



## Tedavi Kararı, Tedavi Sonucu ve Seyri Özellikli Lokal İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Olgusu

### *A Case of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with an Unusual Decision of Treatment, the Result of Treatment, and Course*

Evrım Eylem Akpınar, Derya Hoşgün, Meral Gülhan

#### Özet

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserli olguların % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu olguların yaklaşık üçte biri lokal ileri evre olgulardır. Bu evredeki olgular çok heterojen bir gruptur ve bu nedenle tedavi planlaması daha zor ve özelliklidir. Bu olgularda genel tedavi yaklaşımı kemoradyoterapi olmakla beraber, tedavi kararı olgu bazında dikkatle ele alınmalıdır. Pemetreksed, timidilat sentazın ve diğer folat bağımlı enzimlerin potent inhibitörü olan sitotoksik bir ajandır. Non-homogeneous KHDAK'de, faz III çalışmalarla, önce ikinci daha sonra birinci basamak ve son olarak da idame tedavide etkinliği gösterilmiştir. Bu makalede, adenokarsinom hücre tipine sahip, klinik evresi IIIA3 olarak belirlenen, multipl komorbiditeleri olan, bu nedenle tedavi planlaması başlangıçta ve progresyonda güçlükler taşıyan, buna karşın tanı konduktan sonra 4 yıl geçmesine rağmen halen metabolik tam yanıtta olan bir KHDAK olgusu sunulmuştur. Tedavisi standart olmayan lokal ileri evre olgularda tedavi yaklaşımı gözden geçirilmiş ve ikinci basamakda pemetreksed tedavisine uzun süreli metabolik tam yanıt vurgulanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Küçük hücre dışı akciğer kanseri, pemetreksed, sağkalım, tedavi.

#### Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes 85% of lung cancer. One-third of these cases are locally advanced. The patients are heterogeneous in this state, and thus their plan of treatment is unique. Although standard treatment is combined chemoradiotherapy in these patients, the decision of treatment should be evaluated carefully for each patient. Pemetrexed is a cytotoxic agent, potent inhibitor of thymidylate synthetase and other folate-dependent enzymes. Phase III studies showed its effectiveness in the first and second line treatment of non-squamous NSCLC. In this report, a case of NSCLC with adenocarcinoma subtype who staged clinically as stage IIIA3 and had multiple co-morbidities was presented. For this reason, his initial treatment plan and treatment in progression resulted in difficulties. Nevertheless, the patient has maintained complete metabolic response after four years. The treatment approach to this group of patients was overviewed and long-term and complete response to pemetrexed in second-line treatment was emphasized.

**Key words:** Non-small cell lung cancer, pemetrexed, survival, treatment.

Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Department of Chest Diseases, Ufuk University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Submitted (Başvuru tarihi): 07.01.2013 Accepted (Kabul tarihi): 09.03.2013

Correspondence (İletişim): Evrim Eylem Akpınar, Ufuk Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
e-mail: drevrimeylem@gmail.com



Akciğer kanseri tüm dünyada en çok ölüme yol açan kanserdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserli olguların % 85'inden fazlasını oluşturur (1). Bu olguların yaklaşık üçte biri lokal ileri evre olgulardır. Bu evredeki olgular çok heterojen bir gruptur ve bu nedenle tedavi planlaması daha zor ve özelliğidir. Bu olgularda genel tedavi yaklaşımı kemoradyoterapi olmakla beraber, tedavi kararı olgu bazında ele alınmaktadır (2).

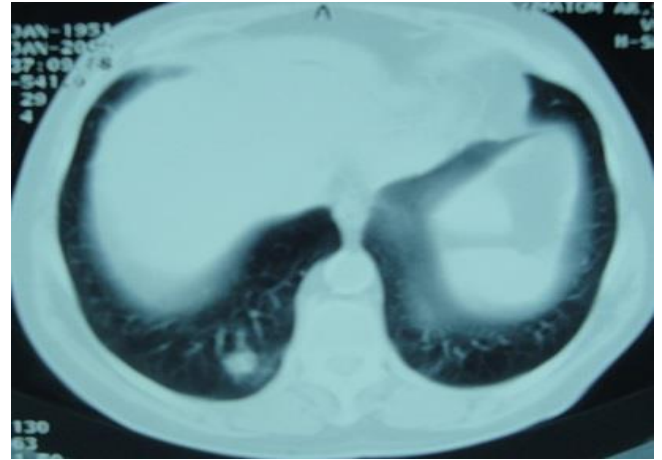
Pemetreksed, timidilat sentazın ve diğer folat bağımlı enzimlerin potent inhibitörü olan sitotoksik bir ajandır. Nonskuamoz KHDAK'de, faz III çalışmalarla, önce ikinci daha sonra birinci basamak ve son olarak da idame tedavide etkinliği gösterilmiş ve FDA onayı almıştır (3-5). Bugün için Türkiye'de sadece ikinci basamak tedavide geri ödeme onayı mevcuttur.

Bu makalede, adenokarsinom hücre tipine sahip, klinik evresi IIIA3 olarak belirlenen, multipl komorbiditeleri olan, bu nedenle tedavi planlaması başlangıçta ve progresyonda güçlükler taşıyan, buna karşın tanı konduktan sonra 4 yıl geçmesine rağmen halen metabolik tam yanıtta olan bir KHDAK olgusu sunulmuştur. Tedavisi standart olmayan lokal ileri evre olgularda tedavi yaklaşımının ve ikinci basamakta pemetreksed tedavisine uzun süreli metabolik tam yanıtın tartışılması amaçlanmıştır.

## OLGU

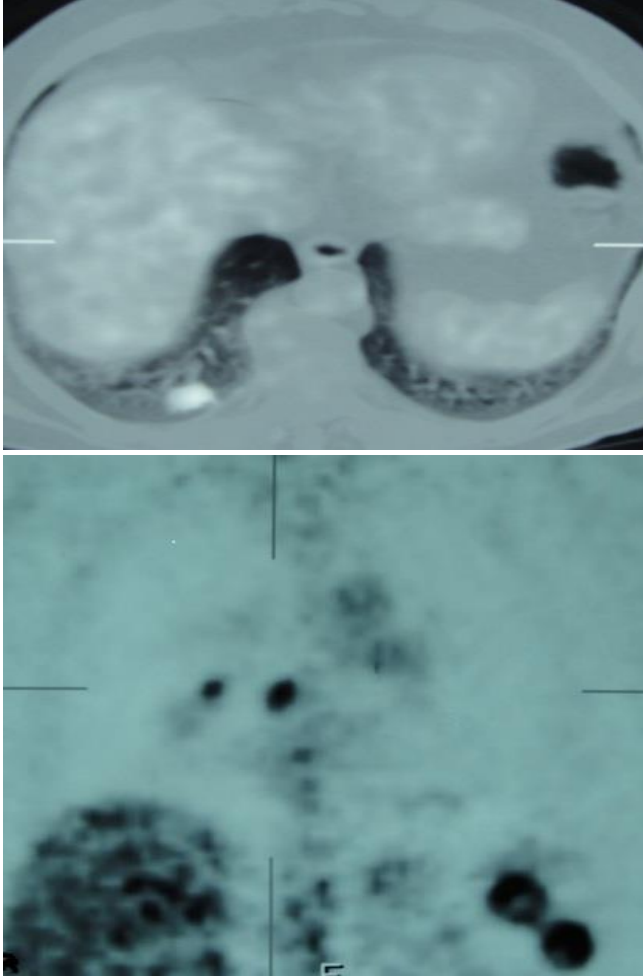
Altmış bir yaşında erkek hasta, 12.01.2009 tarihinde nefes darlığı, bacaklarda şişlik yakınmasıyla başvurduğu dış merkezde, sol hiler dolgunluk nedeniyle istenen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) lezyon tespit edilmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi için kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden; 90 paket-yıl sigara kullanımı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, tip 2 diabetes mellitusu olduğu ve babasının akciğer kanserinden hayatını kaybettiği öğrenildi. Fizik muayenede patolojik bulgu olarak; bilateral solunum seslerinde azalma, triküspid odakta 3°/6° pansistolik üfürüm, boyun venöz dolgunluğu, hepatomegali ve iki pozitif pretibial ödem tespit edildi. Solunum fonksiyon testinde obstrüktif pattern (FEV1: % 50, FVC: % 78, FEV1/FVC: % 50) izlendi. Ekokardiografide sol ventrikül sistolik performansında azalma, sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu, minimal perikardial efüzyon olduğu rapor edildi. Toraks BT'de mediastende 1cm'den küçük birkaç adet lenf nodu, her iki akciğer parankim alanlarında yaygın amfizematöz değişiklikler, sağ alt posterobazal segmentte 2 cm çapında nodüler lezyon izlendi (Şekil 1). Hastamız çok sayıda komorbid

sorunları olan, soliter pulmoner nodül olgusu olarak malignite riski açısından değerlendirmeye alındı. Bayesian analizine göre malignite olasılığı %89 olarak hesaplanan hastada, taşıdığı yüksek malignite riski nedeni ile en doğru yaklaşımın direk cerrahi rezeksiyon olduğuna karar verildi (6). Cerrahi rezeksiyon öncesi klinik evreleme için istenen pozitron emisyon tomografi-BT (PET-BT)'de, nodülde (SUVmax: 8,0) ve BT'de patolojik boyutta olmadığı halde mediastinal lenf nodlarında [sağ üst paratrakeal (SUVmax: 4,3), sağ alt paratrakeal (SUVmax: 3,2), aortikopulmoner pencere (SUVmax: 2,7), subkarinal (SUVmax: 5,0), sağ hiler (SUVmax: 4,3)] patolojik F18 Florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu izlendi (Şekil 2).



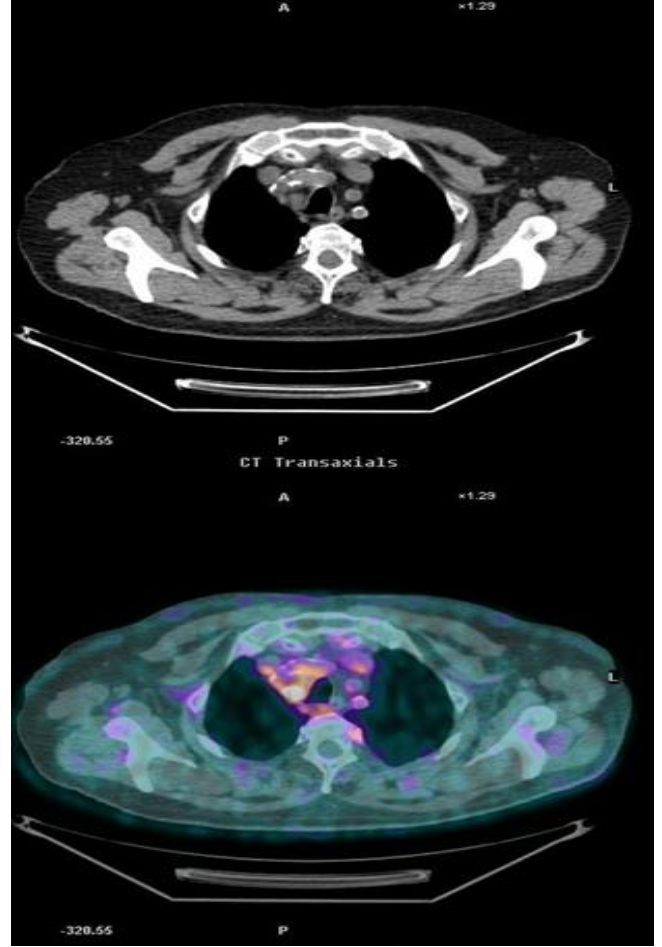
**Şekil 1:** Tanı anında toraks BT'de her iki akciğer parankim alanlarında yaygın amfizematöz değişiklikler, sağ alt posterobazal segmentte 2 cm çapında nodüler lezyon.

PET-BT'de tespit edilen mediastinal hastalığı patolojik tanı ile doğrulamak amacıyla, o tarihte endobronşial ultrason imkanı olmadığı için, mediastinoskopi ile lenf bezi örnekleme yapıldı. Yedi nolu lenf nodu biyopsisi sonucu adenokarsinom metastazı olarak rapor edildi. Bu bulgularla evre IIIA3 (T1N2M0) adenokanser tanısı konan hastada, klinik N2 hastalığa sahip olması ve multipl komorbid sorunları olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon kararından uzaklaşıldı ve kemoradyoterapi planlandı. Çok sayıda komorbid sorun nedeni ile eş zamanlı kemoradyoterapiyi tolere edemeyeceği düşüncesi ile ardışık kemoradyoterapi kararı alındı. Önce 02.02.2009-06.04.2009 tarihleri arasında 4 kür dosetaksel-cisplatin ve ardından 20.05.2009-09.07.2009 arasında mediastene 4140 cGy, sağ akciğerdeki nodüle 6140 cGy radyoterapi uygulandı. Tedavi sonrası kontrol PET-BT'de mediastinal lenf nodlarında tam yanıt, sağ alt lobdaki nodülde parsiyel yanıt izlendi.



**Şekil 2:** Pozitron emisyon tomografi-BT'de, sağ alt lobdaki nodülde, mediastinal lenf nodlarında patolojik F18 Florodeoksiglukoz tutulumu.

Takibe alınan hastada Ekim 2010'da çekilen kontrol toraks BT'de sağ paratrakeal yeni gelişmiş lenfadenopati saptandı. Çekilen PET-BT'de sağ üst paratrakeal 2 adet lenf nodunda artmış metabolik aktivite (SUV max: 8,4 ve 4,7) izlendi (Şekil 3). Remediastinoskopi yapılamayacağı için histopatolojik olarak değerlendirilemeyen, büyümüş lenf nodları, tedavi bitimindeki PET-BT'ye göre yeni bir bulgu olduğu için ve hastada klinik olarak LAP gelişmesine yol açacak enfeksiyon bulgusu olmadığı için metastatik lenf nodu olarak yorumlandı. Hastaya progresyon tanısıyla ikinci basamak tedavi olarak, 01.11.2010–14.02.2011 tarihleri arasında 6 kür pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) uygulandı. Tedaviden 1 hafta önce başlanan folik asit (0,5 mg/gün) ve vitamin B12 (9 haftada bir 1 mg) desteği tedavi süresince devam etti. Tedavi sırasında komplikasyon izlenmedi. Tedavi sonrası 18.10.2011 tarihli PET-BT'de sağ üst paratrakeal lenf nodunda tam metabolik yanıt izlendi, başka bir metabolik aktivite odağı izlenmedi. Hasta tam yanıtla tedavisiz takibe alındı.



**Şekil 3:** Birinci basamak tedavi sonrası takipte pozitron emisyon tomografi-BT'de, sağ üst paratrakeal 2 adet lenf nodunda artmış F18 Florodeoksiglukoz tutulumu.

Kasım 2012'ye kadar klinik bulgular açısından stabil seyreden hasta bu tarihte göğüs ağrısı yakınmasıyla başvurduğu acil servisten akut koroner sendrom tanısıyla kardiyojloji yoğun bakıma alındı. Stent uygulaması sonrasında pnömoni, dekompanse kalp yetmezliği tanılarıyla göğüs hastalıkları kliniğine devir alınan hasta nonspesifik antibiyotik, diüretik, beta-bloker, bronkodilatör tedavi ile klinik radyolojik düzelme izlendi (Şekil 4 ve 5). Kontrol toraks BT'de nüksü düşündürecek bulguya rastlanmadı. Hasta halen takibimizdedir ve tanıdan itibaren geçen süre 47 aydır.

## TARTIŞMA

Evre IIIA ve evre IIIB olguları kapsayan lokal ileri evre KHDAK'li olgular en heterojen olgu grubudur. Evre IIIA içinde en geniş grubu, aynı taraf mediastinal lenf nodu metastazı olan grup, yani N2 hastalık oluşturur. N2 hastalığa sahip hastalarda prognoz tutulan istasyonun yeri, sayısı, kapsül invazyonu olup olmaması gibi birçok faktörden etkilenir. Bu olgu grubuna uygulanabilecek standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır ve tedavi

planlamasında en zorlanılan grup olma özelliği taşır. Seçilmiş olgularda cerrahi tedavinin sağ kalım katkısı üzerine çalışmalar devam etmektedir (2). Prognoz ve tedavide izlenen farklılıklar nedeniyle bu hastalar 4 ayrı grupta sınıflandırılmıştır. Evre IIIA1; rezeksiyon materyalinin patolojik incelemesinde N2 saptanması, Evre IIIA2; intraoperatif olarak saptanan tek istasyon N2, Evre IIIA3; preoperatif evrelemede saptanan tek veya multipl N2, evre IIIA4; bulky veya fikse çok istasyon N2 olgulardır. Evre IIIA1 ve IIIA2’de başlanmış cerrahi yaklaşımın rezeksiyona tamamlanması önerilirken, preoperatif klinik N2 hastalık saptanmış olgularda cerrahi tedavi çalışmalar dışında önerilmemektedir. Evre IIIA4’de ise cerrahi tedavinin yeri hiç yoktur (7). Albain ve ark. (8) tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada N2 hastalıkta cerrahinin sağkalım açısından eşzamanlı kemoradyoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. Meerbeeck ve ark. (9) histolojik veya sitolojik olarak kanıtlanmış evre IIIA-N2 hastalarda indüksiyon kemoterapisi sonrası cerrahi uygulanmasının radyoterapiye üstün olmadığını bildirmişlerdir. Olgumuz preoperatif evrelemede saptanmış N2 hastalık olduğu için evre IIIA3 olarak sınıflandırıldı. Bu olgularda önerilen tedavi platin içeren kombine kemoradyoterapidir (8).

Lokal ileri evrede uygulanacak kemoradyoterapinin eş zamanlı olması sağ kalım avantajı sağlamaktadır (10,11). Öte yandan eş zamanlı tedavi daha zor tolere edilmektedir. Eş zamanlı kemoradyoterapi kararı verilirken uygun hasta seçimi önemlidir. İleri yaş ve komorbiditesi

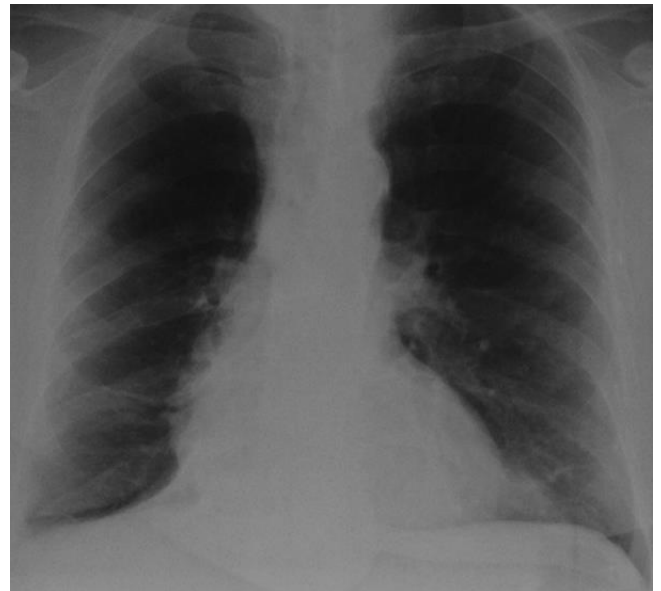
olan hastalarda toksisite oranları daha yüksektir (1). Hastamızın çok sayıda komorbid hastalığı olması nedeni ile eş zamanlı kemoradyoterapiyi tolere edemeyeceği düşünülmüş ve 4 kür platinli kombine kemoterapi sonrası ardışık radyoterapi uygulanmıştır.

Daha önceki yıllarda KHDAK histolojik alt tipi kemoterapi kararını etkilememekteydi. Multipl intraselüler hedefleri olan bir antifolat ajan pemetreksed ile yapılan randomize çalışmalarda bu ilacın nonskuamoz hücre tipinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz de bu sonucu desteklemektedir (12). Pemetreksed birinci basamak tedavide sisplatinle kombine, ikinci basamak tedavide tek ajan olarak nonskuamoz KHDAK’de endikasyon almıştır (3,4). İkinci basamak endikasyon çalışması dosetaksel ile karşılaştırmalı yapılmıştır. Pemetreksedin dosetakselinden daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (3).



**Şekil 4:** İdame tedavisi sonrası takipteyken akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, pnömoni tanılarıyla yatırılan hastanın PA-Akciğer grafisinde kardiomegali, bilateral kostofrenik kardiofrenik sinüsler kapalı, sağ orta alt zonda ve sol alt zonda parakardiyak infiltrasyon.

Adenokarsinom hücre tipine sahip olan hastamızda progresyon saptandıktan sonra daha iyi tolere edilen bir ajan olması nedeni ile pemetreksed tercih edildi. Hematolojik toksisitenin önlenmesi için uygun doz ve sürede folik asit ve vitamin B12 desteği yapılan hastada peme-trexed iyi tolere edildi ve yan etki izlenmedi.



**Şekil 5:** Medikal tedavi sonrası infiltrasyon ve plevral efüzyonda düzelme.

PET-BT ile evre IIIA KHDAK’li olguların ortalama sağ kalım süresi 14 ay olarak bildirilmiştir (13). Pemetreksedin ikinci basamak endikasyon çalışmasında toplam yanıt oranı oldukça düşük (%9,1) bulunmuştur. Tam yanıt oranı

bildirilmemiştir. Progresyona kadar geçen süre ise ortalama 2,9 (0-18,2) ay bulunmuştur (3). Olgumuzda ise tam metabolik yanıt elde edilmiştir ve peme-treksed sonrasında 32 ay, tanıdan itibaren 47 aydır tam yanıtla takip altındadır.

Sonuç olarak, bu olgu heterojen bir grup olan evre IIIA KHDAK'li olgularda preoperatif tespit edilen N2 hastalık varlığında cerrahi tedavi olmaksızın kemoradyoterapi ile elde edilen başarıyı desteklemektedir. Ayrıca bir antiifolat ajan olan pemetreksedin adenokanserli olgumuzda ikinci basamak tedavide tam metabolik yanıt sağlaması ve bu metabolik yanıtın 32 aydır devam etmesi nedeniyle de ilginçtir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir

## KAYNAKLAR

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Ver. 1.2013. Access date: January 4, 2013. Place of Access: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
2. Govindan R, Bogart J, Vokes EE. Locally advanced non-small cell lung cancer: the past, present, and future. *J Thorac Oncol* 2008; 3:917-28. [\[CrossRef\]](#)
3. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1589-97. [\[CrossRef\]](#)
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3543-51. [\[CrossRef\]](#)
5. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374:1432-40. [\[CrossRef\]](#)
6. Albert RH, Russell JJ. Evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Am Fam Physician* 2009; 80:827-31.
7. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:243s-65s. [\[CrossRef\]](#)
8. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:379-86. [\[CrossRef\]](#)
9. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:442-50. [\[CrossRef\]](#)
10. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1452-60. [\[CrossRef\]](#)
11. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181-90. [\[CrossRef\]](#)
12. Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19:e9-e15. [\[CrossRef\]](#)
13. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASCL Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706-14.