

İleri Evre Yaşlı Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Tedavisinde Sisplatin ve Etoposid

Özkan KANAT*, Türkkkan EVRENSEL*, Atilla ÖZKAN**,
Mutlu DEMIRAY*, İlker ERCAN***, Ender KURT*, Güzin GÖNÜLLÜ*,
Murat ARSLAN*, Hülya DEMİRAY****, Osman MANAVOĞLU*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

**** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmanın amaçları 70 yaş ve üzeri ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında sisplatin ve etoposid tedavisinin aktivitesini ve tolerabilitesini araştırmaktır. Yirmi dört hasta çalışmaya alındı. Sisplatin 60 mg/m² dozunda 1. günde ve etoposid 120 mg/m² dozunda 1-3. günlerde verildi. Toplam 116 siklus uygulandı. On iki (%50) hasta altı siklus tedaviyi tamamladı. Üç hastada (%12.5) kısmi yanıt elde edilirken, 12 hastada (%50) stabil hastalık ve 9 hastada (%37.5) progresyon mevcuttu. Ortalama sağ kalım 48.5 ± 6.06 hafta ve 1 yıllık sağ kalım oranı %38'di. Grade 3-4 nötropeni hastaların %16.6'ında, grade 4 trombositopeni %4.1'nde ve grade 1-2 nöropati %25'inde görüldü. Bir hastada grade 3 nefrotoksisite nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Sonuç olarak sisplatin ve etoposid yaşlı KHDAK hastalarının tedavisinde aktiftir ve nisbeten iyi tolere edilmektedir. Yeni, aktif ve iyi tolere edilen rejimler mevcut sonuçları iyileştirebilir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri. Kemoterapi. Yaşlı hastalar.

Cisplatin and etoposide in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer

SUMMARY

The aims of the present study were to test activity and tolerability of cisplatin and etoposide in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients aged 70 years or higher. Twenty-four patients were enrolled. Cisplatin was given at a dose of 60 mg/m² on day 1 and etoposide at a dose of 120 mg/m² on days 1-3. Total 116 courses were administered. Twelve patients (50%) completed all six cycles of treatment. Three patients (12.5%) obtained a partial response, as well as 12 (50%) stable disease and 9 (37.5%) progressive disease. The median survival was 48.5 ± 6.06 weeks, and the 1 year survival rate was 38%. Grade 3-4 neutropenia occurred in 16.6% of patients, grade 4 thrombocytopenia in %4.1, and grade 1-2 neuropathy in 25%. One patient discontinued treatment due to grade 3 nephrotoxicity. In conclusion, cisplatin and etoposide regimen is active and relatively well-tolerated in the treatment of elderly NSCLC patients. New, active and well-tolerated combination regimens could improve present results.

Keywords: Non-small cell lung cancer. Chemotherapy. Elderly patients.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %75-80'inden sorumlu olup, Avrupa ve Kuzey Amerika'da kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir.¹ KHDAK hastalarının kabaca %50'si ileri evre olup bu hastalarda tedavi şekli kemoterapidir. Bir meta-analiz ile ileri evre KHDAK hastalarında sisplatin bazlı kombine kemoterapi ile sağ kalımda az ama istatistiksel olarak anlamlı bir artışın yanı sıra ağrı, öksürük, dispne ve hemoptizi

1/3'den fazlası yaşlı hasta olarak adlandırılan 70 yaş ve üzeri hastalardır.³ Yaşa bağlı azalmış kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına artmış tümör yükünün de eklenmesi bu hastalarda kemoterapinin toksik etkilerinin daha sık ve ciddi olmasına zemin hazırlayabilir. Toksik etkilerinden çekinildiğinden, birçok merkez ileri evre yaşlı KHDAK hastalarında rutin olarak kemoterapi uygulamamaktadır. Uygulanan merkezler ise genellikle sisplatin bazlı rejimleri tercih etmektedir. Bu nedenle yaşlı KHDAK hastalarında kombinasyon kemoterapilerinin, özellikle sisplatin bazlı olanların etkinliği ve tolere edilebilirliği konusunda yeterli bilgi birikimi mevcut değildir.

Sisplatin ve etoposid kombinasyonu ileri evre KHDAK tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir rejim olup, kliniğimizde tercih edilen rejimlerden biridir. Bu çalışmada kliniğimizde ileri evre KHDAK nedeni ile sisplatin ve etoposid tedavisi uygulanan yaşlı

Geliş Tarihi: 21.02.2003

Kabul Tarihi: 21.04.2003

Uzm. Dr. Özkan KANAT
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
16059 Görükle-Bursa
Tel: (0224) 442 84 00-1344
Fax: (0224) 442 80 49

gibi semptomlarda ve yaşam kalitesinde bir iyileşme sağlanabildiği gösterilmiştir.² KHDAK hastalarının

hastalarda bu rejimin etkinliği ve toksisitesi retrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Histolojik veya sitolojik olarak KHDAK olduğu gösterilmiş, 70 yaş ve üzeri, evre IIIB veya IV, yaşam beklentisi >12 hafta, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalasına göre performans skoru 0, 1 veya 2, kemik iliği fonksiyonları yeterli (nötrofil >1500/mm³, trombosit >100000/mm³, Hb >10 gr/dl), renal fonksiyonları yeterli (serum kreatinin <1 mg/dl, kreatinin klerensi >60 ml/dk), serum total billuribin düzeyi normalin 1.5 katından daha az, AST ve/veya ALT düzeyi normalin üç katından daha az olan, beyin metastazı olmasına rağmen semptomatik olmayan, primer tümöre veya metastaza yönelik radyoterapi almış ise tedavisi en az dört hafta önce sona ermiş, kardiyak problemleri veya nörolojik hastalığı olmayan toplam 24 hasta sisplatin ve etoposid ile tedavi edildi.

Tedavi öncesinde olguların hepsinden hemogram, kan biyokimyası, ön-arka ve yan akciğer grafisi, toraks, abdomen ve beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve kemik sintigrafisi istendi. Evreleme TNM kriterlerine göre klinik, radyolojik ve bronkoskopik olarak yapıldı.

Tedavi

Cisplatin 60 mg/m² dozunda intravenöz (i.v.) olarak 1. gün ve etoposide 120 mg/m² dozunda 1-3. gün verildi. Kemoterapi öncesi dekzametazon 20 mg i.v. ve standart dozda i.v. 5-HT3 antagonisti ile antiemetik premedikasyon yapıldı. Cisplatin öncesi 1000 ml izotonik + 20 mEq KCl + 8 mEq MgSO₄ 90 dakikada verildikten sonra, cisplatin 1000 ml izotonik içinde 4 saatte uygulandı. Cisplatin sonrası 1000 ml izotonik (1 saatte) + 20 mg furosemid i.v. + 25 gr mannitol i.v. verildi. Etoposide 500 ml izotonik içinde 45 dakikada uygulandı. Hastalar tedaviden sonraki üç gün boyunca oral 5-HT3 antogonisti aldı. Tedavi 4 haftada bir verildi. Maksimum altı kür uygulanması planlandı. Nötrofil <500/mm³ veya febril nötropeni olduğunda büyüme faktörü (G-CSF) kullanıldı. Yedi güne kadar devam eden nötropenide %25,7 günden uzun süren nötropenide ve febril nötropeni atağında %50 doz reduksiyonu yapıldı.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi her siklusta akciğer grafisi, üçüncü ve altıncı siklus sonrası BT ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre yapıldı.⁴ En az dört hafta süreyle tümörde tam gerileme tam yanıt, lezyonun vertikal çapında %50'den fazla gerileme ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması kısmi yanıt, lezyonun vertikal çapında %50'den daha az

gerileme veya %25'den daha az artış ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması stabil hastalık, lezyonun herhangi bir çapında %25'den fazla büyüme ve/veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresyon olarak değerlendirildi. Takiplerinde stabil hastalık veya yanıt tesbit edilen hastalarda kemoterapiye devam edildi. Toksikite değerlendirilmesi WHO kriterlerine göre yapıldı.⁴ Sağ kalım analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.⁵

Bulgular ve Sonuçlar

Yirmi dört hastanın 22'si erkek, 2'si kadın olup ortalama yaşı 72 (70-77) idi. Hasta özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir. Yedi olgu (%29.2) evre IIIB ve 17 olgu (%70.8) evre IV idi. Evre IIIB olguların 4'ü mediastene radyoterapi almıştı. Beş olgu karşı akciğer metastazı nedeniyle evre IV kabul edilirken, diğer olgularda iki veya daha fazla organda metastaz mevcuttu.

Tablo I- Hasta özellikleri

Ortalama yaş	72 (70-77)
Erkek	22
Kadın	2
Performans skoru	
0	2
1	15
2	7
Evre	
IIIB	7
IV	17
Histoloji	
Yassı epitel hücreli	19
Adenokarsinom	5
Önceki tedavi	
Yok	20
Radyoterapi	4

Toplam 116 siklus tedavi uygulandı. Olgulara uygulanan siklus sayıları Tablo II'de gösterilmiştir. On iki olgu 6 siklus tedavi aldı. Dört hastada (%16.6) grade 3-4 nötropeni, 1 (%4.1) hastada febril nötropeni, 5 hastada (%20.8) grade 3 anemi ve 1 (%4.1) hastada grade 4 trombositopeni tesbit edildi. Altı olguda (%25) grade 1-2 periferik nöropati ve beş olguda (%20.8) grade 2 bulantı ve kusma oluştu. Bir hastada 5. siklus sonrası oluşan grade 3 nefrotoksikite nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedaviye bağlı toksisiteler Tablo III'de özetlenmiştir.

Tablo II- Uygulanan kemoterapi siklus sayılarına göre olguların dağılımı

İleri Evre Yaşlı Küçük Hücreli...

Siklus sayısı	Olgu sayısı	%
6	12	50
5	4	16.6
4	3	12.5
3	2	8.4
2	3	12.5

Tablo III- Tedaviye bağlı toksisite (Toplam hasta sayısı 24)

Toksisite	Grade 1-2 Hasta sayısı (%)	Grade 3-4 Hasta sayısı (%)
Anemi	4 (%16.6)	5 (%20.8)
Nötropeni	2 (%8.3)	4 (%16.6)
Trombositopeni	-	1 (%4.1)
Nörotoksisite	6 (%25)	-
Nefrotoksisite	-	1 (%4.1)
Bulantı-Kusma	5 (%20.8)	-

Altı hastada (%25) performans skorunda iyileşme ve 10 hastada (%41.6) ağrı, öksürük veya dispne azalma sağlandı. On iki hastada (%50) stabil hastalık, 9 hastada (%37.5) progresyon, 3 hastada (%12.5) kısmi yanıt elde edildi. Ortalama sağ kalım süresi 48.5 ± 6.06 hafta (Sağkalım ortalaması \pm standart hata; %95 CI, 36-60 hafta), 1 yıllık sağ kalım oranı %38 olarak bulundu.

Tartışma

Çalışmamız retrospektif olmasına rağmen yaşlı KHDAK hastalarında bir sisplatinli rejimin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmış olması nedeniyle literatüre katkıda bulunmaktadır. Sisplatinli rejimlerin bu hastalarda etkinliğini ve toksisitesini araştıran prospektif veya retrospektif çalışma sayısı azdır. Bunlardan Kubota ve ark⁶ retrospektif çalışmada, vindesin + sisplatin (VP), mitomisin + vindesin + sisplatin (MVP) veya alterne etoposid + sisplatin / vindesin + mitomisin (EP/VM) ile tedavi edilmiş toplam 203 hastadan, yaşlı (≥ 70 yaş) 43 hasta ile daha genç (<70 yaş) 160 hastanın tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Yanıt oranı (tam+kısmi yanıt) yaşlı grupta %44, genç grupta %28'tir. Ortalama sağ kalım süresi sırası ile 50 ve 43 haftadır. MVP veya EP/VM ile tedavi edilen yaşlı hastalarda grade 4 lökopeni genç gruba göre anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) daha sık bulunurken, nonhematolojik toksisiteler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ciddi miyelotoksisteyi mitomisinin yaşlılardaki değişen farmakokinetiğine bağlayan araştırmacılar performansı uygun yaşlı hastalarda sisplatinli rejimlerin tolere edilebileceği sonucuna varmışlardır. Souquet ve ark⁷ ise mitomisin + ifosfamid+sisplatin

ile tedavi ettiği 16 ileri evre yaşlı KHDAK olgusunda yanıt oranını %37,5 olarak bildirirken, ciddi miyelotoksisite ve renal toksisite ile karşılaştıklarından bu rejimin yaşlı hastalarda kullanımını önermemişlerdir.

Çalışmamızda sadece bir hastada 5. siklus sonrası gelişen grade 3 nefrotoksisite dışında nefrotoksisite tespit etmedik. Performansı uygun yaşlı hastalarda yeterli hidrasyon ve furosemid ve mannitol yardımı ile saatte 100-150 ml idrar çıkışının sağlanması ile sisplatinin güvenle uygulanabileceğini düşünmekteyiz. Tespit ettiğimiz miyelotoksisite ve nörotoksistenin şiddeti ve sıklığı genç hastalarda beklenen düzeylerdeydi.

Vinorelbin, gemicitabin, paklitaksel ve dosetaksel gibi yeni ajanların KHDAK'de kullanımının yaygınlaşması yaşlı hastalarda tedavi seçeneklerini arttırmaktadır. Gridelli ve ark⁸ ortanca yaşı 73 (70-80 yaş) olan toplam 43 ileri evre yaşlı KHDAK hastasını haftada bir, 30 mg/m² vinorelbin ile toplam 12 hafta tedavi etmiştir. %33 düzeyinde görülen grade 3-4 lökopeni dışında ciddi toksisite tesbit edilmemiştir. Hastaların %26'sında performans skorunda, %40'ında ağrı ve öksürükte ve %28'inde dispne iyileşme sağlanmıştır. Tam yanıt elde edilemezken, 10 hastada kısmi yanıt, 13'ünde stabil hastalık ve 19'unda progresyon saptanmıştır. 1 yıllık sağ kalım oranı %36 olarak bulunmuştur. ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group) çalışmasında 70 yaş ve üzeri toplam 191 ileri evre KHDAK olgusu vinorelbin veya en iyi destek tedavisi koluna randomize edilmiştir.⁹ Vinorelbin kolundaki 76 hastada tedaviye yanıt oranı %19.7 olmuştur. Vinorelbin iyi tolere edilmiş, ciddi toksisiteye neden olmamış ve yaşam kalitesini arttırmıştır. Vinorelbin kolunda ortalama sağ kalım süresi 28 hafta, diğer kolda 21 hafta; 1 yıllık sağ kalım oranı ise sırasıyla %32 ve %14 olarak belirlenmiştir.

Gemicitabin tedavide alternatif olabilecek ilaçlardan biridir. Furuse ve ark¹⁰ gemicitabin monoterapisi ile 57 ileri evre yaşlı KHDAK hastasında toplam yanıt oranını %26.3, ortalama sağ kalım süresini 9.8 ay ve 1 yıllık sağ kalım oranını %35.1 olarak bildirmiştir. Bir hasta grade 4 nötropeni ve trombositopeniye eşlik eden septik şok nedeniyle ölmüştür. Grade 3 anemi nisbeten sık olup %24.6 oranında gözlemlenmiştir. Takip eden Faz II çalışmalarda yanıt oranı %16-33 ve ortalama sağ kalım süresi 29-32 hafta olarak bildirilmiştir.^{11,12}

Gemicitabin ve vinorelbinin kombine uygulaması ile %26-34.9 yanıt oranı ve %31-33 1 yıllık sağ kalım oranı bildirilmektedir.^{13,14} Fraski ve ark¹⁵ 70 yaş ve üzeri ileri evre KHDAK toplam 120 hastayı iki kola randomize ederek vinorelbin 30 mg/m² (60 hasta) veya gemicitabin 1200 mg/m² + vinorelbin 30 mg/m² (60 hasta) ile tedavi etmiştir. Ortalama sağ kalım süresi kombinasyon kolunda 28 hafta, vinorelbin

kolunda 18 hafta, 1 yıllık sağ kalım oranı ise sırasıyla %30 ve %13 olarak belirlenmiştir. Sonuçta gem-sitabin + vinorelbin kombinasyonunun vinorelbin monoterapisine göre anlamlı düzeyde sağ kalım avantajı sağladığı ortaya çıkmıştır. MILES (Multi-center Italian Lung Cancer in the Elderly Study) çalışmasında ise toplam 707 hasta vinorelbin, gemitabin veya gemitabin + vinorelbin koluna randomize edilmiştir.¹⁶ Üç grup arasında yanıt oranı, progresyona kadar geçen süre, sağ kalım ve yaşam kalitesine katkı açısından istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Bu şekilde tedavide kombinasyon yerine gemitabin veya vinorelbin monoterapisi önerilmiştir.

Taksanlar, paklitaksel ve dosetaksel KHDAK tedavisinde en etkili ajanlardandır. Hainsworth ve ark¹⁷ performans durumu kombinasyon kemoterapisine uygun olmayan 65 yaş ve üzeri 39 hastada ileri evre KHDAK olgusunda haftalık 36 mg/m² dosetaksel altı hafta uygulanmış ve takip eden iki hafta boş geçilmiştir. Sekizinci hafta sonunda yanıt elde edilen olgularda maksimum 32. haftaya veya progresyona kadar tedaviye devam edilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiştir. Grade 4 miyelotoksisite tesbit edilmemiş, 3 hastada (%8) grade 3 lökopeni gelişmiştir. Ortalama sağ kalım süresi 5 ay ve 1 yıllık sağ kalım oranı %27 olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda sisplatin ve etoposid tedavisi ile %12.5 gibi nisbeten düşük bir yanıt oranı elde etmiş olmamıza rağmen, olguların ortalama sağ kalım süresi ve 1 yıllık sağ kalım oranı yeni ajanlar ile bildirilen sonuçlara yakındır. Grade 3 veya 4 toksisite sıklığını arttırmamış ve iyi tolere edilmiş olması yanında maliyetinin de düşük olması, bu rejimin yaşlı hastaların kemoterapisinde de bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, ileri yaşın tek başına, sisplatin uygulaması için bir kontraindikasyon oluşturmadığı ve dikkatli uygulandığında nefrotoksisite sıklığının azaltılabileceği sonucuna varılmıştır. Yeni ajanların yaşlı hastalarda kullanımı daha kolay gibi görünmektedir ve tedavide ciddi toksisite beklentisi daha azdır. Tedavi bireyselleştirilebilir. Örneğin kronik konstipasyonu olan bir hastada vinorelbin veya diyabetik nöropatisi olan bir hastada paklitaksel tercih edilmemelidir. Yeni, daha etkili ve daha iyi tolere edilebilen rejimlerin geliştirilmesi mevcut sonuçları iyileştirebilir.

Kaynaklar

1. Silverberg E. Cancer statistics. CA J 1988; 38:5-22.
2. 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 trials. BMJ 1995; 311:899-909.
3. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in elderly. Eur J Cancer 1997; 33:2313-4.
4. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47:207-14.
5. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-81.
6. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40:469-74.
7. Souquet PJ, Bombaron P, Brunel-Crova J, et al. Treatment of advanced and disseminated non-small cell lung cancer (NSCLC) in elderly patients: results of MIC regimen. Lung Cancer 1997; 18 (Suppl 1):24.
8. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two stage phase II study. Eur J Cancer 1997; 33:392-7.
9. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effect of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91:66-72.
10. Furuse K. Gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer for elderly patients. Gan To Kagaku Ryoho 1999; 26:890-7.
11. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. Lung Cancer 2000; 27:75-80.
12. Pasquini E, Tassinari D, Nicolini M. Gemcitabine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a valid option in geriatric patients. Lung Cancer 1999; 24:202.
13. Felui J, Gomez LL, Espinosa E, et al. Gemcitabine plus vinorelbine in non-small cell lung carcinoma patients age 70 years or older or patients who cannot receive cisplatin. Cancer 1999; 86:1463-9.
14. Beretta GD, Michetti G, Belometti MO, et al. Gemcitabine plus vinorelbine in elderly or unfit patients with non-small cell lung cancer. Br J Cancer 2000; 83:573-6.
15. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2529-36.
16. Gridelli C, Perrone F, Cigolari S, et al. The MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) phase III trial: Gemcitabine + vinorelbine vs vinorelbin and vs gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:308a.
17. Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer 2000; 89:328-33.