



Küçük hücreli akciğer kanserinde kemoterapi sonrası toraks radyoterapisinin lokal kontrole katkısı

The contribution of thoracic radiotherapy to local control after chemotherapy in small cell lung cancer

Huriye Şenay Kızıltan¹

1Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology

ABSTRACT

BACKGROUND: Small cell lung cancer (SCLC) accounts for 20% of all lung cancer cases. The main treatment is combined chemotherapy (CT) and without thoracic radiotherapy (RT) after CT, 82 % relapse occurs.

MATERIALS METHODS: The patients with SCLC were analyzed retrospectively. All patients had RT according to tumor volume after CT. The lowest radiation daily fraction dose was 180 cGy, highest 400cGy and median 250 cGy.

RESULTS: Apart from the response rates obtained at the end of CT and RT, no factor affecting the local control was detected.

DISCUSSION: The study showed to significant decreasing to local relapsing with thoracic RT after CT.

CONCLUSION: Although it is a small study, it is important to show the contribution of thoracic radiotherapy to local control in SCLC.

KEYWORDS: SCLC, thoracic radiotherapy, sclc
KT RT

Corresponding author: Huriye Şenay Kızıltan
Bezmialem Vakıf University, Faculty of
Medicine, Department of Radiation Oncology
e-mail:hskiziltan@gmail.com

Conflict of interest: There is no any conflict of
interest on the paper

Ethical approval: There is no need it because
It is a retrospective study.

ÖZET

AMAÇ: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanseri olgularının % 20'sini oluşturur. Başlıca tedavisi kombine kemoterapi (KT) olup KT sonrasında radyoterapi (RT) yapılmadığı takdirde % 82 nüks görülür. RT ile nüks oranı % 28'e düşmektedir. Bazı çalışmalarda KT sonrası toraks RT'sinin etkisi olmadığı bildirildiğinden bu konuda bir çalışma yapıldı.

YÖNTEM: KHAK hastaları retrospektif olarak analiz edilmiş Hastaların hepsinde KT sonrası tümör volümlerine göre RT yapılmıştı. En düşük 180 cGy, en yüksek 400cGy olmak üzere median günlük 250 cGy fraksiyonla RT yapılmıştır.

BULGULAR: KT ve RT sonu elde edilen cevap oranları haricinde lokal kontrolü etkileyen bir faktör tesbit edilmemiştir.

TARTIŞMA: KT sonrası toraks RT ilavesi ile lokal nüks oranlarında belirgin azalma olmuştur.

SONUÇ: Küçük bir çalışma olmasına rağmen toraks radyoterapisinin lokal kontrole katkısını göstermesi açısından önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: KHAK, toraks radyoterapisi, KHAK KT RT

GİRİŞ

KHAK çok agresif bir akciğer kanseri türü olup teşhis anında dahi sadece % 33'ü akciğerin bir tarafında sınırlıdır (1, 2). Tedavi edilmediği takdirde median yaşam 5-12 haftadır. Başlıca tedavisi kombine KT olup

yaygın evrede KT ile % 30-40, sınırlı evrede % 70-100 cevap alınır.

Tam veya tama yakın cevap alınan hastalarda KT sonrasında RT yapılmadığı takdirde %82 nüks görülür (3). RT ile torasik nüks oranı % 28'e düşmektedir. 2 yıllık yaşam oranları RT ilavesi ile %23'ten %40'a yükselmektedir (3).

KHAK'de en önemli prognostic faktor hastalığın yaygınlığıdır. Yaygın evrede sınırlı evreye göre sonuçlar belirgin olarak kötüdür. Diğer prognostik faktörler performans düşüklüğü, vena kava superior sendromu, LDH yüksekliği, Hb düşüklüğüdür (4).

1970-1980 arasında en çok kullanılan KT rejimi cyclophosphamide, vincristine, adriamicine (CVA) iken 1980'den sonra ethoposide içeren rejimler öne çıkmıştır (5). Sınırlı hastalıkta % 85-95 cevap alınır ve bunun % 50-60'ı tam cevaptır. Median yaşam 12-16 ay ve 2 yıllık yaşam % 15-25'tir. Yaygın hastalıkta objektif cevap % 75-85, tam cevap % 25, median yaşam 7-11 ay ve 2 yıllık yaşam nadirdir (6).

Sınırlı evre KHAK'de genellikle ethoposide ve cisplatin combine KT uygulanır. Bu tedavi uygulanmış olan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda 5 yıllık yaşam % 15-25 olarak bildirilmiştir (7, 8). Nüks hastalıkta farklı rejimler uygulanabilir (9-13).

Cerrahinin KHAK'de yeri pek yoktur. Soliter pulmoner nodüllerde cerrahi yapılan bazı çalışmalarda iyi neticeler bildirilmiştir. Bu hastalarda evre I'de 5 yıllık yaşam %35'dir.

KHAK hastalarında performansın iyi olması, kadın cinsiyet, sınırlı evre hastalık, KT ve RT'ye alınan cevap oranlarını olumlu etkiler, nüks oranları azalır (14).

Kliniğimizde cevap oranlarını ve local nüks oranlarını etkileyen faktörlerin analizi için retrospektif bir çalışma yapıldı.

YÖNTEMLER

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 1978-1994 yılları arasında 54 KHAK hastası retrospektif olarak analiz edilmiş ve en son 01.03.1995'e kadar takipleri yapılmıştır. KHAK tanısı almış, metastazı olmayan, RT öncesi en az 1 kür KT

almış hastalar çalışmaya dahil edildi. 3 hastada KT ile tam cevap elde edilmiştir. 8 hasta yaygın evre ve 43 hasta sınırlı evredir.

3 hasta KT sonu hastalığıdır. Hastaların KT öncesi evreleri öğrenilemediğinden sadece RT öncesi başvurusunda yapılmış evrelemeye göre değerlendirilebilmiştir.

Radyoterapi: Bu çalışmaya dahil edilen KHAK hastalarının hepsinde KT sonrası tümör volümlerine göre RT yapılmıştı. En düşük 180 cGy, en yüksek 400 cGy olmak üzere median günlük 250 cGy fraksiyonla RT yapılmıştır. Total doz median 44 Gy olup en düşük 38 Gy ve en yüksek 56 Gy olarak tesbit edildi. KT sonrası tümör, tutulu ve riskli lenf nodu bölgelerine 1 cm sınır verilerek konvansiyonel ve 2-D (Dimentional) yöntemi ile planlama yapılmıştı.

Tam cevap: Hastalık bulgularının radyolojik olarak tamamen yok olması

Kısmi cevap: Hastalık bulgularının radyolojik olarak % 50 üzerinde yok olması

Minimal cevap: Hastalık bulgularının radyolojik olarak % 25-50 yok olması

Satsyoner: Hastalık bulgularının radyolojik olarak % 25 altında yok olması

Progresyon: Hastalık bulgularının radyolojik olarak % 25'den fazla artış göstermesi olarak kabul edilmiştir. Cevap oranları tümörün RT öncesi ve sonrası birbirine dik en geniş iki boyutunun ölçülüp hesaplanması ile elde edilmiştir.

İstatistiksel incelemeler

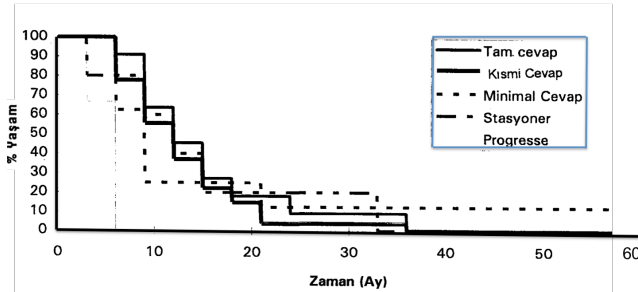
Yaşam eğrileri Kaplan Meier yöntemine göre hesaplanmıştır (15). Sonuçlar Log rank testi ile analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki yüzde şeklindeki oranlar ki-kare testi ile hesaplanmıştır (15). Yaş, evre, performans, kilo kaybı, supraklavikuler lenf nodu tutulumu, vena kava superior sendromu (VCSS) varlığı, RT dozu gibi faktörlerin hastalığı ve genel yaşam üzerine etkileri multivariate cox analizi ile hesaplanmıştır (15).

Tablo 1. Yaşam oranlarını etkileyen faktörler

Faktörler	Değişken	Genel yaşam p değeri	Nüksüz yaşam p değeri
Cinsiyet	Erkek/kadın	0.44	0.78
Yaş	38-72	0.33	0.91
Karnofski	50-80	0.99	0.8
VCSS	var-yok	0.02	0.56
RT dozu	38-56 Gy	0.94	0.87
Supra	+/-	0.48	0.62

VCSS: Vena cava superior sendromu Supra: Supraklavikuler lenf nodu pozitif RT: Radyoterapi KT: Kemoterapi

KT sonrası cevap alınmadığı halde RT sonrası tam cevap elde edilmiş 8 hastada median yaşam 11 aydır. KT ve RT sonrası kısmi cevap alınmış hastalarda median yaşam 12 ay, minimal cevap alınanlarda 9 ay, progresse olanlarda ise 6 ay olarak bulundu (Şekil 1).



Şekil 1. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası cevap oranlarına göre yaşam eğrisi

Tablo 2. Radyoterapi sonrası tam cevap elde edilen hastalarda radyoterapi ve tedavi öncesi özellikler

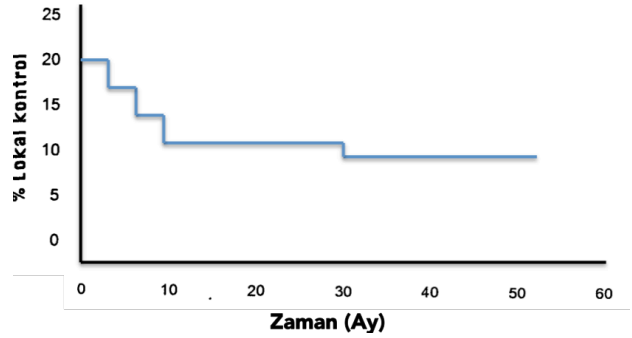
Öz	Hasta sayısı (%)	KT cevap (Ort)	OKT kür s	ORT doz (Gy)
Evre				
Sınırlı	5 (%62.5)	%20	4	46
Yaygın	3 (%37)	Progr	5	46
RT alanı				
M+P+S	2 (%25)	%0	1	47
M+P+B	2 (%25)	%40	4	46
S+M+P	3 (%37)	%50	6	38
P+Aks	1 (%25)	Progr	1	44
VCSS	2 (%25)	Progr	2	48

Öz: Özellikler ORT: Ortalama Radyoterapi dozu KT: Kemoterapi OKT s: Ortalama KT kür sayısı M: Mediasten P: Primer tumor S: Supraklavikuler lenf nodu tutulumu B: Bilateral Aks: Aksiller lenf nodu tutulumu VCSS: Vena Cava superior sendromu

VCSS mevcut olan 8 hastada median yaşam 9 ay, 1 yıllık yaşam %0 olup anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.02). Supraklavikuler lenf nodu metastazı varlığında da 1 yıllık yaşam

%0 olup yaşam oranlarına anlamlı bir etkisi gösterilmemiştir.

KT ve RT sonrası tam cevap elde edilmiş olan 11 olguda median lokal kontrol 26 ay, tüm hastalarda lokal kontrol median 20 ay, 4.5 yıllık lokal kontrol ise % 9'dur (Şekil 2).

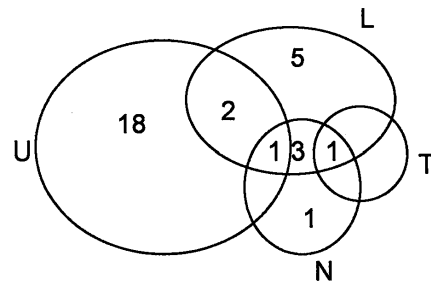


Şekil 2. Tüm hastalarda lokal kontrol eğrisi

KT sonrası tam cevap alınmadığı halde RT sonrası tam cevap elde edilmiş olan 8 hastanın 3'ü yaygın evreli olup 2 hastada VCSS ve 1 hastada aksiller lenfadenomegali vardı.

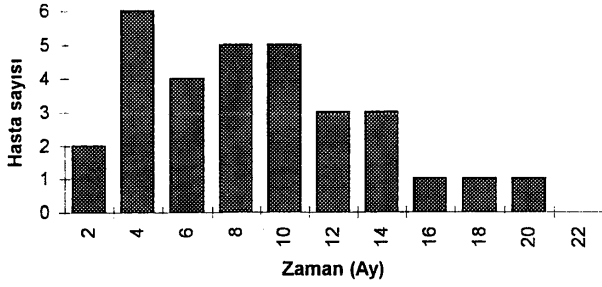
31 hastada takipleri sırasında nüks tesbit edildi. 21 hastada ilk nüks yeri sadece uzak metastazdı. Bunlardan 18'inde tek metastaz mevcuttu. 6'sında beyin, 4'ünde kemik, 3'ünde karaciğer metastazı mevcuttu. Diğer 3 hastada 2 metastatik odak görüldü. Birinde karaciğer ve paraaortik, diğer 2'sinde beyin ve kemik metastazları görülmüştür. İlk nüks yeri sadece lokal nüks olan 5 hasta mevcuttu (Şekil 3).

KT'ye tam cevap vermiş olan 3 hastadan 1'inde 16. ayda kemik metastazı ve 27. Ayda lokal nüks gelişmiştir. 34. Ayda hastalıklı takipte olup sonra takipten çıkmıştır. 3. hasta ise 14. Ayda hastaliksız olarak takiptedir.



Şekil 3. İlk nüks yerlerinin özellikleri, bölgesel lokal, nodal ve uzak metastaz oranları, (L: Alan içi

intratorasik lokal nüks, T: Alan dışı intratorasik lokal nüks, N: Nodal nüks, U: Uzak metastaz)



Şekil 4. İlk nükslerin aylara göre dağılımı

İlk nüks yerlerinin aylara göre dağılımı şekil 4'te gösterilmiştir.

KT sonrası tam cevap alınmadığı halde RT sonrası tam cevap alınmış 8 hastanın 6'sında nüks gelişmiştir. 2'sinde lokal nüks, 1'inde lokal, nodal, alan dışı intratorasik nüks birlikte görülmüştür. 1 hastada karaciğer, 1 hastada beyin ve kemik, 1 hastada paraaortik ve karaciğer metastazı birlikte görülmüştür. Bütün hastalarda ilk nüks yerleri ve oranları tablo 3'te gösterilmiştir. Bütün hastalarda toplam nüks oranı % 57'dir. Uzak metastaz oranı % 40.7, lokal nüks veya progresyon oranı %27.7'dir. Toplam beyin metastazı % 16.6, kemik % 20.3, karaciğer % 7.4 ve paraaortik metastaz oranı % 3.4 olarak bulunmuştur.

Toplam komplikasyon % 42.5 olup % 33.3 grad I, % 7.4 grad II, % 1.8 grad III toksisite görülmüştür.

TARTIŞMA

KHAK hastalarında KT'ye alınan cevap ilk kürlerde daha belirgindir (16). Tedaviye rağmen progresyon görülen hastalarda prognoz kötü olup median 14 haftadır (16).

Kliniğimizde yapmış olduğumuz bu çalışmada KT ve RT sonrası tam cevap elde edilmiş olan 11 olguda median lokal kontrol 26 ay, tüm hastalarda lokal kontrol median 20 ay, 4.5 yıllık lokal kontrol ise % 9'dur.

RT ile elde edilmiş başarılı neticelere rağmen yaşam oranlarının düşük olmasının sebebi KT ile elde edilmiş cevap oranlarının kötü olması ve hastalığın metastatik potansiyelinin yüksek olmasındandır. KT sonrası tam cevap

alınmış hastalarda median yaşam oranının 14 ay olması da bu görüşü destekler niteliktedir.

KT ve RT sonu elde edilen cevap oranları haricinde lokal kontrolü etkileyen bir faktör tesbit edilmemiştir.

KT sonrası tam cevap alınmadığı halde RT sonrası tam cevap alınmış hastaların % 25'inde lokal nüks, % 12.5 hastada lokal, nodal, alan dışı intratorasik nüks birlikte görülmüştür. Bütün hastalarda toplam nüks oranı % 57'dir. Uzak metastaz oranı % 40.7, lokal nüks veya progresyon oranı %27.7 olup literatürdeki diğer serilerden daha iyi bulunmuştur. Toplam beyin metastazı % 16.6, kemik % 20.3, karaciğer % 7.4 ve paraaortik metastaz oranı % 3.4 olarak bulunmuştur. Bu konuda yapılmış bir SWOG (Southwest Oncology Group) çalışmasında KHAK hastalarında toraks RT yapılmayan hastalarda lokal nüks oranlarında % 24 ile 55 arasında artış bildirilmiştir (17). Hiperfraksiyone rejimlerle ve sınırlı evre hastalıkta median yaşam oranlarında daha iyi neticeler bildirilmiştir (18, 19). Genel olarak KT sonrası 45 Gy toraks RT yapılmış serilerde, RT volümü içinde % 30, intratorasik % 50 nüks bildirilmiştir (20).

Toplam komplikasyon % 42.5 olup % 33.3 grad I, % 7.4 grad II, % 1.8 grad III toksisite görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki diğer serilerde elde edilenlerle uyumludur (21).

Küçük bir çalışma olmasına rağmen toraks radyoterapisinin lokal kontrole katkısını göstermesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1.Oldham RK, Greco FA. Small-cell lung cancer. A curable disease. Cancer Chemother Pharmacol. 1980;4(3):173-7.
- 2.Johnson D, Greco F. Small cell carcinoma of the lung. Crit Rev Oncol Hematol. 1986; 4(4):303-36.
- 3.Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, et al. Randomized trial of radiotherapy to the thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy

- and elective brain irradiation: a preliminary report. *J Clin Oncol.* 1984;2(11):1200-8.
- 4.Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol.* 1989;7(3):344-54.
- 5.Seifter E, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol.* 1988; 15(3): 278-99
- 6.Aisner J, Alberto P, Bitran J, et al. Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer workshop. *Cancer Treat Rep.* 1983;67(1):37-43.
- 7.David MJ, Bruce EJ. Small-cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2005; 36(6): 1385-96.
- 8.Zhang J, Qi HW, Zheng H, et al. Etoposide-cisplatin alternating with vinorelbine-cisplatin versus etoposide-cisplatin alone in patients with extensive disease combined with small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 4159-63.
- 9.Von PJ, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 658-67.
- 10.Altinbas M, Kalender ME, Ozen B, et al. Weekly topotecan for recurrent small cell lung cancer - a retrospective Anatolian Medical Oncology Group study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2909-1.
- 11.Wolf M, Pritsch M, Drings P, et al. Standard vs palliation chemotherapy in metastatic small cell lung cancer: An analysis on treatment efficacy and quality of life. *Lung Cancer* 1994; 11: S92.
- 12.Bunn PA, Carney DN. Overview of chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997; 24: 7-74.
- 13.Zochbauer-Muller S, Pirker R, Huber H. Treatment of small cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 1999; 10: 83-91.
- 14.Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000; 89: 523-33.
- 15.Sounders BD, Trap RG. Basic and clinical biostatistics. 148-200.1990
- 16.Salazar OM, Creech RH."The state of the art" toward defining the role of radiation therapy in the management of small cell bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980;6(8)1103-17.
- 17.Mira J, Livingston R, Moore T, et al. Influence of chest radiotherapy in frequency and patterns of chest relapse in disseminated small cell lung carcinoma. A Southwest OncologyGroup Study.*Cancer.* 1982;50(7):12 66-72.
- 18.Turrisi A, Glover D. Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(6):1473-9.
- 19.Mornex F, Trillet V, Chauvin F, et al. Hyperfractionated radiotherapy alternating with multidrug chemotherapy in the treatment of limited small cell lung cancer (SCLC). Groupe Lyonnais d'Oncologie Thoracique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(1):23-30.
- 20.Choi NC, Carey R. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(2):307-10.
- 21.Shapiro S, Perez CA. Management of sequelae of chest irradiation. *Mo Med.* 1989;86(11):746-50.