

## LOKAL İLERİ EVRE AKCİĞER KARSİNOMLARININ TEDAVİSİNDE KOMBİNE KEMOTERAPİ İLE EKSTERNAL GÖĞÜS RADYOTERAPİSİ

Comparison of external thoracic radiation therapy alone and combined chemotherapy for locally advanced lung cancer

Eray Karahacıoğlu<sup>1</sup>, Ahmet Aykanat<sup>1</sup>, Ali Ünal<sup>2</sup>, Nevzat Özcan<sup>3</sup>

**Özet:** Bu çalışmada, lokal ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarının tedavisinde, yalnız eksternal radyoterapi uygulamasına karşılık, yalnız sistemik kombine kemoterapi ile yapılan tedavinin, palyasyona katkıları karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 30 olgunun (29 erkek, 1 kadın) 18'ine yalnız sistemik kombine kemoterapi, 12'sine ise yalnız eksternal radyoterapi verildi. Çalışma erken dönemdeki palyatif etkiyi hedef aldığı için, üçer aylık zaman dilimi sonundaki neticeler değerlendirildi. Çalışmanın kemoterapi kolundaki 18 hastanın 4'ünde progresif hastalık, 11'inde stabil hastalık, 3'ünde ise objektif cevap tesbit edildi. Buna karşılık radyoterapi uygulanan 12 olguda ise, 9 objektif cevap ve 3 stabil hastalık durumu ortaya konuldu. Elde edilen sonuçlar, palyatif etkin tedavide, yalnız eksternal radyoterapi uygulamasının, yalnız sistemik kombine kemoterapi tedavisine karşılık daha başarılı olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu, Eksternal radyoterapi, Sistemik kombine kemoterapi

İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarında (KHDAK), halen uygulanan tedavi yöntemleri ile sağkalım oranlarındaki artış ancak sınırlı olarak sağlanabilmektedir (4, 5, 6, 11). Bununla beraber, elde edilen sağkalım süresi içinde, hastalarda tümörün varlığına bağlı olarak gelişen, öksürük, dispne, hemoptizi, göğüs ağrısı şikayetlerinde azalmayı sağlamak, palyatif tedavide oldukça önem taşımaktadır (3, 6, 10).

**Çalışmamızda,** inoperabl lokal ileri evre küçük

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ  
Radyasyon Onkolojisi. Y.Doç.Dr.1. İç Hastalıkları. Y.Doç.Dr.2.  
Radyodiyagnostik. Y.Doç.Dr.3.

Geliş tarihi : 22 Kasım 1993

**Summary :** In this study, the benefits of only external radiotherapy practice and only systemic combined chemotherapy treatments in terms of palliation were compared in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Eighteen of patients were treated with systemic combined chemotherapy alone and 12 of patients were treated with external radiotherapy alone (29 males, 1 female). Since the aim of the study is to evaluate the palliative effect in the early stage, the results at the end of three-month-period were evaluated. Among the eighteen patients that were in the chemotherapy group, 4 had progressive diseases, 11 had stable diseases and the other 3 had objective response. On the other hand, in 12 of the cases that were treated by radiotherapy, 9 had objective response and 3 were stable. The results, taken from the study, indicate that in effective palliative treatment, the only external radiotherapy practice is more successful than the systemic combined chemotherapy treatment.

**Key Words:** Non-small cell lung cancer, External radiotherapy, Systemic combined chemotherapy

hücreli olmayan akciğer karsinomları (KHDAK)'nda yalnız kemoterapi uygulamasına karşılık, yine yalnız eksternal radyoterapi ile yapılan tedavinin başarısı, klinik ve radyolojik bulgulara göre değerlendirilmiştir.

### METODLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi ünitesine 1.1.1990-9.6.1993 tarihleri arasında başvuruda bulunan, 30 inoperabl lokal ileri evre KHDAK'lı hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 18'ine yalnız kemoterapi ve diğer 12 hastaya ise sadece eksternal radyoterapi uygulandı.

Kemoterapi uygulanan 18 hastanın 9'una CCDF+VP (Cisplatinum + etoposide), 7'sine cisplatinum + Ifosfamide+mitomycinC+mesna, bir hastaya 5 fluorouracil + Ifosfamide ve bir diğer hastaya ise doksorubisin + methotreksat + siklofosfamide kombinasyonu IV yoldan 28 gün ara ile verildi. 12 hastaya yalnız eksternal radyoterapi uygulandı. Bu hastaların simülasyonla tedavi portlarının tesbitinde, mümkün olan tümör lokalizasyonu ile beraber mediasten ve hiler ganglionlarda tedavi sahası içine alındı. Eksternal radyoterapi uygulaması Co60 şartları altında gerçekleştirildi, SSD ya da SAD tekniğine uygun olarak, karşılıklı 2 lateral sahadan, 10 hastaya 1,8-2 Gy/gün olmak üzere, toplam 50-60 Gy tümör dozu 25-33 fraksiyonda verildi, 2 hastada ise 2.5 Gy/gün olmak üzere, toplam 40-45 Gy tümör dozu 16-18 fraksiyonda tamamlandı (9). Uygulamanın 36 Gy tümör dozuna eriştiği aşamada, medulla spinalis posterior port'dan korunmaya alındı, böylece anterior port'dan aldığı dozla beraber medulla spinalisin toplam aldığı doz, tolerans sınırı olan 45 Gy altında tutulmuş oldu (14). Hastaların immobilizasyonu için herhangi bir gereç kullanılmadı.

Her iki tedavi grubunda ve kemoterapi grubunun farklı protokollere göre tedavi edilen kolları arasında, tedavideki başarımın değerlendirilmesinde, çalışma erken dönemdeki palyatif etkiyi hedef aldığından 3 aylık bir zaman dilimi sonundaki, klinik ve radyolojik tetkiklere göre yapıldı.

Buna göre tümörün büyüklüğünde ve akciğer alanlarının havalanmaya kapalı sahalarında azalma ile semptomlarda gerileme sağlandı ise regresyon veya objektif cevap (tam ve kısmi cevap) bir değişiklik oluşturmadı ise stasyoner durum (stabil hastalık) ve eğer artışa neden oldu ise progresyon (progresive hastalık) olarak değerlendirildi (12, 13).

Hastaların ilk müracaat ve son kontrol tarihleri arasındaki zaman dilimi, sağ kalım oranlarının tesbiti için kullanıldı ve uygulanan tedavi protokollerinin, sağ kalım oranları üzerindeki etkileri ve palyasyon katkıları incelendi.

## BULGULAR

30 olgunun, 29'u erkek, 1'i kadındı. Olguların genel yaş ortalamaları 59±8.1, kemoterapi grubunda

57.8±8.8, radyoterapi grubunda ise 60.8±6.9 idi (Şekil 1) (Tablo 1).

Yalnız kombine kemoterapi uygulanan 18 hastanın, cisplatinum+etoposide kombinasyonu ile tedavi edilen 9'unda, tedavi sonuçları değerlendirildiğinde 6 olguda stabil hastalık, 2 olguda progresive hastalık ve birinde objektif cevap alınmıştır. Kemoterapi kombinasyonu cisplatinum + Ifosfamide + mitomycinC + mesna olarak uygulanan 7 hastada, 4 stabil hastalık, 1 progresive hastalık ve 2 objektif cevap tesbit edildi. 5 fluorouracil + Ifosfamide kombinasyonu ile tedavi edilen bir olguda hastalık stabil halde kaldı ve doksorubisin + methotreksat + siklofosfamide kombinasyonu ile tedavi edilen bir başka olguda ise sonuç progresive hastalık olarak ortaya çıktı (Tablo 2).

Yalnız eksternal radyoterapi ile tedavi edilen 12 hastada, 3 stabil hastalık tesbit edilmesine karşılık, 9 hastada tam ve kısmi cevap şeklinde regresyon elde edildi (Tablo 3). Regresyon elde edilen 3 hastanın 2'sinde tedavi öncesi mevcut olan atalektazi, radyoterapi sonrasında tamamen (Şekil 2, 3), birinde ise kısmen akciğer alanlarının havalanmasını sağlayacak şekilde açıldı (Şekil4, 5), diğer 6 hastada ise radyografik olarak ve semptomatolojik olarak kısmi bir cevap elde edildi.

Radyoterapi ve kemoterapi grupları arasında uygulanan tedaviye alınan cevap yönünden istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek değerler tesbit edildi (Tablo 3). Grupların yaş dağılımı ile, tedaviye alınan cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4).

Hastaların genel sağ kalım ortalamaları 7.6±5.9 ay olarak bulundu. Kemoterapi grubunda sağkalım ortalaması 8.9±6.8 ay iken radyoterapi grubunda 5.7±3.5 ay olarak hesap edildi.

**Tablo 1.** Çalışma grubunda yer alan olguların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımları

Gruplar	n	Yaş X±SD	Cinsiyet	
			Erkek	Kız
Kemoterapi grubu	18	57.8±8.8	18	0
Radyoterapi grubu	12	60.8±6.9	11	1

**Tablo 2.** Kemoterapi grubunda uygulanan protokollerin tedaviye verdikleri cevap yönünden sayısal dağılım tablosu

Uygulanan Kemoterapi Protokolü	Tedaviye cevap			Toplam
	Objective cevap (Klinik tam+ kısmi cevap) Regresyon	Stabil Hastalık Stasyoner	Progresive Hastalık Progresyon	
CCDP + VP16	1	6	2	9
Ifosfamide + CCDP+MitC+Mesna	2	4	1	7
Ifosfamide + 5FU	-	1	-	1
ADR+MTX+CTX	-	-	1	1
TOPLAM	3	11	4	18

**Tablo 3.** Çalışma grubunda bulunan olguların, uygulanan tedaviye verdikleri cevabın sayısal dağılım tablosu

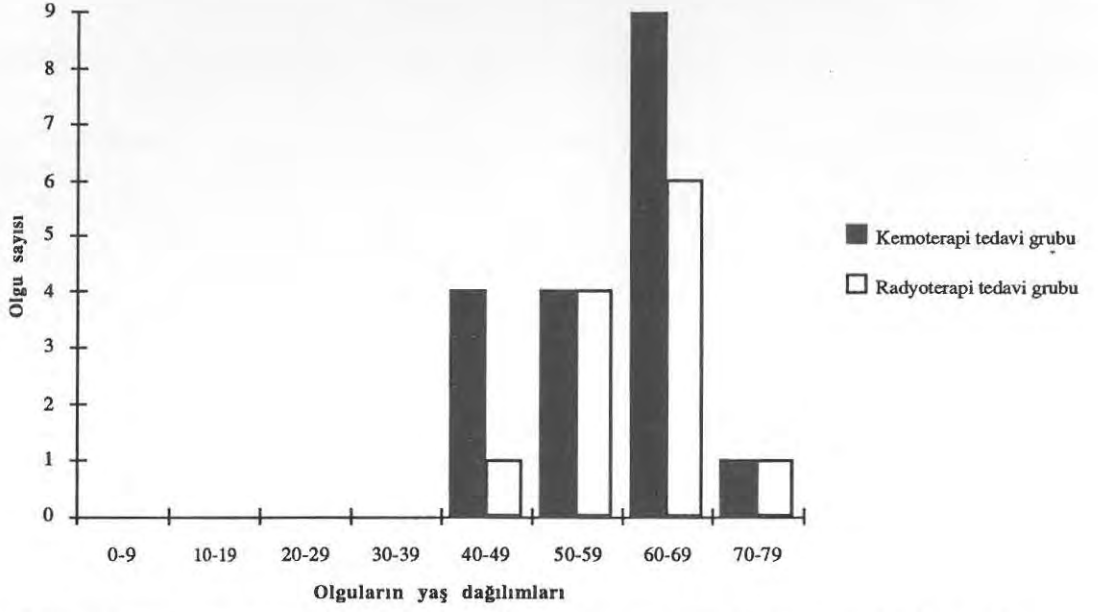
Uygulanan Tedavi Yöntemi	Tedaviye cevap			Toplam
	Objective cevap (Klinik tam+ kısmi cevap) Regresyon	Stabil Hastalık Stasyoner	Progresive Hastalık Progresyon	
Yalnız Eksternal Radyoterapi uygulanan olgular	9	3	-	12
Yalnız Kemoterapi Uygulanan Olgular	3	11	4	18
TOPLAM	12	14	4	30

$$X^2 = 10.8035 \quad SD = 2 \quad p < 0.01$$

**Tablo 4.** Radyoterapi ile tedaviye alınan cevabın yaş gruplarına göre dağılım tablosu

Yaş Grupları	Tedaviye cevap			Toplam Olgu Sayısı
	Objective cevap (Klinik tam+ kısmi cevap) Regresyon	Stabil Hastalık Stasyoner	Progresive Hastalık Progresyon	
60 <	4	7	2	13
60 ≥	8	7	2	17
TOPLAM	12	14	4	30

$$X^2 = 0.9460 \quad SD = 2 \quad p > 0.05$$



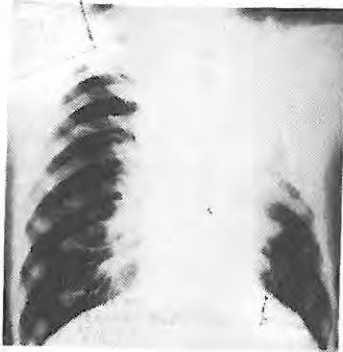
Şekil 1. Çalışma grubunda yer alan olguların, uygulanan tedavi gruplarının dekatlara göre dağılım grafiği



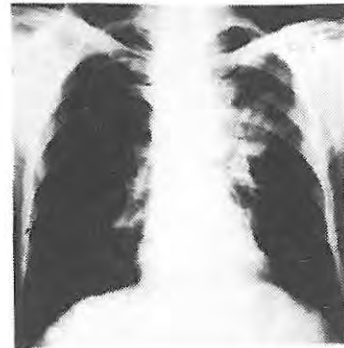
Şekil 2. 70 yaşında ileri evre KHDAAH'lı olgunun radyoterapi öncesi PA akciğer grafisi



Şekil 3. Şekil 2'deki olgunun, radyoterapi sonrası PA akciğer grafisi



Şekil 4. 54 yaşında ileri evre KHDAAH'lı olgunun radyoterapi öncesi PA akciğer grafisi



Şekil 5. Şekil 4'deki olgunun, radyoterapi sonrası PA akciğer grafisi

## TARTIŞMA

KHDAK 'leri, tüm akciğer karsinomlarının %80 'ine yakınına meydana getirirler ve bunların tedavileri erken evrelerde primer olarak cerrahi ve cerrahiye adjuvant tedavi yöntemleri ile başarılı olabilmektedir (1,7). Çeşitli çalışmalarda T1N1 ve T2N1 için yalnız cerrahi ile % 48 - %56,5 yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir (1). Mediastene invazyon yapmış T3 lezyonlarında ise 5 yıllık sağkalım oranı yalnız cerrahi ile %9 'lara inmektedir (2). Tümörün karşı hemitoraksa yayıldığı, supraklavikuler lenf nodu tutulumu bulunduğu, malign plevral effüzyonun varolduğu, n. rekkuren's'in larengeal paralizisi olan, mediastinal lenf nodu tutulumu bulunan hastalar inoperabilite sınırlarını zorlamaktadırlar (2). Bu gruptan ileri evre hastalarda elde edilen sağkalım oranlarında, beklenenin altında olduğundan seçilecek tedavinin başarısı sağkalım oranlarının artması kadar, hastanın yaşam kalitesinde artırıcı yönde olmalıdır.

Tedavide yalnız radyoterapi kullanılma durumunda seçilecek olan tümör dozu çeşitli çalışmalarda araştırılmış. Bunlardan Teo ve arkadaşları 273 hastalık bir seride, ileri evre KHDAK'lı hasta grubunda doz ve zamana bağlı olarak tedavinin palyatif etkisini ortaya koymak için bir çalışma yapmışlar. Tedavinin bir grubuna 45 Gy/18 fr/4.5 haftada verilmiş, diğer hasta grubuna ise 31.2 Gy/4 haftada uygulanmış. Her iki grupta sağkalım yönünden median sürvi 20 hafta olarak bulunmasına karşılık, semptomatik palyasyonda yüksek doz alan grupta hastaların % 71'inde başarılı olunmuşken, düşük doz uygulanan grupta bu oran % 54 olarak bildirilmiştir (15).

Yine Perez ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada, ileri evre KHDAK'lı grupta 40 Gy kontine doz ile ışınlanan hastalar arasında, lokal başarısızlık oranı % 48 iken, 40 Gy split course veya 50 Gy kontine doz ile tedavi edilen hastalarda başarısızlık % 38 oranına inmiş ve 60 Gy kontine doz radyoterapi alan grupta lokal başarısızlık oranı % 27 olarak bulunmuştur (9).

Çalışma grubumuzun radyoterapi ile tedavi edilen hastalar için uygun gördüğü doz bu sebeplerle 50-60 Gy tümör dozu olarak seçilmiş ve lokal başarısızlık oranı çalışmamızda 3/12 oranında tesbit

edilmiştir. Bu da Perez ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmaktadır.

KHDAK'ları, kemoterapiye, küçük hücreli akciğer karsinomaları gibi iyi cevap vermemektedirler. Hansen ve Rorth çeşitli şekilde yapılan 10 çalışmayı yeniden değerlendirmiş ve KHDAK'larda, 240 hastalık bir grupta tek bir kemoterapötik ile % 0.7 tam cevap ve % 14 kısmi cevap oranı elde ederken, 189 hastalık bir seride kombine kemoterapi ile % 3.7 tam cevap ve % 23.3 kısmi cevap elde etmiştir (4). Bu çalışma kombine kemoterapinin, tek ajanla uygulanan kemoterapiye üstünlüğünü göstermekle beraber, çalışmamızda elde ettiğimiz cevap oranları (3/18) ile de benzerlik göstermektedir.

Rapp ve arkadaşları, lokal ileri evre KHDAK'lı hastalarda, siklofosfamide + doksorubisin + cisplatinum (CAP) protokolüne karşılık vindesin + cisplatinum (VP) protokolü ve plasebo bir grubu karşılaştırmışlar. Median sağkalım CAP protokolü ile 24.7 hafta, VP protokolü ile 32.6 hafta ve plasebo grupta hasta bakımı ile beraber 17 hafta olarak tesbit edilmiştir (11).

Kaasa ve arkadaşlarının yaptığı randomize bir çalışmada, inoperable KHDAK'lı hastaların, 118'ine yalnız radyoterapi 42 Gy/15 fr /3 hafta olarak uygulanmış, 116 hastalık diğer gruba ise cisplatinum + etoposide 3 hafta ara ile toplam 4 kür olarak uygulanmıştır. Median sağkalım yalnız radyoterapi uygulanan grupta 10.6 ay, yalnız kemoterapi uygulanan grupta 10.5 ay olarak bulunmuş, fakat objektif cevap (tam cevap + kısmi cevap) yalnız radyoterapi kolunda % 42 ve yalnız kemoterapi kolunda ise % 21 olarak tesbit edilmiştir (5).

Kaasa ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışma, bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Çalışmamızda yalnız radyoterapi ile (9/12) oranında objektif cevap elde etmemize karşılık, kemoterapi kolunda objektif cevap oranımız (3/18)'le sınırlı kalmıştır.

Yine çeşitli çalışmalarda, ileri evre KHDAK'lı grup hastalarda yalnız radyoterapi uygulamasına karşılık, radyoterapi + adjuvant kemoterapi kombinasyonu karşılaştırılmış. Ancak iki çalışma kolu arasında, median sağkalım artışında anlamlı bir fark bulunamamıştır.(8).

Çalışma grubumuzdaki hastaların, yalnız kemoterapi ile tedavi edilen kolunda ortalama sağkalım  $8.9 \pm 6.8$  ay iken, radyoterapi tedavi kolunda  $5.7 \pm 3.5$  ay olarak bulunmuştur. Bununla beraber, beklenen sağkalım oranlarında oluşan bu farklılık, oranların hesaplanmasında izlenen yöntemle büyük ölçüde ilgilidir. Çalışmanın sonuçlandırıldığı tarihte kemoterapi ile tedavi edilmiş olan 18 hastanın hiçbiri hayatta değilken, radyoterapi ile tedavi edilmiş olan 12 hastanın 4'ü halen sağ idi, yaşayan bu 4 hastanın radyoterapi kolundaki ortalama sağkalım

süresini artıracak düşünülmalıdır.

Literatürle uyumlu bulunan çalışmamızda, ileri evre KHDAK'larının palyatif amaçlı tedavisinde, yalnız eksternal göğüs radyoterapisinin tercih edilebilecek tedavi şekli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu grup hastalarda radyoterapi ünitelerinin bulunmadığı yada hastanın ulaşımının böyle bir merkeze yapılamayacağı durumlarda kombine kemoterapi, tek bir ajanla kemoterapiye üstünlüğü olacak şekilde kullanılabilir.

### KAYNAKLAR

1. Beathe EJ, Raskin NM: Progress in lung cancer: Non-oat cell (non-small cell lung cancer). *J Pn J Surg* 17: 313-322, 1987.
2. Burt ME, Pomerantz AH, Bains MS, et al: Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum. *Surg Clin North Am* 67: 987-1000, 1987.
3. Cohen MH: Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In Straus MJ (ed): *Lung Cancer Clinical Diagnosis and Treatment*. Grune and Stratton, New York 1977. pp 85-94.
4. Hansen HH, Rorth M: Lung Cancer. In Pinedo HM, Chabner BA (eds): *Cancer Chemotherapy*. Elsevier, New York 1983. pp 307-325.
5. Kaasa S, Thorud E, Host H, et al: A randomized study evaluating radiotherapy versus chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiation Oncol* 11:7-13, 1988.
6. Koca S, Okkan S, Uzel R: Akciğer kanserinde palyatif radyoterapi, ilerlemiş intratorasik hastalıkta ve metastazlarda radyoterapinin yeri. *Türk Onkoloji Dergisi* 1: 28-31, 1986.
7. Martini N, Flehinger B: The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 67: 1037-1050, 1987.
8. Mattson K, Holsti LR, Holsti P, et al: Inoperable non-small cell lung cancer, radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24: 477-482, 1988.
9. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al: Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy: Report by the Radiation Therapy Oncology Group Cancer 59: 1874-1881, 1987.
10. Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50:1091-1099, 1982.
11. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6: 633-641, 1988.
12. Sagel SS: *Special Procedures in Chest Radiology*. WB Saunders, Philadelphia 1976.
13. Sagel SS: Lung, plevra, pericardium and-chest wall. In Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ (eds): *Computed Body Tomography*. Raven Press, New York 1983.
14. Simpson JR, Francis ME, Perez-TR, et al: Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: Final report of a RTOG Multi-Institutional Trial *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 11: 751-758, 1985.
15. Teo P, Tai TH, Damon C, et al: A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 14: 867-871, 1988.