

A tüdőrák felismerésének, diagnosztikájának és kezelésének korszerű elvei

Ostoros Gyula, Kovács Gábor, Böszörményi Nagy György, Strausz János

A tüdőrák felfedezésére, diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó szakmai irányelvek megújítása tartalmazza azokat az új lehetőségeket, amelyek a betegek számára jobb esélyt teremtenek. Fontos, hogy minél szélesebb szakmai körben ismerjék ezeket.

A hazai lehetőségek a tüdőrák korai felfedezése szempontjából a világon egyedülállóak, hiszen kiépített emyőfényképszűrő hálózat működik. A tüdőrák korai felismerésére irányuló rizikócsoporthoz évente emyőfényképszűrést negyvenéves kor felett indokoltnak tartjuk az országosan kiterjesztett, digitális technológia alkalmazásával.

A kissejtes tüdőrák kezelése terén az utóbbi tíz évben jelentősebb előrelépés nem mutatkozott, bár a kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek aránya a nem kissejteshez képest ma már csupán a tüdőrákos betegek alig több mint tizenöt százalékát teszi ki.

A nem kissejtes tüdőrák terápiája tekintetében az utóbbi évtizedben többirányú előrelépés történt. A harmadik generációs citotoxikus szerek megjelenése platinabázisú kemoterápiában alkalmazva mind a betegek életminőségét, mind pedig a terápiás választ és a várható túlélési időt javította. A lokálisan kiterjedt stádiumban alkalmazott radio-kemoterápiás módszerek szintén előrelépést jelentenek. Egészen új eredményként a lezárt klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy az ablasztikusan megoperált, korai stádiumú, nem kissejtes tüdőrákos betegek adjuváns, kombinált citotoxikus kemoterápiájával szignifikáns túlélési előny érhető el a kemoterápiában nem részesült betegcsoporthoz képest, így az adjuváns kemoterápia a klinikai gyakorlat részévé vált. Szintén újdonság a molekuláris célzott kemoterápia beépítése a nem kissejtes tüdőrákos betegek komplex kezelési stratégiájába. Az új terápiás lehetőségek közé tartoznak az epidermalis növekedési faktor gátlói, az angiogenezisgátlók és az antivascularis szerek, a szignáltranszdukciót befolyásoló szerek, az apoptózisinduktorok, az eikozanoid jelátvitelt befolyásoló, valamint az immunterápiás vegyületek. Az epidermalis növekedési faktor tirozinkináz enzimét gátló vegyületek közül az erlotinib placebo-kontrollos vizsgálat alapján hatékonyak bizonyultak a nem kissejtes tüdőrák másod- és harmadvonalbeli kezelésében, és ebben az indikációban már az Európai Unióban is törzskönyvezést nyert. A tüdőrákos betegek komplex ellátásában mutatózó fejlődést a magyarországi adatok szerint a prevalencia számadatainak fokozatos emelkedése, tehát az életben lévő tüdőrákos betegek számának fokozatos növekedése kíséri.

**tüdőrák, korai felfedezés,
komplex terápia,
molekuláris célzott kezelés**

MODERN PRINCIPLES OF EARLY DETECTION,
DIAGNOSIS AND TREATMENT IN LUNG
CANCER

New clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lung cancer contain important advancements. It is necessary therefore that these novelties are widely known by health care professionals. With an existing X-ray screening network in Hungary, we have a unique chance to discover lung malignancies in an early stage in the population. Annual screening is recommended in risk groups over 40 years of age using a nation wide established digital screening network technology. In the therapy of small cell lung cancer there has been no major advance in the past ten years. However, by today, the number of small cell lung cancer patients represent only about 15% of all lung cancer cases. There have been advancements in other fields of the therapy of non small cell lung cancer. Third generation cytotoxic agents used in a platinum based chemotherapy protocol improved quality of life, response rate and survival time. Radiochemotherapy used in locally advanced stages also represented a step forward. In early stage of non small cell lung cancer it has been revealed that significantly improved survival time can be reached with adjuvant combined cytotoxic chemotherapy. Based on these results adjuvant chemotherapy became part of the therapeutic protocol.

The use of molecular targeted chemotherapy in the clinical practice of non small cell lung cancer treatment is also a novelty. New therapeutic approaches are epidermal growth factor inhibitors, angiogenesis inhibitors, antivascular, signal transduction modifiers, apoptosis inducing, eicosanoid signal transduction modifiers and immunotherapeutic drugs. Placebo controlled trials have proved the effectiveness of the epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in the second and third line therapy of non small cell lung cancer and can be administered in the European Union in this indication. The improvement in the complex care of lung cancer patients in Hungary is characterized by the gradual increase in the prevalence data, meaning the gradual increase of the number of lung cancer patients still alive.

**lung cancer, early detection,
multimodality treatment,
molecular target therapy**

dr. Ostoros Gyula (levelező szerző/correspondent), dr. Kovács Gábor, dr. Böszörményi Nagy György, dr. Strausz János: Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet/National Institute for Tbc and Pulmonology; H-1529 Budapest, Pihenő u. 1. E-mail: ostorosgyula@freemail.hu

Érkezett: 2005. október 27. Elfogadva: 2005. december 29.

Világszerte 1,2 millió, Magyarországon mintegy nyolcezer ember halálát okozza évente a tüdőrák. A mortalitási mutatók tekintetében hazánk világelső. Országunkban a daganatos betegségek között is mindkét nemből vezető halálökként szerepel a tüdőrák (1). Amíg a daganatos betegségek gyógyítási esélyei fokozatosan javultak az elmúlt évtizedekben, addig a tüdőrák esetében ez közel sincs így. A gyógyulás reményét ma is csupán a radikális reszekciós műtét jelenti. A korai felfedezés és a nagyobb arányú reszekciós műtétek, ezek mellett az újszerű terápiás eljárások, az adjuváns kezelés, a radiokemoterápia, a molekuláris célzott terápiák térhódítása visz közelebb ahhoz, hogy más daganatos betegségekhez hasonlóan a tüdőrákot is eredményesebben kezelhessük.

2001-ben jelent meg a Tüdőgyógyász és a Klinikai Onkológiai és Sugárterápiás Szakmai Kollégium közös gondozásában a tüdőrák felismeréséről, diagnosztikájáról és kezeléséről szóló szakmai irányelv (2). Ennek a megújítására került sor 2005-ben. Az új irányelv publikálása folyamatban van. Közös elvárásunk az, hogy valamennyi tüdőrákos beteget kezelő intézményben tüdőgyógyász, klinikai onkológus, mellkassebész, sugárterapeuta részvételével onkoterápiás csoport működjön. Ezeket a kezelőhelyeken teljesülniük kell a kemoterápiás infúziók összeállításához, beadásához szükséges minimális feltételeknek.

Közleményünkben azokat az új lehetőségeket, új elemeket szeretnénk kiemelni, amelyek mára már a szakmai ajánlás részévé válhattak, és a jobb túlélés, esetenként a gyógyulás reményét jelenthetik.

Korai felismerés

Napjainkban a gyógyulás egyetlen reményét az időben végzett radikális reszekciós műtét jelenti. Ennek a feltétele az, hogy kezdeti, még reszekálható stádiumban felismerjék a daganatot. Erre ma a betegek 20-25%-ának van reálisan esélye. Ahhoz, hogy ezen az arányon javítani tudjunk, olyan szűrővizsgálati módszernek kellene a birtokában lennünk, amelynek segítségével preklinikai fázisban észleljük a betegséget.

A nyolcvanas években világszerte, de elsősorban az Egyesült Államokban végeztek nagy randomizált vizsgálatokat a tüdőrák szűrésére vonatkozóan (Mayo Lung Project, John Hopkins Study, Memorial Sloan-Kettering Study) (3–5). Ezek eredményeképpen akkor az a vélemény alakult ki, hogy a tüdőrák lakossági méreteiben történő szűrése az alkalmazott módszerekkel (mellkasröntgen, illetve a sputum citológiai vizsgálata) nem lehetséges. Ezeknek a szűrővizsgálatoknak a következtében nem teljesült ugyanis a szűrővizsgálatokkal szemben támasztott legfontosabb kritérium, vagyis nem javultak a mortalitási mutatók.

Néhány éves szünetet követően a kilencvenes évek

végén került ismét a szakmai érdeklődés homlokterébe a tüdőrák szűrésének kérdése. 1999-ben publikálták ugyanis az ELCAP (Early Lung Cancer Action Program) (6) vizsgálat eredményeit. Lelkesítő volt, hogy 27%-os kiemelés mellett 2,7%-ban fedeztek fel tüdőrákot rizikócsoporthoz tartozó vizsgálat során. Ekkor már kihasználva az orvosi technika vívmányait, alacsony sugárdózisú CT-vizsgálattal (LDCT) végezték a szűrést. Ezek az eredmények azt a reményt keltették, hogy lehetséges a korai felismerés, el lehet érni azt, hogy nagy százalékban korai (I–II.) stádiumban mutassák ki a tüdőrákot. Akkor úgy látszott, hogy nehézséget csupán – és nem kis mértékben – a költségek jelentenek. Hasonló eredményre vezetett a Mayo Clinic Spiral CT Scan Screening Trial (7, 8). Sajnos, a továbbkövetés során, amikor a szűrővizsgálatoknak a mortalitásra gyakorolt hatását igyekeztek elemezni, ismét a korábbi problémával találkoztak. 2001-ben az American Cancer Society összegezte a rendelkezésre álló ismereteket a tüdőrák korai felfedezéséről. Ennek alapján nem javasolta a lakossági szűrővizsgálatot, de megállapította, hogy a tüdőrák szempontjából különösen veszélyeztetett egyének (dohányosok) esetében egyéni mérlegelés alapján az orvos ajánlhatja a rendszeres, elsősorban LDCT-vizsgálattal történő szűrést.

Azt, hogy mennyire fontos lenne megtalálni a megfelelő módszert a tüdőrák korai felismerésére, mi sem jelzi jobban, mint hogy a kétezres években további szűrővizsgálati modellkísérleteket szerveztek. 2002-ben indult el az NLST (National Lung Screening Trial) (9), amelynek keretében CT- és mellkas-röntgenvizsgálatot hasonlítanak össze. Végső értékelése 2009-ben várható. A párhuzamosan többféle daganatos betegség szűrővizsgálati lehetőségét kutató PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) (10, 11) is foglalkozik a tüdőrák szűrésével. Jelenleg azonban a nagy érdeklődés ellenére a szkepticizmus jellemző a tüdőrák szűrővizsgálatait illetően.

Magyarországon sajátos helyzet alakult ki. A tb-morbiditás visszaszorításának a szándékával a hatvanas és hetvenes években kialakult egy országos tüdőszűrő hálózat, amely évenkénti mellkas-röntgenvizsgálat (ernyőfénykép) segítségével igyekezett felfedezni a gümőkóros betegeket. Ezekkel a vizsgálatokkal szükség-szerűen tüdőrákos betegeket is kiemelték. 1970-ben gyakorlatilag az egész felnőtt lakosság, 7,2 millió fő részt vett a szűrővizsgálaton. Akkor 1190 tüdőrákot (az akkori incidenciára 47%-a) fedeztek fel a szűrés során. 2004-ben, amikor már csak 3,6 millióan jelentek meg ernyőfényképszűrésen, 2123 beteget (az incidenciára 33%-a) fedeztek fel. Feltételezhető, hogy éppen a rizikócsoporthoz képező dohányosok vettek részt kisebb aktivitással a vizsgálaton. A kiszűrt csoportban jobb volt a betegek stádiummegoszlása (I–II. stádium: 50% vs. 28%), és ennek köszönhetően a reszekálható aránya is magasabb volt (34% vs. 14%) (12). Ha sikerülne elérni azt, hogy a tüdőrák szempontjából rizikócsoporthoz tartozó, 40 évesnél idősebb, 15-nél nagyobb csomag/év indexű (P. Y.) dohányosok vegyenek részt évenkénti mellkas-röntgenvizsgálaton, akkor a hetvenes évekhez

Napjainkban a gyógyulás egyetlen reményét az időben végzett radikális reszekciós műtét jelenti.

hasonlóan most is korai stádiumban emelhetnénk ki a tüdőrákos betegek megközelítően felét.

Milyen előnnyel járna ez a tüdőrákos betegek számára? A korábbi vizsgálatok alapján nem azt vitatják, hogy a szűréssel felfedezett tüdőrák esetén kedvezőbb a stádiummegoszlás, és hogy ennek köszönhetően több beteget lehet megoperálni, hanem azt, hogy ennek hatása lenne a mortalitásra.

Finnországban (13) és Japánban (14) végzett vizsgálatok során azt tapasztalták, hogy mellkas-röntgenfelvétellel történő rizikócsoportos szűrést követően magasabb az öt éves túlélők aránya a szűrt csoportban. A szűrés vonatkozásában szkeptikusak ezt a többlételevést az úgynevezett „lead time bias”-szal magyarázzák, vagyis azzal, hogy a beteg valójában nem él tovább, csak hosszabb időn keresztül él a betegségével a korábbi felismerés következtében. Ez is az oka annak, hogy csak a mortalitás javulását tekintik egy adott szűrővizsgálat minőségi kritériumának. A legújabb értékelések a már eddig is hangoztatott előnyök mellett (jobb stádiummegoszlás és jobb reszekabilitás a szűrték körében) éppen arra hívják fel a figyelmet, hogy prospektív vizsgálatok keretében tovább kell tanulmányozni a mortalitás alakulását (15). Fontos, hogy újra előtérbe került a rizikócsoport körében végzett mellkas-röntgenvizsgálat a CT-vizsgálatokkal szemben. A már korábban is említett PLCO (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial) során 77 465, 55–74 éves ember mellkas-röntgenfelvételét követően 5991 (8,9%) beteg kiemelésére került sor. Közülük 126 esetben igazolódott tüdőrák (2,1%). Ez 1,6 tüdőrák kiemelését jelenti 1000 szűrésre vetítve (15). Ez az adat is jelzi a mellkas-röntgenvizsgálat reneszánszát, ha összevetjük az ELCAP (LDCT) vizsgálat eredményeivel (27%-os kiemelés mellett 2,7% igazolt tüdőrák) (6). Az adatok a mellkas-röntgenvizsgálatok effektivitását és jobb költséghatékonyságát is mutatják.

Magyarországon 2004-ben retrospektív felmérést végeztünk. Áttekintettük az akkor Budapesten tüdőrák miatt nyilvántartott betegek tüdőgondozói dokumentációját. Kétezer-háromszáznegyvenhárom beteg adatai (70%) alapján megállapítottuk, hogy az öt évnél hosszabban túlélők között nagyobb a szűrővizsgálattal felfedezettek aránya a panasszal felfedezettekkel szemben (54% vs. 46%) (saját, nem publikált adatok). Az éves tüdőgondozói jelentések alapján azt is áttekintettük, hogy a felfedezés (ernyőfénykép vagy panasz) függvényében hogyan oszlanak meg a különböző daganatterápiák a tüdőrákos betegeknél. Azt találtuk, hogy azokban a megyékben volt magas a reszekciók aránya, ahol magas volt a tüdőszűréseken való részvétel (Győr-Sopron, Veszprém, Heves, Jász-Nagykun-Szolnok megye). Ezzel szemben ahol alacsony volt a részvétel, ott alacsony volt a megoperált betegek aránya is (Somogy, Tolna, Nógrád, Fejér megye).

Ezek a számok egyértelműen jelzik számunkra azt, hogy a hazai körülmények között, a meglévő tüdőszűrői infrastruktúra segítségével végzett mellkas-röntgenvizsgálatok alapján a tüdőrák korai felfedezése

előnyt jelent a betegek számára a reszekabilitás és ezen keresztül a túlélés vonatkozásában is. Ezért a Tüdőgyógyász Szakmai Kollégium javasolja a tüdőrák szempontjából rizikócsoportba tartozó, 40 évesnél idősebb dohányosok (P. Y. > 15) évenkénti mellkas-röntgenvizsgálatát (Szakmai irányelvek 2005.). A technikai feltételek javítása érdekében javasolt a felvételek digitális elkészítése. Erre most reális esély mutatkozik, amely hosszabb távon biztosíthatja a tüdőrákos betegek jobb túlélési esélyeit.

Diagnosztika

Alapvető feladat a kissejtes és a nem kissejtes tüdőrák elkülönítése. Sajnos, ma még mindig ott tartunk a terápiás stratégia kialakításában, hogy a terápiás döntés körvonalazható a kissejtes és a nem kissejtes tüdőrák citológiai vagy hisztológiai elkülönítése után. Az adenocarcinoma és a planocellularis carcinoma korrekt elkülönítése mind a betegség prognóza, mind pedig a terápia megválasztása szempontjából egyre nagyobb jelentőséggel bír. Nem kérdés, hogy már a közeljövőben sokkal részletesebb, a patológiai és molekuláris biológiai ismeretekre építő diagnosztikára lesz szükség, amely árnyaltabbá és hatékonyabbá teszi a tüdőrák terápiáját, hasonlóan egyéb szolid tumorokéhoz. A molekuláris célzott kemoterápia térhódítása a tüdőrák esetén is várható. A különböző módon ható „célzási lehetőségek” megkínálják a céltábla, azaz az adott tüdődaganat molekuláris eltéréseinek ismeretét (16).

A képalkotó diagnosztikában alapvetően még mindig a mellkas-röntgenfelvétel, illetve a cardiorespiratoricus mozgások, összetételük értékelésére alkalmas mellkas-átvilágítás a kiindulópont. A stádium megállapítása szempontjából a mellkasi és felső hasi CT-vizsgálat végzése elengedhetetlen. Az MR-, illetve a PET-vizsgálat indikációs területe szűkebb. Ezek olyan problémamegoldó módszerek, amelyek a megelőző vizsgálatok (például CT) nyomán a klinikus által feltett kérdésekre adhatják meg a választ a tervezett terápiás beavatkozások, a reszekciós tüdőműtét vagy a sugárkezelés elvégezhetőségét illetően. Újabb módszer a PET-CT technika, amely a funkcionális és a morfológiai módszerek együttes információit szolgáltatja magas szenzitivitással és specificitással; a közeljövőben egészségbiztosítási támogatással hazánkban is elérhetővé válik. Kiemelendő, hogy a PET által pozitívnak jelzett mediastinalis nyirokcsomók dignitását hisztó- és citopatológiai módszerekkel meg kell erősíteni (17).

A tüdőrák diagnózisa egyenlő a daganat patomorfológiai igazolásával, amelyhez – a köpetcitológiai vizsgálat kivételével – invazív módszerekkel juthatunk. A hörgőtükörözés a tüdőrák diagnosztikájának nem nélkülözhető vizsgálómódszere. Az egyéb anyagvételei

Már a közeljövőben sokkal részletesebb, a patológiai és molekuláris biológiai ismeretekre építő diagnosztikára lesz szükség.

technikák alkalmazása (perthoracalis túbiopszia, CT-vezérelt biopsziák, mediasztinoszkópia stb.) a daganat lokalizációjától függ, illetve a pontos stádiummeghatározáshoz szükséges.

Terápia

A tüdőrák terápiája négy alappilléren nyugszik: sebészet, sugárterápia, kemoterápia és szupportív kezelés. A kemoterápia vonatkozásában a hagyományos citotoxikus kemoterápia mellett teret hódít az alapvetően különböző hatásmechanizmusú, molekuláris célzott kemoterápia.

Kissejtes tüdőrák

A kissejtes tüdőrák az összes tüdőrákos megbetegedés 15–18%-át teszi ki. Érdekesség, hogy a nem kissejtes tüdőrákhoz arányítva csökken az előfordulása. Agresszív, gyorsan növekvő, hamar áttéteket adó megbetegedés. Viselkedése alapján mindenfajta korai kimutatásra alkalmatlan.

A kissejtes tüdőrák kezelésében az utóbbi tíz évben nem történt igazi előrelépés. A felfedezésekor még nem áttétes, lokalizált stádiumú betegek esetén a várható, átlagos élettartam kezelés nélkül három hónap, míg a kiterjedt, áttétes stádiumban hat hét. Így érthető, hogy a komplex kezelési stratégiába beillesztett, kombinált citotoxikus kemoterápia indikációja abszolút. A kissejtes tüdőrák mind citotoxikus kemoterápiára, mind pedig sugárterápiára igen érzékeny. Lokalizált stádiumban a terápiás válasz sugár- és kemoterápia együttes alkalmazásával eléri a kilencven százalékot. Kiterjedten propagáló,

áttétes esetekben a citotoxikus, kombinált kemoterápia alkalmazása indokolt. Sajnos, az utóbbi tíz-tizenöt évben a kemoterápiában semmiféle haladás nem következett be. Alapkombináció a platin-etoposid kezelés, de hatékony a cyclophosphamid, epirubicin, doxorubicin, vincristin, ifosfamid is (18, 19). Alkalmazásukkal az élettartam szignifikánsan hosszabbodik és javul az életminőség.

A nem kissejtes tüdőrák kezelésében a harmadik generációs citotoxikus kemoterápiás szerek (l. később) a klinikai

vizsgálatok tanúsága szerint nem bizonyultak hatékonyabbnak a kissejtes tüdőrákban már tíz-tizenöt éve alkalmazott kombinációknál. Az eddigi klinikai vizsgálatok alapján a molekuláris célzott kemoterápiás szerek sem mutattak hatékonyságot e betegcsoportban.

A sebészeti ellátás helye az utóbbi években tisztázódott. A reszekciós tüdőműtét korai stádiumban, a komplex daganatellenes terápia részeként alkalmazva egyértelműen javítja a túlélést.

Összességében a lokalizált stádiumú betegek túlélése a komplex kezelés hatására három hónapról más-

fél-két évre növelhető, míg a kiterjedten propagáló, áttétes esetekben a kezelés nélküli hat hétről nyolc hónapra hosszabbítható.

Nem kissejtes tüdőrák

A nem kissejtes tüdőrákos betegek száma arányaiban növekszik, ezen belül pedig az adenocarcinomás betegek száma emelkedik. Ez tekinthető a leggyakoribb szövettani típusnak. Nők esetében a növekedés még szembetűnőbb, eléri az ötven százalékot.

Korai stádiumban (stádium I–II.) a reszekciós tüdőműtét a szükséges terápiás megoldás. Ablasztikusan reszekált esetekben ez a gyógyulás lehetőségét jelentheti. A III-as stádiumban szelektált esetekben jöhet szóba a tüdőműtét.

A korai stádiumú, nem kissejtes tüdőrákos betegek posztoperatív sugárkezelésének hatékonysága nem bizonyított (20). Az adjuváns citotoxikus kemoterápia megítélése az utóbbi másfél év klinikai vizsgálatai alapján megváltozott. Az I/A stádium kivételével az adjuváns kemoterápia a terápiás gyakorlatba illeszthető. A posztoperatív kemoterápia indikációjának felállítása függ a beteg általános állapotától, a beteg életkorától és egyéni orvosi döntés tárgya. Három ciklus platinabázisú kezelés javasolható, a harmadik generációs citotoxikus szerekkel kombinálva (21, 22).

Lokálisan kiterjedt stádiumban, nem reszekálabilis esetekben a sugárkezelés és a kemoterápia alkalmazása a választandó. Az együtt alkalmazott (konkomittáló) radiokemoterápia esetén a túlélési mutatók néhány hónappal jobb túlélést jelenthetnek a beteg számára, mint a szekvenciális metódus esetén, de a toxicitás e kezelési módban növekszik (23, 24). A szekvenciális és a konkomittáló kezelési módok választása tekintetében a döntő a technikai lehetőségek megléte vagy hiánya, illetve a betegek általános állapotának figyelembevétele.

Az előrehaladott stádiumú, nem kissejtes tüdőrákos beteg terápiájának alapja a platinabázisú, harmadik generációs citotoxikus szerrel (gemcitabin, docetaxel, paclitaxel, vinorelbin) kombinált, kétkomponensű citotoxikus kemoterápia (1. táblázat). E stádiumban a kemoterápia hatására a várható túlélési idő megduplázódik, nyolc-tíz hónapra emelkedik, a terápiás válasz pedig negyven százalék körülire növekszik. Bizonyított, hogy a kemoterápia jótékony hatású a beteg életminőségére is (25–27). Jelenleg már igazolt a második vonalbeli kemoterápia hatékonysága a nem kissejtes tüdőrákban. A docetaxel, pemetrexed és az erlotinib tekinthetők választási lehetőségnek (28–30). Harmadik választásként, függően a második választásban alkalmazott szertől, az erlotinib adható.

A nem kissejtes tüdőrák molekuláris kemoterápiája

A nem kissejtes tüdőrákra is igaz, hogy a citotoxikus kemoterápia alkalmazásával a terápiás eredmények már

A molekuláris célzott terápia jelentősen átalakíthatja a nem kissejtes tüdőrákos betegek kezelését is.

nem javíthatók tovább. Új, ígéretes lehetőség a molekuláris célzott terápia alkalmazása, beillesztve a nem kissejtes tüdőrák komplex terápiás stratégiájába. Míg a citotoxikus kemoterápia aspecifikusan, a sejtproliferációt gátolva hat (alkilezők, antimetabolitok, topoizomerázgátlók, mitotikus orsót gátlók), addig a molekuláris kemoterápia szelektíven, valamely, a tumorsejt kialakulásában vagy fennmaradásában kulcsfontosságú jelátviteli folyamat gátlásán keresztül fejt ki hatását, ugyanakkor adagolásának felfüggesztése után megszűnik a hatása. A citotoxikus és a célzott kemoterápia eltérő hatásmechanizmusa következtében a kezelések toxicitási profilja is eltérő. Míg az előbbi jóval toxikusabb, és a maximálisan tolerálható dózisban kell adni, az utóbbi sokkal kevesebb szisztémás mellékhatással jár, és az optimális terápiás eredmény eléréséhez nem szükséges a legmagasabb tolerálható gyógyszer-mennyiséget bejuttatnunk a beteg szervezetébe. A molekuláris célzott terápia jelentősen átalakíthatja a nem kissejtes tüdőrákos betegek kezelését is. Új gondolkodásmódra, specifikus, az adott betegre szabott komplex terápiás stratégiák tervezésére lesz szükség. Ez csak tumorbankok létrehozásával, illetve a daganat gén- és citokinexpressziós profiljának – a progresszió során akár több időpontban is elvégzett – analízisével, azaz a molekuláris biológiai ismeretek diagnosztikában történő mind szélesebb körben való alkalmazásával válhat lehetségessé. Bár az előrehaladott stádiumú nem kissejtes tüdőrákos betegeinket jelenlegi ismereteink szerint a jövőben sem tudjuk majd meggyógyítani, talán lehetőség nyílik arra, hogy specifikus, komplex kezeléssel e jelenleg gyors lefolyású, gyógyíthatatlan betegség krónikus megbetegedéssé váljon (31).

Az új terápiás lehetőségek közé tartoznak az epidermalis növekedési faktor gátlói, az angiogenezisgátlók és antivaszkuláris szerek, a jelátvitelt befolyásoló szerek, az apoptózisinduktorok, az eikozanoid jelátvitelt befolyásoló, valamint immunterápiás vegyületek.

Logikusnak tűnik, hogy a citotoxikus kemoterápia és a molekuláris kemoterápia együttes adásakor a hatás összegződik a nem kissejtes tüdőrák esetén is. Számos klinikai vizsgálat azonban nem igazolta ezt a feltételezést. Az első vonalban adott paclitaxel-carboplatin vagy gemcitabin-cisplatin kezelések kombinálása molekuláris kemoterápiás szerekkel – például erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa): EGFR tirozinkináz-gátlók; bexaroten: retinoidreceptor-agonista – nem mutatta e kombinációk hatékonyságát a placebo-csoporthoz viszonyítva (32). Azonban II. fázisú vizsgálatok során a cetuximab (Erbix, EGFR elleni antitest), vinorelbin-platina kombinációban, illetve a bevacizumab (angiogenesisgátló), paclitaxel-carbo-

1. TÁBLÁZAT

A nem kissejtes tüdőrák kezelésében hatékony citotoxikus kemoterápiás szerek

Második generációs kemoterápiás szerek

Generikus név	Gyári név
Ifosfamid	Holoxan
Mitomycin C	Mitomycin C Kyowa
Vinblastin	Vinblastin
Cisplatin/Carboplatin	Cisplatin „Ebewe”, Cisplatin-Teva, Platidium/Carboplatin „Ebewe”, Carboplatin-Teva, Paraplatin
Epirubicin	Epirubicin „Ebewe”, Farmorubicin PFS/RTU, Farmorubicin RD
Etoposid	Etoposid „Ebewe”, Etoposide-Teva, Lastet, Sintopozid, Vepesid

Harmadik generációs kemoterápiás szerek

Generikus név	Gyári név
Docetaxel	Taxotere
Paclitaxel	Taxol, Magytax, Genexol, Intaxel, Paxene, Paclitaxel generikus készítmények
Vinorelbin	Navelbin
Gemcitabin	Gemzar
Pemetrexed	Alimta

platin kombinációban hatékonyan bizonyult a kontrollcsoporthoz képest (33, 34). Megerősítő, III. fázisú, nagy betegszámú klinikai vizsgálat igazolta a paclitaxel-carboplatin és a bevacizumab együttes adásának szignifikáns túlélést javító hatását a paclitaxel-carboplatin és a placebo-csoporthoz képest (ECOG E 4599 vizsgálat). A gefitinib főként bronchioloalveolaris carcinomás betegeknél, nők, nemdohányzók esetén, illetőleg az ázsiaiaknál hatékony. Az epidermalis növekedési faktor tirozinkináz-gátló enzimet kódoló génszakasz szekvenálásával a 19-21 exonon kimutatott mutációk prediktálhatják a gefitinib hatékonyságát (35, 36). Azonban a másodvonalban, illetőleg harmadvonalban adott gefitinib hatékonyságát placebo-kontrollos vizsgálat (ISEL) nem erősítette meg. Az erlotinib nem kissejtes tüdőrákos betegeknél alkalmazott második, illetve harmadik vonalbeli kemoterápiájában a placebo-kontrollhoz képest szignifikáns túlélési előny mutatkozott az erlotinib javára, így e gyógyszert a közelmúltban az Európai Unióban is törzskönyvezték a fenti indikációban (30). Az erlotinib hatékonyságának predikciójában inkább az EGFR fehérje kimutatása immunhisztokémiával, mint a mutációanalízis játszik szerepet (37).

Szupportív kezelés

A tüdőrákos betegek szupportív kezelésében az utóbbi években kifejezett előrelépés mutatkozott. A csontátétes betegek biszfosfonátkezelése hatékonyan bizonyult, ezen belül a harmadik generációs biszfosfonátok (például a zoledronat) a fájdalomcsillapítás és a csontreszorpció gátlása mellett közvetlen tumorellenes hatást is kifejt. A citotoxikus kemoterápia következté-

ben kialakuló anaemia kezelésében az eritropoetinszár-mazékok sikerrel alkalmazhatók. Az eritropoetinkezelés megkezdésének indikációja a 11 g/dl alatti érték, a terápiás célérték 12-13 g/dl között van. A kemoterápia okozta neutropenia kezelésében beváltak a kolónia-

stimuláló faktorok, így a filgastrim, penfilgastrim, milgramostin, lenogastrim. Emellett a korszerű antiemetikus kezelés (szerotoninantagonisták) és az eredményes fájdalomcsillapítók bővülő tárháza mutatja a fejlődés útját (38, 39).

IRODALOM

- Ottó Sz, Kásler M. A hazai és a nemzetközi halálzási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magyar Onkológia* 2005;49:99-109.
- Ostoros Gy (szerk.). A tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001. *Medicina Thoracalis* 2001;54:1-24.
- Melamed MR, Fehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WB, Martini N, et al. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44-53.
- Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins study. *Chest* 1986;89:325-6.
- Taylor WF, Fontana RS. Biometric design of the Mayo Lung Project for early detection and localisation of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1972;30:1344-7.
- Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;34:99-105.
- Jett JR, Midthun DE. Screening for Lung Cancer: Current status and future directions. *Chest* 2004;125:158-62.
- Swensen SJ, Jett JR, Hartmann TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung Cancer Screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
- Ford LG, Minasian LM, McCaskill-Stevens W, Pisano ED, Sullivan D, Smith RA. Prevention and early detection clinical trials. Opportunities for primary care providers and their patients. *CA Cancer J Clin* 2003;53:82-101.
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs. chest radiograph. *Chest* 2004;126:114-21.
- Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT vs. chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:9-11.
- A pulmonológiai intézmények 2004. évi epidemiológiai és működési adatai. *OKTPI* 2005.
- Salomaa E-R, Liippo K, Taylor P, Palmgren J, Haanakovski J, Virtamo J, et al. Prognosis of patients with lung cancer found in a single chest radiograph screening. *Chest* 1998;114:1514-8.
- Nishii K, Ueoka H, Kitura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 2001;34:325-32.
- Oken M, Marcus PM, Hu P, Beck TM, Hocking W, Kvale PA, et al. Baseline Chest Radiograph for Lung Cancer Detection in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1832-9.
- Spicer J, Harper P. Targeted therapies for non small cell lung cancer. *Int J Clin Pract* 2005;59:1055-62.
- Toledo EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137-46.
- Fosella FV, Komaki J. Lung Cancer. M.D. Anderson Cancer Care Series. New York, Berlin, Heidelberg: Springer; 2002.
- Hansen HH, Bunn PA. Lung Cancer Therapy Annual. London: Martin Dunitz; 2002.
- PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998;352:257-63.
- Winton TL, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Cormier Y, Butts C, et al. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completely resected stage I B and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR 10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:7018.
- Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, Jonstone DW, Johnson EA, Watson DM, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage I B non small cell lung cancer (NSCLC): report of cancer and leukemia group B (CALGB) protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:7019.
- Jassem J. Combined chemotherapy and radiation in locally advanced non small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:335-42.
- Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, Havel L, Janku F, Judas I, et al. 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.
- Non small cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
- Bunn Jr. PA, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;4:1087-100.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002;346:92-8.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
- Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, Lurch Jr TJ, Prager D, Belani CP, et al. A randomized placebo controlled trial of erlotinib in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Trial Group (NCIC CTG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:7022.
- Ostoros Gy, Kovács G, Szondy K, Döme B. Új terápiás lehetőségek a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. *Orv Hetilap* 2005;21:1135-41.
- Sridhar SS, Seymour L, Shepherd FA. Inhibitors of epidermal growth factor receptors: a review of clinical research with a focus on non small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:406-48.
- Getzenmeier U, Rosell R, Daneil R, et al. Cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine vs. cisplatin/vinorelbine alone in the first line treatment of patients with epidermal growth factor – expressing advanced non small cell lung cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2004;21:2582.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor underlying responsiveness of non small cell lung cancer to gefitinib. *N Eng J Med* 2004;350:2129-39.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- Tsao MS, Sukarada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – Molecular and clinical predictors of outcome. *NEJM* 2005;353:133-43.
- Consensus on medical treatment of non small cell lung cancer – update 2004. *Lung Cancer* 2005;50:129-37.
- Kovács G, Ostoros Gy, Szondy K (szerk.). Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája. Budapest: Medicina; 2006.