

Kis dózisú kemoterápiával kombinált sugárterápiával szerzett eredményeink lokálisan előrehaladott stádiumú fej-nyaki rákban

Nagy Beatrix,¹ Molnár József,² Rovó László,³ Paczona Róbert,³ Thurzó László¹

¹Onkoterápiás Klinika, ²Microbiológiai Intézet, ³Fül-Orr-Gégészeti Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Korábbi preklinikai vizsgálatunk során azt tapasztaltuk, hogy a kemoterápia kis dózisait sugárterápiával kombinálva maximális additív antiproliferatív hatás jelenik meg a két modalitás között. Ezen megfigyelés alapján egy naponta adható orális kemoterápiás készítmény kis dózisa és a szokásos dózisú sugárterápia szimultán adásával végeztünk klinikai vizsgálatot a hatékonyság és toxicitás meghatározására. Lokálisan előrehaladott stádiumú fej-nyaki tumoros betegek esetében a sugárterápiát heti 5 alkalommal 2 Gy-es frakciókban 70 Gy összdózisban alkalmaztuk. A kezelés tartama alatt 30 mg/kg napi dózisban orálisan tegafurt (Ftorafurt) szedtek a betegek. 2000 és 2002 között 50 beteget vizsgáltunk. A betegek 60%-ában teljes remisszió jelentkezett 94%-os összesített válaszarányt elérve. Grade 2-3 akut mucositis a betegek 56%-ánál (28 betegnél) jelentkezett, míg grade 2-3 gasztrointesztinális és hematológiai toxicitásokat a betegek 8%-ánál (4 betegnél) észleltünk. E mellékhatások miatt többnyire 2 héttel hosszabbodott meg az előzetesen tervezett kezelési idő. Gondos szupportív terápia hatására a toxicitás gyorsan megszűnt. Összegzőképpen levonhatjuk azt a következtetést, hogy a kis dózisú orális kemoterápia kombinációja szokott frakcionálású sugárterápiával hatékony és egyszerű kezelési mód a kedvezőtlen prognózisú lokálisan előrehaladott stádiumú fej-nyaki tumoros betegek esetében. *Magyar Onkológia* 48:145–149, 2004

A previous preclinical study revealed that the maximal additive effect between chemotherapy (CT) and irradiation (RT) occurred at a low level of CT. Therapy was therefore designed with an oral drug daily given in combination with RT in order to determine the efficacy and toxicity. Locoregionally advanced head and neck tumor patients were treated with simultaneous RT and CT. RT was administered 5 times per week at 2 Gy per fraction in a total dose of 70 Gy. Throughout the treatment 30 mg/kg Tegafur was given daily orally. In the period between 2000 and 2002, 50 patients were enrolled. Complete remission was attained in 60%, with an overall response rate of 94%. Acute mucositis of grade 2 or 3 was observed in 56% (28 patients), and gastrointestinal and hematologic toxicity of grade 2 or 3 occurred in 8% (4 patients). Because of side-effects, the duration of treatment was at most 2 weeks longer. Toxicity was eliminated quickly by careful supportive therapy. In conclusion, it is considered that oral low-dose CT in combination with RT is an efficient and simple mode of treatment for locally advanced head and neck tumor patients with a poor prognosis. *Nagy B, Molnár J, Rovó L, Paczona R, Thurzó L. Radiotherapy in combination with low-dose chemotherapy in locally advanced head and neck cancer. Hungarian Oncology* 48:145–149, 2004



Bevezetés

Az előrehaladott stádiumú inoperábilis fej-nyaki tumoros betegek kezelésében a fő szempont a kínzó tünetek csökkentése és a folyamat progressziójának minél hosszabb ideig tartó megaka-

dályozása. A legtöbb beteg a nyelési fájdalom és táplálkozási nehézségek miatt meglehetősen rossz általános állapotban kerül orvoshoz, amikor már az agresszív kemoterápia vagy sugárterápia alkalmazása megfontolandó. Ugyanakkor randomizált vizsgálatok bizonyítják, hogy a konkomitáló kemoradioterápia – a kemoterápia és a sugárterápia szimultán alkalmazása – az 5 éves túlélést 8%-kal javítani tudja (2, 5). Sajnos a kombinációs terápia közt arany standard még nem létezik, és valamennyi tanulmány hangsúlyozza a körültekintő beteg kiválasztás szükségességét (10). Tanulmányunkban olyan kombinációs ke-

Közlésre érkezett: 2003. október 20.
Elfogadva: 2003. november 24.

Levelezési cím: Dr. Nagy Beatrix,
Megyei Jogú Városi Önkormányzat Kórháza,
6725. Szeged, Kálvária sugárút 57. Tel.: 36-62-490-590,
Fax: 36-62-420-886, e-mail: nbeatrix@freemail.hu

zelési formát vizsgáltunk, mely valamennyi beteg számára jól tolerálható, és egyszerűen alkalmazható. Mivel korábbi in vitro kísérleti munkánkban kimutattuk, hogy a kemoterápia radioszenzitizáló, additív hatása csak a kis dózistartományokban érvényesül, és a nagy dózisok esetén semlegesítődik (7), olyan vizsgálati protokollt terveztünk, melyben a sugárterápiát orálisan, naponta adott tegafur kapszulával kombináltuk. A terápia tolerálhatóságának megítélése céljából a beteget 2 részre osztottuk: jó és rossz általános állapotúakra, az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skála szerinti 0-2-es és 3-4-es csoportokra. Tekintettel arra, hogy a túlélés ezen betegcsoportban számos egyéb faktortól függ (mint például tápláltság, a beteg életmódja, alkoholfogyasztási, dohányzási szokások, az immunrendszer állapota, stb.), vizsgálatunkban kizárólag a kezeléssel elért lokális kontrollra összpontosítottunk.

Beteganyag

Betegbeválasztás

2000 novembere és 2002 decembere között 50 beteg került vizsgálatra. A betegek az International Union Against Cancer (UICC) stádiumbeosztás alapján III vagy IV stádiumú nonreszekábilis szájüregi, garati, algarati vagy gége-laphámcarcinoma fennállása esetén kerülhettek a vizsgálatba. A stádiumbeosztás alapos fizikális és mellkasröntgenvizsgálatból állt. CT-vizsgálat nem történt minden betegnél. A betegség kiterjedését a TNM (tumor, node, metastasis) beosztás alapján határoztuk meg. A betegeknek be kellett tölteniük a 18. évet, és 3 hónapnál hosszabb várható élettartammal kellett rendelkezniük. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél a tumort korábban sebészileg kezelték, vagy távoli metasztázis jelentkezett a sugárterápia idején, vagy ha korábban második primer tumor volt jelen (a nem melanoma típusú bőrrák kivételével). A betegeket az általános állapotuk szerint az ECOG skála alapján 2 csoportba soroltuk: ECOG 0-2 illetve ECOG 3-4 csoportba. A betegek jellemző adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. A primer tumor lokalizációk szerinti felosztása a következő volt, szájüreg: 29, garat: 20, algarat: 6, gége: 1 db.

A kezelés menete

A 70 Gy standard dózisu frakcionált sugárterápiát a későbbiekben részletezett séma szerinti orális kemoterápiával terveztük kombinálni. A sugárterápiát 1,25 MV kobalt sugárforrással adtuk 3 mezős technikával: két laterális koaxiális mezőből, melyek kiterjedtek a primer tumor és a felsőbb nyaki nyirokcsomók területére, valamint az alsó nyaki és szupraklavikuláris nyirokcsomókra. Minden beteg 50 Gy dózist kapott az alsó mezőre. 40 Gy után gondoskodtunk a gerincvelő védelméről. Az alkalmazott összdózis a primer tumorra és a metasztatikus nyirokcsomókra 60–70 Gy volt. Kemoterápiaként az orálisan szedhető tegafur alkal-

maztuk a sugárterápia alatt minden egyes napon napi 2 alkalommal összesen 30 mg/kg napi dózisban. Tekintettel arra, hogy a kombinált terápiának fokozott a toxicitása, a maximálisan tolerálható dózist individuálisan szabtuk és csökkentettük a kemoterápia dózisát, ha a következő mellékhatások jelentek meg: grade 2–3 gasztrointesztinális toxicitás (kifejezett mértékű fogyás, azaz a testsúly több mint 10%-nak elvesztése, vagy hányinger, hányás, hasmenés), hematológiai toxicitás (az abszolút neutrofilszám < 1000) jelentkezése esetén.

A terápiára adott válasz és toxicitás értékelése

A kezelés során minden betegnél ismételt klinikai vizsgálatok történtek a terápiára adott válasz és az akut toxikus reakciók figyelemmel kísérésére. A beteg vérképét a kezelésbe vétel előtt és a kezelés alatt rendszeresen ellenőriztük. Az akut és szubakut toxikus reakciókat a World Health Organization (WHO) skálájának fokozatai szerint értékeltük. Kezelési szünetet tartottunk grade 2–3 súlyosságú nyálkahártya-gyulladás jelentkezése esetén, vagy ha az általános állapot romlását észleltük (gasztrointesztinális vagy hematológiai jellegű toxicitások). A klinikai választ a kezelés befejeződése után 4–6 héttel a beteg sugárkezeléséért felelős onkológus és a fej-nyak-sebész értékelte. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés idő előtt abbamaradt, az utolsó kezelési napon tapasztalt választ értékeltük. Komplet remissziót a betegség teljes szanálódásában definiáltuk. Részleges válaszként értékeltük azokat az eseteket, amikor a komplet remisszió kritériumai nem teljesültek, de legalább 4 hétig fennállt minden mérhető lézió több mint 50%-os redukciója.

Eredmények

Minden beteget a terápiás válasz és a fellépő akut toxicitások vonatkozásában vizsgáltunk.

Teljes kezelési idő, sugárterápia dózisa és gyógyszerdózisok

50 betegből 28-nál volt szükséges a kezelési idő akut toxicitások miatti meghosszabítása (5–14

1. táblázat.
A betegek jellemző adatai az általános állapot függvényében (ECOG)

Betegjellemzők	ECOG 0-2	ECOG 3-4
Betegszám	30	20
Nem		
Nő	11	2
Férfi	19	18
Életkor (év)		
Átlag	55	60
Tartomány	43–72	47–84
Stádium (TNM)		
III	11	7
IV	19	13
Testsúly (kg)		
Átlag	58	51
Tartomány	45–86	45–58

nap). 3 beteg személyes indokra hivatkozva visszautasította a kezelést (1 beteg 40 Gy-nél, 2 beteg 66 Gy-nél). Az összes többi beteg megkapta a tervezett 70 Gy-t. 4 betegnél kellett abbahagyni a kemoterápiát súlyos gasztrointesztinális mellékhatások miatt.

Tumorválasz

Az összesített válaszarány az 50 betegre vonatkoztatva 94% (95% konfidencia-intervallum [KI] 88–99) volt. Komplet remissziót 60%-ban tapasztaltunk (95% [KI] 48–72) (2. táblázat). Megjegyezzük, hogy a vizsgálat lezárása óta eltelt idő (10 hónap) óta a komplett remisszióba került betegek felénél a betegség gyorsan recidivált.

Az általános állapot, életkor, testsúly és a remisszió közötti összefüggés

Úgy találtuk, hogy a vizsgált betegjellemzők egyike sem mutatott összefüggést a terápiára adott tumorválasszal. A Tschuprow korrelációs együttható (T) alapján megállapítható, hogy az általános állapot (T=0,27), az életkor (T=0,178) és a testsúly (T=0,153) alig befolyásolja a terápia eredményességét (T<0,3 gyenge korrelációt jelez). Ugyanakkor kiemelhető, hogy az általános állapot a legerősebb, míg a testsúly a legkevésbé meghatározó tényező a tumorremisszió vonatkozásában.

Akut toxicitás

Az 50 beteget 2 csoportra osztva (jó és rossz általános állapotú betegek) értékeltük a fellépő akut mellékhatásokat. Grade 3 hematológiai toxicitást 1 esetben észleltünk a jó általános állapotú és 3 esetben a rossz általános állapotú betegek között. Ugyanezeknél a betegeknél grade 2–3 súlyosságú gasztrointesztinális toxicitás is jelentkezett. Valamennyi tünet gondos szupportív kezeléssel gyorsan szanálódott. Lázás neutropénia és szepszis

nem alakult ki, de egy beteg röviddel a kezelés befejezése után meghalt a tumor vérzéses szövődésében. A leggyakoribb mellékhatás a mucositis volt, a betegek 44%-ában grade 2, 12%-ában grade 3 súlyossági fokban. A bőrgyulladás tünetei közepes erősségűek voltak: csak 9 betegnél (18%) jelentkezett nedvedző deszkvamáció. A kiindulási testsúlyhoz képest több mint 10%-os súlyvesztés 6 betegnél (12%) jelentkezett (3. táblázat).

Megbeszélés

Vizsgálatunk célja az volt, hogy értékeljük a kis dózisú kemoterápia (tegafur, amely az 5-fluorouracil transzport formája) és a sugárterápia együttes alkalmazásának hatékonyságát és tolerálhatóságát. Ugyan a sugárterápia és a kemoterápia szimultán alkalmazásának terápiás előnye már korábbi tanulmányokban bizonyítást nyert (9), mégis az észlelt megnövekedett toxicitás (1, 3, 4, 6) gátolja azt, hogy minden egyes beteget így kezeljünk. Ezért alapvető fontosságú a két modalitás közötti interakciók megértése, és mind a beteg, mind a tumor jellemző tulajdonságainak tekintetbe vétele.

Korábbi preklinikai vizsgálatunk során bizonyítást nyert, hogy kemo-radioszenzitív sejtvonaltan esetében az 5-fluorouracil besugárzással kombinálva additív hatású volt, de ez a hatás nem dózisfüggő, azaz magasabb dózisok alkalmazásával nem növekszik a tumornövekedést gátló hatás. Ugyanakkor, kemo-radiorezisztens sejtvonaltan esetében nagy dózisú kemoterápia és irradiáció együttes alkalmazásával is csak csekély tumornövekedés-gátlást sikerült elérni additív hatás jelentkezése nélkül. Elképzelésünk szerint a növekvő dózisú kemoterápia növekvő mennyiségű letális, irreverzibilis DNS-károsodást okoz a reparábilis, szubletális léziók csökkenő száma mellett. Így ha feltételezzük, hogy a kemoterápiának megvan az a sajátsága, hogy gátolja az irradiáció által okozott DNS-károsodás repairjét, akkor a csökkent számú szubletális károsodás eredményeként kevesebb interakció válik lehetővé a két terápiás modalitás között. A magas dózisú kemoterápia ezért csupán a toxicitás fokozódását eredményezi, ugyanakkor nem jár dózisarányos terápiás haszonnal.

E feltételezés gyakorlati tesztelésére állítottuk össze vizsgálati protokollunkat, melynek fókuszában a lokoregionális kontroll és a kezelés akut toxicitásainak felmérése állt. Vizsgálatunkban magas tumorválasz-arányt találtunk, ami összevethető a lokoregionális kontroll tekintetében más olyan nagy betegszámú vizsgálatok eredményeivel, melyek során a sugárterápiát nagy dózisú, intenzív kemoterápiával kombinálták (4, 5). Véleményünk szerint jó eredményeink részben a sugárterápia és a napi ütemezésű, individuálisan meghatározott, tolerálható szinten kialakított dózisú kemoterápia közötti folytonos interakciókkal magyarázhatók, valamint azzal, hogy a terápia nem okozott többlet-toxicitást, s így az ütemezés szerint, hosszabb szünetek beiktatása nélkül sikerült alkalmazni a teljes tervezett sugárdózist, szinte valamennyi betegnél.

2. táblázat.
Tumorválasz megoszlása a betegek általános állapota szerint

Általános állapot	Tumorválasz*			Összesen
	CR	PR	SD	
ECOG 0-2	20	11	0	31
ECOG 3-4	10	6	3	19
Összesen	30	17	3	50

CR: komplett válasz, PR: részleges válasz, SD: stabil betegség
*A számok a betegek számát jelzik.

3. táblázat. Akut toxicitás (WHO beosztás) az általános állapot szerint

Általános állapot	Toxicitás* (grade)				Összesen
	0-1	2	3	4	
ECOG 0-2	12	14	4	0	30
ECOG 3-4	8	8	4	0	20
Összesen	20	22	8	0	50

*A számok a betegszámokra utalnak.

Az a tény, hogy nem találtunk korrelációt a betegjellemzők és a terápia kimenetele között, azt bizonyítja, hogy a tumorválasz leginkább a tumor biológiai viselkedésével korrelál. A különböző tumorkemo-radioszenzitivitás tekintetében heterogén tumorsejt-populációkat foglalnak magukba. Mivel a kemo-radioszenzitiv tumorkemo-radioterápiára, ésszerű volna már a kezelés megkezdése előtt tudnunk, hogy mely tumorkemo-radioterápiák lesznek érzékenyek a kezelésre. Sajnos ezideig nem áll rendelkezésünkre olyan megbízható teszt, amely a terápia megkezdése előtt képes volna megjósolni a tumorválaszt (8). Mivel preklinikai vizsgálatunk (7) arra utalt, hogy csak a kis dózisú kemoterápia bír a sugárterápia hatását erősítő hatással, és az additív hatás csak a kemo-radioszenzitiv tumorkemo-radioterápiák alkalmazása ésszerű terápiai választás ezeknél a kedvezőtlen prognózisú betegeknél.

A jelen vizsgálat bizonyítja, hogy magas tumorellenes aktivitás érhető el orális, kis dózisú, folyamatos kemoterápia és egyidejűleg alkalmazott sugárterápia kombinációjával. A módszer legnagyobb előnye, hogy jóformán minden beteg esetében egyszerűen alkalmazható, és jól tolerálható. A kiegészítő és fenntartó terápia túlélésre gyakorolt hatásának értékeléséhez további vizsgálatok szükségesek.

Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönjük mindazt a segítséget, amelyet a Szegedi Rákkutatásért Alapítvány számunkra a vizsgálat lefolytatása alatt nyújtott.

Irodalom

1. Aldelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1:92-98, 2003
2. Argiris A. Update on chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 14:323-329, 2002
3. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 5:999-1004, 1996
4. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 24: 2081-2086, 1999
5. Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: A strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 24:2065-2066, 1999
6. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: A University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol* 19:3964-3971, 2002
7. Nagy B, Mucsi I, Molnár J, Thurzó L. Combined effect of Cisplatin and 5-Fluorouracil with irradiation on tumor cells in vitro. *Anticancer Res* 22:135-138, 2002
8. Nagy B, Tiszlavicz L, Eller J, et al. Ki-67, Cyclin D1, p53 and Bcl-2 expression in advanced head and neck cancer. *In vivo* 17: 93-96, 2003
9. Vokes EE, Haraf DJ, Mick R, et al. Intensified concomitant chemoradiotherapy with and without filgrastim for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol* 11: 2351-2359, 1994
10. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 16:1318-1324, 1998