

A tüdőrák agyi metasztázisainak komplex kezelése az onkopulmonológus szemszögéből

Ostoros Gyula
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
2007. október 6.

Az onkológia jelenlegi legnagyobb kihívása a tüdőrákos megbetegedések elleni hatékony küzdelem

Egyike a leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedésnek

Egyike a legrosszabb terápiás eredményeket mutató megbetegedésnek

A tüdőrák a leggyakoribb rosszindulatú megbetegedés a világon

Évi **1,35** millió új megbetegedés

Évi **1,18** millió tüdőrákos halálozás

A tüdőrák fatalitása: $1,18/1,35 = 0,87$

(emlőrák fatalitás = **0,35**)

Az utóbbi húsz évben

A tüdőrák incidenciája 44 %-al nőtt a férfiak és
76 %-ban a nők között.

Tendencia: férfiak ===
 nők ↑

- A tüdőrákos betegek 85 - 90 %-a dohányzik, vagy korábban dohányzott
- A tüdőrákos betegek 10 %-a sohasem dohányzott
- Az adenokarcinomás nők 40 - 60 %-a sohasem dohányzott
- 130 000 új tüdőrákos megbetegedést reprezentál évente

Kissejtes tüdőrák előfordulása az utóbbi években arányaiban csökken (12 – 15 %)

A nem kissejtes tüdőrák tekintetében az adenokarcinoma arányaiban növekszik.

1950 – 5 %

2007 - 47 %

Agyi áttét - tüdőrák

A tüdőrák ad leggyakrabban agyi áttétet
(36 – 64 %)

Előfordulási arány növekszik.

- Terápiás lehetőségek javulása
- Stage migration folyamata

Soffietti R. et al. J. Neurol. 2002.

Nathoo N. et al. J. Clin. Path. 2005.

Stage migration

551.248 beteg adatai 1998 – 2003 /USA/

Év	1998	1999	2000	2001	2002	2003
IV st. /%/	34,6	35,2	35,7	38,9	39,3	39,6

Morgensztern PASCO 2007. Abstr. 7598

Agyi áttét - tüdőrák

21 %-ban alakul ki a az adenocarcinomás betegek esetén, ez évi 130 000 beteget reprezentál

Leggyakrabban a kissejtes tüdőrák esetén (30-40%), míg a laphámráknál 10 % alatti az előfordulás

Cox J.D. et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982.

Gaspar L.E. Anticancer Ther. 2004.

Agyi áttét – tüdőrák

10 %-ban a betegség felfedezésekor

20 – 40 % a betegség követése során

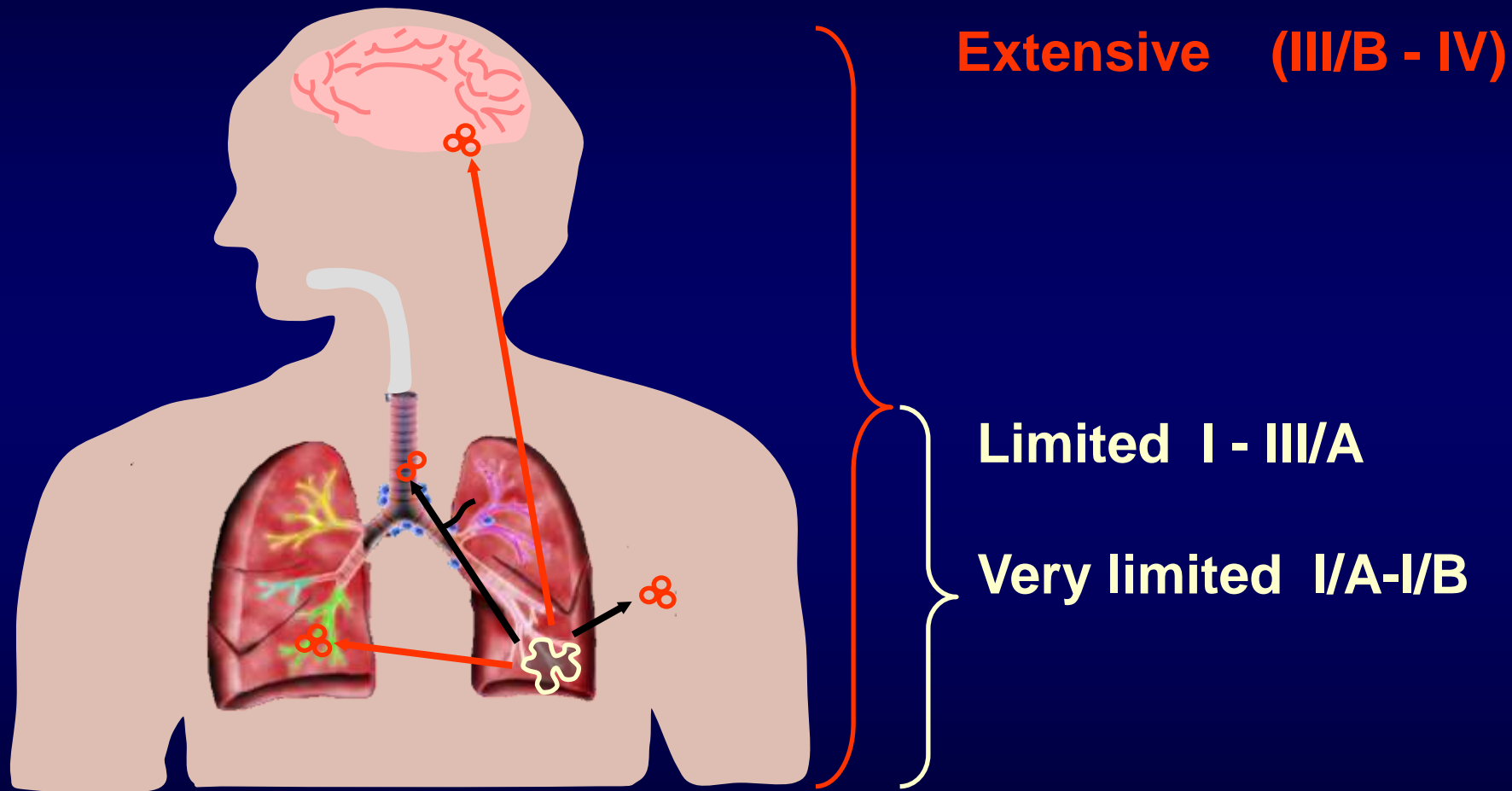
40 %-ban boncoláskor

rák-lokalizáció	incidencia	mortalitás	5 éves túlélés
tüdő	171500	165600	14%
 prosztatata	184500	39200	90%
emlő	180300	43900	86%
nyelőcső	12300	11900	12%
hasnyálmirigy	29000	28100	4%

A kissejtes tüdőrák

Szisztémás betegség ?!

Kissejtes tüdőrák (stádium)



kissejtes tüdőrák

		Műtét	Sugárkezelés	kemoterápia
I/A	T1N0M0	+		+
I/B	T2N0M0	+		+
II/A	T1N1M0		+	+
II/B	T2N1M0		+	+
	T3N0M0		+	+
III/A	T3N1M0		+	+
	T1-3N2M0		+	+
III/B	T1-4N3M0		+	+
IV	TxNxM1			+

Cisplatin

Etoposide

Epirubicin

Ifosfamide

Mitomycin

Vincristin

Carboplatin

Doxorubicin

Cyclophosphamid

kissejtes tüdőrák

túlélés

lokalizált forma:

kezelés nélkül: 3 hónap

komplex kezeléssel: 1,5 - 2 év

kiterjedt stádium:

kezelés nélkül: 6 hét

komplex kezeléssel: 8-12 hónap

**Második választás (kemoterápia)
(kissejtes tüdőrák)**

Szenzitív RR: 20 – 30 %

Rezisztens RR: 10 % alatt

Túlélés 3 – 4 hónap

A TOPOTECAN hatékonysága a kissejtes tüdőrák másodvonalbeli kemoterápiájában:

	Topotecan	ECO
RR:	24,3%	18,3%
TTP:	13,3 hét	12,3 hét
MST:	25 hét	25 hét

Kissejtes – agyi áttét

Két éves követés során 50 % - ban alakul ki agyi áttét

A citototoxikus kemoterápia hatékonysága kissejtes tüdőrák agyi áttétei esetén

**69 beteg, több kis betegszámú vizsgálatban
/platina bázisú kemoterápia/**

Terápiás válasz:	tüdő	agy
	75 – 100%	43 – 100%

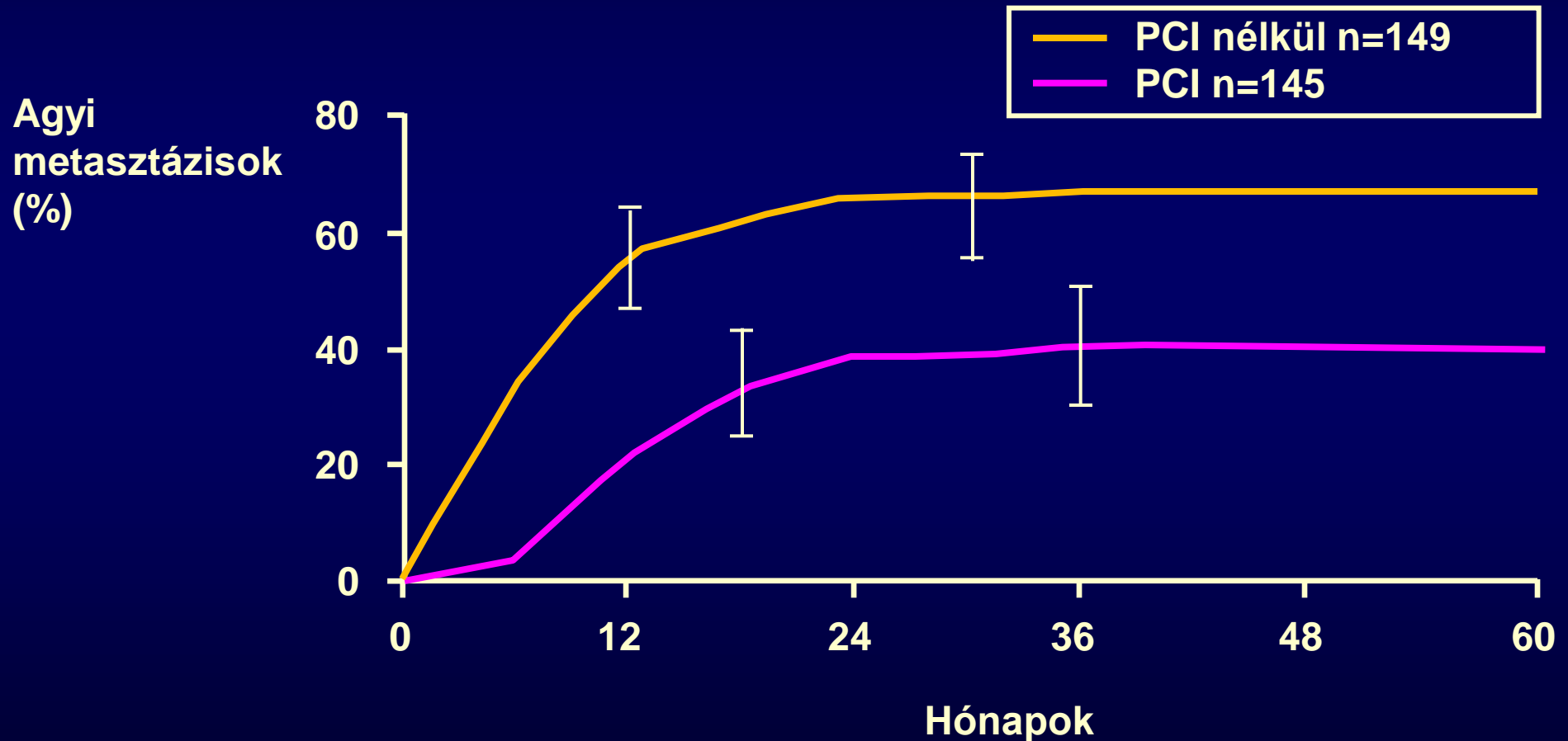
A citototoxikus kemoterápia hatékonysága kissejtes agyi áttétei esetén /agyi relapszus/

**Két kis betegszámú vizsgálatban
/topotecan monoterápia/**

Terápiás válasz:	tüdő	agy
	23 – 27 %%	33 - 50%

(érdekes – az agyi metasztázis tekintetében jobb a terápiás válasz !)

Limited-stádium SCLC: PCI



A kissejtes tüdőrák kezelése

ETOPOSID/PLATINA

ECO

ELSŐ

VÁLASZTÁS

ECO, ETOPOSID/PLATINA

TOPOTECAN

MÁSODIK

VÁLASZTÁS

(agyi met., megelőző etop./platina)

+ WBRT lokális kontroll javul

Döntés az RPA /Recursive Partioning Analysis/ alapján ?

LD és komplett remisszió esetén az agyi áttét kialakulásának kockázata csökken, a túlélés javul a PCI alkalmazásával.

a nem kissejtes tüdőrák

- I. stádium → gyógyítás
- II. stádium → gyógyítás
- III. stádium → jobb túlélés
(gyógyítás)
- IV. stádium → jobb túlélés

nem-kissejtes tüdőrák

		műtét	sugárkezelés	kemoterápia
I/A	T1N0MO	+		
I/B	T2N0MO	+		+(?)
II/A	T1N1MO	+		+
II/B	T2N1MO	+		+
	T3N0MO	+	+	+
III/A	T3N1MO	+	+	+
	T1-3N2MO	+(?)	+	+
III/B	T1-4N3MO		+	+
IV	T _x N _x M1			+

CITOTOXIKUS KEMOTERÁPIA

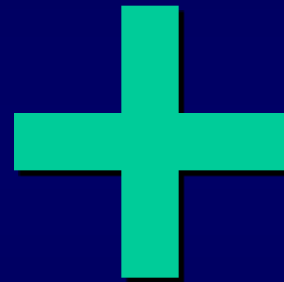
Paclitaxel

Gemcitabine

Docetaxel

Vinorelbin

Pemetrexed



CDDP

Carboplatin

Második vonalú kemoterápia nem kissejtes tüdőrák kezelésében

- Első vonalbeli kezelés során, illetőleg azt követően progresszió
- Jó általános állapot (PS 0-1)
- Négy kemoterápiás ciklus adása
- Reziduális tumor esetén nem indokolt

Másodvonalbeli kezelés

	Erlotinib	Docetaxel	Pemetrexed
RR (%)	9	8,8	9,1
SD (%)	50,1	45,8	45,9
MS (hó)	6,3	7,9	8,3
PFS	2,9	2,9	2,9

Gefitinib ?????

A citototoxikus kemoterápia hatékonysága nem kissejtes tüdőrák agyi áttétei esetén

**92 beteg, több kis betegszámú vizsgálatban
/platina bázisú kemoterápia/**

Terápiás válasz:	tüdő	agy
	0 – 62 %	0 – 50%

A citototoxikus kemoterápia hatékonysága nem kissejtes tüdőrák agyi áttétei esetén

**115 beteg, több kis betegszámú vizsgálatban
/platina bázisú kemoterápia/**

Terápiás válasz: agy

17 – 35%

Medián túlélés:

4 – 8 hónap

PCI nem kissejtes tüdőrák agyi áttétei esetén ?

Magas kockázatú csoportban (III/A-N2 III/B)

23 %ban az első relapszus, míg 50 %-ban a követés során

Három randomizált vizsgálat (III/A-N2 III/B)

	PCI	No PCI
Agyi áttét kialakulása /%/:	4 – 9%	13 –27%

Cox et al. JAMA 1981.

Umsawasdi et al. J. Neuro-Oncol. 1984.

Russel A.H. et. Al. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 1991.

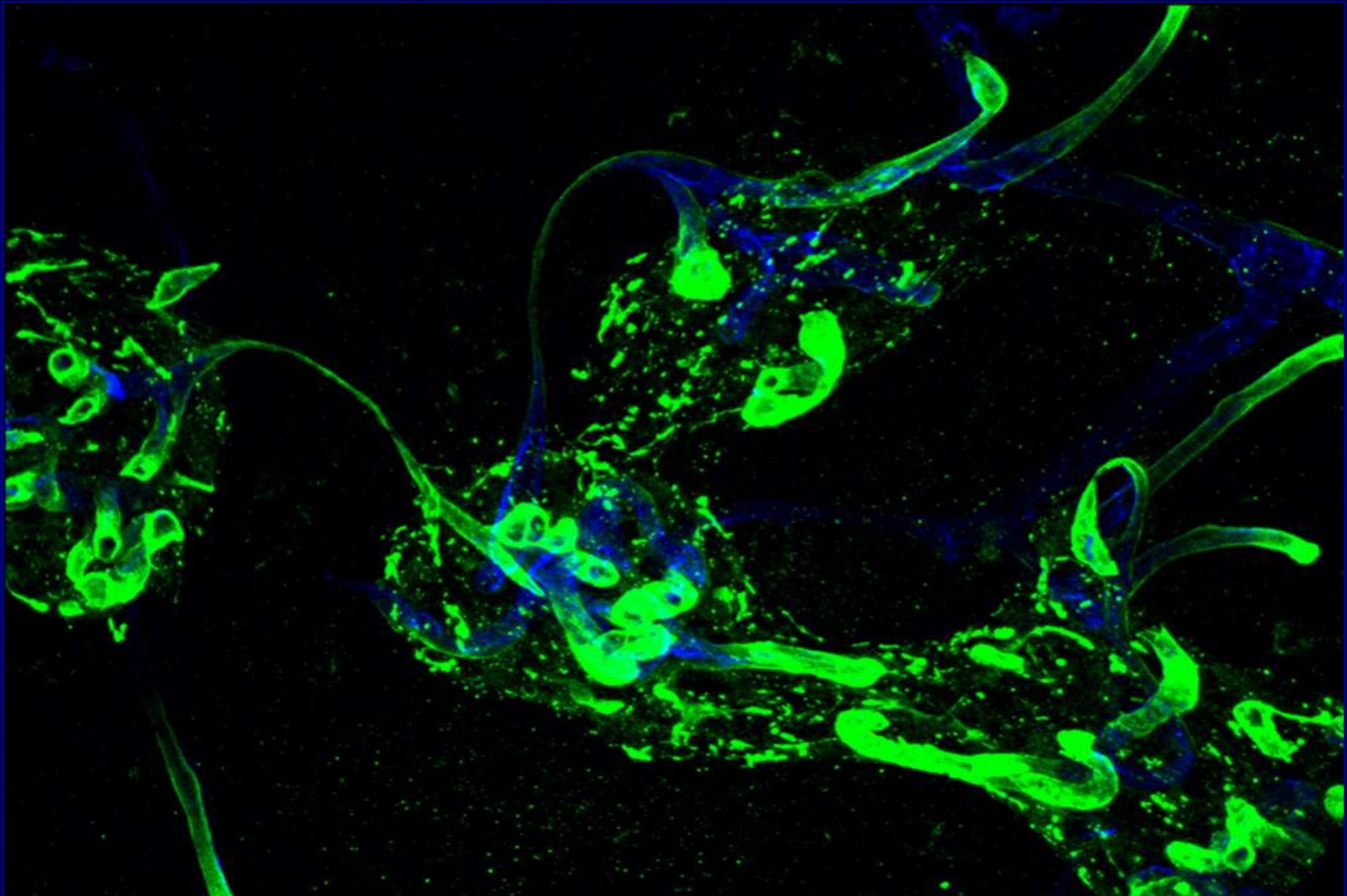
A célzott terápia hatékonysága nem kissejtes tüdőrák agyi áttétei esetén

Esetriportok az EGFR TK gátlókkal

Bevacizumab, Thalidomid, COX2 gátlók ?

Adamo V. et al. Annals of Oncology 2006

Humán nem-kissejtes tüdőrák agyi áttétei SCID egérben (glomeruloid-angiogenezis)



A Gefitinib nem kissejtes tüdőrák agyi áttétjeinek kezelésében

63 éves nőbeteg

Soha nem dohányzott.

2000-ben diagnosztizált pulmonalis adenocarcinoma, lobectomiával eltávolítva

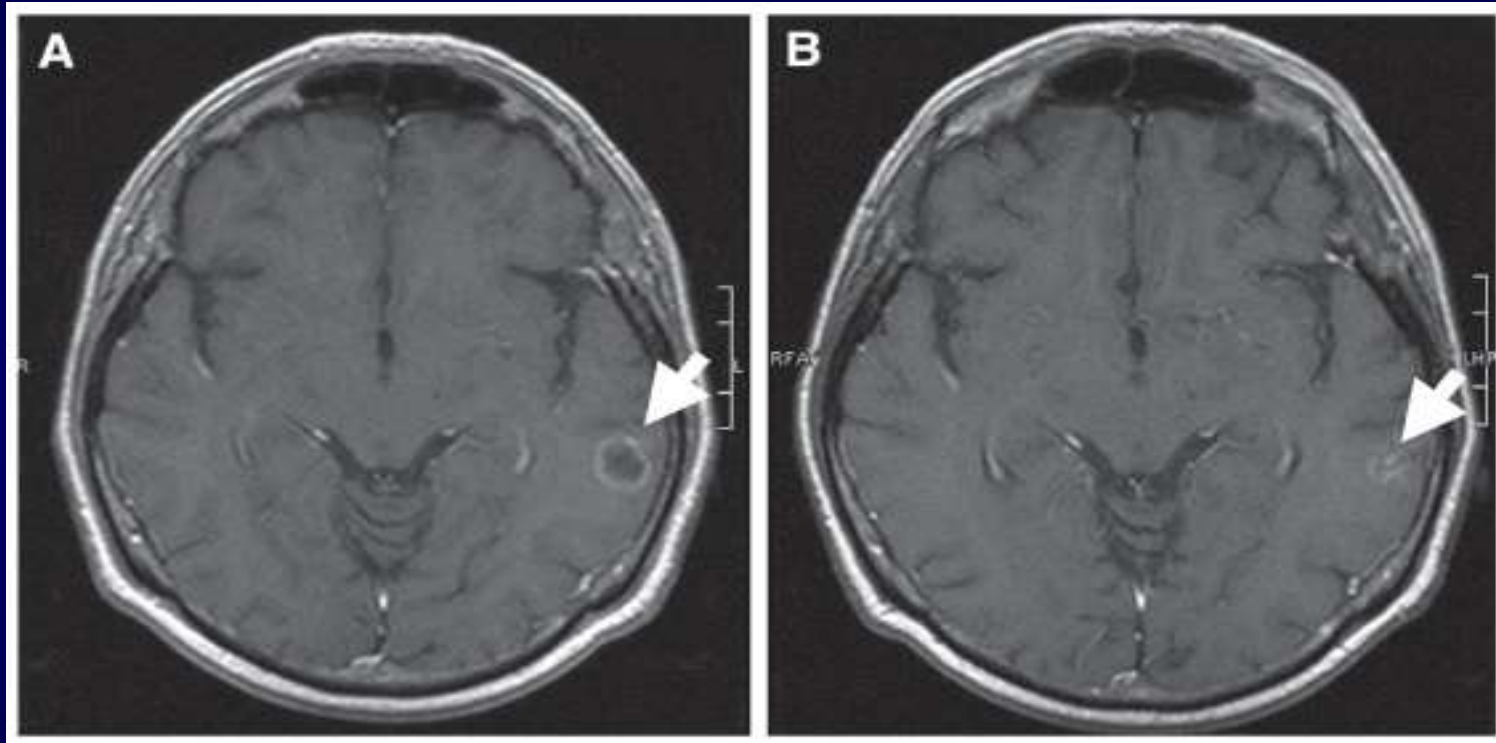
Négy ciklus adjuváns platina bázisú kemoterápia adjuvánsan

2003-ban multiplex agyi áttétek (MRI)

36 Gy WBRT – hat hétre rá kontroll MRI –progresszió, a beteg állapota rohamosan romlott

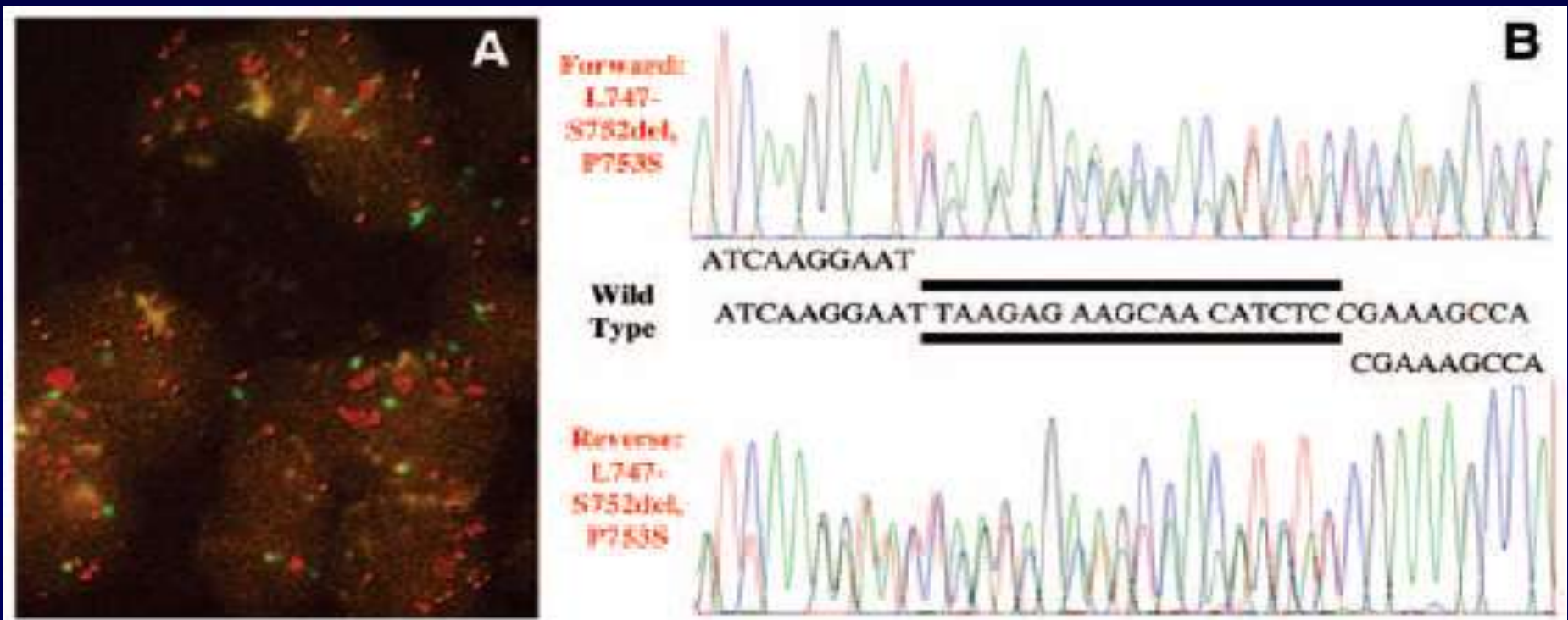
Napi 250 mg. Gefitinib terápia

2004 októberében nyolc héttel a Gefitinib terápia kezdetétől kontroll MRI komplett remissziót mutatott.



Kezelés előtt

Kezelés után



Deléció a 19-es exonon

A Gefitinib nem kissejtes tüdőrák agyi áttétjeinek kezelésében

- **Hét évvel ezelőtt felfedezett pulmonalis adenocarcinoma**
- **Négy évvel ezelőtt felfedezett multiplex agyi áttétek**
- **Négy éve Gefitinib monoterápia**
- **Él, jól van.**

A nem-kissejtes tüdőrák agyi áttét

PLATINA BÁZISÚ KEMOTERÁPIA

/+ Bevacizumab/

ELSŐ

VÁLASZTÁS

DOCETAXEL

PEMETREXED

ERLOTINIB /GEFITINIB ?/

MÁSODIK

VÁLASZTÁS

+ WBRT

Lokális terápia /sebészet, agyi pontbesugárzás/

Döntés RPA / Recursive Partitioning Analysis/ figyelembevételével

beteg-specifikus terápia

