

OPTIMÁLNE NAČASOVANIE CHEMOTERAPIE A RÁDIOTERAPIE V ŠTÁDIU III NEMALOBUNKOVÉHO KARCINÓMU PĽÚC

Peter Beržinec¹, Elena Bolješiková²

¹ Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada – Zobor, n.o.

² Katedra radiačnej onkológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Onkologického ústavu sv. Alžbety

Kombinovaná chemo-rádioterapia sa stala štandardom liečby lokálne pokročilého chirurgicky nerezekovateľného nemalobunkového karcinómu pľúc v štádiu III ešte v deväťdesiatych rokoch dvadsiateho storočia. Optimálne načasovanie chemoterapie vo vzťahu k rádioterapii bolo však nejasné. Na základe výsledkov viacerých štúdií fázy II, III a metaanalýz sa postupne etablovala simultánna chemo-rádioterapia ako nový štandard pre pacientov vo výkonnostnom stave ECOG/WHO 0-1. Údaje z aktuálne publikovaných štúdií fázy III ukazujú, že kombinácie indukčnej alebo konsolidačnej chemoterapie so simultánnou chemo-rádioterapiou neprinesli zlepšenie výsledkov. **Kľúčové slová:** nemalobunkový karcinóm pľúc, štádium III, chemo-rádioterapia.

OPTIMAL TIMING OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY FOR STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Combined chemo-radiotherapy became a standard treatment for locally advanced nonresectable stage III non-small cell lung cancer in the 1990. However, the optimal timing of chemotherapy in relation to radiotherapy is still unclear. Concurrent chemo-radiotherapy emerged as a new standard therapy for patients in very good performance status ECOG/WHO 0-1 based on results of several phase 2 - 3 trials and metaanalysis. Data from recently published phase III trials showed that combinations of induction or consolidation chemotherapy with concurrent chemo-radiotherapy did not improve treatment results.

Key words: non-small cell lung cancer, stage III, chemo-radiotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (4): 234–236

Úvod

Karcinóm pľúc je hlavnou príčinou smrti na nádorové ochorenia a každoročne vedie k úmrtiu viac ako jedného milióna ľudí globálne, z toho približne dvetisíc v SR. Nemalobunkový karcinóm pľúc (NMBKP) tvorí asi 80 % pľúcnych nádorov. Viac ako tretina z nich je pri diagnostike v štádiu IIIA – IIIB. Ide o veľmi heterogénnu skupinu s odlišnou prognózou a liečbou (tabuľka 1) (1, 2). Pri tzv. „bulky“ štádiu IIIA ako aj v štádiu IIIB (t. j. v rozsiahlom, objemovo pokročilom štádiu, pričom ide hlavne o prítomnosť mnohopočetných masívne zväčšených mediastinálnych uzlín zobrazovacími metódami) bez pleurálneho výpotku, bola začiatkom deväťdesiatych rokov minulého storočia štandardom liečby samotná rádioterapia. V klinických štúdiách však boli skúmané viaceré spôsoby kombinácie rádioterapie s chemoterapiou. Hlavné možnosti, ktoré boli postupne overované v klinických štúdiách fázy II a III sú uvedené na obrázku 1. V dôsledku týchto štúdií došlo po roku 1990 k zmene štandardu – k akceptácii chemoterapie ako súčasť protokolov kombinovanej liečby chemo-rádioterapiou, neskôr k aktuálnemu štandardu simultánnej chemo-rádioterapie, ako optimálnej liečby pre pacientov vo veľmi dobrom výkonnostnom stave. V nasledujúcom prehľade sú uvedené výsledky metaanalýz a randomizovaných klinických štúdií, ktoré viedli k etablovaniu aktuálnych štandardov.

Chemo-rádioterapia verzus samotná rádioterapia – metaanalýzy

Prvé medzinárodné akceptované odporúčanie k použitiu kombinovanej chemo-rádioterapie

Tabuľka 1. Prognosticky a terapeuticky odlišné formy štádia III NMBKP.

Štádium	Determinujúci faktor
IIIA	
T3 N1	T3: TU blízko kariny alebo invázia do hrudnej steny
T1-3 N2	N2: MTS do homolaterálnych mediastinálnych LU
IIIB	
T4 N0-N2	T4: TU s pokročilou infiltráciou okolia* bez malígneho pleurálneho výpotku
T4 N0-N2	T4: TU s pokročilou infiltráciou okolia s malígnym pleurálnym výpotkom
T1-T4 N3	N3: MTS do kontralaterálnych mediastinálnych alebo supraklavikulárnych LU

Upravené podľa (1, 2), T/TU tumor, MTS metastázy, N/LU lymfatické uzliny, *infiltrácia ktoréhokoľvek z nasledujúcich orgánov: srdce, veľké cievy, trachea, ezofagus, stavec, karina, mediastínium

Obrázok 1. Spôsoby chemo-rádioterapie NMBKP overené v štúdiách fázy III.

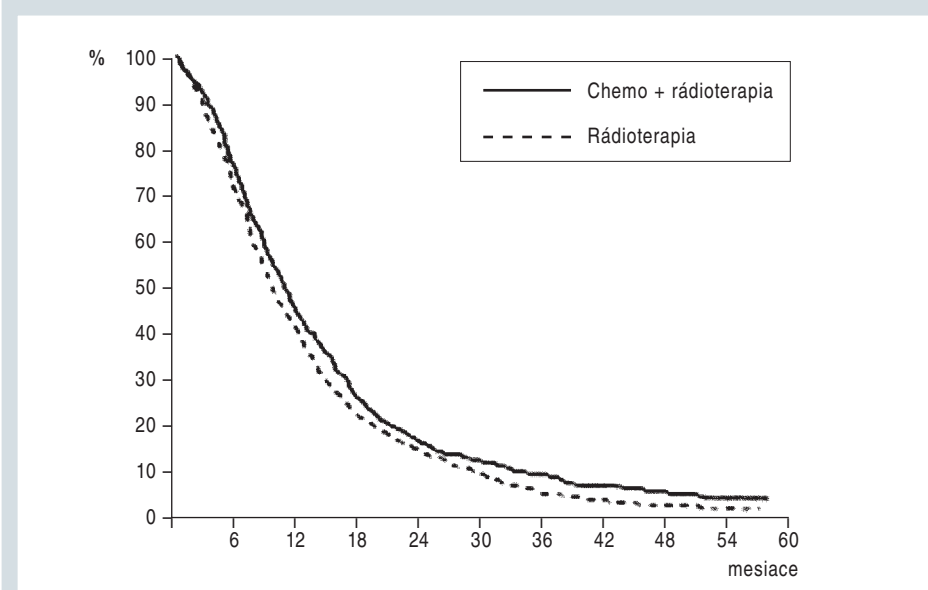
Sekvenčná chemo-rádioterapia	
• indukčná CHT a následne RT	CHT → RT
• indukčná CHT, následne RT, následne konsolidačná CHT	CHT → RT → CHT
Simultánna chemo-rádioterapia	CHT + RT
• chemoterapia ako systémová liečba	
• chemoterapia ako radiosenzibilizačná liečba	
Kombinácia sekvenčnej a simultánnej chemo-rádioterapie	
• kombinácia s konsolidačnou chemoterapiou	CHT + RT → CHT
• kombinácia s indukčnou chemoterapiou	CHT → CHT + RT

CHT = chemoterapia, RT = rádioterapia

pri inoperabilnom štádiu III NMBKP u pacientov vo veľmi dobrom celkovom stave bolo prijaté na základe výsledkov niekoľkých randomizovaných

štúdií v roku 1994 (3). Následná séria metaanalýz potvrdila oprávnenosť tohto odporúčania. V roku 1995 publikovala NSCLCC (*Non-Small Cell Lung*

Obrázok 2. Prežitie (%) po randomizácii v metaanalýze štúdií porovnávajúcich samotnú rádioterapiu versus chemoterapiu na báze cisplatiny + rádioterapiu. NSCLCCG, 1995.



Tabuľka 2. Metaanalýzy chemo-rádioterapia versus rádioterapia – redukcia rizika mortality po dvoch rokoch sledovania.

Autor	(Cit)	Rok	Pacienti (n)	HR	95%CI
NSCLCCG*	(4)	1995	1780	0,87	0,79 – 0,96
Marino	(5)	1995	1887	0,70	0,50 – 0,90
Pritchard	(6)	1996	2589	0,87	0,81 – 0,94
Rakovitch	(7)	2004	1802	0,93	0,87 – 0,99
Rowell	(8)	2004	2393	0,93	0,88 – 0,98
Auperin	(9)	2006	1764	0,89	0,81 – 0,98

*Iba štúdie s chemoterapiou na báze cisplatiny

Cancer Collaborative Group) prvú metaanalýzu zameranú na porovnanie samotnej rádioterapie a chemo-rádioterapie pri lokálne pokročilom NMBKP (4). Analyzované boli výsledky 22 štúdií realizovaných v rokoch 1965 – 1991, v ktorých participovalo 3 033 pacientov. Metaanalýza preukázala významný efekt chemoterapie. Pridanie chemoterapie k rádioterapii redukovalo riziko mortality: HR = 0,90, $p = 0,006$ a zvýšilo 2-ročné prežitie o 3 %. Ak boli

analyzované iba štúdie, v ktorých bola použitá s rádioterapiou chemoterapia na báze cisplatiny, redukcia rizika mortality bola 13 %, HR = 0,87, $p = 0,005$, čo znamenalo zlepšenie 2-ročného prežitia o 4 % (95 % CI: 1 – 7 %) a 5-ročného prežitia o 2 % (95 % CI: 1 – 4 %) (obrázok 2). Ďalších 5 metaanalýz, vrátane aktuálnej z roku 2006, potvrdilo výsledok metaanalýzy NSCLCCG skupiny (5 – 9). Tieto metaanalýzy sa líšili kritériami zaradenia klinických štúdií, metó-

dami, zameraním na niektoré podskupiny a pod. Vo všetkých však bol potvrdený prospech z pridania chemoterapie k rádioterapii podobného rozsahu, ako v metaanalýze NSCLCCG (tabuľka 2). Toxicita liečby bola analyzovaná vo dvoch zo šiestich metaanalýz (7, 8). Štatisticky preukazný rozdiel v neprospech chemo-rádioterapie bol zistený v oboch metaanalýzach vo výskyte akútnej ezofagitídy stupňa ≥ 3 . V jednej metaanalýze aj vo výskyte neutropénie stupňa ≥ 3 (7).

Simultánna versus sekvenčná chemo-rádioterapia

Možnosti kombinovania chemoterapie a rádioterapie sú viaceré (obrázok 1). Zásadnou otázkou však bolo, či sú protokoly používajúce súčasne podanú („simultánnu“, „konkomitantnú“, „konkurenčnú“) chemo-rádioterapiu efektívnejšie než protokoly používajúce po sebe nasledujúcu („sekvenčnú“) chemoterapiu a rádioterapiu. Je zaujímavé, že podobne ako pri malobunkovom karcinóme pľúc, bola aj pri NMBKP simultánna chemo-rádioterapia viac akceptovaná a preferovaná v USA než v Európe, resp. v iných krajinách. Priame porovnanie simultánnej a sekvenčnej chemoterapie bolo urobené vo dvoch veľkých multicentrických randomizovaných štúdiách fázy III a vo dvoch menších randomizovaných štúdiách fázy II (10–13). Tri z týchto štyroch štúdií preukázali významné zlepšenie výsledkov použitím simultánnej chemo-rádioterapie (tabuľka 3). Podľa metaanalýzy publikovanej v roku 2004 simultánna chemo-rádioterapia v porovnaní so sekvenčnou chemo-rádioterapiou redukovala riziko smrti po dvoch rokoch od randomizácie o 14 % (8). Tento rozdiel bol štatisticky vysoko preukazný (RR = 0,86, 95 % CI: 0,78–0,95, $p = 0,003$). V tejto metaanalýze bola naznačená zvýšená toxicita simultánnej chemo-rádioterapie, ale zdrojové údaje k posúdeniu toxicity neboli dostatočné. Pri porovnaní simultánnej chemo-rádioterapie so samotnou rádioterapiou však bol preukazne zvýšený výskyt akútnej ezofagitídy, neutropénie a anémie (8).

Tabuľka 3. Sekvenčná versus simultánna chemo-rádioterapia.

Autor	(Cit)	Chemo – rádioterapia	Použitá chemo	Pac (n)	Prežitie medián (mes)	2 roky (%)
Furuse	(10)	sekvenčná	MVP	158	13,3	27,4
		simultánna	MVP	156	16,5*	34,6*
Curran	(11)	sekvenčná	PVd	201	14,6	-
		simultánna	PVd	201	17,0*	-
		simultánna/HF	PE	193	15,2	-
Zatloukal	(12)	sekvenčná	PVr	52	12,9*	14
		simultánna	PVr	50	16,6	34*
Reinfuss	(13)	sekvenčná	PVr	89	-	25,8
		simultánna	PVr	84	-	25

MVP mitomycín/vindesin/cisplatin, PVd cisplatin/vindesin, PE ciplatin/etoposid, PVr cisplatin/vinorelbín, HF hyperfrakcionovaná rádioterapia (2x denne), - neudané, * $p < 0,05$

Simultánna chemo-rádioterapia versus simultánna chemo-rádioterapia s indukčnou alebo konsolidačnou chemoterapiou

Ďalšou otázkou je význam kombinovania simultánnej chemo-rádioterapie s indukčnou alebo konsolidačnou chemoterapiou. Výsledky štyroch randomizovaných štúdií fázy III, vrátane dvoch, ktoré boli prezentované na poslednej konferencii ASCO 2007, ako aj jednej randomizovanej štúdie fázy II, žiaľ, očakávania nenaplnili. Prehľad týchto štúdií je v tabuľke 4 (14 – 18). Ani v jednej z týchto štúdií ne-

bol zistený preukazný rozdiel v prospech niektorého zo skúmaných postupov. Výsledky štúdie zameranej na konsolidačnú chemoterapiu docetaxelom (HOG LUN01-24) prezentoval na ASCO 2007 Nasser H. Hanna (17). Štúdia bola zastavená po randomizácii 147 pacientov – v ramene s docetaxelom bola pozorovaná vyššia toxicita bez zlepšenie doby do progresie alebo prežitia. Vo svojej prednáške sa vyjadril, že ani konsolidačná chemoterapia v tejto štúdii a ani indukčná chemoterapia v štúdii CALGB 39801, v kombinácii so simultánnou chemo-rádioterapiou nevedli k zlepšeniu výsledkov oproti samotnej chemo-rádioterapii (16, 17). Aktuálnym štandardom preto zostáva samotná chemo-rádioterapia. Navyše, ako je uvedené v tabuľke 4, na ASCO 2007 bola prezentovaná ďalšia štúdia fázy III, v ktorej zlyhala kombinácia indukčnej a simultánnej chemo-rádioterapie v porovnaní so samotnou chemo-rádioterapiou (18). Prečo však pridanie docetaxelu po chemorádioterapii v predchádzajúcich štúdiách docielilo výrazné zlepšenie výsledkov a v najnovšej štúdii Nassera a kol. nie? Táto otázka bude ešte určite široko diskutovaná. Predbežne sa zdá, že populácia pacientov v štúdii HOG LUN01-24 sa líšila od populácie pacientov v štúdii SWOG 9504 (19). Podmienkou zaradenia do štúdie SWOG totiž bola dobrá funkcia pľúc: jednosekundový úsilný výdychový objem (FEV1) dva litre alebo viac. V štúdii HOG LUN011-24 by však túto podmienku splnilo v ramene s docetaxelom iba 41,1 % pacientov a v ramene bez docetaxelu 59,5 %. Retrospektívna analýza HOG LUN011-24 naznačila, že výsledky funkčných testov pľúc mohli mať vplyv na celkové výsledky štúdie.

Záver

Aké je teda optimálne načasovanie chemoterapie vo vzťahu k rádioterapii pri lokálne pokročilom NMBKP? Jediná a jednoznačná odpoveď nie je. Aktuálnym štandardom pre pacientov vo veľmi dobrom výkonnostnom stave (ECOG/WHO: 0–1) je simultánna chemo-rádioterapia. Pre pacientov na hranici tohto výkonnostného stavu zostáva stále možnosť indukčnej chemoterapie a následnej rádioterapie. Pre pacientov v horšom výkonnostnom stave je štandardom samotná rádioterapia. Ďalšie zlepšenie výsledkov je možné očakávať od zavedenia nových cytostatík s nízkou hematologickou toxicitou, ako je napríklad pemetrexed, cieľenej biologickej liečby – nádejní je úspech cetuximabu pri kombinácii s rádioterapiou nádorov hlavy a krku, a samozrejme od pokroku v technikách a metódach rádioterapie.

doc. MUDr. Peter Berzinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada – Zbor, n.o., Výučbová základňa SZU Kláštorská 134, 949 88 Nitra
e-mail: berzinec@nextra.sk

Tabuľka 4. Randomizované štúdie so simultánnou chemo-rádioterapiou a jej kombinácie s indukčnou alebo konsolidačnou chemoterapiou

Autor	(Cit)	Chemo-rádioterapia	Použitá chemo	Pac (n)	Prežitie medián (mes)	2 roky (%)
Belani	(14)	CHT → RT	PcxC	91	13	30
		CHT → CHT+RT	PcxC	74	12,7	25
		CHT+RT → CHT	PcxC	92	16,3	31
Fournel	(15)	CHT → RT	PVr	101	14,5	26
		CHT+RT → CHT	PE, PVr	100	16,3	39
Vokes	(16)	CHT+RT	PcxC	170	12	29
		CHT → RT+CHT	PcxC	161	14	31
Hanna	(17)	CHT+RT	PE	74	24,1	-
		CHT+RT → CHT	PE, Dcx	73	21,5	-
Kim	(18)	CHT+RT	PcxC	68	18,2	43
		CHT → CHT+RT	GP, PcxC	63	12,6	25

CHT chemoterapia, RT rádioterapia, PcxC paclitaxel/carboplatina, PVr cisplatina/vinorelbin, PE cisplatina/etoposid, Dcx docetaxel, GP gemcitabin/cisplatina

Literatúra

1. Pass HI, Carbone PD, Minna JD, Turrisi AT III (eds). Lung cancer. Principles and practice. 3th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins 2005. 934 s.
2. Sobin LH, Wittekind Ch (eds). TNM classification of malignant tumours. 6th ed. John Wiley & Sons, Hoboken. New Jersey 2002. 272 s.
3. Bunn PA, VanZandwijk N, Pastorino U, Aisner J, Alberto P, Arriagada R, Carney D, Cornis R, Dittrich C, Gatzemeier U, et al. European School of Oncology first Euro - American forum on lung cancer treatment. Eur. J. Cancer. 1994; 30: 710–713.
4. 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 1995; 311: 899–909.
5. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. Cancer 1995; 76: 593–601.
6. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1996; 125: 723–729.
7. Rakovitch E, Tsao M, Ung Y, Pignol JP, Cheung P, Chow E. Comparison of the efficacy and acute toxicity of weekly versus daily chemoradiotherapy for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58: 196–203.
8. Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; 4: CD002140.
9. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic BG, Clamon G, Einhorn L, Ball D, Trovo MG, Groen HJ, Bonner JA, Le Chevalier T, Arriagada R. On behalf of the Meta-Analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of individual data from 1764 patients. Ann. Oncol. 2006; 17: 473–483.
10. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh, S, Katagami N, Ariyoshi Y. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 2692–2699.
11. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, Movsas B, Wasserman T, Sause W, Cox JD, for the Radiation Therapy Oncology Group. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 621, A2499.
12. Zatloukal P, Petruzzelka L, Zemanová M, Havel L, Janku F, Judas L, Kubik A, Kreplera E, Fiala P, Pecen L. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. Lung Cancer. 2004; 46: 87–98.
13. Reinfuss M, Skolyszewski J, Kowalska T, Gliński B, Dymek P, Walasek T, Kojs Z, Skotnicki P, Michala A. Evaluation of efficacy of combined chemoradiotherapy in locoregional advanced, inoperable Non-Small Cell Lung Cancer (clinical randomized trial). Nowotvory. J Oncol. 2005; 55: 200–206.
14. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, Curran WJ. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol. 2005; 23: 5883–5891.
15. Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, Delhomme JY, Le Treut J, Silvani JA, Dansin E, Bozonnat MC, Daurès JP, Mornex F, Pérol M, Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. J Clin Oncol 2005; 23: 5910–5917.
16. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, Atkins JN, Watson DM, Akerley W, Green MR. Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 200; 25: 1698–1704.
17. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, Govindan R, Bruetman D, Fisher W, Chowhan N., Nattam S., Yiannoutsos C, Einhorn L. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. J Clin Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25: (Suppl), A:7512.
18. Kim S, Kim M, Choi E, Sohn H, Lee D, Suh C, Lee J, Yang H, Hong J, Kim W. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): randomized phase III trial. J Clin Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. 2007; 25: (Suppl), A:7528.
19. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN, Burris H, Gumerlock P, Kuebler JP, Bearden JD III, Crowley J, Livingston R. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol. 2003; 21: 2004–2010.