

Gemcitabin – platina kombináció a nem kissejtes tüdőrákos betegek első vonalbeli kezelésében

Helyi tapasztalatok és kockázat/haszon elemzés

Sárosi Veronika, Lénárt Timea

Baranya Megyei Kórház, Tüdőgyógyintézet C Osztály, Pécs

A Baranya Megyei Kórház Tüdőgyógyintézet C osztályán 2001. január 1. és 2003. január 1. között 90, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus (St IIIA-IV) nem kissejtes tüdőrákos beteg első vonalbeli kemoterápiás kezelését kezdtük el gemcitabin-platina kombinációval. Az adatok összesítéséig a tervezett 4 kezelést a betegek 38%-a (34/90) kapta meg. 13 betegnél a kezelés hatása nem volt értékelhető. A terápiás válasz tekintetében a PR: 30/77 (39%), a CR: 2/77 (2,6%), az ORR: 32/77 (41%) volt. Összesen 226 ciklust értékeltünk elsősorban a mellékhatások szempontjából. A kezeléssel összefüggésbe hozható haláleset nem fordult elő. CTC grade 3-4 neutropenia 13 esetben (a ciklusok 5,7%-a) volt. 2 esetben észleltünk 1 hétig tartó lázas neutropeniát. CTC grade 3-4 thrombocytopenia 10 esetben (4,4%) fordult elő. Egy lázas, CTC grade 4 thrombocytopeniás beteg részesült thrombocytá suspensio kezelésben. Grade 3-4 anaemia 8/226 esetben (3,5%) alakult ki, 5 esetben adtunk vvt-koncentrátumot, 2 beteg erythropoetin-készítmény terápiát kapott. Teljes alopeciát 6 betegnél láttunk, közülük 3 beteg koponyabesorzást is kapott. CTC grade 3-4 súlyosságú hányingert 10/226 (4,4%), hányást 7/226 (3%) ciklus során tapasztaltunk. Hospitalizációt igénylő intravénás folyadékpótlásra 7/226 (3%) esetben volt szükség. 20 ciklus esetében kényszerültünk hematológiai toxicitás vagy hányás miatt a tervezett kemoterápia halasztására (8,8%), ami nem haladta meg a 2 hetet. Súlyos, CTC grade 3-4 vesetoxicitás nem fordult elő. Enyhe, grade 1-2 kreatinin emelkedést 4/226 (1,7%) esetben mértünk. Összességében a gemcitabin-platina kombináció hatékony, ambulánsan is biztonságosan alkalmazható kombináció az előrehaladott nem kissejtes tüdőrákos betegek első vonalbeli kezelésében. *Magyar Onkológia* 47:189-193, 2003

In our Department we have studied the first line treatment of 90 stage IIIA-IV non-small cell lung cancer patients using gemcitabine/cisplatin combination. Thirteen cases have been unevaluable for various reasons. At the time of evaluation the planned 4 cycles have been delivered to 38% of patients (34/90). The PR was 39% (30/77), the CR was 2.6% (2/77) while the ORR was found to be 41% (32/77). 226 treatment cycles have been evaluated for side effects. There was no treatment-induced death in this series. CTC grade 3-4 neutropenia occurred in 5.7% of the cycles and only in 2 cases combined with fever. CTC grade 3-4 thrombocytopenia occurred in 4.4% of the cycles but only one patient required platelet suspension administration. Grade 3-4 anaemia developed in 3.5% of the cycles where 5 cases have been treated with RBC concentrate while 3 cases with erythropoetin. Complete alopecia occurred in 6 patients but 3 of them received brain irradiation as well. CTC grade 3-4 nausea and vomiting occurred in 4.4 and 3% of the cycles, respectively, but rehydration was only necessary in 3% of the cycles. Delay of the therapy due to hematological toxicity or vomiting occurred in 8% of the cycles but did not last longer than 2 weeks. Severe CTC grade 3-4 nephrotoxicity did not occur in this study while grade 1-2 elevation of serum creatinin level was found in 1.7% of the cycles. We have concluded that the gemcitabine/cisplatin combination is a safe outpatient modality for the first line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients. *Sárosi V, Lénárt T. Gemcitabine-cisplatin combination in the first line treatment of non-small cell lung cancer. Analysis of the safety of the regime. Hungarian Oncology* 47:189-193, 2003.



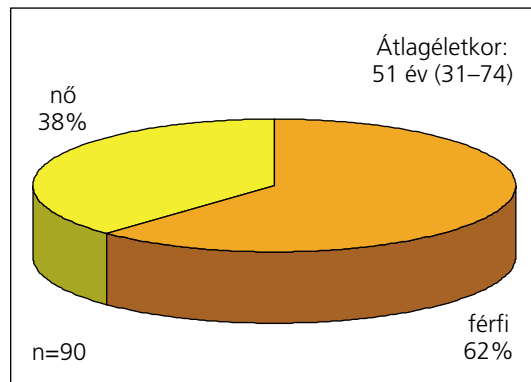
Közlésre érkezett: 2003. február 1.
Elfogadva: 2003. április 18.

Levelezési cím: dr. Sárosi Veronika,
Baranya megyei Kórház, Tüdőgyógyintézet, Pécs

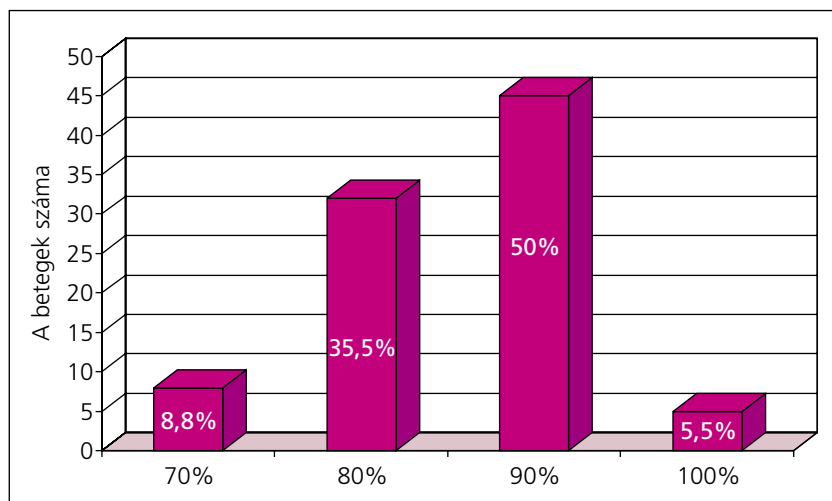
Bevezetés

Az előrehaladott nem kisesejtes tüdőrákos betegek esetében hosszú időn át a cisplatin/etoposid kezelés volt a standard (1). Ezzel a terápiával a legjobb szupportációhoz viszonyítva a várható élet-tartam növekedését lehetett elérni (2, 3). A kor-szerű kemoterápiás szerek (gemcitabin, vinorel-bin, taxánok) platinaalapú kombinációja a várha-tó élettartam növekedését eredményezték anél-kül, hogy az életminőséget rontották volna (4-6).

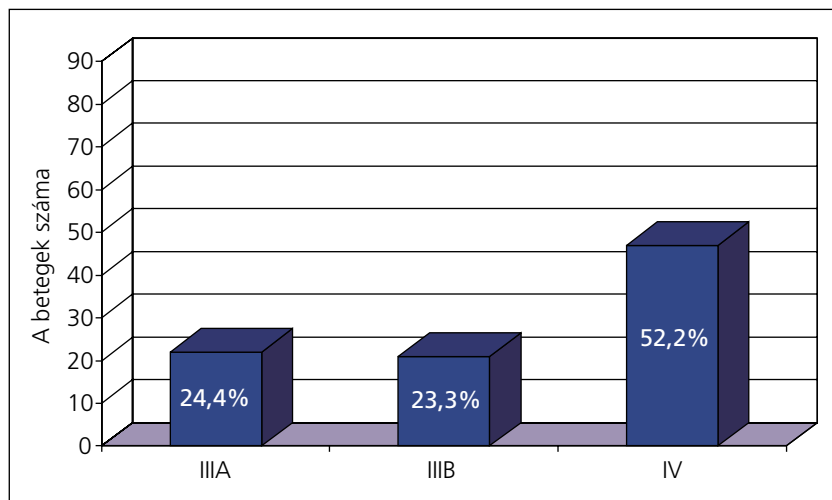
1. ábra.
A betegek megoszlása
életkor és nem szerint



2. ábra. A betegek megoszlása a Karnovsky státus szerint



3. ábra. A betegek stádium szerinti megoszlása



Gemcitabin/cisplatin esetében a cisplatin/etoposiddal történő összehasonlító tanulmány hasonló konklúzióra jutott (7). 2001-ben elérhetővé vált betegek számára a gemcitabin, melyet azóta cisplatinnal kombinálva elsősorban 65 évnél fiatalabb betegeknél ill. néhány esetben Karnovsky 100% performance státusú 65 év feletti betegeknél is alkalmaztunk. Dolgozatunkban az elmúlt 2 év során szerzett tapasztalatainkról elsősorban a mellékhatások szempontjából számoltunk be.

Beteganyag és módszerek

A Baranya Megyei Kórház Tüdőgyógyintézet C Osztályán 2001. január 1. és 2003. január 1. között ápol, citológiailag és/vagy hisztológiailag igazolt IIIA, IIIB vagy IV klinikai stádiumú nem kisesejtes tüdőrákos, Gemzar-Platina kombinációs kezelésben részesült betegek adatait retrospektíven elemeztük. Valamennyi beteg kemoterápia-naív volt. A klinikai stádiumot legtöbb esetben mellkas CT és/vagy MRI, hasi UH, mellékvese CT és/vagy MRI, csontscintigraphia és célzott csont-ill. koponya MRI alapján állítottuk fel. A betegek Karnovsky performance státusa 70-100% volt. A betegek nem és életkor szerinti megoszlása: férfi: 56 (62%), átlagéletkor 56 év (38-76), nő: 34 (38%), átlagéletkor 51 év (31-74) (1. ábra).

A betegek performance státus szerinti megoszlását a 2. ábra, míg stádiumeloszlását a 3. ábra mutatja. A daganatok szövettani lelete szerinti megoszlását a 4. ábra tartalmazza.

A kemoterápia megkezdésekor a betegek abszolút granulocita-száma 1500/ml, a TCT 100 000/ml felett, a kreatinin clearance (Cockroft és Goult formula alapján számított érték) 60 ml/min felett volt. A vérképkontrollt az 1., 8., 15. és 21. napon végeztük el, a vese- és a májfunkció ellenőrzése a kezelés 21. napján történt. Négy esetben, amikor a Cockroft szerint számított kreatinin clearance a kezelés előtt 60 ml/perc alatt volt (a betegek életkora 67-76 év között volt, a kreatinin clearance értékük 40-60 ml/min) cisplatin helyett carboplatin (AUC 4 adagban) adtunk. Egy betegünk kreatinin clearance értéke a 2. ciklus után csökkent 50 ml/min-re, nála ekkor váltottunk carboplatin kezelésre.

A többi (85) esetben a kezelési séma a következő volt:

1. nap 1250 mg/m² Gemzar fél óra alatt, utána 70 mg/m² Cisplatin az előírt hidrálással, 8. nap 1250 mg/m² Gemzar.

Carboplatin esetén (5 beteg): 1. nap 1250 mg/m² Gemzar fél óra alatt, utána AUC 4 Carboplatin, 8. napon 1250 mg/m² Gemzar. A következő ciklus a 21. napon indult. Az 1. napi Gemzar-Platina kombinációt és a 8. napi Gemzar kezelést is csak abban az esetben adtuk, ha a betegek abszolút neutrophil granulocita-száma 1500/ml felett volt, a thrombocytaszám meghaladta a 100 000/ml-t, és a kreatinin clearance 60 ml/min felett volt. Amennyiben a hematológiai és vese-funkciós paraméterek ezeket az értékeket nem érték el, egy, maximum két hétig halasztottuk a kezelést a paraméterek ellenőrzése mellett.

Tanulmányunkban a 2001. január 1. és 2003. január 1. között elkezdett Gemzar-Platina kombinációt kapott betegek mellékhatásait elemeztük retrospektív módon. A vizsgálatban csak a két teljes ciklust megkapott betegek adatait értékeltük ki. A kezelés hatását minden esetben az indikátor lézió azonos képalkotó módszerrel történt értékelése alapján az NCI RECIST kritériumoknak megfelelően mértük le a legalább 2 ciklus kezelésben részesült betegeknél a 2. ciklus követő 14–20. napon.

Eredmények

A vizsgált 2 év alatt 90 IIIA- IV stádiumú nem kis-sejtes tüdőrákos betegnél kezdtük meg az első vonalbeli kemoterápiás kezelést Gemzar-Platina kombinációval, minden esetben 4 ciklust terveztünk. A betegek megoszlása kezelési ciklusok szerint az 5. ábrán látható.

13 beteg adatait a terápiás válasz szempontjából nem tudtuk kiértékelni, mert 8 beteg csak 1 ciklust kapott, 5 betegnél vagy nem történtek meg a 2. ciklus utáni kontroll képalkotó vizsgálatok vagy megelőzően a betegek az indikátor lézióra sugárkezelést is kaptak. Az értékelhető 77 beteg terápiás válasza 2 kemoterápiás kezelés után a 6. ábrán látható.

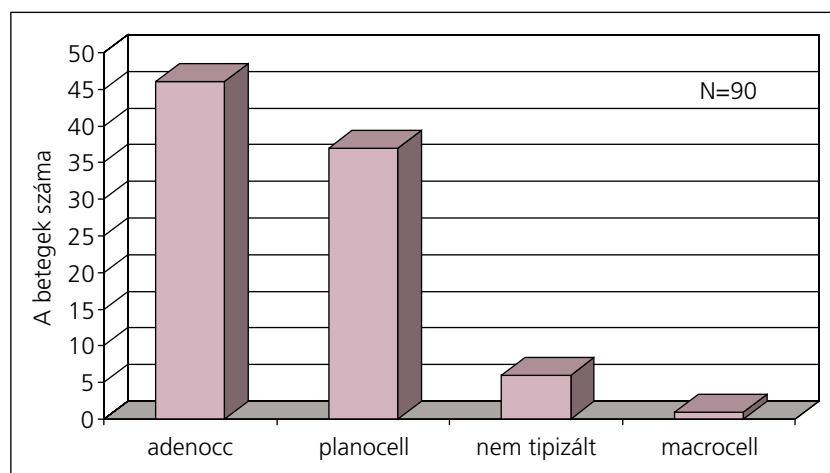
A mellékhatásokat 226 ciklus alapján vizsgáltuk (7. ábra). A kezeléssel összefüggésbe hozható halálesetet nem észleltünk. A hematológiai toxicitás NCI CTC grade szerinti gyakoriságát az 1. táblázatban összegeztük. Két esetben (egy grade 3, egy grade 4) volt lázas neutropenia, mely hospitalizációt és antibiotikus kezelést igényelt granulocita-kolóniasztimuláló faktor adása mellett. Mindkét beteg hematológiai paraméterei és lázas állapota 1 hét alatt rendeződött. Összesen 5 betegnek adtunk granulocita-kolóniasztimuláló faktort. A 10 grade 3–4 thrombocytopeniás epizódból 3 esetben észleltünk kisfokú hemoptoét, orrvérzést és széklet Weber-pozitivitást. Csak egy grade 4 thrombocytopeniás beteg szorult TCT transzfúzióra, a másik grade 4 thrombocytopeniás epizód 2 nap alatt spontán javult. Grade 3–4 súlyosságú anaemia 8/226 (3,5%) esetben fordult elő. 5 esetben adtunk vvt-koncentrátumot és 2 esetben epoetin alfa készítményt. A grade 3–4 súlyosságú thrombocytopeniás eltéréseket (10 ciklus) a 15. napi vérképpenőrzés során észleltük. Ez 7 esetben együtt fordult elő a grade 3,4 súlyosságú neutropeniával.

Klinikailag releváns thrombocytosist a 21. napi ill. halasztott ciklusok esetén a 28. napi vérképpenőrzés során találtunk. 19 esetben (8,4%) 7×10^5 és 10^6 /ml közötti TCT-számot, 4 esetben (1,8%) $1-1,3 \times 10^6$ /ml közötti TCT-számot mértünk. A thrombocytosis minden esetben az egy héttel később végzett kontroll során 7×10^5 /ml alá csökkent.

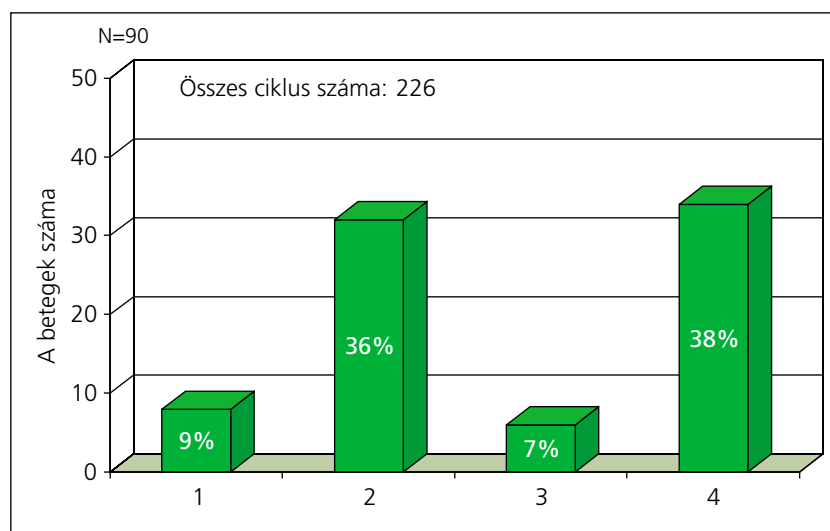
A nem hematológiai toxicitásokat a 2. táblázat, míg a szimptomás NCI CTC toxicitásokat a 3. táblázat mutatja. A betegek minden kemoterápiás ciklus előtt serotoninantagonistát iv. és metoclopramidot iv., szükség esetén iv. kortikoszte-

roiddal kiegészítve kaptak. Távozáskor per os metoclopramiddal és setronkészítményekkel is elláttuk őket. A fenti nem-standard antiemetikus kezelés mellett hányinger és hányás a 4. táblázat szerinti gyakoriságban fordult elő. A 226 cikusból 10 esetben észleltünk grade 3–4 hányingert.

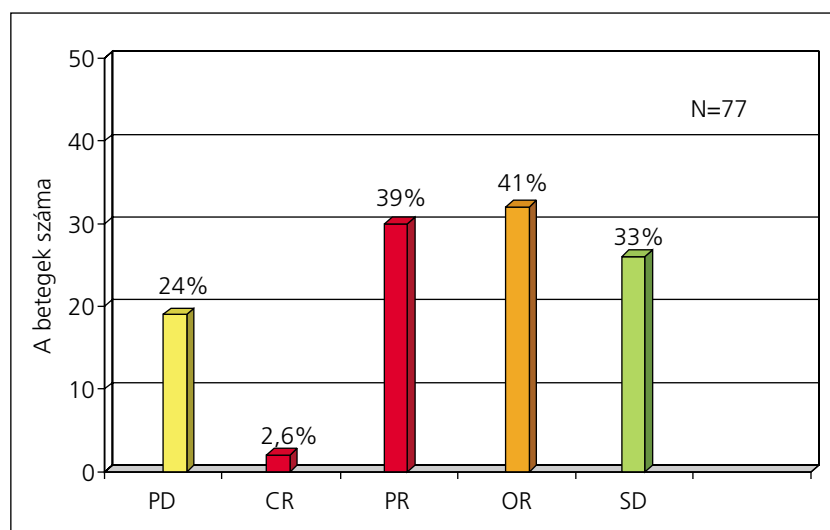
4. ábra.
A betegek szövettani
típus szerinti
megoszlása



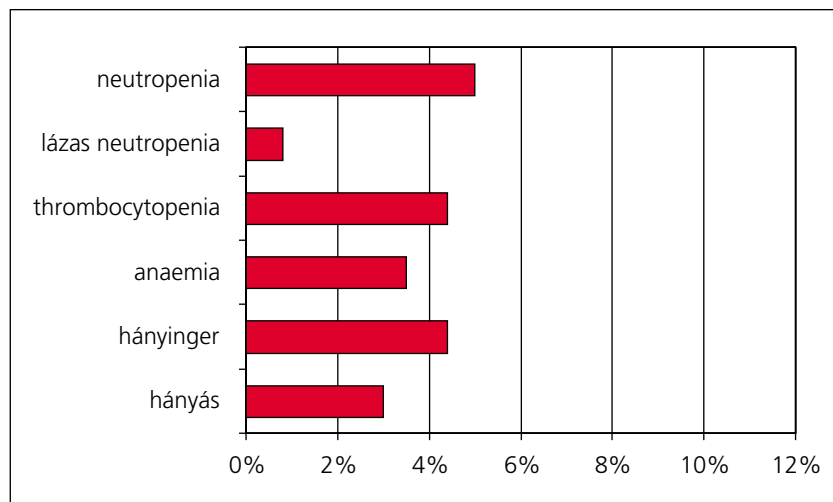
5. ábra. Gemzar + Platina ciklusok számának megoszlása a beteganyagban



6. ábra. 2 ciklus Gemzar + Platina kombinált kezelés hatása a terápiás válasza



7. ábra. Grade 3–4 mellékhatások gyakorisága a 224 ciklus százalékában



1. táblázat. NCI CTC grade szerinti hematológiai toxicitások gyakorisága Gemzar + Platina kezelés után

	1	2	3	4
Neutropenia	19/226	30/226	12/226	1/226
TCTpenia	17/226	22/226	8/226	2/226
Hgb	5/226	20/226	7/226	1/226

2. táblázat. Nem hematológiai laboratóriumi toxicitások előfordulása

Grade 1–2	GOT/GPT-emelkedés	4/226	1,8%
Grade 2–3	hyponatraemia	3/226	1,3%
Grade 1–2	hyponatraemia	5/226	2,2%
Grade 1	vizeletfehérje	9/226	3,9%
Grade 1–2	kreatinin-emelkedés	4/226	1,8%

3. táblázat. Szimptomás NCI CTC toxicitások előfordulása a beteganyagban

Lázás epizód influenzaszerű tünetekkel grade 1	8/226	3,5%
Fulladás grade 1	1/226	0,4%
Székrekedés grade 2	4/226	1,8%
Hasmenés grade 2	2/226	0,8%
Ízérzékszavar grade 1	2/226	0,8%
Ritmuszavar grade 1	1/226	0,4%
Allergiás dermatitis grade 1-2	4/226	1,8%
Bőrviszketés grade 1	1/226	0,4%
Nyelési nehezítettség grade 2	2/226	0,8%

4. táblázat. Hányinger-hányás gyakorisága Gemzar + Platina kezelést követően

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hányinger	1	24	8	2
Hányás	1	9	7	0

Grade 2–3 hányás 16/226 (7%) esetben fordult elő (4. táblázat). Hospitalizációt igénylő iv. folyadékpótlásra 7/226 esetben, a ciklusok 3%-át követően került sor. A 6 teljes alopeciában szenvedő beteg közül 3 agyi metastasis miatt koponya-besugárzást is kapott (5. táblázat).

5 beteg utasította el a további kemoterápiát, közülük 2 beteg 3 kezelést követően, 3 beteg 1 ciklus után nem vállalta a kezelés folytatását.

Megbeszélés

A gemcitabin-cisplatin kombinációval elérhető objektív tumorválasz 26–54%-ra tehető (4, 7–11). Betegeinknél az ORR: 41% (PR: 39%, CR: 2%) volt. A két komplett radiológiai remissziót elért beteg megelőzően mellkasi irradiációt is kapott. A jó válaszarány azzal magyarázható, hogy betegeink 55%-a Karnovsky 90–100% állapotban volt. Irodalmi adatok alapján a gemcitabin leggyakoribb hematológiai toxicitása a thrombocytopenia, ami az esetek 1–15%-ban grade 3–4 súlyosságú (7, 9–13). Betegeinknél az értékelhető 226 ciklus közül 10-ben (4,4%) fordult elő ilyen mértékű thrombocytopenia. Súlyos, transfúziót igénylő vérzést egyik esetben sem tapasztaltunk. Egy betegnek adtunk grade 4 lázas thrombocytopenia miatt thrombocyt-transzfúziót. A betegnél a súlyos mellékhatás a 4. ciklus során lépett fel. 3 héttel megelőzően csontmetasztázis miatt kapott 400 MBE Yttrium izotópkezelést. Valószínű, hogy a két kezelés kumulatív toxicitása játszott szerepet a súlyos szövődemény kialakulásában. Az 5 Carboplatin kombinációt kapott beteg közül 3 esetben grade 3 thrombocytopenia miatt a kezelést halasztani kellett. Ezzel a kombinációval kapcsolatban kevesebb adatot találtunk az irodalomban (14, 15).

Figyelemreméltó a 15. napi vérképkontrollok során tapasztalt thrombocytopenia, melyet a 21. napi kontroll során rebound thrombocytosis követett. Ez a thrombocytosis egy héttel később spontán csökkent. Kérdés, hogy a thromboembóliás szövődeményekre egyébként is hajlamosabb betegeknek van-e klinikai következménye ennek az átmeneti, $10^6/\text{ml}$ fölé emelkedő thrombocytaszámnak. Csak egy közleményről tudunk, amikor Gemzarral kezelt nem kisesejtes tüdőrákos betegnél terápiás thrombocytapheresist végeztek (16).

A grade 3–4 neutropenia ritkább hematológiai szövődemény. Betegeinknél súlyos hányinger, hányás ritkábban fordult elő, mint a legtöbb közleményben (7–10), amit a kombinált antiemetikus premedikációnak tulajdonítunk.

Az oesophagitis két olyan betegünkönél okozott tartós dysphagiát, akik 3 héttel korábban kezdődő vena cava superior syndrome miatt mediastinalis besugárzást kaptak. Az ajánlások a két

5. táblázat. Gemzar + Platina kezelés indukálta alopecia gyakorisága ($n = 90$)

Grade 1	13/90	14%
Grade 2 (teljes alopecia)	6/90	6%

kezelés megfelelő időzítését hangsúlyozzák az oesophagitis megelőzésére (17, 18). Nem tudjuk megerősíteni magyar szerzők azon megfigyelését, hogy kezdődő vena cava superior szindrómában a vizretenció miatt a kombináció a tünetegyüttes súlyosságát rontaná (13).

A közlemények gyakori, közel 20%-ban előforduló influenzaszerű szindrómát említene, mi ezt lényegesen ritkábban tapasztaltuk. A hajhullás, bár orvosi szempontból kevésbé káros mellékhatásnak tűnik, a betegek számára a legsúlyosabb pszichés terhet jelentheti. Betegeink között teljes alopecia csak 3 esetben (3,3%) alakult ki.

Tapasztalataink alapján mások megfigyelését alátámasztva magunk is a Gemzar-Platina kombinációt a nem kissejtes tüdőrák első vonalbeli kezeléseként hatékonynak találtuk. Jó performance státusú betegek esetében megfelelő kórházi háttér mellett ambulánsan is biztonságosan adható a Gemzar + Platina kombináció.

Irodalom

1. American Society of Clinical Oncology Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:2996-3018, 1997
2. Marino P, Pampallona S, Preatonia A, et al. Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 106:861-865, 1994
3. Splinter TA. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 26:1093-1099, 1990
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:92-98, 2002
5. Fosella F. Docetaxel + cisplatin (DC) and docetaxel + carboplatin (DCb) vs vinorelbine + cisplatin (VC) in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multicenter, randomized phase III study. *Eur J Cancer* 37(Suppl 6):S154 (Abstract 562), 2001
6. Van Meerbeeck JP, Smit EF, Lianes P, et al. A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:308a (Abstract 1228), 2001
7. Cardenal F, Lopez-Cabrero 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
8. Kovács G és mtsai. Tapasztalataink a nem kissejtes tüdőrák Gemzar kezelésével. Három intézet retrospektív vizsgálata. *Klinikai Onkol. Társaság 2. Nagygyűlése Budapest, 2002. november 22.*
9. Abratt RP, Bezwoda WR, Goedhals L, et al. Weekly gemcitabine with monthly cisplatin: Effective chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 15:744-749, 1997
10. Crino L, Scagliotti G, Marangolo M, et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 15:297-303, 1997
11. Balikó Z. Gemzar-Ciszplatin kombináció a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. Helyi tapasztalatok, kockázat-hason elemzés. *Medicina Thoracalis* 55:S2 K8, 2002
12. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 12:1535-1540, 1994
13. Kovács G, Moldvay J, Ostoros Gy, Szondy K. A gemcitabin (Gemzar) hatásossága és költséghatékonyasága a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. *Tényeken Alapuló Orvoslás* 3A(Suppl):45-64, 2001
14. Sederholm C. Gemcitabine compared with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:291a, 2002
15. Rudd RM, Gower NH, James LE, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine and carboplatin with mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:292a, 2002
16. Liumbruno G, Centoni PE, Ceretelli S, Sodini ML. Rapid reduction of platelet numbers in thrombocytosis. *Thromb Haemostas* 4:374-376, 2000
17. Vokes EE, és mtsai. CALGB 9431 study. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* 1771, 1999
18. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20:804-810, 2002