

YAYGIN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE KONSOLİDATİF TORAKAL RADYOTERAPİNİN YERİ

ROLE OF THORACIC RADIOTHERAPY IN EXTENSIVE STAGE SMALL CELL LUNG CANCER

Esra KORKMAZ KIRAKLI¹, Berna KÖMÜRCÜOĞLU²

¹Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İzmir, Türkiye

²Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir, Türkiye

Anahtar sözcükler: Yaygın evre, küçük hücreli akciğer kanseri, torakal radyoterapi

Key words: Extensive stage, small cell lung cancer, thoracic radiotherapy

Geliş tarihi: 21 / 02 / 2016

Kabul tarihi: 23 / 03 / 2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK), sisplatin bazlı kemoterapi (KT) ile metastazlarında tam yanıt ve primer lezyonda tam ya da kısmi yanıt veren olgularda konsolidasyon torasik radyoterapi (TRT)'nin lokal kontrol, hastalısız ve total sağkalıma etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2012-Haziran 2015 tarihleri retrospektif olarak incelendi. Olgular içinden KT sonrası metastatik lezyonlarda tam yanıt alınan ve konsolidasyon amaçlı TRT alan olgular değerlendirmeye alındı. Yineleme paternleri incelendi. Progresyonsuz sağkalım ve total sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Merkezimizde KHAK tanısıyla RT gören 486 olgunun 10'u çalışmaya dahil edildi. ECOG performans durumu 8 olguda 0-1, 2 olguda 2'ydi. Lokal kontrol %60, progresyonsuz sağkalım 5 ay, total sağkalım medyan 12.5 ay, 1 yıllık sağkalım %60, 2 yıllık sağkalım %10 olarak saptandı.

Sonuç: KT'ye yanıt veren yaygın evre KHAK'li olgularda, konsolidasyon TRT'si lokal kontrole ve sağkalıma katkı sağlayabilir.

SUMMARY

Aim: This study aimed to evaluate the effect of consolidative thoracic radiotherapy on local control and progression free and overall survival in extensive stage small cell lung cancer patients whose metastatic lesions responded totally and primary lesions totally or partially to cisplatin based chemotherapy.

Materials and Methods: Medical records of patients diagnosed as extensive stage small cell lung cancer between January 2012 and June 2015 were evaluated retrospectively. Patients whose metastatic lesions fully responded to chemotherapy and underwent consolidative thoracic radiotherapy were included. Relapse patterns were evaluated and progression free and overall survival were analyzed.

Results: 10 of the 486 patients with SCLC who underwent radiotherapy were included. ECOG performance status was 0-1 in 8 patients and was 2 in 2 patients. Local control was 60%, progression free survival was 5 months and overall survival was 12.5 months. One year survival rate was 60% and two years survival rate was 10%.

Conclusion: Consolidative thoracic radiotherapy may improve local control and survival in extensive stage small cell cancer patients who responded to chemotherapy.

GİRİŞ

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin %15'ini oluşturur ve başvuru anında çoğu (%70) yaygın evredir (evreIV)(1). Son yıllarda yaygın hastalık oranı bilgisayarlı tomografi, kranyal MRG ve PET/BT'nin evrelemeye rutin girmesiyle evre migrasyonu nedeniyle daha da artmıştır (2).

Yaygın hastalık için standart tedavi 4-6 siklus platin bazlı kemoterapi (KT), KT'ye yanıt verenlerde koruyucu kranyal ışınlama (KKI) ve semptomatik olgularda palyatif radyoterapi (RT) dir. Ancak, nerdeyse tüm olgular için yineleme kaçınılmazdır ve progresyona kadar geçen süre medyan 4-6 ay, medyan sağkalım ise sadece 8-10 aydır (3, 4). Ne yazık ki yineleme sonrası tedavi seçenekleri ve başarı oranları çok düşüktür. Bu nedenle yaygın hastalıkta ilk tedavi kapsamında maksimum çabanın harcanması lokal kontrol ve sağkalımı artırma yönünde bir şans sağlayabilir. Bunun için son zamanlarda yaygın hastalıkta KKI ve primer lezyona yönelik torasik RT (TRT)'nin rolü ilgi çekmeye başlamıştır(5).

Yaygın hastalıkta primer lezyonda tümör progresyonu, morbiditenin ana nedenidir. KT sonrası, olguların %75-90'ında primerde tam yanıt elde edilememekte ve yaklaşık 1 yıl içinde %90 olguda primer lezyonda progresyon gelişmektedir(3). Yaygın hastalıkta TRT ile konsolidatif tedavinin rolü net değildir.

Bu çalışmada sisplatin bazlı KT'ye metastazlarında tam yanıt, primer lezyonda tam yada kısmi yanıt veren yaygın evre KHAK olgularda primere yönelik torasik RT'nin hastaliksız ve total sağkalıma etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2012-Haziran 2015 tarihleri arasında, patolojik olarak kanıtlanmış KHAK tanılı olgular arasından, yaygın evre tanısı olanların medikal bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Olgular içinden KT sonrası metastatik lezyonlarda tam yanıt alınan ve konsolidasyon amaçlı TRT alan olgular değerlendirmeye alındı. Olguların evrelendirme tetkiklerinde PET/BT ve kranyal MRG'nin varlığı, metastatik lezyon sayısı ve yerleşimleri, KT rejim detayları, KT'ye metastatik lezyonların ve primer lezyonun verdiği yanıt oranları, TRT öncesi yeniden evrelendirmenin yapıp yapılmadığı, TRT doz ve zamanlaması, KKI doz ve zamanlaması, tedavi toksisitesi, lokal yineleme zamanı ve yeri, uzak yineleme zamanı, yeri ve sağkalım süreleri incelendi.

Tanıda sınırlı evre olup, tedavi sırasında yaygın hastalığa progrese olan olgular, KT öncesi toraksa RT alan, torakal radyoterapisi palyatif amaçlı uygulanan ve patolojisinde küçük hücreli dışı komponenti eşlik eden olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Konsolidasyon TRT'si alan grup, KT sonrası uzak metastazlarında tam yanıt alınıp, primer tümörde ise kısmi ya da tam yanıt saptanan ve sonrasında palyasyon amacı dışında TRT uygulanan olgular olarak tanımlandı. Torakal ve kranyal RT planlamalarının tümü 3 Boyutlu Konformal RT (3B-KRT) ile yapıldı. Gros tümör volümü (GTV-tm) KT sonrası volüme göre, nodal volümse (GTV-nod) KT öncesi volüme göre oluşturuldu. GTV'ye 5 mm marj verilerek klinik hedef volüm, CTV'ye 10 mm. marj verilerek planlanan hedef volüm (PTV) oluşturuldu. Normal doku doz sınırlamalarına uyuldu ve doku inhomojenite düzeltmeleri yapıldı. Tedavide LINAC-6MV (PRIMUS™ Linear Accelerator, Siemens® Medical Solutions Inc. ABD) cihazı kullanıldı.

Tedavi toksisitesi (CTCAE v.4'e göre) ve yanıt değerlendirmesi (RECIST kriterlerine göre) yapıldı(6, 7). Progresyonsuz sağkalım, TRT bitiminden ilk yinelemenin görülmesine kadar geçen süre, toplam tedavi süresi tanı anından RT bitimine kadar geçen süre, sağkalım ise tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi. Her olgu KKI'sının bitiminden sonra

1. ay ve sonrasında 3 ayda bir izleme alındı. Yakınlara göre gerekli radyolojik tetkikler istendi. Yineleme saptanan olgular salvaj KT, destek tedavisi ve klinik gereklilik halinde palyatif RT açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler medyan (25-75 persantil), kategorik değişkenler ise sayı (%) olarak belirtildi.

BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında radyasyon onkolojisi kliniğimize RT amacıyla başvuran KHAK tanılı olgu sayısı 486'ydı. Sınırlı evre tanılı olgular (115 olgu) çalışmadan dışlandı. Yaygın evre olgu sayısı 371'di.

Yaygın evre KHAK'li olguların 130'una (%35) TRT uygulanmıştı. TRT 120 olguda (%92.4) palyatif amaçlı, 10 olguda (%7.6) ise konsolidasyon amaçlıydı. Medyan yaş 57 (54-62) idi. Kadın olgu sayısı 1'di. ECOG performans durumu 8 olguda 0-1, 2 olguda 2'ydı. Sigara paket/yılı medyan 40 (36-47)'di. Tanıda metastatik lezyonların dağılım bölgeleri şöyleydi: Adrenal 3, karaciğer 2, kemik 2, beyin 1, plevra 1, akciğer parenkimi 1, üst servikal lenf nodu 1, batin içi lenf nodu 1 olgu. Sadece 1 metastatik lezyonu olan olgu sayısı 2, 2-4 metastazı olan olgu sayısı 2, 4'ten fazla metastazı olan olgu sayısı 6'ydı.

Olguların konsolidasyon amaçlı TRT öncesi aldıkları medyan KT sayısı 6 (5.5-6)'ydı. Hiçbir olgu eşzamanlı KRT almadı. KT ajanı 9 olguda sisplatin-etoposid, 1 olguda ise karboplatin-etoposid şeklindeydi.

KT sonrası yanıt değerlendirmesi ve yeniden evrelendirme tüm olgularda PET/BT ve kranyal MRG ile yapılmıştı. KT sonrası uzak metastazlarda tüm olgularda PET/BT'de metabolik yanıt tam olarak izlenirken, beyin metastazlı olguda kranyal MRG'de tam yanıt izlendi. Primer lezyonda yanıt, olguların 5'inde (%50) tam ve tama yakın, 5'inde ise (%50) kısmiydi.

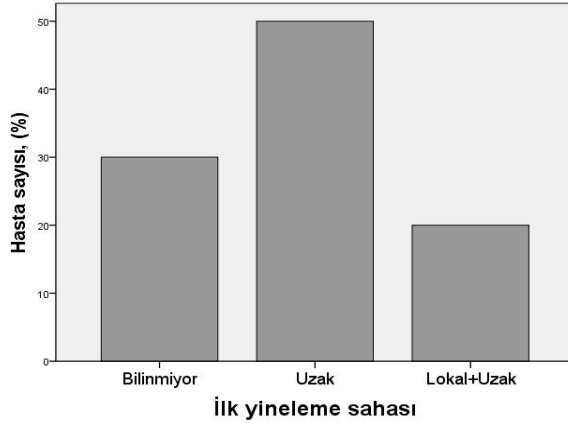
Radyoterapi

KT sonrası klinik ve radyolojik değerlendirmesi tamamlanan olguların tümü konsolidasyon TRT'si ve 9'u TRT sonrası KKI almışlardı. Üç olguda sistemik tedavi başlamadan palyasyon ihtiyacı nedeniyle metastatik kemik lezyonuna yönelik birer kurs palyatif kemik RT'si uygulanmıştı. KT bitimi ile TRT başlangıcı arası medyan süre 40 (31-25) gündü. Tüm olgularda TRT planlamasında PET/BT füzyon yöntemi kullanılmıştı. TRT dozu 1 olguda 10x300 cGy, 1 olguda 23x200 cGy, 3 olguda 25x200 cGy, 2 olguda 30x200 ve 3 olguda 33x200 cGy idi. KKI dozu tüm olgularda tüm beyine yönelik 10x250 cGy şeklinde uygulanmıştı. Hiçbir olguya, metastatik lezyonlara yönelik konsolidasyon amaçlı RT uygulanmamıştı.

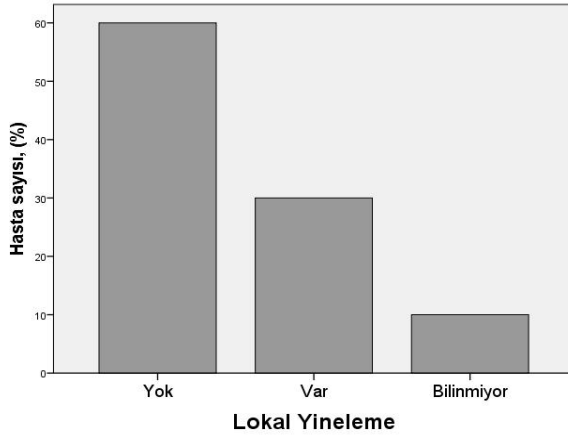
RT sırasında tedaviye ara veren olgu sayısı 4, verilen ara medyan 1 gündü. Tanı anından RT bitimine kadar geçen süre medyan 206 (170-229) gündü. Olguların tamamı planlanan RT programını tamamlamışlardı. TRT sırasında 5 olguda derece 2 akut özefajit gelişmişti ve bu toksisite tüm olgularda RT bitiminde iyileşmişti. Semptomatik (derece 2) radyasyon pnömonitisi 3 olguda mevcuttu ve steroid tedavisi ile semptomatik ve radyolojik iyileşme elde edilmişti.

Yineleme ve Sağkalım

İki olgu yinelemesiz olarak kaybedilmişti. İlk yineleme bölgesi olarak beyin parenkimi hiç görülmezken, kemik 4 olguda, adrenal 2 olguda, plevra 2 olguda, perikard 1 olguda, TRT sahası dışı akciğer parenkimi 1 olguda ve leptomemingeal 1 olguda izlendi (Şekil 1). Lokal yineleme (TRT sahası içinde) 2 olguda ilk yineleme bölgesi olarak kendini gösterdi. Ölüme kadar lokal yineleme oranı %40'dı (Şekil 2). Progresyonsuz sağkalım süresi medyan 5 ay (2-6.5), toplam sağkalım süresi 12.5 (8-16.5) aydı. Bir yıllık sağkalım %60, 2 yıllık sağkalım %10 olarak saptandı.



Şekil 1.



Şekil 1.

TARTIŞMA

Yaygın evre KHAK indüksiyon KT'sine iyi yanıt vermesine rağmen, kısa sürede yineleyebildiği için, KT sonrası rezidüye RT ile konsolidasyon yapılması, KT'ye rezistan hastalığı kontrol ederek, lokal kontrol ve sağkalımı artırılabilir (8). Çalışmamızda medyan sağkalım süresi, 1 yıllık sağkalım yüzdesi ve lokal kontrol oranı literatür ile uyumlu değerlerde saptanmıştır.

Merkezimizde tedavi alan yaygın evre KHAK olgular incelendiğinde sadece %7.5'u TRT'yi konsolidasyon amaçlı almıştır. Bu oran benzer bir şekilde Kanada çalışmasında %9'dur (9). Bu oranın düşüklüğü, PET/BT'de KT'yle metas-

taalarında tam, primerinde kısmi yada tam yanıt veren ve RT öncesi PET/BT ve kranyal MRG ile yeniden evreleme yapılan olgular gibi çok spesifik bir grubun tanımlanmasından kaynaklanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde konsolidasyon TRT'si öncesi yeniden evrelemede mutlaka PET/BT ve kranyal MRG kullanan başka bir çalışma bulunmamaktadır. Örneğin, Slotman ve ark. çalışması (CREST) KT sonrası olguların sadece %13'ünde beyin görüntülemesi yapılmasından dolayı eleştirilmektedir (4,10).

Optimal TRT dozu olarak bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak standart bir doz kullanılmamıştı (4, 8, 9, 11, 12). 10 olgunun 5'inde radikal doz, 4'ünde ise literatürde yüksek BED değerinde kabul edilen çeşitli dozlarda TRT dozları uygulanmış ve bununla birlikte, olguların tedaviye uyumlarının iyi olduğu, akut yan etkilerin sınırlı olduğu görülmüştür. Günlük 2 fraksiyondan 35 fraksiyonda 54 Gy uygulanan Jeremic'in çalışmasında %5 yüksek bronkopulmoner ve %20 yüksek özefageal toksisite izlenmiştir (11). Deneysel kolda KKI sonrası TRT ve oligometastazlara konsolidasyon RT'si yapılan RTOG 0937 çalışmasında ise, daha yüksek BED eşdeğeri uygulanmış ancak interim analizde fayda sağlanamaması nedeniyle kapatılmıştır ve deneysel kolda derece 4 ve 5 toksisitenin çok yüksek olduğu görülmüştür(10).

Literatürde bu konuda, cisplatin bazlı KT sonrası ilk randomize RT çalışması 1999'da Jeremic ve ark. tarafından tek merkezli olarak bildirilmiştir ve şimdiye kadar elde edilen en yüksek sağkalım oranlarına (medyan 17 ay) sahiptir(11). Bizim çalışmamızda elde edilen 12.5 aylık sağkalım bu çalışmaya göre biraz düşüktür. Bunun bir sebebi her iki çalışmada da benzer olgu profilinin seçilmiş olmasına rağmen (metastazlarda tam yanıt, primer lezyonda kısmi yada tam yanıt olgu grubu) Jeremic'in çalışmasında sadece ECOG 0-1 olguların dahil edilmesi olabilir. Bizim çalışmamızda ise olguların %20'si ECOG 2 idi. Her ne kadar literatürde total tedavi süresinin sağ-

kalıma etkisi araştırılmamış olsa da, Jeremic'in çalışmasında olguların 3 kür KT sonrası KT ile eşzamanlı hiperfraksiyone kola alınarak total tedavi süresinin çok kısaltılması diğer bir sebep olarak öngörülebilmektedir. Çalışmamızda, hiçbir olguda eşzamanlı KRT veya eşzamanlı TRT ve KKI yapılmadığı için, tanı anından tedavi bitimine kadar olan süre medyan 206 gündür. Bu akselere repopulasyona sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki medyan sağkalım süresi (12.5 ay) ve 1 yıllık sağkalım oranı (%60), çok merkezli ikinci ve daha yeni randomize çalışmada (CREST) belirtilen medyan 8 ay ve 1 yıllık sağkalıma göre (%33) daha iyidir. Ancak bu farkın nedeni, literatürdeki tüm çalışmalarda ve bizim çalışmamızda sağkalım tanı anından itibaren hesaplanmışken, CREST çalışmasında randomizasyondan itibaren hesaplanmış olması olabilir(4). %10'luk 2 yıllık sağkalım değeri ise bu çalışma ile benzerdir (%13).

Progresyonsuz sağkalım çalışmamızda medyan 5 aydır ve CREST çalışmasında verilen 6 ay ve Kanada çalışmasında bildirilen 4.2 ay ile uyumludur(9). Ancak CREST'de sağkalım hesaplanmasında bahsedilen çelişki, progresyonsuz sağkalım süresi için de geçerli olabilir.

Çalışmamızda lokal yineleme sadece 4 olguda (%40) izlenmiştir. Bu başarıda, planlamada tüm olgularda 3B-KRT ile birlikte PET/BT füzyon yönteminin kullanılması ve olguların çoğunda radikal TRT dozlarının seçimi rol oynamış olabilir. CREST çalışmasında, yüksek volümlü tümörler dışında toraks BT ile planlama zorunluluğu yoktur ve TRT'de 10x300

cGy'lik palaytif doz kullanılmıştır ve lokal başarısızlık %60 olarak verilmiştir. (4) CREST'e göre daha yüksek RT dozlarının kullanıldığı Kanada çalışmasında ise PET füzyonun RT planlamasında kullanılmadığı belirtilmekle birlikte bu çalışmada RT sahası içi lokal yineleme oranı %24' tür(8).

Olguların çoğunda (%80) ilk yineleme, beklendiği üzere uzak metastaz şeklinde olmuştur, bu da metastazlara konsolidasyon RT'sini akla getirmektedir. Ancak bu konuyu araştıran RTOG 0937 çalışması planlanan ara analizde etkin bulunmamış ve kapatılmıştır(10).

Çalışmamızda, lokal kontrol ve sağkalımda izlenen göreceli iyi sonuçlara, konsolidasyon amaçlı TRT yanında, olguların yaygın hastalıkta en iyi prognostik grubu oluşturan, uzak metastazlarında tam yanıt elde edilen olgulardan oluşması, beyin metastazlı olgu sayısının sadece 1 olması, tüm olgularda TRT öncesi mutlaka PET/BT ve bir olgu dışında hepsinde kranyal MRG ile yeniden evrelendirme yapılması, RT planlamasında PET/BT füzyonunun yüksek oranda kullanılması da katkıda bulunmuş olabilir.

Retrospektif çalışma dizaynı ve olgu sayısı azlığı bu çalışmanın ana limitasyonlarını oluşturmaktadır. Yaygın evre KHAK'nde, konsolidasyon TRT'nden fayda sağlayacak subgrubun belirlenebilmesi için, metastatik hastalık yükü, indüksiyon KT' sine yanıt oranı gibi prognostik faktörlerin tanımlanmasına, optimal doz/fraksiyonizasyon şemaları ve RT hedef volümlerinin belirlenmesine, toksisite ve yaşam kalitesi değerlendirmelerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines. Small cell lung cancer. Available at: May 5, 2015]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf.
2. NRG Oncology. RTOG 0937. Available from: <http://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0937>.
3. Palma D.A., Warner A, Louie AV, Senan S, Slotman B, Rodrigues GB. Thoracic Radiotherapy for Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Clin Lung Cancer 2015 Oct 1. pii: S1525-7304(15)00239-9. doi: 10.1016/j.clcc.2015.09.007.
4. Slotman B.J, Tinteren HV, Praag JO, Knegjens JL, El Sharouni SY, Hatton M, Keijsers J, Faivre-

- Finn C, Senan S. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 36-42.
5. Slotman B.J, Tinteren HV. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(3): 292-4.
 6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. 2010; Available from: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
 7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-47.
 8. Yee D, Butts C, Reiman A, Joy A, Smylie M, Fenton D, Chu Q, Hanson J, Roa W. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012; 102(2): 234-8.
 9. Giuliani ME, Atallah S, Sun A, Bezjak A, Le LW, Brade A, Cho J, Leighl NB, Shepherd FA, Hope AJ. Clinical outcomes of extensive stage small cell lung carcinoma patients treated with consolidative thoracic radiotherapy. *Clin Lung Cancer* 2011; 12(6): 375-9.
 10. Singer L, Yom SS. Consolidative radiation therapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4(3): 211-4.
 11. Jeremic B, Shibamoto Y, Nikolic N, Milicic B, Milisavljevic S, Dagovic A, Aleksandrovic J, Radosavljevic-Asic G. Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study. *J Clin Oncol* 1999; 17(7): 2092-9.
 12. Zhu H, Zhou Z, Wang Y, Bi N, Feng Q, Li J, Lv J, Chen D, Shi Y, Wang L. Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis. *Cancer* 2011; 117(23): 5423-31.

Yazışma Adresi:

Dr. Esra KORKMAZ KIRAKLI
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İzmir,
Türkiye
esrakorkmaz1@yahoo.com
