

## NEOADJUVAN TEDAVİ

### Filiz ÇAY ŞENLER\*

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta neoadjuvan kemoterapi(NK) ya da kemoradyoterapi, tümörde evreyi gerileterek komplet rezeksiyonu(KR) olanaklı kılmayı ve erken dönemde sistemik kontrolü sağlamayı hedefler. KHDAK evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta standart bir multimodal yaklaşım tanımlanamamıştır.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KNDAK) yaklaşık %25 ile 40 kadarını evre III hastalar oluşturur. Bunların önemli bir kısmını ise, IIIB evresindeki hastalar oluşturur. Prognostik bir değerlendirme yapıldığında, evre IIIB'deki hastalarda medyan sağkalım 8 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise %5'den az bulunmuştur. IIIB evresindeki hastalar genellikle cerrahi tedavi için uygun bulunmamaktadır. Oysa, potansiyel olarak rezektabil kabul edilen IIIA evresindeki hastalarda prognoz daha iyidir. Değişik çalışmalarda belirlenen sonuçlara göre, evre IIIA'daki hastalarda medyan sağkalım 12 ay, 5 yıllık sağkalım oranları ise %9 ile 15 arasındadır. Evre IIIA'da yer alan alt grupların prognozları önemli ölçüde birbirinden farklı bulunmuştur. Bu sonuçlar Tablo I 'de özetlenmiştir.

**Tablo I:** Evre IIIA' da prognoz

Evre	5 yıllık sağ kalım (%)
T3, T4-N0,N1	Hastaların tümü için 19
	Tam rezekte edilenlerde 30
Mikroskopik N2	34
Makroskopik N2	9

Bu verilere göre, T3N0 grubundaki hastalar cerrahi tedaviden en iyi yararlanan alt grubu oluşturmaktadır. Rezektabil KHDAK'de olguların yaklaşık %22 ile 33'ünde mediastinal lenf nodu tutulumu belirlenmiştir. Bu grup mikroskopik N<sub>2</sub> olarak değerlendirilir ve

\* Ankara Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA.

prognozu daha iyidir. Prognoz açısından, tek nodal istasyon tutulumu ve ekstrakapsüler invazyonun olmaması olumlu özelliklerdir. Evre IIIA(N<sub>2</sub>) hastalıkta komplet rezeksiyon oranı %21 civarındadır. Makroskopik N<sub>2</sub> belirlenen hastalar ise rezeksiyon için uygun olmayanlar arasında kabul edilir. Günümüzde, klinik N<sub>2</sub> hastalıkta cerrahinin yanında kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodal yaklaşımların yeri tartışılmaktadır.

### NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

KHDAK için neoadjuvan kemoterapi, tümörün primer tedavisi olan cerrahi öncesi uygulanan sistemik kemoterapidir. Onkolojide neoadjuvan kemoterapi yaklaşımları değişik tümörlerde ve sağkalım avantajı olmaksızın, öncelikle organ koruyucu cerrahiye olanak sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. KHDAK evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ya da kemoradyoterapi, tümörde evreyi gerileterek komplet rezeksiyonu olanaklı kılmayı ve erken dönemde sistemik kontrolü sağlamayı hedefler.

KHDAK evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta standart bir multimodal yaklaşım tanımlanamamıştır. Bu alanda yapılan neoadjuvan kemoterapi ya da kemoradyoterapi çalışmaları genellikle tek kollu faz II ve az sayıda hasta içeren, gücü düşük çift kollu randomize araştırmalardır.

Son iki dekatta, evre III KHDAK olgularında yaklaşık 1000 hastayı içeren ve preoperatif kemoterapi ya da kemoradyoterapi uygulanan, tek kollu, 30 ayrı çalışma bildirilmiştir. Tedaviye yanıt %32-87 arasında değişmiştir ve ortalama yanıt %62 kabul edilmiştir. Sonuçlarda yanıt için esas alınan ölçüt rezektabilite olmuştur ve bu oranlar yüksektir. KHDAK evre IIIA'da bazı faz II neoadjuvan kemoterapi sonuçları Tablo II'de özetlenmiştir. Bu pilot çalışmalar pek çok yönden eleştirilmektedir. Çalışma planlarının heterojen olması, evreleme işlemlerinin farklılığı, cerrahi rezeksiyon için uygun bulunma ölçütlerinin merkezler arasında değişmesi gibi sorunlar bu çalışmaların gücünü düşürmektedir. Ancak, sonuç olarak şu söylenebilir: Preoperatif kemoterapilerde yanıt oranları yüksektir, % 15 ile 23 arasında patolojik tam remisyona bildirilmiştir ve bu hasta grubunda sağkalım süresi uzamaktadır. Yüksek rezektabilite oranına karşın medyan sağkalım sürelerinin beklendiği kadar uzun olmaması, hasta seçimi, çalışmanın planı, evreleme ya da prognostik değerlendirmelerin farklılığı ile açıklanabilir.

**Tablo II:** KHDAK evre IIIA'da faz II neoadjuvan kemoterapi

Araştırmacı	KT	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)	Rezektabilite (%)	Operatif mortalite (%)	Meydan sağkalım (ay)	Sağkalım (%)
Eagan ve ark.	CAP	39	51	49	0	15	2 yıl, 10
Faber ve ark.	CDDP+5 FU±VP16	130	66	48	5	22	3 yıl, 40
LCSG	CDDP+5 FU	85	56	52	0	13	2 yıl, 22
SWOG	CDDP+VP16	75	69	73	6	17	2 yıl, 40
Bitran ve ark.	CDDP+VP16 (vind esin)	23	70	35	0	9	1 yıl, 34
Martini-Gralla	MVP	58	62	57	3	19.5	3 yıl, 34
Martini ve ark.	MVP	136	77	65	0	19	3 yıl, 28
Burkes ve ark.	MVP	35	68	60	9	14.6üstü	5 yıl, 17

KHDAK'de evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta yapılmış iki randomize faz III çalışma vardır. Bunların hasta sayılarının az olması sonuçların gücünü düşürmektedir. Ancak, iki çalışma sonuçları paraleldir ve cerrahi öncesi kemoterapi uygulanan kolda sağkalım, tek başına cerrahi uygulanan kola göre anlamlı olarak yüksektir. KHDAK evre IIIA'da faz III, randomize neoadjuvan kemoterapi sonuçları ise Tablo III'de özetlenmiştir.

**Tablo III:** KHDAK evre IIIA'da faz III randomize neoadjuvan kemoterapi çalışmaları

Araştırmacı	KT	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)	Rezektabilite (%)	Operatif mortalite (%)	Medyan sağkalım (ay)	Sağkalım (%)
Rose ve ark.	MİC vs cerrahi	30	60	85	9	26	2 yıl, 25
		30		90	7	8	2 yıl, 0
Roth ve ark.	CEP vs cerrahi	26	35	61	0	64	3 yıl, 56
		32		66	6	11	3 yıl, 15

Sonuçta, halen KHDAK evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta tedaviye ilişkin şu soruların yanıtları aydınlatılamamıştır:

1. Neoadjuvan kemoterapinin değeri ve katkısı nedir?
2. Radyoterapi genellikle cerrahi sonrası uygulanmaktadır. Başka bir yaklaşım olabilir mi?
3. Cerrahi hangi hastalarda sağkalımı uzatmaktadır? Cerrahi rezeksiyon kimlere yapılmalıdır?

Bu amaçla günümüzde randomize ve geniş hasta grubu olan çok merkezli çalışmaların düzenlenmesi gereklidir. Halen yürüyen araştırma faz III randomize intergrup çalışması -RTOG 9309- evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalıkta

kemoradyoterapinin cerrahiye eklenmesinin sağkalıma etkisini araştırıyor.

Bu kombine modalitelerin uygulanması sırasında görülen yan etkiler, kemoterapinin bilinen yan etkileri (kemik iliği baskılanması, bulantı-kusma, nefrotoksisite, pulmoner toksisite, mukozit, hepatotoksisite, nörotoksisite, alopesi vb.) yanında neoadjuvan kemoterapi sonrası fibrozis gelişimine bağlı ek cerrahi morbidite ve mortalitedir. Çalışmalarda farklı oranlarda cerrahi mortalite bildirilmiştir (%0- 9 arasında). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dallarının işbirliği ile evre IIIA-N<sub>2</sub> hastalık tanısını almış KHDAK'li hastalara yaklaşık beş yıldan beri neoadjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Bu tek kollu prospektif çalışmada değerlendirilebilen ve uzun takipli 20 hastanın sonuçları şöyle özetlenebilir: Hastaların 15'i erkek, 5'i kadındı ve medyan yaş 55(42-66)'di. Onüç hastada yassı hücreli kanser, 6'sında adeno kanser gösterilmişti ve birinde tiplene yapılamamıştı. Hastalardan üçü T1, ikisi T2 ve 15'i T3'dü. Mediastinal hastalık, hastaların tümünde bilgisayarlı tomografi ve sekizinde sitolojik ve histolojik olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi olarak 2-3 kür sisplatin+ vinorelbin uygulandı. Tedaviye yanıt % 65'di ve bir hastada patolojik tam remisyon gösterildi. Parsiyel remisyon sağlanan 12 hastadan 5'i ile tam remisyonlu bir hasta cerrahi rezeksiyon için uygun bulundu ve bu altı hastanın tamamına komplet rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon sonrası mikroskopik N2 saptanan beş hastaya postoperatif radyoterapi uygulandı. Tam remisyonlu hasta halen hayatta ve 2. yılda ikinci primer kanser gelişti. Rezeksiyon yapılan hastalardan birinde 4. ayda ve diğerinde 22. ayda nüks gelişti ve sağkalım sırasıyla 9 ve 30 aydı. Kalan üç hasta hayattadır (28+,29+, 52+ ay). Neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi tedavilerde ciddi komplikasyon ile toksik ölüm gözlenmedi.

## KAYNAKLAR

1. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenzweig K. Non-Small Cell Lung Cancer. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams-Wilkins 2001:925-982.
2. Andrew TT, Figlin AF, Cameron RB. Non-Small Cell Lung Cancer. In: Cancer Treatment. Haskell CM, Berek JS, Fifth ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001;598-628.
3. Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS, Stevens CW, Komaki R, Roth JA. Cancer of the Lung. In: Cancer

- Medicine e. 5. Holland. Frei. Fifth ed. Hamilton: B.C.Decker Inc., 2000;1227-1292.
4. Martini N, Mark GK, Flehinger BJ, et al. Preoperative Chemotherapy for Stage IIIa(N<sub>2</sub>)Lung Cancer: The Sloan-Kettering Experience With 136 Patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1365-1374.
  - 5- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A Randomized Trial Comparing Preoperative Chemotherapy plus Surgery with Surgery alone in Patients with Non-Small- Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153-158.
  - 6- Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A Randomized Trial Comparing Perioperative Chemotherapy and Surgery with Surgery alone in Resectable Stage IIIA Non-Small- Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673-680.