

Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Sisplatin-Etoposid Tedavisinin Etkinliği

Hüseyin Halilçolar, Nimet Aksel, Gürkan Ertuğrul, Mehmet Böncü, Rifat Özacar

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İzmir

ÖZET

Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde kemoterapinin yeri uzun yıllardır tartışma konusudur. Bu çalışmada sisplatin-etoposid tedavi rejiminin etkinliğinin destek tedavisi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. 1994-1997 yılları arasında kliniğimizde evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı almış 49 olgu çalışmaya alındı. Gerekli evreleme incelemeleri yapıldıktan sonra, 22 olguya kemoterapi (KT), 27 olguya destek tedavisi (DT) uygulandı. KT alan olgulara 1. gün 80 mg/m² sisplatin ve 100 mg/m² etoposid, 2-3. günlerde 100 mg/m² etoposid IV infüzyon olarak 21 gün aralarla en fazla altı siklus uygulandı. Sağkalım analizleri "Kaplan-Meier Product-Limit" yöntemiyle hesaplandı.

KT alan 22 olguda medyan sağkalım süresi 8.8 ay, bir yıllık sağkalım oranı %32, DT alan 27 olguda ise medyan sağkalım süresi 3 ay ve bir yıllık sağkalım oranı %4 bulundu. DT ile KT gruplarının yaşam süreleri arasındaki fark KT lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0.0002).

KT grubunda %41 kısmi, %5 tam yanıt elde edildi (Toplam yanıt oranı %45). Yan etki görülme oranı %50 idi. Sonuç olarak; metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatin-etoposid kemoterapisi etkin bir tedavi yöntemidir.

Anahtar sözcükler: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kemoterapi, sisplatin, etoposid

Toraks Dergisi, 2001;2(2):13-17

ABSTRACT

Efficacy of Cisplatin-Etoposide Chemotherapy in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

The role of chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) has been a matter of concern for many years. This study aims to compare cisplatin-etoposide combined treatment modality with supportive treatment in view to their impact on survival.

Between 1994-1997, 49 patients, who were diagnosed as having stage IV non-small cell lung cancer in our clinic, were included in the study. Following all necessary clinical staging procedures, 22 cases received chemotherapy (Group C), while remaining 27 cases were treated symptomatically (Group S). Chemotherapy protocol included intravenously administered cisplatin with a dose of 80 mg/m²/day on day one and etoposide with a dose of 100 mg/m²/day starting on day one for three days with three-week intervals for a maximum of six cycles. "Kaplan-Meier Product-Limit" method was utilized for survival analysis.

In 22 cases of Group C, median survival was 8.8 months and one year survival rate was 32%. In 27 cases of Group S median survival was 3 months and one year survival rate was 4%. Median survival for Group C was significantly better (8.8 months) than that of Group S (3 months) (p <0.0002).

Partial and complete response rates were 41% and 5% respectively, with a total response rate of 45%. Chemotherapy related side effects were encountered in half of the cases.

In conclusion; chemotherapy with cisplatin-etoposide is an effective treatment method in the management of metastatic non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, cisplatin, etoposide

GİRİŞ VE AMAÇ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde kemoterapinin yeri yıllardır araştırma konusudur. Sisplatin-etoposid rejimi 1980'li yıllarda geliştirilmiş olup, birkaç yıl öncesine

kadar, en yaygın kullanılan standart kemoterapi rejimlerinden biri olmuştur. Son yıllarda pek çok çalışmada, sisplatin içeren rejimlerin etkinliği yeni kemoterapötikleri içeren kombinasyonlarla karşılaştırılmaktadır. Şu ana kadar bildirilen çalışmalarda yeni kuşak ilaçlarla nispeten cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir, ancak maliyetin yüksek olması ve genelde elde edilen yararın küçük olması nedeniyle, sisplatin-etoposid rejimi de halen kullanılmaktadır [1].

Bu çalışmada, evre IV küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatin-etoposid kemoterapi rejiminin sağkalıma etkisinin destek tedavisi sonuçları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1994-1997 yılları arasında kliniğimizde yatarak histolojik olarak kanıtlanmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısı alan, klinik evrelemesi tamamlanmış olup, evre IV grubunda yer alan, yaşları 37 ile 82 arasında değişen 60 erkek hastanın çalışmaya alınması planlandı.

Karnofsky performans indeksine (KPI) göre klinik performansı 70 ve üzerinde, son bir ay içindeki kilo kaybı %10'dan az, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan, daha önce cerrahi tedavi, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmamış olan, eşlik eden malignitesi bulunmayan, tedaviye uyum problemi olmayan, Hb değeri 11 gr/dl ve üzerinde, lökosit değeri $3.0 \times 10^9/L$ ve üzerinde, trombosit değeri $100 \times 10^9/L$ ve üzerinde ve LDH düzeyi normal olan olgular, hastanemiz etik kurulunun onayı alınarak çalışmaya alındı. Bu kriterlere göre tedavi planlanan, ancak sosyoekonomik koşullarının yetersiz olması veya hastanın tedaviyi kabul etmemesi gibi nedenlerle kemoterapi uygulayamadığımız olgular destek tedavisi grubuna alındı. Destek tedavisi verilen 11 hasta performans düşüklüğü nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma toplam 49 hasta ile sürdürüldü.

Olgular, kemoterapi (KT) alanlar ve destek tedavisi (DT) alanlar şeklinde iki gruba ayrılarak sağkalım oranları karşılaştırıldı.

Kemoterapi planlanan hastalara, sisplatin 80 mg/m^2 dozda, bir saatlik infüzyon şeklinde birinci gün ve etoposid $100 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozda, birer saatlik infüzyonlar şeklinde üç gün uygulandı. Premedikasyon için 8 mg deksametazon IV, 50 mg difenhidramin IV ve 8 mg ondansetron PO/IV verildi. Kemoterapi programı üç haftada bir tekrarlandı ve tedavi süresi en fazla altı siklus olarak belirlendi. Her siklus sonrasında radyolojik yanıt posteroanterior akciğer radyografisi ile değerlendirildi. İkinci siklus sonrasında yanıt, toraks bilgisayarlı tomografisi ile Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre değerlendirildi [2]. Yanıt görülenlerde tedaviye devam edilirken, ilerleme görülenlerde tedavi kesildi. Altı

siklusun tamamlanmasından bir ay sonra toraks ve beyin bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi ve bronkoskopi ile genel yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Daha sonra üçer aylık ilaçsız kontroller yapıldı.

Vena kava superior sendromu, trakea ve ana bronş obstrüksiyonu, beyin metastazı, kemik metastazı ve masif hemoptizisi olan hastalara palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı.

Kemoterapi sırasında gözlenen yan etkiler derecelendirilerek kaydedildi.

Hastaların son sağlık durumları ve eğer yaşamıyorlarsa ölüm tarihleri hastane kayıtlarından, sosyal güvencesi olanların resmi kurum kayıtlarından ve telefonla belirlendi, ölüm tarihine kadar geçen süre ay olarak saptandı.

İstatistiksel incelemelerde "Statistica for Windows" (V.5.1, StatSoft, USA) programından yararlanıldı. İki grup ortalamaları "Student-t", oranları ise "²" testleri ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki bağıntı analizinde, parametrik değerler için "Pearson Product-Moment", parametrik olmayan değerler için ise, "Spearman-R" testleri kullanıldı. Sağkalım analizleri "Kaplan-Meier Product-Limit" yöntemiyle hesaplandı. İki grup arasındaki sağkalım farkları Log-Rank testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde p değerinin 0.05 veya daha küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tümü erkek olan olguların yaşları 37 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalaması $60.4 (\pm 9.3)$ olarak saptandı. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	KT Grubu (n=22)	DT Grubu (n=27)	Gruplar Arası Fark
Yaş ortalaması	61.4 (± 9.0)	59.7 (± 9.7)	p=0.53
KPI (Medyan)	90 (70-100)	80 (70-90)	–
Histolojik tip			
• Adenokanser	4	4	
• Skuamöz	12	17	p=0.60
• Büyük hücreli	–	1	
• KHDAK	6	5	
Sağkalım (Medyan)	8.8 ay (3.8-27 ay)	3 ay (0.3-23 ay)	p < 0.0002

Tablo 2. Metastaz saptanan organların dağılımı

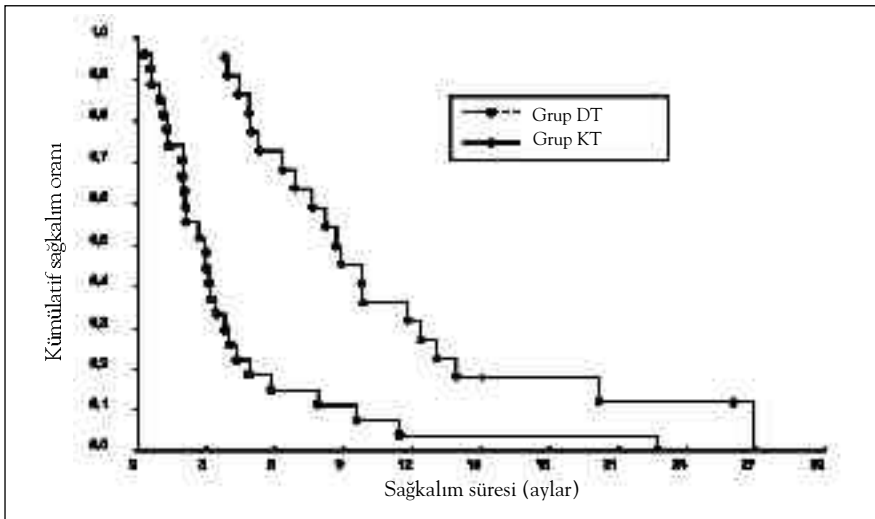
Metastaz organı	Olgu sayısı	Metastaz organı	Olgu sayısı
Akciğer	18	Pankreas	2
Kemik	16	Dalak	1
Karaciğer	11	Periton	1
Böbreküstü bezi	9	Paraaortik kitle	1
Beyin	2		

Tablo 3. Tedavi şekline göre ay olarak medyan sağkalım süreleri ve 12 ve 24 aylık sağkalım oranları

Tedavi	Olgu Sayısı	Medyan Yaşam	12 Aylık Sağkalım	24 Aylık Sağkalım
KT	22	8.8 ay	%32	%11
DT	27	3 ay	%4	%0

Tablo 4. Her iki grupta sağkalım üzerine etkili faktörlerin bağıntı analizi değerleri

Medyan Sağkalım Süresi	KT Grubu 3 ay	DT Grubu 8.8 ay
Yaş	r=0.34, p=0.12	r= -0.05, p=0.79
KPI	r=0.36, p=0.1	r=0.30, p=0.11
Histolojik tip	r=-0.38, p=0.08	r=0.15, p=0.45
Tek veya multipl organ metastazı	r=0.04, p=0.87	r=0.19, p=0.35
Siklus sayısı	r=0.55, p=0.0007	
KT'ye yanıt oranı	r=0.28, p=0.20	

**Şekil 1. Tedaviye göre sağkalım**

Olguların 38'inde tek, 10'unda iki, birinde üç organda metastaz saptandı. Tek organ tutulumu olan olgularda en sık metastaz yeri akciğer, multipl organ tutulumu olan olgularda en sık görülen kombinasyon karaciğer+kemik tutulumuydu. Metastaz saptanan organların dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

DT grubunda 27, KT grubunda 22 olgu vardı. KT grubuna toplam 84 (ortalama 3.8) siklus tedavi verildi.

Çalışmaya alınan olguların 20'sine palyatif amaçlı radyoterapi uygulandı. Bu olguların 11 tanesi DT, 9 tanesi KT grubundaydı. Radyoterapi uygulanan alan; DT grubunda 4, KT grubunda 5 olguda primer tümör ve mediasten, DT grubunda 5, KT grubunda 3 olguda metastaz organı, DT grubunda 2, KT grubunda 1 olguda her ikisi birlikteydi.

Olguların yaşam süreleri 1-27 ay arasında değişmekteydi. Olgular ölüm tarihlerine dek izlendi. Ortalama izlem süresi 6.2 (± 6.1) aydı. Çalışma sonlandırıldığında iki olgu halen sağdı. Her iki gruptaki olgu sayıları, medyan sağkalım süreleri ve standart sapmaları, 12 ve 24 aylık sağkalım oranları Tablo 3'te görülmektedir.

DT ile KT arasındaki sağkalım farkı Log-Rank testine göre değerlendirildiğinde KT lehine anlamlı bulundu ($p < 0.0002$) (Şekil 1).

Her iki grupta tedavi şekli dışında, sağkalım üzerine etkili diğer faktörler araştırıldığında yaş, KPI, histolojik tip ve metastazın tek veya multipl organda bulunması ile sağkalım süresi arasında bağıntı bulunmadığı, KT grubunda siklus sayısı arttıkça sağkalım süresinin uzadığı, ancak tedavi yanıt oranının bu süreyi etkilemediği saptandı. Bu parametreler arasındaki istatistiksel ilişki Tablo 4'te gösterilmektedir.

Kemoterapi grubunda olguların tedaviye yanıtları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tedaviye yanıt oranı ile yaş ($r=0.02$, $p=0.94$), performans ($r=0.26$, $p=0.24$), histolojik tip ($r=-0.15$, $p=0.51$) ve kemoterapi siklus sayısı ($r=0.13$, $p=0.57$) ara-

Tablo 5. Kemoterapi grubunda tedaviye yanıt durumu

Progresyon	Değişiklik Yok	Kısmi Yanıt	Tam Yanıt
5 (%23)	7 (%32)	9 (%41)	1 (%5)

Tablo 6. Kemoterapi alanlarda gözlenen yan etkiler

Yan Etki	Olgu Sayısı	Şiddeti			
		Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Bulantı-kusma	7 (%32)	5	2	-	-
Anemi	6 (%27)	-	1	5	-
Saç dökülmesi	4 (%18)	1	1	2	-
İnfeksiyon	3 (%14)	1	-	2	-
Kardiyak toksisite	2 (%9)	-	1	1	-
Trombositopeni	1 (%5)	-	-	1	-
İshal	1 (%5)	-	-	1	-

Tablo 7. Sisplatin-Etoposid Uygulanan Çalışmaların Karşılaştırmalı Sonuçları

	Medyan sağkalım	CE tedavi grubu	
		Bir yıllık yaşam	Yanıt oranı
Kaasa ve ark. ⁹ (CE / DT)	5 ay	-	-
Paccagnella ve ark. ¹⁰ (C-V/Doxo-Ctx / CE)	47 hf	-	%36
Veronesi ve ark. ¹¹ (CAMP / CE)	30 hf	-	%38.2
Rosso ve ark. ¹² (E / CE)	34 hf	-	%25.8
Crino ve ark. ¹³ (C / C-E-M / CE)	35 hf	-	%30
Cardenal ve ark. ¹⁴ (G-C / CE)	7.2 ay	Evre IIIB	%26
Manegold ve ark. ¹⁵ (G-C / CE)	Taiwan grubu Avrupa grubu	12 ay 7.6 ay	-
			Taiwan grubu Avrupa grubu
			%20.8 %15.3
Bonomi ve ark. ¹⁶ (Pkl-C / CE)	7.69 ay	%31.8	%12
Çalışmamızda (CE / DT)	8.8 ay	Evre IV	%32
			%45

C: Sisplatin, E: Etoposid, V: Vindesin, Doxo: Doksorubisin, Ctx: Sitotksan, M: Mitomisin
CAMP: Siklofosfamid+Adriamisin+Metotreksat+Prokarbazin, G: Gemsitabin, Pkl: Paklitaksel

sında bağıntı saptanmadı. KT uygulanan olguların 11'inde (%50) yan etki gözlemlendi. Yan etkiler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Kemoterapi alan hastalarda tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların prognoz ve sağkalımını etkileyen pek çok faktör vardır. Hastanın tanı anındaki klinik performansı sağkalımını etkileyen faktörlerden biridir. Aisner ve arkadaşları bu konuda yapılan çalışmalarını gözden geçirdiklerinde, performansın sağkalımını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğunu saptamışlardır [3]. Capewell ve arkadaşları 651 olguluk serilerinde performans durumunun en iyi prognostik faktör olduğunu, evre ve yaşla da ilişkisi bulunduğunu göstermişlerdir [4]. Bu çalışmada, literatüre dayanılarak, yaş ortalaması bakımından her iki grup arasında fark olmamasına özen gösterildi ve her iki grupta KPI 70'in altında olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Charloux ve arkadaşları, 361 küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgusunda histolojik tip ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptamıştır (p=0.01) [5]. Adenokarsinom, sağkalı-

mı en kötü olan tip olarak bulunmuştur. Macchiarini ve arkadaşları da bu iki faktör arasında anlamlı ilişki saptamış ve yası hücreli kanserin sağkalım süresini daha uzun olarak hesaplamışlardır ($p < 0.08$) (6). Sause ve arkadaşları ile Böncü ve arkadaşlarının çalışmaları olduğu gibi [7, 8], bizim çalışmamızda da histolojik tip ile sağkalım arasında bağlantı saptanmadı (Destek tedavisi grubunda $r = -0.15$, $p = 0.45$).

Sağkalımı etkileyen önemli faktörlerden biri tedavi şeklidir. Bugün akciğer kanserinde klasik tedavi olarak kabul edilen sisplatin-etoposid tedavisini değişik tedavi yöntemleriyle karşılaştıran pek çok çalışma vardır. Tablo 7'de bu çalışmalara örnekler verilmiş ve medyan yaşam süreleri, bir yıllık sağkalım oranları ve yanıt oranları bakımından çalışmamızın sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Tümü ileri evre KHDAK'de yapılmış olan yukarıda adı geçen çalışmalarda uygulanan ilaç dozları aynı olmamakla birlikte, sisplatin dozu 75-100 mg/m², etoposid dozu 80-120 mg/m² arasında değişmekteydi. Medyan sağkalım ve yanıt oranları bakımından literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi.

Marino ve ark. kemoterapi ve destek tedavisini karşılaştıran sekiz çalışmanın meta-analizinde DT ile 3.9 ay olan medyan sağkalımın, KT ile 6.9 aya yükseldiğini saptamışlardır [17]. Çalışmamızda DT grubunda medyan sağkalım 3 ay bulundu, KT ile medyan sağkalım süresi 8.8 aya uzadı.

Yan etkiler açısından literatür incelendiğinde, genelde tolere edilebilir düzeyde oranlar bildirilmiştir [13, 17]. Bizim çalışmamızda, toplam yan etki oranının %50 olmasına karşın, hiçbiri tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde değildi.

Sonuç olarak; ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sisplatin-etoposid kemoterapisi etkin bir tedavi yöntemidir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın istatistiksel analizlerindeki katkılarından dolayı Sayın Op. Dr. Güven Olgaç'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ardizoni A, Antonelli G, Grossi F, et al. The combination of etoposide and cisplatin in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 5):S13-7.
2. Çopur SA, Fırat S, Altınbaş H ve ark. Akciğer kanserlerinde tedavi. *Solunum Hastalıkları* 1995;6:145-63.
3. Aisner J, Hansen HH. Commentary: Current status of chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer Treatment Reports* 1981;65: 979-86.
4. Capewell S, Sudlow MF. Performance and prognosis in patients with lung cancer. *Thorax* 1990;45:951-6.
5. Charloux A, Hedelin G, Dietemann A. Prognostic value of histology in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:123-34.
6. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 Non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 1993; 106:80-9.
7. Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer. Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
8. Böncü M, Ertuğrul G, Özacar R ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde histopatolojik parametrelerin sağkalıma etkisi. *Ege Tıp Dergisi* 1999;38 (2):91-3.
9. Kaasa S, Lund E, Thorud E, et al. Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67: 2443-7.
10. Paccagnella A, Brandes A, Pappagallo GL, et al. Cisplatin plus vindesine versus cisplatin plus VP16 versus doxorubicin plus cytoxan in non-small cell carcinoma of the lung. A randomised study. *Tumori* 1986;72: 417-25.
11. Veronesi A, Magri MD, Tirelli U, et al. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer with cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, and procarbazine versus cisplatin and etoposide. A randomised study. *Am J Clin Oncol* 1988;11:566-71.
12. Rosso R, Ardizoni A, Salvati F, et al. Etoposide vs. etoposide and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A FOCNICAP randomised study. *Semin Oncol* 1988;15:49-51.
13. Crino L, Tonato M, Darwish S, et al. A randomised trial of three cisplatin-containing regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A study of the Umbrian Lung Cancer Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:52-6.
14. Cardenal F, Cabrerizo PL, Anton A, et al. Randomised phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-8.
15. Manegold C. Single-agent gemcitabine versus cisplatin/etoposide in patients with inoperable, locally advanced, or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998;25 (4) (suppl 9):18-22.
16. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18 (3):623-31.
17. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, et al. Chemotherapy vs supportive care in advanced non-small cell lung cancer. Results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:861-5.