

Rezeke Edilemeyen Lokal İleri Evre (IIIA-B) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Haftalık Gemcitabin ± Sisplatinle Eşzamanlı (Konkomitant) Radyoterapi Uygulaması

Okan ORHAN¹, Celalettin EROĞLU¹, Bünyamin KAPLAN¹, Özlem ER², Oğuz G. YILDIZ¹,
Serdar SOYUER¹, Mete GÜNDOĞ¹, Metin ÖZKAN²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Bu çalışmada, lokal ileri evre (IIIA-B) küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK)'nde gemsitabin + sisplatin'le eşzamanlı veya sadece gemsitabin'le eşzamanlı kemoradyoterapi uygulaması sonrası gemsitabin + sisplatin konsolidasyon kemoterapisinin toksik etkileri, lokal kontrol oranları ve genel sağkalım oranları faz II klinik çalışmada retrospektif olarak karşılaştırıldı.

22 lokal ileri evre KHDAK olgusu, toksik etkileri ve tolerabilitesini değerlendirmek amacıyla, radyoduyarlatıcı olarak, düşük doz haftalık gemsitabin + sisplatin kemoterapisiyle eşzamanlı olarak tedavi edildi. Konvansiyonel radyoterapiyle eşzamanlı olarak gemsitabin+sisplatin uygulanan dokuz olgu birinci grup ve sadece gemsitabin uygulanan 13 olgu ise ikinci grup olarak kabul edildi. Eşzamanlı kemoradyoterapinin tamamlanmasından sonra gemsitabin + sisplatin 21 günde bir ve 4 kür şeklinde konsolidasyon kemoterapisi olarak uygulandı.

Birinci grupta genel yanıt oranı %44, ikinci grupta %54 idi (p>0.05). Birinci grupta medyan sağkalım 6 ay (% 95 GA, 3.07-8.92), ikinci grupta 5 ay (%95 GA, 0.77-9.22) idi (p=0.176). Her iki grupta da gerek progresyonsuz sağkalım ve gerekse lokal kontrol oranları benzerdi. Ancak birinci grupta toksisite oranları daha yüksekti.

Lokal ileri evre KHDAK'de konvansiyonel radyoterapiyle eşzamanlı gemsitabin ± sisplatin kemoradyoterapisi sonrasında uygulanan gemsitabin + sisplatin konsolidasyon kemoterapisi, toksisitesi nedeni ile iyi tolere edilemeyen; hem radyoterapiye uzun süre ara verilmesine hem de yetersiz doz ve sayıda kemoterapi uygulanmasına neden olduğu için, düşük lokal kontrol ve sağkalım sonuçları olan bir tedavi modelidir.

Anahtar Kelimeler: Gemcitabin, Sisplatin, Kemoradyoterapi, Lokal ileri evre (evre IIIA-B) küçük hücreli dışı akciğer kanseri

ABSTRACT

The Results of a Phase II Study of Weekly Gemcitabine±Cisplatin with Concurrent Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy with Gemcitabine+Cisplatin for Stage III Unresectable Non-Small Cell Cancer

In this study, we compared the toxic side effects, local control and overall survival rates of either gemcitabine + cisplatin or gemcitabine alone used concomitantly with conventional radiotherapy plus gemcitabine + cisplatin consolidation chemotherapy in locally advanced (IIIA-B) non-small cell lung cancer (NSCLC).

Twenty-two consecutive patients were treated with concurrent chemoradiotherapy (CRT) to test the tolerability and efficacy of low dose gemcitabine +/-cisplatin given weekly as radiosensitizer in locally advanced (stage IIIA-B) NSCLC. Nine patients who received gemcitabine + cisplatin with radiotherapy marked as first group; thirteen patients who received gemcitabine alone with radiotherapy, marked as second group. All patients were administered 4 cycles of gemcitabine + cisplatin as consolidation chemotherapy after chemoradiotherapy regimen.

Overall response rate for the first group (chemoradiotherapy with gemcitabine + cisplatin) was 44%, and 54% for second group (chemoradiotherapy with gemcitabine alone) ($p > 0.05$). Median overall survival (OS) was 6 months in first group, and 5 months in second group ($p=0.176$). The progression-free survival and local control rates were similar in both groups. But the toxic side effects are much more in first group than in second group.

Due to toxicity, gemcitabine + cisplatin concurrent with radiotherapy is not a tolerable regimen. This regimen caused insufficient intensity of chemotherapy, yielding low locoregional control and poor overall survival in locally advanced (stage IIIA-B) NSCLC patients.

Key Words: Gemcitabine, Cisplatin, Chemoradiotherapy, Locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer

GİRİŞ

Akciğer kanserlerinin %80 küçük hücreli dışı akciğer kanserleri (KHDAK) olup, KHDAK'nin de %30-45'ni lokal ileri evre, rezeke edilemeyen veya sınırda rezeke edilebilir evre III hastalar oluşturmaktadır (1,2). Son yıllara kadar evre III rezeke edilemeyen hastalarda standart tedavi konvansiyonel radyoterapi (RT) iken sağkalım sonuçlarının düşük olması üzerine değişik tedavi modaliteleri denenmiş (3,4,5) ve önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan klinik çalışmalar ve meta-analiz sonuçları eşzamanlı kemoradyoterapinin (KRT), tek başına RT'ye ve ardışık KRT'ye göre daha üstün olduğunu göstermiştir (6-9). Ancak eşzamanlı KRT uygulamalarında hangi kemoterapi rejiminin uygulanacağı konusunda henüz bir standart yoktur. Ayrıca eşzamanlı KRT tedavisine indüksiyon ve/veya konsolidasyon kemoterapilerinin eklenmesi toksisiteyi artırmakla birlikte sağkalım avantajı sağlamıştır (10,11).

İleri evre KHDAK tedavisinde pek çok kemoterapötik ajan gerek tek başına gerekse kombinasyon rejimi olarak kullanılmıştır. Son yıllarda kullanıma giren birkaç yeni kemoterapötik ajanın da ileri evre KHDAK'nin tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında en etkili olanlar taksanlar, vinorelbin ve gemitabin olup platin bileşikleriyle bir arada uygulandığı faz II çalışmalarda yüksek yanıt oranları ve sağkalım sağladığı gösterilmiştir (12-14).

Bu çalışmada yeni kemoterapötik ajanlardan gemitabin'in ileri evre KHDAK'li hastalarda radyoterapi ile eşzamanlı uygulanmasını takiben konsolidasyon tedavisi olarak uygulanmasının toksik etkileri; lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalım üzerine etkinliğini değerlendirmek amacıyla, 2003-2007 yıllarında kliniğimizde lokal ileri evre KHDAK tanısı ile izlenen 22 olgunun verilerini geriye dönük olarak gözden geçirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2003 ile Ocak 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen 22 rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK olgusu geriye dönük olarak incelendi. Histopatolojik olarak kanıtlanmış rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK olarak "The American Joint Committee on Cancer (AJCC)" evreleme sistemine göre evre IIIA ve IIIB olan olgular değerlendirilmeye alındı. Tüm olguların tedavi öncesi hematolojik, hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonları yeterli (mutlak nötrofil sayısı $> 2000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $> 100\ 000/\text{mm}^3$, total bilirubin, AST, ALT $< 1.5 \times$ normalin üst sınırı, serum kreatinin düzeyi $< 1.25 \times$ normalin üst sınırı) bulundu. Olgular yaş, cinsiyet, tanı tarihi, histolojik tip, evre, "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)" ölçütlerine göre performans durumu, eşzamanlı KRT ve konsolidasyon kemoterapi başlangıç tarihi, eşzamanlı ve konsolidasyon kemoterapi kür sayısı, eşzamanlı KRT sonrası elde edilen yanıt, lokal kontrol, hastalıklı ve genel sağkalım süresi ve toksisite açısından incelendi.

Eşzamanlı Kemoradyoterapi Uygulaması

Hastaların ilk dördüne gemicitabin $40 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{hafta}$ ile kombine sisplatin total $50 \text{ mg}/\text{hafta}$; 6.5 hafta süre ile eşzamanlı konvansiyonel radyoterapi ($200 \text{ cGy}/\text{gün}$, 5 gün/hafta, 6.5 hafta, total doz 66 Gy) uygulandı. Gemicitabin'in daha yüksek dozlarda kullanılabilmesini destekleyen yayınlanmış çalışmalardan sonra 5 hastaya gemicitabin total $125 \text{ mg}/\text{hafta}$ ($70 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{hafta}$) + sisplatin total $50 \text{ mg}/\text{hafta}$, 6,5 hafta ile eşzamanlı konvansiyonel radyoterapi ($200 \text{ cGy}/\text{gün}$, 5 gün/ hafta, 6.5 hafta, total doz 66 Gy) uygulandı. Radyoterapi ile eşzamanlı olarak gemicitabin'in farklı dozlarının sisplatin'le uygulandığı dokuz hastada toksisitenin yüksek olması ve tedavi sonuçlarının iyi olmaması üzerine kemoradyoterapi uygulaması değiştirildi. 13 hastaya gemicitabin $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{hafta}$, 6 hafta ile eşzamanlı konvansiyonel radyoterapi ($200 \text{ cGy}/\text{gün}$, 5 gün/ hafta, 6 hafta, total doz 60 Gy) sisplatiniz olarak uygulandı. Tüm hastalara eşzamanlı kemoterapi, radyoterapinin ilk gününden başlayarak haftalık uygulandı.

Radyoterapi uygulaması: Primer tümör alanı ve tutulan lenf nodları 2-2.5 cm emniyet marjı ile tedavi alanına dahil edildi. Eğer hiler lenf nodu pozitifse (N1), ipsilateral mediasten de RT portaline içine alındı. N2 pozitif olgularda tüm mediasten RT portaline dahil edildi. Elektif lenf nodu ışınlanması yapılmadı. Hastalarda 46 Gy 'de medulla spinalis koruması yapıldı ve bu andan itibaren oblik alanlardan tedaviye devam edildi. RT tedavi ve planlaması 2 boyutlu olarak gerçekleştirildi.

Konsolidasyon Kemoterapisi

Eşzamanlı KRT tamamlanmasından 3 hafta sonra tüm hastalara, gemicitabin $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1. ve 8. günler ve sisplatin $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 1. gün olarak 21 günde bir ve 4 kür şeklinde konsolidasyon kemoterapisi uygulandı.

Tedavi Grupları

Radyoterapi ile eşzamanlı olarak gemicitabin'in farklı dozlarının sisplatin'le uygulandığı dokuz hasta birinci grup, sisplatin'in kullanılmadığı 13 hasta ise ikinci grup olarak değerlendirildi.

Yanıt Değerlendirmesi

Eşzamanlı KRT'den 3 hafta sonra çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi ile ve ECOG yanıt kriterlerine göre yapıldı. Buna göre, tüm radyolojik bulguların kaybolması tam yanıt, tümör boyutlarında %50 veya daha fazla küçülmenin olması kısmi yanıt, tümör boyutlarında %50'den az küçülme veya %25'ten az büyüme stabil hastalık ve %25'in üzerindeki büyüme ya da yeni lezyon/lezyonların ortaya çıkması progressif hastalık olarak değerlendirildi.

Toksisite Değerlendirmesi

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC Versiyon 2.0, 1999)'a göre derecelendirildi. Hafif yan etki grade I, orta yan etki grade II, ciddi yan etki grade III ve hayati tehlike oluşturan yan etkiler grade IV olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntemler

Sağkalım analizleri SPSS 13.0 (Chicago, USA) paket programı kullanılarak Kaplan-Meier yöntemi, grupların karşılaştırılmasında lon-rang testi kullanılarak gruplar arasında lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalım açısından fark olup olmadığı araştırıldı; $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların temel özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, performans durumu, evre açısından anlamlı fark saptanmadı. Bi-

rinci grubun medyan takip süresi 6 (2-9) ay, ikinci grubun medyan takip süresi 5 (2-33) ay idi.

Birinci gruba alınan 9 hastanın tamamı ex oldu. Bu grupta genel yanıt oranı %44, kısmi yanıt 1 hasta (%11), stabil hastalık 3 hasta (%33) ve progresyonlu 2 hasta (%22) idi. Üç hasta (%33) değerlendirme yapılamadan (1 hasta hepato-renal toksisite nedeni ile) ex oldu. Eşzamanlı KRT sonrası yanıt değerlendirmesi Tablo 2'de gösterildi. İki hastada beyin metastazı ve 1 hastada da kemik metastazı gelişti. Uzak metastaz gelişim yerleri Tablo 3'te verildi. Altı aylık genel sağkalım, hastaliksız sağkalım ve lokal kontrol oranları sırasıyla %44, %11 ve %22 bulundu. Medyan sağkalım 6 ay \pm 1,49 (%95 GA,

Tablo 1. Hasta özellikleri

| GRUP | | GEMSİTABİN+SİSPLATİN | GEMSİTABİN |
|--------------------------|--------------------|----------------------|------------|
| ALINAN HASTA SAYISI | | 9 | 13 |
| YAŞ | | 58 (52-71) | 53 (46-64) |
| MEDYAN TAKİP SÜRESİ (ay) | | 6 (2 - 9) | 5 (2 - 33) |
| CİNSİYET | | | |
| | ERKEK | 8 (%89) | 13 (%100) |
| | KADIN | 1 (%11) | 0 |
| ECOG | | | |
| | 0 | 1 (%12) | - |
| | I | 4 (%44) | 10 (%77) |
| | II | 4 (%44) | 3 (%23) |
| EVRE | | | |
| | III-A | 1 (%11) | 2 (%15) |
| | III-B | 8 (%89) | 11 (%85) |
| HİSTO-PATOLOJİ | | | |
| | ADENOCA | 5 (%56) | 3 (%23) |
| | EPİDERMOİD | 2 (%22) | 6 (%46) |
| | NSCLC/unclass | 2 (%22) | 4 (%31) |
| EŞZAMANLI KEMOTERAPİ | Tamamlayanlar | 4 (%44) | 5 (%38) |
| | Kür Sayısı (hafta) | 32 (%59) | 60 (%77) |
| İDAME KEMOTERAPİ | Tamamlayanlar | 0 (%0) | 2 (%15) |
| | Kür Sayısı | 11 (%31) | 22 (%42) |

Tablo 2. Kemoradyoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesi

| GRUP YANIT | GEMSİTABİN+SİSPLATİN | GEMSİTABİN |
|---------------------|----------------------|------------|
| TAM YANIT | - | 1 (%8) |
| KISMİ YANIT | 1 (%11) | 2 (%15) |
| STABİL HASTALIK | 3 (%33) | 4 (%31) |
| İLERLEYİCİ HASTALIK | 2 (%23) | 4 (%31) |
| DEĞERLENDİRİLEMİYEN | 3 (%33) | 2 (%15) |

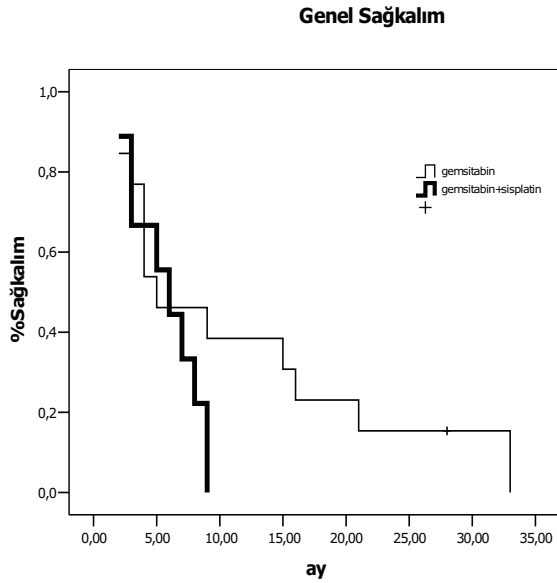
3,07-8,92) ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 3 ay \pm 0.75 (% 95 GA, 1.54-4.46) idi. Şekil 1'de genel sağkalım, Şekil 2'de hastalıksız sağkalım gösterildi. Medyan lokal kontrol 5 ay \pm 1.4 (% 95 GA, 2.22-7.77) idi. Şekil 3'de lokal kontrol oranları gösterildi. Hastalara toplam 32 (%59) kür eşzamanlı, 11 (%31) kür konsolidasyon kemoterapisi uygulandı. Birinci gruptaki bir hasta eşzamanlı KRT'yi tamamlayamadan gelişen hepatorenal toksisiteden öldü. Grade III-IV özefajit 3 hastada (%34), lökopeni 1 hastada (%11), trombositopeni 1 hastada (%11), radyasyon pnömonisi 5 hastada (%56) ve bulantı-kusma 2 hastada (%22) görüldü. Kemoradyoterapi sırasındaki grade III-IV toksisite analizi Tablo 4'te gösterildi.

İkinci gruba alınan 13 hastadan 1'i hastalıksız olarak sağdır. Bu grupta yanıt oranı %54, tam yanıt 1

hasta (%8), parsiyel yanıt 2 hasta (%15), stabil hastalık 4 hasta (%31) ve progresyonlu 4 hasta (%31) idi. İki hasta (%15) değerlendirme yapılamadan ex oldu (Tablo 2). On üç hastaya toplam 60 (%77) kür eşzamanlı kemoterapi ve 22 (%42) kür konsolidasyon kemoterapisi uygulandı. İki hastada karaciğer metastazı, 2 hastada da lenf nodu metastazı (para-aortik ve sağ ingüinal) ve 1 hastada cilt metastazı gelişti (Tablo 3). Altı aylık, 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %46, %38 ve %15 bulundu. Altı aylık, 1 ve 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %25, %17 ve %8 saptandı. Altı aylık, 1 ve 2 yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla %46, %31 ve %15 bulundu. Medyan sağkalım 5 ay \pm 2.15 (%95 GA, 0.77-9,22) ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 3 ay \pm 1.15 (% 95 GA, 0.73-5.26) idi (Şekil 1 ve 2). Medyan lokal kontrol 5 ay \pm 1.7 (%95 GA, 1.47-8.52) idi (Şekil 3). Hastalara toplam 60 (%77)

Tablo 3. Uzak metastaz gelişme durumu

| GRUP | GEMSİTABİN+SİSPLATİN | GEMSİTABİN |
|---------------|----------------------|------------|
| METASTAZ YERİ | | |
| Beyin | 2 | - |
| KC | - | 2 |
| Kemik | 1 | - |
| Lenf nodu | - | 2 |
| Cilt | - | 1 |



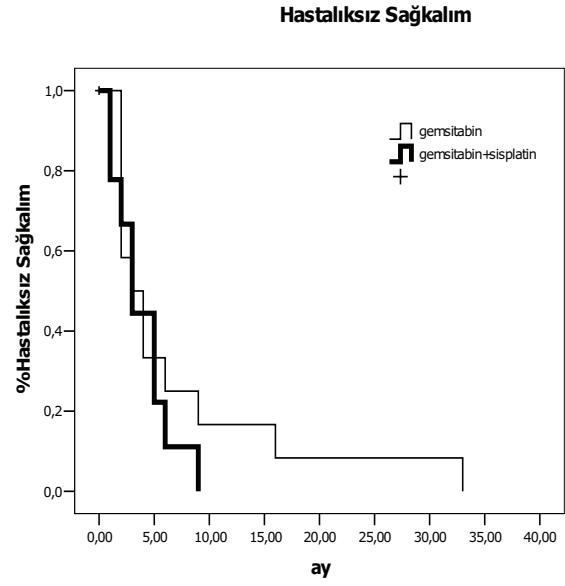
Şekil 1. Gruplarda genel sağkalım

kür eşzamanlı, 22 (%42) kür konsolidasyon kemoterapisi uygulandı. Grade III-IV özefajit 4 hastada (%31), nötropeni 1 hastada (%8), lökopeni 1 hastada (%8), radyasyon pnömonisi 3 hastada (%23) ve bulantı-kusma 4 hastada (%31) görüldü (Tablo 4).

Her iki grup sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve lokal kontrol açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.176$, $p=0.402$ ve $p=0.185$).

Birinci grupta eşzamanlı KT'yi tam olarak alan 4 hastanın hiçbiri idame tedaviyi tamamlayamamıştır. Bu hastalara daha önce belirtildiği gibi hastalığın progrese olması nedeniyle 2. seri KT başlanmıştır. Bu hastalar, grup içinde tam olarak tedaviyi alan diğer hastalarla karşılaştırıldığında genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve lokal kontrol açısından anlamlı fark saptanamamıştır (sırasıyla $p=0.137$, $p=0.243$ ve $p=0.234$).

İkinci grupta eşzamanlı KT'yi tam olarak alan 5 hastadan 2'si idame tedaviyi tamamladı. Bu grupta da tedaviyi tamamlayanlarla tamamlayamayanların grup içinde karşılaştırılması yapıldığında gerek medyan sağkalım ve gerekse lokal kontrol açısından, aralarındaki fark nümerik olarak tedaviyi tamamlayanlar lehine yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.201$ ve $p=0.264$).



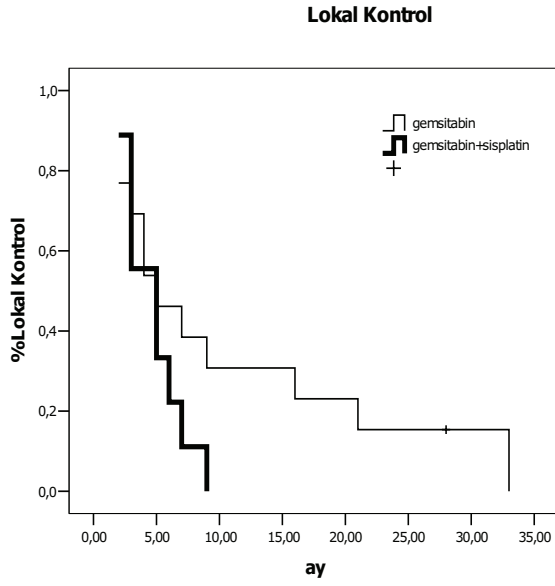
Şekil 2. Gruplarda hastaliksız sağkalım

Grup ayırımı yapmadan eşzamanlı gemsitabin uygulanan (sisplatin kullanımına bakılmaksızın) hastalar olarak değerlendirildiğinde medyan sağkalım 5 ay \pm 1.75 (% 95 GA, 1.55-8.44) ve medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 3 ay \pm 0.91 (% 95 GA, 1.20-4.79) idi. Medyan lokal kontrol 5 ay \pm 0.92 (% 95 GA, 3.19-6.80) idi.

TARTIŞMA

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK'de bölgesel yinelemelerin 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. Kemoterapinin sistemik hastalığın kontrolündeki katkısının yanı sıra lokal kontrole de katkısı vardır. RT ile eşzamanlı kemoterapinin verilmesi lokorejyonel kontrolü artırmakla birlikte, aynı zamanda mikrometastatik hastalığın gelişmesine de engel olur. RT'nin platin içeren kemoterapiyle birlikte kullanımı, RT'nin tek başına kullanımına oranla sağkalımı uzatmaktadır (15).

Evre III KHDAK'de RT ile kemoterapinin birlikte kullanıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda sistemik kemoterapi RT ile eşzamanlı olarak



Şekil 3. Gruplarda lokal kontrol oranları

ya da ardışık olarak verilmiştir. Sonuçta rezeke edilemeyen evre III KHDAK'nin, ASCO 2003 kılavuzuna göre standart tedavi yaklaşımı eşzamanlı KRT olarak kabul edilmiştir (16). Eşzamanlı KRT tedavisine indüksiyon ve/veya konsolidasyon kemoterapilerinin eklenmesi toksisiteyi artırmakla birlikte sağkalım avantajı sağlamaktadır (10,11).

Lokal ileri evre KHDAK tedavisinde genel olarak sisplatin içeren kemoterapi rejimlerinin sisplatin içermeyen rejimlere göre daha iyi yanıt oranına sahip olduğu ve sağkalım açısından üstünlük sağladığı ve de kombine rejimlerde sisplatin kullanımının sağkalım üzerine bağımsız bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (7,17). Son yıllarda kullanıma giren birkaç yeni kemoterapötik ajanın da lokal ileri evre KHDAK tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında en etkili olanlar taksanlar, vinorelbin ve gemsitabin olup platin bileşikleriyle bir arada uygulandığı faz II çalışmalarda yüksek yanıt oranları ve sağkalım sağladığı gösterilmiştir (12-14). Yeni kemoterapi ajanlarından gemsitabin (2'-2'-difluorodeoxycytidine, dFdCyd) hücre siklusunun S fazına özgül bir sentetik primidin analogudur (18).

Tablo 4. Kemoradyoterapi toksisite analizi

| GRUP TOKSİSİTE | GEMŞİTABİN+SİSPLATİN | GEMŞİTABİN |
|------------------------|----------------------|------------|
| GRADE | | |
| III-IV | | |
| Özefajit | 3 (%34) | 4 (%31) |
| Nötropeni | - | 1 (%8) |
| Lökopeni | 1 (%11) | 1 (%8) |
| Trombositopeni | 1 (%11) | - |
| Bulantı-Kusma | 2 (%22) | 4 (%31) |
| HEPATO-RENAL TOKSİSİTE | 1 (%11) | - |
| RADYASYON PNÖMONİSİ | 5 (%56) | 3 (%23) |

Tablo 5. Gemsitabin' in RT ile eşzamanlı uyguladığı seçilen çalışmalar

| Çalışma | Faz | n | Evre | KT rejimi | RT rejimi | Cevap oranı/ Ortalama SK | Grade III-IV toksikite |
|------------------|-----|----|----------------------------|---|--|-----------------------------|--|
| Scalliet, 1998 | II | 8 | IIIA:%50 IIIB:%50 | G:1000 mg/m ² /hafta x 6 hafta (önerilmemekte) | 2 Gy/gün, 60 Gy | %87,5 - | Hematolojik: 25 Prömoni: %75 Özefajit: %50 Toksik ölüm: %39 |
| Fosella, 2001 | I | 21 | II-III | G:125-190 mg/m ² /hafta x 7 hafta | 1,8 Gy/gün, 63 Gy | - 55 hafta | Hematolojik Özefajit: %30 |
| Blackstock, 2001 | I | 17 | IIIA:%82 IIIB:%18 | G:10-50 mg/m ² / iki hafta x 6 hafta | 1,8-2 Gy/gün, 60 Gy | %87,5 | Hematolojik: 12 Prömoni: %24 Özefajit: %18 |
| Vokes, 2002 | II | 62 | IIIA:%63 IIIB:%37 | G:600 mg/m ² 1,8 günler + S:80 mg/m ² 1 gün / 21 gün x 2 siklus | 2 Gy/gün, 66 Gy | %88 13 ay | Hematolojik: 53 Prömoni: %14 Özefajit: %52 |
| Trodela, 2003 | II | 39 | IIIA/N2 | G:350 mg/m ² /hafta x 5 hafta | 1,8 Gy/gün veya 1,2 BID, 50,4 Gy | %74 18,3 ay | Hematolojik: %3 Prömoni: %0 Özefajit: %0 |
| van Putten, 2003 | I | 27 | IIIA:14 hst IIIB:13 hst | G:300-450 mg/m ² /hafta x 6 hafta | 2 Gy/gün, 60 Gy | %85 - | Hematolojik: %0 Prömoni: %3 Özefajit: %3 |
| Choy, 2005 | I | 27 | IIIA/IIIB | G:450 mg/m ² + K:AUC=2, 1,8 günler/21 gün x 2 siklus | 1,8-2 Gy/gün, 63 Gy | - - | Hepsi: %30 |

G: Gemsitabin, S: Sisplatin, K: Karboplatin, Gy: Gray, SK: Sağkalım, BID: * fr/gün (hyperfractione) RT

Gemsitabin, hem tek ajan hem de diğer sitotoksik ajanlarla kombine edilerek kullanıldığında KHDAK'de faz II çalışmalarla aktivitesi gösterilmiştir (19). Birkaç faz III çalışmada, evre IV KHDAK'de gemsitabin'in etkisi gösterilmiştir (20). Üçüncü kuşak kombine rejimlerden gemsitabin-sisplatin, farklı etki mekanizmaları ve toksisite profillerine sahip olup, çeşitli düzeylerde etkileşime girebilmekte; sisplatin bir yandan ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe ederken diğer yandan aktivasyon alanında ya da DNA düzeyinde gemsitabin metabolizmasını etkileyebilmektedir. Gemsitabin ise hem kendisi hem de metabolitleri aracılığı ile sisplatinin DNA'yı platinlemesi sırasında etkileşime girmektedir (21). İn vitro çalışmalarda sadece ardışık uygulamalarda sinerjistik etkinin gözlemlendiği belirtilirken, in vivo çalışmalarda hem ardışık hem eşzamanlı uygulamaların etkili olduğu gösterilmiştir (22).

Preklinik veriler gemsitabin'in güçlü bir radyoduyarlaştırıcı olduğunu göstermiştir. Gemsitabin'in radyoduyarlaştırıcı mekanizması henüz tam anlamıyla açıklanamamakla beraber, gemsitabin uygulamasından sonra dATP'nin depleasyonu, radyoaktif S faz hücrelerinin eliminasyonu ve radyasyona bağlı apoptotik eşik azalması ve/veya küçülen tümör hücrelerinde dokunun oksijenlenmesi ile yaşayan hücrelerin daha duyarlı bir faza yeniden dağılımına bağlanılmaktadır (23,24). Bizim çalışmamızda da gemsitabin±sisplatin önce RT ile eşzamanlı olarak, RT'nin tamamlanmasından sonra da, gemsitabin±sisplatin şeklinde konsolidasyon kemoterapisi olarak uygulandı.

Huang ve Hittelman yaptıkları bir in vitro çalışmada, gemsitabin'in radyoduyarlaştırıcı ilk pikinin 24-72 saat içerisinde olduğunu ve düşük dozlarda dahi saatler hatta günlerce sürdüğünü gösterdiler (25).

Haftalık gemsitabin'in RT ile eşzamanlı uygulaması ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur (26-31). Bunların içinde bazıları gemsitabin'in platinli ajanlarla kombine edildiği çalışmalardır. Bu faz II çalışmalarda gemsitabin'in dozu 125 mg/m²'den 600 mg/m²'ye kadar uygulanırken, RT dozu, 1,8-2 Gy günlük fraksiyonlarla, toplam 60-66 Gy arasında değişmektedir. Tablo 5'te gemsitabin'in tek ajan veya diğer ajanlarla kombine edilerek RT ile eşzamanlı uyguladığı çalışmalardan bazıları verilmiştir (32).

Scalliet ve ark'ları tarafından yapılan bir çalışmada gemsitabin'in etkileri ile ilgili veri, ciddi olmayan hematolojik toksisiteye rağmen iyi cevap oranına sahipti (26). Bu çalışmada tam doz (1000 mg/m²/hafta x 6 hafta RT ile eşzamanlı) uygulanarak 8 hastanın 3'ünde tedaviye bağlı ölüm ve 3'ünde de ciddi hematolojik olmayan toksisitenin gelişmesi üzerine bu durum, kabul edilemez toksisite kriteri sayılarak çalışma sonlandırılmıştır. Trodella ve ark'ları yaptıkları bir faz I çalışmada, neoadjuvan olarak tutulan alan RT'siyle eşzamanlı haftalık gemsitabin uygulamasında, maksimum tolere edilebilen dozun 350 mg/m² ve bu dozlarda toksisitenin kabul edilebilir olduğunu bildirdiler (29). Blackstock ve ark.'nın bir çalışmasında evre IIIA/B KHDAK'li hastalarda RT ile eşzamanlı gemsitabin'in doz sınırlayıcı toksik dozunu, 35 mg/m² haftada iki kez (70 mg/m²/hafta) olarak bildirdiler (28). Bizim çalışmamızda da birinci grupta olduğu gibi gemsitabin ilk önce 40 mg/m²/hafta x 6 hafta, daha sonra toplam 125 mg/hafta (70 mg/m²/hafta) x 6 hafta dozlarında, 50 mg/hafta sisplatin ile kombine edildi. İkinci grupta ise sisplatinle eşzamanlı 100 mg/m²/hafta x 6 hafta olarak uygulandı. RT dozu birinci grupta 2 Gy/gün, 5 gün/hafta, 6,5 hafta, total doz 66 Gy; ikinci grupta ise 2 Gy/ gün, 5 gün/hafta, 6 hafta, total doz 60 Gy idi.

gemsitabin'in eşzamanlı uygulandığı çalışmalarda toksisite çok değişken olup (1000 mg/m²/hafta dozlarındaki Scalliet ve ark.'larının çalışması hariç) grade III-IV hematolojik toksisite %0-53 (%18,6), pnömoni %0-24 (%23,2) ve özefajit %0-52 (%30,6) olarak bildirilmiştir (26-31). Bizim çalışmamızda da her iki gruptaki toksik etkiler sırasıyla 1. ve 2. grupta: grade III-IV hematolojik toksisite %22'ye %16 (%19), pnömoni %56'ya %23 (%36) ve özefajit %34'e %31 (%32) ile literatürle uyumlu bulundu. Gemsitabin'in sisplatinle kombine kullanıldığı grupta toksisite daha yüksek bulundu. Hastalar uzun süre hastaneye yatırılarak destek tedavisi gerektirdiğinden hem radyoterapiye ara verilmesine hem de yetersiz doz ve sayıda kemoterapi uygulanmasına neden olduğu saptandı. 1. ve 2. gruplarda sırası ile eşzamanlı kemoterapi 4 olgu (%44), 5 olgu (%38); konsolidasyon kemoterapisi ise 0 olgu (%0), 2 olgu (%15)'da uygulanabildi.

Gemsitabin'in eşzamanlı uygulandığı çalışmalarda medyan sağkalım 13-18,3 ay arasında iken bizim

çalışmamızda gruplara göre sırasıyla 6 ve 5 ay olarak literatüreden oldukça düşük bulundu. Yine gemisitabin'in eşzamanlı uygulandığı çalışmalarda cevap oranları %63 ile %88 arasında iken bizim çalışmamızda, 1. ve 2. gruplarda sırası ile %44 ve %54 saptandı (26-31). Bu düşük cevap oranına değerlendirme yapılamayan hastaların (1. ve 2. grup sırasıyla; %33 ve %15) olması da etkili olabilir. Bu çalışmada konsolidasyon kemoterapisi sırasında toksisite analizi ve sonrasında da cevap değerlendirmesi, hem az sayıda hastada ve hem de yetersiz sayıda uygulandığından yapılmadı.

Rezeke edilemeyen lokal ileri evre KHDAK hastalarında, eşzamanlı-haftalık gemisitabin ± sisplatin kemoradyoterapisi sonrası konsolidasyon kemoterapisi uygulaması, toksisitesi nedeni ile iyi tolere edilemeyen; hem radyoterapiye uzun süre ara verilmesine hem de yetersiz doz ve sayıda kemoterapi uygulamasına neden olduğu için, düşük lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağkalım sonuçları olan bir tedavi modelidir. Bununla beraber güçlü bir radyoduyarlaştırıcı olan gemisitabin'in, yeni teknik ve tedavi yöntemlerinin uygulandığı (3-D konformal RT, IMRT gibi) RT yöntemleriyle eşzamanlı olarak uygulanmasının daha tolere edilebilir olup olmadığı ve hastalığın lokal- sistemik kontrolünü artırıp artırmadığının görülmesi açısından yeni çalışmalarla denemesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Friedland DM, Comis RL. Perioperative therapy of non-small cell lung cancer: a review of adjuvant and neoadjuvant approaches. *Semin Oncol* 22: 571-81, 1995.
2. Bonomi P. Combined modality treatment for stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12: 41-52, 1995.
3. Emami B, Perez Ca. Lung. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 2nd edition, Philadelphia J.B. Lippincott 806-52, 1992.
4. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long term observations of the patterns of failure in patient with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50: 1091-9, 1987.
5. Curran WT, Stafford PM. Lack of apparent difference in outcome between clinically staged IIIA and IIIB non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 8: 409-15, 1990.
6. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 83: 417-23, 1991.
7. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trial. *Br J Cancer* 311: 899-909, 1995.
8. 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: 1210-15, 1996.
9. Furuse K, Fukuoka M, Nishikawa HI, 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: 2692-7, 1999.
10. 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). *Proc Am Soc Clin Oncol (Abstract 1160)* 21: 291a, 2002.
11. 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.
12. Sandler AB, Ansari R, Mc Clean J, et al. A Hoosier Oncology Group phase II study of gemcitabine plus cisplatin in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* 14: 357, 1995.
13. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response and survival analysis. *J Clin Oncol* 13: 1860-70, 1995.
14. Le Chevalier T, Belli L, Monnier A, et al. Phase II study of docetaxel (Taxotere) and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): an interim analysis. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol Abstract*. 14: 350, 1995.

15. Altundağ Ö, Altundağ K. Rezektabl olmayan evre III küçük hücreli dışı akciğer kanserinin güncel tedavisi. *International J Hematology Oncol* 2005;4:208-11.
16. 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.
17. Albain KS, Growley JJ, Le Blanc M, et al. Survival determinants in extensive disease non-small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 9: 1618-26, 1991.
18. Hertel LW, Boder GB, Kroin JS et al. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (29,29-difluoro-29-deoxycytidine). *Cancer Res*; 50: 4417-4422, 1990.
19. Schiller JH, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002.
20. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 47: 69-80, 2005.
21. Anton A, Fernandez DN, Larriba GJL et al. Phase II trial assessing the combination of gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). *Lung Cancer* 22: 139-48, 1998.
22. Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Aperen VW et al. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol* 22 (suppl 11): 72-79, 1995.
23. Lawrence TS, Eisbruch A, McGinn CJ et al. Radiosensitization by gemcitabine. *Oncology (Williston Park)* 13 (10 suppl 5): 55-60, 1999.
24. Milas L, Fujii T, Hunter N et al. Enhancement of tumor radio response in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 59: 107-114, 1999.
25. Huang NJ, Hittelman WN. Transient inhibition of chromosome damage repair after ionizing radiation by gemcitabine. *Proc Am Assoc Cancer Res* 36: 612 (Abstr 3643), 1995.
26. Scalliet P, Goor C, Galdermans D et al. Gemzar_ (gemcitabine) with thoracic radiotherapy – a phase II pilot study in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 499a (Abstr 1923), 1998.
27. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Crawford J et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIb non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 20: 4191-4198, 2002.
28. Blackstock AW, Lesser GJ, Fletcher-Steede J, et al. Phase I study of twice-weekly gemcitabine and concurrent thoracic radiation for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1281-9, 2001.
29. Trodella L, Granone P, Valente S, et al. Phase I trial of weekly gemcitabine and concurrent radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 20: 804-10, 2002.
30. van Putten JW, Price A, van der Leest AH, et al. A Phase I study of gemcitabine with concurrent radiotherapy in stage III, locally advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 9:2472-7, 2003.
31. Choy H. Chemoradiation in NSCLC: focus on the role of gemcitabine. *Oncology (Williston Park)* 18(8 Suppl 5): 38-42, 2004.
32. Mornex F, Girard N. Gemcitabine and radiation therapy in non-small cell lung cancer: state of the art. *Annals of Oncology* 17: 1743-1747, 2006.

Yazışma Adresi

Dr. Okan Orhan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Kayseri

e-mail: orhano@erciyes.edu.tr

Tel: 0.352. 437 2583

0.535. 542 8851