

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SİSPLATİN-
ETOPOSİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

**EFFICACY OF CISPLATIN-ETOPOSIDE CHEMOTHERAPY IN ADVANCED
NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

Zeynep Zeren UÇAR, Nimet AKSEL, Aydan ÇAKAN, Ayőe ÖZSÖZ

Dr. Suat Seren İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araőtırma
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz KliniĐi, İZMİR

Yazıőma Adresi:

Dr.Zeynep Zeren Uçar

2018 Sk. No:14/3 Batı Ap.

35280 Bostanlı-İZMİR

Tel:0232 330 20 53

Faks: 0232 247 54 60

e-mail: zeynep_zeren_ucar@hotmail.com

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE SİSPLATİN
ETOPOSİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

ÖZET

İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yeri uzun yıllardır tartışma konusudur. Bu çalışmada sisplatin-etoposid tedavi rejiminin etkinliğinin semptomatik tedavi ile sağkalıma etkisi açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Ocak 1997-Mart 2001 arasında kliniğimizde evre IIIB ve IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 60 olgu çalışmaya alındı. Otuz olguya kemoterapi, 30 olguya semptomatik tedavi uygulandı. Kemoterapi alan olgulara üç hafta aralarla maksimum altı siklus olacak şekilde ilk gün 80 mg/m² sisplatin ve ilk başlanacak üç gün sürecek şekilde günde 100 mg/m² etoposide IV uygulandı. Sağkalım analizleri 'Kaplan-Meier Product-Limit' yöntemiyle hesaplandı. Evre IIIB'de kemoterapi alan 20 olguda medyan sağkalım süresi 13.9 ay, bir yıllık sağkalım oranı % 60, semptomatik tedavi alan 22 olguda ise 6.3 ay ve % 18 bulundu. Evre IV'te ise, kemoterapi alan 10 olguda medyan sağkalım süresi 9.4 ay ve bir yıllık sağkalım oranı % 40, semptomatik tedavi alan 8 olguda ise 3.7 ay ve %25 bulundu. Semptomatik tedavi ve kemoterapi gruplarının medyan sağkalım süreleri ve bir yıllık sağkalım oranları arasındaki fark evre IIIB olgularında kemoterapi lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.0003, p<0.005). Evre IV'te ise fark anlamlı değildi. Kemoterapiye yanıt %26 kısmi, %3.3 tam yanıt şeklindeydi. Toplam yanıt oranı %29.3 idi. Toplam yan etki görülme oranı % 63.3 idi (5 olguda grade 3, 1 olguda grade 4).

Sonuç olarak; ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatin-etoposid kemoterapisinin etkin bir tedavi yöntemi olduğu ve hala tercih edilebileceği, bu etkinliğin evre IV' ten çok evre IIIB' de daha belirgin olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Sözcükler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kemoterapi, sisplatin, etoposid

EFFICACY OF CISPLATIN-ETOPOSIDE CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

The role of chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer has been a matter of concern for many years. This study aims to compare cisplatin-

etoposide combined treatment modality with supportive treatment according to their effects on survival.

Between 1997-2001, 60 patients, who were diagnosed as having stage IIIB and IV non-small cell lung cancer in our clinic, were included in the study. Following all necessary clinical staging procedures, 30 cases received chemotherapy, while remaining 30 cases were treated symptomatically. Chemotherapy protocol included cisplatin with a dose of 80 mg/m²/day intravenously administered on the first day and etoposide with a dose of 100 mg/m²/day starting the first day, continuing for three days in three weeks intervals for a maximum of six cycles. "Kaplan-Meier Product-Limit" method was utilized for survival analysis.

In stage IIIB; 20 cases, who received chemotherapy, had a median survival as 13.9 months and one year survival rate as 60 %. 22 cases, who were treated symptomatically, had a median survival as 6.3 months and one year survival rate as 18 %.

In stage IV; 10 cases, who received chemotherapy, had a median survival, as 9.4 months and one year survival rate as 40 %. 8 cases, who were treated symptomatically, had a median survival as 3.7 months and one year survival rate as 25 %.

The difference of median survivals and one year survival rates between chemotherapy group and symptomatic group were statistically significant for chemotherapy group in stage IIIB ($p < 0.0003$, $p < 0.005$) while the difference wasn't significant in stage IV. Partial and complete response rates were 26 % and 3.3 % respectively, with a total response rate of 29.3 %. Chemotherapy related side effects were encountered in 63.3 % of the cases (grade 3 side effect in 5 cases, grade 4 side effect in one case).

In conclusion; we have suggested that chemotherapy with cisplatin-etoposide is an effective treatment method in management of advanced stage non-small cell lung cancer and can still be preferred, and this effect is more appaarent in stage IIIB disease than stage IV disease.

Key Words: Non-small cell lung cancer, chemotherapy, cisplatin, etoposide

GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni kuşak kemoterapötiklerin yaygın kullanıma girdiği günümüzde, üç durum vardır ki hala sisplatin-etoposid rejimi tercih edilir. Birincisi küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ayırımının yapılamadığı durumlar, ikincisi maliyet-yarar oranını göz önüne almamız gereken durumlar,, üçüncüsü ise kemoterapi ile eş zamanlı radyoterapi (RT) planlanan olgulardır (1).

Bu çalışmada, ileri evre KHDAK' de sisplatin-etoposid kemoterapi rejiminin sağkalıma etkisinin semptomatik tedaviye göre üstün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1997-2001 yılları arasında kliniğimizde yatarak histolojik olarak kanıtlanmış KHDAK tanısı alan, klinik evrelemesi tamamlanmış olup, evre IIIB ve IV grubunda yer alan, yaşları 40 ile 78 arasında değişen 60 erkek hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Karnofsky performans indeksi (KPI)' ne göre klinik performansı 70 ve üzerinde, son bir ay içindeki kilo kaybı % 10' dan az, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan, daha önce cerrahi tedavi, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmamış olan, eşlik eden malignitesi bulunmayan, tedaviye uyum problemi olmayan, Hb değeri 11 gr/dl ve üzerinde, lökosit değeri $3.0 \times 10^9/L$ ve üzerinde, trombosit değeri $100 \times 10^9/L$ ve üzerinde ve LDH düzeyi normal olan olgulara

kemoterapi uygulandı. Bu kriterlere göre tedavi planlanan, ancak sosyoekonomik koşullarının yetersiz olması veya hastanın tedaviyi kabul etmemesi gibi nedenlerle kemoterapi uygulayamadığımız olgular destek tedavisi grubuna alındı.

Olgular, kemoterapi (KT) alanlar ve semptomatik tedavi (ST) alanlar şeklinde iki gruba ayrılarak sağkalım oranları karşılaştırıldı. Ayrıca olgular evre IIIB ve evre IV olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak da sağkalım oranları incelendi.

Kemoterapi planlanan hastalara; sisplatin 80 mg/m² dozda, bir saatlik infüzyon şeklinde birinci gün ve etoposid 100 mg/m²/gün dozda, birer saatlik infüzyonlar şeklinde üç gün uygulandı. Premedikasyon için 8 mg deksametazon IV, 50 mg difenhidramin IV ve 8 mg ondansetron PO/IV verildi. Kemoterapi programı üç haftada bir tekrarlandı ve tedavi süresi en fazla altı siklus olarak belirlendi. Her siklus sonrasında radyolojik yanıt postero-anterior akciğer radyografisi ile değerlendirildi. İkinci siklus sonrasında toraks bilgisayarlı tomografisi ile, Dünya Sağlık Örgütü' nün kriterlerine göre, yanıt değerlendirildi (2). Yanıt görülenlerde tedaviye devam edilirken, progresyon izlenenlerde tedavi kesildi. Altı siklusun tamamlanmasından bir ay sonra toraks ve beyin bilgisayarlı tomografisi,, kemik sintigrafisi ve bronkoskopi ile genel yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Daha sonra üçer aylık ilaçsız kontroller yapıldı.

Vena kava superior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı, kemik metastazı ve masif hemoptizisi olan hastalara palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı.

Kemoterapi sırasında gözlenen yan etkiler derecelendirilerek kaydedildi.

Hastaların çalışma sonlandırıldığı tarihteki son sağlık durumları ve eğer yaşamıyorlarsa ölüm tarihleri kaydedildi ve patolojik tanı aldığı tarihten ölüm tarihine kadar geçen süre ay cinsinden belirlenerek sağkalım süresi olarak kaydedildi..

İstatistiksel incelemelerde "SPSS 10.0 for Windows" programından yararlanıldı. İki grup ortalamaları "Student-t", oranları ise "ki-kare" testleri ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki bağıntı analizinde, parametrik değerler için "Pearson Product-Moment", medyanlar için "Mann-Whitney-U" ve "Kruskal-Wallis" testleri, bağıntı için ise "Spearman-R" testleri kullanıldı. Sağkalım analizleri "Kaplan-Meier Product-Limit" yöntemiyle hesaplandı. İki grup arasındaki sağkalım farkları Log-Rank testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde p değerinin 0.05 veya daha küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tümü erkek olan olguların yaşları 40 ile 78 arasında değişmekte olup ortalaması 60.3 (\pm 8.67) idi.

Olguların demografik özellikleri tablo I' de özetlendi.

Tablo I: Olguların Demografik Özellikleri

	KT Grubu (n=30)	ST Grubu (n=30)	Gruplar Arası Fark
Yaş ortalaması	59.4 (\pm 8.3)	61.1 (\pm 9.0)	p= 0.44
KPİ (Medyan)	84	84	p=0.95
Histolojik tip			
• Adenokanser	2	4	p=0.67
• Skuamöz	19	17	
• KHDAK	9	9	

Kemoterapi alan olguların 8' inde tek, 2'sinde iki, semptomatik tedavi alanların tümünde tek organda metastaz saptandı. Kemoterapi alan olgularda en sık metastaz yeri akciğer, semptomatik tedavi alan olgularda en sık görülen metastaz yeri kemik idi. Metastaz saptanan organların dağılımı tablo II' de gösterildi.

Tablo II: Metastaz Saptanan Organların Dağılımı (p=0.44)

KT Alan Olgular	ST Alan Olgular
------------------------	------------------------

Akciğer	2	Akciğer	5
Kemik	4	Kemik	2
Surrenal	1	Surrenal	1
Karaciğer	1		
KC ve böbrek	1		
Kemik ve beyin	1		

ST grubunda 30, KT grubunda 30 olgu vardı. KT grubuna ortalama 4.97 (± 1.38) siklus tedavi verildi.

Çalışmaya alınan olguların 10' unda palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı. Bu olguların 3 tanesi ST, 7 tanesi KT grubundaydı. Radyoterapi uygulanan alan; ST grubunda 2, KT grubunda 3 olguda primer tümör ve mediasten, KT grubunda 3 olguda metastaz organı, ST grubunda 1, KT grubunda 1 olguda her ikisi birlikteydi.

Olguların yaşam süreleri 0.43-41.1 ay (13-1233 gün) arasında değişmekteydi. Olgular ölüm tarihlerine dek izlendi. Çalışma sonlandırıldığında semptomatik tedavi alan iki olgu, kemoterapi alan 11 olgu halen sağdı. Her iki gruptaki olgu sayıları, medyan sağkalım süreleri ve standart sapmaları, 12 ve 24 aylık sağkalım oranları Tablo III' te görülmektedir.

Tablo III: Tedavi Şekline Göre Ay Olarak Medyan Sağkalım Süreleri ve 12 ve 24 Aylık Sağkalım Oranları

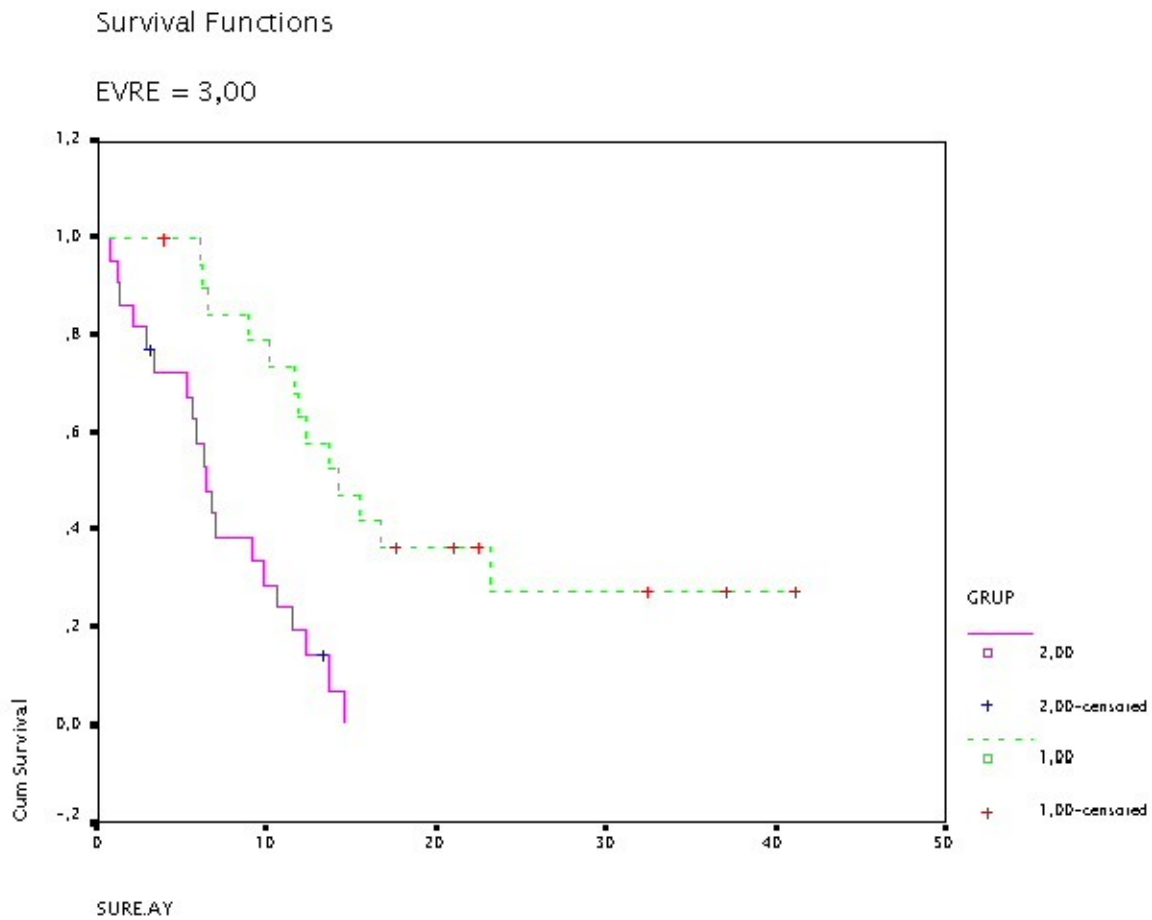
Tedavi Şekli	KT	ST	Fark
<u>Evre IIIB:</u>			
Olgu sayısı	20	22	
Medyan sağkalım	13.9 ay	6.3 ay	p=0.0003
12 Aylık sağkalım	% 60	% 18	p=0.005
<u>Evre IV:</u>			
Olgu sayısı	10	8	
Medyan sağkalım	9.4 ay	3.7 ay	p=0.18
12 Aylık sağkalım	% 40	% 25	p=0.50
<u>Toplam:</u>			

Olgu sayısı	30	30	
Medyan sağkalım	12.7 ay	5.8 ay	p=0.0003
12 Aylık sağkalım	% 53	% 20	p=0.007

Evre IIIB KHDAK'inde ST ile KT arasındaki sağkalım farkı Log-Rank testine göre değerlendirildiğinde KT lehine anlamlı bulundu ($p < 0.005$) (Grafik 1).

Grafik 1. Evre IIIB KHDAK' de Tedaviye Göre Sağkalım

Evre IV KHDAK'inde ST ile KT arasındaki sağkalım farkı Log-Rank testine

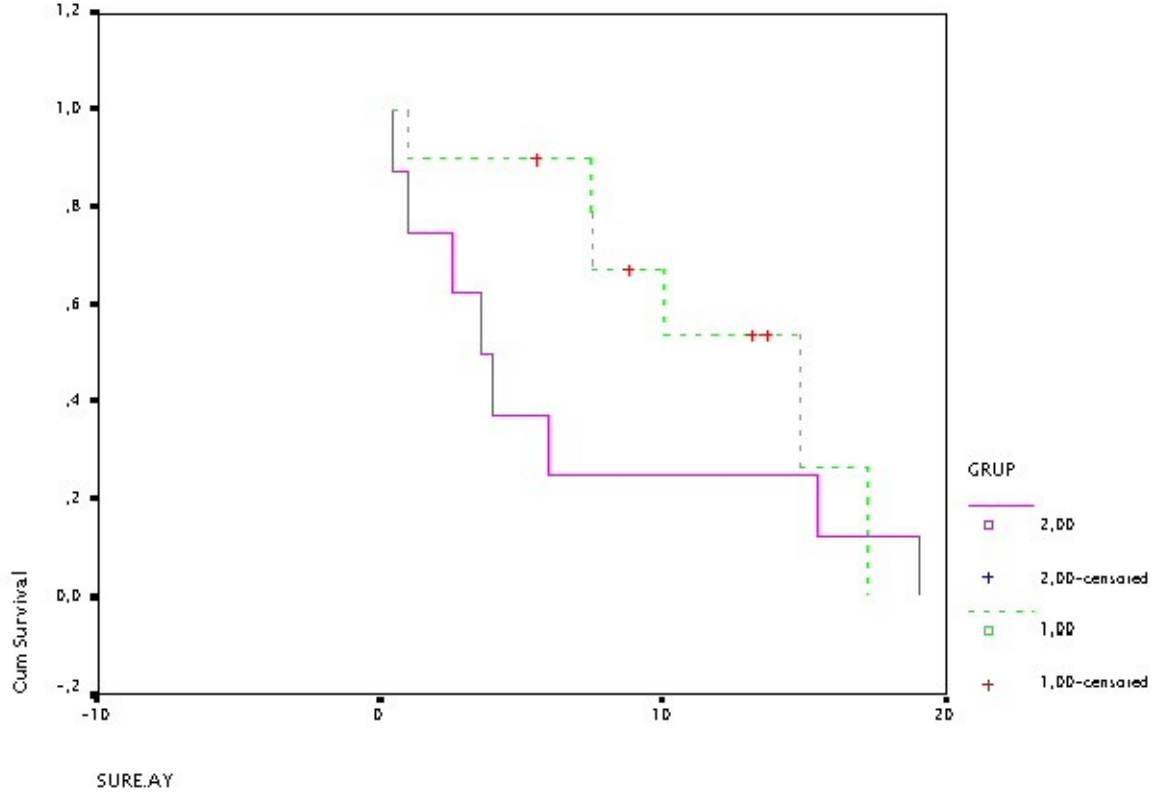


göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.5$) (Grafik 2).

Grafik 2. Evre IV KHDAK' de Tedaviye Göre Sağkalım

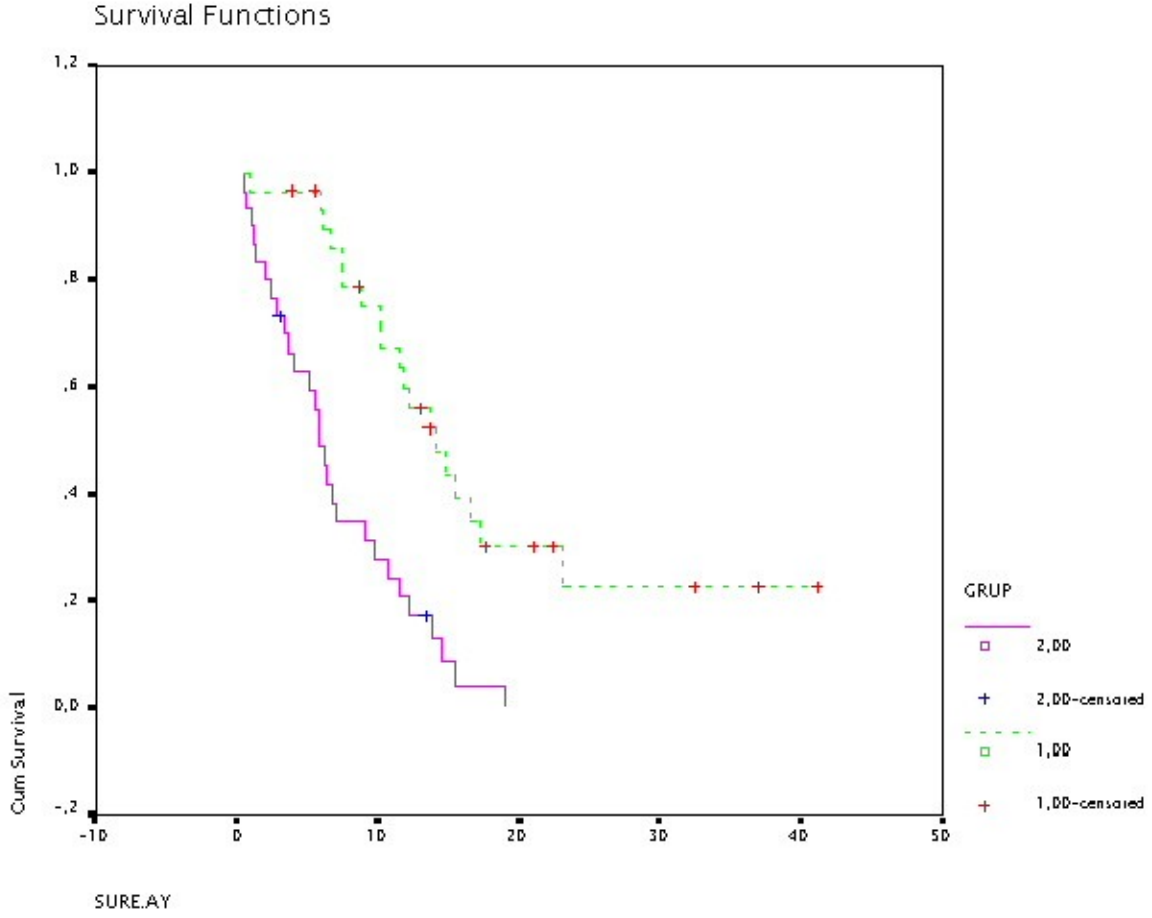
Survival Functions

EVRE = 4,00



Evre IIIB ve evre IV olgular birlikte ele alındığında ST ile KT arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p= 0.0003$) (Grafik 3).

Grafik 3: İleri Evre KHDAK' de Tedaviye Göre Sağkalım



Her iki grupta tedavi şekli dışında, sağkalım üzerine etkili diğer faktörler araştırıldı; yaş, histolojik tip, palyatif RT uygulanması, yan etki görülmesi ile sağkalım süresi arasında bağıntı bulunmadığı, KT grubunda siklus sayısı arttıkça sağkalım süresinin uzamadığı, ancak tedaviye yanıt oranının bu süreyi etkilediği saptandı ($p=0.01$).

Kemoterapi grubunda olguların tedaviye yanıtları Tablo IV' te gösterildi.

Tablo IV: Kemoterapi Grubunda Tedaviye Yanıt Durumu

Progresyon	Değişiklik Yok	Kısmi Yanıt	Tam Yanıt
7 (% 23,3)	14 (% 46,7)	8 (% 26)	1 (% 3,3)

Tedaviye yanıt oranı ile yaş ($p=0.94$), performans ($p=0.24$), histolojik tip ($p=0.51$) ve yan etki arasında korelasyon saptanmazken tedaviye yanıt oranı ile kemoterapi siklus sayısı ($p<0.005$) arasında bağıntı saptandı.

KT uygulanan olguların 20'sinde (% 66) yan etki gözlemlendi. Yan etkiler Tablo V' de özetlendi. Kemoterapi alan hastalarda tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde yan etki gözlenmedi.

Tablo V: Kemoterapi Alanlarda Gözlenen Yan Etkiler

Yan Etki	Görülme Sıklığı
Hematolojik	% 63.3
Gastrointestinal	% 26.6
Üriner	% 23.3
Saç dökülmesi	% 16.5
İnfeksiyon	% 13.3
Kardiyak	% 3.3
Toplam	% 63.3

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların prognoz ve sağkalımını etkileyen pekçok faktör vardır. Stanley ve ark. performans başta olmak üzere hastalığın yayılımı, kilo kaybı gibi faktörlerin sağkalımı etkilediğini ve bu faktörler göz önüne alındığında medyan sağkalımın 6 ile 72 hafta arasında değiştiğini saptamışlardır (3). Capewell ve ark. 651 olguluk serilerinde performans durumunun en iyi prognostik faktör olduğunu, evre ve yaşla da ilişkisi bulunduğunu göstermişlerdir (4). Bizim çalışmamızda, DT ve KT alan grup karşılaştırıldığında klinik performans ($p=0.9$), yaş ortalaması ($p=0.4$), hastalığın yayılımı ($p=0.6$) bakımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve her iki grupta KPI 70' in altında olan, kilo kaybı >10 olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bunların sağkalım üzerine etkileri en aza indirgenerek KT'nin sağkalıma etkisi araştırılmış oldu.

Charloux ve ark., Macchiarini ve ark, Halilçolar ve ark. histolojik tip ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamazken, Sause ve ark., Rosenthal ve ark'larının yaptığı çalışmalarda ve bizim çalışmamızda histolojik tip ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (5,6,7,8,9). Ancak çalışmamızda adenokarsinom tanısı alan olgu sayısı az olduğu göz önüne alınmalıdır.

Sağkalımı etkileyen önemli faktörlerden biri de tedavi şeklidir. İleri evre KHDAK'de KT'nin yaşam süresine etkisi tartışmalıdır. Bugün akciğer kanserinde klasik tedavi olarak kabul edilen sisplatin-etoposid tedavisini değişik tedavi yöntemleriyle karşılaştıran pekçok çalışma vardır. Bu çalışmalar evre IIIB ve IV KHDAK'de yalnızca iyi bir destekleyici tedavi ile medyan sağkalımın 2.3- 5.3 ay iken kombine KT yapılanlarda 6.8- 8.6 ay olduğunu göstermiştir (10). Marino ve ark. da sisplatin-etoposid kemoterapisi ve semptomatik tedaviyi karşılaştıran sekiz çalışmanın meta-analizinde ST ile 3.9 ay olan medyan sağkalımın, KT ile 6.9 aya yükseldiğini saptamışlardır (11). Çalışmamızda ST grubunda medyan sağkalım 5.85 ay bulundu. KT ile medyan sağkalım süresi 12.7 aya uzadı. Çalışmamızda sağkalım süresinin daha iyi olması adenokarsinom tanısı alanların az olması ve uygulanan KT siklus sayısı ortalamasının yüksek olmasına bağlanabilir. Ganz ve ark., Callerino ve ark. ve Kaasa ve ark. ileri evre KHDAK'de ST ve KT alan gruplar arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulmazken William ve ark. sınırlı KHDAK'de ST alanlarda medyan sağkalımı 26 hafta, KT alanlarda 43 hafta olarak bulmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (12,13,14,15). Bu çalışmalar ışığında sonuçların farklı olacağını düşünerek, ileri evreyi Evre IIIB ve IV'ü ayrı olarak ele aldık. Sonuçta çalışmamızda Evre IV KHDAK'de medyan sağkalım açısından DT ve KT alan gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.18$) Evre IIIB KHDAK'de medyan sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p=0003$).

Literatürde yanıt oranları % 13-73 arasında değişmektedir, ancak çoğu hastada % 50' nin altındadır (10). Halilçolar ve ark. yaptığı çalışmada metastatik KHDAK'de yanıt oranını % 45 saptanırken (7), çalışmamızda da yanıt oranı % 29.3 olarak saptanmıştır.

Yan etkiler açısından literatür incelendiğinde, genelde tolere edilebilir düzeyde oranlar bildirilmiştir (11,16). Bizim çalışmamızda, toplam yan etki oranının % 63 olmasına karşın, hiçbir tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde değildi ve grade 3-4 yan etki oranı % 26 bulundu.

Sonuç olarak; ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatin-etoposid kemoterapisinin etkin bir tedavi yöntemi olduğu ve hala tercih edilebileceği, bu etkinliğin evre IV' ten çok evre IIIB' de daha belirgin olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Ardizzoni A, Antonelli G, Grossi F, et al. The combination of etoposide and cisplatin in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 5): S13-7
2. Çopur SA, Fırat S, Altınbaş H ve ark. Akciğer kanserlerinde tedavi. *Solunum Hastalıkları* 1995; 6: 145-63.
3. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *JNCI* 1980; 65: 25-32.
4. Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. *Thorax* 1990; 45: 951-6
5. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: 123-34

6. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 Non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 1993; 106: 80-9
7. Halilçolar H, Aksel N, Ertuğrul G, et al. Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sisplatin-Etoposid Tedavisinin Etkinliği. *Toraks Dergisi* 2001; 2: 13-16.
8. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectabl non-small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64
9. Rosenthal SA, Curran CJ, Herbert SH. Clinical stage II non-small lung cancer treated with radiation therapy alone. *Cancer* 1992; 70: 2410-17.
10. Buccheri GF. Chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: the old vexata questo. *Chest* 1991; 99: 1328-29.
11. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994; 106: 861-5.
12. Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM et al. Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer: Does chemotherapy make a difference? *Cancer* 1989; 63: 1271-78.
13. Callerino R, Tummarello D, Porfiri E et al. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A prospective randomized trial with alternating chemotherapy CEP/MEC versus no treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1934-43

14. Kaasa S, Lund E, Thorud E, et al. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67: 2443-7.
15. Williams CJ. Randomized trial comparing cisplatin/vindesine with no chemotherapy in unresectable non-small cell lung cancer (abstr). *Proc Eur Conf Clin Oncol* 1987; 49: 13.
16. Crino L, Tonato M, Darwish S, et al. A randomised trial of three cisplatin-containing regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A study of the Umbrian Lung Cancer Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 52-6