

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Kemoterapî

CHEMOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Ahmet DEMİRKAZIK*

* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

Akciğer kanserlerinin dörtte üçünden fazlasını küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. İlk tanı sırasında hastaların %40-50'sinde uzak metastaz, %10-15'inde ise lokal yaygın hastalık (inoperabl) mevcuttur. Operabl olan hastaların ise %50'sinden fazlasında, bir süre sonra lokal nüks veya hematogen metastaz saptanmaktadır. Sonuç olarak, hastaların %80'den fazlası hastalıklarının bir döneminde sistemik kemoterapî adayı olmaktadır (1).

KHDAK'lerinde kemoterapinin rolü, medikal onkolojinin en çok tartışılan konularından birisidir. Bütün hastalara kemoterapi verilmesini önerenlerin (2) yanı sıra, hiçbir hastaya kemoterapi verilmemesi gerektiğini (klinik çalışmalar dışında) önerenler vardır (3). Kemoterapinin sağkalıma az oranda katkısının olabileceği düşünülmektedir.

KHDAK'li hastalarda tedavi öncesi prognostik faktörler değerlendirilmelidir:

1. Hastalığın evresi, sağkalım ve kemoterapiye cevap açısından önemlidir. Evre III hastalar, evre IV olanlara göre kemoterapiye daha iyi yanıt verirler (4,5).
2. Hastaların performans durumu da sağkalım ve tedaviye cevap açısından ikinci önemli parametredir (1).
3. Erkekler, tedavi öncesi kilo kaybı olan hastalar ve serum LDH düzeyi yüksek bulunanların sağkalım süreleri daha kısadır.
4. Karaciğer, kemik ve kemik iliği metastazlı hastaların kemoterapiye cevapları, diğer toraks dışı metastazlı hastalara göre daha kötüdür.
5. Çok ilaçlı rejimlere yanıt oranı, tek ilaç tedavilerine göre daha yüksektir. En yüksek cevap oranları, cisplatin, bir vlnka alkaloidi, mitomisin veya ifosfamide içeren kombinasyonlarla oluşmaktadır (6).

Geliş Tarihi: 05.09.1995

Yazışma Adresi: Ahmet DEMİRKAZIK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

TEK İLAÇ TEDAVİLERİ

Cisplatin, ifosfamid, mitomisin, vinblastin ve yüksek doz epirubisin tek başlarına kullanıldıklarında %20 kadar etkilidirler. Karboplatin, cisplatinden daha az etkili bulunmuştur. Ayrıca, karboplatinin myelosupresif etkisi olduğu için kombinasyon rejimlerinde kullanımı kısıtlıdır. Cisplatin, hafif myelotoksik etkiye sahip olduğu için, diğer ilaçlarla birlikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Siklofosfamid, doksorubisin, etoposid, 5-fluorouracil, methotreksat %15'den az etkili bulunan diğer tek ajan olarak etkili ilaçlardır.

Faz II çalışmalarıyla KHDAK'inde etkili olduğu gösterilen "edatrexate, gemcitabine, vinorelbine, irinotecan (CPT-11), paclitaxel, docetaxel" gibi yeni ilaçlara hiç tedavi almamış hastalardaki yanıt oranları %20-30 kadar bulunmuştur (7-10). Bu ilaçların kombinasyon rejimlerinde incelenmeleri devam etmektedir.

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Lokal yaygın hastalığı olanlarda %10 ve uzak metastazlı hastalarda %5 kadar tam remisyon kombinasyon rejimleriyle sağlanabilmektedir. Her iki grupta da sağkalım kazancı çok azdır.

Cisplatin birçok kombinasyonda temel ilaç olmuştur. Sık kullanılan ikinci bir ilaç da ifosfamiddir. Bu ilaç kombinasyonları ile %40'ın üzerine çıkan yanıt oranları elde edilebilmektedir (11-14). Fakat, bu çalışmaların hepsi de faz II randomize olmayan araştırmalardır. Bu nedenle heterojen hasta grupları içeren bu grupların sonuçları birbirleriyle karşılaştırılmamalıdır.

EVRE III HASTALARDA KEMOTERAPİ

İnoperabl olan bu grupta standart tedavi olarak radyoterapi uygulanır. Radyoterapiye objektif yanıt oranı yüksek olsa da 5 yıllık yaşam şansları %10'dan azdır. Bu nedenle evre III hastalarda kemoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapiden önce uygulanırsa, kemoterapiye küçülmüş tümör radyoterapiye daha iyi yanıt vermektedir. Radyoterapiyle eşzamanlı uygulanırsa, radyo-

Tablo 1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kullanılan kombinasyon rejimleri

Kombinasyon (kaynak)	Doz	Cevap (%)
MVC(11)		
Mitomisin	8-10mg/m ² x1	30-60
Vinblastin	6 mg/m ² x1	
Cisplatin	80-120 mg/m ²	
EPJ11)		
Etoposrid	80-100 mg/m ² x3	20-30
Cisplatin	80-100 mg/m ²	
CAP (12)		
Siklotosfamid	500 mg/m ² x1	15-25
Adriamisin	50mg/m ² x1	
Cisplatin	50 mg/m ² x1	
MIC (13)		
Mitomisin	6mg/m ² x1	35-50
Ifosfamid	3 g/m ² d	
Cisplatin	50 mg/m ² x1	
PIE (14)		
Cisplatin	20 mg/m ² x3	25-40
Ifosfamid	1,8g/m ² x3	
Etoposid	80 mg/m ² x3	

duyarlılığı artırmaktadır, indüksiyon kemoterapisi olarak verilirse inoperabl bir tümör operabl hale gelebilmekte veya daha kısıtlı bir cerrahi uygulanabilmektedir.

Ardışık Kemoterapi ve Radyoterapi

Neoadjuvant kemoterapiden sonra radyoterapi uygulanan ve yalnızca radyoterapi verilen hastalar prospektif randomize çalışmalarla değerlendirilmiştir. Uygulanan kemoterapiye yanıt oranları %40-60 gibi bulunmaktaysa da, bu gruptaki hastaların yalnız radyoterapi uygulananlara göre sağkalım avantajları (yapılan 4 çalışmada) 1-4 ay kadardır (15-18). Bu araştırmaların 2 tanesinde 3-5 yıldan sonra gruplararası sağkalım farkı olmadığı bildirilmiştir (15,16).

Eşzamanlı Kemoterapi ve Radyoterapi

Cisplatin ve fluorourasilin radyasyon duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Tek ilaç olarak veya ikisi birlikte ya da etoposid ile kombine olarak radyoterapiyle eşzamanlı olarak uygulanmaktadır. Radyoterapiyle birlikte kemoterapi önemli tedavi toksisitesine yol açmamaktadır. Yapılmakta olan prospektif randomize çalışmaların henüz uzun-dönem sonuçları belirlenmemişse de; bir çalışma, radyoterapiyle eşzamanlı cisplatin uygulamasının yalnız radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlayacağını düşündürmektedir (19).

Neoadjuvant Kemoterapi ve Cerrahi

Evre III hastalarda radyoterapi veya radyoterapiyle eşzamanlı kemoterapi standart tedavi olarak uygulanıyorsa da, hastaların çoğu lokal nüks veya uzak metastazların çıkması nedeniyle kaybedilmektedir. Birçok

hastada radyoterapi tümörü küçültüyorsa da tekrar lokal tümör büyümesi %40-70 oranında ortaya çıkmaktadır (20). Bazı çalışmalarda %25-35 gibi 3-5 yıllık sağkalım sonuçları bildirilmekteyse de bunlarda iyi prognostik hastalar seçildiği için diğer çalışmalarla karşılaştırmak gerekir (21). İndüksiyon kemoterapisinin, yalnız cerrahiye göre sağkalım avantajı olabileceğini öne süren az sayıda hasta içeren bir-iki çalışma varsa da, indüksiyon tedavisi yöntemi, bu konuda devam eden diğer prospektif randomize çalışma sonuçları alınıncaya kadar, "deneysel" kabul edilmelidir.

Metastatik Hastalarda Kemoterapi

Bu gruptaki hastalarda kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Küratif tedavileri mümkün olmayan bu hastalarda amaç.palyasyon sağlanması veya sağkalımın uzatılması olmalıdır.

Hernekadar kemoterapiye cevap verenlerde sağkalım uzayabiliyorsa da tüm grupta sağkalım avantajı bazı çalışmalarda gösterilememektedir. İyi destekleyici bakımında kemoterapi kadar etkili olabileceği öne sürülmektedir (22,23).

Yapılan çalışmalar objektif tedavi sonuçlarına göre değerlendiriliyorsa da, kemoterapinin palyatif etkisi objektif cevaptan daha yüksek oranda olmaktadır (24).

Doz yoğunluğunu artırmak için standart doz kemoterapi G-CSF kullanılarak daha kısa sürelerde uygulanmış (14 günde), ancak cevap oranı ya da sağkalım oranında artış saptanmamıştır (25).

SONUÇ

Evre III hastalarda amaç hastayı şifaya kavuşturmak olacağı için kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi yöntemleri (hastaya göre seçilerek) kombine kullanılmalıdır. Evre IV hastalarda ise amaç şifa olamayacağı için kemoterapi, palyatif amaçla veya olasılığı düşük de olsa sağkalımı uzatmak amacıyla uygun hastalara verilmelidir. Yaygın hastalığı olan hastalarda kemoterapi toksisitesi istenmeyeceği için, performans durumu iyi olan, genç ve tedavi almak isteyen hastalara kemoterapi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Shepherd FA. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Seminars in Oncology* 1994; 21:7-18.
2. Buccheri G. Chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. The old vexata question. *Chest* 1991; 99:1328-9.
3. Haskell CM. Chemotherapy and survival of patients with non-small cell lung cancer: A contrary view. *Chest* 1991; 99:1325.
4. Green MR. Chemotherapy and radiation for stage III non-small cell lung cancer. In: *ASCO Educational Book, 30th ed.* Dallas, Texas: Annual Meeting: 1994:178-82.

5. Donnadieu N, Paesmans M, Soulier JP. Chemotherapy of non-small cell lung cancer according to disease extent: A meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 1991; 7:243-52.
6. Maki E, Feld R. Prognostic factors in patients with non small cell lung cancer. A critique of the world literature. *Lung Cancer* 1991; 7:27-34.
7. Shepherd FA, Gatzemeier U, Gotfried M et al. An extended phase II study of Gemcitabine in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:330 (Abstr 1096).
8. Depierre R, Lemaire E, Debouls G et al. A phase II study of navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14:115-9.
9. Rigas J, Francis P, Kris M et al. Phase II trial of Taxotere on non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:336 (abstr 1121).
10. Fukuoka M, Niltani H, Suzuki A et al. A phase II study of CPT-11 a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10:16-20.
11. Bunn PA. The expanding role of cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1989; 16 (suppl 6): 10-21.
12. Rapp E, Pater J, Willan A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. A report of the Canadian multicentre trial. *J Clin Oncol* 1988; 6:633-48.
13. Cullen MH, Joshi R, Chetiyawardna A. Mitomycin, ifosfamide and cisplatin in non small cell lung cancer: Treatment good enough to compare. *Br J Cancer* 1988; 9:359-61.
14. Shrinian M, Lee JS, Dhingra HH et al. Phase II study of cisplatin, ifosfamide with mesna, and etoposide (PIE) chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(Suppl 1):49-53.
15. Mattson K, Holsti LR, Holsti P et al. Inoperable non-small cell lung cancer: Radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:477-82.
16. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL et al. Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemo-radiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1991; 115:681-6.
17. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323:940-5.
18. Le Chevalier T, Arrigada R, Tarayre M et al. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:58.
19. Trovo MG, Minatel E, Franchin G et al. Radiotherapy (RT) versus RT enhanced by Cisplatin (DDP) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized cooperative study. *Lung Cancer* 1991; 7:158 (abstr 590).
20. Wagner. Rational integration of radiation and chemotherapy in patients with unresectable stage III A or III B NSCLC. *Chest* 1993; 103:35S-42S.
21. Shepherd AF. Current Review: Induction chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1585-92.
22. Cellerino R, Tummarello D, Guidi F. A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:1453-61.
23. Kassa S, Lund E, Thorud E et al. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67:2443-77.
24. Hardy JR, Noble T, Smith IE. Symptom relief with moderate dose chemotherapy (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989; 60:764-6.
25. Johnson D, Levitt M, Manşon B et al. A phase II trial of filgrastim (r-metHu G-CSF) as an adjunct to cisplatin and etoposide chemotherapy in locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:338 (abstr 1131).