

Evre III-B Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde, Cisplatin ve Vinorelbine Sonrası İki Farklı Radyoterapi Uygulaması

Two Different Radiotherapy Schemes Following Cisplatin and Vinorelbine Treatment in Stage III-B Non-Small-Cell Lung Cancer

Serdar Özkök*

Tuncay Göksel**

Ufuk Yılmaz***

Serra Kamer*

Gülruh Polat***

Ayfer Haydaroğlu*

Tülin Aysan**

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

*** Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: İki kür cisplatin (CP), vinorelbine (VN) kemoterapisi (KT) sonrası 2 farklı radyoterapi (RT) uygulamasının toksisite, tümör yanıtı ve sağkalım oranlarının değerlendirilmesi, sağkalım süre ve oranlarını etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesidir.

Yöntem: Aralık 1995- Ağustos 2000 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Evre III-B küçük hücreli akciğer kanseri tanısı almış 81 olguya 2 kür kemoterapi [CP (80 mg/m², 1 gün) ve VN (30 mg/m², 1. ve 8. gün)] sonrası, nonrandomize olarak 66 Gy eksternal konvansiyonel radyoterapi (KRT) (49 olgu) veya 69.6 Gy eksternal hiperfraksiyone radyoterapi (HRT) (32 olgu) olmak üzere 2 farklı RT şeması uygulanmış, sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 9.0 bilgisayar programı ile yapılmıştır. Sağkalım süre ve oranları Kaplan Meier yöntemi ile, gruplar arası sağkalım süre ve oranları arasındaki farklılara dayalı tek değişkenli analizlerde log-rank testi kullanılmış, çok değişkenli analizlerde ise Cox proportional hazard modelinden yararlanılmıştır. Olasılık değeri (p) olarak 0.05 ve altı istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Değerlendirmeye alınan 81 olgunun medyan yaşı 60, %95'i erkektir. Neoadjuvan KT sonrası % 48.1 tam ve kısmi yanıt elde edilirken, radyoterapi sonrası tüm olgularda yanıt oranı %75.3'e yükselmiş, her iki RT grubu arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (p=0.837). Tüm olgularda medyan sağkalım süresi 14.7 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %15.3'tür. KRT grubunda bu oranlar sırası ile 14.8 ay ve % 11.3 bulunurken HRT grubunda 13.4 ay ve % 21.4 olarak tespit edilmiştir (p=0.456). Tek değişkenli analizler sonucunda sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin performans durumu, kilo kaybı, neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve radyoterapiye yanıt olduğu, çok değişkenli analizler sonucunda ise nodal evre, performans, kilo kaybı, neoadjuvan kemoterapiye yanıt ve radyoterapiye yanıt olduğu belirlenmiştir. Her iki RT grubundaki olgu özelliklerinin benzer olduğu bu çalışmada derece 3-4 nötropeni oranı % 44.1, febril nötropeni oranı %5.3 olarak belirlenmiş, derece 3-4 özofajit oranı %6.1, derece 3-4 pulmoner toksisite oranı %9.8 olarak değerlendirilmiş ve her iki RT grubu arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Evre III-B Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin tedavisinde 2 kür CP-VN sonrası RT'nin konvansiyonel veya hiperfraksiyone uygulanması arasında toksisite-tolerans, yanıt oranları ve sağkalım süreleri arasında fark gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, radyoterapi, hiperfraksiyone radyoterapi

SUMMARY

Aim: To evaluate the toxicity, tumor response and survival rates of two different radiotherapy schemes (RT) following 2 cycles of cisplatin (CP) and vinorelbine (VN) chemotherapy and to determine the potential prognostic factors of survival.

Methods: Eighty nine cases with proven stage III-B non-small-cell lung cancer were given 2 cycles of CP (80 mg/m²/D₁)-VN (30 mg/m²/D₁,D₈) every 3 weeks. Then 49 patients were treated with 66 Gy conventional external radiotherapy (CRT) and 32 with 69.6 Gy hyperfractionated external radiotherapy (HRT). SPSS 9.0 Computer programming was used for statistically analysis. Overall survival were estimated using Kaplan-Meier method, Uni-variate analysis was done using log-rank method and multi-variate analysis were done using cox proportional hazard method.

Results: Median age was 60 (40-70) and 95% of the patients were men. While objective response rate was 48,1% after neo-adjuvant chemotherapy, it was found 75.3% for the total number of the patients. Statistically significant difference was found between the two groups of radiotherapy (p=0.837). Median survival time of the whole group was 14.8 months and 5 year survival rate was 15.3%. Median survival time of the CRT and the HRT groups were 14.8 months and 13.4 months, and the 5 year survival rates were 11.3% and 21.4% respectively, with no statistically significant difference between the two groups (p=0.456). The patient characteristics of each radiotherapy group were similar. The rates of grade 3-4 neutropenia, febrile neutropenia, grade 3-4 esophagitis and grade 3-4 pulmonary toxicity were 44.1%, 5.3%, 6.1% and 9.8% respectively. No statistically significant differences were detected among two radiotherapy groups. In uni-variate analyses the prognostic factors for survival were performance status, weight loss, response to neo-adjuvant chemotherapy and to radiotherapy; in multi-variate analyses the prognostic factors were nodal stage, performance status, weight loss, response to neo-adjuvant chemotherapy and to radiotherapy.

Conclusions: Radiotherapy- whether given as a conventional or as a hyperfractionated scheme following 2 courses of CP-VN did not differ regarding toxicity, tolerance, response rates and survival.

Key Words: Lung cancer, radiotherapy, hyperfractionated radiotherapy

Başvuru tarihi: 09.06.2004

SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(2):83-93

Evre III veya lokal ileri nonmetastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK), tüm KHDAK'nin %40'ını oluşturmaktadır (1-3). Türkiye'de bu oran %46.3 olarak bildirilmiştir (4). Evre IIIA olguların bir kısmı induksiyon kemoterapisi sonrası cerrahiye verilirken, geri kalan evre IIIA ve IIIB olguların genel tedavi şekli sadece radyoterapi (RT) veya RT'ye ilave edilen kemoterapi (KT) şeklinde olmaktadır. Standart konvansiyonel 60 Gy RT ile 5 yıllık sağkalım oranları %8'i aşmamaktadır (1-3,5). Lokal ileri hastalığıdaki düşük sağkalım oranları değişik RT fraksiyonlarının araştırılmasına yol açmış ve bu çalışmaların bazılarında ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (1,6-9). RT'de zaman, doz ve fraksiyonasyon tedavi sonucunu etkileyen önemli faktörlerdir. Hiperfraksiyone radyoterapi (HRT) tedavi süresini arttırmaksızın daha yüksek total radyasyon dozlarının verilmesini sağlayabilmektedir (10). "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG)'un çalışmalarında

HRT'nin konvansiyonel radyoterapi (KRT)'ye üstün olduğu gösterilmiştir (6,11).

Radyoterapiye KT eklenmesi ile hem lokal kontrol hem de uzak metastazlarda azalma saptanırken, ardışık kemoradyoterapi uygulamasının sadece RT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (12,13). İndüksiyon KT'sinin lokal kontrolü etkilemeksizin primer olarak sistemik yinlemeleri azalttığı saptanmıştır (13). Randomize 22 çalışma ve 3033 olgunun değerlendirildiği meta analizde, RT'ye sisplatin (CP) temelli KT eklenmesi ile yıllık ölüm oranının %9 azaldığı, 2 yıllık sağkalım oranını %16'dan %19'a yükseldiği, ölüm riskinin ise %13 azaldığı gösterilmiştir (14). Randomize çalışmalar ve meta-analiz sonucunda CP temelli kombine kemoradyoterapinin, 70 yaş altı, lokal ileri KHDAK'li iyi performanslı olgularda, sadece KT'ye veya sadece RT'ye göre medyan sağkalım süresi ve 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında daha üstün olduğu gösterilmiştir (9,12, 14-17).

Cisplatinle vinblastin KT'sini takiben uygulanan konvansiyonel RT'nin seçilmiş evre III olgularda etkisi gösterilmiş ve sistemik KT sonrası RT standart tedavi olarak kabul edilmiştir (9,12). Cisplatin temelli KT'nin RT'ye eklenmesi ile sadece RT'ye göre daha iyi sonuçlar alınsa da sistemik mikrometastazları önlemek için yeni ajanlara ihtiyaç vardır. Cisplatine ilave edilen yeni ajanlar Vinorelbin (VN), Gemcitabine, Paclitaxel, Docetaxel olup, bu yeni kombinasyonların, eski kombinasyonlara üstünlüğü gösterilmiştir (18,19). VN semisentetik ikinci jenerasyon bir vinka alkaloid olup, cisplatinle kombinasyonun sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir (18-20). Le Chevelier ve ark. (19)'nın çalışmasında, cisplatinle kombinasyonun CP+Vindesine göre medyan sağkalım süreleri ve 1 yıllık sağkalım oranları bakımından daha üstün olduğu tespit edilmiştir. "Southwest Oncology Group" (SWOG) çalışmasında ise CP-VN ile sadece CP'e göre daha iyi cevap, medyan sağkalım süresi ve bir yıllık sağkalım oranları elde edilmiştir (21).

Bu çalışmada neoadjuvan 2 kür CP-VN uygulaması ardından 2 farklı RT fraksiyonu uygulamasının sonuçları ve sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 1995-Ağustos 2000 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğine başvuran 18 yaşın üstünde, histolojik veya sitolojik KHDAK tanısı almış, Karnofsky performans skalası (KPS) %70 ve üzeri, teşhisten önceki 3 ay içinde %10 üzeri kilo kaybı olmayan evre IIIIB 81 olgu alınmıştır. Malign plevral efüzyonu olan, daha önce bir malignite tanısı almış olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Tedavi öncesi olgulardan anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı, biokimyasal testler (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, posterior - anterior (PA) ve lateral akciğer grafileri, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), batin BT veya ultrasonografisi, kemik sintigrafisi, gereken olgularda ise kranial manyetik

rözenans veya BT ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmiştir.

Tedavi programı

Kemoterapi: Tüm olgulara CP 80 mg/m² (1. gün), VN 30 mg/m² (1.ve 8. gün) olmak üzere 3 haftada bir 2 kür neoadjuvan KT uygulanmıştır. Neoadjuvan KT sonrası olgulara 2 farklı RT şeması uygulanmıştır.

KT Doz Düzenlemeleri: Granülosit sayısı 1500'ün, trombosit sayısı 50 000'in altında olan olguların tedavisi 1 hafta ertelenmiş, ertelenme sonrası granülosit ve trombosit sayıları normale dönenlere tam doz KT uygulanmış, granülosit sayısı 1000-1500 arası olanlar veya trombosit sayısı 50 000 - 75 000 arası olanlarda her iki kemoterapötik ajanın dozları %50 düşürülerek uygulanmış, düzelmeyen olgularda KT sonlandırılmıştır. Serum kreatinin değeri 1.5-2.0 mg/dl olduğunda Cisplatin dozu %50 düşürülmüş, 2.0 mg/dl üzeri olması halinde cisplatin uygulanmamıştır.

Radyoterapi: Cobalt 60 Theratron 780-C veya 6 MV Lineer Hızlandırıcı (Philips SL 25) cihazları ile SSD tekniği kullanılarak uygulanmıştır. Tümör volümü KT sonrası volüme göre belirlenmiş, tüm kalbin maksimum alacağı doz 40 Gy, özofagusun ise 60 Gy ile sınırlandırılarak planlanmıştır.

Konvansiyonel radyoterapi grubu (Grup 1): günlük 2 Gy'lik fraksiyonlarla toplam 66 Gy uygulanmıştır.

Hiperfraksiyone radyoterapi grubu (Grup 2): her fraksiyonda 1.2 Gy olmak üzere günde 2 kez, fraksiyonlar arasında 6-8 saat ara olması dikkate alınarak toplam 69.6 Gy uygulanmıştır.

RT sahaları: Primer tümör ve tutulu lenf nodlarını 2 cm sınırla içermiş, tüm mediasten saha içine alınmış, üst ve orta lob tümörlerinde subkarinal lenf nodu tutulumu yok ise karinanın 5 cm altına kadar lenf nodları saha içine alınmış, alt lob lezyonlarında diyafram saha içine alınmıştır. İpsilateral hilus tüm olgularda saha içine alınmış, ipsilateral supraklavikuler fossa tümör sadece üst lob yerleşimli veya

supraklavikuler fossada lenf nodu var ise dahil edilmiştir. Başlangıç tedavi volümü Grup 1'de 50 Gy'e kadar (Medulla spinalis 44 Gy'de korunmuş) uygulanmış, tümör bölgesine 16 Gy boost yapılarak toplam 66 Gy uygulanmıştır. Grup 2'de ise 50.4 Gy başlangıç volümünden tedavi edilirken kalıntı tümöre 19.2 Gy boost ile toplam 69.6 Gy RT uygulanmıştır. Boost volümü KT sonrası kalıntı primer tümör ve tutulu lenf nodlarını 2 cm kenarla içermiştir. RT'ye derece 4 toksisite olması halinde, derece 2'ye geriliyinceye kadar ara verilmiştir.

İndüksiyon kemoterapisi sonrası PA-Lateral akciğer grafileri ve toraks BT'leri ile yanıt değerlendirmesi yapılmıştır. RT programı seçimi için randomizasyon yapılmamış, hastanede yatırılabilen ya da günde 2 kez ayaktan gelebilecek hastalara HRT, diğer hastalara konvansiyonel radyoterapi uygulanmıştır. RT sırasında haftalık hemogram takipleri yapılırken, sorgulama sırasında gereken olgulara ilave tetkikler istenmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi sonrası tam veya kısmi yanıt alınan olgulara, RT sonrası 4 kür daha kemoterapi uygulanması planlanmış, stabil ve progressif hastalığı olanlara ise RT sonrası herhangi bir kemoterapi uygulanmamıştır.

Tedavi sırasında haftalık sorgulama ve gereken olgularda ileri tetkiklerle yan etki değerlendirmesi yapılırken, "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) / "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) radyoterapi toksisite kriterleri uygulanmış (22), yanıt değerlendirmesi neoadjuvan kemoterapi ve küratif radyoterapinin tamamlanmasından sonra ayrı ayrı 2 kez PA Akciğer grafisi ve toraks BT ile yapılmıştır. Tedavi sonrası ilk 2 yıl üç ayda bir takibe çağrılan olgular, hemogram ve PA akciğer grafileri ile takip edilmişler, sorgulama sırasında yakınmalarına göre ilave tetkik istenmiştir. Toraks BT birinci yıl altı ayda bir daha sonra yılda bir kez değerlendirilmiştir.

Yanıt değerlendirme: Tedavi yanıtını değerlendirmek için World Health Organization (WHO) kriterleri kullanılmıştır:

Tam yanıt: Yeni bir lezyon ortaya çıkmadan, değerlendirilebilen lezyonların tedaviyi takiben 4 hafta içinde tamamıyla kaybolması,

Kısmi yanıt: Tedaviyi takiben 4 hafta içinde lezyon boyutunda %50 veya daha fazla küçülme,

Stabil hastalık: Tedaviyi takiben lezyonda %50'den az küçülme veya %25'den az büyüme,

Progressif hastalık: Tedaviyi takiben lezyonlarda %25'den fazla büyüme veya yeni lezyonların ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgular Temmuz 2003'de retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gruplara ait oranlar arası farklar X^2 testi, nümerik değişkenlerin ortalama değerleri arasındaki farklar ise student t testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalım süre ve oranları Kaplan Meier yöntemi ile, tüm değerlendirmelerde süre KT'ye başlama gününden itibaren olacak şekilde hesaplanmıştır. Gruplararası sağkalım süre ve oranları arasındaki farklılara dayalı tek değişkenli analizlerde log-rank testi kullanılmış, çok değişkenli analizlerde ise Cox proportional hazard modelinden yararlanılmıştır. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde tip I hata düzeyi için eşik değeri olarak $\alpha = 0.05$, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 81 olgunun yaş dağılımı 43-70 (medyan 60 yıl) olup, olguların %95'i erkektir. Değerlendirmeye alınan olguların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Her iki tedavi grubundaki olgular yaş, cinsiyet, hastalığın evresi, histopatolojik tip, KPS ve tedavi öncesi kilo kaybı gibi prognostik faktörler yönünden benzer dağılım göstermektedir.

Tüm olgularda kemoterapi sonrası elde edilen tam ve kısmi yanıt oranları sırası ile %1.2 ve %46.9, radyoterapi sonrası elde edilen yanıt oranları ise sırası ile %22.2 ve %53.1'dir. Her iki RT grubu arasında tedaviye yanıt oranları yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Radyoterapi sahasında görülen lokal bölgesel nüks oranı %44.3 olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

Özellikler		KRT ¹ (%)	HRT ² (%)	Tüm Olgular	p value
Median yaş		60 (43-70)	58 (43-70)	60 (45-66)	0.445
Cins	Erkek	46 (93.8)	31 (96.8)	77 (95.1)	0.481
	Kadın	3 (6.2)	1 (3.2)	4 (4.9)	
Histopatoloji	Epidermoid	29 (59.2)	15 (46.9)	44 (54.3)	0.254
	Adeno	5 (10.2)	5 (15.6)	10 (12.3)	
	Büyük Hücreli	-	2 (6.2)	2 (2.4)	
	KHDAK ³	15 (30.6)	10 (31.3)	25 (30.8)	
T Evresi	T2	6 (12.1)	5 (15.6)	11 (13.5)	0.893
	T3	2 (4.2)	1 (3.1)	3 (3.7)	
	T4	41 (83.7)	26 (81.3)	67 (82.8)	
Nodal Evre	No	5 (11.9)	8 (25)	13 (16)	0.232
	N1	4 (9.5)	3 (9.4)	7 (8.6)	
	N2	28 (57.1)	12 (37.5)	40 (49.4)	
	N3	12 (24.5)	9 (28.1)	21 (26)	
KPS ⁴	70-80	18 (36.7)	14 (43.7)	32 (39.5)	0.527
	90-100	31 (63.3)	18 (56.3)	49 (60.5)	
Kilo Kaybı	%5 Altı	33 (67.3)	25 (78.1)	58 (71.6)	0.425
	%5-%10	16 (32.7)	7 (21.9)	23 (28.4)	

¹ KRT: Konvansiyonel radyoterapi, ² HRT: Hiperfraksiyone radyoterapi, ³ Sitolojik olarak tanı konulup kesin tip tayini yapılamayan Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, ⁴ KPS: Karnovsky performans skalası

Tablo 2. Tedavi yanıtlarına göre dağılım.

		KRT ¹ (%)	HRT ² (%)	Toplam	p value (x ²)
Kemoterapi	Tam	1 (2.0)	-	1 (1.2)	0.264
	Kısmi	19 (38.8)	19 (59.4)	38 (46.9)	
	Stabil	25 (51.0)	12 (37.5)	37 (45.7)	
	Progressif	4 (8.2)	1 (3.1)	5 (6.2)	
Radyoterapi	Tam	10 (20.5)	8 (25)	18 (22.2)	0.837
	Kısmi	26 (53.0)	17 (53.1)	43 (53.1)	
	Stabil	13 (26.5)	7 (21.9)	20 (24.7)	

¹ KRT: Konvansiyonel radyoterapi, ² HRT: Hiperfraksiyone radyoterapi

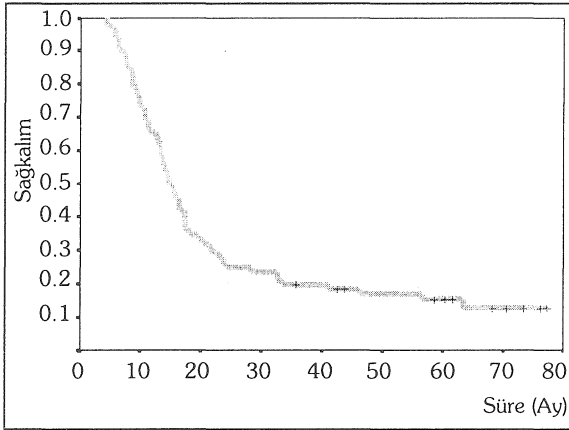
Lokal-bölgesel nüklere etki edebilecek prognostik faktörler ve bunların karşılaştırması Tablo 4'de gösterilmiştir. Lokal bölgesel nüklere RT tedavi programı, histolojik tip, tümör evresi, nodal evre, kilo kaybı ve primer KT'ye yanıtın etkili olmadığı, RT sonrası yanıtın ise lokal bölgesel yinelemelere etkilemesi konusunda istatistiksel trend (p=0.061) oluşturduğu gözlenmiştir.

Tüm olguların 5 yıllık genel sağkalım oranı %15.3 olup medyan sağkalım süresi 14.7 aydır (Şekil 1). KRT ve HRT uygulanan olgularda elde edilen medyan sağkalım süresi sırası ile 14.8 ay ve 13.4 ay, 5 yıllık sağkalım oranları sırası ile %11.2 ve %21.4'dür (p=0.456). Sağkalıma etkili olabilecek prognostik faktörler değerlendirildiğinde; tek değişkenli analizlerde KPS, kilo kaybı, KT'ye yanıt ve kemoradyo-

Tablo 3. Genel sağkalım oranlarının prognostik faktörlere göre karşılaştırılması.

Prognostik Faktör		Olgu Sayısı	Medyan Sağkalım	3 yıl Skl	5 yıl Skl	Tek Değişkenli p value (Logrank)	Çok Değişkenli p value (Cox Regresyon)
RT	KRT ¹	49	14.8	16.3	11.2	0.456	0.767
	HRT ²	32	13.4	25.0	21.4		
Yaş	0-59	40	15.7	27.5	21.8	0.171	0.170
	60 üzeri	41	13.8	12.2	9.1		
Histopatoloji	Epidermoid	44	16.4	22.7	17.6	0.173	0.397
	Epidermoid Dışı	37	13.4	16.2	13.5		
T Evresi	T2-3	14	9.7	21.4	14.2	0.438	0.65
	T4	67	15.3	19.4	15.5		
Nodal Evre	No-1	20	16.3	20.0	20.0	0.352	0.014
	N2	40	15.7	22.5	15.0		
	N3	21	14.2	14.2	9.5		
KPS ³	70-80	32	10.2	6.2	3.1	0.0001	0.0001
	90-100	49	17.5	28.5	23.7		
Kilo Kaybı	%5 Altı	58	16.4	24.1	18.2	0.0066	0.161
	%5-10	23	9.5	13.0	8.7		
KT Yanıt	Tam-Kısmi	39	19.6	35.9	29.8	0.0002	0.012
	Stabil-Progressif	42	13.4	4.7	12.3		
RT Yanıt	Tam	18	20.2	38.8	38.8	0.029	0.0011
	Kısmi	43	14.6	18.6	9.7		
	Stabil	20	9.5	5.0	5.0		

¹ KRT: Konvansiyonel radyoterapi, ² HRT: Hiperfraksiyone radyoterapi, ³ KPS: Karnovsky performans skalası

**Şekil 1.** Tüm grupta sağkalım.

terapiye yanıt sağkalıma etkili prognostik faktörler olarak saptanırken, çok değişkenli analizlerde nodal evre, KPS, KT'ye yanıt ve kemo-radyoterapiye yanıt etkili prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Medyan 66 ay takip sonrası olguların 69'u kaybedilmiştir. 60 olgunun ölüm tarihlerinde lokal bölgesel ve/veya uzak metastazı mevcut iken, 2 olgunun hastalığı dışında myokard infarktüsü, 3 olgunun radyoterapiye bağlı akciğer komplikasyonları ile kaybedildiği tespit edilmiştir. 12 hasta hastaliksız olarak yaşamakta olup, yaşayan hastaların medyan takip süresi 61.6 (35-77) aydır. Ölümlerin %40.5'i, lokal nüks veya uzak organ metastazlarının %61.6'sı tedaviden sonraki ilk 12 ay içinde gözlenmiştir.

İzlemdeki 33 (%40,7) olguda uzak metastaz saptanmıştır. Metastazlar genellikle çok sayıdaki sistem tutuluşu şeklindedir. En sık metastaz yeri beyin olmuştur (%21). Radyoterapi sonrası tam yanıt alınan 18 olgunun, 6 (%33.3)'sında uzak metastaz saptanmış olup, bu olguların 4 (%66.6)'ünde izole beyin metastazı, 1 olguda izole kemik metastazı, 1 olguda beyin metastazı

Tablo 4. Lokal bölgesel nüklere etkili olabilecek prognostik faktörler.

Prognostik Faktör		Lokal Bölgesel Nüks		p Value (χ^2)
		Yok (%)	Var (%)	
Radyoterapi	KRT ¹	25 (51)	24 (49)	0.430
	HRT ²	20 (62.5)	12 (37.5)	
Histopatoloji	Epidermoid	24 (54.5)	20 (45.5)	0.980
	Epidermoid dışı	21 (56.7)	16 (43.3)	
Tümör Evresi	T2-3	11 (78.5)	3 (21.5)	0.107
	T4	34 (50.7)	33 (49.3)	
Nodal Evre	N0-1	13 (65)	7 (35)	0.167
	N2	18 (45)	22 (55)	
	N3	14 (66.6)	7 (33.4)	
Kilo Kaybı	%5 altı	31 (53.4)	27 (46.6)	0.720
		14 (60.9)	9 (39.1)	
Kemoterapiye Yanıt	Yok	23 (59)	16 (41)	0.709
	Var	22 (52.4)	20 (47.6)	
Radyoterapiye Yanıt	Tam	13 (72.2)	5 (27.8)	0.061
	Kısmi	25 (58.1)	18 (41.9)	
	Stabil	7 (35)	13 (65)	

¹ KRT: Konvansiyonel radyoterapi, ² HRT: Hiperfraksiyone radyoterapi

ile birlikte sürrenal metastazı saptanmıştır. Tam yanıt alınıp izole beyin metastazı saptanan 4 olgunun biri adeno karsinom histolojisinde, 3'ü ise kesin tip tayini yapılamamış KHDAK histolojisine sahiptir. Neoadjuvan KT'ye yanıt veren 39 olgunun 13 (%33.3)'ünde yanıt vermeyen 42 olgunun 22 (%47.6)'sinde uzak metastaz gelişmiştir (p=0,132).

Yan etkiler

Radyoterapi öncesi uygulanan kemoterapi sayısı 166, RT sonrası uygulanan KT sayısı 112 olup toplam uygulanan KT sayısı 278'dir. Toplam 278 kür KT uygulamasında 15 (%5.3) kürde febril nötropeni gözlenmiş, destek tedavisi sonrası mortalite gözlenmemiştir. Derece 3-4 nötropeni sırası ile 78 (%28.0) - 45 (%16.1) kürde gözlenmiş, neoadjuvan KT sonrası 10 (%12.3) olguda derece 3-4 anemi nedeniyle 2-3 ünite kan transfüzyonu yapılarak RT programına alınabilmıştır. Kemoterapi sonrası 39 olguda yanıt alınmış ve protokola göre bu olgulara RT sonrası 4 kez daha KT uygulanması gere-

kirken 14 olguya uygulanmamış, 7 olguya 1 kez, 9 olguya 2 kez, 6 olguya 3 kez, sadece 3 olguya 4 kez KT uygulanabilmıştır.

Radyoterapi sırasında 4 (%4.9) olguda derece 3, 1 (%1.2) olguda derece 4 özofajit gözlenmiş, HRT kolunda derece 4 özofajit gözlenen olgu tedavisini yarım bırakmıştır. Derece 3 özofajitlerin KRT ve HRT gruplarına dağılımı sırası ile %4.1 ve %6.2 (p=0.932), derece 4 özofajitlerin dağılımı %0 ve %3.2 (p=0.828) olup aralarında istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir. Akciğerle ilgili derece 3-4 toksisite görülme oranı %9.8 olup KRT ve HRT kollarında sırası ile %10.2 ve %9.3 olup, aralarında istatistiksel fark tespit edilmemiştir (p=0.795). RT sonrası gelişen akciğer komplikasyonu nedeni ile kaybedilen 3 olgunun 1'i HRT, 2'si KRT grubundadır.

TARTIŞMA

Evre III-B KHDAK'lı olgularda uygulanan tüm tedavi yöntemlerine karşın prognoz oldukça

kötüdür. Bu evredeki olgularda altın standart tedavi radyoterapi kullanılmakta ancak tümör yanıt oranları en iyi serilerde bile %60'lara çıkabilmekte ve olguların %80'i nüksetmektedir. Standart olarak uygulanan 60 Gy'lik RT ile 5 yıllık sağkalım oranları %8'i geçememektedir (2,3,9,13). Böylesine kötü prognoz farklı fraksiyonasyon RT şemalarının araştırılmasına yol açmıştır (6-8). Hiperfraksiyone RT'nin uygulandığı ilk çalışmalarda, KRT'ye göre daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmiş ise de daha sonra düzenlenen olgu sayısı yüksek randomize çalışmalarda KRT'ye üstün olmadığı gösterilmiştir (9). Neoadjuvan KT sonrası 2 farklı RT şemasının uygulandığı bu çalışmada gruplar arasında tümör yanıt oranları, sağkalım süre ve oranları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)'un çalışmasında da farkın olmadığını gösterilmesi üzerine ara değerlendirme yapıp HRT kolu kapatılmış KRT olarak devam edilmiştir (9).

Radyoterapiye KT'nin eklenmesi ile yanıt oranlarının arttığı bilinmektedir. Cancer and Leukemia Group B (CALGB)'nin 8433 numaralı çalışmasında sadece RT ile %43 tümör yanıtı elde edilirken kemoradyoterapi kolunda 2 kür KT sonrası %36, radyoterapi sonrası ise %56'lık bir yanıt elde edilmiş, sadece RT koluna göre yanıt farklılığı istatistiksel trend oluşturmuştur (12). Fransız randomize çalışmasında CP - vindesine KT'si ile elde edilen yanıt %19 iken, CP- VN şeması ile elde edilen yanıt %30 olarak saptanmış ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (19). SWOG çalışmasında sadece CP'ne göre CP-VN kombinasyonu ile daha iyi tümör yanıtları elde edilmiştir (21). Olgularımızın tümü evre IIIB olup, KT sonrası %48.1, RT sonrası ise %22.2'si tam olmak üzere %74 tümör yanıtı elde edilmiştir. Elde edilen yanıt oranlarının eski KT rejimlerine göre daha yüksek olduğu (12,15), ve CALGB' nin 9431 numaralı çalışmasındaki CP-VN kolu ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada bildirilen kemoterapi sonrası %44 ve radyoterapi sonrası %73 yanıt oranlarına benzer olduğu anlaşılmaktadır (18). Değişik çalışmacıların faz II çalışmalarında uygulanan CP-VN induksiyon kemo-

terapisi yanıt oranları %44-48 olarak bildirilmektedir (5,23). Elde ettiğimiz yanıt oranlarının benzer olması, daha kısa uygulama süresi ve tolerabilite gözönüne alındığında bu tedavi rejiminin daha sık kullanılmasına neden olabilecektir. KT sonrası eklenen RT ile yanıt oranları yükseltmekte bu da sağkalıma ve lokal kontrole katkı sağlamaktadır. Radyoterapi sonrası yanıt oranları eski KT rejimleri ile %56'lardeyken (12), yeni KT rejimleri ile %73'lere yükselmektedir (5,18,23,24). Olgularımızdaki %74'lük oran diğer çalışmacılara benzerlik göstermektedir. Radyoterapi sonrası yanıt değerlendirmesinde olgularımızın hiçbirinde progresyon gözlenmesi Evre III-B KHDAK tüm olgulara RT eklenmesi gerekliliğini desteklemektedir.

Lokal İleri KHDAK olgularda tedavi programının etkinliğini göstermede tümör yanıtından daha çok sağkalım süre ve oranlarının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Sadece RT ile elde edilen medyan sağkalım süreleri randomize çalışmalarda KRT kollarında medyan 9.7-13 ay, HRT kollarında medyan 12.1 ay, "Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy" (CHART) kolunda medyan 16.5 ay, 5 yıllık sağkalım oranları %8'dir (6,7,9,11,12). Ardışık kemoradyoterapi uygulamalarında medyan sağkalım süreleri 12.2 ay ile 14.1 ay arasında değişmekte, 5 yıllık sağkalım oranları da %17'lere kadar yükselmektedir (9,12,15). Kemoterapi sonrası RT ile eşzamanlı 3 farklı KT rejiminin karşılaştırıldığı CALGB 9431 çalışmasının CP + VN kemoterapisinin uygulandığı kolda medyan sağkalım süresi 17.7 aya ulaşmıştır (18). Çalışma grubumuzda elde edilen 14.7 aylık medyan sağkalım süresi ve %15.3'lik 5 yıllık sağkalım oranları diğer çalışmacıların sonuçlarına benzetilmektedir.

Konvansiyonel RT ile HRT'nin karşılaştırıldığı ECOG ve CHART çalışmalarında epidermoid histolojiye sahip olgularda günlük tek uygulama yerine birden fazla fraksiyon uygulamalarının araştırıldığı ECOG çalışmasında istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmasa da daha iyi tümör yanıtı ve sağkalım oranları elde edildiği gösterilmiştir (9). Schild (25)'in KRT ile günde 2 kez RT ile eşzamanlı KT uygulamasında, epidermoid dışı

histolojili günde 2 kez RT uygulanan olgularda sağkalımın daha iyi olduğu, epidermoid histolojili olgular için ise günde 2 kez uygulamanın istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmasa da daha kötü olduğu gösterilmiştir. Olgularımızın değerlendirilmesinde de, epidermoid histolojili olgular içinde HRT uygulananlarda medyan sağkalım süre ve oranları daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

KHDAK'li olgularda, evre ve performans durumu sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör olarak değerlendirilirken, uygulanan tedavi, tedavi öncesi kilo kaybı, yaş, histolojik tip, tedaviye cevap diğer prognostik faktörler olarak bildirilmektedir (1,12,15,25). Sadece evre III-B olguların değerlendirildiği bu çalışmada, RT şeması, yaş, histolojik tip, T evresi, nodal evre, KPS, tedavi öncesi kilo kaybı, primer KT'ye yanıt ve kemoradyoterapiye yanıt sağkalımı etkileyebilecek prognostik faktörler olarak tek ve çok değişkenli analizlerle değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizler sonucu, KPS nin %90-100 olması, kilo kaybının %5'in altında olması, KT'ye tam-kısmi yanıt alınması, kemoradyoterapiye tam yanıt alınmasının daha iyi prognostik faktörler olduğu, çok değişkenli analizler sonucunda ise nodal evre, KPS, KT'ye yanıt, kemoradyoterapiye yanıtın sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olduğu saptanmıştır.

Tekbaşına RT uygulamalarında lokal nüks oranları %80'lere kadar çıkabilmektedir (2,3,9, 13). Ardışık ile eşzamanlı kemoradyoterapiyi karşılaştıran Japon çalışmasında ardışık kolda lokal bölgesel nüks oranı %46.1 olarak (lokal %39.3, supra %6.9) bildirilmiştir (15). CP-VN KT'sinin neoadjuvan ve ardından eşzamanlı kemoradyoterapi şeklinde uygulandığı çalışmada lokal bölgesel nüks %41.1 olarak bildirilirken, olgu sayısı düşük ve takip süresi kısa olan faz 2 çalışmada %32.2 olarak bulunmuştur (23,24). Olgularımızın değerlendirilmesinde RT sahasında gözlenen nüks oranı %44.3 olarak saptanmış olup tümör evresi, nodal evre, histolojik tip, tedavi öncesi kilo kaybı, farklı fraksiyon RT uygulaması, kemoterapi yanıtı arasın-

da fark bulunamazken, kemoradyoterapiye yanıtın istatistiksel bir trend oluşturduğu gözlenmiştir.

Bir tedavi modelinin rutin kullanıma girmesindeki önemli nedenlerden biri de toksisitesinin kabul edilebilir sınırlarda olmasıdır. Neoadjuvan KT uygulanan Fransız çalışmasında derece 3-4 nötropeni oranı %36.9, Japon çalışmasında derece 3-4 lökopeni oranı %76.5, CALGB 8433 numaralı çalışmasında ciddi enfeksiyon oranı %7 olarak bildirilirken, CP-VN kombine KT'sinin uygulandığı Evre 3-4 olguların tedavi edildiği çalışmada derece 3-4 nötropeni oranı %78.7, CALGB'nin 9431 numaralı çalışmasındaki CP-VN kolundaki neoadjuvan KT sonrası derece 3-4 nötropeni oranı % 55 olarak bildirilmiştir (12,13,16,18,19). Olgularımızda gözlenen %44.1'lik derece 3-4 nötropeni oranının diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının 3 haftalık uygulama nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Ancak bu KT programı derece 3-4 yan etkiler yönünden düşük olsa da 4 kürün üzerinde KT uygulamasının güç olduğu dikkat çekicidir.

Bu çalışma CP-VN kombinasyonunun 3 haftalık uygulandığı, sadece Evre IIIB olguların tedavi edildiği olgu sayısı yüksek sayılabilecek bir çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar literatürdeki benzer uygulamalara benzerlik gösterse de bu tedavi rejiminin yeterli olduğu söylenemez. Tedavi sonrası tam yanıt alınanlardan daha iyi sağkalım elde edilmesi daha yüksek RT dozlarının kullanılmasının gerekliliğini göstermektedir. Bu amaçla daha az yan etki için 3- boyutlu planlama yapılması ve/veya radyoptotektör ilaçlar kullanılması, yanıt alınmayan olgular için ikinci hat KT şemalarının kullanılması ve tam yanıt alınan epidermoid dışı histolojili olgulara proflaktik kranial RT uygulanması tedavi protokollerinin daha yoğun olarak araştırılması konuya açıklık getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomised study. *J Clin Oncol* 1996;14:1065-1070.

2. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR, Mohiuddin M, Brady LW, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 1:1874-81.
3. Petrovich Z, Stanley K, Cox JD, Paig C. Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: final report of randomized trial. *Cancer* 1981;15:1335-40.
4. Goksel T, Akkoclu. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group: Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. *Respiration* 2002;69:207-210.
5. Felip E, Del Campo JM, Bodi R, Vera R, Casada, Rubio D. Cisplatin and vinorelbine followed by radiotherapy in the treatment of stage III-B non-small-cell lung cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1997;20: 404-406.
6. Cox JD, Azarania N, Bhardt RW, Shin KH, Emami B, Pajak TF. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990;8:1543-55.
7. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 1999;52:137- 48.
8. Byhardt RW, Pajak TF, Emami B, Herskovic A, Doggett RS, Olsen LA. A phase I/II study to evaluate accelerated fractionation via concomitant boost for squamous, adeno, and large cell carcinoma of the lung: report of Radiation Therapy Oncology Group 84-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 15:459-68.
9. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
10. Liao Z, Komaki R, Stevens C, Kelly J, Fossella F, Lee JS, et al. Twice daily irradiation increases locoregional control in patients with medically inoperable or surgically unresectable stage II-IIIb non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:558-565.
11. Cox JD, Pajak TF, Herskovic A, Urtasun R, Podolsky WJ, Seydel HG. Five-year survival after hyperfractionated radiation therapy for non-small-cell carcinoma of the lung (NSCCL): results of RTOG protocol 81-08. *Am J Clin Oncol* 1991;14:280-4.
12. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: Seven-year follow-up of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1210-1215.
13. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;20:417-23.
14. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723-729.
15. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, 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;17:2692-2699.
16. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, Kodama N, Yamamoto M, Ogawara M, et al. Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:1547-52.
17. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, Lee JS, Movsas B, Sause W: Randomised phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: Long-term follow-up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:548-557.
18. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J Leopold KA, Perry MC, Miller AA, et al. Randomised phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9431. *J Clin Oncol* 2002;20:4191-8.
19. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomised study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
20. Gralla R, Herper P, Johnson S, Delgado FM. Vinorelbine in the treatment of non-small-cell lung cancer: Studies with single-agent therapy and in combination with cisplatin. *Annals of Oncology* 1999;10(Suppl):S41-S45.

21. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, Weiss GR, Spiridonidis CH, Baker LH et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16:2459-65.
22. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;30:1341-6.
23. Viallet J, Brassard MA, Souhami L, Ayoub J, Del Vecchio P, Kreisman H, et al. A phase I/II trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and vinorelbine followed by accelerated irradiation for patients with inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999;85:2562-9.
24. Rincon DG, Ruiz GC, Velarde JCA, Barreda LM: Long term survival with cisplatin and vinorelbine plus radiotherapy in unresectable non small cell lung cancer phase II study. ASCO San Francisco, May, 2001:15.
25. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, Marks RS, McGinnis WL, et al. Phase III trial comparing chemotherapy plus once-daily or twice-daily radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:370-8.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
35100 Bornova, İzmir
Tel: 0 232 3434343
Fax: 0 232 3884294
e-mail: ozkoks@med.ege.edu.tr
