

ังลีเคมีบำบัดใน Stage III Non-small cell lung cancer

■ ผศ.พ.ญ. อัมใจ ชิตาพนารักษ์

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พ่วย non-small cell lung cancer (NSCLC) ในระยะลุกลามเฉพาะที่ (ระยะ IIIA หรือ IIIB) มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก จึงมีความพยายามที่จะให้การรักษาร่วมกันหลายวิธีเพื่อเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วย ผู้ป่วยในระยะนี้ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองในช่องอก (mediastinal lymph node) มักจะเกิดการกระจายไปที่อื่นๆ เพียงไม่กี่เดือนหลังจากการให้การรักษาเฉพาะที่ มีรายงานการศึกษาหลายอันด้วยกัน ที่ชี้ให้เห็นว่า 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเฉพาะที่เพียงอย่างเดียวมี micrometastasis และมีการกลับคืนมาของโรคในที่สุด

ความแม่นยำในการแบ่งระยะของโรคประโยชน์อย่างมากในการตัดสินใจให้การรักษาและมีผลในการบอกพยากรณ์ของโรค ผู้ป่วย NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่ ประมาณ 30% พบว่ามีเนื้องอกกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียง และ/หรือต่อมน้ำเหลืองในทรวงอก ไม่ว่าจะเป็น hilar หรือ mediastinal nodes

ในอดีตระยะ IIIA ถือว่าเป็นระยะที่สามารถผ่าตัดให้ (potentially resectable) ในขณะที่ระยะ IIIB ถือเป็นระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดให้ (unresectable) แต่ในปัจจุบัน criteria ในการผ่าตัดได้เปลี่ยนไปมาก ดังนั้นความแม่นยำในการประเมินต่อมน้ำเหลือง จึงมีความจำเป็นมากในการเลือกผ่าตัดผู้ป่วย การที่ผู้ป่วยมี N2 disease (ipsilateral mediastinal lymph node) มีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก อีกประการหนึ่งผู้ป่วย N2 disease นั้นมีความหลากหลายแตกต่างกันค่อนข้างมาก ดังแสดงในตารางที่ 1 จึงส่งผลต่อ clinical presentation, การรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่แตกต่างกันตามไปด้วย

Subset	
IIIA ₁	Nodal metastasis found incidentally on final pathologic examination of surgically resected specimen
IIIA ₂	Nodal metastasis (single station) found intraoperatively
IIIA ₃	Nodal metastasis identified by prethoracotomy staging (mediastinoscopy, PET scan)
IIA ₄	Bulky or fixed multistation N2 disease

ตารางที่ 1 Stage IIIA N2 subsets^a

a Adapted from Robinson et al. ^[1] and Ruckdeschel ^[2]

ถึงแม้ว่าจะสามารถผ่าตัดได้หมด (complete resection) ในผู้ป่วยระยะ IIIA, Bulky N2 disease แต่โอกาสที่จะมีอัตราการมีชีวิตรอดที่ 5 ปี ก็มีเพียง 10% เท่านั้น

การฉายรังสีและยาเคมีบำบัดใน NSCLC ระยะที่ III มีที่ใช้ 3 รูปแบบด้วยกัน ได้แก่

1. Neoadjuvant therapy in resectable/potentially resectable tumors
2. Adjuvant therapy หลังการผ่าตัด
3. Combined modality / consolidation therapy ใน unresectable tumors

1. Neoadjuvant therapy

บทบาทและช่วงเวลาที่เหมาะสมของการรักษา



แต่ละวิธี ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด, การฉายรังสีและเคมีบำบัด สำหรับ NSCLC ระยะที่ III นั้น ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ มีความพยายามที่จะเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่และกำจัด micrometastasis ไปในขณะเดียวกัน จึงมีการพัฒนา multimodality treatment ขึ้น เช่น การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสีและ/หรือยาเคมีบำบัด เป็นต้น

การให้ neoadjuvant chemotherapy ก่อนการรักษาเฉพาะที่ มีประโยชน์ดังนี้

1. สามารถให้ยาเคมีบำบัดใน intact vasculature
2. ช่วยในการควบคุม distant micrometastasis
3. ลดขนาด/ลดระยะของมะเร็งลง ทำให้ผ่าตัดง่ายขึ้น (cytoreduction/downstaging)
4. สามารถประเมินการตอบสนองของยาเคมีบำบัดได้
5. ป้องกัน tumor seeding ขณะทำการผ่าตัด
6. เพิ่ม compliance และ tolerance ของผู้ป่วย (ผู้ป่วยที่ได้รับ adjuvant หรือ local therapy มีประมาณ 60% ในขณะที่เมื่อให้เป็น neoadjuvant therapy จะสามารถรักษาได้ตามแผนการรักษาถึง 90%) อย่างไรก็ตามยังมีข้อสงสัยที่ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ ได้แก่

- การให้ neoadjuvant chemotherapy ใน resectable, low volume minimal N2 จะช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดหรือไม่
- ใน Bulky N2 หลังจากได้ neoadjuvant chemotherapy แล้วควรเลือกรักษาหลักด้วยวิธีใดระหว่างการผ่าตัดและการฉายรังสี จึงจะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด
- นิยามของ resectable, unresectable, minimal stage III, Bulky stage III ยังไม่ชัดเจน อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาที่เป็น Phase III study ที่พิสูจน์ได้ชัดเจนว่า การให้ neoadjuvant ด้วยรังสีและเคมีบำบัดให้อัตราการมีชีวิตรอดที่ดีกว่า neo-

adjuvant ด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

ดังนั้นในขณะนี้จึงพอจะสรุปได้ว่า Neoadjuvant therapy ด้วยยาเคมีบำบัด สามารถ downstaging ให้แก่ผู้ป่วยส่งผลให้อัตราการผ่าตัดแบบ complete resection เพิ่มขึ้น ส่วนการฉายรังสีร่วมด้วยใน neoadjuvant therapy นั้นยังไม่มีบทบาทแน่ชัดว่าควรจะให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือไม่ และถ้าให้จะต้องใช้ dose และ schedule ของการฉายรังสีอย่างไร

2. Adjuvant Therapy

2.1 การฉายรังสีใน Adjuvant setting

มีการศึกษา meta-analysis ของการให้ post-operative radiation therapy (PORT)

ใน NSCLC พบว่าเพิ่มผลข้างเคียงและอัตราการเสียชีวิตให้แก่ผู้ป่วย ในระยะ I/II, N0-N1 ส่วนในระยะ III นั้นมีความแตกต่างกันเล็กน้อย นั่นคือ PORT ในระยะที่ III ไม่เพิ่มผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วยอย่างชัดเจน การศึกษาจาก LCSS (Lung Cancer Study Group) ซึ่งเป็น randomized trial พบว่าการให้ PORT ช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ โดยเฉพาะกลุ่ม N2 disease โดยมีค่า p-value < 0.05 แต่ไม่มีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอด ดังนั้นการฉายรังสีจึงไม่มีบทบาทในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ I, II ที่ได้ complete resection ส่วนผู้ป่วยระยะที่ III ยังคงเป็นสิ่งที่ controversy อยู่ อย่างไรก็ตามหลาย ๆ สถาบัน นิยมให้ PORT ในผู้ป่วยระยะนี้

2.2 การให้ยาเคมีบำบัดใน Adjuvant setting

การให้ cisplatin ใน adjuvant setting สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ในระดับหนึ่ง (ประมาณ 13%) และมี absolute benefit จากการให้ยาเคมีบำบัดที่ 2 ปี = 3% และ 5 ปี = 5%

2.3 การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีใน Adjuvant setting

ECOG study E3590 ได้ทำการเปรียบเทียบผู้ป่วย NSCLC ระยะ II และ IIIA ระหว่างการให้



adjuvant radiotherapy alone กับ adjuvant chemo-radiation พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด (ในการศึกษานี้คือ cisplatin ร่วมกับ Etoposide) พร้อมกันไปกับการฉายรังสี ไม่สามารถลด intra-thoracic recurrence

และไม่สามารถเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดเมื่อเทียบกับ RT alone และเมื่อนำหลายการศึกษาที่ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสี ± ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดมาทำการวิเคราะห์ ดังตารางที่ 2

Trial	% of stage III	% of patients given RT		Survival difference
		Adj chemo	No chemo	P-value
ECOG	58	82	86	0.56
ALPI	28	65	82	0.59
IALT	39	70	84	0.03
BLT	26	14	13	0.90

ตารางที่ 2 สรุปผลการศึกษาต่าง ๆ ของ Adjuvant chemotherapy-Postoperative radiotherapy

พบว่าการฉายรังสีไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตาม ค่า confidence intervals ของ ALPI, IALT, BLT และจาก meta-analysis กลับพบว่า คำนวณเกี่ยวกันและเป็นไปตาม ค่า Hazard ratio ที่ 0.79-0.98 บ่งชี้ว่ามี survival benefit อย่างไรก็ตามในการศึกษาล่าสุดของ CALGB ซึ่งไม่ได้รวมผู้ป่วยระยะ III เข้าไปด้วย พบว่าการให้ PORT ร่วมกับ platinum-based ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ดังนั้นจึงอาจจะกล่าวได้ว่า ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่า การให้ adjuvant PORT มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตาม ข้อสรุปนี้อาจเปลี่ยนแปลงได้หากมี systemic treatment ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นจนสามารถควบคุม distant metastasis ได้ดีขึ้นเมื่อนั้น loco-regional recurrence ก็จะกลายเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

3. Combined modality/Consolidation therapy in unresectable tumors

ในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ III ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้นั้น การให้ combined modality ด้วยรังสีถือเป็นการรักษามาตรฐานเนื่องจากได้มี meta-analysis เปรียบเทียบระหว่าง CT-RT และ RT alone

ในผู้ป่วย 1780 ราย พบว่ามี survival advantage ที่ 2 ปี เท่ากับ 4% และที่ 5 ปี เท่ากับ 2% เมื่อให้ cisplatin-based CT ร่วมกับการฉายรังสี เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ส่วนการที่จะให้ concurrent หรือ sequential ของทั้งสองวิธีการรักษานั้นต่างมีข้อดี-ข้อเสียตามทฤษฎีที่แตกต่างกัน ข้อดีของการให้ sequential โดยให้ยาเคมีบำบัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี คือสามารถให้ full dose ในแต่ละ modality โดยไม่มีผลข้างเคียงที่ทับซ้อนกัน, ยาเคมีบำบัดสามารถไปกำจัด micrometastasis ได้ทันที, ยาเคมีบำบัดไปทำให้เกิด cytoreduction ทำให้สามารถลดขอบเขตของการฉายรังสีลงได้ อย่างไรก็ตามก็มีข้อเสียคือไม่สามารถได้ประโยชน์จาก radiosensitizing ของยาเคมีบำบัด และหากเกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัดก็อาจเกิด metastasis ก่อนที่จะให้การฉายรังสีได้ ส่วนการฉายรังสีก่อนแล้วตามด้วยเคมีบำบัด ก็จะได้เฉพาะการควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่อาจมี micrometastasis เกิดขึ้นได้ สำหรับการให้พร้อมกันทั้ง 2 วิธีนั้นมีข้อดีคือได้ synergistic effect แต่ในขณะเดียวกันก็เพิ่มผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย ในบางครั้งทำให้ไม่สามารถให้ full dose ของแต่ละวิธีการรักษาได้

สำหรับผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง



concurrent และ sequential นั้นพบว่าทำให้ concurrent CT-RT มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า sequential treatment และมีผลข้างเคียงที่มากกว่าเช่นกัน cochrane meta-analysis พบว่า concurrent

CT-RT ลดอัตราการเสียชีวิตที่ 2 ปีได้อย่างมีนัยสำคัญ ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบ 2 วิธีการรักษาในการศึกษาต่าง ๆ และตารางที่ 4 แสดงผลการรักษาของยา Docetaxel, Cisplatin, และการฉายรังสี

Author	Chemotherapy	Treatment	N	MST (mo)	Long-term survival (%)	Grade 3-4 esophagitis (%)
Furuse (1999) [3] (Japan)	Cisplatin/vindesine/mitomycin	Concurrent	156	16.5 (P=0.04)	15.8 ^b	3
		Sequential (chemotherapy → radiation)	158	13.3	8.9 ^b	2
Curran (2000) [4,5] (RTOG)	Cisplatin/vinblastine	Concurrent (Radiation in daily fractions)	597 to total	17.0 (P=0.046 vs Seq)	21 ^c	25
	Cisplatin/etoposide	Concurrent (Radiation in twice daily fractions)		15.2	17 ^c	44
	Cisplatin/vinblastine	Sequential (chemotherapy → radiation)		14.6	12 ^c	4
Fournel (2001) [6] (GLOT-GFPC)	Concurrent cisplatin/etoposide	Concurrent	103	15 (P=0.41)	35 ^d	26
	Consolidation Cisplatin/vinorelbine	Sequential (chemotherapy → radiation)	104	13.8	23 ^d	0
	Cisplatin/vinorelbine					

ตารางที่ 3. Concurrent vs. sequential chemotherapy in locally advanced NSCLC

a Abbreviations : N, number of patients; MST, median survival time; mo, months; →, followed by.

b 5-year survival

c 4-year survival

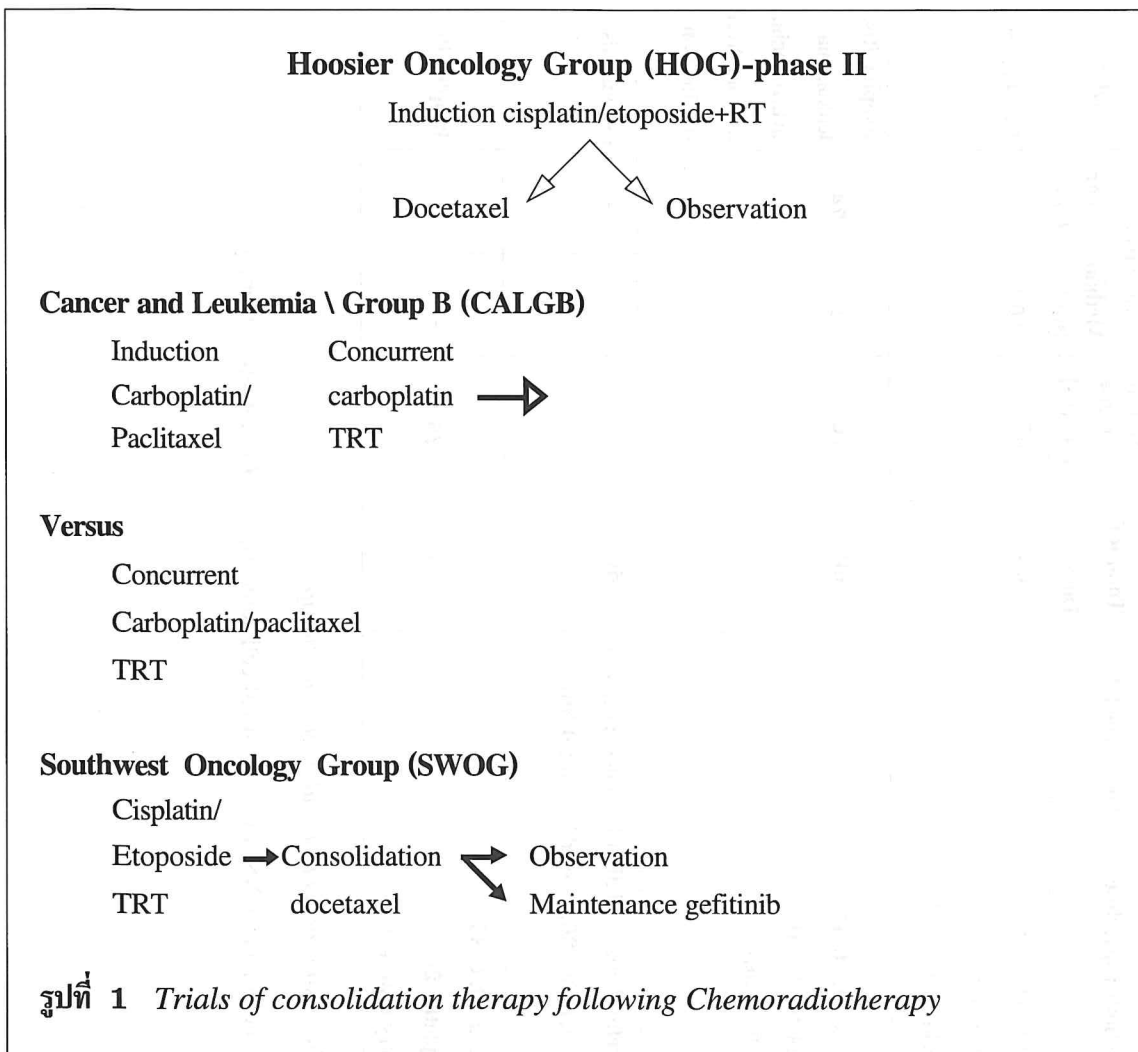
d 2-year survival



Study	Population and study type	Chemotherapy, dose in mg/m ² , (schedule)	Total RT Dose, Gy	Overall response rate (%)	Survival		DLT
					Median (mo)	1-year (%)	
Mudad [7]	19 evaluable patients with unresectable stage -IIIA or -IIIB NSCLC Phase I	Docetaxel, 15-25 Cisplatin, 25 (weekly for 6 weeks)	60	37	10.5	-	Esophagitis
Segawa [8]	33 evaluable patients with stage IIIB or IIIB NSCLC phase I/II	Docetaxel, 20-45 Cisplatin, 30-40 (d1,8,29,36)	60	70	23	74	Esophagitis, leukopenia, neutropenia, anemia, liver dysfunction
Yamamoto [9]	21 patients with unresectable stage IIIA or IIIB NSCLC Phase I	Docetaxel and cisplatin (doses not specified) (d1,8,15,29,36,43 or d1,8,15,29,36)	60	90	-	-	Esophagitis
Wu [10]	16 evaluable patients with unresectable stage III NSCLC Phase I	Docetaxel, 0-30 Cisplatin, 20 (every 6 weeks)	63	75	-	-	Esophagitis

ตารางที่ 4. Concurrent multimodality phase I/II studies using docetaxel and radiation therapy^a

^a Abbreviations: d, day; DLT, dose-limiting toxicity; mo, months; NSCLC, non-small-cell lung cancer; RT, radiation therapy



ถึงแม้ว่า concurrent therapy จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามก็ทำให้มี median survival เพิ่มขึ้นดีที่สุดเพียง 3 เดือนเท่านั้น และมากกว่า 75% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบตามที่กำหนด เสียชีวิตจากการกลับเป็นซ้ำของโรค ทำให้มีความพยายามในการพัฒนาวิธีการรักษาให้ดียิ่งขึ้นไปอีกนั่นคือ -เพิ่มการให้ consolidation therapy เข้าไป หลังจาก concurrent CT-RT มีหลายการศึกษาที่ทำการให้ consolidation therapy ดังแสดงในรูปที่ 1

สำหรับยา Docetaxel ที่มีการศึกษาใน SWOG-

9504 นั้น รวมถึงการศึกษาอื่น ๆ มีหลักฐานทางห้องปฏิบัติการว่าเป็นยาเคมีบำบัดตัวใหม่ที่ได้ผลดีมากต่อ tumor ที่มี p53 mutation รวมถึง Bcl-2 phosphorylation และ p27 induction ดังนั้นจึงเหมาะที่จะใช้หลังจากเกิดการทำลาย DNA จากการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด จึงได้นำมาใช้ในการศึกษา consolidation therapy

สรุป

1. จากข้อมูลของ adjuvant chemotherapy ที่มีในปัจจุบันนี้ การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวถือว่าไม่



เพียงพอในระยะที่ I, II ควรให้ adjuvant chemotherapy ส่วนการให้รังสีรักษาหลังการผ่าตัดในระยะที่ I, II ไม่พบว่ามีความประโยชน์ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

2. สำหรับในระยะที่ III การให้ Postoperative Radiotherapy ยังคง controversy อยู่ แต่ในทางปฏิบัติ ยังคงนิยมให้ในหลาย ๆ สถาบัน
3. ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนในการให้ neoadjuvant CT-RT ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดได้
4. ในผู้ป่วย bulky stage III ที่ได้รับ concurrent CT-RT แล้วการผ่าตัดตามหลังพบว่าไม่มีประโยชน์อย่างชัดเจน
5. สำหรับผู้ป่วย locally advanced stage III ที่ประเมินว่าผ่าตัดไม่ได้ การให้ 2 modality ของรังสีและเคมีบำบัด ถือเป็นมาตรฐาน โดยมีหลักฐานเอนเอียงไปในทางการให้ concurrent CT-RT
6. มีความเป็นไปได้ที่จะได้ประโยชน์จาก
 - การผ่าตัด
 - การให้ Neoadjuvant CT
 - การให้ Consolidation CT
 - การฉายรังสีแบบ hyperfractionation
 ว่าจะดีกว่าการรักษามาตรฐานด้วย CT-RT ที่ใช้ในปัจจุบัน แต่ในขณะนี้ยังคงต้องรอการพิสูจน์จากหลาย ๆ การศึกษาอยู่

บรรณานุกรม

1. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschet J. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 2025-2205.
2. Ruckdeschet JC. Combined modality therapy of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: 429-439.
3. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. 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: 1692-2699.
4. Curran W, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients (pts) with unresected stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 18: Abstract and presentation 1891.
5. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. 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: 121. Abstract 2499.
6. Fournel P, Perol M, Gilles R, et al. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001. Abstract 1246.
7. Mudar R, Ramsey M, Kovitz K, et al. Concomitant weekly docetaxel, cisplatin and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: a dose-finding study. *Lung Cancer* 2003; 39: 173-177.
8. Segawa Y, Ueoka H, Kiura K, et al. A phase I/II study of docetaxel (TXT) and cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiotherapy (RTR) for locally advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 108a. Abstract 1988.
9. Yamamoto N, Nakagawa K, Uezima H, et al. Phase I study of weekly chemotherapy of docetaxel (DOC) + cisplatin (CDDP) with concurrent thoracic radiation therapy (TRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): correlation between A1-acid-glycoprotein (AAG) and esophagitis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 154b. Abstract 2766.
10. Wu H-G, Bang Y-J, Choi Ek, et al. Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin concurrent with thoracic radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52: 15-80.
11. Keller SM, Sudeshna A, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217-1222.
12. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. The Big Lung chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 632. Abstract 2543.
13. Scagliotti GV, Roldano F, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-1461.
14. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.