



ÚJDONSÁGOK ELŐREHALADOTT NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK KOMPLEX ONKOLÓGIAI KEZELÉSÉBEN

Ph.D. Tézis

/rövidített változat/

Dr. Maráz Anikó

Témavezető:

Dr. Hideghéty Katalin, Ph.D.

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvosi Kar

Onkoterápiás Klinika

Szeged

2013.

Bevezetés

A lokálisan előrehaladott nem kissejtes tüdőrákok (NSCLC) komplex kezelésében a modern sugárterápia (RT), annak kemoterápiával történő kombinációja és az eredményes neoadjuváns kezelést követő műtét hatására alakul ki a legkedvezőbb túlélés és lokális kontroll. A leggyakrabban alkalmazott harmadik generációs kemoterápiás szerek a taxánok, egyik fő típusuk a paclitaxel, mely egyben hatékony sugárérzékenyítő is. Az optimális, individuális ellátás során a kemoterápiás szerek esetleges hatástalanságának, vagy a potenciális radiorezisztenciának az előjelzésében molekuláris prediktív markerek segíthetnek. A multidrug-rezisztencia protein (MDRp) egy plazma membrán drug efflux pumpa, számos gyógyszer, köztük a paclitaxel is szubsztrátja, overexpressziója fontos szerepet játszhat a paclitaxel hatástalanságában tüdőtumrok esetén. A bcl-2 onkogén fehérjének központi van az apoptózisban, irodalmi adatok szerint expressziója korrelál a NSCLC prognózisával. A kemoradioterápia (KRT) egyik leggyakoribb mellékhatása a nyelőső gyulladása, mely gyakran dózist limitáló faktor, befolyásolja a betegek életminőségét és életkilátásait. Az akut nyelési toxicitás (AET) dózis-volumen összefüggéseivel számos közlemény foglalkozik a hatékony, de tolerálható terápiás terv meghatározását célozva. Az eredményes neoadjuváns kezelést követően, lokálisan előrehaladott NSCLC esetén a műtéti eltávolítás tovább javítja a betegek túlélését. A prognózist kedvezőtlenül befolyásolja a tumor magasabb stádiuma, korai esetekben a dohányzás, valamint a legtöbb közlemény alapján a perioperatív thrombocytosis (TCTs).

2. Célkitűzések

Vizsgálataink célja a terápiás index javítása volt lokálisan előrehaladott NSCLC kezelésében.

2.1. A bcl-2 és MDRp expresszió szerepének prospektív vizsgálata a paclitaxel-bázisú KRT hatékonyságával összefüggésben NSCLC-s betegek kezelésében.

2.2. Az AET dozimetriai korrelációjának prospektív értékelése NSCLC-s betegek neoadjuváns és definitív, paclitaxel-bázisú konformális KRT-ja során.

2.3. A perioperatív TCTs előfordulásának és túlélésre gyakorolt hatásának retrospektív értékelése NSCLC miatt operált betegeknél, a dohányzási szokások vizsgálatával.

3. Betegek és módszerek

3.1. *Bcl-2 és MDRp expresszió NSCLC paclitaxel-bázisú KRT-jának hatékonyságában*

Priméren irrezekábilis vagy potenciálisan rezekábilis, lokálisan előrehaladott NSCLC-s betegek KRT kezelését végeztük, heti 100 mg/m² paclitaxellel, 4-6 ciklusban. A RT CT-alapú, 3D konformális besugárzási technikával történt, 25x1.8 Gy dózisban, majd ismételt CT alapján a tumor-válasz függvényében szűkítve a volument, 67-72 Gy-ig (kivéve a neoadjuváns eseteket). A RT előtt, alatt 45 Gy-nél és után 4-6 héttel klinikai vizsgálat és CT készült a tumor-válasz értékelésére (a kezelés alatt a makroszkópos tumor volumen (GTV) csökkenése, kezelés után RECIST szerinti értékelés). Immunhisztokémiai vizsgálattal határoztuk meg a biopsziás minták bcl-2 és MDRp expresszióját, magas expressziónak neveztük a 2-3+ pozitivitást.

3.2. *Az AET dozimetriai összefüggései a NSCLC paclitaxel-bázisú KRT-ja során*

A KRT paraméterei az előző pontban részletezett módon történtek. A teljes nyelőcsövet kontúroztuk. AET-sal összefüggésben vizsgáltuk a nyelőcsövet ért maximális (D_{max}), átlagos dózist (D_{mean}), az 50 Gy-el besugarazott nyelőcső hosszát (L_{50Gy}) és 35-60 Gy között ellátott volumenét ($V_{35-60 Gy}$). Az AET-t prospektív módon, hetente értékeltük a Common Terminology Criteria for Adverse Events, 3.0 verziója alapján, a legmagasabb értéket véve alapul. Dohányzónak neveztük a KRT alatt dohányzókat.

3.3. *TCTs, mint a NSCLC független negatív prognosztikai faktora*

Tüdőtumor miatt operált 398 beteg adatait értékeltük 5 éves periódusban, retrospektív módon, akiknél a primer tumor eltávolítása és szisztematikus mediasztinális lymphadenectomia történt, a stádium AJCC TNM 6. alapján került meghatározásra. A thrombocyta számot a műtét előtt, után 1 és 7 nappal mértük, ha mindhárom érték $400 \times 10^3/\mu l$ felett volt, TCTs-nak neveztük. Nemdohányzónak hívtuk akik soha, vagy 10 évnél régebben dohányoztak.

Minden statisztikai értékelés SPSS programmal (3.1. 15.0, 3.2. és 3.3. 20.0 verzióval) történt. A molekuláris markerek és klinikai faktorok, tumorválasz, dohányzási szokások és TCTs összefüggései chi-négyzet próbával; a dózis-volumen paraméterek és az AET kapcsolata logisztikus regressziós modellel, a nyelőcső dózishatára ROC analízissel került meghatározásra. A túlélési adatokat Kaplan-Meier analízissel értékeltük.

4. Eredmények

4.1. *Bcl-2 és MDRp expresszió NSCLC paclitaxel-bázisú KRT-jának hatékonyságában*
Harminckét beteg KRT kezelése történt átlag 64.0 (45.0-70.0) Gy dózisban, 5 (4-6) ciklus kemoterápiával. Parciális remisszió és stabil betegség 19 (59%) és 10 (31%) esetben alakult ki. Szignifikáns különbség mutatkozott a progresszió-mentes túlélésben (PFS) a responderek és non-responderek között (13.7 vs. 6.0 hónap, $p=0.028$), valamint 50%-os GTV csökkenés kialakulása esetén, vagy nélkül (GTV_{>50%}, 13.7 vs. 6.0 hónap, $p=0.009$). Bcl-2, illetve MDRp overexpresszió 6-6 (21.4-21.4%) esetben volt. Mindkét marker együttes overexpressziója kedvezőtlen tumorválasszal (GTV csökkenés: $p=0.005$; RECIST szerint: $p=0.023$) és rövidebb PFS-sel korrelált (mindkét marker overexpresszió: 3.1 hó, mindkettő alacsony expressziója: 13.4 hó, kevert expresszió: 4.1 hónap, $p<0.001$).

4.2. *Az AET dozimetriai összefüggései a NSCLC paclitaxel-bázisú KRT-ja során*
Ötven beteg adatait értékeltük, 40 (80%) III/B stádiumú volt. Dohányzott 29 (58%). Az átlagos dózis definitív esetben 64.7 ± 5.5 Gy, a preoperatív 10 esetben 45.0 Gy volt. A D_{max} 57 ± 10.8 Gy, a $D_{mean} \pm SD$ 24.9 ± 9 Gy, az L_{50Gy} 6.99 ± 6.7 cm volt. AET nem alakult ki 17 (34%) esetben, grade 1, 2, 3, 16 (32%), 14 (28%) 3 (6%) betegnél. Az AET nem függött a dohányzástól ($p=0.196$). A D_{max} , a D_{mean} , az L_{50Gy} és a $V_{35-60Gy}$ értékek összefüggést mutattak a dysphagiával ($p<0.001$). A V_{45Gy} volt a legmegbízhatóbb prediktora a grade 2 vagy magasabb AET kialakulásának.

4.3. *TCTs, mint a NSCLC független negatív prognosztikai faktora*

Tüdőtumor miatt operált 398 beteg adatait értékeltük, 86-nál (21.6%) véleményeztünk TCTs-t. Gyakorisága stádiumonként emelkedett, I, II, III, IV: 18.6%, 19.3%, 27.8% és 28.6%. Nem volt összefüggés stádium ($p=0.074$), hisztológia ($p=0.078$) és TCTs között. Dohányzó volt 249 (71.6%) beteg 348-ból. A TCTs gyakoribb volt dohányzóknál (26.1% vs. 10.1%) ($p=0.001$). A teljes túlélés 31.0 hónap volt. Az 5 éves teljes túlélés 35% TCTs esetén, míg 50.8% TCTs nélkül ($p<0.001$), a teljes túlélés 38.0 vs. 63.1 hónap TCTs-sal vs. TCTs nélkül ($p<0.001$). Egyváltozós analízissel a magasabb tumorstádium ($p<0.001$), nagyobb tumorméret ($p<0.001$), nyirokcsomó érintettség ($p<0.001$) és a TCTs megléte ($p<0.001$) korrelált a kedvezőtlen túléléssel. Többváltozós analízissel a TCTs ($p=0.006$, HR:1.576, 95%CI:1.141-2.176), a nagyobb tumorméret ($p=0.001$, HR:1.341, 95%CI:1.129-1594) és a nyirokcsomó érintettség ($p<0.001$, HR:1.726, 95%CI:1.474-2.020) voltak a túlélés kedvezőtlen, független prognosztikai faktoraik.

5. Megbeszélés

5.1. Első vizsgálatunk alapján az elemzett anti-apoptotikus és sejt-membrán proteinek overexpressziója megjósolhatja a paclitaxel-bázisú KRT hatástalanságát. Az MDRp és a bcl-2 overexpressziója összefüggést mutatott a kedvezőtlen tumorválással, rövidebb PFS-sel és gyakoribb lokális kiújulással NSCLC-s betegeknél. Feltételezzük, hogy a magas MDRp szint mellett fokozódik a paclitaxel efflux a tumorsejtből, mely a kemoterápia hatástalanságát jelezheti. A magas bcl-2 szint háttérben fokozott anti-apoptotikus hatást feltételezve, a sugárkezelés eredményessége csökkenhet. Eredményeink újszerűek a paclitaxel-bázisú KRT ineffektivitásának predikciójára.

5.2. Második prospektív vizsgálatunkban a közepes- és súlyos AET, mint dózis-limitáló és életminőséget befolyásoló tényező, ritkán alakult ki (grade $2 \leq 34\%$). Számos study igazolta a grade $2 \leq$ AET korrelációját a D_{max} és D_{mean} értékekkel, ahogyan eredményeink is tükrözik. Az irodalommal egyezően, a különböző dózissal besugározott nyelőcső volumen is korrelált az AET gyakoriságával. Törekvéseink a NSCLC-s betegek paclitaxel bázisú KRT-ja során kialakuló grade $2 \leq$ AET megelőzését célozták, mely határérték a nyelőcső 45 Gy dózissal besugározott volumenének 32.5%-ának adódott.

5.3. Harmadik vizsgálatunk eredményei alapján a perioperatív időszakban emelkedett thrombocytaszám kedvezőtlen prognózist jósolhat NSCLC-s betegeknél. Rövidebb teljes- és 5 éves túlélés korrelált a TCTs-sal. A TCTs gyakoribb volt dohányosokban, de a dohányzás önmagában nem befolyásolta a túlélést. Egyváltozós analízissel az ismert és alkalmazott T, N és stádium paramétereken kívül a TCTs is befolyásolta a túlélést. Többváltozós értékelés a TCTs-t a túlélés független, kedvezőtlen paraméterének igazolta.

6. Összefoglalás, konklúzió

6.1. A bcl-2 és MDRp együttes overexpressziója potenciálisan prediktív értékű lehet a paclitaxel-bázisú KRT hatástalanságának előjelzésére NSCLC-ben.

6.2. A 45 Gy dózissal besugározott nyelőcső térfogatának (V_{45Gy}) 32.5% alatt tartásával megelőzhető a közepes- és súlyos nyelési toxicitás NSCLC paclitaxel-bázisú KRT-ja során.

6.3. Operált tüdőrákos betegek túlélésének potenciálisan negatív független faktora a perioperatív TCTs, mely beilleszthető az adjuváns kezeléstről történő döntésbe.