

# Küçük hücreli akciğer kanserine yaklaşım

## Approach to small cell lung cancer

Mustafa ALTINBAŞ, Mustafa DİKİLİTAŞ, Metin ÖZKAN, Gamze GÖKÖZ DOĞU, Özlem ER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) biyolojik davranışı, tedavi şekli ve prognozu açısından küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinden ayrılır. Tanı anında çoğunlukla yaygın hastalık evresinde olması, uzak organ metastazı ve bölgesel lenf bezi tutulumu bulunması nedeniyle sistemik bir hastalık kabul edilir. Hastalığın genetik ve moleküler özelliklerini anlamaya yönelik çalışmalar sonuçlandırıldığında tedavi yaklaşımlarımız değişebilecektir. Yeni ve daha etkin tedavi arayışlarına karşın sınırlı hastalık evresinde 15 yıldır kemoterapi standardı değişmemiştir. Yaygın hastalıkta yeni tedavi arayışları ise sürmektedir. Akciğer kanseri için sigara ile mücadele hala en etkili yöntemdir.

**Anahtar sözcükler:** Küçük hücreli akciğer kanseri; kemoterapi.

Small cell lung cancer (SCLC) is distinguished by non-small cell lung cancer (NSCLC) by its' biological behaviour, management and prognosis. As the disease is commonly in extended form and distant metastasis and regional lymph node involvement are present at the time of diagnosis SCLC is assumed as a systemic disease. Studies concerning with understanding the molecular and genetic characteristics of the disease may change the treatment modalities. Despite the efforts to develop new and effective treatment options, standard management of limited disease remained unchanged during the last fifteen years. On the other hand there are ongoing studies for the treatment of extended disease. However, prevention of cigarette smoking is still the best practice.

**Key words:** Small cell lung cancer; chemotherapy.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) nöroendokrin tümör'lerden sayılır. Akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturur. KHAK'nin 'dubling time'i çok yüksektir; bu nedenle çok hızlı büyür. Erken dönemde uzak organ metastazı yaptığı için sistemik bir hastalık kabul edilir. KHAK kemiğe, karaciğere, sürrenal ve karşı akciğere sıklıkla metastaz yapar. Ayrıca KHAK %40'ı bulan beyin metastazı yapar. KHAK'inde paraneoplastik sendrom yüksek oranda görülür.<sup>[1,2]</sup>

Küçük hücreli akciğer kanseri çoğunlukla santral yerleşimlidir. Öksürük, dispne ve ağrı en sık görülen şikayetlerdir. Semptomlar *bulky* veya in-tratorasik hastalığa ya da uzak metastazlara bağlı

olarak ortaya çıkar. KHAK tanı anında çoğunlukla yaygın hastalık evresindedir. Bronkoskopide submukozal veya endobronşial lezyonlar sıktır (sitolojisi bu nedenle pozitif). KHAK %70 oranında santral yerleşim gösterir. KHAK'de tanı anında %90 lenf bezi tutulumu vardır.

### Semptomlar:<sup>[3,4]</sup>

Semptomlar tanı anında %90 oranında görülür.

Bunlar:

- Uzun süren ve karakter değiştiren öksürük,
- Kanlı balgam (hemoptizi),
- Nefes darlığı ve ses kısıklığı,

- Göğüs ve sırt ağrısı,
- Paraneoplastik sendromlara bağlı semptomlar,
- İştah azalması ve kilo kaybı,
- Uykusuzluk, halsizlik, yorgunluk,
- Vena kava süperior sendromu'una (VKSS) bağlı semptomlar,

- Baş ağrısı ve beyin metastazına bağlı semptomlar,
- Tekrarlayan ve iyileşmesi geciken pnömoniler,
- Felçler, kişilik değişiklikleri (KİBAS).

#### **Bulgular:**<sup>[3,4]</sup>

- Plevral-perikardial sıvı oluşumu,
- Pleksus brahialis tutulumu bulguları,
- Disfaji, dispne, rekürrens sinir tutulumu,
- Supraklaviküler bölgede büyümüş lenf bezleri,
- VKSS ve Horner sendromu bulguları,
- Laboratuvar bulguları (LDH, ALP ve kalsiyum yüksek olabilir),
- Karaciğer metastazı bulguları,
- Kemik metastazı bulguları,
- Beyin metastazı bulguları.

#### **KHAK'de nadir görülen durumlar:**<sup>[4]</sup>

- Periferik lokalizasyon,
- Plevral efüzyon,
- Göğüs duvarı tutulumudur.

#### **KHAK'de sık görülen durumlar:**<sup>[4]</sup>

- Hiler ve mediastinal invazyon,
- Bölgesel lenfadenopati,
- Atelektazi,
- Pnömonidir.

Küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanserinden tanı anında ayrılır;

- Sistemik bir hastalık olması ve bu nedenle sistemik tedavi verilmesi,
- Özel durumlar dışında lokal cerrahi tedavi yapılmaması,
- Lokal ileri olduğundan tedaviye RT ile başlanmaması,

• KT ile başlanıp RT eş zamanlı olarak verilmesi ile farklıdır. KHAK tedavi edilmez ise sınırlı hastalıkta 12 haftada, yaygın hastalıkta ise 5 haftada hasta ölür.<sup>[5]</sup> KHAK'de tanı anında Tablo 1'de gösterilen metastazlar saptanır.<sup>[4]</sup>

#### **KHAK'de prognostik faktörler**<sup>[6]</sup>

- Evre (Yaygın hastalık=kötü),
- Performans durumu, (ECOG'a göre PS 3-4=kötü),
- Cinsiyet (K=iyi) ve Yaş (>65=kötü),
- Kilo kaybı (> %10) kötü,
- Kemik iliği metastazı kötü,
- Karaciğer metastazı kötü,
- MSS tutulumu kötü,
- Laktat dehidrogenaz (LDH) (>2 kat=kötü).

#### **KHAK'inde iyi prognozla birlikteliği kesin olan faktörler:**

- İyi PS,
- Sınırlı hastalık evresi,
- Kadın,
- Normal serum LDH.

#### **İyi prognozla birlikteliği kesin olmayan faktörler:**

- Az sayıda metastaz olması,

**Tablo 1**

Küçük hücreli akciğer kanserinde metastaz yerleri

Metastaz yeri	Oran (%)
Kemik	27-41
Karaciğer	21-27
Kemik iliği	15-30
Adrenaller	5-31
Beyin	10-14
Mediastinel lenf bezleri	66-80
Supraklaviküler lenf bezleri	17
Retroperitoneal lenf bezleri	3-12
Yumuşak doku	5
Kantralateral akciğer	1-12
Plevral efüzyon	16-20

- Plevral efüzyon yokluğu,
- Karaciğer ve beyin metastazı olmaması,
- Normal serum sodyum ve normal düzeyde karaciğer fonksiyonu,
- < 40 yaşır.<sup>[7]</sup>

### **KHAK’de saptanan moleküler ve genetik değişiklikler:<sup>[7]</sup>**

- Genetik değişiklik sırası tam olarak bilinmiyor,
- Otokrin büyüme faktörleri önemli (gastrin releasing peptid = bombesin karşılığı),
- Proto-onkogen aktivasyonu (c-myc, n-myc, l-myc) görülebilir,
- Süpresör gen kaybı veya inaktivasyonu (3p kaybı, rassf1, rar-b, p-53) olması belli başlı değişikliklerdir.

### **Tanı:**

Klinik tablo akciğer kanserini düşündürüyorsa hastadan iyi bir anamnez almalı ve tam bir fizik muayene yapmalıdır. Öntanı akciğer kanseri ise akciğer grafisi (p.a. ve yan) çekilerek lezyon ortaya konmalıdır. Ön değerlendirme “Akciğer Kanseri” olduğunda bronkoskopi, transbraonşial biyopsi ve periferik yerleşimli tümörlerde perkütan biyopsi (transtorasik), balgam ve BAL (bronkoalveoler lavaj) ile varsa plevral sıvı sitolojisi yapılır.<sup>[8]</sup>

### **Patoloji raporu:**

Patolojik preparatta küçük yuvarlak, oval veya iğsi hücreler, ince granüler kromatin ağı, düzensiz hücre kenarları, ezilme artefaktları, mitotik indeks yüksekliği ve nekroz varlığı önemlidir. İmmünohistokimya sitokeratin (lenfoma), kromogranin, sinaptofizin, CD56, NSE (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) boyaları ile ayırıcı tanı yapılır.<sup>[7]</sup>

### **Evreleme:<sup>[7,9]</sup>**

Tam bir evreleme için şu tetkiklerin yapılması gerekir: CBC, Biyokimya (KCFT, BFT, LDH, ALP, kalsiyum ve semptomlara göre diğerleri), toraks BT, abdominal USG, kranial MR (nörolojik belirti ve bulgu varsa), tüm vücut kemik sintigrafisi (kemik ağrısı olduğunda), kemik iliği tetkiki (hematolojik bulgu varsa) yapılır.

### **Sınırlı hastalıkta:**

Batın USG/BT, beyin MR, kemik sintigrafisi ve PET ile tam bir evreleme yapılır.

Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkik, EKG rutindir ve semptoma göre ileri tetkik yapılır. MR: Karaciğer, adrenal bez, beyin metastazı için BT’ye üstündür.

### **Yaygın hastalıkta:**

Evreleme için ileri tetkik önerilmez.

Tanı için LN-biyopsisi, cilt metastazı biyopsisi yeterlidir.

### **PET:**

Uzak metastazları saptamada klinik araştırma dahilinde kullanılabilir.

Evrelemede “Veterans Administration Lung Cancer Study Group” (VALC-Evrelemesi) kullanılır.

*A. Sınırlı hastalık* (LD %30-40 oranında görülür)

• Tek hemitorakta sınırlı, bölgesel LN (Tek RT sahasında),

• Aynı taraf ve karşı hiler, mediastinal, supraklaviküler,

TNM: Evre I-II-III’e tekabül eder.

*B. Yaygın hastalık* (ED %60-70 oranında görülür)

• Sınırlı hastalığı aşmış, malign plevral efüzyon yapmış, karşı akciğer ve uzak organ metastazı,

TNM: Evre IV KHAK’e tekabül eder.

### **Paraneoplastik sendromlar:**

- Uygunsuz ADH sendromu,
- Cushing sendromu (%2-5),
- Lambert-Eaton sendromu (%3),
- Hiperkalsemi,
- Hiperτροφik pulmoner osteoartropati,
- Hiperkoagulabilite,
- Diğerleri.

### **Uygunsuz ADH sendromu:<sup>[7]</sup>**

- %15 tanı anında hiponatremi olur.
- Ancak gerçek sendrom daha az görülür.

- Ektopik ADH salınımı var (arginin vasopresin),
- Atriyal natriüretik peptid salınımı olabilir.
- Serumda Hipoosmolarite olur.
- Hipervolemi (aşırı su tutulması).

#### Tedavi:<sup>[10]</sup>

- Semptomatik tedavi,
  - Su kısıtlaması,
  - Na-replasmanı,
  - Loop diüretikleri,
- Demeklosiklin (ektopik arginin vasopresin'e karşı etki gösterir),
- Renal kolektör tübüllerde su tutulmasını önler.
- Lityum günümüzde kullanılmaz!

#### Lambert-Eaton sendromu:<sup>[7]</sup>

- Kalsiyum kanallarına karşı oluşan oto-antikorlar sorumlu,
- Motor sinir uçlarından azalmış asetilkolin salınımı,
- Proksimal kas güçsüzlüğü,
- Ağız kuruluğu, konstipasyon, erektil disfonksiyon gibi otonomik bozukluklar,
- Tanı: Radioimmün presipitasyon ile otoantikor,
- EMG: kas aksiyon potansiyellerinde artış,
- Tedavi: 3-4 diaminopiridin, steroid +/- azatiopirin/siklosporin, i.v. IG, plazmaferez.

#### Tarihsel yaklaşım:

Tablo 2'de küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde tarihsel akış içindeki gelişme sonucu elde

edilen sonuçlar verilmiştir.<sup>[5,11,12]</sup>

#### Sınırlı hastalık evresinde tedavi:<sup>[4,7,13]</sup>

##### Primer tedavi

- Kemoterapi primer küratif tedavi olarak,
- Radyoterapi küratif amaçlı olarak uygulanır.
- KT: İki kürü RT ile kombine, toplam 4-6 kür olarak verilir.
- Etoposid + Sisplatin; standart tedavi kombinasyonudur. Kemoradyoterapi: Lokal kontrol ve sağ kalım iyidir.

Cerrahi tedavi nadiren uygulanır.<sup>[13]</sup>

#### Yaygın hastalık evresinde tedavi:<sup>[4,7,13]</sup>

- Kemoterapi standart tedavi, ancak primer, palyatif amaçlıdır.
- Radyoterapi yine palyatif amaçlı (ağrı, obstrüksiyon, hemoptizi vs kontrolü için) olarak uygulanır.

#### Tedavi prensipleri:<sup>[14]</sup>

- Kombinasyon KT'si tek ajandan üstündür.
- RR, DFS, OS açısından KT + RT, tek başına KT'den üstündür.
- Erken RT, geç RT'ye göre OS avantajı sağlar.<sup>[15]</sup>
- RT + Sisplatin-Etoposid kombinasyonunu eş zamanlı uygulama, ardışık uygulamadan iyidir.<sup>[16]</sup>
- Tam cevap alınan hastalarda profilaktik kranial RT ile DFS ve OS'de iyileşme elde edilir.<sup>[17]</sup>
- En uygun KT kombinasyonu: Sisplatin + Etoposid kombinasyonudur.

Tablo 2			
Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde tarihsel gelişme			
	Median OS	Median OS	5 Yıllık OS
	Tedavi edilmemiş (hafta)	Tedavi almış (ay)	(%)
Sınırlı hastalık	12	14-20	10-20
Yaygın hastalık	5	8-12	3-5

• Sisplatin + Etoposid: Doz şiddeti ve yoğunluğu önerilmez. G-CSF rutin olarak önerilmez.

• Seçilecek tedavi: KT ve eş zamanlı torasik RT'dir.<sup>[14,15,18,19]</sup>

### **Sık uygulanan kemoterapi kombinasyonları:**

*PE=Sisplatin + Etoposid*

• Sisplatin 75-100 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 2 saat inf. (veya Karboplatin 6 AUC),

• Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün i.v. 1 saat infüzyon, 21-28 gün ara ile 4-6 kür.

*ACE=Adria-Siklof-Etoposid*

• Adriamisin 40-50 mg/m<sup>2</sup> 1. gün i.v. (veya Epirubisin 75 mg/m<sup>2</sup>),

• Siklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup> 1. gün i.v.,

• Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün i.v.,

21 gün ara ile 6 kür.

*ACO=Adria-Siklof-Onkovin (ECO)*

• Adriamisin 40-50 mg/m<sup>2</sup> 1. gün (Epirubisin 75 mg/m<sup>2</sup>) i.v.,

• Siklofosfamid 1000 mg/m<sup>2</sup> 1. gün i.v.,

• Onkovin (Vinkristin) 1.4 mg/m<sup>2</sup> i.v.,

21 gün ara ile 6 kür (CAV; CEV).

*ICE=IFOSF-Karbopl-Etoposid*

• İfosfamid 5 gr/m<sup>2</sup> 1. gün (+Mesna) 4-16 saat inf.

• Karboplatin 300-400 mg/m<sup>2</sup> 1. gün i.v. 1 saat inf.

• Etoposid 100-120 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün i.v. 1 saat infüzyon, 21 gün ara ile 6 kür.

### **Sonuç:**<sup>[20,21]</sup>

• Cevap oranları yüksek, ancak uzun dönem sağ kalım (OS) tüm KHAK'inde %10'dan azdır.

• Sınırlı hastalık evresinde oRR: %85-95 ve tam cevap %50-60 arasındadır.

• Yaygın hastalık evresinde oRR: %60-80 ve Tam cevap %5-10 arasındadır.<sup>[20]</sup>

### **SEER database:**

Kuzey Amerika'dan 1972-1996 yılları arasında yapılmış 43 faz III çalışmanın sonucu:

• Sınırlı evre; medyan OS'da 6.4 aylık artış (p<0.0001) var.

• Sınırlı evre; 5 yıllık OS %5'ten %12'ye yükselme var (p=0.0001).<sup>[21]</sup>

### **Kemoterapi tarihçesi:**<sup>[22-25]</sup>

• Siklofosfamid>BSC'ye göre üstündür. KHAK'de ilk KT ajanı siklofosfamid'dir (1969).

• Siklofos.'li kombinasyon >mono-siklofos. KT'den üstündür (1979).

• Antrasiklin ve etoposid çalışmaları 1990'lar da başladı.

• 1992'de SWOG faz III çalışması; CAV vs EP vs CAV/EP alterne tedavi:

• EP ve CAV ile benzer cevap oranları ve sağ kalım elde edildi.

• Ancak anlamlı düzeyde daha düşük yan etki CAV kemoterapisi ile sağlandı.

• RT ile kombine tedavide EP daha iyi bulundu.

### **Sınırlı hastalık evresi:**<sup>[26,27]</sup>

• 4-(6) kür Sisplatin + Etoposid ve eş zamanlı torasik RT (45 Gy) standart tedavidir.

• Bu uygulama ile iki yıllık sağ kalım %40'dır.<sup>[26]</sup>

• Ardışık KT ile RT uygulaması yararı azdır (lokal kontrol iyi, fakat OS yararı yoktur). Sisplatin + Etoposid kombinasyonu CAV (CEV) kombinasyonundan üstündür.<sup>[27]</sup>

• Sınırlı hastalık ve iyi PS olan hastalarda %80 tam cevap alınır ve median 17 ay OS ile %12-25 oranında beş yıl hastaliksız sağ kalım elde edilir.<sup>[7]</sup>

### **Standart kemoterapi:**<sup>[7,13,15,26,28]</sup>

• Sisplatin: 60-90 mg/m<sup>2</sup> 1. gün i.v. 2 saat infüzyon (Hidrasyon),

• Etoposid: 80-120 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün i.v. 1 saat infüzyon 3 hafta ara ile 4-6 kür olarak uygulanır.<sup>[28]</sup>

### **Yaygın hastalık evresinde kemoterapi:**<sup>[7,13,15,26,29]</sup>

• Kombinasyon kemoterapisi: Sisplatin + Etoposid (en sık), Siklofosfamid + Adriamisin + Vinkristin ile diğer kombinasyonlar (PS'a göre) biyoreysel tedavi çerçevesinde seçilir.<sup>[29]</sup>

• Kemoterapi uygulaması sonucunda tam cevap %20'nin üzerinde, median OS 7 aydan fazla ve 5 yıllık OS %2 oranında gerçekleşir. Tedaviye bağlı ölüm %5'in altındadır.<sup>[7,29]</sup>

#### **Kemoterapi yan etkisi:**<sup>[4,7]</sup>

• CAV (Siklofos-Doksorubisin-Vinkristin) %95 uygulanabilir, grade III %42 ve grade IV %36 lökopeni olur. Tedavi %3 mortal seyredir.

• EC (Etoposid-Karboplatin) %80 uygulanabilir, grade III %10 ve grade IV %7 lökopeni görülür.

• EP (Etoposid-Sisplatin) %70 uygulanabilir, grade III-IV %85 nötropeni olur, grade III-IV anemi sisplatin nedeniyle olabilir. Tedavi %5.5 mortal seyredir.

#### **Sonuç:**<sup>[30,31]</sup>

10.000'den fazla hastayı içeren 2 meta-analiz sonucuna göre:

- Sisplatin ve etoposid içeren rejimler sağ kalım avantajı sağlar.
- Sınırlı hastalıkta sisplatin ve etoposid sağ kalımı artırır. Bir yıllık sağ kalımda %5 artış görülür.
- Yaygın hastalık evresinde EP ile CAV arasında sağ kalım farkı yoktur.

#### **İdame kemoterapisi:**<sup>[32,33]</sup>

4-6 kür KT sonrası cevap alınanlarda idame KT gerekli midir, sorusunun cevabı için 11 çalışma yapılmıştır.

11 çalışmadan yalnızca ikisinde sağ kalım avantajı görülmüştür. Ancak idame kolunda yan etki belirgin olarak artmaktadır.

Maurer ve ark.<sup>[32]</sup> 1980 yılında, 258 hastada tam cevap görülen 57 hastaya idame tedavisi vermiştir. Tedavi alan grupta 6.8 aya karşın 16.8 ay (p=0.01) sağ kalım avantajı saptanmıştır.

Cullen ve ark.<sup>[33]</sup> ise 1986 yılında, 309 hastanın tam cevap görülen 93'üne idame tedavisi vermiştir. Tedavi alan grup 259 güne karşın 372 gün (p=0.006) ile sağ kalım avantajı göstermiştir.

Bu gün için idame KT'sinin rasyoneli yoktur.

Küçük hücreli akciğer kanserinde uygulama

alanı bulan yeni ajanlar Tablo 3'de gösterilmiştir.<sup>[4]</sup>

#### **Topotekan**<sup>[34]</sup>

1.5 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30 dk 1-5 gün - 21 gün ara ile

(Grade III %54.8, grade IV 31 lökopeni; grade III %18, grade IV %7 nötropeni) %4 mortal, %52 kan transf., %76 uygulanabilir.

#### **İrinotekan + Sisplatin**<sup>[34]</sup>

60 mg/m<sup>2</sup> 1., 8., 15. günler 60 mg/m<sup>2</sup> 1. gün - 28 gün ara ile (grade III %49, grade IV %25 nötropeni) 75 hastada 3 ölüm.

#### **Japon çalışması (JCOG):**<sup>[35]</sup>

Sisplatin + etoposid kolunda 77 hasta, RR %68, median PFS 4.8 ay, median OS 9.4 ay,

Sisplatin + irinotekan kolunda 77 hasta, RR %88, median PFS 6.9 ay, median OS 10.8 ay,

Objektif RR: p=0.02, mPFS: p=0.003 ve mOS: p=0.02,

Sisplatin + İrinotekan kolu lehine objektif cevap oranı, progresyonsuz geçen süre ve sağ kalım avantajı ortaya çıktı.

#### **Sonuç:**

- Japonyada yaygın evrede (YH) yeni bir standart.
- 154 vakalık küçük bir çalışma,

**Tablo 3**

Küçük hücreli akciğer kanserinde yeni kemoterapi ajanları

Yeni ajan	Etkinlik (%)
Paklitaksel	34-41
Dosetaksel	8-26
İrinotekan	50 (1. basamak) 39 (2. basamak)
Topotekan	39 (1. basamak) 6-25 (2. basamak)
Gemsitabin	27 (1. basamak) 14 (2. basamak)
Vinorelbin	12-16 (2. basamak)
Oral platinium	38 (1. basamak)

- Erken sonlandırma?
- Japon ırk farklılığı, yaş sınırı <70,
- Tüm dünyada standart olması için konfirmasyon çalışmalarına ihtiyaç var.

#### **Uluslararası konfirmasyon çalışması:<sup>[36]</sup>**

Randomize Faz III Uluslararası Çalışma (12/2000-6/2003)

- A-Sisplatin + Irinotekan 1. ve 8. günler 21 gün ara ile 4 kür 30 mg/m<sup>2</sup> - 65 mg/m<sup>2</sup>,
- B-Sisplatin + Etoposid 21 gün ara ile 4 kür, 60 mg/m<sup>2</sup> 1. gün 120 mg/m<sup>2</sup> 3 gün,

Yaygın hastalık evresinde hiç tedavi almamış 331 hasta, A: 221 hasta, B: 110 hasta,

Med.OS: 9.3 vs 10.2 ay oRR: %52 vs %51 med PFD: 4.1 vs 4.6 ay 1 yıl OS oranı: %35 vs %36.1.

#### **Avrupa konfirmasyon çalışması:<sup>[37]</sup>**

Oral Topotekan + Sisplatin vs Etoposid + Sisplatin çalışmasında etkinlik farkı yoktu.

Progresyona kadar geçen süre: PE ↑

Median sağ kalım benzer,

Bir yıllık sağ kalım benzer.

#### **Çok uluslu çalışma:<sup>[38]</sup>**

Çok uluslu yapılan bir çalışmada yaygın evre küçük hücreli akciğer kanserinde toptekanın sisplatin ve oral etoposid ile kombinasyonları verildi. Daha önce hiçbir kemoterapi almamış hastalara çalışmaya alındı. Gruplar arasında hasta özellikleri benzerdi.

Birinci kol (T/C): Topotekan 1.25 mg./m<sup>2</sup>, 1-5 gün süreyle i.v. ve sisplatin: 50 mg./m<sup>2</sup>, 5. gün i.v. verildi.

Toplam 41 hasta bu kolda yer aldı.

İkinci kol (T/E): Topotekan 0.75 mg./m<sup>2</sup> 1-5 günler i.v. ve etoposid 60 mg./m<sup>2</sup> 1-5 günler i.v. verildi.

Bu kolda da toplam 41 hasta vardı. Uygulama 21 gün ara ile tekrarlandı. Semptom kontrolü gruplar arasında benzerdi.

*Yanıt oranları:*

T/C: %63.4 (%95 CI: 48.7- 78.2),

T/E: %61.0 (%95 CI: 46- 76),

*Sağ kalım:*

T/C: 41.6 hafta (9.6 ay),

T/E: 43.7 hafta (10.1 ay),

Sonuçlar benzer çıktı.

#### **Topoizomeraz inhibitörleri**

##### **Yaygın hastalık:**

Japonya'da irinotekan + sisplatin vs PE yarar gösterildi, fakat ABD'de irinotekan + sisplatin vs PE yarar gösterilmedi. Avrupa'da oral topotekan + sisplatin vs PE yarar gösterilmedi.

##### **Sonuç:**

- KT'nin 6 ay'dan uzun verilmesinin yararı gösterilemedi.
- 4 kür sonrası en iyi cevap elde edilmektedir.
- İdame tedavisi sağ kalımı artırmamaktadır.

##### *Öneriler 1:*

- KT doz yoğunluğu ve şiddeti (KT dozu standartın üstünde önerilmez).
- Üçlü kombinasyonlar toksik, ek yarar yok.
- *Bulky* mediastinal tümör: mediastinal RT,
- VKSS: KT ile başlanır, cevap yoksa RT,
- Beyin metastazı: antiödem +kranial RT,
- Meningeal tutulum: Tedavi RT ile başlar.
- Patolojik kırık riski: ortopedik girişim, RT, bifosfanat verilir.

#### **KHAK'de sorunlara yaklaşım:<sup>[3-5,7,27]</sup>**

##### *Yaşlılarda tedavi:*

- Vakaların %25-40'ı >70 yaş
- Klinik çalışma sonucu yok.
- Düşük doz?
- Kür aralığının uzatılması?
- Tek ajan verilmesi?
- Oral etoposid 100 mg/gün 5 gün: Toksik
- CAV (CEV), Oral etoposid'den daha az toksik

##### *Performans düşüklüğünde tedavi:*

- Tek ajan daha tolerablardır.
- Sisplatin yerine karboplatin verilebilir.

- Düşük doz sisplatin uygulanabilir.
- Doksorubisin, kardiyak sorunu olmayan hastalarda verilir.
- Vinkristin verilebilir (CAV veya CEV kombinasyonu gibi).
- Yeni ajanlar verilebilir (irinotekan gibi).

### **Soliter pulmoner nodüle yaklaşım:**

- Tek lezyon veya kitle (6cm'dan küçük) durumunda cerrahi rezeksiyon yapılır.
- Soliter görünümlü lezyonların %4-12'si hala KHAK histolojisinde bulunur.
- Soliter lezyonlarda cerrahi tedavi ile 5 yıllık OS=%40-53'dür.
- Post-op KT+RT uygulanabilir.

(kanıtlanmış çalışma sonucu olmamasına karşın yukarıda bahsedilen yaklaşımlar uygulanmaktadır).<sup>[3-5,7,27]</sup>

### **Sınırlı evrede cerrahi:<sup>[7]</sup>**

- Cerrahi sonrası adjuvan KT+RT
  - Randomize çalışma yok.
  - Evre I-II'de 5 yıllık OS = %27-42
- İndüksiyon-KT sonrası cerrahi:
  - 9 Randomize olmayan çalışma: Özet
  - KT yanıtı = %88, %60 cerrahi mümkün (%80 tam rezeksiyon, pCR=%10),
  - p-Evre I'de 5 yıllık OS = %70,
- Miks histolojik tümör: Cerrahi etkili.

### **Nüks durum:**

- Hastaların çoğunda 1 yıl içinde nüks gelişir.
- İlk tedaviye cevap oranı önemlidir.
- Tedavisiz geçen süre dikkate alınır.

### **Tedaviye dirençli tümör:**

- İlk tedaviye yanıt yok,
- Tedaviyi takiben 3 aydan kısa sürede nüks var.

### **Tedaviye duyarlı:**

- İlk tedaviye yanıt var.
- Tedaviyi takiben 3 aydan uzun sürede nüks var.<sup>[7]</sup>

### **Nükste tedavi-duyarlı hastalar:<sup>[39]</sup>**

- Tek ajan Topotekan / İrinotekan,
- CAV Kombinasyonu  
%20 cevap median sağ kalım: 25 hafta
- Topotekan / İrinotekan Kombinasyonu  
EORTC Çalışması: Faz II, 110 hasta  
Topotekan + Sisplatin,
- Cevap oranı %29.4.

### **Nükste tedavi-dirençli hastalar:<sup>[39]</sup>**

- Tek ajan Topotekan / İrinotekan  
%8 cevap.
- Topotekan / İrinotekan ile kombinasyon cevap oranı daha yüksek beklenir.  
EORTC Çalışma: Faz II, 110 hasta,  
Topotekan + Sisplatin.
- %23.8 cevap oranı sağlandı.

### **2. Basamakta KT:**

- Cevap oranları oldukça düşüktür.
- CAV ile %13-18 oRR sağlanır.
- İrinotekan (CAMTO) %18-47 cevap gösterir.
- Topotekan (HYCAMTIN) %14-27 cevap verir.
- EP'den sonra CAV etkili değildir.
- CAV'dan sonra EP daha etkilidir.<sup>[4]</sup>

### **Yüksek doz KT:**

Yüksek doz kemoterapi ile standart doz kemoterapi küçük bir çalışmada kıyaslanmıştır.

Sonuçta %50-70 oranında kemik iliği tümör hücresinde monoklonal-antikör pozitif (+) olarak bulunmuştur. Bu çalışma neticesinde (Konvansiyonel KT vs YDKT):

- Yüksek doz grubunda DFS'de artış var fakat OS farksız bulunmuştur.
- Yüksek doz grubunda toksik ölüm %0 vs %17 ile oldukça artmış olarak saptanmıştır.
- Sonuçlar umut verici olsa da standart değildir ve yüksek toksisite göz ardı edilmemelidir.

Tablo 4'de standart doz ICE ile yüksek doz ICE sonuçları yer almaktadır.



**Tablo 4**

ICE vs YD-ICE çalışma sonuçları

	ICE	YD-ICE
mOS	%17	%36
2 yıl OS	%30	%62

**Tablo 5**

Marimastat çalışması

	Marimastat vs plasebo	
mTTP	4.3	4.4 ay
mOS	9.3	9.7 ay

Sağkalıma katkısı yoktur.

QoL'ı kötüleştirir.

**Moleküler tedavi (Nüks hastalık-KHAK):**

- Yeni ajanlar + Hedeflenmiş tedavi denenebilir.
- Imatinib: İlk sonuçlar umut verici değildir.
- KT + Antianjiyogenetik ajanlar denenebilir.
- CEV + düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH).
- Kendi çalışmamız: SH + YH: DFS (PFS) + OS: p<0.05 olarak saptanmıştır.

**Metalloproteinaz inhibitörü:**

Bununla ilgili yapılmış olan küçük bir çalışmanın sonuçları Tablo 5'de verilmiştir.

**KHAK - aşısı:**

Yapılan küçük çaplı bir çalışmada;

Aşı olarak polisialik asit (poly SA) ve embriyonel N-CAM kullanılmıştır.

Beş hasta'da yüksek düzeyde antikor oluşmuştur.

Bunun klinik önemi henüz bilinmemektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Page NC. Epidemiology of SCLC, ASCO 2002.
2. Ettinger DS. New drugs for chemotherapy-naive patients with extensive-disease small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 4):27-9.
3. Wolf M. Kleinzellige Bronchialkarzinome. Klinische Praesentation. Diagnostik und prognostische Faktoren. *Onkologe* 1998;4:1005-18.
4. Murren J, et al. Cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer. Principles & practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 983-1018.
5. Ihde DC, et al. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 1997. p. 911-48.
6. Adapted from Lassen U, Hansen HH. *Cancer treatment*. 4th ed. 1995.
7. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet* 2005;366(9494):1385-96.
8. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):320-32.
9. Hauber HP, Bohuslavizki KH, Lund CH, Fritscher-Ravens A, Meyer A, Pforte A. Positron emission tomography in the staging of small-cell lung cancer : a preliminary study. *Chest* 2001;119(3):950-4.
10. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, Venzon D, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1669-78.
11. Lassen U, et al. *Cancer treatment*. 1995. p. 414-420.
12. Soriano AF, et al. *Current Cancer Therapeutics*. 1998. p. 177-191.
13. Manegold C. Chemotherapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Onkologe* 1998;4:1019-29.
14. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618-24.
15. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3054-60.
16. Tsukada H, Yokoyama A, Goto K, Takada M, Saijo N; Japan Clinical Oncology Lung Cancer Study Group. Concurrent versus sequential radiotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 4):23-6.
17. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341(7):476-84.
18. Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity

- meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1991;9(3):499-508.
19. Chouaid C, Bassinet L, Fuhrman C, Monnet I, Housset B. Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small-cell lung cancer: an analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2700-7.
  20. Sandler AB. Current management of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(4):463-76.
  21. Janne PA, Freidlin B, Saxman S, Johnson DH, Livingston RB, Shepherd FA, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95(7):1528-38.
  22. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969;46(4):516-25.
  23. Lowenbraun S, Bartolucci A, Smalley RV, Lynn M, Krauss S, Durant JR. The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1979;44(2):406-13.
  24. Medical Working RCLC Group. *BJCancer* 1979;40:1-10.
  25. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10(2):282-91.
  26. ASCO 1994;13:333.
  27. Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, Capron F. A randomized trial of delayed thoracic radiotherapy in complete responder patients with small-cell lung cancer. Petites Cellules Group. *Chest* 1993;104(3):726-33.
  28. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340(4):265-71.
  29. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebo U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20(24):4665-72.
  30. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23-36.
  31. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000;83(1):8-15.
  32. Maurer LH, Tulloh M, Weiss RB, Blom J, Leone L, Glidewell O, et al. A randomized combined modality trial in small cell carcinoma of the lung: comparison of combination chemotherapy-radiation therapy versus cyclophosphamide-radiation therapy effects of maintenance chemotherapy and prophylactic whole brain irradiation. *Cancer* 1980;45(1):30-9.
  33. Cullen M, Morgan D, Gregory W, Robinson M, Cox D, McGivern D, et al. Maintenance chemotherapy for anaplastic small cell carcinoma of the bronchus: a randomised, controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17(2):157-60.
  34. Pawel J, et al. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
  35. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):85-91.
  36. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. ASCO 2005. [abs 7004]
  37. Eckardt JR, et al. ASCO LBA 7003, 2005.
  38. Quoix E, Breton JL, Gervais R, Wilson J, Schramel F, Cardenal F, et al. A randomised phase II study of the efficacy and safety of intravenous topotecan in combination with either cisplatin or etoposide in patients with untreated extensive disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;49(2):253-61.
  39. Ardizzoni A, Manegold C, Debruyne C, Gaafar R, Buchholz E, Smit EF, et al. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 08957 phase II study of topotecan in combination with cisplatin as second-line treatment of refractory and sensitive small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(1):143-50.