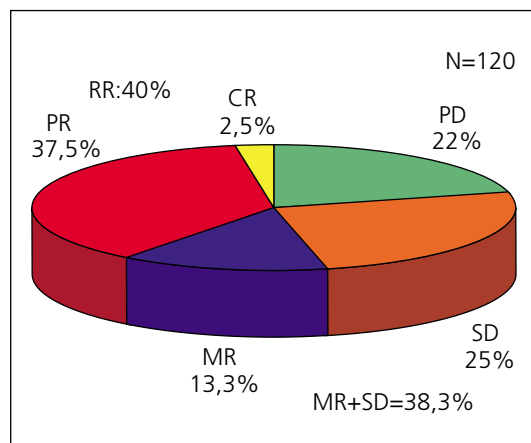
1. ábra.
A betegek stádium szerinti megoszlása



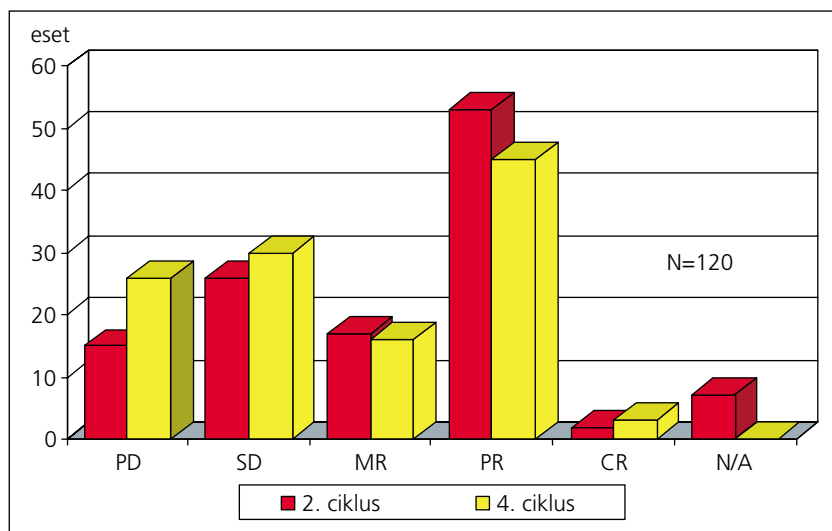
1. táblázat. A kezelési ciklusok számának megoszlása a beteganyagban

Ciklusszám	Eset	Arány (%)
2	36	30%
3	9	7,5%
4	61	50,8%
5	14	11,7%
Átl. ciklusszám: 3,44	120	Összes ciklusszám: 413

2. ábra.
Az RR alakulása nem kissejtes tüdőrák gemcitabin + cisplatin kezelésekor



3. ábra. A terápiás ciklusok száma és a terápiás hatás között összefüggés nem kissejtes tüdőrák gemcitabin + cisplatin kezelésekor



Bevezetés

A tüdőrák mind a férfiak mind pedig a nők esetében vezető halálokként szerepel a rosszindulatú daganatos megbetegedések sorában (1, 2). Több beteget veszítünk el évente tüdőrákban mint emelő-, vastagbél- és prosztatarákban együttesen. A nem kissejtes tüdőrák klinikai jelentősége egyre növekszik, mivel arányaiban is egyre nagyobb a kissejtes tüdőrákhoz viszonyítva (85% versus 15%). A IIIA, IIIB és a IV-es stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegek képezik az összes frissen felfedezett nem kissejtes tüdőrákos betegek több mint hetven százalékát. A IIIA csoporthoz tartozó úgynevezett „bulky” N2 csoport esetén nincs lehetőség a rezekciós tüdőműtetre (3). Jelenleg széleskörű az egyetértés abban, hogy a nem kissejtes tüdőrák első vonalbeli citotoxikus terápiájában a standard módszer a platina-bázisú kettős kombinációjú kombinált kemoterápia az új szerrel (gemcitabin, taxan és vinorelbine) (4-7). Az új szerek platina-bázisú kombinációit egymással összehasonlítva jelenleg egyik kemoterápiás protokoll esetében sem bizonyított, hogy hatékonyságuk szignifikánsan jobb lenne a másikénál (8). Hogy melyiket válasszuk közülük, abban több szempont játszik szerepet. Ezek között a költség-hatékonyság, a toxicitási mutatók, a tolerálhatóság és az ambulánsan való alkalmazhatóság képezhetik a preferenciát.

A gemcitabin önmagában is hatékony a nem kissejtes tüdőrák terápiájában, mintegy 20%-os önálló terápiás válaszadási képességgel és jó toxicitási profillal rendelkezik. A gemcitabin + platina kombinációban mind a terápiás válasz, mind pedig a túlélési mutatók vonatkozásában hatékonyabb a gemcitabin monoterápiánál. Ennek megfelelően a nem kissejtes tüdőrák kombinált citotoxikus kemoterápiájának egyik standard terápiája az első vonalbeli kezelésként alkalmazott gemcitabin + cisplatin kombináció.

A korábban alkalmazott négyhetenkénti protokollt (gemcitabin 1000 mg/m² az 1., 8., 15. napokon és cisplatin 100 mg/m² az első napon) a háromhetenként alkalmazott módosított kezelési protokoll váltotta fel. Ebben a protokollban az általunk alkalmazott 70 mg/m² cisplatin összességében nem jelent a négyhetes protokollhoz képest dózisredukciót.

Beteganyag és módszerek

A vizsgálat célja volt felmérni a háromhetenként alkalmazott gemcitabin + cisplatin kombinációs kemoterápia hatékonyságát és toxicitási mutatóit IIIA-„bulky”N2, IIIB és IV-es stádiumú, jó általános állapotú betegeknek.

A beválasztási kritériumok a következők voltak: általános állapot WHO 0-1, 70 éves felső korhatár, első választásként adott kemoterápia, hisztológiailag és/vagy citológiailag igazolt nem kissejtes tüdőrák.

Elemeztük a terápiás hatást a WHO ajánlása szerint (10): komplett remisszió (CR), részleges remisszió (PR), minimális válasz (MR), változat-

lan állapot (SD), illetőleg progresszió (PD). Vizsgáltuk a terápiás hatás időtartamát (time to progression, TTP) és az átlagos túlélést. Státuszfelmerést a második ciklus befejezése után 3 héttel, illetőleg a negyedik ciklus befejezése után 3 héttel végeztünk. Amennyiben a második ciklus kemoterápia utáni státuszfelmerésnél progresszió mutatkozott, a kemoterápiát nem folytattuk. A betegek követését hathetes időintervallumban végeztük. Vizsgáltuk, hogy befolyásolja-e a túlélést az, hogy az első két kezelés utáni állapotfelmeréskor SD illetőleg MR vagy PR mutatkozott-e. Választ kerestünk az irodalmi adatok alapján arra is, hogy négy ciklus kemoterápia elegendő-e a megfelelő terápiás eredmény eléréséhez a hat ciklussal szemben.

Eredmények

1999. május és 2001. június között 120 beteg került bevonásra a vizsgálatba. A betegek 1250 mg/m² gemcitabin terápiában részesültek az 1. és a 8. napon, illetőleg az 1. napon 70 mg/m² cisplatin kaptak. E terápiás protokollt 3 hetente adtuk. A betegek átlagéletkora 53,1 év volt (29–70 év). 65% férfi és 35% nő vett részt a vizsgálatban. Az általános állapot felmérésekor 26% tartozott WHO 0 és 74% WHO 1-es kategóriába. A betegek stádiummegoszlását az 1. ábra szemlélteti. Látható, hogy a betegek többsége a lokálisan kiterjedt stádiumokba tartozott. A bevont betegek hisztopatológiai megoszlása szerint 53,3%-a adenocarcinoma, 40%-a planocellularis carcinoma, 2,5%-a adenosquamosus carcinoma, 0,8%-a macrocellularis carcinoma, míg 3%-a nem kategorizált nem kissejtes csoportba tartozott. Vizsgálataink során összesen 413 ciklus kemoterápiát értékeltünk. A közölt kemoterápiás ciklusok átlagos száma 3,44 volt. A kezelési ciklusok számának megoszlását az 1. táblázat szemlélteti. A betegek többsége négy ciklus kemoterápiát kapott. A terápiás hatékonyságot (response rate, RR) a 2. ábra mutatja. Terápiás válasz (PR+CR) az esetek 40%-ában volt megfigyelhető, míg változatlan állapot (SD) és minimális terápiás válasz (MR) az esetek 38,3%-ban mutatkozott. A 3. ábra a terápiás hatékonyság és a ciklusszámok közötti összefüggéseket ábrázolja. Azoknál a betegeknél, akiknél az első két ciklus kemoterápia leadása utáni állapotfelmerés során tumorredukció mutatkozott, ez a tendencia a további két ciklus kemoterápia után is megmaradt. Figyelemre méltó a progresszióig eltelt idő és a terápiás válasz összefüggéseinek elemzése, melyet a 4. ábra mutat.

Az átlagos túlélési időket (Kaplan-Meier módszer) a terápiás válasz mértékének függvényében az 5. ábra jelzi. A túlélés várható értéke az összes bevonásra került beteg esetében 54,9 hétnél bizonyult.

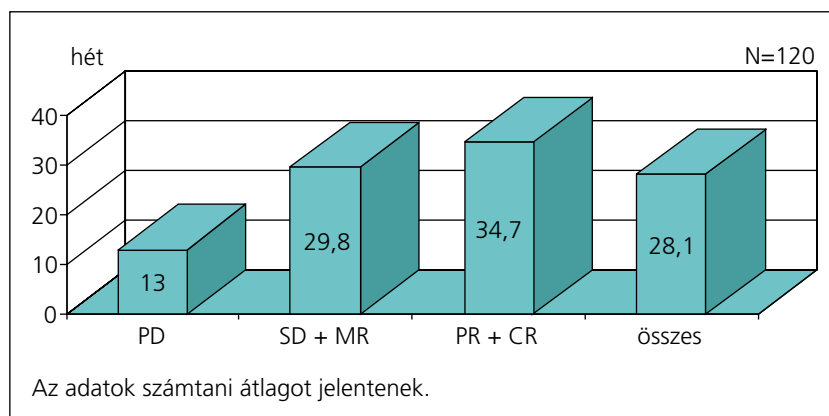
A kemoterápiás ciklusok toxicitási profilja kedvező volt. A viszonylag gyakori hányinger, hányás mellett allergiás reakció 0,9%-ban fordult elő, 3–4 fokozatú anémia 3,3%-ban, 3–4-es fokozatú neutropénia 4,4%-ban, lázas neutropénia 0,9%-ban, míg 4-es fokozatú trombocitopénia 2,2%-ban volt megfigyelhető.

Megbeszélés

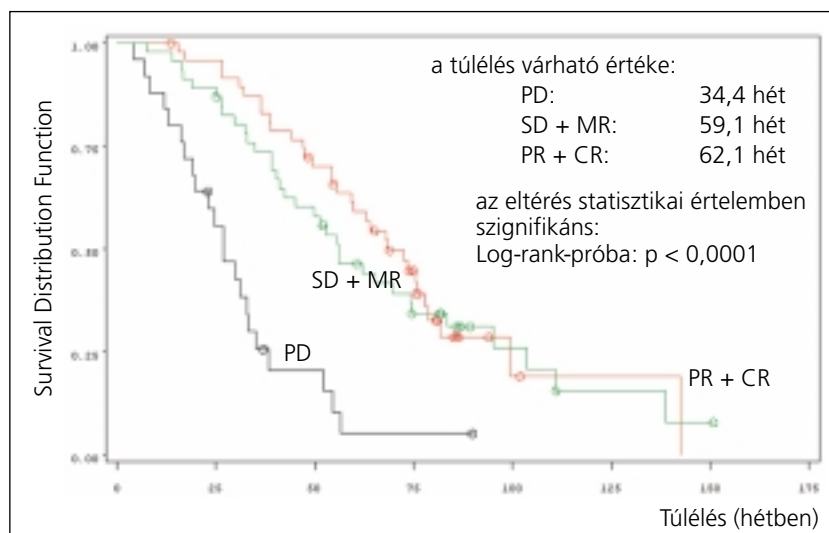
Terápiás eredményeinket összevetve a nemzetközi adatokkal kijelenthető, hogy első választásként adott négy ciklus kemoterápia hasonló terápiás eredményeket és túlélési mutatókat eredményez, mint hat ciklus alkalmazása. Ennek megfelelően az a véleményünk, hogy első választásként elegendő négy kemoterápiás ciklust adni.

Amennyiben az első két ciklus utáni kontrollvizsgálatok során nem volt tumorprogresszió észlelhető (SD, MR, PR és CR), a kemoterápia folytatása – a megkezdett kemoterápiás szerekkel – indokolt. Egyértelmű az összefüggés a terápiás válasz és a betegek túlélése között. Ugyanakkor progresszió esetén második választásként adott

4. ábra. A progresszióig eltelt idő alakulása nem kissejtes tüdőrák gemcitabin + cisplatin kezelésekor



5. ábra. Gemcitabin + cisplatin kezelés hatása a túlélésre



2. táblázat. Gemcitabin + cisplatin kezelés hatása a nem kissejtes tüdőrák terápiás válaszára és a túlélésre

Forrás	Betegszám	RR (%)	MS (hó)	TTP (hó)
Cardena (13) (21d)	69	41	8,7	6,9
Sandler (14) (28d)	260	26	9,0	5,2
Manegold (16) (21d)	207	29	9,0	6,0
Crino (15) (21d)	205	30	9,8	5,3
Ostros (21d)	120	40	13,7	7,2

kemoterápia mérlegelése szükséges (11, 12). Mind a terápiás válasz (RR), mind a progresszióig eltelt idő (TTP), mind pedig az átlagos túlélés tekintetében a vizsgálatunkban elért eredmények hasonlóak, illetőleg túlélés tekintetében jobbak a korábbi nemzetközi vizsgálatok eredményeinél (2. táblázat) (13-16). Ennek okát abban látjuk, hogy vizsgálatunkban viszonylag sok IIIA-N2 stádiumú beteg (23%) vett részt, illetőleg a IV-es stádiumú betegek aránya viszonylag kevés, 40% volt. Szintén szerepet játszhatott a jó túlélési mutatókban a viszonylag alacsony átlagéletkor is (53,1 év).

Összegzőként elmondható, hogy a háromhetenként alkalmazott első vonalbeli gemcitabin + ciszplatin kombinált citotoxikus kemoterápiás kezelés hatékony a lokálisan kiterjedt és a négyes stádiumú nem kisesejtes tüdőrák kezelésében. Jó toxicitási profillal rendelkezik, költség-hatékony és biztonságosan alkalmazható ambuláns körülmények között is.

Irodalom

1. Pataki G, Megyesi Á, Fehér I. A pulmonológiai intézmények 2001 évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest, 2002.
2. Ottó Sz, Kásler M. Rákmortalitás és -incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. Magyar Onkológia 46:111-116, 2002
3. Ostoros G, Heiler Z, Beálló E, et al. A lokálisan kiterjedt primer hörgőrák N2-es stádiumáról, az N2 betegségről. Medicina Thoracalis 11:557-562, 1997
4. Non small cell lung cancer collaborative group: Chemotherapy in NSCLC: A metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. BMJ 311:899-909, 1995
5. Crino L. Combining platinum containing treatment in NSCLC. Lung Cancer 38:51-52, 2002
6. Pirker R. Two versus three-drug combination in the chemotherapy of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 38:53-55, 2002
7. Ostoros Gy. (szerk.) A tüdőrák diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001. Medicina Thoracalis 54:1-24, 2001
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Eng J Med 346:92-98, 2002
9. Kovács G, Moldvay J, Ostoros Gy, et al. A gemcitabine hatékonysága és költség-hatékonysága a nem kisesejtes tüdőrák kezelésében. Tényeken Alapuló Orvoslás 3/A:Suppl., 2001
10. Miles AB, Hoogstraten B, Straquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 47:207-214, 1981
11. Shepherd FA, Dancey J, Ramlou R, et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. J Clin Oncol 18:2095-2103, 2000
12. Georgoulas VA. Second-line chemotherapy in relapsing or refractory patients with non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 38:61-66, 2002
13. Cardenal F, Lopez-Cabreriza MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 17:12-18, 1999
14. Sandler AB, Nemunaitis J, Dehnam C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic lung cancer. J Clin Oncol 18:122-130, 2000
15. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. J Clin Oncol 17:3522-3530, 1999
16. Manegold C. Treatment of elderly patients with non-small-cell lung cancer. Oncology 15(3 Suppl 6):46-51, 2001