

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Kemoterapi

CHEMOTHERAPY REJIMENS IN SMALL CELL LUNÜ CANCER

Fikri IÇLİ*

* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji ABD, ANKARA

Küçük hücreli kanser akciğer kanserlerinin yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Proliterasyon hızı yüksek olan bu hastalıkta tanı aşamasında mikroskopik veya makroskopik uzak metastaz hemen daima vardır. Diğer akciğer karışerlerinin aksine bu kanser sitotoksik kemoterapiye çok duyarlıdır. Standard kemoterapi uygulamaları %50'si tam remisyon olmak üzere hastaların %75-90'ında yanıt sağlamaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) evreleme toraksa sınırlı hastalık (TSH) veya yaygın hastalık (YH) şeklinde yapılır. Hastalık yalnız bir hemitorakstamedia- stende veya supraklavikular fossada ise TSH, bunların dışında yayılım varsa YH tanımı kullanılır. Hastanın genel durumu yani performans statüsü (PS) değerlendirilmesiyle birlikte evre, KHAK'de en önemli Prognostik göstergedir. Bunun dışında tedaviye yanıt şekli, yanıt hızı ve metastaz bölgeleri de prognoza etkilidir.

KHAK'de ilk kombine kemoterapi uygulamaları siklofosfamid (C) metotreksat (M) ve CCNU gibi ilaçlarla yapılmıştır. Bu çalışmalarda CM kombinasyonuna CCNU eklenmesiyle sağkalım süresinin arttığı gösterilmiştir (1).

Daha sonra geliştirilen CAV (siklofosfamid, adriamisin ve vinkristin) ve VP (VP-16 ve cisplatin) ilaç kombinasyonları remisyon ve sağkalım oranlarını biraz daha artırarak halen kullanılmakta olan **Standard** tedaviler grubuna girmişlerdir (Tablo 1).

Bunlardan CAV kombinasyonu ile %30-40 tam remisyon olmak üzere %70-80 yanıt alınabilmektedir (2). CAV'la birlikte VP-16 veya vinkristin yerine VP-16 eklenmesiyle sağkalımda önemli bir artış gözlenmiştir (3,4).

Sinerjistik etki yapan 2 ilacın birleştirilmesiyle oluşan VP kombinasyonu ile %30-50 tam remisyon ve %70-90 yanıt alınabilmektedir (5). Böylece VP ve CAV

tedavilerinin benzer etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak CAV tedavisine dirençli hastalarda VP ile yanıt alma olasılığı, VP'ye dirençli hastalarda CAV ile yanıt alma olasılığından daha fazladır (6).

Genel olarak bütün bu çalışmalarda maksimum etkinin ilk 6-12 haftada görüldüğü, bundan sonra uygulanan tedavilerin etkisinin az olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ilaç tedavilerinin ekonomik yükü ve yaşam kalitesini de düşünerek uzatılmaması gereği vardır.

CAV'ın 1 ve 3. kürlerde VP'nin 2 ve 4. kürlerde değişimli olarak uygulandığı bir çalışmada %70'i tam remisyon olan %85-95 yanıt sağlanabilmiştir (7). TSH'li olanlarda sonradan uygulanan radyoterapi ile tam remisyon oranı %80'e çıkmıştır. Ancak medyan sağkalım TSH'ta 1.5 yıl, YH'ta ise bir yıl kadar olabilmektedir. CAV ile VP'yi değişimli kullanan ve VP ile eş zamanlı RT uygulayan bir diğer çalışmada ise gene %70'i tam remisyon olan %94 yanıt alınmıştır (8). Ancak Southeastern onkoloji grubunun CAV, CAV değişimli VP ve yalnız VP içeren kombinasyonları karşılaştırmalı olarak uyguladığı çalışmasında yanıt oranları %58-59 ve sağkalımlarda 38-39 hafta olarak benzer çıkmıştır (9).

ECOG'un gene YH'lı olanlarda CAV değişimli HEM (heksametil-melamin, etoposid, metotreksat) ile yalnız CAV'ı karşılaştıran randomize çalışmasında ise değişimli tedavi daha yüksek remisyon ve sağkalım sağlamıştır (10). VVamplere ve arkadaşları da MEP (metotreksat, etoposid, cisplatin) kombinasyonunu CAV ile alterne kullandıklarında daha iyi sonuç ortaya çıkmıştır (11). Yaygın hastalığı olanlarda VP-16'nın başlangıçta kullanıldığı bu ve benzer çalışmalarda medyan sağkalım 6-8 hafta uzamaktadır.

Son yıllarda YH olanlarda kombine kemoterapinin yerine yaşam kalitesini daha az olumsuz etkileyen oral VP-16 (50-100 mg/günx10 gün şeklinde) uygulamaların benzer sağkalım sağladığı ve tercih edilmesi gerektiği şeklinde çalışmalarda çıkmıştır (12,13).

Radyoterapi ve kemoterapinin eş zamanlı birlikte kullanılmaları durumunda daha az lokal nüksler olmakla birlikte toksisite artmaktadır. Bu konuda 1992 yılında yapılan bir metaanaliz değerlendirmesinde eş zamanlı

Geliş Tarihi: 12.09.1995

Yazışma Adresi: Fikri IÇLİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onkoloji ABD
ANKARA

Tablo 1. Küçük hücreli akciğer kanserinde standart kombinasyon kemoterapileri

CAV		
Cyclophosphamide	100 mg/m ² iv	1.gün
Adriamycin	50 mg/m ² iv	1.gün
Vincristine	2 mg	1.gün
3 haftada bir tekrarlanır.		
VP		
VP-16	100 mg/m ² iv	x3 gün
Cisplatin	25 mg/m ² iv	x3 gün
veya		
VP-16	80 mg/m ² iv	x5 gün
Cisplatin	20 mg/m ² iv	x5 gün
3 haftada bir tekrarlanır.		

radoterapinin TSH'ta 3 yıllık sağkalım oranını %15.4 artırdığı gösterilmiştir (14). Buna rağmen eş zamanlı tedavinin toksisite dikkate alınarak dikkatli ve seçici uygulanması gerektiği kabul edilir. Gene bir metaanaliz değerlendirme sonucuna göre torasik radyoterapi fraksiyonunun küçük fakat istatistiksel anlamlı sağkalım artışı gerçekleştirdiği ortaya çıkmıştır (15).

Geçmişte yüksek doz kemoterapi ile daha iyi sonuç alınabileceğini bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır. Ancak yüksek doz uygulamaları Standard doz tedavilerle karşılaştıran randomize çalışmalarda önemli bir sağkalım avantajı görülmemiştir. Küçük hücreli akciğer kanserinde doz yüksekliği ile ilgili 60 çalışmanın metaanaliz sonuçlarına göre ne CAV, ne de VP kombinasyonu için doz yüksekliği ile tedavi yanıtı ve sağkalım arasında bir olumlu korelasyon görülmemiştir (16). Tedavi başlangıcında yüksek doz kullanımının muhtemelen dirençli hücre klonlarının gelişimini önleyerek daha uzun sağkalım sağlayabileceğini belirten ve bunun da bir yararı olmadığını gösteren çalışmalar vardır.

Standard kemoterapi ile yüksek doz kemoterapi-otolog kemik iliği transplantasyonunu karşılaştıran tek randomize çalışmada ise yüksek dozun remisyon oranını artırdığı fakat sağkalımı etkilemediği görülmüştür (17).

Küçük hücreli akciğer kanserinde beyin metastazı sıklığı dikkate alınarak profilaktik kafa ışınlanması yapılabilir. Ancak, bu tedavinin sağkalımı uzatmadığı ve daha çok bir yıldan uzun yaşayanlarda görüldüğü dikkate alınarak yalnız tam remisyon sağlananlarda uygulanması önerilir (18,19).

Sonuç olarak küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda halen rasyonel tedavi standart dozda VAC veya VP kombinasyonlarıdır. Bunların alterne kullanımının sağkalıma etkisi fazla olmayıp, VP'nin radyoterapi ile eşzamanlı kullanımının selektif bir grupta yararı olabilir. Yaşlı, VN grubundan ve PS'ü iyi olmayan hastalarda oral VP-16 gibi ılımlı tedaviler tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

- Hansen HH, Selawry DJ, Simon R, Cour DT, Van Wyk CE, Tucker RD, and Sealy B. Combination chemotherapy of advanced lung cancer. *Cancer* 1976; 38:2201-7.
- Livingston RB, Mirol JG, Chen TT. Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1984; 2:585-90.
- Aisner J, Wiernic PH. Chemotherapy and chemoimmunotherapy for small cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Cancer* 1980; 46:2543-9.
- Issell B, Rudolph A, Lawson R. The substitution of etoposide for doxorubicin in small cell lung cancer combination chemotherapy. *Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy* 1983; 2 (abstract).
- Einhorn L. Initial therapy with cisplatin plus VP-16 in small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1986; 13:3-9.
- Routh BJ, Johnson DH, Einhorn LH. Randomised study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer. A Phase III trial of Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 100:282-91.
- Natale RB, Shank B, Hilaris BS, Wittes RE. Combination cyclophosphamide, adriamycin and vincristine rapidly alternating with combination cisplatin and VP-16 in treatment of small cell lung cancer. *Am J Med* 1985; 79:303-8.
- Murray N, Hodzic E, Shols A. Alternating chemotherapy and thoracic and thoracic irradiation with concurrent cisplatin for limited stage small cell carcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984; 3:214 (abstract).
- Roth BJ, Johnson DH, Greco FA. A phase III trial of etoposide versus and cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus alternation of the two therapies for patients with extensive small cell lung cancer: Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8:225 (abstract).
- Ettinger DS, Finkelstein DM, Abeloff M. A randomised comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive stage small cell lung cancer. A phase III study of ECOG. *J Clin Oncol* 1990; 8:230-40.
- Wampler GL, Helm WJ, Ellison NM. Comparison of cyclophosphamide doxorubicin and vincristine with an alternating regimen of methotrexate, VP-16 and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine in the treatment of extensive disease small cell lung cancer. A Mid Atlantic Oncology Program study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1438-45.
- Greco FA, Johnson DH and Hainsworth JD. Chronic daily administration of oral Etoposide. *Sem in Oncol* 1990; 17:71-4.
- Carney DN, Grogan L, Smit EF, Harford P, Berendsen HH and Postmus PE. Single agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Sem in Oncol* 1990; 17:49-53.

14. Johnson DH, Arrigada P, Ihde DC. Metaanalysis of randomised trials evaluating the role of thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:288 (abstract).
15. Warde P and Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell lung carcinoma. A meta analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-5.
16. Klasa R, Murray N and Coldman A. Dose intensity metaanalysis of chemotherapy regimens in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:499-508.
17. Humblet Y, Symann M, Basly A, Delnunois L, Francis C, Machiels J, Beaudin M, Dogen J, Wernants P, Longueville J and Prignot J. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small cell cancer of the lung. A randomised study. *J Clin Oncol* 1987; 5:1864-73.
18. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS. Role of prophylactic irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer: Potential benefit restricted to patients in complete response. *Am J Med* 1983; 74:615-24.
19. Komaki R, Cox JD, Holoye PY. Changes in relative risk and sites of central nervous system metastases with effective combined chemotherapy and radiation therapy for small cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1983; 6:515-21.