

Akciğer Kanseri Geriatrik Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

Treatment Approach for Lung Cancer of Geriatric Patients

Şule KARABULUT GÜL,¹ Alpaslan MAYADAĞLI,¹ Mahmut GÜMÜŞ²

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul;

²Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Özet

Kanser tanısı konulan hastalarda geriatrik yaş grubunun oranı her geçen gün artmaktadır. Yeni tanı alan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %30-40'ı 70 yaş üzerindedir. Yaşlı hastaların genel durum bozuklukları ve tedaviyi tolere edememeleri nedeni ile bu grup hastalara genellikle destek tedavi uygulanmaktadır. Yaşlı hastalarda özellikle komorbidite ve performans esas belirleyicidir ve kapsamlı bir geriatrik değerlendirme yapılarak tedavi kararı bireysel olarak verilmelidir. Çalışmalarda 70 yaş üstüne yer verilmiş ve sınırlı sayıda geriye dönük verilere dayanan sonuçlar vardır. Yaşlı hastalarda tedavi ile ilgili doğru çıkarımlar yapabilmek için yalnızca ileri yaş grubuna yönelik düzenlenmiş faz III randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri; kemoterapi; radyoterapi; yaşlı hasta.

Summary

The rate of the geriatric age group patients diagnosed with cancer is increasing every day. Approximately 30-40% of non-small cell lung cancer patients are over 70 years of age at diagnosis. In order for geriatric patients who have general disorders and inability to tolerate the treatment, supportive treatment is generally applied to this group of patients. In elderly patients, co-morbidities and performance are decisive and by making comprehensive geriatric assessment, treatment decisions can be made individually. Studies did not include patients over 70 years of age and there are a limited number of results based on retrospective data. Inferences about the correct treatment of elderly patients require advanced phase III randomized trials that are only tailored to the elderly age group.

Key words: Lung cancer; chemotherapy; radiotherapy; elderly patient.

Akciğer kanseri dünyada en çok ölüme sebep olan kanser türüdür ve genellikle orta ve ileri yaşlarda görülmektedir. Kanser tanısı alan hastalarda geriatrik yaş grubunun oranı gün geçtikçe artmaktadır. Yeni tanı alan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların yaklaşık %30-40'ı 70 yaş üzeridir. Küçük hücreli akciğer hastalarında bu oran %32'dir. Özellikle 70 yaş üzerindeki hastalarda akciğer kanseri nedeni ile ölüm oranlarında da artış görülmektedir.^[1-4] Yaşlı kişilerde akciğer kanseri, ortalama yaşam sürelerinin uzadığı

toplumlarda giderek daha önemli bir problem haline gelmiştir. Buna rağmen 70 yaş üzeri hastalarda yapılmış çalışma çok azdır.

Yaşlı hastalarda genç hastalara göre yüksek ilaç toksisite oranı, tedaviyi kısıtlayıcı veya hayatı tehdit eden ek komorbid hastalıkların varlığı gibi nedenlerle daha az agresif yaklaşılmaktadır. Kronolojik yaş hastanın tedaviye toleransını göstermez. National Comprehensive Cancer Network ve International Society of Geriat-

İletişim: Dr. Şule Karabulut Gül.
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Kartal, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00 / 2026

Başvuru tarihi: 21.04.2013
Kabul tarihi: 25.06.2013
Online baskı: 20.11.2014
e-posta: sullegul2003@yahoo.com



ric Oncology geriatrik hastaların kanser tedavisinden önce geniş kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir. Değerlendirme hastaların tedaviye uygunluğunu tespit etmek amaçlıdır. Yaşlı hasta grubunda gerek tanı, gerek tedavi ve gerekse izlem yönünden yaşlılığa eşlik edebilecek geriatrik sendromlar (demans, depresyon, kemik fraktürleri vb), beslenmede yetersizlik gibi sebeplerle genç hasta grubuna göre farklılıklar oluşabileceği düşünülmektedir. Değerlendirilen kriterler performans durumu (Karnofsky veya ECOG), başka hastalıkların varlığı, zihinsel fonksiyon, beslenme, psikoloji, sosyal ve aile yardımının varlığıdır. Bu değerlendirmeye göre yaşlı hastalar herhangi bir tedavi alamayacaksa tanısal girişimler uygulanmayabilir.^[5]

Geriatrik hastada tanı için en kolay ve en az invaziv yöntem seçilmelidir. Kanser tanı yöntemlerinden balgam testi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) invaziv olmayan yöntemlerdir. Balgam sitolojisi kolay, hızlı ve ekonomiktir. Özgüllüğü periferik tümörlerde %50 iken, santral tümörlerde %80'lere ulaşabilir. BT akciğer kanserinin tanısında %50 doğru, %25 yanlış pozitif ve %25 yanlış negatif sonuç verir. PET primer kanserin ve metastazların tanısında %84 duyarlılık ve %89 özgüllüğü ile daha etkilidir. PET ile BT kombinasyonunun evrelemede %90-95 doğruluk oranı vardır.^[6] İnvaziv yöntemlerden transtorasik iğne aspirasyonu için lezyonun lokalizasyonu önemlidir ve tanı değeri lezyonun boyut ve derinliğine bağlı olup %75-90 civarındadır. Konvansiyonel bronkoskopinin tanı değeri %10 ile %50 arasındadır. Yine invaziv bir yöntem olan Transbronşial iğne aspirasyonu (TBNA) güvenli ve uygun maliyetli bir yöntem olup tanı değeri %20-90 arasındadır. Endobronşial ultrason (EBUS) ile kıyas edildiğinde özellikle TBNA'nın özellikle 7. istasyonun örneklenmesinde yüksek tanı değeri vardır. EBUS ile gerçek zamanlı biyopsi alınabildiği için kanser evrelemesinde duyarlılığı %93, özgüllüğü %100'dür.^[8] EBUS 5, 6, 8 ve 9 istasyonlarına ulaşamaz. Endoskopik ultrason 8 ve 9. istasyonlara ulaşan tek endoskopik yöntemdir. Kanser evrelemesinde duyarlılığı %83-95, özgüllüğü %81-87'dir. İnvaziv yöntemlerden torasentez ve plöroskopi ile plevral sıvının varlığı ve kanser hücrelerinin gösterilmesi sağlanır. Cerrahi tanı yöntemlerinden mediastinoskopi tanı ve evrelemede en iyi yöntemdir. Duyarlılığı %78-90, özgüllüğü %100 ve negatiflik oranı %10'dur. Endoskopik yöntemlere göre daha invaziv olup mortalite oranı %0.02 ve morbidite oranı %2.5'dir. Mediastinoskopi, EBUS ve EUS ile kar-

şılaştırıldığında tanı ve evrelemede eşit duyarlılığa sahiptir.^[11] Yaşlı hastalar performans durumları ve diğer değerlendirme kriterlerine göre herhangi bir tedavi alamayacaksa tanısal girişimler uygulanmayabilir.

Akciğer kanserinin kendisinin ve tedavide cerrahinin radyoterapinin (RT) ve kemoterapinin (KT) yol açabileceği semptom ve bulgular göz önüne alınarak yaşlı hastalarda tedavi kararı bireye göre alınmalıdır. Akciğer kanserinde komorbidite ve performans durumu prognozu belirlemede yaş faktöründen daha önemlidir. Fırat ve ark.nın 4 RTOG çalışmasının retrospektif çok değişkenli analizinin yapıldığı çalışma olup evre 3 olguları içermektedir. Bu çalışmada Karnofsky performans skorunun (KPS) ≤ 70 olması ve komorbidite şiddetinin >2 olması bağımsız prognostik faktör olarak saptanmış olup, ileri yaşın bağımsız prognostik etkisi gösterilememiştir. Fırat ve arkadaşlarının cerrahi ve RT ile tedavi edilen evre I küçük hücreli dışı akciğer kanser'li (KHDAK) olgularda yaptığı çok değişkenli analizde de KPS ve komorbidite şiddetinin bağımsız prognostik faktörler arasında yer aldığı izlenirken yaşın anlamlı etkisi izlenmemiştir.^[7,8] Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserli hastaların geriye dönük çok değişkenli analizinde de Ludbrook ve ark. düşük KPS, LDH yüksekliği, plevral efüzyon ve dört kürden az sayıda KT almanın sağkalımı azalttığını, ileri yaşın ise sağkalım üzerinde olumsuz etki yapmadığını göstermişlerdir.^[9] KHDAK'de küratif RT'yi kullanan EORTC randomize çalışmalarının toplu analizinde 50 yaş üzeri hastalar arasında 70 yaş üstü olan alt grupta daha genç olanlara göre akut ve geç yan etkiler açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar yaşlı hastalarda kemoterapinin akciğer kanserli hastalarda tüm evrelerde uygulanabilir olduğunu göstermiştir. Yeni bir çalışma olan Fransız IFCT çalışmasında 70-89 yaş arası ileri evre hastalar tek ajan gemcitabine veya vinorelbine koluna veya deneysel olarak, haftalık paklitaksel-karboplatin kollarına randomize edilmişlerdir. Kombine kolda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım avantajı gösterilmiştir. Deneysel kolda %4 ölüm oranı görülmüştür. Bu çalışmada iyi performans histolojik alt gurup adenokarsinom, günlük yaşam skoru 6 olması ve %5'in altında kilo kaybı iyi prognostik faktörler olarak gösterilmiştir. Fakat bu faktörlerin prediktif değeri olmadığı çalışmanın sonunda belirtilmiştir.^[10] Lokal ileri evre KHDAK'de son 10 yılda yapılmış olan, kollarından en az birinde eşzamanlı kemoradyoterapi bulunan faz 3 çalışmaların geriye dönük alt gurup analizlerinde 70 yaş üzerinde

daha fazla akut toksisite görülmüştür. Genel sağkalım ise benzerdir. Ayrıca yaşlı hastalarda tek başına RT'ye göre eşzamanlı kemoRT ile ciddi yan etki olasılığında artış olmasına rağmen genel sağkalım daha uzundur. Evre 3 hastalıkta 70 yaş üzeri hastalarda RT ile eşzamanlı uygulanan düşük doz günlük karboplatin ile (30 mg/m²/haftalık) ile sağkalım avantajı gösterilmiştir.^[11] Lokal ileri evre KHDAK'de performansı yüksek, kilo kaybı %5'den az olan, komorbiditesi olmayan seçilmiş 70 yaş üstü hastalara standart tedavi olan eşzamanlı KRT verilebilir. Bu durumda hastanın yaşam kalitesinin bozulmaması için yakın izlem, gereğinde hospitalizasyon, ciddi akut toksisitelere KT doz ayarlaması, RT'de konformal tedavilerin kullanılması, yan etkilerde tıbbi tedaviler ve gereklilik halinde RT'nin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir. Ameliyat edilmiş hastalarda yaşlı hastalara özel herhangi bir faz 3 veri yoktur. Sadece büyük randomize çalışmaların alt guruplarında sağkalım avantajı bildirilmiştir. Ontario Grubunun verilerinde adjuvan KT'nin dört yılda mutlak %2.8'lik sağkalım farkı saptanmıştır.^[12] LACE metaanalizinde de 70 yaş üstü hastalarda kanser dışı ölümlerin bu sağkalım farkının üzerine çıkabileceği belirtilmiştir.

Yaşlı hastalarda kemoterapi konusunda olduğu gibi biyolojik tedavilerde de veriler kısıtlıdır. Eldeki verilerin çoğu EGFR tirozinkinaz inhibitörlerine aittir. BR21 çalışmasında kemoterapi sonrası nüks hastalıkta erlotinibin plaseboya oranla daha iyi yanıt ve sağkalım sağladığı gösterilmiştir.^[13] BATTLE çalışması da benzer sonuçlar vermiştir. Yaşlı hastalarda yapılan faz II çalışmada birinci basamakta gefitinib ile %74 cevap oranı ve 12 ayı aşan sağkalım elde edilmiş olup EGFR hedefli tedavilerin genç hastalarda olduğu gibi yaşlı hastalarda da ideal tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir.^[14]

Evre IB-III KHDAK'de opere hastalarda adjuvan kemoterapinin etkisinin değerlendirildiği ANITA çalışmasının alt grup analizinde, N2 hastalıkta ameliyat sonrası radyoterapi eklenmesinin sağkalımı arttırdığı izlenmiştir. Fakat 70 yaş üzeri yaş grubunu içeren herhangi bir adjuvan çalışma mevcut değildir. 70 yaş üzeri yaş grubu evre I-III KHDAK'de adjuvan RT rutin olmamakla birlikte komorbiditesi olmayan, performansı yüksek seçilmiş hastalarda özellikle patolojik N2 hastalıkta düşünülmelidir.^[15]

Küçük hücreli akciğer kanserinde standart doz platin ile etoposid kombinasyonu yaşlı hastalarda etkin olmakla birlikte kemik iliği baskılanması daha belirgin-

dir. Doz azaltımı etkinliği olumsuz anlamda etkilediği için doz azaltımından kaçınılmalıdır. Sisplatin ve karboplatin benzer etkinlik gösterir. Sınırlı evre KHAK'de eş zamanlı torasik KRT ilgili 2000 yılı öncesi yapılmış çok az sayıda faz II çalışma vardır. Proflaktik kranyal ışınlama (PKI) için ise yaşlı hastalar için yapılmış bir çalışma yoktur. Bu nedenle yaşlı hastalarda sınırlı evrede eş zamanlı KRT için ya da PKI için kanıta dayalı bir çalışma yoktur. Ancak sınırlı evre KHAK tanılı çok seçilmiş 70 yaş üzeri hasta alt grubunda eş zamanlı kemoterapinin yoğunluğu azaltılarak torasik RT yalnızca klinik çalışma kapsamında verilebilir. Aynı şekilde PKI'da yaşlı hastalar için standart değildir ve hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir.^[16,17]

Son yıllarda stereotaktik radyoterapi (SBRT) erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli yaşlı hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. SBRT ile medikal inoperabl yaşlı hastalarda %85-90'lara varan lokal kontrol oranları bildirilmiştir. Periferik tümörlerde uygulanması önerilmektedir. Kısa sürede tedaviyi bitirme ve ciddi yan etkileri olmaması SBRT için avantajdır.^[18,19]

İleri yaş kanser hastalarında uygulanması gereken daha az tedavi alması sonucu sağ kalımda azalma veya standart tedaviye bağlı yan etkilerin daha fazla ortaya çıkması ile morbidite ve mortalitede artış görülmektedir. İleri yaş tek başına kanser tedavisinin yapılmasına engel olmamalıdır. Tedavi öncesi mutlaka kapsamlı bir değerlendirme yapılmalı ve tedavi kararı bireye özel düzenlenmelidir. 70 yaş üstü hastalarda daha iyi sonuçlar için yalnızca bu yaş grubuna yönelik faz III randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Senior adult oncology. NCCN Guidelines Version 1. 2013
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho N. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
3. Havlik RJ, Yancik R, Long S, Ries L, Edwards B. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994;74(7 Suppl):2101-6. [CrossRef](#)
4. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, Greenlee RT, Ries LA, Anderson RN, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer* 2003;97(12 Suppl):3133-275. [CrossRef](#)
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR,

- Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
6. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(8):1389-96. [CrossRef](#)
 7. Firat S, Byhardt RW, Gore E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small-cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):357-64. [CrossRef](#)
 8. Firat S, Bousamra M, Gore E, Byhardt RW. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1047-57. [CrossRef](#)
 9. Ludbrook JJ, Truong PT, MacNeil MV, Lesperance M, Webber A, Joe H, et al. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1321-30.
 10. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9796):1079-88. [CrossRef](#)
 11. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012;13(7):671-8. [CrossRef](#)
 12. Pepe C, Hasan B, Winton TL, Seymour L, Graham B, Livingston RB, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1553-61.
 13. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2350-7. [CrossRef](#)
 14. Tsao AS, Liu S, Lee JJ, Alden C, Blumenschein G, Herbst R, et al. Clinical outcomes and biomarker profiles of elderly pretreated NSCLC patients from the BATTLE trial. *J Thorac Oncol* 2012;7(11):1645-52. [CrossRef](#)
 15. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ram-lau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(9):719-27. [CrossRef](#)
 16. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-84. [CrossRef](#)
 17. Murray N, Grafton C, Shah A, Gelmon K, Kostashuk E, Brown E, et al. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3323-8.
 18. Onishi H, Araki T, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Gomi K, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101(7):1623-31. [CrossRef](#)
 19. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Antonisse ME, Slotman BJ, Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged > or =75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer* 2010;116(2):406-14. [CrossRef](#)