

---

# İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri İçin Sisplatin ve Vinorelbin

Üfuk YILMAZ\*, Gülay ÜTKANER\*, Enver YALNIZ\*, Sibel KARA\*, Gülrü ERBAY\*, Muharrem YÜKSEL\*

\* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, İZMİR

## ÖZET

Çalışmamızda metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) vinorelbin-sisplatin rejiminin etkinliğini, toksisitesini ve uygulanabilirliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamız prospektif klinik çalışma ve İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, 2K ve 7B kliniklerinde yapıldı. Daha önce tedavi görmemiş, evre III B (sadece malign pleural sıvılı) ve evre IV KHDAK'lı 45 hasta (hst), 6 kür için 3 hafta aralar ile tekrarlanan sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (1. gün) ve vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup> (1 ve 8. günler) ile tedavi edildi. Diğer dahil edilme kriterleri: ECOG performans durumu (PD) 0-2; yeterli kemik iliği, karaciğer, böbrek fonksiyonu. Kırk erkek, 5 kadın hasta; ortalama yaş 59, aralık 35-70; P.D. 0-1: 42 hst, P.D 2: 3 hst; skuamöz hücreli kanser: 11 hst, adenokanser: 11 hst, büyük hücreli kanser: 1 hst, alt tipi belli olmayan: 22 hst; evre III B: 7 hst, evre IV: 38 hst. Yanıt için değerlendirilen 45 olguda, 12 kısmi yanıt (%27), 14 stabil hastalık (%31) gözlemlendi. Ortanca sağkalım süresi 36 haftaydı. Bir yıllık sağkalım oranı %26.5 (%95 güven aralığı 27.2-44.8) idi. Ortanca 14 aylık takipten sonra, 45 olgunun 11'i yaşamaktadır. Ana toksisite hematolojiktir. Nötropeni (grade 3: %9.3, grade 4: %7.1), febril: %3 ve anemi (grade 2: %7, grade 3: %1.4). Nonhematolojik toksisite hafif veya orta derecedeydi. Tedavi iyi tolere edildi. Klinik sonuçlarımız, bu ilaçların bu doz şemasında kullanımını desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vinorelbin, KHDAK.

## SUMMARY

### Cisplatin and Vinorelbine for Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer

To determine the activity, toxicity and, feasibility of vinorelbine plus cisplatin regimen in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). A prospective clinical trial. İzmir Chest Disease and Surgery Training Hospital, 2K and 7B clinics 45 previously untreated patients (Pts) with stage III B (malignant pleural effusion only) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) were treated with cisplatin 100 mg/sqm (day 1) and vinorelbine 25 mg/sqm (days 1 and 8), to be repeated every three weeks for six cycles. Additional eligibility criteria: ECOG performance status (PS) 0-2; adequate bone marrow, liver, kidney function. Patients' characteristics were; 40 males, 5 females; mean age 59 years, range 35-70; P.S. 0-1: 43 Pts, P.S. 2: 4 Pts; squamous cell carcinoma: 11 Pts, adenocarcinoma: 11 Pts, large cell carcinoma: 1 Pt, unspecified: 22 Pts; stage III B: 7 Pts, stage IV: 38 Pts. Among 45 Pts evaluable for response, 12 partial response (27%), 14 stable disease (31%) were observed. Median survival was 36 wk. One year survival rate was 26.5% (95% confidence interval, 27.2-44.8). Of the 45 patients, 11 are alive after median follow-up of 14 months. The major toxicity was hematological: neutropenia G3: 9.3%, G4: 7.1%, febrile: 3% and anemia (G2: 7%, G3: 1.4%). Nonhematological toxicity was mild or moderate. Treatment was well tolerated. Our clinical results support the use of these drugs in this dosage schedule.

**Key Words:** Vinorelbine, NSCLC.

Günümüzde, akciğer kanseri erkekler ve son zamanlarda da kadınlar arasında kanser ölümleri arasında önemli bir yere sahiptir. Akciğer kanserlerinin %75 gibi önemli bir bölümünü de küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. KHDAK'inde ilk seçilecek tedavi rezeksiyon olmasına rağmen tanı anında olguların %40'ı lokal ileri, %35'i metastatik hastalığa sahip iken ancak %25'i cerrahi tedaviye uygundur. Hastalığın malign plevral sıvı ile birlikte olması ise prognozun iyi olmadığını bir işaretidir (1).

Sisplatin, ileri evre KHDAK'nin kemoterapisinde temel bir role sahiptir. Sisplatin bazlı kemoterapiler ile destek tedavisini karşılaştıran çeşitli randomize çalışmalarda, kemoterapi grubunda ortalama yaşam süresinde 4 ayı aşmayan iyileşmeler saptanmıştır (2). Semisentetik bir vinka alkaloidi olan vinorelbinin 30 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozda uygulanması ile evre III ve IV KHDAK'li 62 olguda, %29 yanıt oranı sağlanmış olup nötropeni düzenli haftalık kullanımı sınırlayan temel yan etki olarak bulunmuştur (3). Vinorelbinin aynı doz ve şemada sisplatin ile kombine edildiği faz I ve II çalışmalarda, kombinasyon aktif olmasına rağmen myelosüpresyon nedeniyle sık olarak doz azaltmasına veya tedavinin ertelenmesine neden olmuştur (4). Sonuç olarak verilen gerçek doz, daima planlanan dozun altında kalmaktadır. Bu nedenle, biz de diğer araştırmacıların yaptığı gibi 1 ve 8. günlerde 25 mg/m<sup>2</sup> vinorelbin dozunun seçtik (5).

Bu çalışmanın amacı, malign plevral sıvı nedeniyle evre IIIB ve metastatik KHDAK'li olgularda 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin (1. gün) ve 25 mg/m<sup>2</sup> vinorelbin (1 ve 8. günler) kombinasyonunun etkinliğini, yan etkilerini ve uygulanabilirliğini araştırmaktır.

## MATERYAL ve METOD

### Hastalar

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıdaki gibidir. Histolojik veya sitolojik olarak KHDAK tanısı alması, hastanın yaşının 70'den küçük olması, performans durumunun Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) değerlendirmesine göre 0-1-2 olması, yeterli kemik iliği (lökosit > 3000/mm<sup>3</sup>, granülosit > 1500/mm<sup>3</sup>, trombosit >

100.000/mm<sup>3</sup>), karaciğer (serum transaminaz değerlerinin normalin 2 katından az, total bilirubin 1.5 gr/dL'den az olması) ve böbrek (serum kreatinin değerinin 1.5 gr/dL'nin altında olması) rezervinin olması, olgunun malign plevral sıvı nedeniyle evre IIIB veya IV olması.

Aktif ciddi infeksiyon, kronik furosemid, propranolol, hidralozin diazoksit kullanımı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgular standart bir protokole (düz ve yan akciğer grafisi, toraks ve beyin bilgisayarlı tomografi, batın ultrasonografi ve kemik sintigrafisi) göre evrelendirildi. Çalışmanın başlangıcından, 1997 yılı Temmuz ayına kadar, karşı akciğerdeki nodüller metastaz olarak kabul edilirken bu tarihten sonra, aynı taraf, primer tümörden farklı lobaaki satellit nodüllerde metastaz olarak değerlendirildi. Çalışmaya girişte ve her kemoterapi öncesi düz akciğer grafisi çekildi, tam kan sayımı, kan biyokimya (üre, kreatinin, LDH, GGT, transaminazlar, bilirubinler, alkalen fosfat, iyonlar) ve tam idrar analizi yapıldı. Her kemoterapi kürünün, 8 ve 15. günlerinde ayrıntılı tam kan sayımı tekrarlandı.

### Tedavi

Olgulara, 21 gün aralar ile sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> (1. gün) ve vinorelbin (Navelbine; Burroughs Wellcome Co, Research Triangle Park, NC; Pierre Fabre Medicament, Paris, Fransa) 25 mg/m<sup>2</sup> (1 ve 8. günler) uygulandı. Sisplatin, 2000 cm<sup>3</sup> %0.9 sodyum klorür ile hidrasyondan sonra 500 cm<sup>3</sup> %5 dekstroz solüsyonu içinde 30 dakikada uygulandı. Akut emezisden korunma için oral granisetron (günde 2 defa 1 mg) ve 20 mg intravenöz deksametazon, gecikmiş emezisden korunma için oral metaklopramid ve deksametazon (2-5. günlerde) verildi. Vinorelbin ise 150 cm<sup>3</sup> %5 dekstroz solüsyonu içinde 15-20 dakikada uygulandı. 500 cm<sup>3</sup> %5 dekstroz solüsyonu, damar yolunu yıkama amacıyla eş zamanlı olarak verildi.

### Yanıt Değerlendirmesi

Olgular, 2 veya 3. kür kemoterapiden sonra yanıt yönünden bilgisayarlı toraks tomografisi ile değerlendirildi. Tam veya kısmi yanıt alınanlarda ve performansında düzelmeye olan stabil hastalık-

ta kemoterapi, maksimum 6 kür veya progresyona kadar devam edildi. Birinci kür sonunda progresyon izlenen olgularda yanıt progresif hastalık olarak değerlendirilip kemoterapi sonlandırıldı.

Tam yanıt; en az 4 hafta için tümörün tüm klinik kanıtlarının tam olarak kaybolması, kısmi yanıt; yeni lezyonlar ortaya çıkmaksızın, en az 4 hafta için tümörün %50 veya daha fazla küçülmesi, stabil hastalık; yeni lezyonlar ortaya çıkmaksızın, en az 4 hafta için tümörün %50'den az küçülmesi ya da %25'den az büyümesi, progresif hastalık (tümörde %25'den fazla artma ya da yeni tümöral lezyonların ortaya çıkması olarak tanımlandı. Sağkalım süresi, tedavinin başlangıcından ölüme kadar geçen süre ya da olgunun son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım analizi Kaplan ve Meier yöntemine göre yapıldı (6). Toksikite ise Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi.

Bu çalışma için hastanemiz Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

### BÜLGÜLER

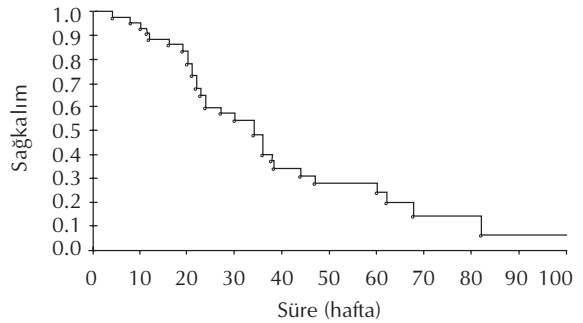
Eylül 1995'den Eylül 1998 tarihine kadar, daha önce tedavi almamış 47 olgu çalışmaya dahil edildi. İki olgu, 1. kür kemoterapi sonrası kontrole gelmediği için değerlendirme dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 45 olgunun özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgulara, toplam 140 kür (her hasta için ortalama; 3 kür, aralık 1-6) kemoterapi uygulandı. Üç olguda belirgin tümör progresyonu, bir olguda yan etki (iskemik göğüs ağrısı, ventriküler erken vuru, ST çökmesi) nedeniyle kemoterapi ilk 2 kürü tamamlamadan sonlandırıldı. Bu olgularda, tedaviye yanıt progresif hastalık olarak değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan 45 olgunun 12'sinde (%27) kısmi yanıt, 14'ünde (%31) stabil hastalık, 19'unda (%42) progresif hastalık saptandı. Bir olguda dehidratasyon nedeniyle erken ölüm oluştu. Medyan sağkalım 34 hafta (%95 güven aralığı, 25.64-42.36 hafta), 1 yıllık sağkalım oranı %28.7 olarak tespit edildi. Sağkalım eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Halen, medyan takip süresi 14 ay olup, 45 olgunun 11'i sağdır.

**Tablo 1. Olguların özellikleri.**

Cinsiyet (erkek/kadın)	40/5
Ortalama yaş (yıl)	59 (aralık, 35-70)
Evre	
IIIB	7
IV	38
Histoloji	
Skvamöz hücreli	11
Adenokarsinom	11
Büyük hücreli	1
Alt tipi belli olmayan	22
Performans durumu	
ECOG 0-1	42
ECOG 2	3
Metastaz yeri	
Beyin	9
Karaciğer	8
Kemik	13
Akciğer	12
Cild	1
Renal	2
Surrenal	4
Dalak	1

**Toksikite:** Uygulanan toplam 140 kemoterapi küründe gelişen ana toksik etkiler Tablo 2'de gösterilmiştir. Myelosüpresyon, en sık rastlanan toksisitelerden biriydi. Ancak, trombositopeniye rastlanmadı. Bir kadın olguda, 4 ve 5. kürlerde iskemik karakterde göğüs ağrıları gelişti. Bir erkek olguda ise, iskemik göğüs ağrısı, ventriküler erken vuru ve ST çökmesi gelişti ve kardiyoloji servisine gönderildi. Bu olguda tedaviye, vena



**Şekil 1. Tüm grupta genel sağkalım.**

**Tablo 2. Uygulanan 140 kemoterapi küründe saptanan toksisitelerin dağılımı.**

Toksosite	Gr 1 no (%)	Gr 2 no (%)	Gr 3 no (%)	Gr 4 no (%)
Hematolojik				
Nötropeni	2 (1.4)	6 (4.3)	13 (9.3)	10 (7.1)
Anemi	12 (8.6)	10 (7.1)	2 (1.4)	1 (0.7)
Nonhematolojik				
Renal	18 (12.8)	3 (2.2)	0	0
Hepatik	10 (7.1)	6 (4.3)	0	0
Emezis	4 (2.8)	9 (6.5)	21 (15)	9 (6.4)
Alopesi	15 (10.7)	6 (4.3)	3 (2.2)	0
Nöropati	5 (3.6)	1 (0.7)	0	0
Mukozit	(0.7)	0	0	0
Kalp ritmi	3 (2.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
Kalp fonksiyonu	0	0	3 (2.2)	0

kava superior sendromu nedeniyle palyatif torasik radyoterapi ile devam edildi. Çalışmamızda 3-4. derece şiddetinde renal, hepatik ve nörotoksosite saptanmadı. Dört (%2.8) nötropenik olguda febril atak gelişti.

### TARTIŞMA

Çalışmamız, 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin 1. gün ve 25 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 8. günler vinorelbin uygulamasının, malign plevral sıvı nedeniyle evre IIIB ve metastatik KHDAK'li olgularda aktif ve uygulanabilir olduğunu gösterdi. Nötropeni, en sık rastlanan doz kısıtlayıcı toksisiteydi.

Metastatik KHDAK'li olgularda, sistemik kemoterapi ile destek tedavisini karşılaştıran randomize klinik çalışmaların metaanalizi, sisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinin sağkalım süresi ve hayat kalitesinde iyileşmeler sağladığını göstermiştir (2). 1970 ve 1980 yıllarında, metastatik KHDAK'li olgularda yapılan faz II çalışmalarında sisplatin, ifosfamid, mitomisin-C, vinblastin, vindesin gibi ilaçlar tek ajan olarak %15'in üzerinde cevap sağladığı gösterilmiştir. Çeşitli gruplar tarafından yapılan faz III sisplatin bazlı kemoterapi çalışmalarında, ortalama sağkalım süresi 6 ay, bir yıllık sağkalım oranı ise %15-20 olarak bildirilmiştir (2).

Günümüzde, ileri ve metastatik evre KHDAK'li olguların tedavisinde, yeni kemoterapötik ilaçların tek veya kombine kullanımının yüksek akti-

vite göstermesi, araştırmacılar arasında bir iyimserlik havası doğmasına neden olmuştur. Le Chevalier ve arkadaşları, tek başına vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup>/hafta) ile %14 yanıt oranı, 31 hafta medyan sağkalım süresi, %30 bir yıllık sağkalım oranı, sisplatin (120 mg/m<sup>2</sup>)-vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup>/hafta) kombinasyonu ile de %30 yanıt oranı, 40 hafta medyan sağkalım süresi, %35 bir yıllık sağkalım oranı sağlamışlardır (7). Myelosüpresyon, en önemli toksisite olarak bildirilmiştir. Sisplatin-vinorelbin kombinasyonunda hastaların %79'unda 3-4. derece myelosüpresyon gözlenmiştir. SWOG (Southwest Oncology Group) tarafından yapılan bir çalışmada sisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>-vinorelbin 25 mg/m<sup>2</sup>/hafta kombinasyonu ile %25 yanıt oranı, 28 hafta medyan sağkalım süresi, %33 bir yıllık sağkalım süresi sağlanmıştır (8).

Kurt ve arkadaşları opere edilemeyen, ileri evre KHDAK'li 38 olguda, 100 mg/m<sup>2</sup> sisplatin 1. gün ve 30 mg/m<sup>2</sup>/hafta (1 ve 8. günler) vinorelbin ile %47 kısmi yanıt, 7 ay medyan sağkalım süresi elde etmişlerdir. Uyguladıkları 166 kür kemoterapinin %15'inde 3-4. derece nötropeni gelişmiş ve granülosit-koloni stimülan faktör ile kontrol altına almışlardır (9).

Martoni ve arkadaşları, evre IIIA-B ve IV KHDAK'li olgularda 60 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ve 25 mg/m<sup>2</sup>/hafta vinorelbin (1 ve 8. günler) kombinasyonu ile %27 objektif yanıt oranı (%2 tam ya-

nit, %25 kısmi yanıt), 9.6 ay ortalama sağkalım süresi, %39 bir yıllık sağkalım oranı elde etmişlerdir (10). Bretti ve arkadaşları, 99 inoperabil KHDAK'li olguda 80 mg/m<sup>2</sup> sisplatin ve 25 mg/m<sup>2</sup> vinorelbin (1 ve 8. günler) ile %28.3 objektif yanıt oranı elde etmişler ve %8 üç-dördüncü derece nötropeni görmüşlerdir (4). Depierre ve arkadaşları, 231 olgu içeren tek başına vinorelbin ile sisplatin ve vinorelbin kombinasyonunun karşılaştırıldığı faz III çalışmasında objektif yanıt oranı (sırasıyla, %16 ve %43) ve progresyona kadar geçen sürede (sırasıyla 10 hafta ve 20 hafta) düzelmeye olduğunu ancak sağkalım süresinde (sırasıyla 32 hafta ve 33 hafta) bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda elde edilen, %27'lik objektif yanıt oranı ve 34 haftalık medyan sağkalım süresi ile %28.7'lik bir yıllık sağkalım oranı, daha önce yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar ile uyumludur. Objektif ve tam yanıt oranımızın düşük olması, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun %84'ünü evre IV KHDAK'li olguların oluşturmasına bağlanabilir.

Myelosüpresyon, en sık rastlanan doz kısıtlayıcı yan etkiydi. Tüm kürlerin %16.4'ünde gözlenen 3-4. derece nötropeni ve 4 febril atak koloni stimulan faktör kullanmaksızın kontrol altına alınamadı. Tüm kürlerin 3'ünde (%2.1) 3-4. derece anemi gelişti. Bu olgularda tekrarlanan kan transfüzyonlarına gereksinim oldu. Kemoterapi öncesi elektrokardiyografik incelemelerinde patolojik bulgusu olmayan 2 olgumuzda ciddi kardiyolojik yan etki gelişti. Dördüncü ve beşinci kürlerde benzer iskemik göğüs ağrıları gelişen kadın olgumuzda, yan etkiler 1. günde gelişti ve dil altı nitrat uygulaması ile yakınmaları geçti. Ancak, 8. gün vinorelbin uygulamasında kardiyolojik yan etki saptanmayan bu olgunun kemoterapisi, 5. kür birinci gün uygulamasından sonra sonlandırıldı. Birinci kür kemoterapinin ilk günü, iskemik göğüs ağrıları ve ventriküler erken vuruları gelişen diğer olgumuzda kardiyolojik yan etki, koroner yoğun bakım ünitesinde takibi gerektirecek derecede şiddetliydi. Her iki olgumuzda kardiyolojik yan etkinin, kemoterapi uygulamasının 1. günü gelişmiş olması sisplatin ve vinorelbine bağlı ilaç toksisitesi yanında hidrasyon amacıyla verilen sıvılara bağlı bir kardiyak yüklenmeyi de akla getirmektedir.

Sonuç olarak, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda sisplatin ve vinorelbin

kombinasyonunun çalışmamızda uygulanan doz ve şemada aktif, tolere edilebilir ve uygulanabilir bir rejim olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Panadero FR. Lung cancer and ipsilateral pleural effusion. *Ann Oncol* 1995; 6: 25-7.
2. Ramanathan RK, Belani CP. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Past, present, and future. *Semin Oncol* 1997; 24: 440-54.
3. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A phase II study of navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 115-9.
4. Berthaud P, Le Chevalier T, Ruffie P, et al. Phase III study of navelbine (vinorelbine) plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1863-5.
5. Bretti S, Berutti A, Gorzagno G, et al. Multicenter phase II trial of intermediate dose cisplatin and vinorelbine in inoperable non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 1996; 14: 353-60.
6. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; 53: 457-81.
7. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
8. Wozniak AJ, Kromlay JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized phase III trial of cisplatin (CDDP) vs. CDDP plus navelbine (NVB) in treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of a Southwest Oncology Group Study (SWOG-9308). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 374.
9. Kurt B, Gülhan M, Şaban S, Çapan N. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde navelbin-sisplatin kombinasyonunun kemoterapisi. *Toraks Derneği İkinci Kongresi. Antalya, 6-10 Mayıs, 1998.*
10. Martoni A, Guaraldi M, Piana E, et al. Multicenter randomized clinical trial on high-dose epirubicin plus cisplatin versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 22: 31-8.
11. Depierre A, Chastang C, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial. *Ann Oncol* 1994; 5: 37-42.

## Yazışma Adresi:

Dr. İrfan YILMAZ  
1399 Sok. No: 15/11  
Alsancak, İZMİR