

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Olgularında Postoperatif Radyoterapinin Lokal ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi: 43 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

Oğuz G. YILDIZ*, Serdar SOYUER*, Eray KARAHACIOĞLU**, Okan ORHAN*, Kadir UÇAR*, Mehmet BİLGİN***, Bünyamin KAPLAN*

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, KAYSERİ

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

***Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Çalışmamızın amacı küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde postoperatif radyoterapinin lokal kontrol ve genel sağkalım üzerindeki etkilerini literatür bilgilerinin ışığında tartışmaktır. 1993-2004 yılları arasında kliniğimizde postoperatif radyoterapi uygulanan KHDAK'li 43 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Üçü kadın, 40'ı erkek olan 43 olguda medyan yaş 57 (36-74) idi. Histopatolojik olarak 20 olguda adeno ca. (%47), 22 olguda epidermoid ca. (%51) ve bir olguda anaplastik ca. (%2) saptanmıştı. AJCC/TNM evreleme şemasına göre üç olgu evre IB (%7), dört olgu IIB (%9), 36 olgu IIIA (%84) olarak değerlendirildi. Uygulanan operasyon 25 olguda lobektomi (%58), 17 olguda pnömonektomi (%39) ve bir olguda wedge rezeksiyon (%2) biçiminde idi. Olgulara uygulanan median total doz 50 Gy (46-60) idi. Radyoterapi bronşial stump, ipsilateral hilus ve mediasteni içeren ön-arka alanlardan uygulanarak, 46Gy üzerinde doz verilenlerde medulla spinalis korunmuştur. Çalışmamızda KHDAK lerinde postoperatif radyoterapi literatür verileriyle karşılaştırıldığında, N1 ve N2 olgularda lokal kontrolde başarılıdır, ancak genel sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık gösterilememiştir. Ayrıca cerrahi sınır pozitifliği veya residü kalmasının prognostik önemi gözlenmiştir. Radyoterapi bu olguların lokal kontrolünde başarısız olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Postoperatif radyoterapi

ABSTRACT

The Effects of Postoperative Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment on Overall Survival and Local Control: Retrospective Evaluation of 43 Cases

The aim of this study is to discuss if postoperative external radiation therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) can improve local control and overall survival or not. Between 1993 and 2004, patients with NSCLC (40 males, 3 females) were treated with postoperative external beam radiation therapy in our department. The median age for whole group was 56 (range: 36-74). There were 3,4 and 36 patients in stage IB, IIB and IIIA respectively. The histopathological diagnosis distribution were as follows: 22 epidermoid ca (51%), 20 adeno ca (47%) and only one anaplastic Ca.

Lobectomy was performed in 25 patients (58%), whereas 17 had pneumectomy (39%) and only one wedge resection (2%). External radiotherapy doses ranged between 46-60 Gy (median 50 Gy). Radiation portal in all patients were parallel opposed fields involving bronchial stump, ipsilateral hilus and mediastinum. Shielding of medulla spinalis had been performed after 46 Gy. As a result in N1 and N2 NSCLC postoperative radiation therapy is successful on local control but no effects have been demonstrated on overall survival. However it has been observed prognostic significance of positive surgical margin and residual tumor for local control was demonstrated. Local control has not been demonstrated successfully in this group

Key Words: Lung cancer, Postoperative radiotherapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanserleri ABD kanser istatistiklerine göre en sık karşılaşılan ölümcül kanserler arasındadır (1). Akciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini kapsayan KHDAK de AJCC nin TNM evreleme sistemlerine göre T1, 2, 3 - N0, 1, 2 - M0 (Evre I, II ve IIIA) olgular potansiyel olarak küratif tedavi adaydırlar. Ancak primer tedavi yöntemi tam cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte tam anında yalnız cerrahi ile tedavi edilebilecek olgulara %30'un altında rastlanılmaktadır (2,3). Yani KHDAK nin büyük çoğunluğunda cerrahiye adjuvan tedavilere veya cerrahi dışında kombine tedavilere gereksinim duyulmaktadır.

Hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumu olan yada (+) cerrahi sınırlı KHDAK'li olgularda postoperatif radyoterapinin (RT) lokal yinelemeyi önlemede ve sağ kalım oranlarını artırmada etkili olup olmadığı son çalışmalarda sorgulanmaktadır. Günümüzde lokalize KHDAK'de sadece cerrahi ile tedavi, tümör evresi ve metastatik lenf nodu tutulumuna bağlı olarak hastaların %40-85'inde kür sağlayabilmektedir. Lokal yinelemenin %50'den fazla olduğu bu olgularda adjuvan tedavi olarak postoperatif RT pek çok çalışmada değerlendirilmiştir (4).

Çalışmamız bu grup olgularda postoperatif RT'nin etkinliğini ve klinik parametreleri araştırmak amacıyla retrospektif olarak düzenlenmiştir. Çalışmamızda hiler veya mediastinal lenf nodu tutulumu olan yada (+) cerrahi sınırlı KHDAK'li olgularda postoperatif RT'nin lokal yinelemeyi önlemede ve sağkalım oranlarını artırmada etkili olup olmadığı sorgulanmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

1993-2004 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde postoperatif RT uygulanan takip ve prognozu hakkında

tam bilgi sahibi olduğumuz KHDAK'li 43 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olgular yaş dağılımı, histopatoloji, evre, uygulanan tedaviler, lokal kontrol ve sağ kalım yönünden retrospektif olarak incelenmiştir. Postoperatif RT kararının verilmesinde pozitif cerrahi sınır, pozitif mediastinal lenf nodu veya inkomplet rezeksiyon şartları dikkate alınmıştır.

RT bronşial stump, ipsilateral hilus ve mediasteni içeren ön-arka alanlardan uygulanarak, 46 Gy üzerinde doz verilenlerde medulla spinalis korunmuştur. Tedaviler paralel karşılıklı alan tekniği ile Co60 veya Lineer Akseleratör cihazlarında uygulanmıştır. Olguların hiçbirine kemoterapi uygulanmamıştır.

Sağkalım analizi SPSS 11.5 (SPSS Incorp.Chicago, IL) paket programı kullanılarak Kaplan-Meier istatistik metoduna göre yapılmış ve sağkalım eğrilerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır.

$p < 0.05$ 'in altındaki değerler anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan üçü kadın, 40'ı erkek 43 olguda medyan yaş 57 (36-74) idi. Histopatolojik olarak 20 olguda adeno ca. (%47), 22 olguda epidermoid ca. (%51) ve bir olguda anaplastik ca (%2) saptanmıştır. AJCC/TNM evreleme şemasına göre üç olgu evre IB (%7), dört olgu IIB (%9), 36 olgu IIIA (18 olgu N2 olmak üzere) (%84) olarak değerlendirildi. Uygulanan operasyon 25 olguda lobektomi (%58), 17 olguda pnömonektomi (%39) ve bir olguda wedge rezeksiyon (%2) biçiminde idi (Tablo 1). Postoperatif radyoterapi cerrahi operasyondan ortalama 4-6 hafta sonra uygulanmıştır. Postoperatif RT'de uygulanan median total doz 50 Gy (46-60) idi.

Tablo 1. Hasta-tümör karakteristikleri

CİNSİYET	K: 3	3	(%7)
	E: 40	40	(%93)
YAŞ	Median	57	(36-74)
PATOLOJİK TANI	Epidermoid ca	22	(%51)
	Adeno ca	20	(%47)
	Anaplastik ca	1	(%2)
EVRE	IB	3	(%7)
	IIB	4	(%9)
	IIIA	36	(%84)
OPERASYON	Lobektomi	25	(%58)
	Pnömektomi	17	(%39)
	Wedge rezeksiyon	1	(%2)

(T1:1, T2:14, T3:26, T4:2, N0:8, N1:17, N2:18 olgu)

Ortalama izlem süresi 24.6 ay (7-129 ay) olan olguların 8'inde (%19) uzak metastaz (5 olguda kemik, 2 olguda beyin, bir olguda karaciğer ve bir olguda cilt metastazı) ve 5 olguda lokal yineleme (%12) gelişmiştir. Lokal yineleme N0 olgularda 3/8, N1 olgularda 1/17 ve N2 olgularda 1/18 oranında tesbit edilmiştir. Uzak metastazlar N0 olgularda 1/8, N1 olgularda 5/17 ve N2 olgularda 2/18 oranında tesbit edilmiştir.

Lenf nodu evrelemesine göre (N0 vs. N1 vs. N2) postoperatif RT yapılan KHDAK de sağkalım yönünden anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (p=0.76)

N0 olup cerrahi sınır pozitifliği nedeni ile postoperatif RT yapılan olgularda hastalıksız sağkalımın N2 olgularla karşılaştırıldığında daha kötü olması cerrahi sınır pozitifliğinin önemini vurgulamayı gerektirmektedir. Cerrahi sınırı pozitif olan olgularda lenf nodu evresi N0 olduğu halde lokal nüfus frekansı, N2 olgularla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre cerrahi sınır pozitifliği mediastinal lenf nodu pozitifliğinden daha önemli bir prognostik faktör olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın sonuçları postoperatif RT uygulanmayan son literatür verileri ile karşılaştırıldığında, N1 ve N2 olgularda lokal kontrolde başarılıdır, ancak genel sağ kalım oranlarında anlamlı farklılık

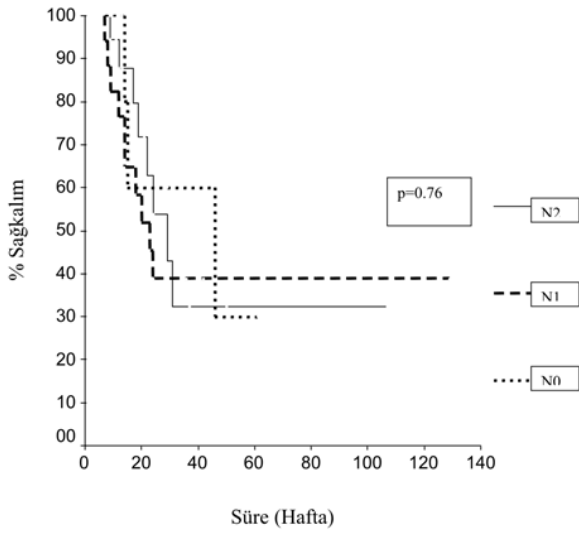
gösterilememiştir. Ayrıca önemle vurgulanması gereken cerrahi sınır pozitifliği veya residü kalmasının prognostik önemidir. Radyoterapi bu olguların lokal kontrolünde başarısız olmaktadır.

TARTIŞMA

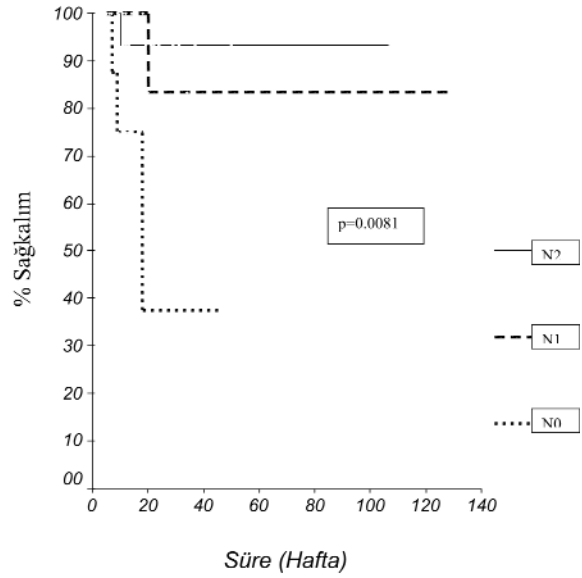
Tam cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilebilen T1, 2-N0 olgularda bugün için RT'nin sağkalım ve lokal kontrol üzerinde etkili olmadığı konusunda fikir birliği mevcuttur. T1N0M0 olgularda genellikle lobektomi sonrası adjuvant tedavi faydalı olmaktadır ve 5 yıllık sağkalım beklentisi %70 civarındadır (5)

T1, 2-N0 (Evre 1) KHDAK'li olgularda tam cerrahi rezeksiyon sonrası postoperatif RT 'nin değerlendirildiği Van Houtte ve ark.nın çalışmasında, operasyon sonrası 60 Gy RT uygulanan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %24, yalnız izleme yetinilen grupta %43 bulunmuştur(6). Ancak çalışma eski RT teknikleri ve yüksek doz nedeniyle RT' nin olumsuzluğunu abartılı biçimde göstermekle beraber, bu evre için tam rezeksiyon sonrası daha modern tekniklerle uygulanan RT' nin gerekliliğini gösteren bir çalışma henüz yapılamamıştır.

T2N0M0, KHDAK'li 132 olgunun değerlendirildiği Lafitte ve ark.nın çalışmasında, olguların 60'ına 45-60 Gy postoperatif RT uygulanmış,



Şekil 1. Postoperatif radyoterapi uygulanmış KHDAK lerinde N evresine göre genel sağkalım grafiği. (p=0.76)



Şekil 2. Postoperatif radyoterapi uygulanmış KHDAK lerinde N evresine göre lokal nüks bakımından hastaliksız sağkalım grafiği. (p=0.0081)

diğerleri operasyon sonrası izlemde bırakılmıştır. Çalışmada tüm olguların beş yıllık genel sağkalım oranları %44 olup, gruplar arasında genel ve hastaliksız sağkalım oranlarında fark bulunamamıştır (7).

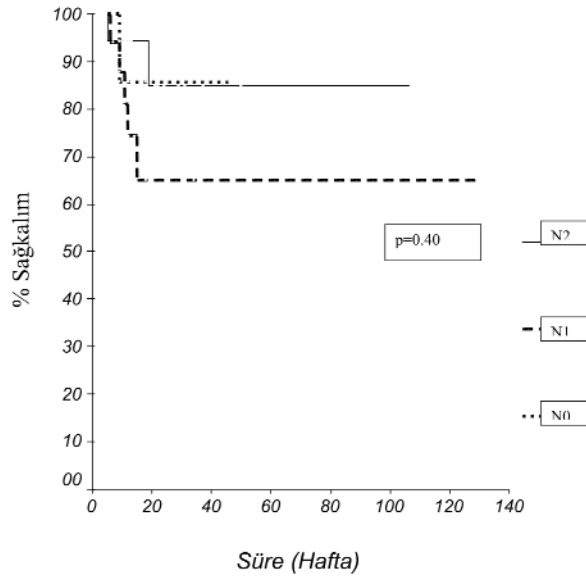
T1, 2, 3-N0, 1, 2 olguların değerlendirildiği “Lung Cancer Study Group (LCSG)” çalışmasında postoperatif 50 Gy RT uygulanan olgular, cerrahi sonrası izlem kolu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın N1 grupları karşılaştırıldıklarında genel ve hastaliksız sağkalım oranları benzerlik göstermektedir. RT grubunda lokal yineleme %3 olarak saptanmışken, kontrol grubunda bu oran %41’dir(8).

Nod-pozitif (evre II-III A) küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde cerrahi rezeksiyon ana tedavi modalitesi olmaya devam ederken adjuvant tedavinin rolü hala tartışılmaktadır (9,10).

T1, 2-N1, 2 KHDAK’li 308 olgunun yer aldığı “Medical Research Council (MRC)” çalışmasında, tam cerrahi rezeksiyon sonrasında 3 haftada toplam 40 Gy RT verilmiş, kontrol grubu ise RT almamıştır. Gruplar arasında genel sağkalım oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır. N1 olgularda bir yıllık sağkalım oranları RT uygulanan kolda daha düşük bulunmuştur (%71-%60), N2 olgularda

RT alanlarda 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları daha yüksektir(RT kolunda %43 ve %36, izlem kolunda %33 ve %21), yine lokal yineleme oranları RT grubunda daha az (%29’a karşın %41) bulunmuştur (11).

1998 yılında “PORT Meta-Analysis Trialist Group” tarafından yayınlanan, dokuz ayrı randomize çalışmadaki 2128 olguya ait sonuçların değerlendirildiği geniş bir metaanalizde postoperatif RT’nin etkinliği sorgulanmıştır. Bu çalışmadan sonra postoperatif RT ile anlamlı bir sağkalım artışı gösterilememesi ve hatta sağkalım üzerine önemli olumsuz etkisi üzerinde durulması sebebiyle postoperatif RT tartışılmaya devam edilmiştir. Bu çalışmada postoperatif RT uygulanan grupta uygulanmayana göre ölüm riskinde %21’lik relatif artıştan söz edilmekteydi. Fakat meta-analizde ölüm nedeninin kardiyovasküler veya pulmoner mi yoksa başka bir nedenin mi olduğuna dair herhangi bir bilgi bulunmamaktaydı. Ayrıca bu metaanaliz RT dozları ve evre yönünden çalışma gruplarının heterojen olması nedeniyle tartışmaları sonuçlandırmak için henüz yeterli veriye sahip görünmemektedir (12).



Şekil 3. Postoperatif radyoterapi uygulanmış KHDAK lerinde N evresine göre uzak metastaz bakımından hastalıksız sağkalım grafiği.(p=0.64)

Postoperatif RT ile kemoterapi (KT) birlikteliğinin araştırıldığı 267 olguluk, Dautzenberg ve ark.nın çalışmasında postoperatif 60 Gy RT ile RT'ye ilave 3 kür COPAC (cyclophosphamide,doxorubicin,cisplatin,vincristine,lomustine) rejimi karşılaştırılmış, sağkalımda ilave bir artış gözlenmemiştir. İlk yineleme yeri KT verilmeyen olgularda uzak metastaz iken lokal yineleme her iki grupta fark göstermemiştir (13).

Keller ve ark.nın yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada komplet rezeksiyon yapılan evre II-III KHDAK'de postoperatif adjuvan tedavi olarak torasik radyoterapiye kemoterapi (cisplatin-etoposid) eklenmesinin sağkalımı uzatmada ve lokal kontrolü sağlamada üstünlüğünün olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada , yineleyen intratorasik hastalık yalnızca radyoterapi uygulanan grupta 30/236 (%12) iken, radyoterapiye kemoterapi ilave edilen grupta 28/236 (%12) (p=0.84) olarak saptanmış ve gruplararası istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (14).

Feng ve ark.nın yaptığı prospektif randomize bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde postoperatif radyoterapinin lokal relapsı önemli derecede azalttığı fakat bu hasta grubunda uzak metastaz sıklığı nedeni ile genel sağkalımın artmadığı gözlenmiştir (15).

Sawyer ve ark. bir çalışmalarında küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde postoperatif radyoterapiyi toksisitesi ve tedaviye katkıları yönünden ele almışlar ve bölgesel yineleme riski düşük ise radyoterapinin toksik etkilerinin tedaviye katkısından daha fazla olacağını iddia etmişlerdir (16).

Hsu ve ark. komplet tümör rezeksiyonu yapılan ve postoperatif RT uygulanan 49 NSCLC hastasının prognostik faktörlerinin multivariete analizinde evre ve cerrahi sınır pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkili olduğu sonucunu çıkardılar. Bu çalışmaya göre istatistiksel açıdan tutulan lenf nodu sayısı ve cerrahi sınır pozitifliği lokal kontrolde önemli faktörler olmakla birlikte uzak metastazsız sağkalım ile sadece lenf nodu evresi ilişkili bulunmuştur ve multipl tutulmuş lenf nodu, ileri evre ve pozitif cerrahi sınır postoperatif RT'ye rağmen kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (17).

T1, 2, 3 N1 olgularda postoperatif RT'nin gereği tartışılmaktadır. Eğer uygun teknik ve doz kullanılarak RT uygulanabilir ise lokal kontrolün artırılacağı ve özellikle hastalıksız sağkalım üzerinde olumlu etkisi olabileceğine inanılmaktadır. Fakat bu grup olgularda eski RT teknikleri ve cerrahi sonrası geniş volüm ışınlamalarının yararsız, hatta sağkalım oranlarını azaltıcı yönde etki gösterdiği yönünde fikir birliği olmakla birlikte N2 olgularda RT'nin lokal kontrolde artış sağladığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir.

Özetle postoperatif radyoterapinin N0 ve N1 hastalıkta sağkalıma katkısının olduğuna dair randomize veya yüksek kaliteli retrospektif çalışma mevcut değildir. N2 tümörler için daha destekleyici deliller mevcuttur (16,18). Ayrıca güncel National Cancer Center Network Guideline'da pozitif cerrahi sınır, pozitif mediastinal lenf nodu veya inkomplet rezeksiyon şartlarında postoperatif radyoterapi +/- kemoterapi önerilmektedir (19).

SONUÇ

Postoperatif radyoterapinin KHDAK tedavisinde etkinliği, yapılan çalışmalarda lenfatik tutulum ve yaygınlığının farklı olması, radyoterapi hedef volümünün yanısıra, uygulanan toplam doz, süre , fraksiyon dozu ve sayısındaki farklılıklar nedeniyle çalışma gruplarının heterojen olmasından kaynaklanan çelişkili sonuçlar nedeniyle halen

tartılmaktadır. Daha homojen gruplarda, radyoterapi alanında doz optimizasyonu konusundaki yeni teknolojik gelişmeleri kullanarak yapılacak iyi planlanmış prospektif çalışmalarla daha aydınlatıcı ve net bilgilerin ortaya çıkmasıyla bu tartışmaların azalacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Cancer statistics.CA Cancer Jclin 51, 2001.
2. Emami B,Graham MV. Lung. In: Principles and Practice of Radiation Oncology.Perez CA,Brady LW (eds). 3th ed.Phildelphia, New York: Lippincott-Raven, 1997: 1181-1220.
3. Nakhashi H, Yasumoto K, Ishida T:Results of surgical treatment of patients with T3 non-small cell lung cancer.Ann Thorac Surg 46:178-181, 1988.
4. Rube C, Phu Nguyen T, Fleckenstein J, ve ark.:Postoperative radiotherapy in localized non-small cell lung cancer. Lung Cancer Sep;33 Suppl 1:S29-33 2001.
5. Read RC, Yoder G, Schaeffer RC: Survival after conservative resection for T1N0M0 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 49:391, 1990.
6. Van Houtte P, Rocmans P, Smetts P et al.Post-operative radiation therapy in lung cancer :A controlled trial after resection of curative design.İnt J Radiat Oncol Biol Phys;6:983-986.1980.
7. Lafitte JJ, Ribet ME, Prevost BM et al.Postresection irradiation for T2N0Mo non-small cell carcinoma:a prospective randomized study. Ann Thorac Surg. 62(3):830-834,1996.
8. Weisenburger TH. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung.LCSG 773.Chest. 106 (6 Suppl):297S-301S.1994.
9. Movsas B.:Role of adjuvant therapy in resected stage II/IIIA non-small cell lung cancer. Oncology (Hunting) Jan;16 (1) :90-5,100;discussion 100-2,105-6, 2002.
10. Bauman M, Stamatis G, Thomas M: Therapy of localized non-small cell lung cancer. Lung Cancer Sep;33 Suppl 1:S47-9 2001.
11. Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM et al.The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer:a multicentre randomized trial in patients with pathologically staged T1-2,N1-2, M0 disease.Medical Research Council Lung Cancer Working Party.Br L Cancer;74(4):632-639, 1996.
12. PORT Meta-analysis Trialist Group.Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer:systematic review and meta anlysis of individual patient data from nine randomised chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected non-small-cell controlled trials. Lancet 352:257-263,1998.
13. Dautzenberg B, Chastang C, Arriagada R et al.Adjuvant radiotherapy versus combined sequential lung carcinoma.A randomized trial of 267 patients.GETCB(Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques).Cancer.1;76(5):779-786,1995.
14. Keller SM, Adak S, Wagner H ve ark.:Arandomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with coplatelly resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. N Engl J Med 343(17):1217-22, 2000.
15. Feng QF, Wang M, Wang LJ ve ark.:A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer:a randomized trial.Int J Radiat Oncol Biol Phys Jul 1;47(4):925-9 2000.
16. Sawyer TE, Bonner JA: Postoperative irradiation in non-small cell lung cancer. Semin Radiat Oncol .Oct;10(4) :280-8 2000.
17. Hsu HC, Wang CJ, Huang EY, Sun LM.Post-operative adjuvant thoracic radiotherapy for patients with completely resected non-small cell lung cancer with nodal involvement: outcome and prognostic factors. Br J Radiol. 2004 Jan;77(913):43-8.
18. Ichinose Y, Kato H,Koike T, et al.:Overall survival and local recurrence of 406 complately resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials.Lung Cancer Oct;34(1):29-36 2001.
19. National Cancer Center Network: Lung cancer treatment guidelines for patients. Http://www.cancer.org

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Oğuz G.Yıldız
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
M. K. Dedeman Onkoloji Hastanesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
38039 KAYSERİ

Tel: (0.352) 437 25 83
e-mail: yildizog@erciyes.edu.tr