

Rezektabl Olmayan Evre III Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Güncel Tedavisi

Özden ALTUNDAĞ*, Kadri ALTUNDAĞ**,***

* Department of Thoracic/Head&Neck Cancer Medicine The University of Texas
M .D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Medikal Onkoloji Bölümü, ANKARA

*** Department of Breast Medical Oncology The University of Texas
M .D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA

ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastaların %20-25'inin tanı anındaki evresi III'tür. Bölgesel rekürrenslerin ve uzak metastazların sık olması nedeniyle bu hastaların genel sağkalım oranları düşük seyretmektedir. Bu nedenle evre III KHDAK'lı hastalarda uygulanacak tedavi rejimi hem lokorejyonel yayılımı hem de mikrometastatik hastalığın gelişmesini kontrol etmelidir. Radyoterapi ile birlikte kemoterapinin verilmesi (eşzamanlı, konkuren, konkomitan kemoradyoterapi) lokorejyonel hastalığın kontrolünü artırmakla birlikte aynı zamanda mikrometastatik hastalığın gelişmesine de engel olur. Rezektabl olmayan evre III KHDAK'da radyoterapi ile kemoterapinin birlikte kullanımı ile pekçok çalışma mevcuttur. Son çalışmalar, kemoterapi ve radyoterapinin eşzamanlı verildiğinde daha etkili olduğunu desteklemiştir. Sonuçta rezektabl olmayan evre III-KHDAK'nın standard tedavi yaklaşımı eşzamanlı kemoradyoterapi olarak kabul edilmiştir. Rezektabl olmayan evre III-KHDAK'de uzak metastazlar hala tedavi başarısızlığının temel sebebi olması nedeniyle kemoradyoterapi öncesi ve sonrası sistemik kemoterapi uygulamaları bu hasta grubunda sağkalıma katkıda bulunabilir. Bütün bu gelişmelere rağmen evre III KHDAK'de hala rekürrensler ve ölümler olmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri, Rezektabl olmayan, Kemoterapi, Radyoterapi

ABSTRACT

Current Management of Unresectable Stage III non-Small Cell Lung Cancer

Approximately 20-25% of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients initially present with stage III disease. Since locoregional recurrences and even more so, distant metastasis are common, overall survival rate is poor. Treatment aims in stage III NSCLC are to improve both local and systemic control of disease. Therefore patients with stage III disease should be treated with therapy intended to decrease both locoregional failure and micrometastatic disease. Systemic therapy given together with radiation eliminates the need to make a choice about which to delay, systemic or local therapy. The role of chemotherapy with thoracic radiation has been extensively investigated in unresectable stage III NSCLC. Recent studies suggest that chemotherapy and radiotherapy are more efficacious when given concurrently. Thus concurrent chemoradiotherapy has been a standard therapy for selected patients with locally advanced unresectable NSCLC. Together, the induction and consolidation studies suggest that improved distant and local control are important strategies to use to improve survival in stage III NSCLC. However, despite these improvements, most patients will still recur and die with stage III disease and new strategies are needed.

Key Words: Stage III Lung cancer, Unresectable, Chemotherapy, Radiotherapy

GİRİŞ

Akciğer kanseri günümüzde hala kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. İki bin beş yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 172.570 yeni akciğer kanseri vakası ve 163.510 akciğer kanserinden ölüm tahmin edilmektedir (1). Akciğer kanserlerinin %80'ini küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) oluşturmaktadır. Akciğer kanserinden ölümler, lokalize hastalığın kontrol edilme şansına rağmen hala meme, prostat ve kolon kanserlerine bağlı ölümlerin toplamından daha fazla oranda görülmektedir. KHDAK'li hastaların %20-25'inin tanı anındaki evresi III'tür. Bölgesel rekürrenslerin ve uzak metastazların sık olması nedeniyle bu hastaların genel sağkalım oranları düşük seyretmektedir. Evre III KHDAK tedavisinin amacı hem lokal hastalığı kontrol etmek hem de sistemik hastalığın gelişmesini önlemektir. Bu nedenle evre III KHDAK'li hastalarda uygulanacak tedavi rejimi hem lokorejyonel yayılımı hem de mikrometastatik hastalığın gelişmesini kontrol etmelidir. Radyoterapi ile birlikte kemoterapinin verilmesi (eşzamanlı, konkuren, konkomitan kemoradyoterapi) lokorejyonel hastalığın kontrolünü artırmakla birlikte aynı zamanda mikrometastatik hastalığın gelişmesine de engel olur. Radyoterapinin platinüm içeren kemoterapiyle birlikte kullanımı, radyoterapinin tek başına kullanımına oranla sağkalımı uzatmaktadır (2).

KEMORADYOTERAPİ

Evre III KHDAK'da radyoterapi ile kemoterapinin birlikte kullanımı ile pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda sistemik kemoterapi radyoterapiyle eşzamanlı olarak ya da ardışık olarak verilmiştir. 1995'de yayınlanan metaanalizde, kemoradyoterapinin tek başına radyoterapiye göre sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (3).

Son çalışmalar da, kemoterapi ve radyoterapinin eşzamanlı verildiğinde daha etkili olduğunu desteklemiştir. Furuse ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MVP (Mitomycin-C-Vinblastin-Sisplatin) kemoterapisi, 56 Gy radyoterapi ile eşzamanlı ve ardışık olarak verilmiştir (4). Bu çalışmada genel sağkalım eşzamanlı kemoradyoterapi kolunda diğer kola oranla anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (16.5 ay vs. 13.3 ay, $p = .04$). Buna karşılık özefajit ve myelosupresyon eşzamanlı kolda daha fazla gözlenmiştir.

RTOG 9410 çalışmasında ise, 60 Gy radyoterapi ile eşzamanlı ve ardışık sisplatin/ vinblastin karşılaştırılmıştır. Üçüncü kolda ise sisplatin/ etoposid kombinasyonu eşzamanlı hiperfraksiyone radyoterapi ile eşzamanlı verilmiştir. Akut grade 3-4 hematolojik olmayan toksisiteler eşzamanlı kolda daha fazla görünmesine karşılık geç dönem toksisitelerinde farklılık bulunmamıştır. Ardışık ve eşzamanlı kemoradyoterapi ve hiperfraksiyone radyoterapi kollarında ortanca genel sağkalım oranları sırasıyla 14.6, 17 ve 15.2 ay olarak bulunmuştur (5). Schaake-Koning ve arkadaşları tarafından yapılan faz II çalışmasında ise günlük düşük doz sisplatin ile eşzamanlı radyoterapiyle anlamlı genel sağkalım oranı sağlanmıştır (6). Daha modern platinüm içeren kemoterapilerin radyoterapiyle eşzamanlı kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (7-9). Sonuçta rezektabl olmayan evre III-KHDAK'nin ASCO 2003 kılavuzuna göre standard tedavi yaklaşımı eşzamanlı kemoradyoterapi olarak kabul edilmiştir (10).

İNDÜKSİYON VE KONSOLIDASYON

TEDAVİSİ

Rezektabl olmayan evre III-KHDAK'de uzak metastazlar hala tedavi başarısızlığının temel sebebi olması nedeniyle kemoradyoterapi öncesi ve sonrası sistemik kemoterapi uygulamaları bu hasta grubunda sağkalıma katkıda bulunabilir. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır ve birçok prospektif çalışma halen devam etmektedir.

A. İndüksiyon Tedavisi

Standard kemoradyoterapi öncesi tümör boyutunda küçülme ve mikrometastatik hastalığın erken dönemde tedavisi gibi avantajları ile indüksiyon tedavisi hala klinik araştırmalarda denenmektedir. CALGB 8433 çalışması bu konuda ilk çalışmalardan biridir. Dillman ve arkadaşları tarafından yapılan bu faz III çalışmada, evre III KHDAK'li hastaların bir grubu tek başına 60 Gy radyoterapi alırken diğer grup 2 kür sisplatin/vinblastin kemoterapisini takiben aynı dozda radyoterapi ile tedavi edilmişlerdir (11). Lokal veya sistemik rekürrens paternlerinde farklılık olmamasına rağmen, kemoradyoterapi alan grupta sağkalım daha iyi bulunmuştur ($p = 0.0066$) (12).

LeChevalier ve arkadaşları tarafından yapılan bir faz III çalışmada (13), KHDAK'li rezektabl olmayan 353 hasta randomize edilerek, bir kola 65 Gy radyoterapi, diğer kola da 3 kür platinum-based kemoterapiyi takiben aynı dozda radyoterapi ve sonrasında da 3 kür daha aynı kemoterapi uygulanmış ve kemoterapi kolunda 3 yıllık genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi bulunmuştur (%4 vs. %12). İki kol arasında toksisite açısından belirgin bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada kemoterapinin en önemli faydası, uzak metastaz oranlarını anlamlı şekilde azaltmasıdır. Uzak metastaz oranları, radyoterapi kolunda %40 iken kemoradyoterapi kolunda %27 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Bununla birlikte bir yıllık lokal rekürrens oranlarında her iki kol arasında fark bulunmamıştır.

Bir başka faz III CALGB çalışmasında (CALGB 39801), eşzamanlı paklitaksel/karboplatin kemoterapisi artı radyoterapi, indüksiyon paklitaksel/karboplatin kemoterapisini takiben aynı kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi tedavisi karşılaştırılmıştır (14). İndüksiyon kemoterapi kolunda %40 daha iyi medyan sağkalım sağlanmıştır. ASCO 2005'de sunulan faz II çalışmada, karboplatin/gemcitabin indüksiyon kemoterapisini takiben paklitaksel/gemcitabin kemoterapisi verilmiştir. Hastaların %74'ünde kısmi cevap görülmüştür (15).

B. Konsolidasyon Tedavisi

Rezektabl olmayan KHDAK'nin tedavisinde definitif kemoradyoterapiyi takiben uygulanan konsolidasyon (pekistirme) kemoterapisi günümüzde hala önemli araştırma konularındandır. Choy ve arkadaşları tarafından yapılan faz II LAMP çalışmasında (The Locally Advanced Multimodality Protocol), 276 hasta üç kola randomize edilmişlerdir (16). Birinci kolda, 2 kur paklitaksel/karboplatin kemoterapisini takiben radyoterapi, ikinci kolda 2 kür indüksiyon kemoterapisini takiben haftalık karboplatin/paklitaksel ile eşzamanlı radyoterapi, üçüncü kolda da paklitaksel/karboplatin ile eşzamanlı radyoterapiyi takiben 2 kür paklitaksel/karboplatin tedavisi uygulanmıştır. Genel sağkalım oranı, üçüncü kolda (eşzamanlı/konsolidasyon kolu) daha iyi bulunmuştur. (Sırasıyla 12.5, 11 ve 16.1 ay). Ancak grade 3 öze-fajit bu kolda daha fazla görülmüştür (%28).

Gandara ve arkadaşları tarafından yapılan faz II SWOG 9504 çalışması ise, bu konudaki önemli çalışmalardan birisidir (17). Bu çalışmada, patolojik olarak dökümanite edilmiş evre IIIB KHDAK'li hastalara sisplatin/etoposid kemoterapisi ile eşzamanlı radyoterapiyi takiben dosetaksel kemoterapisi ile konsolidasyon uygulanmıştır. Bu çalışma bundan bir önceki SWOG 9019 çalışması ile karşılaştırılmıştır (18). SWOG 9019 çalışması dosetaksel konsolidasyon tedavisinin dışında aynı tedavidir. Ortanca sağkalım SWOG 9019'da 15 ayken, SWOG 9504'de 26 ay olarak saptanmıştır. Üç yıllık sağkalım oranları ise SWOG 9019 da %17 iken, SWOG 9504 de %37'dir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Rezektabl olmayan KHDAK'nin tedavisinde amaç kür sağlamaktır. Eşzamanlı kemoradyoterapi, tek başına radyoterapiye ve ardışık kemoradyoterapiye göre daha üstündür. Eşzamanlı kemoradyoterapi tedavisine indüksiyon ve/veya konsolidasyon kemoterapilerinin eklenmesi toksisiteyi artırmakla birlikte sağkalımı iyileştirmektedir. Bütün bu gelişmelere rağmen evre III KHDAK'de hala rekürrensler ve ölümler olmaktadır. Bu nedenle yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Günümüzde hala radyoterapi ile birlikte eşzamanlı verilebilecek dozda, aynı zamanda sistemik etkisi olan sisplatin den başka bir ajan yoktur. Bu da sistemik kemoterapi ya da eşzamanlı kemoradyoterapinin önceliği ile ilişkili olarak sistemik ya da lokal tedavinin gecikmesine yol açmaktadır. Bu nedenle radyoterapi ile eşzamanlı sistemik dozda verilebilen ve radyosensitizer özelliği olan ilaçların araştırılması ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 55:10-30, 2005.
2. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al: Improved survival in stage III NSCLC: Seven-year follow-up of CALGB 8433 trial. J Natl Cancer Inst 88:1210-1215, 1996.
3. Chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer-a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Cooperative Group. BMJ 311:899-909, 1995.

4. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*;17:2692-2699, 1999.
5. Curran WJ, Scott C, Langer C, et al. Long term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410 [Abstract 2499]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:621a, 2003.
6. Schaake-Koning C; van den Bogaert W; Dalesio O; et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 326:524-530, 1992.
7. Belani CP: Incorporation of paclitaxel and carboplatin in combined-modality therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 26:44-54, 1999.
8. Masters GA, Haraf DJ, Hoffman PC, et al: Phase I study of vinorelbine, cisplatin, and concomitant thoracic radiation in the treatment of advanced chest malignancies. *J Clin Oncol* 16:2157-2163, 1998.
9. Vokes EE. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. *Oncologist* 6(Suppl):125-127, 2001.
10. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22:330-353, 2004.
11. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 323:940-945, 1990.
12. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III NSCLC: Seven-year follow-up of CALGB 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88:1210-1215, 1996.
13. LeChevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable NSCLC: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83:417-423, 1991.
14. Vokes E, Herndon JE, Kelley MJ, et al. Cancer and Leukemia Group B. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy (CT/XRT) versus CT/XRT alone for regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial analysis of a randomized phase III trial [Abstract 7005]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:616, 2004.
15. Hirsh V, Duclos M, Del Vecchio P, et al. Phase II trial with Carboplatin/Gemcitabine (Cb/G) induction chemotherapy (CT) followed by radiotherapy concomitantly with paclitaxel/gemcitabine (P/G) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary report [Abstract 7122]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:16S, 2005.
16. Choy H, Curran WJ, Scott CB, et al. Preliminary report of locally advanced multimodality protocol (LAMP): ACR 427: a randomized phase II study of three chemo-radiation regimens with paclitaxel, carboplatin, and thoracic radiation (TRT) for patients with locally advanced non small cell lung cancer (LA-NSCLC) [Abstract 1160]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:291a, 2002.
17. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 21:2004-2010, 2003.
18. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 20:3454-3460, 2002.

Yazışma Adresi:

Özden ALTUNDAĞ
 Thoracic/Head&Neck Medical Oncology
 MD Anderson Cancer Center
 1515 Holcombe Blvd Box:0432
 Houston, Texas 77030
 USA

Phone: +1-713-795-0438
 Fax: +1 713-796-8655
 E-mail: oaltundag@hotmail.com