

CISPLATINA A ETOPOSID SO SIMULTÁNNOU KONVENČNOU RÁDIOTERAPIOU 60 GY PRI LIMITOVANOM ŠTÁDIU MALOBUNKOVÉHO KARCINÓMU PĽÚC

CISPLATIN AND ETOPOSIDE WITH CONCURRENT CONVENTIONAL RADIOTHERAPY 60 GY IN LIMITED STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER

BERŽINEC P.¹, KLENOVSKÝ S.², BARÁTOVÁ H.², GÁLIKOVÁ J.², KUZMOVÁ H.¹, LIGOVÁ A.¹, PILLAJOVÁ, G.¹

¹ ONKOLOGICKÉ ODDELENIE I, VYSOKOŠPECIALIZOVANÝ ODBORNÝ ÚSTAV TUBERKULÓZY A RESPIRAČNÝCH CHORÔB, NITRA-ZOBOR

² ODDELENIE ONKOLOGIE A RÁDIOTERAPIE, FAKULTNÁ NEMOCNICA S POLIKLINIKOU, NITRA, SR

Súhrn: Východiská: Chemoterapia cisplatina - etoposid (PE) so simultánnou rádioterapiou (RT) je pri limitovanom štádiu malobunkového karcinómu pľúc (LD MBKP) novým štandardom liečby. Dávka RT 45 Gy použitá v kľúčovom US Intergroup Trial 0096 je však pri konvenčnej aplikácii (jedenkrát denne 1,8 Gy, päť dní v týždni) pokladaná za nedostatočnú. **Typ štúdie a súbor:** Do prospektívneho nerandomizovaného sledovania zameraného na simultánnu chemo-rádioterapiu so zvýšenou dávkou konvenčnej RT boli zaradení pacienti s LD MBKP, ktorí boli vo veľmi dobrom výkonnostnom stave (WHO 0-1). **Metódy a výsledky:** Použitý bol protokol liečby PE (4 cykly) so simultánnou konvenčnou RT v celkovej dávke 60 Gy. V r. 2000 - 2001 boli liečení 7 pacienti. Odpoveď na liečbu bola 100%. Kompletná remisia: 1, parciálna remisia: 6 - z toho v 5 prípadoch na hranici kompletnej remisie. Všetci pacienti prekonalí neutropéniu, 4 (57%) stupeň III-IV WHO. Ďalšia toxicita bola iba stupňa I - II. Medián prežívania nie je docielený. **Záver:** Simultánna chemo-rádioterapia s použitím 4 cyklov PE a konvenčnou RT je efektívnou liečbou LD MBKP. Zvýšenie celkovej dávky konvenčnej RT zo 45 na 60 Gy je možné a vhodné pre klinickú prax.

Kľúčové slová: malobunkový karcinóm pľúc, chemo-rádioterapia

Summary: Backgrounds: Chemotherapy cisplatin - etoposide (PE) with concomitant radiotherapy (RT) is a new standard treatment for limited disease small-cell lung cancer (LD SCLC). However, a 45 Gy dose of RT used in a key US Intergroup Trial 0096 is considered to be insufficient when administered conventionally, i.e. once daily 1.8 Gy, five days a week. **Design and subjects:** Patients with LD SCLC, in very good performance status (WHO 0-I), were included into prospective non-randomized study aimed on concomitant CT-RT with enhanced total dose of RT. **Methods and results:** Four courses of PE and conventional radiotherapy 60 Gy were administered concurrently according to protocol. Seven patients were treated in the years 2000 - 2001. Overall response to therapy was 100%. Complete response: 1, partial response: 6 (in 5 of them the response was near to complete). Neutropenia occurred in all patients, grade III - IV (WHO) in 4 (57%). Other toxicities were grade I - II only. Median survival time has not been reached yet. **Conclusions:** Concurrent chemo-radiotherapy using 4 courses of PE and conventional RT is effective treatment of LD SCLC. Escalation of total conventional RT dose from 45 to 60 Gy is possible and suitable for clinical practice.

Key words: small-cell lung cancer, chemo-radiotherapy

Úvod

Malobunkový karcinóm pľúc (MBKP) tvorí 20 - 25% všetkých pľúcnych karcinómov. Asi 20% pacientov má tzv. limitované ochorenie (LD), t.j. ochorenie postihujúce maximálne jeden hemitorax a regionálne lymfatické uzliny (1). Od 60tych rokov dvadsiateho storočia boli v liečbe LD MBKP postupne skúšané resekcia, rádioterapia, chemoterapia - najprv samotné, neskôr v kombináciach. Začiatkom 90tych rokov sa na základe dvoch metaanalýz štandardom stala chemo-rádioterapia, avšak bez definovania optimálnej sekvencie liečby (2,3). V roku 1995 bola publikovaná metaanalýza, ktorá skúmala vzťah medzi časom začatia rádioterapie (vzhľadom k chemoterapii) a dlhodobým prežívaním pacientov s LD MBKP. Pravdepodobnosť prežitia 3 rokov bola 20% pri začatí rádioterapie do 5 týždňov od začatia chemoterapie. S predĺžovaním intervalu medzi chemo a rádioterapiou táto pravdepodobnosť klesala a najmenšia (6,7%) bola u pacientov liečených iba chemoterapiou (4). V roku 1999 boli publikované výsledky 2 štúdií fázy III zameraných na včasnú simultánnu chemo-rádioterapiu LD MBKP. V japonskej štúdií bolo 228 pacientov liečených chemoterapiou PE (cisplatina + etoposid) s randomizáciou buď ku včasnej simultánnej rádioterapii (začatie 2. deň 1. cyklu PE) alebo k rádioterapii zahájenej po podaní 4. cyklu PE, t.j. v deň 120 (5).

V USA bolo do „Intergroup trial 0096“ zaradených 417 pacientov. Liečba spočívala v podaní 4 cyklov PE so začatím rádioterapie v 1. deň 1. cyklu. Pacienti boli randomizovaní k rádioterapii aplikovanej 1x denne (1,8 Gy, 5 dní v týždni, 5 týždňov, do celkovej dávky 45 Gy) alebo 2x denne (po 1,5 Gy, 5 dní v týždni, počas 3 týždňov, do celkovej dávky 45 Gy) (6). Obe štúdie potvrdili výborné výsledky simultánnej chemo-rádioterapie. Japonská štúdia favorizovala simultánnu chemo-rádioterapiu pred sekvenčnou chemo-rádioterapiou. Medián prežívania bol predĺžený o 3 mesiace (z 19 na 22) a o 10% bolo zvýšené percento pacientov prežívajúcich 3 roky (z 21% na 31%). V americkej štúdií nebol preukazný rozdiel v prežívaní 3 rokov v jednom alebo v druhom ramene liečby (27% a 31%), po 5 rokoch boli lepšie výsledky s rádioterapiou podávanou 2x denne (prežitie 26% pacientov). Na základe týchto štúdií sa stala včasná simultánnu chemo-rádioterapia LD MBKP u pacientov vo veľmi dobrom celkovom stave štandardným postupom (7, 8). Celková dávka rádioterapie použitá v americkej štúdií (45 Gy) pri konvenčnom podávaní, však bola podrobená kritike ako nedostatočná (9, 10). V štúdií fázy I simultánnej chemo-rádioterapie LD MBKP bola tolerovaná celková dávka rádioterapie až 70 Gy (11). Rádioterapia v dávke 61 Gy v kombinácii so simultánnou chemoterapiou PE bola efektívna aj

u pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc v štádiu IIIB, či už samotná, alebo novšie s adjuvantou liečbou docetaxelom (12, 13).

Cieľom našej práce je predbežné zhodnotenie výsledkov, ktoré sme docielili s použitím liečebného protokolu PE + simultánna konvenčná rádioterapia v celkovej dávke 60 Gy u pacientov s LD MBKP.

Pacienti a metódy

Do protokolu liečby LD MBKP simultánnou chemo-rádioterapiou boli zaradení pacienti spĺňajúci nasledujúce základné kritériá: prítomnosť histologicky a/alebo cytologicky overeného MBKP, limitované štádium ochorenia, veľmi dobrý celkový stav (WHO 0-1), normálne hodnoty bežných biochemických a hematologických parametrov, žiadna závažnejšia komorbidity.

Liečba bola nasledovná: chemoterapia v schéme cisplatina 80 mg/m² v deň 1 a etoposid v dávke 100 mg/m² v deň 1-3, so začiatkom liečby deň pred začatím rádioterapie a podaním 4 cyklov chemoterapie v trojtýždňových intervaloch. Rádioterapia bola aplikovaná 1 x denne v dávke 2 Gy, 5 dní v týždni, počas 6 týždňov, do celkovej dávky 60 Gy. Plánovanie rádioterapie bolo robené na základe CT nálezov počítačovým systémom. Možnosť preventívnej kraniálnej iradiácie bola určená pre pacientov s docielenou kompletnou remisiou. Na určenie štádia ochorenia boli použité nasledovné metódy: fyzikálne vyšetrenie, RTG hrudníka, CT hrudníka + horného abdomenu, brušná sonografia, fibrobronchoskopia. Merateľné tumorové lézie boli využité na určenie odpovede na liečbu po chemo-rádioterapii. Všetci pacienti mali pred začatím terapie vyšetrené sérové hodnoty neurónšpecifickej enolázy (NSE, normálne hodnoty do 20 ug/l) a funkčné testy pľúc. Ďalšie vyšetrenia (gamagrafia skeletu a CT mozgu) boli robené iba cielene pri klinickej symptomatológii. Hematologické parametre boli pri chemo-rádioterapii sledované týždenne, biochemické parametre pred každou aplikáciou chemoterapie. Zhodnotenie odpovede na liečbu bolo urobené po ukončení chemo-rádioterapie a po 4. cykle chemoterapie.

Výsledky

V rokoch 2000 - 2001 sme kombinovanou chemo-rádioterapiou podľa protokolu liečili 7 pacientov. Charakteristiky pacientov sú uvedené v Tab. 1. Prehľad nežiadúcich účinkov liečby je v Tab. 2 - zaznamenaná je najvyššia toxicita pozorovaná u jednotlivých pacientov. Plánovaná schéma liečby bola presne dodržaná iba u jedného pacienta. V dôsledku nežiadúcich účinkov liečby bola rádioterapia u dvoch pacientov ukončená pri dávke 54 Gy. Chemoterapia bola bežne oddialovaná, v cykloch 3 a 4 prakticky vždy, obvyčajne o 1 týždeň, vzhľadom na nevyhovujúce hematologické parametre. Pri sledovaní základných funkčných testov pľúc bola v celej skupine pacientov pozorovaná tendencia k zlepšeniu parametrov FVC a FEV1 po chemo-rádioterapii. Odpoveď na liečbu je uvedená v Tab. 3. V 1 prípade bola docieľaná kompletná remisia, v 6 parciálna remisia - z nich v 5 prípadoch sa blížila ku kompletnej remisii. Výborná odpoveď na liečbu bola potvrdená aj normalizáciou hladín markeru NSE u 6 pacientov, ktorí mali pri diagnostike zistené jeho zvýšenie. Medián prežívania nebol docieľený a v súčasnosti pokračuje sledovanie pacientov.

Diskusia

Simultánna včasná chemo-rádioterapia u pacientov s LD MBKP je aktuálne pokladaná za štandard s najlepšimi výsledkami (7,8,14,15). Optimálny spôsob chemo-rádioterapie LD MBKP však stále nie je jednoznačne definovaný. Otvorené sú otázky optimalizácie chemoterapie, rádioterapie ako aj inkorporácie chemo k rádioterapii. Protokol používaný u našich pacientov sa líši od starších protokolov vyššou dávkou rádioterapie, t.j. celkovou dávkou 60 Gy. Pri použití simultánnej chemo-rádioterapie s aplikáciou rádioterapie v celkovej dáv-

Tab. 1: Charakteristika pacientov.

Počet pacientov	7
Muži/ženy	6/1
Vek - medián (rozpätie)	57 (44 - 79) rokov
Celkový stav (WHO) 0/1	2/5
Štádium ochorenia (CT)	
T2-3 N2 M0	4
T4 N1-N2 M0	2
T4 N0 M0	1
NSE (ug/l) - medián (rozpätie)	37 (19 - 76)

Tab. 2: Pozorovaná toxicita simultánnej chemo-rádioterapie.

Toxicita	Stupeň WHO			
	I	II	III	IV
Hematologická				
Leukopénia	1 (14%)	2 (29%)	3 (43%)	1 (14%)
Neutropénia	1 (14%)	3 (43%)	2 (29%)	1 (14%)
Anémia	1 (14%)	1 (14%)	-	-
Trombocytopenia	2 (29%)	1 (14%)	-	-
Nehematologická				
Febrilita	-	2 (29%)	-	-
Ezofagitída	5 (71%)	2 (29%)	-	-
Postiradiačná alveolitída	2 (29%)	-	-	-
Elevácia urey	1 (14%)	-	-	-
Elevácia kreatinínu	1 (14%)	-	-	-

Tab. 3: Odpoveď na liečbu.

Kompletná remisia	1 (14%)
Parciálna remisia	6 (86%)
Normalizácia zvýšených hladín NSE*	6 (100%)

* Zvýšené hladiny NSE pri zahájení liečby u 6 pacientov

ke 45 Gy bolo pozorované lokálne zlyhanie liečby u 52% pacientov liečených konvenčnou rádioterapiou a u 36% liečených rádioterapiou aplikovanou 2x denne (6). Zvýšenie dávky rádioterapie by teda malo priniesť zvýšenie lokálnej kontroly nádoru a v konečnom dôsledku aj zlepšiť nádej na dlhodobé prežívanie pacientov. Pokiaľ nie je zmenená dávka chemoterapie, je toxicita liečby simultánnou chemo-rádioterapiou vo všeobecnosti vyššia ako toxicita sekvenčnej liečby (16). Neprekvapuje preto, že simultánna chemo-rádioterapia je pri LD MBKP v úvahe iba u pacientov vo veľmi dobrom celkovom stave. Podľa našich predbežných skúseností je však toxicita liečby akceptovateľná. Iba u jedného pacienta sme pozorovali febrilnú neutropéniu, pričom ťažká neutropénia trvala iba 3 dni a stav sa podarilo zvládnuť bez použitia rastových faktorov. Podávanie chemoterapie sme však museli bežne oddialiť pre leukopéniu a/alebo neutropéniu, obzvlášť pri 3. a 4. cykle. Krátky odklad chemoterapie (obvyčajne 1 týždeň) však nepokladáme za podstatný - napr. v japonskej štúdiu zameranej na včasnú simultánnu chemo-rádioterapiu LD MBKP bola schéma PE podávaná v štvortýždňových intervaloch (5). Samozrejme, ponúka sa otázka, či by v tejto skupine potencionálne kurabilných pacientov nebola šanca rutinným použitím rastových faktorov alebo cytoprotektív dosiahnuť ďalšie zlepšenie liečebných výsledkov. Pozorovaná výborná odpoveď na liečbu u našich pacientov, dokumentovaná okrem bežných metód aj normalizáciou NSE vo všetkých prípadoch s pôvodne elevovanou hladinou markeru, je v zhode s výsledkami docieľo-

vanými v iných štúdiách, kde je taktiež udávaná asi 90% odpoveď na liečbu (5, 6, 14). Medián prežívania nebol ešte docielený a pokračujeme v sledovaní 6 žijúcich pacientov. Na zamyslenie je fakt, že počas 2 rokov od zavedenia protokolu chemo-rádioterapie LD MBKP sme týmto spôsobom liečili iba 7 pacientov. Ide o dôsledok smutnej skutočnosti, že väčšina pacientov s MBKP ktorých diagnostikujeme, má pokročilé štádium ochorenia a z tých, ktorí majú limitované ochorenie, iba malá časť je v celkovom stave umožňujúcom simultánnu chemo-rádioterapiu. Podobná situácia je však celo-

svetovým problémom. Nepriamo to potvrdzuje aj skutočnosť, že zaraďovanie pacientov s LD MBKP do multicentrických štúdií s potrebnou štatistickou významnosťou trvalo v USA 3 roky a v Japonsku až 4 roky (5, 6).

Záver

Simultánnu chemo-rádioterapiu s použitím 4 cyklov PE a konvenčnou RT je efektívnou liečbou LD MBKP. Zvýšenie celkovej dávky konvenčnej RT zo 45 na 60 Gy je odôvodnené a vhodné pre klinickú prax.

Literatúra

1. International Association for the Study of Lung Cancer: Textbook of Lung Cancer. London, UK, Martin Dunitz Ltd. 2000, 442 s.
2. Warde, P., Payne, D.: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10:890 - 895.
3. Pignon, J. P., Arriagada, R., Ihde, D. C.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327:1618 - 1624.
4. Murray, N., Goldman, A.: The relationship between thoracic irradiation and long term survival in combined modality therapy of limited small cell lung cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1995, 14:384.
5. Goto, K., Nishiawaki, Y., Takada, M., Fukuoka, M., Kawahara, M., Sugiura, T., Kurita, Y., Watanabe, K., Noda, K., Yoshimura, K., Tamura, T., Saijo, N.: Final results of a phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited stage small cell lung cancer: the Japan clinical oncology group study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999, 18:468.
6. Turrisi, A. T., Kyungman, K., Blum, R., Sause, W. T., Livingston R., Komaki, R., Wagner, H., Aisner, S., Johnson, D. H.: Twice daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340:265 - 271.
7. National Cancer Institute (USA) PDQ Database: Small cell lung cancer. 1999, <http://cancernet.nci.nih.gov/clinpq>.
8. Deutsche Krebsgesellschaft Leitlinien: Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinoms. 1999, http://www.krebsinfo.de/homepage.html/Informationen_fur_den_Arzt.
9. Laber, D.A.: Radiotherapy for small-cell lung cancer (Letter to the Editor). *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340:2003.
10. Abadir, R., Orton, C.: Radiotherapy for small-cell lung cancer (Letter to the Editor). *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340:2002 - 2003.
11. Choi, N. C., Herndon, J. E., Rosenman, J., Carey, R. W., Chung, C. T., Bernard, S., Leone, L., Seagren, S., Green, M.: Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited stage small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16:3528-3536.
12. Albain, K. S., Crowley, J. J., Turisi A. T. III, Gandara, D. R., Farrar, W. B., Clark, K. R., Beasley, K. R., Livingston, R.B.: Concurrent cisplatin/etoposide plus radiotherapy (PE+RT) for pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): a Southwest Oncology Group (SWOG) phase II study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 17, 1997, A1600.
13. Gaspar, L., Gandara, D. R., Chansky, K., Albain, K. S., Lara, P. N., Crowley, J. J., Livingston, R. B.: Consolidation docetaxel following concurrent chemoradiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) SWOG 9504: patterns of failure and updated survival. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20, 2001, A1255.
14. Beržinec, P.: Chemo-rádioterapia pri malobunkovom karcinóme pľúc. *Respiro*, 1, 1999:21-23
15. Skácel, Z., Marel, M., Prausová, J., Hovorková, K.: Konkomitantní chemoradioterapie limitované formy malobuněčné plicní rakoviny. Literární přehled a naše zkušenosti. *Stud. pneumol. phtiseol.*, 60, 2000:104-107
16. Mornex, F., Mazon, J. J., Droz, J. P., Marty, M.: Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future. 1st ed., Paris, FR, Elsevier, 1999, 340 s.

European Society of Surgery

7^{th.} Annual Meeting

November 20th to 22th, 2003
Prague - Czech Republic



Scientific Programme

Pre-meeting workshop

Inguinal hernia

Topics

Infection in HPB surgery

Progress in abdominal oncosurgery

Breast cancer complex treatment

Nosocomial infections

Progress in Surgery (price)

Varia including miniinvasive surgery

Video section

Poster section

Online Information

www.ESSCZ2003.com