

Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Sonuçlarımız

Results of our study of treatment for non-small cell lung cancer

Ahmet UYANOĞLU, Didem KARACETİN, Özlem MARAL, Kubilay İNANÇ, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

ÖZET

AMAÇ: 1989-1997 yılları arasında kliniğimize başvuran küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış hastaların takibi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık. **MATERYAL ve METOD:** Bu çalışmamızda 1989-1997 yılları arasında Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine müracaat eden ve 6 aydan uzun süreli takibi olan KHDAK'lı 450 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların genel özellikleri ve evrelerine göre uygulanan tedavi modalitelerinin sonuçları karşılaştırılmıştır. Kullanılan istatistikî metod, Ki-kare yöntemidir.

BULGULAR: Çalışmaya dahil olan 450 hastanın en genci 18 yaşında, en yaşlısı 77 yaşındadır. Yaş ortalaması 55 olup median yaş 57'dir. Hastaların % 49'u 51-65 yaş grubundadır. Hastaların 437'si erkek, 13'ü kadındır. En sık görülen histolojik tip epidermoid karsinomdur, 328 hasta (%72.9). Hastaların yaklaşık % 71.3'ünde kilo kaybı yok veya % 10'dan azdır. Evre I ve 2'deki hastaların 30 tanesine cerrahi tedavi uygulanmış; 38 hastaya ise (medikal inop. veya cerrahi reddeden) cerrahi tedavi yapılamamıştır. KHDAK'lı 450 hastadan 56'sına kemoterapi yapılmamıştır. Kemoterapi yapılan hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri İCE (Ifosfamid + cisplatin + etoposide); Cisplatin + Etoposide şeklindedir. 224 hastaya konvansiyonel fraksiyonda 50-70 Gy dozları arasında external radyoterapi; 56 hastaya palyatif radyoterapi uygulanmıştır. Tüm olguların 84'ünde progresyon saptanmıştır. 56 hastada metastaz saptanmış olup, ortalama metastaz çıkma süresi 4.6 aydır.

SONUÇ: Akciğer kanserleri tüm kanserler içinde en sık ve en öldürücü grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavide uygulanan lokal radyoterapi ve sistemik kemoterapi kombinasyonu uzun dönem hastaliksız yaşam oranının artması tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. **ANAHTAR KELİMELER:** Küçük hücre dışı akciğer kanseri, radyoterapi, kemoterapi.

SUMMARY

OBJECTIVE: Evaluation of treatment and follow up patients with nonsmall cell lung cancer at our clinic between the years of 1989-1997.

STUDY DESIGN: A total of 450 patients who were treated and followed up our clinic for more than 6 months of period of time were retrospectively scrutinized. Patients were classified according to general conditions, stages and treatment methods applied and we used ki-square statistical method in our calculations.

RESULTS: Oldest patient was 77, the youngest was 18. Avarage age was 55, the median age was found to be 57 years. 49 % of patients were in the age group of 51-65; 437 patients were male, 13 were female. The most common (72.9 %- 328 patients) hystologic type was: Epidermoid cancer. Weight loss found to be small 71.3 % had 10 % weight loss. 30 patients, in stage I and 2, were treated with surgery, 38 patients were inoperable 56 patients received no chemotherapy, the patients receiving chemotherapy, as follows: ICE protocol (Iphosphamide, Cisplatinum, Etoposide) and cisplatinum + etoposide. 224 patients conventional 50-70 Gy dosage external radiotherapy, 56 patients received palliative radiotherapy. From all patients, 84 patients were observed with progression, 56 patients had metastases. Average metastases apperency duration calculated to be 4.6 months.

CONCLUSION: Lung cancer is the deadliest and most common type of cancer. The applied method of treatment: Local radiotherapy and systemic chemotherapy can be used as a cure or palliation.

KEY WORDS: Nonsmall cell lung cancer, radiotherapy, chemotherapy.

Yazışma Adresi:

Ahmet UYANOĞLU
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon
Onkolojisi Kliniği İstanbul
Tel: 0212 231 22 09/1500

*13. Ulusal Kanser Kongresi 27 Nisan-1 Mayıs 1999'da poster olarak yayınlanmıştır.

GİRİŞ

Küçük hücre dışı Akciğer kanserleri, tüm akciğer kanserlerinin % 75-80'ini oluşturur. Erkek/kadın oranı 1990 yılında 6/1 iken günümüzde 3/1'dir. İnsidans her iki cinsten de hızla artmaktadır. Her iki cinsten de vakaların çoğunu 35-70 yaşları arasındaki hastalar oluşturmakla birlikte, 55-65 yaş grubunda pik yapmaktadır. Aşırı sigara içenlerde akciğer kanseri riski, sigara içmeyenlerden 20 kat daha fazladır. Akciğer kanseri gelişiminde genetik ve familial risk faktörleri de etkili olabilmektedir.

Hastalar erken evrede yakalandıklarında cerrahi ile kür şansına sahiptir. Bu grubun tanı konulduğu anda en iyimser yaklaşımla yaklaşık % 20-25'i cerrahi rezeksiyona uygun olabilmektedir. Evre 1 olgular hariç; küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları % 50'nin altındadır. Bu durumda cerrahiye eklenecek neoadjuvan veya adjuvan tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Lokal ileri evre hastalarda (Evre 3) tedavi yaklaşımı klinik durumuna bağlı olarak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Son yıllarda kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere rağmen, mortalite oranlarında pek fazla değişiklik olmamıştır. Tüm olgulardaki 5 yıllık sağkalım oranları ise % 15-20 civarındadır. Oldukça sınırlı bir gelişimi ve ilerlemeyi düşündüren bu rakamlar, aynı zamanda küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda tanı, evreleme ve tedavi yaklaşımlarını tartışmalı hale getirmektedir.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamızda 1989-1997 yılları arasında Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine müracaat eden ve 6 aydan uzun süreli takibi olan KHDAK'li 450 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların genel özellikleri ve evrelerine göre uygulanan tedavi modalitelerinin sonuçları karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 450 hastanın en genci 18 yaşında, en yaşlısı 77 yaşındadır. Yaş ortalaması 55 olup median yaş 57'dir. Hastaların % 49'u 51-65 yaş grubundadır. Hastaların cinsiyete göre dağılımı:

Erkek	437 hasta	% 97
Kadın	13 hasta	% 3

Erkek/Kadın oranı 28/1 olarak bulunmuştur.

Hastaların kilo kaybına göre dağılımı;

Kilo kaybı olmayan	65 hasta	% 14.4
% 10'dan az kilo kaybı	256 hasta	% 56.9
% 10'dan fazla kilo kaybı	129 hasta	% 28.7

Hastaların yaklaşık % 71.3'ünde kilo kaybı yok veya % 10'dan azdır.

Çalışmaya Karnofsky Performans statusu 50 ve üstünde olan hastalar alınmıştır. Hastaların Karnofsky Performans Statusuna göre dağılımları:

Normal Aktivite	100-90	39 hasta	% 8.7
Günlük aktivite eforla	80-70	252 hasta	% 56
% 50 yatağa bağlı	60-50	159 hasta	% 35.3



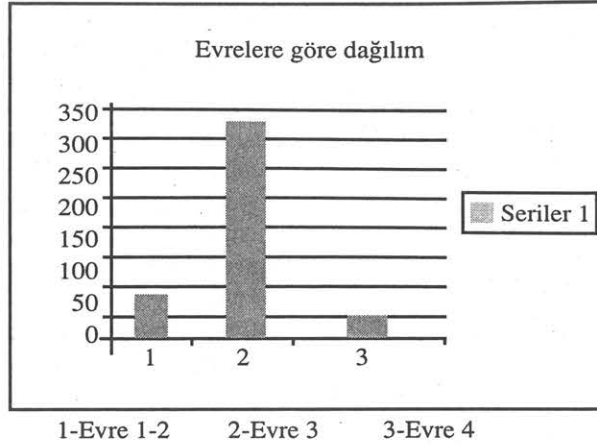
1-PS: 90-100 2-PS: 70-80 3-PS: 50-60

Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımı:

Epidermoid karsinom	328 hasta	% 72.9
Adenokarsinom	117 hasta	% 26
Büyük hücreli karsinom	5 hasta	% 1.1

Hastaların evrelere göre dağılımı:

Evre 1-2	68 hasta	% 15.1
Evre 3	330 hasta	% 73.3
Evre 4	52 hasta	% 11.6



9 hastaya cerrahi tedavi uygulanmış olup uygulanan cerrahi şekline göre hastaların dağılımı ve genel sağkalımları şöyledir:

Cerrahi Şekli	Hasta sayısı	%	Hastaliksız sağkalım	Genel sağkalım
Wedge rezeksiyon	7	11.9	16 ay	25 ay
Lobektomi	29	49.2	12.49 ay	19.8 ay
Pneumonektomi	22	37.3	12.4 ay	22.5 ay

1 hastaya sadece metastazektomi yapılmış olup, genel sağkalım 7 ay olarak tespit edilmiştir.

Operasyon yapılmayan KHDAK'de ise genel sağkalım 15 ay olarak bulunmuştur. Operasyon yapılmayan evre 1-2 olgularda hastaliksız sağkalım 8.8 ay evre 3 ve 4 olgularda ise 6.6 ay olarak bulunmuştur. Evre 1-2'deki hastaların 30 tanesine cerrahi tedavi uygulanmıştır. 38 hastaya da (medikal inop. veya cerrahi reddeden) cerrahi tedavi yapılamamıştır.

Evre 1-2 hastalara uygulanan tedavi şu şekildedir:

Cerrahi rezeksiyon	30 hasta	% 44.1
Radyoterapi ve/veya kemoterapi	38 hasta	% 55.9

Tek başına küratif cerrahi yapılan hastalarda genel sağkalım 21 ay iken, evre 1-2 olan ve cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanan hastalarda genel sağkalım 22.2 aydır. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p: 0.643). Bunun sonucu olarak küratif cerrahiden sonra uygulanan radyoterapinin genel sağkalım üzerine önemli bir katkısının olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Cerrahi uygulanmayan evre 1-2 KHDAK'lerinde hastaliksız sağkalım 8.8 ay, genel sağkalım 15 aydır. Tek başına cerrahi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık vardır. (p:0.004) Sonuçta evre 1-2 KHDAK'lerinde genel sağkalımda cerrahi lehine bir sonuç elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 330 hasta lokal ileri evre (Evre-3) hastalık grubuna dahildir. Bu hastalara uygulanan tedavi şekilleri şöyledir:

Cerrahi	28 hasta	% 8.5
Tek başına kemoterapi	146 hasta	% 44.2
Tek başına radyoterapi	12 hasta	% 3.6
Kemoterapi + radyoterapi	144 hasta	% 43.7

Cerrahi rezeksiyon uygulanmayan Evre-3 hastalarda uygulanan tedavi şekillerine göre hastaliksız ve genel sağkalım süreleri şöyledir:

	Hastaliksız sağkalım	Genel sağkalım
Tek başına kemoterapi	6.5 ay	9.9 ay
Tek başına radyoterapi	6.8 ay	9.8 ay
Radyoterapi + kemoterapi	7.7 ay	13.9 ay

Lokal ileri evre hastalar uygulanan tedavi şekline göre karşılaştırıldığında; radyoterapi + kemoterapi kombine tedavi modeli uygulanan hastalar ile, tek başına radyoterapi veya tek başına kemoterapi uygulanan hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmaktadır. (p:0.005)

Çalışma grubumuza dahil olan evre 4'deki 28 hastaya kemoterapi + palyatif radyoterapi, 24 hastaya sadece kemoterapi yapılmıştır. Evre 4'deki hastalarda ortalama sağkalım 6.6 aydır.

KHDAK'li 450 hastadan 56 hastaya kemoterapi yapılmamış olup, 243 hastaya kemoterapi protokolü olarak ICE protokolü (İfosfamid + cisplatin + etoposide), 35 hastaya cisplatin + etoposide protokolü uygulanmıştır.

ICE protokolü uygulanan hastalarda ortalama sağkalım 11,6 ay, hastaliksız sağkalım 7,2 aydır. Cisplatin + etoposide uygulanan grupta ise ortalama sağkalım 10,9 ay, hastaliksız sağkalım 6,7 aydır. İki kemoterapi protokolü arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

KHDAK'li 224 hastaya konvansiyonel fraksiyonlarda 50-70 Gy dozları arasında eksternal radyoterapi uygulanmıştır. 56 hastaya ise çeşitli doz ve fraksiyonlarda palyatif radyoterapi yapılmıştır. 60 Gy ve üzerindeki dozlarda radyoterapi uygulananlarda

ortalama sağkalım 14,6 ay, 60 Gy altında radyoterapi uygulananlarda ise ortalama sağkalım 10.4 aydır. İstatistiki olarak anlamlıdır.(p:0.005)

Tüm olguların 84'ünde progresyon saptanmış olup, evrelere göre progresyon süreleri şu şekildedir:

Evre-1	(T1N0M0)	23 ay
	(T2N0M0)	15.7 ay
Evre-2	(T1N1M0)	11.1 ay
	(T2N1M0)	9.4 ay
Evre-3A		5.5 ay
Evre-3B		4.8 ay
Evre-4		2.6 ay

56 hastada metastaz saptanmış olup, ortalama metastaz süresi 4,6 aydır. Progresyon görülen hastaların tedavisinde; hastanın kliniğe ve daha önce uygulanan tedavi şekline bağlı olmak üzere radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanmıştır. Bu hastalarda en sık kullanılan ikincil kemoterapi protokolü cisplatin + vinorelbine kombinasyonudur.

TARTIŞMA

KHDAK'li hastalar erken evrede yakalandıklarında cerrahi ile kür şansına sahiptir. Hastaların ancak 1/4 'ü rezektabl evrede müracaat etmektedir. Evre 1-2 olgularda tek başına cerrahi uygulanan hastalar, cerrahi uygulanamayan (medikal inop. veya cerrahi reddeden) ve radyoterapi ve/veya kemoterapi yapılan hastalarda ortalama sağkalım açısından karşılaştırıldığında cerrahi lehine bir sonuç elde edilmiştir. Küratif cerrahi rezeksiyondan sonra uygulanan postoperatif

radyoterapinin sağkalıma önemli bir katkısı yoktur. Lokal ileri evre (evre-3) KHDAK'li hastalarda uzun süreli hastalık kontrolü; makroskopik lokorejyonel hastalığın ve genellikle var olan yaygın mikrometastazların birlikte ortadan kaldırılmasıyla mümkündür. Konvansiyonel radyoterapi ile elde edilen sonuçların iyi olmaması, yüksek oranda uzak metastaz ortaya çıkması ve tek başına kemoterapi ile lokal relaps oranının yüksek olması nedeni ile kombine kemoradyoterapinin kullanılmasını gerektirmektedir. Çalışmamızdaki kemoterapi protokolleri arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Maliyet-etkinlik gözönüne alındığında; cisplatin + etoposide protokolü hala geçerliliğini korumaktadır. Son yıllarda tedavideki başarıyı arttırmak için, değişik radyoterapi uygulamaları, yeni ilaçlar, biyolojik tedavi yöntemleri, büyüme faktörü antagonistleri ve gen tedavisi araştırılmaktadır.

SONUÇ

Akciğer kanserleri tüm kanserler içinde en sık ve en öldürücü grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer akciğer kanserleri arasında en sık görülen histolojik tip epidermoid karsinomdur. Tedavide uygulanan lokal radyoterapi + sistemik kemoterapi kombinasyonu uzun dönem hastaliksız yaşam oranının artması tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Moleküler biyolojideki gelişmelerin kanser patogenezinin daha iyi anlaşılmasındaki katkılarının yanısıra; buna paralel olarak kanser taraması, erken tanı ve patogeneze yönelik tedavinin geliştirilmesinde de öncü olacağı kuşkusuzdur.

KAYNAKLAR

1. Emanni B, Scott C, Byhard R, et all: The value of regional nodal radiotherapy in the treatment of unresectable NSCLC: An RTOG analysis. Presented at American Society for Therapeutic radiology and Oncology. Los Angeles, California, 1996.
2. Muers M, Round C: Palliation of symptoms in NSCLC: A study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. Thorax 48: 339-343, 1993.
3. De Vita VT Jr: Cancer: Principles and practice of Oncology. 3rd edition Philadelphia, 1990.

4. Parker S, Tong T, Bolden S et all: Cancer statistics-1997. CA Cancer J Clin 47 (1): 5-27, 1997.
5. Holmes EC Livingston R, Turrusi A. Neoplasms of the thorax. Cancer Medicine: JP Holland, E. Frei, RC Bast, DW Kufe, DL Morton, RR Weichselbaum. Philadelphia, Lea and Febiger. 1993.
6. Ratto GB, Fabiano RF, Motta G: Effects of exploratory thoracotomy or incomplete resection on the outcome of patients with stage 3 non-small cell lung cancer. Lung Cancer 4 (Suppl): A97-1988.