
Gazi Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedavi gören küçük hücreli akciğer kanseri tanılı hastaların retrospektif analizi

Ö. Petek ERPOLAT¹, Fatih GÖKSEL¹, Hüseyin BORA¹, Müge AKMANSU¹, Diclehan ÜNSAL¹,
Can ÖZTÜRK², İbrahim EGEHAN¹, Haluk AŞIKOĞLU¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)'nin temel tedavisi kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) olmasına rağmen, bu kombinasyon içinde RT'nin zamanlaması, dozu, fraksiyon şeması ve profilaktik kranial ışınlamanın yapıp yapılmaması gibi tartışmalar devam etmektedir. Retrospektif incelememizde tartışmalı konuları hastalarımız üzerinde incelemeye çalıştık. 1995-2002 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda tedaviye alınan sınırlı evre KHAK'lı, dosya verileri yeterli olan 70 hasta üzerinde araştırma yapıldı. KT yanıtı, toplam RT dozu ve RT'nin başlama zamanı ile ilgili verilere göre hastalar gruplandırıldı ve genel sağkalım üzerine bu değişkenlerin etkileri analiz edildi. Değerlendirilen 70 hastada kadın/erkek oranı: 5/1 ve ortalama yaş 55 (31-80) yıl idi. Ortalama izlem süresi 10 ay, ortalama sağkalım süresi 16 ay idi. RT öncesi uygulanan KT'ye 47 (%67) hastanın objektif yanıt (tam + kısmi) verdiği gözlemlendi. KT yanıtı olanlarda sağkalımın daha iyi olduğu bulundu (median 11 aya karşın altı ay, $p=0.002$). 50 Gy'den yüksek doz uygulamanın sağkalım üzerine etkisinin olmadığı bulundu. RT'nin dördüncü kür KT'den önce başlatılmasının sağkalımı artırdığı gözlemlendi (median 14 aya karşın sekiz ay, $p=0.01$). Profilaktik kranial ışınlamanın sağkalım üzerine etkisi sağkalım analizlerinde gözlenmemesine rağmen Cox-regresyon analizinde sağkalımı etkileyen bir parametre olduğu bulundu. RT esnasında en sık gözlenen komplikasyon öze fajit olmasına rağmen, grade III öze fajit 1 (%3) hastada izlenmekteydi. KT'ye yanıt gözlenmesi sağkalım için bir gösterge olarak kabul edilebilir. RT'ye KT'nin erken döneminde başlanması, 50 Gy'den yüksek RT dozlarının kullanılmaması ve profilaktik kranial RT'nin yanıt gözlenen tüm olgulara uygulanması gerektiği retrospektif çalışmadan çıkardığımız sonuçlardır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli akciğer kanseri, kemoterapi, radyoterapi.

SUMMARY

Retrospective analysis of patients with small cell lung cancer treated at Gazi University Department of Radiation Oncology

Erpolat OP, Goksel F, Bora H, Akmansu M, Unsal D, Ozturk C, Egehan I, Asikoglu H

Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ö. Petek ERPOLAT, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Beşevler,
ANKARA - TÜRKİYE

e-mail: petektater@yahoo.com

The combination of radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT) is the main treatment modality of limited-stage small cell lung cancer (SCLC). The application of radiation timing, doses, fraction schedules in this modality and the indication of prophylactic cranial irradiation is recently controversial. In this retrospective study, these subjects were evaluated by considering our patients results. Seventy patients having adequate data for examination with limited-stage SCLC were referred to our clinic in the period between December 1995 and December 2002. The patients were classified according to their response to CT, the dose and timing of RT applications. The effects of obtained variables on overall survival were analyzed. Male/female ratio was 5/1; and the mean age was 55 years (range 31-80 years). The mean follow-up of all patients was 10 months and the mean survival time was 16 months. An objective (complete and partial) response to CT administered before RT was seen in 47 (67%) patients. The survival time was better in the CT responding patients (median 11 months versus 6 months, $p=0.002$). The application of more than 50 Gy radiation dose was found to be ineffective on survival. An improvement in survival was observed in RT application beginning before fourth cycle CT (median 14 months versus 8 months $p=0.01$). In despite of the ineffectiveness of prophylactic cranial irradiation on survival is observed in survival analysis, it was found to be a parameter affecting survival in Cox-regression analysis. However the most frequently complication during RT was oesophagitis. Grade III was seen in 1 (3%) patient. The response to CT can be accepted as an indicator for survival. We concluded that the administering of RT in the beginning of CT, not administering radiation doses of more than 50 Gy and the necessity of applying prophylactic cranial irradiation to all patients showing complete response are points to be considered according to our retrospective analysis.

Key Words: Small cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %18'ini oluşturmaktadır (1). KHAK evrelemesi için TNM ve Veterans Administration evrelemesi yaygın olarak kullanılmaktadır ve buna göre, bir radyoterapi (RT) alanına giren tümör sınırlı evre olarak kabul edilmektedir. KHAK'lı olguların %30'u tanı anında sınırlı evrededir. Hızlı bir seyir gösteren KHAK sitotoksik ajanlara ve RT'ye oldukça duyarlıdır (2). Tek başına kemoterapi (KT) ile tedavi edilen olguların yaklaşık %80'inde primer tümör bölgesinde lokal başarısızlık gözlenmektedir. RT ile KT'nin kombine kullanımı tek başına KT kullanımına kıyasla hem lokal kontrol hem de genel sağkalım oranlarında belirgin bir avantaj sağlamaktadır (3-5). 1990'lı yılların başında yayınlanan iki meta-analizde KT ile RT ve RT kombinasyonunun sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki meta-analizde de üç yıllık sağkalımın kombine kolda daha iyi olduğu belirtilmiştir ve kombine kolda %5.4'lük bir artış sağlandığı gözlenmiştir (5,6).

Sınırlı evrede KT ve RT kombinasyonu standart tedavi olarak kabul edilmektedir. RT ve KT zamanlaması ile ilgili ilk çalışmalar Kanadalı araştırmacılar tarafından rapor edilmiş ve eşzamanlı uygulanması konusunda olumlu sonuçlar bildirilmiştir (7). Japon Onkoloji Klinik Grubu'nun yürüttüğü çalışmada KT ile eşzamanlı ve ardışık olarak 45 Gy konvansiyonel RT uygulanmış ve

eşzamanlı RT uygulamasının istatistiksel anlamlılık elde edilemeye de belirgin bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (2). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde ise RT'ye başlama zamanına göre sağkalım oranları karşılaştırılmış ve dokuz haftadan önce RT'ye başlanması ile iki yıllık sağkalımda küçük ama anlamlı bir düzelme sağlandığı belirtilmiştir (8).

KHAK'da hücrelerin hızlı bölünme özelliği nedeniyle alternatif RT fraksiyonasyonunun etkili olacağı düşünülmüştür. Hiperfraksiyone (HF) rejimin erken sonuçlarında bu şemanın bir avantaj sağlamadığı bildirilmesine rağmen uzun dönem sonuçlarının konvansiyonel rejime göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (4).

Çalışmaların çoğunda 50 Gy ve üzerindeki dozların lokal kontrol oranını artırdığı belirtilse de bu konu netliğe kavuşmamıştır. Kanser Lösemi Grubu B (CALGB)'nin Faz II-III çalışmalarında 70 Gy konvansiyonel RT'nin beş yıllık sağkalımının HF kola göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (9,10).

KHAK'lı olgularda beyin metastazının gelişme riski çok fazladır ve yaşam süresi uzadıkça beyin metastazı oranının arttığı belirtilmektedir (3,4). KT'nin fazla etkili olmadığı bu bölgede tartışmalı olmakla beraber profilaktik kranial ışınlama (PKI) kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğunda

genel sağkalıma katkısı olmadığı halde hastaliksiz sağkalımı artırdığı bildirilmiştir. Auperin ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz sonucunda indüksiyon tedavisine yanıt veren olgularda PKI ile mortalitede %16'lık bir azalma, üç yıllık sağkalım oranında ise %5.4'lük bir artış sağlandığı belirtilmiştir (11).

KHAK'da KT ile RT standart tedavi yaklaşımı olmakla beraber bu tedavilerin kombinasyon şekli ve zamanlaması, RT fraksiyonasyon şeması ile toplam dozu, PKI uygulama endikasyonu ile dozu tartışmalıdır. Retrospektif klinik çalışmamızda güncel bilgiler ışığında bu konuların incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Aralık 1995-Aralık 2002 tarihleri arasında kliniğimize başvurarak sınırlı evre KHAK tanısı ile küratif RT uygulanan ve dosyadaki kayıtları analiz için yeterli olan 70 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme için yaş, cinsiyet, KT kombinasyonu, RT öncesi ve sonrası uygulanan KT kür sayısı, RT fraksiyon dozu ve toplam doz, RT esnasında gözlenen komplikasyonlar, PKI uygulaması ve dozu gibi inceleme parametreleri tespit edilerek, veriler dosya kayıtlarından oluşturuldu.

KT'ye yanıt değerlendirmesi, tanı anında ve RT öncesinde yapılmış olan mevcut radyolojik görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) karşılaştırılarak yapılmıştı. RT yanıtının değerlendirilmesi de RT öncesi ve ışınlamadan sonraki bir ile üç ay içinde yapılan radyolojik bulguların karşılaştırılması yapılarak elde edilmişti. KT ve RT yanıtları tam, kısmi (%50'den fazla), stabil (%50'den az) ve progres olmak üzere dört grupta sınıflandırıldı. İlâveten tam ve kısmi yanıt toplamı objektif yanıt kabul edilerek sağkalım değerlendirilmesi için ayrı bir parametre olarak kullanıldı.

RT'ye başlama zamanı ile ilgili değerlendirme üç kür KT'den önce ve sonra olmak üzere iki gruba ayrılarak yapıldı. Buna göre KT'nin üç kür öncesinde ve üçüncü kürü ile birlikte RT alan hastalar "erken"; üç kür KT'den sonra RT alan hastalar ise "geç dönem" içine dahil edildi. Uygulanan RT dozuna göre sağkalım analizi için 50 Gy'lik doz düzeyi esas alındı. Hastalar analiz için 50 Gy altı ve üstü RT alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların tedavi yanıtları ve son durumları ile ilgili bilgiler dosya kayıtlarından elde edildi. Analiz için dosya kayıtlarının yeterli olmadığı düşünülen tüm hastalara iletişim araçları ile ulaşılarak bilgiler güncellendi. Sağkalım analizi için son kontrol tarihi esas alındı.

İstatistiksel analiz, SPSS yazılımında (versiyon 10.0) hazırlandı. KT ve RT cevaplarına göre hasta dağılımının değerlendirilmesinde iki değişken arasındaki bağlantı testlerinden Spearman-Rho testi kullanıldı. 0.05 güven aralığında korelasyon anlamlı kabul edildi. Sağkalım eğrilerini belirlemek için Kaplan-Meier metodu, hasta alt gruplarının sağkalım oranlarındaki farklılıklarını karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı (12). Sağkalımı etkileyen değişkenler Cox-regresyon analizi kullanılarak yapıldı. 0.05 ve altındaki p değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

BÜLGÜLAR

Değerlendirilen 70 hastanın 58 (%83)'i erkek, 12 (%17)'si kadındı. Bu olgularda erkek/kadın oranı: 5/1'di. Ortalama yaş 55 (31-80) yıl idi. Hastaların hepsine sistemik KT uygulanmıştı. En sık kullanılan kombine KT rejimi sisplatin + etoposiddi. KT ile RT'nin ardışık uygulandığı hastalarda RT öncesi uygulanan KT'de sisplatin 80 mg/m²'den 21 günlük aralarla birinci günde, etoposid 120 mg/m²'den aynı arayla bir-üçüncü günlerde uygulanmıştı. RT ile eşzamanlı olarak uygulanan KT, RT'nin ilk üç ve son üç gününde, sisplatin 80 mg/m²'den birinci günde, etoposid 100 mg/m²'den bir-üçüncü günlerde verilmişti. Hematolojik toksisite gelişen hastalarda etoposid dozunda %20 doz azaltılması uygulanmıştı. Hastaların tümüne uygulanan KT kür sayısı dört-altı arasında olup, en az dört kür KT uygulanmıştı.

RT öncesi yapılan KT yanıtının değerlendirilmesinde 12 (%17) hastada tam yanıt, 35 (%50)'inde ise kısmi yanıt izlendi. Hastaların 47 (%67)'sinde ise objektif (tam + kısmi) yanıt gözlemlendi. KT'ye objektif yanıt verenlerin median sağkalımı 11.5 ± 2.85 ay (%95 güven aralığında 5.9-17.09); yanıt vermeyen stabil ve progresif hastalarda ise 6.03 ± 0.87 ay (%95 güven aralığı 4.3-7.73) idi. Buna göre KT'ye objektif yanıt

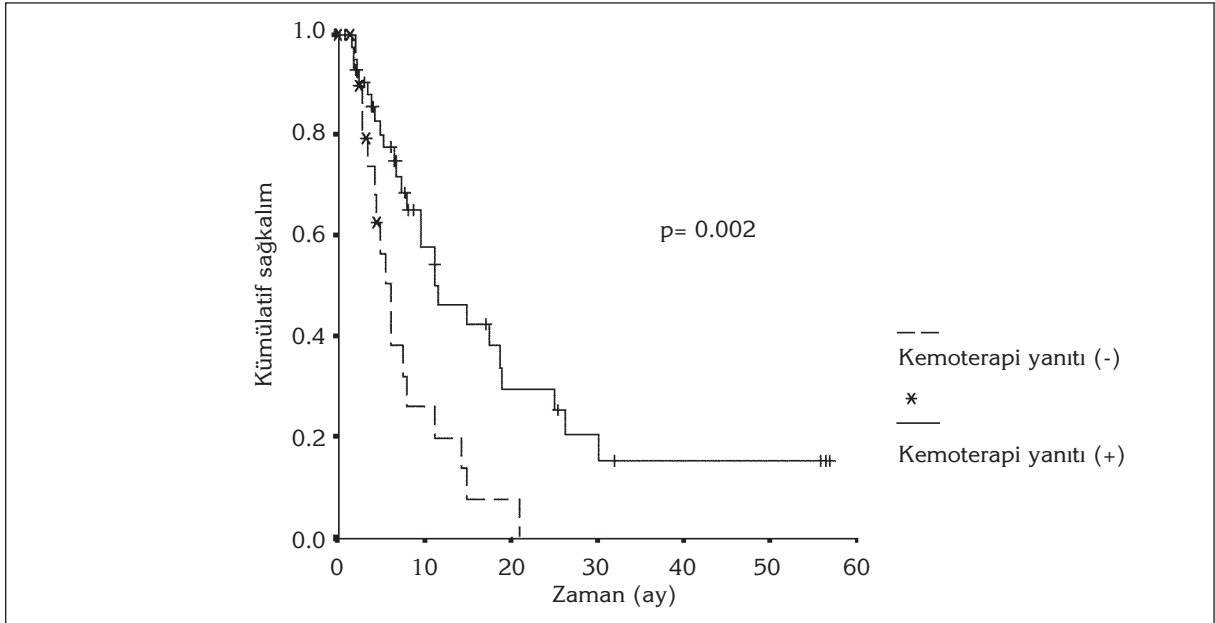
veren hastaların median sağkalım süresi yanıtız olanlara kıyasla daha iyi olup, iki grup arasındaki fark anlamlı bulundu ($p= 0.002$). KT'ye yanıt veren ve vermeyen hastaların sağkalım eğrileri Şekil 1'de gösterilmiştir.

RT planlaması klinik hedef volüm olarak belirlenen primer tümör ve bölgesel lenf nodlarını içerecek şekilde, KT öncesi hacim dikkate alınarak yapılmıştı. Simülasyon işlemi esnasında tüm hastalara çevre normal dokuları koruyacak şekilde kişiye özel bloklaya planlanmıştı. RT tedavisi bu sahaya ön-arka karşılıklı iki alandan yarı derinlikteki günlük dozu ortalama 1.8-2 Gy konvansiyonel fraksiyon ile lineer akseleratör cihazında megavoltaj enerji ile uygulanmıştı. RT'nin dördüncü-beşinci haftasında direkt grafi ile tedavi komplikasyonu ve tümör cevabı değerlendirilmişti. KT sonrası küçülen tümör hacmine göre RT alanında daraltma yapılmamıştı. Ancak ek doz verilecek olgularda 40-50 Gy sonrası tedavi sahası küçülen tümör hacmine uygun olarak daraltılmış ve medulla spinalis korunmuştu. Tüm hastalara verilen ortalama RT dozu 52.2 Gy (40-66 Gy mini-maksi) idi. 50 Gy ve altında doz alan hasta sayısı 46 (%65.7), 50 Gy üzerinde doz alan hasta sayısı ise 24 (%34.3) olarak belirlendi. Hastalar ve tedavilerine ait özelliklerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Erken dönemde (üç kür KT öncesi ve sonrası) RT verilen hasta sayısı 30, geç dönemde (üçüncü kür KT sonrası) RT verilen hasta sayısı ise 40'tı. Erken dönemde RT başlanan 30 hastadan sekizinde solunum sıkıntısı veya postobstrüktif pnömoni gelişmesi nedeniyle RT, birinci kür KT ile eşzamanlı olarak başlatılmıştı. Erken dönemde RT'si başlatılan hastaların median sağkalım süresi 14.6 ± 6.9 ay, geç dönemde RT'si başlatılan hastaların ise 7.8 ± 1.4 ay olup, iki grup arasında sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.01$). RT'nin erken ve geç dönemde başlamasına göre belirlenen sağkalım eğrileri Şekil 2'de gösterilmiştir.

RT yanıtının değerlendirilmesinde tam yanıt oranında bir miktar artış olduğu saptandı. Diğer yanıt düzeylerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemekle beraber, KT'ye objektif yanıt veren grup ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($p= 0.006$). Tablo 2'de RT öncesinde ve sonrasında yanıt düzeyine göre değerlendirilen hasta sayısı ve oranları belirtilmektedir.

RT esnasında en sık gelişen komplikasyon ise özefajitti. Toplam 36 hastada gelişmişti. Grade I özefajit 24 (%34) hastada, grade II özefajit 11 (%16) hastada, grade III özefajit ise 1 (%3) hastada saptanmıştı. Erken ve geç RT'ye başlanan

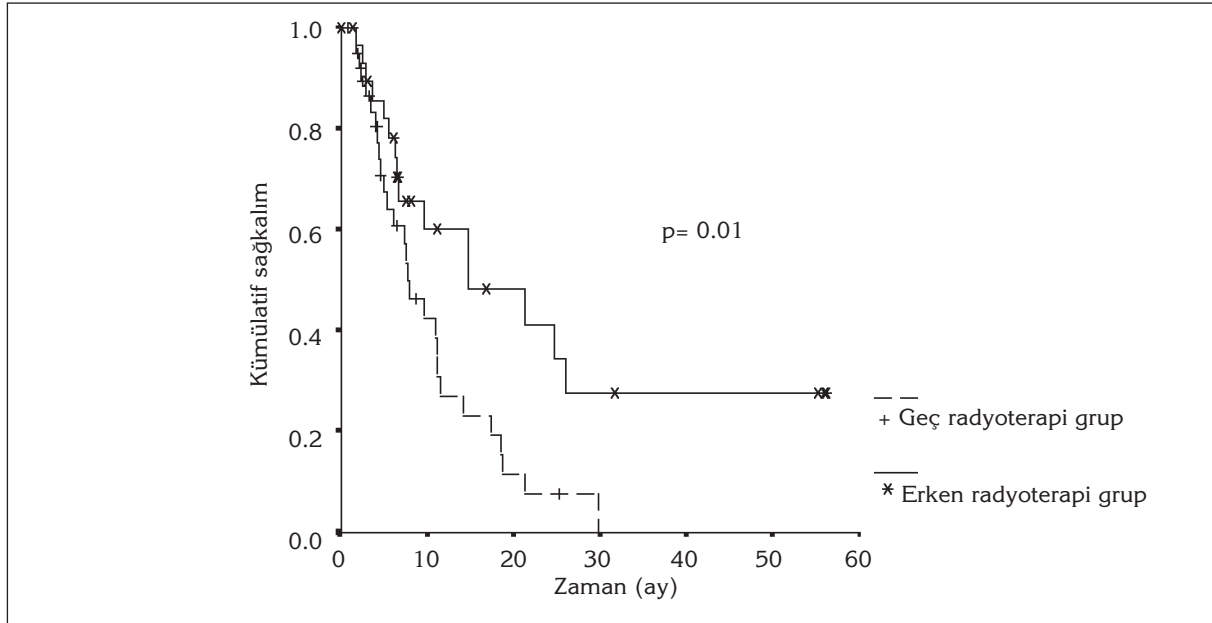


Şekil 1. Kemoterapiye yanıt veren ve vermeyen hastaların sağkalım eğrileri.

Tablo 1. Radyoterapi zamanlamasına göre hastalara ve tedavilerine ait karakteristik özelliklerin dağılımı.

Özellikler	RT zamanlaması			
	Erken (üç kür KT öncesi)		Geç (üç kür KT sonrası)	
	n	%	n	%
Yaş (yıl)	56		55	
Cinsiyet				
Kadın	8	27	4	10
Erkek	22	73	36	90
RT dozu				
≤ 50 Gy	19	63	27	67
≥ 50 Gy	11	37	13	33
KT rejimi				
Sisplatin	13	43	37	93
Etoposid	15	50	2	5
Karboplatin		-	1	2
Vinkristin	2	7		-

RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi.

**Şekil 2. Radyoterapinin erken ve geç dönemde başlamasına göre sağkalım eğrileri.**

gruplar arasında özefajit gelişim sıklığı açısından bir fark saptanmadı.

Doz düzeyine göre gruplandırılarak sağkalım analizi yapıldığında 50 Gy ve altında doz alan grupta median sağkalım 11.5 ± 3.1 ay (%95 güven aralığı 5.4-17.6), yüksek doz grubunda ise 7.9 ± 1.4 ay (%95 güven aralığı 5.1-10.6) olarak bulundu. Düşük doz grubunda median sağkalım süresi da-

ha uzun olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. RT sonrası yapılan değerlendirmede objektif yanıt veren 29 ve stabil hastalığı olan yedi hasta olmak üzere toplam 36 (%51.4) hastaya PKI uygulandı. Toplam PKI dozu 17.5-42 Gy arasında değişmekle beraber en sık günlük 3 Gy fraksiyondan toplam 30 Gy olacak şekilde 31 (%86) hastada kullanılmıştı. PKI yapılan hasta grubunun median

Tablo 2. Kemoterapi ve radyoterapiye yanıt oranları.

Yanıt düzeyi	KT yanıtı		RT yanıtı	
	n	%	n	%
Tam	12	17	17	24
Kısmi	35	50	34	41
Objektif yanıt* (tam + kısmi)	47	67	51	65
Stabil	15	21	15	21
Progres	8	12	4	6

* p< 0.05.

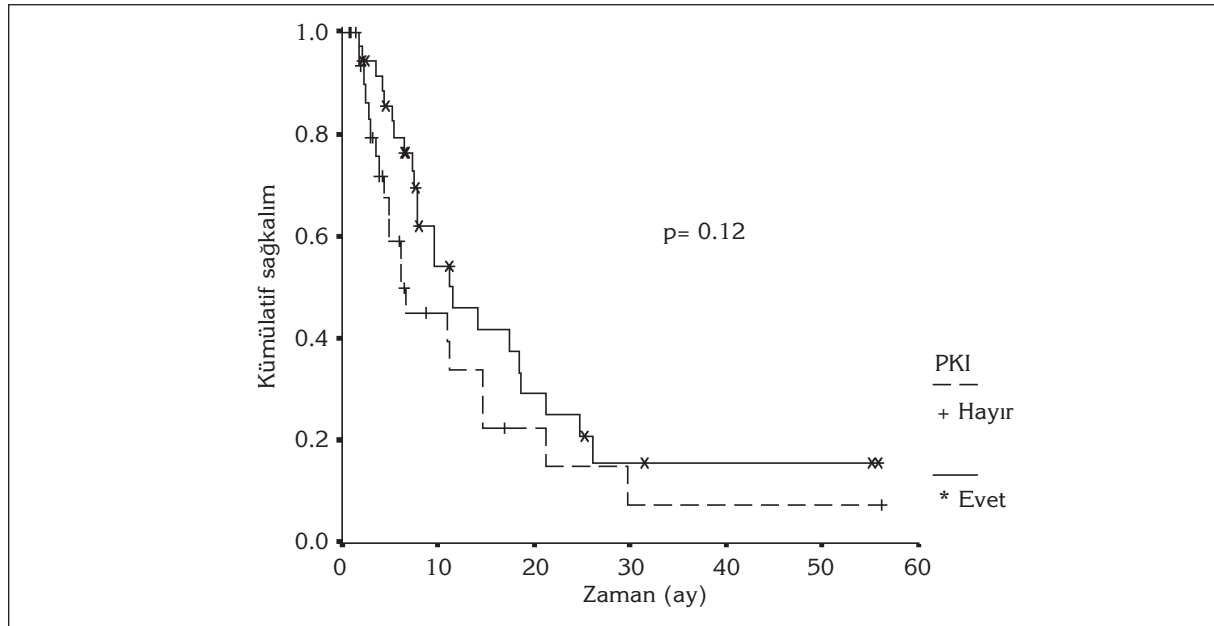
KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi.

sağkalımı 11.5 ± 3 (%95 güven aralığı 5.7-17.3), yapılmayanlarda ise 6.7 ± 3 (%95 güven aralığı 0.4-12.9) idi. PKI yapılan hastalarda önemli oranda sağkalım avantajı bulunmakla beraber bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.12). PKI yapılan ve yapılmayan hastalara ait sağkalım eğrileri Şekil 3'te görülmektedir.

Retrospektif analizimizde incelemeye çalıştığımız RT zamanlaması, RT toplam dozu, KT'ye yanıt ve PKI yapılıp yapılmaması gibi faktörlerin her birinin sağkalım üzerindeki etkilerini regresyon analiziyle değerlendirdiğimizde, RT dozu hariç hepsinin sağkalım üzerine anlamlı katkısı olduğu gözlemlendi (Tablo 3). Kranial RT'nin ise bu incelemede bağımsız bir değişken olmadığı belirlendi.

Takip süresi ortalama 9.84 ± 1.44 aydı. Hastaların ortalama sağkalım süresi 16.22 ± 2.46 (%95 güven aralığı 11.40-21.04 ay) aydı. Bir, iki, üç ve dört yıllık sağkalım oranları sırasıyla %40, %20, %15 ve %12 olarak bulundu.

Takipte iken 61 hastada başarısızlık gelişmişti. Bu hastaların 20 (%29)'sinde lokal, 38 (%54)'inde uzak, 3 (%4)'ünde ise hem lokal hem de uzak başarısızlık meydana gelmişti. En sık metastaz yerleri sırasıyla beyin (%25), kemik (%6), karaciğer (%4), pankreas (%1.5) ve sürrenal bez (%1) idi. Senkronize metastaz oranı ise %17 olarak saptandı.



Şekil 3. Profilaktik kranial ışınlama (PKI) yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım eğrileri.

Tablo 3. Cox-regresyon analizi ile incelenen değişkenlerin sağkalım üzerine etkileri.

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)
RT zamanı (erken; geç)	0.825	0.336	6.018	1	0.014	2.282
RT dozu (≤ 50 Gy; > 50 Gy)	0.387	0.356	1.183	1	0.277	1.473
KT yanıtı (var; yok)	0.790	0.331	5.687	1	0.017	2.204
Kranial RT (evet; hayır)	0.711	0.333	4.546	1	0.033	2.036

TARTIŞMA

Günümüzde sınırlı evre KHAK'da tedavi yaklaşımı KT ve RT'den oluşan kombine tedavidir. KHAK'ın KT ve RT yanıtı KHDAK'a kıyasla daha iyidir. Her iki histopatolojik tipin aynı kök hücreden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genellikle patoloji raporları bu komponentlerden baskın olana göre rapor edilmektedir. Saf hücrelerden oluşan KHAK oranının çok az olduğu belirtilmektedir. Pür küçük hücreli kolonilerde yanıt oranlarının iyi olduğu belirtilirken, KT ve RT yanıtınsızlığının nedeni küçük hücre dışı komponentlerin varlığına bağlanmaktadır (13). İlaveten KT ve RT'nin tümör hücre ölümü üzerindeki etkileri ve dolayısıyla tedavi yanıtları benzerdir (14). Bu nedenle bir tedavi şekline yanıt biçiminin diğerinde de benzer olması şaşırtıcı değildir. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak çalışmamızda KT'ye yanıt veren hastalarla RT'ye yanıt verenler arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Ayrıca, KT sonucu objektif tümör yanıtı izlenen hastaların sağkalım süresi yanıtı olmayanlara kıyasla daha iyiydi. KT ve RT yanıtı hastanın sağkalımı için önemli bir parametre olarak kabul edilebilir. KT yanıtınsızlığı RT uzmanları için bir uyarı olarak algılanmalı ve RT stratejisi bu yönde belirlenmelidir.

Günümüzde KHAK'lı hastalarda RT başlama zamanı ile ilgili ortak bir görüş birliği yoktur. RT'ye erken başlanmasının önemini vurgulayan üç büyük çalışma bulunmaktadır. Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yaptığı ilk çalışmada ikinci ve altıncı kür KT ile eşzamanlı başlanan RT uygulamasının lokal ve sistemik kontrol üzerine sonuçları kıyaslanmıştır. Erken RT'ye başlanan hastaların sonuçlarının diğer gruba kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir (7). CALGB ve Japon Ulusal

Kanser Enstitüsü'nün yaptığı çalışmada birinci ve dördüncü kür KT ile beraber başlatılan RT kolları değerlendirilmiştir. CALGB'nin çalışmasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre dördüncü kürde RT'ye başlanan hastalarda daha iyi sağkalım oranları bildirilirken; Takada ve arkadaşlarının yürüttüğü Japon Ulusal Kanser çalışmasının ön sonuçlarında erken RT verilen grupta sağkalım avantajının olduğu, ancak 2003 yılında yayınlanan güncellenmiş bildirimlerinde her iki grup arasındaki bu farkın anlamlı olmadığı bildirilmektedir (median sağkalım 27 ay'a karşın 20 ay; $p > 0.05$) (2,15,16). Fried ve arkadaşlarının meta-analizinde KT sonrasında dokuzuncu hafta içerisinde başlanan RT'nin iki yıllık sağkalıma %5.2'lik bir avantaj sağladığı belirtilmiştir (8). Bu meta-analizdeki dokuz haftalık değerlendirme noktasını kendi olgularımıza uygulayarak üç kür öncesi (yaklaşık dokuz hafta) ve sonrası olmak üzere 70 hastamızı iki grup altında değerlendirdik. Buna göre RT'nin erken dönemde uygulanmasının sağkalımı anlamlı derecede artırdığını tespit ettik ($p = 0.01$).

KHAK'ın hızlı bir çoğalma yeteneğinin olması Turrise ve arkadaşlarının HF RT ile ilgili çalışmalarının temel dayanağı olmuştur. Bu çalışmada HF rejim günde iki kez 1.5 Gy fraksiyonla toplam 45 Gy olacak şekilde uygulanmış ve tedavinin geç dönem sonuçlarına göre bölgesel kontrol ve sağkalım konvansiyonel fraksiyona (günde bir kez 2 Gy fraksiyonla toplam 45 Gy) göre olumlu olarak bildirilmiştir. Ancak KT ile eşzamanlı yürütülen bu tedavinin en önemli yan etkisinin tedavi esnasında gelişen ciddi özefajit olduğu rapor edilmiştir (4). Ancak bu çalışmaya az sayıda lenf nodu tutulumu olan hastaların dahil edilmesi ve standart fraksiyonda maksimum dozun kullanılmaması eleştirilere neden olmuş; HF

rejime yaklaşımın ihtiyatla karşılanması gerektiği bildirilmiştir. Son dönemde yayınlanan iki büyük merkezli çalışmada da HF tedavinin konvansiyonel tedaviden üstün olmadığını destekleyen sonuçlara ulaşılmıştır (17). HF tedavinin henüz standart bir yaklaşım olmaması nedeniyle retrospektif çalışmamızın sonuçlarında da izlendiği üzere ve günümüzde de araştırmalar dışında kliniğimizde kullanılmamaktadır.

KHAK için konvansiyonel fraksiyonda RT dozu için "National Comprehensive Cancer Network"ün önerisi 50-70 Gy'dir. Choi ve arkadaşları tarafından rapor edilen Faz I çalışmada HF 45 Gy ile konvansiyonel fraksiyonda 70 Gy dozlar karşılaştırılmıştır (9). Yüksek doz grubunda beş yıllık sağkalımın daha iyi bulunması üzerine Faz III çalışma planlanmış ve bu araştırmanın sonuçlarının yine yüksek doz grubu lehine olduğu Bogart ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (10). KHAK'ın duyarlılığı göz önüne alınarak çalışmalarda 50 Gy'lik doz düzeyi seçilmiştir (17). Çalışmamızın sonucunda hastalarımıza uygulanan ortalama RT dozu 52.2 (40-60 Gy) Gy olup, 34 (%48.6) hastaya 50 Gy doz verilmiştir. Onbeş hastada 60 Gy ve üzeri RT uygulanmıştır. Yüksek dozların uygulama nedeni 50 Gy sonrası tümör hacminde küçülme saptanan hastalara alan daraltması uygulanarak lokal kontrolü artırmaya yöneliktir. Verilecek doz kararı tümörün yanıtı ve hastaların toksisite değerlendirmesine göre belirlenmektedir. Standart olarak varsayılan 50 Gy ve altında doz alan hastalarla 50 Gy üzerinde RT alan hastaların sağkalım süreleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.05$).

Uzun yaşayan KHAK tanılı olgularda beyin metastazı insidansının yüksek olduğu retrospektif çalışmalar sonucunda görülmüştür. Bu hastaların yaklaşık %10'unda teşhis sırasında, %20-25'inde ise yaşamlarının herhangi bir evresinde beyin metastazı saptanmaktadır ve genel yaşam süresi uzadıkça beyin metastazı oranının arttığı belirtilmektedir (3,4). Tüm bu çalışmalar sonucunda PKI'nın kullanımı yönündeki çalışmalar son yıllarda artmıştır. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda PKI'nın beyin metastazı oranını azalttığı, ancak sağkalıma katkısının olmadığı belirtilmiştir (18-22). Ancak 1999 yılında yayınlanan ve 987 olguyu değerlendiren yedi randomize ça-

alışmayı içeren meta-analizde, tam remisyona giren KHAK tanılı hastalara yapılan PKI'nın hem hastalısız hem de genel sağkalım oranlarını artırdığı ve PKI yapılmayan grupla kıyaslandığında farkın anlamlı bulunduğu belirtilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca, PKI'nın beyin metastazı oranını iki yılda %67'den %40'lara indirdiği ve üç yıllık sağkalım oranlarında %5.4'lük bir artış sağladığı ($p<0.01$), hastalısız sağkalım oranlarını artırdığı ($p<0.001$), beyin metastazı oranlarını azalttığı ($p<0.001$) da aynı meta-analizde bildirilmiştir (11). İlaveten PKI uygulanan grupta nörofizyolojik semptomlarda artış veya kortikal atrofi veya bilgisayarlı tomografi ile ventriküler dilatasyon izlenmediği bildirilmiş yani RT'ye bağlı komplikasyon olmadığı gözlenmiştir (11,23). Çalışmamızda median sağkalımın PKI alan grupta yüksek bulunmasına rağmen genel sağkalım açısından fark izlenmedi. Ancak Cox-regresyon analizinde hastalarımız için PKI'nın sağkalımı etkileyen parametrelerden biri olduğu saptandı. Bu sonucun en önemli nedeni, hasta sayımızın az olması, çalışmamızın prospektif analiz olmaması ve bir grup tam remisyona sağlanamamış hastaya da PKI yapılmış olması yani grubun heterojen olması olabilir. PKI'nın beyin metastazı oranlarını azalttığını, genel ve hastalısız sağkalımı artırdığını bildiren çalışma sonuçlarına göre PKI, KHAK tedavisinde halen güncelliğini korumaktadır. Lokal tam remisyona giren KHAK'lı hastalara uygulanacak PKI dozu literatürde günlük 2-3 Gy fraksiyonla iki-üç haftada toplam 24-30 Gy olarak belirtilmiştir. Total doz ile ilgili net sonuçların belirtildiği bir çalışma yoktur. Ancak Auperin ve arkadaşlarının dört farklı kranial RT dozunu (8 Gy, 24-25 Gy, 30 Gy, 36-40 Gy) karşılaştırdıkları çalışmalarında yüksek dozların beyin metastazı riskini azalttığı ancak sağkalım oranları üzerinde belirgin etki göstermediği belirtilmiştir (11). Kliniğimizde PKI dozu için genel yaklaşım 3000 cGy'dir. Bu dozun uygulanmasındaki amaç sağkalım oranı üzerindeki etkisi net olmasa da düşük dozlarla oranla hastaların beyin metastazı riskinin azaltılması ve hayat kalitelerinin artırılmasıdır.

Sonuç olarak; KT'ye yanıtı olan ve RT'ye dokuz haftadan erken başlanan olgularda, 50 Gy RT'nin yeterli olduğunu ve PKI'nın bu grup hastalarda

faydalı olacağını bu veriler ışığında değerlendirdik. İlaveten KT yanıtı olmayan hastalarda RT'ye erken başlanması ve dozun 50 Gy üzerinde uygulanması ile PKI yapılmasının, araştırılması gereken konular olduğuna inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
2. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposid for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan clinical oncology group study 9104. *J Clin Oncol* 2002; 4: 3054-60.
3. Ihde DC, Pass HI, Gladstein EJ. Small cell lung cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 911-49.
4. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposid. *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
5. Warde P, Payne D. Does thoracic radiation therapy improve survival and local control in limited stage small cell lung carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
6. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
7. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. The importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
8. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837-45.
9. Choi NC, Herndon II JE, Rosenmann J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3528-36.
10. Bogart JA, Herndon II JE, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of cancer and leukemia group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 460-8.
11. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 1999; 341: 476-84.
12. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2005*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sclc.pdf.
14. Begg AC. Chemotherapy from the standpoint of radiotherapy. In: Steel GG (ed). *Basic Clinical Radiobiology*. London: Edward Arnold, 1993: 142-50.
15. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited stage small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1987; 316: 912-8.
16. Perry MC, Herndon JE 3rd, Eaton WL, Gren MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small cell lung cancer: an update of cancer and leukemia group B study 8038. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2446-7.
17. Schield SE, Bonner JA, Shanahan JG, et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 943-51.
18. Armstrong JG. Tumors of the lung and mediastinum. In: Libal SA, Philips TL (eds). *Textbook of Radiation Oncology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 567-600.
19. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183-90.
20. Ihde D, Souhami B, Comis R, et al. Consensus report. Small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997; 17: 19-21.
21. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaww EG, et al. Prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 1995; 75: 1302-9.
22. Kristjansen PEG, Kristensen CA. The role of prophylactic cranial irradiation in the management of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 3-16.
23. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction in small-cell lung cancer: results of a multicenter randomized trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752-8.