

# IIIA-B stádiumú NSCLC elsővonalbeli Taxotere-Cisplatin konkuráló kemo-radioterápiájának eredményei 42 irreszekábilis daganatos beteg vizsgálata alapján

(Hazai multicentrikus vizsgálat előrehaladott tüdőrák  
iniciális kemo-radioterápiájának értékelésére)

Szilasi Mária<sup>1</sup>, Horváth Ákos<sup>2</sup>, Dolinay Tamás<sup>1</sup>, Szántó János<sup>3</sup>, Brugós László<sup>1</sup>,  
Lengyel László<sup>2</sup>, Sz. Kiss Sándor<sup>4</sup>, Kiss Magdolna<sup>1</sup>, Adamecz Zsolt<sup>2</sup>

DE OEC <sup>1</sup>Tüdőgyógyászati Klinika, <sup>2</sup>Sugárterápia Tanszék,  
<sup>3</sup>Onkológia Tanszék, <sup>4</sup>II. sz. Sebészeti Klinika, Debrecen

Cél: Prospektív multicentrikus vizsgálat nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) kezelésére, mely indukciós kemo-radioterápiával javíthatja az operabilitási esélyeket. Ezt elsővonalbeli terápiaként alkalmazva javul a túlélés, a kezelés jól tolerálható, alacsony a mellékhatási rátája. Beteganyag: 42 IIIA-B stádiumú NSCLC-s beteget választottunk ki, kivizsgálás után, melyből 36 adatait tudtuk követni. Módszerek: Konkuráló teljes dózisu Taxotere-Cisplatin protokoll szerint adott kemoterápia mellett, napi 2 Gy-s frakciókban 60 Gy göcdózis leadása konformális besugárzással. Restaging után kedvező esetben műtét történt, vagy konszolidációs kemoterápiával folytattuk a kezelést. Eredmények: A betegeknél igen magas volt a lokális válasz, 40,47%-ban lehetett műtétet végezni. Az inoperábilis esetekben pedig a konszolidációs kemoterápiával elért eredmények sem voltak rosszabbak. Emellett alacsony mellékhatási rátát észleltünk. Az agyi áttétek magas aránya felveti, hogy a koponya elektív (PCI) sugárkezelését el kellene végezni. *Magyar Onkológia 50:233-236, 2006*

Goals: A prospective multicenter study to treat non-small cell lung cancer (NSCLC) with inductive chemoradiotherapy for improving chances of operability. If used as first-line therapy, combined treatment improves survival and it is well tolerated with a low rate of side effects. Patients: 42 patients with stage IIIA-B NSCLC from which 36 could be followed. Methods: A full dose Taxotere-Cisplatin chemotherapy was given to patients with concurrent radiotherapy in 2 Gy fractions up to 60 Gy via conformal irradiation. Results: Local response was very high and 40.47% of patients became operable while in inoperable cases consolidation chemotherapy showed similar results as other protocols. We also found a low rate of side effects. The high rate of brain metastasis suggests that prophylactic cranial irradiation (PCI) should be considered. *Szilasi M, Horváth Á, Szántó J, Brugós L, Lengyel L, Kiss S, Kiss M, Adamecz Z. Results on 42 irresectable NSCLC IIA-B patients with initial concurrent Taxotere-Cisplatin chemoradiotherapy. Hungarian Oncology 50:233-236, 2006*



## Bevezetés

A lokoregionálisan kiterjedt NSCLC nem-sebészi kezelése mindig is kihívást jelentett az orvoslás számára. A szóba jöhető két entitás: a kemo- és a radioterápia értéke, egymáshoz való viszonya az

évtizedek során sokat változott. A betegség prognózisa azonban az erőfeszítések ellenére jelentősen nem javult. Az eltelt évtizedekben különböző próbálkozások történtek a kezelési eredmények javítására (1. táblázat).

A 70-es években a kizárólagos sugár- vagy kemoterápiás kezelés volt a követendő stratégia. A 80-as években történtek próbálkozások a kemoterápia és a radioterápia illesztésére. A szekvenciális kezelésekkal való próbálkozásokhoz a sugárterápia dozírozásának változtatása társult. A klasszikus „szendvics” kezelések során azonban a sugár-

Közlésre érkezett: 2006. augusztus 21.  
Elfogadva: 2006. szeptember 21.

Dr. Szilasi Mária, DE OEC Tüdőgyógyászati Klinika,  
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., Telefon: 52-414-222,  
E-mail: mszilasi@jaguar.unideb.hu

kezelések előtt, alatt és után szünetelő kemoterápia miatt nagyobb esély volt a távoli disszeminációra. Ezért a 90-es években a kemoterápiát már a sugárkezeléssel egyszerre, szinkronban, az optimálisnál gyakrabban, de csökkentett dózisban alkalmazták. Ekkor sugárterápiás oldalról a gócdózis emelésével próbálkoztak. A mellékhatások összeadódtak, de a tumorcid hatás sajnos nem.

Az ezredforduló óta a kemo- és sugárterápia fejlődése, valamint a szupportáció eszköztárának bővülése lehetővé tette a kétféle beavatkozás egyidejű, teljes dózisú, saját optimális ritmusában való adagolását: a konkuráló kemoradioterápiát. Ebben a platina-bázisú + III. generációs kemoterapeutikumból összeállított citosztatikus kezelés és a szokásos frakcionálású konformális radioterápia kombinációja mutatta a legkedvezőbb hatás/mellékhatás arányt. (A szofisztikusabb sugárkezelési módok és a drasztikusabb gyógyszerkombinációk aránytalanul több komplikációt és az életminőség romlását eredményezték.) A kombinációban alkalmazott III. generációs szer kiválasztása ma az egyik kulcsfontosságú kérdés, klinikai vizsgálatunk ehhez kíván adalékul szolgálni. A hasonló tanulmányokban a sugárterápia dózisa 45-60 Gy (1-4), a napi egyszeri kezelés esetén 1,8-2 Gy-s frakciókban, de napi kétszer 1,2 Gy esetén 69,6 Gy (7) is volt. A gyógyszerkombinációk alapja minden esetben a platina-tartalmú szer volt, melyhez különböző egyéb szereket választottak. Ilyen volt a Taxotere (1, 4, 7), a Gemzar (6) vagy a vinorelbin (7).

## Anyag és módszer

### Beteganyag és beválasztási kritériumok

2004.08.01. és 2005.12.31. között 42 beteget kezeltünk. Vizsgálatunk prospektív multicentrikus vizsgálat volt. A kezelések során a kemoterápiát Taxotere-Cisplatin kombinációban adtuk. A vizs-

1. táblázat.  
A kezelési módszerek változása

Évtized/Terápia	Kemoterápia	Sugárterápia
1970-es évek	vagy	vagy
1980-as évek	szekvenciális kezelések	eltérő dozírozás
1990-es évek	szinkron kezelés	dózisesszkaláció
2000-es évek	konkuráló kezelés <ul style="list-style-type: none"> <li>• platina-etoposid</li> <li>• platina+III. generációs szerek</li> <li>• két III. generációs szer</li> <li>• célzott terápia</li> </ul>	konkuráló kezelés <ul style="list-style-type: none"> <li>• konformális besugárzás</li> <li>• hiperfrakcionálás</li> <li>• akcelerált kezelés</li> <li>• IMRT, IGRT</li> </ul>

2. táblázat.  
A betegünk kor és nem szerinti megoszlása

Kor	Férfi (fő/%)	Nő (fő/%)
39 év alatt	0/0,0	0/0,0
40-49 év	3/11,5	4/40,0
50-59 év	13/50,0	6/60,0
60 év felett	10/38,5	0/0,0
Összesen	26 fő	10 fő

gálatban azok a magyarországi intézetek vettek részt, ahol a kemoterápia mellett a sugárkezelés is kivitelezhető volt. A vizsgálat során 6 beteg adatairól nem tudunk megbízható információkat szerezni a követés teljes tartama alatt. A restagingig azonban minden beteg adata rendelkezésre áll, így eddig a képalkotó vizsgálatok alapján 7 esetben észleltünk radiológiai CR-t.

A betegeknek IIIA-B stádiumú NSCLC igazolódott. Ehhez citológiai vagy hisztológiai mintavétel történt. Szükség esetén MSC-t végeztek a verifikálásra. A mediasztinális érintettséget CT-vizsgálattal mutattuk ki. Emellett távoli disszemináció nem igazolódott. Ezt hasi UH-val, csontszcintigráfiával és neurológiai vizsgálatokkal vagy agyi CT-vel igazoltuk. Szükség esetén egyéb kiegészítő vizsgálatokat végeztünk (pl. csontröntgen, MR stb.). A betegek 70 év alattiak, a KPS 70 feletti volt. Kísérő betegségeik és légzésfunkciós paramétereik nem zárták ki kedvező terápiás válasz esetén az operációt. Sebészeti szakvizsgálat a leletek és a képalkotó vizsgálatok dokumentációja alapján a folyamatot a felismeréskor inoperábilisnek véleményezte.

### Kezelés

A kemoterápiát és a sugárterápiát teljes dózisban kapta a beteg. A kezelést 2 részre osztottuk. Az első a neoadjuváns kemo-radioterápia volt. Ezt neveztük TAXRAY protokollnak - TAXotere + Cisplatin + irradiáció (RAY). Ezt restaging követte. Ha a folyamat operábilissá vált az ismételt sebészeti vizsgálat alapján, akkor műtét következett. Abban az esetben, ha operáció nem jött szóba, konszolidációs kemoterápiát kapott a beteg. Ezt RAYTAX protokollnak neveztük. Ekkor az irradiáció után (RAY) még két ciklus kemoterápiát kapott TAXotere + Cisplatin protokoll szerint, az előző kezeléssel megegyező dózisban. A kemoterápiát az 1., 8., 29. és 36. napon kapta a beteg. A Taxotere-t 30 mg/m<sup>2</sup>, a Cisplatin-t 30 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmaztuk. Más intézményekben a gyógyszerek dózisa 25-35 mg/m<sup>2</sup> volt (8). A sugárkezelés a 2. napon indult. Az érintett tüdőre és a mediastinumra CT-s lokalizálás után konformális tervezéssel napi 2 Gy-s frakciókban, heti 5 alkalommal 60 Gy gócdózsist adtunk le. Ezt követte a restaging, mely során a bronchológiai kép és a mellkasi CT változása alapján döntött a sebész az operabilitásról. A kezelést a műtéti szövettantól függően további kemoterápiával egészítettük ki. Amennyiben a beteg állapotának változása vagy a beteg beleegyezésének hiánya nem tette lehetővé a műtétet, akkor a 64. és a 71. napon még ún. konszolidációs kemoterápiát kapott a beteg 75-75 mg/m<sup>2</sup> dózisban mind a Taxotere-ből, mind a Cisplatinból.

### Betegeink kor, nem és szövettani diagnózis szerinti megoszlása

A 42 betegnél a férfi/nő arány 2,5:1 volt. Átlagos életkoruk 54,5 év volt. A legfiatalabb 43 éves, a legidősebb 69 éves volt. A követés során csak 36 betegről volt adatunk, valamivel eltérő férfi/nő arány-

nyal (2,6:1). Az értékelésnél csak őket vettük figyelembe (2. táblázat). A hasonló tanulmányok adatai is ezzel korreláló adatokat mutattak (1, 4). Betegeink között megfigyelhető volt, hogy a nők életkora alacsonyabb. Ez azzal magyarázható, hogy a dohányzási szokások változásával (a fiatalabb nők között magasabb a dohányosok aránya, csaknem eléri a férfiakét, míg az idősebb korosztályban jelentős eltérések mutatkoznak a nemek között) emelkedik a nők körében is a tüdőrák gyakorisága. A szövettani diagnózis adenocarcinoma, planocellularis carcinoma és macrocellularis carcinoma volt. Ezek gyakoriságát a 3. táblázat adatai mutatják.

## Eredmények

### Helyi válasz és túlélés

A helyi választ bronchológiai- és mellkas-CT-vizsgálat után értékeltük, melyet az 50. és a 64. nap között készítettünk el. A restaging során a 42 beteg közül a CT és a bronchosopia után a változás 22 esetben volt olyan mértékű, hogy a sebészi vélemény alapján a műtét elvégezhető lett volna, végül azt 17 esetben (40,47%) végezték el. A CT-lelet birtokában 7 esetben észleltünk CR-t (a restaging alapján – mivel a vizsgálat feltétele volt az, hogy a restaging megtörténik), de a követésben csak 5 eset adatai állnak rendelkezésre, mely a követett csoport 13,9%-a. A követett betegek közül 26 esetben (72,2%) PR-t észleltünk, 3 esetben (8,3%) nem volt értékelhető változás (NC), és 2 esetben (5,6%) progresszió (PD) volt. Az eddigi követési időt (17,35 hónap) figyelembe véve a medián túlélés 15,47 hónap, mely további emelkedést mutathat, mivel a betegek jelentős része jelenleg is él. A vizsgált időszakban öt beteg halt meg, kettő thromboemboliás szövödményben, egy ossealis progresszió miatt, kettő esetben a halál közvetlen oka nem ismert. Egy CR-ben lévő nőbetegnél emlőtumor igazolódott, mint második tumor.

### Műtét és reszekció

A 36 követett betegből 22 esetben, azaz 61,1%-ban lehetett volna műtétet végezni a restaging alapján, de csak 17 esetben történt műtét. A 22 eset 81,8%-ában jelenleg is él a páciens (ez feltehetően a távoli metasztázis hiányával és a jó lokális válasszal magyarázható). A komplett remissziót a betegeknek műtéttel vagy egyéb módon (pl. CT, MR vagy sectio) igazoltuk. A 42 esetből a 7 CR-es betegnél 5 műtét történt, két esetben pulmonectomia, két esetben lobectomy, egy esetben pedig exploratio. Közülük ötöt tudtunk követni, egy beteget 4 hónap után veszítettünk el thromboembolia következtében, egy pedig 11 hónap után halt meg. A többi jelenleg is él, az átlagos túlélés köztük 11,8 hónap, mely azonban még javulni fog, mivel az utolsó kezelés óta a vizsgálat értékeléséig még csak 6 hónap telt el, és 3 beteg, ezen esetek 60,0%-a jelenleg is él. A 26, restaging alapján PR-t mutató beteg közül 15 esetben (57,7%) lehetett volna műtétet végezni. Két beteg nem egyezett bele az operációba, egyikük 7 hónap után exitált. Egy betegnél a

kardiális állapot romlása miatt kontraindikáltta vált a műtét. 12 esetben végeztek operációt, mely öt esetben exploratív thoracotomia (19,2%), egy esetben (3,8%) atípusos reszekció, két esetben (7,6%) lobectomy és négy esetben (15,2%) pulmonectomy volt. Mindkét lokálisan PD-s beteg IIIB stádiumú adenocarcinomás eset volt. Egyikük a progresszió ellenére 5 hónapja él, a másik 2 hónappal később thromboemboliás szövödmény következtében exitált.

### Metasztázisok előfordulása

A követés során tizenegy esetben (30,6%) igazolódott metasztázis. Két esetben (5,6%) csontáttétet, három esetben (8,3%) lágyrész- és hat esetben (16,7%) agyi metasztázist találtunk. Ez utóbbi adat kiugróan magas, mivel a kezelés óta rövid idő telt el, és a kezelések elején nem volt kimutatható az elváltozás.

### Mellékhatások

A kezelések mellékhatásait is vizsgáltuk a 36 követett betegben. A panaszok közül az oesophagitis, a hematológiai szövödményeket és az allergiás reakciókat értékeltük (4. táblázat). A betegeknek a mellékhatásokat súlyosságuk szerint osztályoztuk. Ezeket az irodalmi adatokkal hasonlítottuk össze. Allergiás reakciót nem észleltünk, és az irodalomban sem találtunk rá utalást.

### Megbeszélés

A rövid medián követési idő ellenére is elmondható, hogy a választott protokoll szerinti kezelés a betegek által jól tolerálható. A sugárterápia mellékhatásait a kemoterápia okozta radiomimetikus hatás nem növelte, súlyosságát nem fokozta, így a magas arányú helyi válasz (86,1%), a jó tolerálhatóság és az alacsony mellékhatási ráta miatt a kezelés ajánlható az előrehaladott NSCLC kezelésére. Csak akkor kísérelték meg a műtétet, ha a tumor a vizsgálatok alapján eltávolíthatónak

3. táblázat.  
Szövettani diagnózis szerinti megoszlás

Szövettan	Férfi (fő/%)	Nő (fő/%)	Összesen (fő/%)
Adenocarcinoma	9/34,6	3/30,0	12/33,3
Planocellularis carcinoma	15/57,7	7/70,0	22/61,1
Macrocellularis carcinoma	2/7,7	0/0,0	2/5,6

4. táblázat. A kezelés mellékhatásai irodalmi összehasonlítással (1-4, 7)

Mellékhatás/ Súlyosság	1	2	3	4	Grade Összes	Gyako- riság	Grade 3-4	Irodalmi átlag (Grade 3-4)
Oesophagitis	1	12	4	0	17	47,2%	11%	23-28%
Hematológiai szövödmény	1	7	5	4	17	47,2%	25%	41-45%
Nem észleltünk mellékhatást					9	25%	–	

tűnt, ennek ellenére a műtéti feltárásnál derült ki az, hogy milyen beavatkozás végezhető el. A tumortömeg csökkentésére palliatív céllal nem kezdeményezett a sebész műtétet. Ha a sebészi vélemény alapján nem volt a folyamat változása olyan mértékű, hogy a műtét megkísérelhető lett volna, akkor végeztük az onkoteam javaslatára a konzolidációs terápiát. El kell azonban azon gondolkodni, hogy az agyi áttétek magas száma miatt a koponya preventív sugárkezelése (PCI) szükséges lenne. Megjegyzésként azt is kiemelnénk, hogy egy esetben 12 hónappal később második primer tumorként azonos oldali emlőtumor is igazolódott, melyet konzervatív műtét után posztoperatív adjuváns kemo-radioterápiában részesítettünk. A rövid követés ellenére is úgy tűnik, hogy a forszírozott műtétek nem biztosítanak jobb eredményt egy konzolidációs kezeléssel összehasonlítva, de ezt csak újabb vizsgálatok értékelése igazolhatja. További terveink között szerepel a vizsgálati idő kiterjesztése és a betegszám növelése. Szeretnénk megvizsgálni azt is, hogy az operált betegek túlélése kedvezőbb-e a konzolidációs terápiában részesülőknél. Erről ezen adatok birtokában lehet talán majd pontosabban nyilatkozni.

## Irodalom

1. Brunsvig PF, Hatlevooll R, Berg R, et al. Weekly docetaxel with concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: A Phase I/II study with 5 years' follow-up. *Lung Cancer* 50:97-105, 2005
2. Fujita S, Katakami M, Takahashi Y, et al. Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Cardiothorac Surg* 29:896-901, 2006
3. Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, et al, for the Okayama Lung Cancer Study Group. Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 89:795-802, 2003
4. Mattson KV, Abratt RP, ten Velde G, Krofta K. Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small cell lung cancer: a multinational randomised phase III study. *Ann Oncol* 14:116-122, 2003
5. Medicina Thoracalis – Supplementum: Előadás absztraktok, MTT 54. Nagygyűlése, 2005 Szeged, E-16
6. Medicina Thoracalis – Supplementum: Előadás absztraktok, MTT 54. Nagygyűlése, 2005 Szeged, E-21
7. Scagliotti GV, Turrisi AT. Docetaxel-based combined-modality chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 8:361-374, 2003
8. Yamamoto N, Nishimura Y, Nakagawa K, et al. Phase I/II study of weekly docetaxel dose escalation in combination with fixed weekly cisplatin and concurrent radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 58: 285-291, 2006