

Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde ikinci hat irinotekan kemoterapisinin etkinliği

Effectiveness of irinotecan as second-line chemotherapy in small cell lung cancer

Özsarı S¹ Çok G²

¹Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), genellikle ileri evrede saptanan ve progresif seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı ikinci hat olarak irinotekan kemoterapisi alan KHAK tanılı hastaların kemoterapi yanıtlarının ve hematolojik yan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, kliniğimizde küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla birinci hat kemoterapiyi tamamlamış ve ardından 01.01.2009-01.01.2011 tarihleri arasında ikinci hat olarak irinotekan kemoterapisi almış, arşiv materyalinde hastalar ve tedavileri hakkında yeterli bilgi bulunan, 30-80 yaş arasında 18 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar ikinci hat tedavide en azından bir kür irinotekan kemoterapisi almıştır. Veri analizi de SPSS programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: 18 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 58.9±7.6 ve %89'unu erkek hastalar oluşturmaktadır. Birinci hat kemoterapi sonrası hastaların %78'inde yanıt sağlandığı, %6'sında ise progresyon olduğu gözlenmiştir. İrinotekan ile yapılan ikinci hat kemoterapi sonrası radyolojik değerlendirme yapıldığında hastaların sadece %17'sinde kısmi yanıt gözlemlendiği, %61'inde progresyon, %22'sinde stabil yanıt olduğu saptanmıştır. İrinotekan kemoterapisi ile hastaların %28'inde semptomlarda düzelme sağlanmıştır. Ortalama sağkalım tanıdan itibaren 91.2±40.2 hafta, irinotekan sonrası sağkalım 31.2±17.2 hafta ve progresyona kadar geçen süre 15.5±12.0 hafta olarak hesaplanmıştır. Hastaların %6'sına kan transfüzyonu yapılmış, %22'sinde ise en az bir kez nötropeni gözlenmiştir.

Sonuç: KHAK'nin ikinci hat kemoterapisinde irinotekan verilen hastalarda kemoterapi yanıt oranları düşük olmasına karşın irinotekan kemoterapisinin kısmen tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Küçük hücreli akciğer kanseri, irinotekan, sağkalım.

Summary

Aim: Small cell lung cancer (SCLC) is a progressive and advanced disease. The purpose of this study is to evaluate the response and the hematological side effects of irinotecan chemotherapy in patients with SCLC retrospectively.

Materials and Methods: Eighteen patients were included in our study who were between the ages of 30-80 years, had a diagnosis for SCLC, had completed first-line chemotherapy and had taken second-line irinotecan chemotherapy between 01.01.2009 and 01.01.2011. The patients also had archival material which included sufficient information about them and their treatments. All patients had taken at least one course of irinotecan chemotherapy. Data analysis was performed using the SPSS program.

Results: Eighteen patients were evaluated. The mean age of the patients was 58.9±7.6 and 89% of the patients were male. After the first-line chemotherapy, treatment response was seen in 78% of the patients and progression was observed in 6% of them. When a radiological evaluation was made after the second-line chemotherapy with irinotecan, a partial response was observed in only 17% of patients, with progression was observed in 61% and stable response was found in 22% of patients. With irinotecan chemotherapy in 28% of patients got improvement of symptoms. The median survival from diagnosis was calculated 91.2±40.2 weeks, the median survival after irinotecan chemotherapy was 31.2±17.2 weeks and time to progression was 15.5±12.0 weeks. Blood transfusion was applied in 6% of patients and the neutropenia have been observed at least one times in 22% of the patients.

Conclusion: It is showed that the second-line irinotecan chemotherapy is partially tolerable although the chemotherapy response rates are low.

Key Words: Small cell lung cancer, irinotecan, survival.

Giriş

Akciğer kanseri sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak 1985'ten itibaren dünya genelinde en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde de dünya genelinde %17.8 oranla birinci sırada bulunmaktadır (2). Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanseri olgularının % 15'ini oluşturmaktadır. Tanı anında genellikle hastalık yaygın hastalık evresindedir ve tedavisiz hastalarda ortalama sağkalım 3 ay ile sınırlıdır (3). Sistemik bir hastalıktır ve kemosenitif bir tümördür. Kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavisi ortalama sağkalımı 2 ay uzatabilir (3). Progresif seyreden ve ileri evre hastalıkta genellikle sağkalımı bir yılın altındadır.

Birinci hat kemoterapide en etkili kombinasyon sisplatin ve etoposid tedavisidir. KHAK başlangıçta yüksek kemosenivite gösterirken izlemde progresyon ve kemoterapi direnci gözlenmektedir. Progresif hastalıkta irinotecan, topotekan ve siklofosamid-doksorobusin-vinkristin (CAV) gibi ikinci hat kemoterapiler uygulanmaktadır.

Çalışma "KHAK'nin ikinci hat tedavisinde kullanılan irinotecan kemoterapisi hastalık progresyonunu önler" hipotezinden yola çıkarak tasarlanmıştır. Çalışmanın amacı kliniğimizde 01.01.2009-01.01.2011 tarihleri arasında ikinci hat olarak irinotecan kemoterapisi alan KHAK tanılı 18 hastanın kemoterapi yanıtlarının ve kemoterapinin hematolojik yan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, kliniğimizde küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla birinci hat kemoterapiyi tamamlamış ve ardından 01.01.2009-01.01.2011 tarihleri arasında ikinci hat olarak irinotecan kemoterapisi almış, arşiv materyalinde hastalar ve tedavileri hakkında yeterli bilgi bulunan, 30-80 yaş arasında 18 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar ikinci hat tedavide en az bir kür irinotecan kemoterapisi almıştır. İrinotecan 300 mg/m² (21 günde bir) dozunda uygulanmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların tanı sırasındaki demografik verileri, kemoterapi kür sayıları, aldıkları kemoterapiler, izlemde kemoterapiye verdikleri yanıt, kemoterapi yan etkileri ve prognoz değerlendirilmiştir. Yanıt değerlendirilmede RECIST 1.0 kriterleri kullanılmıştır (4).

İstatistiksel analiz için veriler SPSS programına kaydedilmiştir. Veri analizi de SPSS programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda yaş ortalaması 58.9±7.6 ve %89'u erkek olan toplam 18 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Ortalama sigara öyküleri 50.8±26.2 paket yılı olarak belirlenmiştir. Hastaların %44'ü yaygın hastalık evresinde; %56'sı ise sınırlı hastalık evresindedir. Hastaların genel özellikleri ve evreleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Hastaların Temel Klinik Özellikleri.

| KARAKTERİSTİKLER | SAYI (%) |
|---------------------------|--------------------|
| Yaş ortalaması (yıl) | 58.9±7.6 |
| Cinsiyet (erkek / kadın) | 16 (%89) / 2 (%11) |
| Sigara öyküsü (paket.yıl) | 50.8±26.2 |
| Evre | |
| Sınırlı hastalık | 10 (%56) |
| Yaygın hastalık | 8 (%44) |

Birinci hat kemoterapide tüm hastalara sisplatin ve etoposid kombinasyonu uygulanmış, aynı zamanda da hastaların 15'ine radyoterapi de verilmiştir. Radyoterapi alanları incelendiğinde 3 hastada sadece toraks radyoterapisi uygulandığı, 1 hastaya ise vena kava süperior sendromu sebebiyle radyoterapi uygulandığı görülmüştür. 6 hastaya metastaz sebebi ile radyoterapi uygulanmış, 5 hastada ise hem toraksa hem de metastaza yönelik radyoterapi verilmiştir (Hastaların 5'inde kemik metastazı, 8'inde ise beyin metastazı sebebi ile uygulanmıştır). Hastaların radyoterapi bölgeleri ve metastaz için uygulanan radyoterapide metastaz yerleri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2. Hastaların Radyoterapi Uygulanan Bölge ve Radyoterapi Uygulanan Metastaz Bölge Dağılımı.

| KARAKTERİSTİKLER | SAYI (%) |
|--|----------|
| Radyoterapi uygulanan bölge | |
| Akciğer | 3 (%20) |
| Metastaz | 6 (%40) |
| VCSS | 1 (%7) |
| Akciğer + metastaz | 5 (%33) |
| Radyoterapi uygulanan metastaz bölgesi | |
| Beyin | 8 (%73) |
| Kemik | 5 (%46) |

Birinci hat kemoterapi sonrası hastaların %78'inde kısmi ve tam yanıt sağlandığı; %16'sinde stabil yanıt, %6'sında ise progresyon olduğu gözlenmiştir. Birinci hat kemoterapi ve radyoterapi tedavisi ile yanıt alınamayan hastalarda ikinci hat kemoterapiye geçilmiştir. İrinotekan protokolü 21 gün arayla 300 mg/m² olarak uygulanmıştır. İkinci hat kemoterapide irinotekan alan hastaların sadece %17'sinde radyolojik olarak kısmi yanıt gözleendiği, %61'inde progresyon, %22'sinde stabil yanıt olduğu saptanmıştır. İkinci hat kemoterapi ile hastaların sadece %28'inde semptomlarda düzelme sağlanmıştır. Ortalama sağkalım tanıdan itibaren 91.2±40.2 hafta, irinotekan sonrası sağkalım 31.2 ±17.2 hafta ve progresyona kadar geçen süre 15.5±12.0 hafta olarak hesaplanmıştır. İrinotekan kemoterapisi sonrası radyolojik yanıt oranları ve sağkalım Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3. İrinotekan Sonrası Radyolojik Yanıt Oranları ve Sağkalım Süreleri.

| | |
|--|-----------|
| Genel sağkalım (hafta) | 91.2±40.2 |
| İrinotekan sonrası sağkalım (hafta) | 31.2±17.2 |
| İrinotekan sonrası progresyona kadar geçen süre (hafta) | 15.5±12.0 |
| İrinotekan sonrası radyolojik yanıt | |
| Kısmi yanıt (%) | %17 |
| Stabil yanıt (%) | %22 |
| Progresyon (%) | %61 |

İkinci hat kemoterapi sürecinde hastaların %6'sına kan transfüzyonu yapılmış, %22'sinde ise en az bir kez nötropeni gözlenmiştir. Nötropenik hastaların hiçbiri febril nötropeni atağı geçirmemiştir. Nötropeni ve anemi gibi hematolojik yan etkiler sebebi ile hastaların %17'sinde kemoterapi zamanında uygulanamamış ve %22'sinde en az bir kürde doz azaltılmıştır.

Tartışma

KHAK, yüksek kemosentiviteye sahip olmasına rağmen ileri evre hastalıkta sağkalım bir yılın altındadır. Relaps gözlenen hastalarda ikinci hat kemoterapi ile elde edilen sağkalım aslında birinci hat kemoterapiye alınan yanıtla ilişkilidir. Etkin bir kemoterapi sonrası objektif yanıt alınan ve 3 ay ya da daha uzun süre sonunda progresyon gözlenen hastalarda ikinci hat kemoterapiye daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (5,11). KHAK'de uygulanan ikinci hat kemoterapi için genel kabul görmüş bir yaklaşım bulunmamaktadır. Birinci hat kemoterapiye yanıt alınmış hastalarda geç dönemde progresyon gözleendiğinde öncelikle birinci hat kemoterapide uygulanan aynı kombinasyon tedavisi denenebilir, bu tedavi ile %50-67 oranında yanıt alındığı gösterilmiştir (6,7,10). KHAK'de yapılan faz-II çalışmalarında topoizomeras-I inhibitörü olan irinotekan ve topotekan kemoterapisinin etkin olduğu gösterilmiştir. DeVore ve ark. yaptığı bir çalışmada (8), irinotekan kemoterapisi ile birinci hat kemoterapide yanıt alınan hastalarda %35.3,

birinci hat tedaviye yanıtız hastalarda ise %3.7 yanıt oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda ise irinotekan kemoterapisi ile birinci hat kemoterapide yanıt alınan hastalarda %21, birinci hat tedaviye yanıtız hastalarda %0 yanıt oranları saptanmıştır. Türkiye'de KHAK'de ikinci hat kemoterapide irinotekan tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya 46 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar birinci hat kemoterapide platin bazlı kemoterapi almış, ikinci hat tedavide ise irinotekan kemoterapisi uygulanmıştır. Hastaların %19.6'sı sınırlı hastalık, %80.4'ü ise yaygın hastalık evresindedir. Hiçbir hastada tam yanıt elde edilemediği ve hastaların sadece %17.5'inde kısmi ya da stabil yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Progresyona kadar geçen süre 11.3±5.9 hafta, ortalama sağkalım ise 13.3±6.8 ay olarak hesaplanmıştır (9). Çalışmamızda ise ortalama sağkalım tanıdan itibaren 91.2±40.2 hafta, irinotekan sonrası sağkalım 31.2±17.2 hafta ve progresyona kadar geçen süre 15.5±12.0 hafta olarak hesaplanmıştır. İki çalışma arasındaki sağkalım farklılığının çalışmaya alınan hastaların hastalık evrelerine bağlı olabilir. Çalışmamızdaki ortalama sağkalımın daha yüksek olması, sınırlı hastalık evresindeki hastaların daha fazla olması ile açıklanabilir.

İrinotekan kemoterapisi sonrası en sık görülen yan etkiler miyelosüpresyon ve diyaredir. Çalışmamızda hastaların %6'sında kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde anemi saptanmış, %22'sinde ise en az bir kez nötropeni gözlenmiştir. Çalışmamız retrospektif yapıldığı için diyare açısından dosyalarda yeterli kayıt bulunamamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada irinotekan kemoterapisi almış 13935 hasta yan etkiler açısından değerlendirilmiş; hastaların %34.8'inde lökopeni, %12.4'ünde trombositopeni ve %10.1'inde diyare saptanmıştır (12). Ciddi yan etki oluşturacak risk faktörleri olarak hastanın performansı, enfeksiyonlar ve renal disfonksiyon saptanmıştır (12). Hastaların sadece %1.3'ünde irinotekan tedavisi ile ilişkili ölüm gözlenmiş; bu hastaların da %70'inde miyelosüpresyon, %11'inde ise interstisyel akciğer hastalığı sebebi ile ölüm gözlenmiştir (12). İrinotekan kemoterapisi sonrası gelişen miyelosüpresyonun genetik temelini araştırıldığı bir çalışmada ise kemoterapi sonrası miyelosüpresyon gelişen 23 hasta ve toksisite gelişmeyen 58 hasta karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş, genetik analizler yapılmış ve miyelosüpresyonun ABCG2 genindeki polimorfizm ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (p < 0.01) (13).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayımızın az olması bunların başında yer almaktadır. Çalışmanın retrospektif olması ve dolayısıyla hasta dosyası kayıtlarında eksikler olması nedeniyle tüm yan etkilere ulaşılamamış, sadece hematolojik yan etkiler çalışmaya dahil edilebilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda KHAK'de ikinci hat kemoterapide irinotekan kemoterapisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Birinci hat kemoterapide yanıt oranları yüksek saptanırken ikinci hat kemoterapide yanıt oranları düşmektedir. Hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte ikinci

hat kemoterapide irinotekan verilen hastaların kemoterapi yanıt oranının düşük olduğu görülmüştür. İrinotekanın KHAK'nin ikinci hat kemoterapisinde sınırlı bir etkiye sahip olduğu, kısmen tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
3. Kathryn Chrystal, Kerry Cheong and Peter Harper. Chemotherapy of small cell lung cancer: state of the art. *Curr Opin Oncol* 2004;16(2):136-40.
4. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
5. Ebi N, Kubota K, Nishiwaki Y, et al. Second-line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(3):166-9.
6. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, Testore F, Calciati A. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1987;23(11):1697-9.
7. Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(1):45-8.
8. DeVore RF, Blanke CD, Denham CA, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998(1):1736.
9. Sevinc A, Kalender ME, Altinbas M, Ozkan M, Dikilitas M, Camci C. Irinotecan as a second-line monotherapy for small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):1055-9.
10. Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33(1):99-107.
11. Schmittel A. Second-line therapy for small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(4):631-7.
12. Shiozawa T, Tadokoro J, Fujiki T, et al. Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with Irinotecan-based chemotherapy: A postmarketing survey. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(5):483-91.
13. Cha P, Mushiroda T, Zembutsu H, et al. Single nucleotide polymorphism in ABCG2 is associated with irinotecan-induced severe myelosuppression. *J Hum Genet* 2009;54(10):572-80.