

İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde (Evre III-IV) Tedavi Sonuçları ve Prognostik Faktörlerin İncelenmesi

Lütfi Özkan*, Handan Erkal*, Orhan Kızılkaya*, Oktay İncekara*, Kayıhan Engin**

ÖZET. 1989-1991 yılları arasında "Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)" tanısı ile Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran ve tedavi edilen 247 olgu prognostik faktörlerin ortaya konabilmesi amacıyla retrospektif olarak incelendi. Erkek/kadın oranı 24/1 ve ortalama yaş 54 idi (sınırlar 32-78). Tanıda balgam sitolojisi, bronkoskopi yada ince iğne aspirasyon biopsisi kullanılmıştı. Olguların 185'inde (%75) histoloji skuamöz hücreli karsinom iken diğerlerinde (%25) adenokarsinom idi. Olguların performans durumları "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) skorlama kriterlerine göre değerlendirildi. Olguların 97'sinde (%39) başvuru sırasındaki değerlendirmede uzak metastaz saptandı ve bu olgular prognostik faktörlerin saptanması amacıyla yapılan değerlendirmenin dışında tutuldu. Radyoterapi konvansiyonel olarak 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarla haftada 5 gün uygulandı. Primer tümör bölgesi ve mediasten tedavi edildikten sonra (45 Gy) primer tümör bölgesine 15-20 Gy boost uygulanarak toplam tümör dozu olarak 60-65 Gy'e ulaşıldı. Sistemik kemoterapi amacıyla en sık kullanılan ajanlar sisplatin, etoposid ve ifosfamid idi. Yaş ve histoloji istatistiksel anlamlı prognozu etkilememiştir. Olası prognostik faktörler (performans durumu, yaş ve uygulanan tedavi modalitesi) incelendiğinde performans durumu ve tedavi modalitesinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde prognozu etkilediği ortaya çıkmıştır ($p < 0.05$).

Anahtar Kelimeler .Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri .Radyoterapi .Kemoterapi .Kemoradyoterapi. Prognostik Faktör.

SUMMARY. Two-hundred and forty-seven patients with non-small cell lung cancer, who were admitted to Şişli Children's Hospital between 1989 and 1991, were analyzed retrospectively to define prognostic factors. Male/Female ratio was 24/1 and median age was 54 with the range of 32-78. Diagnosis was made by sputum cytology, bronchoscopy and aspiration biopsy. Histology was squamous cell carcinoma in 185 (75%) and adenocarcinoma in the rest (25%). ECOG criteria were used to assess performance status of the patients. Distant metastases were detected in 97 patients at the time of diagnosis (39%) and these patients were excluded from the analysis of prognostic factors. Radiotherapy was administered conventionally using 1.8-2 Gy per fraction 5 days a week. Additional 15-20 Gy was administered after field reduction after 45 Gy for a total dose of 60-65 Gy. Cisplatin, etoposide and ifosfamide were the most commonly used chemotherapy agents. Age and histology were not prognosticators of the outcome. Two-year survival rate was significantly better in combined chemoradiotherapy group than either radiotherapy alone ($p=0.03$) or chemotherapy alone ($p < 0.0001$). ECOG performance status was the other significant prognostic factor. ECOG 0 and 1 patients did significantly better than ECOG 2,3 and 4 ($p < 0.001$). In conclusion the treatment modality and the ECOG performance status were the two most important prognostic factors affecting the outcome in non-small cell lung carcinoma.

Key Words. Non-Small Cell Lung Carcinoma .Radiotherapy .Chemoradiotherapy .Prognostic Factor.

Lokal ileri küçük hücre dışı akciğer kanserleri (KHDAK) bütün bronkopulmoner kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır¹. Bu grup hastalarda tedavinin temelini radyoterapi oluşturmakla birlikte sonuçlar oldukça kötüdür ve ortalama sağkalım süresi yaklaşık bir yıl, beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %5 civarındadır². Bu olumsuz tabloyu düzeltmek amacıyla hiperfraksi-

yonasyon, agresif cerrahi ile radyoterapi kombinasyonu ve değişik kemoradyoterapi kombinasyonları uygulanmaktadır²⁻⁹.

Lokal ileri KHDAK'lerinde tedavi öncesi prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla pekçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda hastalığın klinik ve patolojik evresinin yanısıra pekçok olası prognostik

* Arş. Gör. Dr.; Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

** Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD, Bursa

faktör değerlendirilmiştir¹⁰. Hastalığın evresinin prognoz üzerindeki etkisi iyi bilinmekle birlikte tek başına prognozu tayin ettiğini söylemek güçtür. Bu nedenle değişik çalışmalarda özellikle performans durumu, kilo kaybı, yaş, ve cinsiyetin rolü araştırılmaktadır¹⁰⁻¹².

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde tedavi edilen 247 ileri evre KHDAK olgusu performans durumu, yaş ve uygulanan tedavi modalitesinin prognoza katkısının değerlendirilmesi amacıyla retrospektif olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

1989-1991 yılları arasında Şişli Etfal Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran ve histopatolojik olarak KHDAK tanısı konulan 247 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların tanıları başka merkezlerde konulmuş olup tanı yöntemi olarak balgam sitolojisi, bronkoskopik ve trans-toraksik ince iğne aspirasyon biopsisi kullanılmıştır.

Olguların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde en genç hastanın 32, en yaşlı hastanın 78 yaşında olduğu ve ortalama yaşın 54 olduğu saptandı. Olguların büyük bölümünü 50-70 yaş grubunun oluşturduğu gözlemlendi (%72).

Olgular başvuru sırasında "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG) performans değerlendirme skalasına göre skorlandı. Buna göre olguların büyük bölümünün (%70) ECOG 2-3 olduğu belirlendi.

Tedavi öncesinde tüm olgularda hastalığın yaygınlık derecesini belirlemek üzere "posterior-anterior" (PA) ve lateral akciğer grafisi ve toraks "Bilgisayarlı Tomografinin" (BT) yanısıra tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, "alkalen fosfataz" (ALP), ve batin ultrasonografisi yapılmıştır. Klinik ve laboratuvar olarak tutulum kuşkusu olan olgular kranial BT ve kemik sintigrafisi ile metastaz yönünden değerlendirilmiştir. Başlangıçta metastaz saptanan olgular prognostik faktörlerin belirlenmesi için yapılan değerlendirmeye alınmamıştır.

Radyoterapi; kombine kemoradyoterapi uygulanan olgulara lokorejyonel kontrolü sağlamak amacıyla 2 veya 3 kür kemoterapi sonrası uygulanmıştır. Bu olgulara radyoterapi sonrası 3 veya 4 kür daha kemoterapi uygulanarak kemoterapi 6 küre tamamlanmıştır. Kemoterapi sırasında metastaz saptanan olgulara radyoterapi palyatif amaçla uygulanmıştır.

Radyoterapi alanları primer tümör bölgesi, her iki hilus ve mediasteni kapsayacak biçimde düzenlenmiştir. Radyoterapi konvansiyonel olarak 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlarda günde bir fraksiyon ve haftada 5 fraksiyon olmak üzere 45 Gy mediasten ve primer tümör bölgesine, 15-20 Gy primer tümör bölgesine boost dozu verilerek toplam 6-7 haftada

60-65 Gy olarak uygulanmıştır. Palyatif amaçla uygulanan radyoterapi 3 Gy'lik fraksiyonlarla 10 fraksiyonda ve 2 haftalık tedavi süresinde toplam 30 Gy olarak verilmiştir.

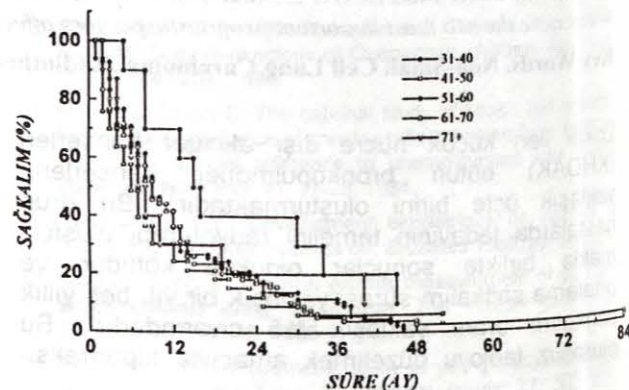
Kemoterapide en sıklıkla etoposid, ifosamid ve sisplatin'den oluşan üçlü kombinasyon uygulanmıştır. Bu kombinasyonda günlük doz ifosamid için 1.2 g/m², etoposid için 120 mg/m², sisplatin için 40 mg/m² olmak üzere 2 yada 3 gün süreyle ve 28 günlük intervallerle yapılmıştır. Her kemoterapi uygulamasından önce tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon testleri kontrol edilmiştir. Başlangıçta böbrek fonksiyonları bozuk olan yada kemoterapi sırasında böbrek fonksiyonları bozulan olgular için kemoterapi şeması değiştirilmiştir.

Tedavi sırasında 2. veya 3. kür kemoterapi sonrasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra direkt akciğer grafileri ile yanıtlar değerlendirilmiştir. Radyoterapi uygulanan olgularda radyoterapi öncesi ve sonrasında direkt akciğer grafisi ile yanıtlar değerlendirilmiştir.

Olgular sonuçlara etkili olabilecek olası prognostik faktörler (yaş, ECOG performans durumu, uygulanan tedavi modaliteleri) tümünden sağkalım esas alınarak analiz edilmiştir. Sağkalım süreleri tedavi başlangıcından ölüm yada son izleme kadar geçen süre olarak saptanmıştır. Sağkalım eğrilerinin elde edilmesinde sağ kalım süreleri kullanılarak oluşturulan "yaşam-süresi tabloları" kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizleri "student t-testi" ile yapılmış ve "p değeri" anlamlılık sınırı olarak "0.05" alınmıştır.

Bulgular

Tüm olgular için ortalama sağkalım süresi 11.9 ay (1-45 ay) olarak bulunmuştur. Yaş ile sağkalım süreleri arasında bir ilişki incelendiğinde 31-40, 41-50, 51-60, 61-70 ve 71 yaş ve üzeri için ortalama sağkalım süreleri sırasıyla 19.9, 13.2, 12.4, 10.9 ve 9.0 ay olarak bulunmuştur (Şekil-1).

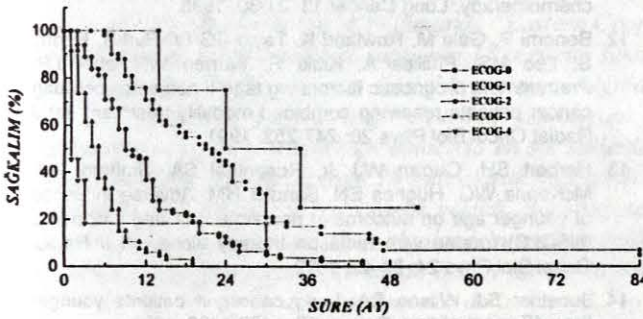


Şekil: 1

Yaş gruplarına göre sağkalım eğrileri

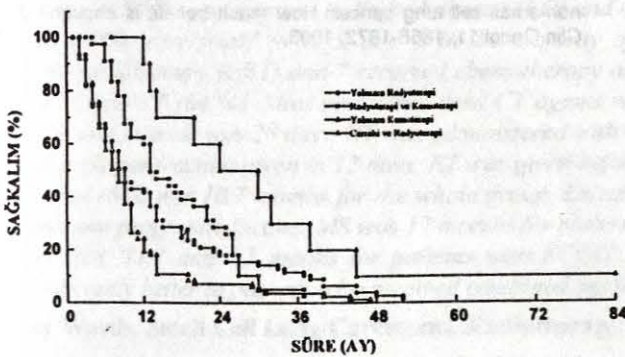
Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte ($p > 0.05$) ileri yaşlarda prognoz daha kötü olmaya doğru bir eğilim saptanmıştır.

ECOG performans durumuna göre olguların analizi yapıldığında ECOG-0 olarak değerlendirilen olgularda ortalama sağkalım süresi 31 ay, ECOG-1 için 20.7 ay, ECOG-2 için 12.8 ay, ECOG-3 için 5.4 ay ve ECOG-4 için 4 ay olarak bulunmuştur. ECOG-0 ve diğerleri arasında sağkalım süreleri arasında olgu sayısının azlığı nedeniyle anlamlı bir fark saptanamazken, ECOG-1 olgular ile ECOG-2, ECOG-3 ve ECOG-4 olgular arasında ve ECOG-2 olgular ile ECOG-3 ve ECOG-4 olgular arasındaki sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.000$, $p < 0.000$, $p < 0.000$, $p < 0.000$ ve $p = 0.013$). ECOG performans durumuna göre olguların sağkalım eğrileri Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2

ECOG performans durumuna göre sağkalım eğrileri



Şekil 3

Tedavi modalitelerine göre sağkalım eğrileri

Olgular uygulanan tedavi modalitelerine göre incelendiğinde cerrahi ve post-operatif RT uygulanan olgularda ortalama sağkalım süresi 29 ay olarak saptanırken, bu süre tek başına RT uygulanan olgularda 12.4 ay, kemoradyoterapi uygulanan olgularda 13.2 ay ve yalnızca kemoterapi uygulanan

olgularda 8.1 ay olarak gerçekleşmiştir. Cerrahi ve post-op RT uygulanan olgularda yalnızca RT ($p = 0.032$) ve yalnızca kemoterapi ($p = 0.011$) uygulanan olgulara göre daha iyi sağkalımlar elde edildi. Kemoradyoterapi uygulanan olgularda ise sağkalım yalnızca RT ($p = 0.030$) ve yalnızca kemoterapi ($p < 0.000$) uygulanan olgulara göre daha iyi idi. Yalnızca RT uygulanan olgularla yalnızca kemoterapi ($p = 0.028$) arasındaki farkta istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tartışma

İleri evre KHDAK tüm bronkopulmoner kanserlerin üçte birini oluşturmakla birlikte son yıllarda kanser tedavisindeki tüm gelişmelere karşın uzun süreli sağkalım oranları tatmin edici olmaktan uzaktır^{1,10,11}. Bu grup olgularda tedavi öncesi prognostik faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, performans durumu ve histoloji incelenmektedir¹¹⁻¹⁵.

Cinsiyet ile ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda kadınlarda sağkalım oranlarının daha iyi olduğu belirlenmiştir¹¹. Bizim olgularımız arasında kadın olgu sayısının az olması nedeniyle böyle bir analiz yapılamamıştır. Ülkemizde kadın/erkek oranının oldukça düşük olmasının nedeni kadınlarda sigara içme alışkanlığının yaygın olmaması olabilir.

Prognostik faktör çalışmalarının pek çoğunda yaşın prognoza etkisi araştırılmıştır^{10,11,13,14}. Bu çalışmaların bazılarında yaş ve prognoz arasında anlamlı bir ilişki kurulamazken bazılarında belirli bazı yaş gruplarında prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır^{10,13,14}. Pater ve Loeb ileri yaşta hastalarda alınan sonuçların daha kötü olmakla birlikte uygulanan tedavi modaliteleri gözönüne alındığında aradaki farkın anlamsız olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. DeCaro ve Benfield ise operabl olgularda yaşın prognostik önemini olmadığını saptarlarken, inoperabl olgularda genç yaşlarda prognoz daha kötü olduğunu bildirmişlerdir¹⁶. Hebert ve arkadaşlarının ve Jeremik ve Shibamoto'nun çalışmalarında 60 yaşın altındaki olgularda 60 yaş ve üzerindeki olgulara göre prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır^{13,15}. Bizim olgularımızda genç yaşta ortalama sağkalım süreleri daha iyi olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına erişmemiştir.

Performans durumu prognostik faktörlerin incelendiği hemen her çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Performans durumu iyi olan olgularda prognoz performans durumu kötü olanlara göre daha iyidir^{10,11,12}. Bizim çalışmamızda performans durumu en önemli prognostik faktör olarak bulunmuştur ($p < 0.000$).

KHDAK'lerinde cerrahinin tedavinin bir komponenti olmasının sağkalım üzerine olumlu etkisi olacağı açıktır. Çalışmamızda bu durum belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Buna karşın ileri evre KHDAK'lerinde konvansiyonel tedavi yöntemi radyoterapidir. Ancak tek başına kanvansiyonel radyoterapi ile beş

yıllık sağkalım oranları %5'ler düzeyindedir^{2,5,6}. Son yıllarda lokorejyonel kontrolü arttırmak için hiperfraksiyone radyoterapinin yanında radyoterapi ile kemoterapinin kombine edilmesinin sonuçlara olumlu katkısının olduğu bildirilmektedir^{2,3,5,7,17}. Bizim olgularımızda tek başına radyoterapi uygulanan olgulara göre kemoradyoterapi uygulanan olgulardaki sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.03$).

Sonuç olarak ileri evre KHDAK'lerinde performans durumu en önemli prognostik faktördür. Yaşın prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. İleri evre KHDAK'lerinde lokorejyonel radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi ortalama sağkalımı arttırmaktadır.

Dr. Lütfi ÖZKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi ABD

Tel / Fax : 0 224 442 89 80

16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Ernster VL, Mustacchi P, Osann KE: Epidemiology of lung cancer. In: Murray JF, Nadel JA: Textbook of Respiratory Medicine, 2nd Ed. WB Saunders Company, USA s: 1504-1527, 1994.
2. Mattson K, Holsti LR, Holsti P, Jakobsson M, Kajanti M, Lhppo K, Mantyla M, Nhtamo-Korhonen S, Nikkanen V, Nordman E, Platin L-H, Pyrhönen S, Romppanen M-L, Salmi R, Tammilehto L, Taskinen PJ: Inoperable non-small cell lung cancer: Radiation with or without chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol 24 (3): 477-482, 1988.
3. Arriagada R, le Chevalier T, Quoix E, de Cremoux H, Douillard JY, Tarayre M, Pignon Jp, Laplanche A: Effect of chemotherapy on locally advanced non-small cell lung carcinoma: A randomized study of 353 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20, 1183-1190, 1991.
4. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MJ, Carey RW, Frei EF, Green MR: A randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. N Engl J Med 323: 940-945, 1990.
5. Özkök S, Aras AB, Esassolak MA, Arıcan AH, Yalman D, Haydaroğlu A: Hyperfractionated radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy in inoperable non-small cell cancer: A pilot study. Monaldi Arc Chest Dis 50 (6): 443-447, 1988.

6. Schaake-Konning C, Bogaert WVD, Dalasio O, Festen J, Hoogenhout J, Houtte PV, Kirkpatrick A, Koolen M, Maat B, Nijs A, Renoud A, Rodrigus P, Schuster-Uitterhoeve L, Sculier J-P, Zandwijk NC, Bartelink H: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. N Engl J Med 326: 524-530, 1992.
7. Mohiuddin M, Zeitzer KL, Moylan DJ, Yellovich RM, Rose L: Non-uniform dose/time fractionated radiation therapy and chemotherapy for non-small cell lung cancer. Lung Cancer 13: 57-67, 1995.
8. Welsenberger TH, Gail M: Effects of post-operative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of lung. N Engl J Med 315: 1377-1381, 1986.
9. Kimura H, Yamaguchi Y: Adjuvant immunotherapy with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells after noncurative resection of primary lung cancer. Lung Cancer 13: 31-44, 1995.
10. Pater JL, Loeb M: Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung. A multivariate analysis. Cancer 50: 326-331, 1982.
11. Jeremic B, Shibamoto Y: Pre-treatment prognostic factors in patients with stage II non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. Lung Cancer 13: 21-30, 1995.
12. Bonomi P, Gale M, Rowland K, Taylo SG IV, Purl S, Reddy S, Lee MS, Phillips A, Kittle F, Warren W, Faber LP: Pretreatment prognostic factors ing tage II non-small cell lung cancer patients receiving combined modality treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 20: 247-252, 1991.
13. Herbert SH, Curran WJ Jr, Rosenthal SA, Stafford PM, McKenna WG, Hughes EN, Sandler HM: Adverse influence of younger age on outcome in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) treated with radiation therapy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 37-42, 1992.
14. Jubelrier SJ, Wilson RA: Lung cancer in patients younger than 40 years of age. Cancer 67: 1436-1438, 1991.
15. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L: A randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage II non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 4: 452-458, 1995.
16. DeCaro L, Benfield JR: Lung cancer in young persons. J Thorac Cardiovasc Surg 83: 372-376, 1982.
17. Grilli R, Oxman AD, Math JAJM: Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: How much benefit is enough? J Clin Oncol 11: 1866-1872, 1993.