

Nonsmall cell akciğer kanserinde kemoterapi protokollerinin etkinlik karşılaştırması

Comparison of chemotherapy protocols in NSCLC

Ö. MARAL, D. KARACETİN, B. YÜCEL, Ö. AKSAKAL, D. ÖZCAN,
Y. BAŞER, O. İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

ÖZET

Amaç: NSCLC'de cerrahi, RT ve KT'ye rağmen median sağkalım süresi 8 ile 10 ay arasında değişmektedir. Bu nedenle klasik kemoterapi rejimlerine alternatif rejimler denenmektedir. Bu çalışmamızda Cisplatin+Etoposide; Cisplatin+Gemcitabin+Vinorelbine; İfsofamide + Cisplatin + Etoposide kombinasyonlarının etkinlik ve tolerabilite açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: ŞEH Radyasyon Onkolojisi Kliniğine NSCLC tanısıyla başvuran 800 hastadan 6 ay ve daha uzun süreli takibi yapılan 235 hasta değerlendirmeye alındı. İstatistiksel anlamlılığı değerlendirmede Ki-Kare testini kullandık.

Bulgular: Hastalar progresyona dek geçen süre, toplam sağkalım süresi ve yan etkileri yönünden karşılaştırıldı. Kemoterapi toplam 6 kür yapıldı. 62 hastaya İCE, 67 hastaya Cisplatin+Etoposide, 98 hastaya Cisplatin+Vinorelbine+ Gemcitabin, 8 hastaya oral etoposide uygulandı. Hastalara RT ve/veya cerrahi sonrası kemoterapi uygulandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, uygulanan kür sayısı ve performans durumu açısından anlamlı fark yoktu. Takip sırasında İCE kolunda 13 hastada; Cisplatin+Etoposide kolunda 15 hastada; Cisplatin+Gemcitabin+Vinorelbine kolunda 21 hastada metastaz gözlemlendi. İCE kolunda 41 hasta; Cisplatin+Etoposide kolunda 36 hasta; Cisplatin+Gemcitabin+Vinorelbine kolunda 64 hasta; oral Etoposide kolunda 4 hasta ex olmuştur. Progresyona kadar geçen süre İCE kolunda 4.5 ay; Cisplatin+Etoposide kolunda 4.1 ay; Cisplatin+Gemcitabin+Vinorelbine kolunda 4 ay olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalım İCE kolunda 11.1 ay; Cisplatin+Etoposide kolunda 12.2 ay; Cisplatin+Gemcitabin+Vinorelbine kolunda 13.6 ay şeklindedir. Gruplar arasında progresyona kadar geçen süre ve toplam yaşam süresi açısından anlamlı bir fark yoktu (p: 0.11). Toksikite değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı. Her 3 gürupta da tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde (WHO grade3-4) yan etki gözlemlenmedi. Kemoterapiye bağlı olarak ölen hasta olmadı.

Sonuç: NSCLC'li hastalarda 3'lü kombinasyonun standart kemoterapi rejimlerine eşit etkinlikte ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür.

SUMMARY

Objective: In spite of surgery, chemotherapy and radiotherapy, median survival in NSCLC is about 8 to 10 months. Thus alternative regimens are being tried. In this study we aimed to evaluate different chemotherapy regimens to their effectiveness and tolerability.

Study design: The years of 1996-1999, 235 NSCLC patients who we are treated and followed up more than 6 months in Şişli Etfal Hospital, Radiation Oncology clinic are evaluated.

Results: The patients are compared for the time to progression, Survival and side effects. 62 patients were received ICE, 67 patients were received cisplatin and etoposide, 98 patients were received cisplatin+vinorelbine+gemcitabine and 8 patients were received oral etoposide in 6 cycles. Chemotherapy was given after surgery and/or radiotherapy. The time during the followed up metastases were seen; 13 patients in ICE arm, 15 patients in cisplatin+etoposide arm and 21 patients in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm. Exitus was seen 41 patients in ICE arm, 36 patients in Cisplatin+etoposide arm, 64 patients in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm and 4 patients in oral etoposide arm. The time to progression was 4.5 months in ICE arm, 4.1 months in cisplatin+etoposide arm, 4 months in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm. Median survival was 11.1 months in ICE are, 12.2 months in cisplatin+etoposide arm, 13.6 months in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm. (p: 0.11) There was not seen any toxicities WHO grade 3-4. There was no any patients who died during the chemotherapy arm, 36 patients in cisplatin+etoposide arm, 64 patients in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm and 4 patients in oral etoposide. The time to progression was 4.5 months in ICE arm, 4.1 months in cisplatin+etoposide arm, 4 months in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm. Median survival was 11.1 months in ICE are, 12.2 months in cisplatin+etoposide arm, 13.6 months in cisplatin+vinorelbine+gemcitabine arm. (p: 0.11) There was not seen any toxicities WHO grade 3-4. There was no any patients who died during the chemotherapy.

Conclusion: Cisplatin+vinorelbine+gemcitabine regimens is well tolerated. It has equivalent effectiveness when compared the other standart regimens.

Yazışma Adresi:

Özlem Maral
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

GİRİŞ

NSCLC bütün Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ni oluşturmasına rağmen bu grupta sistematik tedaviyle alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir. En etkili ajanlarla yapılan tedavilerde bile cevap oranı %20 civarındadır.

Bir akciğer kanseri olgusuna tam olarak multidisipliner yaklaşılmalıdır. NSCLC tanısı konulduktan sonra tedavi planlamasında bu hastalığın doğru evrelendirilmesi esas basamağı oluşturmaktadır. Lokal ileri lezyonu olan uygun olgularda cerrahi veya radyoterapi ile sürdürülen indüksiyon kemoterapisi önerilen tedavi yöntemidir. Evre-3A ve Evre-3B hastalarda cisplatin bazlı kemoterapinin sağkalımı uzattığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda bu hastaları değerlendirmeyi ve kombine kemoterapilerin etkinlik ve tolerabilite açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

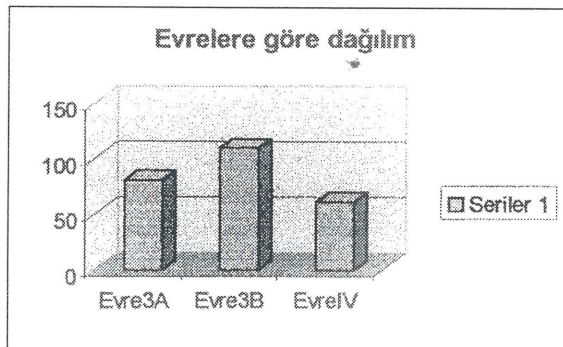
GEREÇ VE YÖNTEM

ŞEH Radyasyon Onkolojisi Kliniğine NSCLC tanısıyla başvuran 800 hastadan 6 ay ve daha uzun süreli takibi yapılan 235 hasta değerlendirmeye alındı. İstatistiksel anlamlılığı değerlendirmede Ki - Kare Testini kullandık.

BULGULAR

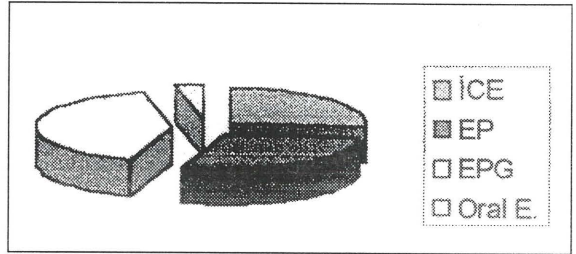
Değerlendirmeye alınan hastaların en genci 30 yaşında, en yaşlısı 86 yaşındadır. Evrelere göre dağılımda Evre-3A 75 hasta, Evre-3B 105 hasta ve Evre-IV 55 hasta şeklindedir.

Hastalar progresyona dek geçen süre, toplam sağkalım süresi ve yan etkileri yönünden



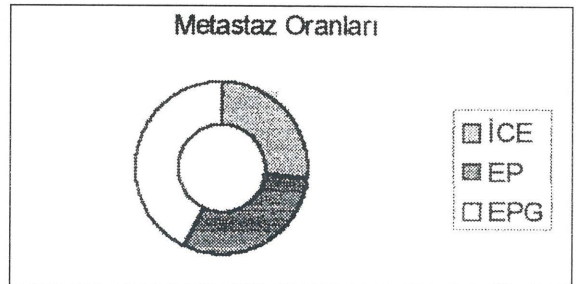
Resim 1

karşılaştırıldı. Kemoterapi toplam 6 kür yapıldı. 62 hastaya İfosfamide+Cisplatin+Etoposide (İCE); 67 hastaya Cisplatin+Etoposide (EP); 98 hastaya Cisplatin+Vinorelbine+ Gemcitabine (EPG); 8 hastaya oral Etoposide uygulandı. Kullanılan kemoterapotiklerin dozları ve tedavi şeması şu şekildedir: İCE uygulanan hastalarda İfosfamide 2gr/m², Cisplatin 60 mg/m², Etoposide 120 mg/m² 1. ve 2. günler 28 günde bir. EP uygulananlarda Cisplatin 60 mg/m², Etoposide 120 mg/m² 1. ve 2. günler 28 günde bir. EPG uygulananlarda Cisplatin 75 mg/m², Vinorelbine 35 mg/m², Gemcitabine 1250 mg/m² 1. gün 21 günde bir. Oral Etoposide uygulananlarda ise 100 mg/gün 14 gün boyunca 28 günde bir.



Resim 2

Hastalara RT ve/veya cerrahi sonrası kemoterapi uygulandı. Takip sırasında İCE kolunda 13 hastada; Cisplatin+Etoposide kolunda 15 hastada; Cisplatin+Gemcitabin+Vinorelbine kolunda 21 hastada metastaz gözlemlendi.



Resim 3

İCE kolunda 41 hasta; Cisplatin+Etoposide kolunda 36 hasta; Cisplatin + Gemcitabin + Vinorelbine kolunda 64 hasta; oral Etoposide kolunda 4 hasta ex olmuştur. Progresyona kadar

geçen süre İCE kolunda 4.5 ay; Cisplatin+Etoposide kolunda 4.1 ay; Cisplatin +Gemcitabin+Vinorelbine kolunda 4 ay olarak bulunmuştur. Ortalama sağkalım İCE kolunda 11.1 ay; Cisplatin+Etoposide kolunda 12.2 ay; Cisplatin + Gemcitabin + Vinorelbine kolunda 13.6 ay şeklindedir. Gruplar arasında progresyona kadar geçen süre ve toplam yaşam süresi açısından anlamlı bir fark yoktu (p: 0.11).

Toksisite değerlendirmesi WHO kriterlerine göre yapıldı. Her 3 grupta da tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde (WHO grade 3-4) yan etki gözlenmedi. Kemoterapiye bağlı olarak ölen hasta olmadı.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Pek çok ilacın tek başına NSCLC'de %15'in üzerinde yanıt oluşturduğu görülmektedir (1). Etkinliği gösterilen doz ve şema içerisinde protokolün kullanılabilir olması; optimal profilaktik destek tedavisinin verilmesi; olası nefrotoksisite, myelosupresyon ve bulantı gibi NSCLC kemoterapisinde farklı etki mekanizmaları bulunan kemoterapatik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan hiçbirinin diğerine üstünlüğü olduğunu gösteren sonuçlanmış bir çalışma yok-

tur. Bununla birlikte yapılan metanalizlerde cisplatin, ifosfamid ve mitomycin en aktif ilaçlar arasındadır (2, 3). Yeni ilaçlardan taxanlar, vineralbine, gemcitabine ve irinotekanların her birinin tek ilaç olarak %20'nin üzerinde yanıt oluşturduğu saptanmıştır (3, 4, 5, 6, 8). Bu yeni ilaçların yanı sıra oral etoposid tedavisinin %23 objektif yanıt verdiği rapor edilmiştir(7). Birkaç çalışmada KT protokolü seçilirken dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi tedavi ile alınacak cevabın en kısa zamanda değerlendirilmesi, örneğin 2-3 kür sonrasında hastanın yeniden değerlendirilmesi ve bu sonuca göre başka seçeneklere geçişin sağlanabilmesidir. Standart bir KT şemasının henüz olmaması nedeniyle preklirik ve klinik değerlendirilmelere göre geliştirilen protokoller göz önünde bulundurulmalı ve bir akciğer kanseri olgusunda tam anlamıyla multidisipliner yaklaşılmalıdır.

Yan etkiler nedeniyle tedavi şemasındaki değişimlerin minimize edilmesi gerekmektedir. Nonsmall cell akciğer kanserli hastalarda çok çeşitli ajanlar değişik kombinasyonlarda, farklı doz ve yoğunlukta kullanılabilir. Standart bir kemoterapi şeması henüz yoktur.

KAYNAKLAR

1. Spiro SG: Status And limitation on current staging strategies. Lung Cancer: 135-8, 1993.
2. Martini N, Kris ME, Flehinger BJ ve ark. : Preoperative chemotherapy for stage III A(N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. Ann Thorac Surg 55: 1365-74, 1993.
3. Cantei G, Sacco C, Sibau A ve ark. : Cisplatin and gemcitabine in non-small lung cancer. Ann Oncol 10: 57-62, 1999.
4. Green MR: Chemotherapy and radiation for stage III non-small cell lung cancer. PASCO Educational book, 178, 1994.
5. Herbst RS, Lilenbaum R: Gemcitabine and vinorelbine combinations in the treatment of non-small cell lung cancer. Semin Oncol 26: 67-70, 1999.
6. Dragnev KH, Rigas JR: The future beyond platinum for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 26: 73-6, 1999.
7. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C ve ark. : Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 18: 120-2, 2000.
8. Wozniak AJ, John J ve ark. : 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 16: 2459-65, 1998.