

Az adjuváns kemoterápia helye a nem kissejtes tüdőrák kezelésében

Szondy Klára¹, Egri Gábor²

¹Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pulmonológiai Klinika,
²Fővárosi Önkormányzat Bajcsy Zsilinszky Kórház, Budapest

Több mint két évtizede vizsgálják az adjuváns kemoterápia helyét nem kissejtes tüdőrákban, de az 1990-es évekig nem mutatkozott érdemi javulás a túlélés tekintetében a kezelt csoportban. 1995-ben 8 vizsgálatot összefogó metaanalízis szerint 13%-kal csökkenthető a halál rizikója az adjuváns kemoterápiát kapó csoportban, az 5 éves túlélés 5%-kal magasabb és javul az átlagos túlélés is. A 4, pozitív eredménnyel záródó vizsgálat (IALT, JBR10, ANITA, CALGB study) alapján az 5 éves túlélés 4-15%-kal, az az szignifikánsan jobb a kezelt csoportban. A szerző részletesen elemzi a legfontosabb ilyen irányú klinikai vizsgálatokat. Konklúzió: a radikálisan megoperált, jó általános állapotú NSCLC-s betegek gyógyításában az új standard kezelés része kell, hogy legyen a platina-bázisú adjuváns kemoterápia harmadik generációs citotoxikus készítménnyel kombinálva, amelyből 3-4 ciklust érdemes adni, és célszerű a műtétet követő 4-8 héten belül elkezdni. A jövő feladata meghatározni az optimális kemoterápiás kombinációt, a célzott terápia helyét és szükségét (EGFR-TK-gátlók, angiogenezis-gátlók, aminoszén-gátlók, stb.). Fontos a kemoprevenció helyének meghatározása is a radikálisan megoperált betegek esetében. *Magyar Onkológia* 50:229-232, 2006

Postoperative treatments for lung cancer have been evaluated for more than two decades, but in the majority of the studies (especially until 1990) no significant effect on survival has been shown. In 1995, a meta-analysis of eight cisplatin-based adjuvant chemotherapy trials with NSCLC showed a 13% reduction in the risk of death ($P=0.08$) and 5% benefit in 5-year survival. Among four positive trials (IALT, JBR10, ANITA and CALGB study) the absolute increase in the 5-year survival rates by adjuvant chemotherapy ranged from 4% to 15%, and the hazard ratios for death ranged from 0.6 to 0.86. The author analyzes the most important studies. Conclusion: adjuvant chemotherapy after complete resection of NSCLC can be considered as a new standard of care in patients with good performance status. Patients should receive 4 cycles of platina-based chemotherapy beginning 4-8 weeks after surgery. Future perspectives: optimization of chemotherapy regimens including targeted therapy (such as EGFR inhibitors, angiogenesis inhibitors, anti-EGFR monoclonal antibodies). Further progress is anticipated through the integration of chemopreventive agents into the adjuvant treatment. *Szondy K, Egri G. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. Hungarian Oncology* 50:229-232, 2006



Bevezetés

A nem kissejtes tüdőrákos betegek (összes tüdőrák kb. 80%-a) közel 25-30%-a esik át betegsége miatt radikális tüdőresekciós műtéten. Ennek ellenére az 5 éves átlagos túlélés még a korai, patológiai TNM szerint I-II stádiumnak bizonyult esetekben is 55-67% (1. táblázat). A komplett tumorresekció ellenére 70% körüli a relapszus gyakorisága (lokális vagy távoli, vagy mindkettő). A távoli és helyi (ún. lokoregionális) áttétképződés gyakoriságát a 2. táblázat mutatja. A nem kis-

sejtes tüdőrák kemoterápiájának elterjedése óta érthető módon foglalkoztatja a klinikust, hogy a műtétet követően alkalmazott kombinált kemoterápia mennyire módosítja (javítja) a radikálisan megoperált betegek túlélését.

Az adjuváns kemoterápia történelmi áttekintése

Rögtön a mustárnitrogén megjelenését követően az 1960-70-es években az Univ. Surgical Adjuvant Lung Project Coop. Group 1100 betegen próbálta alkalmazni monoterápiában a készítményt, de a mellékhatások kifejezettek voltak és nem mutatkozott különbség túlélés tekintetében a kezelt és kezeletlen csoport között (9).

1970-75 között a Veteran Adm. Surgical Adjuvant Group cyclophosphamid adásával próbálkozott, de nem voltak jobbák az eredmények. 1975-80 között cyclophosphamid és methotrexat

Közlésre érkezett: 2006. augusztus 18.
Elfogadva: 2006. szeptember 18.

Levelezési cím: Dr. Szondy Klára,
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Pulmonológiai Klinika,
1125 Budapest, Diósárok 1/C, Tel.: 1-355-9733/7065,
06-20 952-4314, e-mail: szondy1@citromail.hu

kezelést kapott 130 beteg, ahol szintén nem találtak klinikai javulást a kezelt csoport javára. 1980-85-ben egy svájci munkacsoport a megnyitott mellkas citosztatikus átöblítésével próbálkozott, de a sebgyógyulás, a posztoperatív szövődmények a kezelt csoportban rosszabbak voltak, és az átlagos túlélés sem emelkedett. 1985-ben Girling és mtsai (2) 726 beteg 15 éves követéséről számol be, ahol az orálisan hosszan alkalmazott cyclophosphamid nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

Az 1990-es években két LCSG (Lung Cancer Study Group) klinikai vizsgálat zárult le. Az egyikben 772 beteget vontak be a vizsgálatba, ahol a kezelt csoportban 6 alkalommal kaptak műtét után CAP (cyclophosphamid, adriamycin, cisplatin) kezelést a betegek. Az átlagos túlélés jobbnak bizonyult a kezelt csoportban (9). Ezen eredményen felbuzdulva a CAP kezelést radioterápiával egészítették ki. (A kontroll csoportban csak sugárkezelést kaptak a betegek.) 791 beteg vett részt a vizsgálatban és a TTP (progresszióig eltelt idő) lényegesen jobb volt a kemoterápiás csoportban (9). Az első, igazán szignifikáns túlélésbeli különbségről 1992-ben egy finn munkacsoport számolt be (6). Itt is CAP kezelést kaptak műtétet követően a jó általános állapotú, T1-3N0 stádiumú betegek. 10 éves követés után a betegek 61%-a élt a kemoterápiás csoportban, míg 41% a kontroll, kemoterápiában nem részesült karban.

A korai adjuváns kemoterápiás klinikai vizsgálatok metaanalízise során (7) 5 éves átlagos túlélésben 5%-os különbség mutatkozott a kezelt betegek javára. Emiatt az utóbbi 10 évben részben új vizsgálatok indultak, részben bontották és újraértékelték a lezárt vizsgálatokat. Már a finn munkacsoport által publikált közlemény is arra irányítja a figyelmet, hogy esetleg nagyobb számban előforduló, már műtétkor III/A stádiumú, nyirokcsomó-metasztázist adó esetekben nem

váltja be a hozzá fűzött reményeket. Ugyanakkor a fenti vizsgálatok során a tüdőrák kezelésében még alig hatásos készítményeket alkalmaztak. A korai vizsgálatok is azt mutatják, hogy még a harmadik generációs készítmények előtt, már a platina alkalmazásával is szignifikánsan jobb túlélési eredmények mutatkoztak. Hibája volt továbbá a vizsgálatoknak, hogy többnyire retrospektív, nem randomizált vizsgálatok voltak, együtt értékelték valamennyi stádiumú és általános állapotú beteget, nem vettek figyelembe semmiféle prognosztikai markert és molekuláris patológiai háttérrel sem rendelkeztek.

Az utóbbi 10 évben részben lezárt nagyobb nemzetközi adjuváns kemoterápiás vizsgálatok

Az IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) (1, 13) célja volt megnézni, hogy a radikális műtétet követően alkalmazott 3-4 ciklusú cisplatin-bázisú kemoterápia emeli-e a túlélést. 1995 és 2000 között összesen 1867 beteget vontak be 33 országban összesen 148 centrumban. Szövettani megoszlás szerint laphámsejtes volt 47%, adenocarcinoma 40%, nagysejtes és egyéb 13%. Stádium szerint: I: 37%, II: 24%, III: 39%. A betegek nagy részén (65%) lobectomia, kisebb %-ban (35%) pulmonectomia történt. Valamennyi beteg cisplatin-bázisú, kombinált kemoterápiában részesült, 56% PE (cisplatin/etoposid) kombinációt, 27% cisplatin/vinorelbine-t kapott. A betegek 74%-a legalább 240 mg/m² cisplatin-t kapott. Mind az átlagos túlélés, mind a betegségmentes időszak szignifikánsan jobb volt a kezelt csoportban. Az 5 éves átlagos túlélés 44,5% volt a kezelt és 40,4% a kezeletlen kontroll karban (0,76-0,98). Mind a lokális, mind a távoli metasztázisok kialakulásának gyakorisága és megjelenésének ideje kedvezőbb volt a kezelt csoportban. Ugyanakkor nem volt különbség az agyi metasztázis tekintetében, mely mindkét csoportban magas, 30% volt (1, 13).

A JBR 10 study (1, 15) egy észak amerikai munkacsoport vizsgálata, ahol 482 beteg került bevitelre. Átlagos életkoruk rendkívül alacsony volt (61 év), és csak korai stádiumú betegeket vettek be. Több mint 50% volt az adenocarcinoma, I/B st. 45%, II/A st. 15%, II/B st. 40%. 68%-ban lobectomia, 8%-ban bilobectomia, 24%-ban pulmonectomia történt. Adjuváns kemoterápiaként vinorelbine/cisplatin kombinált kemoterápiát kaptak (cisplatin 50 mg/m² az 1. és 8. napon, 4 hetente, 4 ciklusban, vinorelbine 16 héten át, heti 25 mg/m², szünet nélkül). Az átlagos túlélés 94 hónap volt a kezelt, és 73 hónap a nem kezelt csoportban. Az 5 éves túlélés e válogatottan jó általános állapotú, fiatal csoportban 69% kontra 54% volt. Mellékhatásként súlyos (grade 3/4) neutropenia jelentkezett a betegek 73%-ánál. Ennek ellenére a kemoterápiával összefüggő halál 0,8% volt.

Az ANITA study-ban összesen 840 beteg vett részt randomizálva (8). Átlagos életkoruk 59 év, komplett reszekción ment át a betegek 86%-a. Stádiummegoszlás: I/B: 35%, II: 30%, III: 35%. A

1. táblázat.
NSCLC 5 éves túlélése
klinikai és patológiai
stádiumok szerint

Klinikai stádium	5 éves túlélés (%)	Patológiai stádium	5 éves túlélés (%)
I A	61	I A	67
I B	38	I B	57
II A	34	II A	55
II B	24	II B	39
III A	13	III A	23
III B	5	-	-
IV	1	-	-

2. táblázat. Műtét utáni áttétek gyakorisága és helye stádiumok szerint

Stádium	Lokoregionális áttét (%)	Távoli áttét (%)
I	30	70
II	21	79
III	10	90

kezelt csoportban ciszplatin/vinorelbine kombinációt kaptak a betegek. Az 5 éves túlélés 51% volt a kezelt, 43% a kezeletlen csoportban. Kemoterápiával összefüggésbe hozható halál 2%. Szintén pozitív túlélési eredményt mutatott a CALGB (Cancer and Leukemia Group B) study (12). Itt a 344 bevett beteg közül a kemoterápiás karban paclitaxel/carboplatin kombinációt kaptak a betegek. Az átlagos életkor 61 év volt, a kemoterápia mind az átlagos túlélést, mind a betegségmentes túlélést javította. A túlélés (4 éves) 71% kontra 59% volt. Valamennyi beteg I/B stádiumú volt. Kevésbé volt szignifikáns a túlélésbeli különbség az ALPI klinikai vizsgálatban. Ez egy 66 olasz és később néhány európai centrumban folyó adjuváns vizsgálat, ahol I-III stádiumú betegek vettek részt (1, 10, 11). A műtétet követően 42 napon belül kaptak a betegek MVP kombinációt (mitomycin, vindesin, ciszplatin). Összesen 1209 beteg került be a vizsgálatba, ebből 1086 olaszországi centrumokból. Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a túlélés tekintetében a vizsgálat során 64,5 hónapos követés alatt, illetve a betegségmentes túlélésben sem. Stádiumokra bontva sem érzékelhető e két paraméterben szignifikáns különbség a kezelt és kezeletlen csoportban. A betegek 40%-ában a recidíva az agyban következett be. Negatív eredménnyel zárult a BLT (Big Lung Trial) (14) ahol 381 beteg vett részt a vizsgálatban, és -2% volt az előny (hátrány) az 5 éves túlélésben a kezelt csoportban. Itt is I-III stádiumú, operált betegek kerültek a vizsgálatba. Platina-bázisú, vinca-alkaloidával kiegészített kemoterápiás kombinációt kaptak a betegek (vindesin, vinblastin, vincristin), és néhány beteg ifosfamidós kombinációt (MIP) kapott. Átlagosan 3 ciklust alkalmaztak, és a betegek 64%-a kapta meg a 4 ciklus kemoterápiát.

Az UFT (uracil tegafur trial) (5) 999 beteg bevonásával történt japán vizsgálat, adjuváns kemoterápia I. stádiumú radikálisan megoperált adenocarcinomás betegeknél. A betegek 2 éven át szedtek 250 mg/m²/nap tegafurt. Az átlagos túlélés szignifikánsan jobb volt a kemoterápiás karban.

Bestatin Trial (3): a bestatin egy aminosav, amely immunstimuláns és daganatgátló hatással is rendelkezik. 402 beteg bevonásával történt kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált vizsgálat. A betegek a kezelt karon 30 mg/m² bestatint kaptak naponta 1992. július és 1995. március között. Az átlagos követési idő 76 hónap volt. Laphámsejtes, I. stádiumú tumoros betegek kapták a készítményt műtét után. Az 5 éves túlélés 81% kontra 74% volt a bestatinos betegcsoport javára.

Ásványi anyag és vitamin, mint redifferenciáló készítmények hatását vizsgálta egy munkacsoport. 1129 beteg közül 714 radikális tüdőrákműtét után vitamint és ásványi anyagot szedett nagyobb mennyiségben, 415 beteg a kontroll csoportba került. Az átlagos túlélés 4,3 kontra 2 év volt az ásványi anyag/vitamint szedők javára (4).

Történt egy 8 vizsgálatból álló metaanalízis is (7), amelyben összesen 1394 beteget vizsgáltak. Ez 8 vizsgálat eredményeit összegezte és 61 hó-

napos volt az átlagos követési idő. A betegek 7 fajta kemoterápiás kombinációt kaptak. E metaanalízis szerint is szignifikánsan jobb volt az 5 éves össztúlélés és a betegségmentes túlélés a kemoterápiában részesült, radikálisan megoperált csoportban. A metaanalízist és a jelenleg is folyó adjuváns, platina-bázisú klinikai vizsgálatok legfontosabb adatait a 3. táblázat szemlélteti.

Összefoglalva

A metaanalízis, valamint a 4, egyértelműen pozitív eredményt mutató klinikai vizsgálat alapján az 5 éves túlélés a kemoterápiás csoportban 4-15%-kal jobb, mint a kemoterápiát nem kapók között. A vizsgálatokból az is kiderül, hogy korai stádiumban (I/B, II) alkalmazva a platina-bázisú harmadik generációs készítmények jó általános állapotú betegeknél jelentősen emelhetik az átlagos túlélést. Fontos, hogy a műtétet követő 4-8 héten belül el kell kezdeni a kezelést. A vizsgálatokban a harmadik generációs szerek közül leginkább a vinorelbine-t alkalmazták, de látható, hogy rendkívül jók az eredmények és minimális a toxicitás a carboplatin/paclitaxel kombináció mellett (CALGB study).

A pozitív eredmények alapján a radikálisan megoperált, jó általános állapotú betegeknél az adjuváns kemoterápia 4-8 héten belül elkezdve platina-bázisú, harmadik generációs készítménnyel a nem kissejtes tüdőrák standard kezelésének része kell, hogy legyen, szignifikáns eredmény különösen korai stádiumban várható.

A jövő feladatai adjuváns kezelés megállapításához (avagy ami a fenti vizsgálatokból hiányzik)

- A stádiumon és a beteg általános állapotán kívül egyéb prognosztikai markerek keresése.
- Meghatározni azon kemoterápiás kombinációkat (összehasonlító, randomizált vizsgálatokkal), amellyel a beteg a legtöbbet nyeri.
- Stádium/szövetten szerinti bontani kellene az operált betegeket az adjuváns kezelés értékelésekor.
- Molekuláris markerek meghatározása szükséges a célzott terápia beépítésével. (Összehasonlító vizsgálat platina-bázisú kemoterápia/célzott terápia, esetleg kemoprevenció?)
- Összehasonlító vizsgálat annak eldöntésére, hogy az ún. redifferenciáló vegyületek (kemoprevenció?) alkalmazásának van-e helye a radikális műtétet követően.

3. táblázat.
Metaanalízis és néhány platina-bázisú adjuváns kemoterápia eredményeinek összehasonlítása (1)

Vizsgálat	Stádium	Betegszám	5 éves túlélési különbség (%)
Metaanalízis	I-III	1394	5
ALPI	I-III A	1209	3
IALT	I-III	1867	4,1
BLT	I-III	381	-2
JBR 10	IB-II	482	15
CALGB	IB	344	12 (4 év)

Irodalom

1. Dunant A, Pignon JP, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: Contribution of the International Adjuvant Lung Trial. *Clin Cancer Res* 11(13Pt 2):5017s-5021s, 2005
2. Girling DJ, Stott H, Stephens RJ, Fox W. Fifteen-year follow-up of all patients in a study of post-operative chemotherapy for bronchial carcinoma. *Br J Cancer* 52:867-873, 1985
3. Ichinose Y, Genka K, Koike T, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94:605-610, 2003
4. Jatoi A, Williams B, Nichols F, et al. Is voluntary vitamin and mineral supplementation associated with better outcome in non-small cell lung cancer patients? Results from the Mayo Clinic lung cancer cohort. *Lung Cancer* 49:77-84, 2005
5. Kato H, Tsuboi M, Ohta M et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I (T1-2N0M0) adenocarcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:621, 2003
6. Niiranen A, Niitamo-Korhonen S, Kouri M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 10:1927-1932, 1992
7. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311:899-909, 1995
8. Pirker R. Adjuvant chemotherapy in NSCLC: A new standard of care? *Lung Cancer* 52 (S2): E15, 2006
9. Pisters KMW. Surgery and chemotherapy. In: *Lung Cancer, Principles and Practice*, Lippincott and Wilkins, 2000
10. Scagliotti GV. The ALPI Trial: the Italian/European experience with adjuvant chemotherapy in resectable non-small lung cancer. *Clin Cancer Res* 11(13Pt 2):5011s-5016s, 2005
11. Scagliotti GV, Roldano F, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1453-1461, 2003
12. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 22:7019, 2004
13. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-360, 2004
14. Waller D, Peake RJ, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 26:173-182, 2004
15. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin compared with observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 352:2589-2598, 2005