

KHDAK'de Adjuvan Sistemik Tedavinin Günlük Pratikte Kullanımı

Use of Adjuvant Systemic Treatment in Daily Practice in NSCLC

Dr. Ahmet Emin ERBAYCU

SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrhisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Lokalize küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'de temel tedavi komplet cerrahi rezeksiyondur. Nüksü önlemek için post-operatif (adjuvan) tedaviler uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapi Evre IA'da önerilmemekte, Evre IB'de risk durumu gözetilerek değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Evre II ve Evre III'de ise önerilmektedir. Tedavi belli bir toksisite ile ilişkilidir. Tercih edilen tedavi sisplatin temelli kombinasyonlardır. Son dönemde hedefe yönelik ajanlar ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, adjuvan tedavi, kemoterapi.

SUMMARY

The basic treatment of localised non-small cell lung cancer (NSCLC) is complete surgical resection. Post-operative (adjuvant) therapies are used to avoid recurrences. Adjuvant chemotherapy is not recommended in Stage IA, while it is advised to be evaluated in Stage IB according to the risk presence. It is recommended in Stage II and Stage III. The treatment is related with a condition of toxicity. Preferred choices are combinations of Cisplatin-based therapy. Recently, studies have also been done with agents of targeted therapy.

Keywords: Non-small cell lung cancer, adjuvant treatment, chemotherapy.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Ahmet Emin ERBAYCU

SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrhisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

e-posta: afumetsu67@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2018.046

GİRİŞ

Lokalize küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)'de cerrahi temel tedavidir ve komplet rezeksiyon prosedürü uygulansa da nüks riski önemlidir. Rezeksiyon sonrası nüks ve ölüm açısından en uygun prognostik faktör patolojik evre olarak kabul edilmektedir. Patolojik evre II hastalarda beş yıllık sağkalım, sadece cerrahi uygulananlarda %50 (evre IIA %46, IIB %36) iken, evre IIIA'da %24'e düşmektedir^(1,2).

Evrelere Göre Endikasyon

Adjuvan kemoterapi (AKT) patolojik evre II ve III'de küratif amaçla önerilmektedir. Evre IA'da önerilmektedir. Evre IB AKT çalışmalarının yoğunlaştığı bir gruptur ve rolü hakkında az miktarda kanıt söz konusudur⁽¹⁾. NCCN kılavuzunda cerrahi sınır (tümör) negatif, yüksek riskli evre IB hastalarda AKT'nin düşünülebileceği bildirilmiştir⁽²⁾. T2 N0 M0 grubundaki tüm T boyutlarında AKT sağkalımı iyileştirmektedir^(3,4). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) evre IB'de rutinde AKT önermemektedir⁽⁵⁾.

Uluslar arası Adjuvan Akciğer Kanseri Çalışması'nda; tam rezeke evre I, II, III KHDAK'de postoperatif Cisplatin temelli rejim ile istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı ortaya çıkmıştır. Rezeksiyon yapılmış 1867 hastanın postoperatif KT ve gözlem şeklinde iki kola randomize edildiği bu çalışmada, 56 aylık takip yapılmıştır. KT kolunda gözlem koluna göre daha yüksek sağkalım (%45 ve %40) ve hastalısız sağkalım (%39 ve %34) oranları tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda tam rezeke KHDAK'de postoperatif Cisplatin temelli KT'nin beş yıllık sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir. Yedibuçuk yıllık takipte ise, KT kolunda daha fazla ölüm ile karşılaşmıştır ve KT'nin yararı daha azalmıştır. Sonuçta postoperatif KT nüksleri önlemiştir⁽⁶⁾.

Neoadjuvan (preoperatif, indüksiyon) KT'nin daha iyi tolere edildiği, en az adjuvan kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Randomize bir çalışmada, preoperatif ve postoperatif KT'nin sağkalıma etkisinin benzer olduğu belirlenmiştir⁽⁷⁾. NCCN kılavuzunda evre II ve IIIA (T3, N1) hastalıkta cerrahiden sonra adjuvan tedavi planlanacak ise indüksiyon KT'nin uygulanabileceği ifade edilmiştir. Tam rezeke edilememiş evre III hastalıkta ise, eş zamanlı kemoradyoterapi ardışık KT ve radyoterapi (RT)'ye üstün bulunmuştur⁽²⁾.

T3 (göğüs duvarı invazyonlu) N0 M0 tümörlerde tam rezeksiyon sonrası AKT sağkalımı ciddi ölçüde geliştirmektedir⁽⁸⁾.

N1 (evre II) adenokarsinomlu hasta analizinde erken dönem nükslerinin kemik ve beyinde ortaya çıktığı, akciğerdeki nükslerin ise geç dönemde gözlemlendiği belirlenmiştir. AKT nüksleri azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda geciktirmekte ve nüks paternini değiştirmektedir⁽⁹⁾.

Diğer Faktörler

Evre dışındaki birçok değişken ile ilgili incelemeler yapılmıştır. Bunların çoğu evre I tümörlerle ilgilidir ve etkinlik belirsizdir.

Rezeke edilen tümör boyutu (3-7 cm): Akciğer kanseri rezeke edildiğinde ve nodal yayılım saptanmamış ise beş yıllık sağkalım tümör çapı büyüdükçe azalmaktadır; 3-4 cm için %74, 4-5 cm için %65 ve 5-7 cm için %57. 4 cm'in üstündeki tümörlerde AKT daha fazla fayda sağlamıştır^(5,10).

Histopatoloji: Perinöral invazyon, tümör nekrozu, vasküler invazyon ve/veya lenfatik invazyon gibi durumlar yüksek nüks riski ve kötü prognoz ile ilişkilidir^(11,12). Viseral plevra invazyonu, T evresinden bağımsız olarak 3 cm altındaki tümörü pT2a'ya yükseltmektedir. Rezeke edilmiş evre I akciğer adenokarsinomunda mitotik indeks bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Adenokarsinomda mikropapiller ya da solid tip yüksek riskli, asiner papiller ya da invaziv müsinoz tip orta riskli, minimal invaziv ya da lepidik tip düşük riskli bulunmuştur⁽⁵⁾.

Onkojenik sürücü varlığı: KRAS mutasyonu AKT açısından bir öngörü sağlamamaktadır.

DNA tamir kapasitesi belirleyicileri: ERCC1, RRM1 ve BRCA1 gibi DNA tamiri ile ilişkili bir çok genin prognoz ve kemosenitivite üzerine etkileri çalışılmış ve yarar görecektir hastalar konusunda bir öngörü oluşturulamamıştır⁽⁵⁾.

Donmuş ve formalin ile fikse edilmiş, parafine gömülmüş KHDAK doku profilleri Cisplatin/Vinorelbin alan hastalarda prognostik olduğu ve öngörü sağladığı bildirilmiştir⁽¹³⁾.

Kullanılan İlaçlar

Önerilen kemoterapi kombinasyonları; Cisplatin ile kombine edilen Etoposid, Vinorelbin, Gemsitabine, Doksetel ya da Pemetreksed'dir. Tolere edemeyen ya da komorbiditeler nedeniyle alamayan hastalarda Cisplatin yerine kullanılacak Karboplatine Paklitaksel, Gemsitabin veya Pemetreksed eklenmesi önerilmektedir⁽²⁾.

JBR.10 ve ANITA çalışmaları; erken evre KHDAK'de post-op Cisplatin/Vinorelbin ve sadece gözlemin etkinliğini karşılaştırmıştır. JBR.10'da evre IB (T2a, N0) ve evre II (T1, N1 veya T2, N1)'den oluşan, ECOG 0-1, 482 hasta bu iki kola randomize edilmiştir. Post-op KT genel yaşam süresini (sırasıyla 94 ay ve 73 ay) ve nüksüz süreyi anlamlı ölçüde uzatmıştır. Beş yıllık sağkalım oranları da sırasıyla %69 ve %54 olarak gerçekleşmiştir. Dokuz yıllık takibin sonunda; sadece gözlem yapılan gruba göre post-op KT evre IB hastalıkta değil ama, evre II hastalıkta faydalı bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Diğer yandan evre II hastalıkta post-op KT alan hastalarda median sağkalım 6.8 yıl iken, sadece gözlem yapılanlarda 3.6 yıldır. KT alan hastalarda artmış ölüm hızı ile karşılaşılmamıştır (B). Evre II ve III hastalarda Cisplatin/Vinorelbine nüksüz yaşam süresi, genel sağkalım ve uzun dönem güvenlilik açısından ümit verici sonuçlara sahiptir⁽¹⁵⁾.

ANITA çalışmasında; evre IB (T2a, N0), II veya IIIA'dan oluşan 840 KHDAK'li hasta aynı şekilde iki gruba randomize edilmiştir. KT grubunda görülen grade 3/4 toksisiteler yönetilebilmiş, yedi hastada toksik ölüm gelişmiştir. Yetmişaltı aylık genel takip sonrasında; median yaşam süresi Cisplatin/Vinorelbin kolunda 66 ay ve gözlem kolunda 44 aydır. Tam rezeke evre II ve IIIA hastalıkta post-op KT beş yıllık sağkalımı anlamlı şekilde (%8.6) iyileştirmiştir. Evre I'de ise herhangi bir yarar sağlamamıştır⁽¹⁶⁾.

Dörtbinbeşyüzseksendört hastanın dahil edildiği bir meta-analizde (LACE); post-op Cisplatin temelli AKT beş yıllık sağkalımı artırmış ve net %5.4 oranında faydalı olmuştur. Cisplatine eklenen ilaçlar arasında farklılık saptanmamıştır⁽¹⁷⁾. İyi performansla sahip evre II ve III hastalarda AKT'nin faydası daha fazla olmaktadır. Ayrıca, 80 yaşına kadar olan hastalarda AKT yine faydalıdır⁽¹⁸⁾.

CALGB 9633 çalışması; 344 evre IB (T2a, N0, M0) hastada Karboplatin/Paklitaksel grubu ile sadece gözlem grubunu karşılaştırmıştır. AKT iyi tolere edilmiş ve KT'ye bağlı toksisite ile ilişkili ölüme rastlanmamıştır. Altı yıllık genel sağkalıma bakıldığında, iki grup arasında anlamlı fark yoktur. Üç yıllık sağkalımda ise AKT, gözlem grubuna göre belirgin şekilde daha iyidir (sırasıyla %80 ve %73)⁽¹⁹⁾. Bu ilaç kombinasyonu erken evre, tam rezeke KHDAK'de sadece Cisplatin'in tolere edilemediği hastalarda önerilmektedir⁽¹⁰⁾.

AKT ajanı olarak Karboplatin/Paklitaksel'in oral Uracil-Tegafur tedavisinden sağkalım açısından daha iyi olmadığı rapor edilmiştir⁽²⁰⁾.

Bir oral fluoropyrimidin ajanı olan S-1; tegafur, 5-kloro-2,4-dihidroksipiridin ve potasyum oksanat bileşkesidir. Platin temelli kombinasyon içinde AKT'de kullanılması ve ardından hastalarda tek başına idame ajanı olarak verilmesi ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir⁽²¹⁾.

Adjuvan Hedefe Yönelik Tedavi

Tümör mutasyon yükü KHDAK'de kötü prognostik faktördür. Tümör mutasyon yükünün fazla ölçülmesi durumunda rezeksiyon sonrası kullanılacak immün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörlerinin adjuvan olarak kullanılmasının nüks ve genel sağkalım üzerinde faydalı olabileceği belirtilmiştir⁽²²⁾. Platin temelli AKT'ye bir anti-VEGF monoklonal antikoru olan Bevacizumab'ın eklenmesi sağkalımı iyileştirmemektedir. Tam rezeksiyon uygulanmış KHDAK'li, EGFR mutasyonu (+) hastalarda hastaliksız sağkalım mutasyon (-) hastalardan farklı olmadığı için, hedefe yönelik tedavilerin AKT ajanı olarak kullanılması halen ümit veren bir girişimdir. ALK için de benzer sonuçlar söz konusudur⁽²³⁾.

Janjigian ve ark.; ilk çalışma olarak tam rezeke evre I-III KHDAK'li ve EGFR (+) (ex19del ve L858R) 167 hastaya adjuvan EGFR-tirozin kinaz inhibitörü uygulamışlardır. Çok değişkenli analizde; perioperatif (adjuvan ya da neoadjuvan) EGFR – tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen hastalar %89 oranında iki yıllık hastaliksız sağkalıma sahip olurken, kemoterapi almayan grupta bu oran %72 olarak belirlenmiştir (p= 0.06). İki yıllık genel sağkalım da sırasıyla %96 ve %90'dır (p= 0.296)^(24,25). Son döneme ait bir çalışmada evre I-III ve EGFR (+) 138 KHDAK'li hasta incelenmiştir. Adjuvan EGFR-tirozin kinaz inhibitörü ile tedavi edilen grupta, tedavi almayan gruba göre anlamlı şekilde yüksek hastaliksız sağkalım ile karşılaşılmıştır. Genel sağkalım daha iyi değildir ama tedavi alan hastalarda üç yıllık genel sağkalım daha iyidir (%92.5 ve %81)⁽²⁶⁾. Son döneme ait bir meta-analizde; EGFR (+) KHDAK'li grupta adjuvan EGFR-tirozin kinaz inhibitörü ile üç yıllık hastaliksız sağkalım açısından %95 oranında bir kesin avantaj söz konusudur ve yine genel sağkalım açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fayda gözükmemektedir⁽²⁷⁾.

ASCO 2017'de; tam rezeke evre II-III, EGFR (+) hastalarda iki yıl Gefitinib ile dört siklus Cisplatin/Vinorelbin'i karşılaştıran bir randomize çalışma bildirilmiştir. Her iki kolda da 111 hastanın randomize edildiği bu analizin sonucunda, hastaliksız sağkalım sırasıyla 28.7 ay ve 18.0 aydır (HR 0.60; p= 0.005)⁽²⁸⁾.

Toksisite

AKT belirli bir toksisite ve bazen ölümcül sonuçlara da neden olabilmektedir. Altı aylık kümülatif mortalite %4.2'dir ve yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Mortalite ile ilişkili bağımsız faktörler yaş, erkek cinsiyet, cerrahinin tipi, operasyon sonrası hastanede kalış süresinin altı günden fazla olması ve operasyondan sonraki 30 gün içinde tekrar hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. Erken mortalite işaretleri olarak 70 yaş üstünde olmak, komorbiditeler ve uzun hastane yatışına işaret edilmektedir⁽²⁹⁾.

Sonuç olarak, tam rezeke edilmiş evre I-IIIa KHDAK'de AKT'nin genel sağkalım avantajı gözden geçirildiğinde; evre I'de AKT önerilmemektedir (Öneri kuvveti: Güçlü). Evre IB'de Cisplatin temelli AKT rutinde önerilmemektedir. Post-op multidisipliner yaklaşımın değerlendirilmesi, medikal onkolog ile konsültasyon yapılması, her bir hasta için yararlar ve risklerin gözden geçirilmesi önerilmektedir (Öneri kuvveti: Orta). Evre IIA, IIB ve IIIa'da Cisplatin temelli AKT önerilmektedir (Öneri kuvveti: Güçlü)⁽⁵⁾.

KAYNAKLAR

1. Cortés AA, Urquiza LC, Cubero JH. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-Art. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 191-7.
2. NCCN Guidelines Version 4.2018, Non-Small Cell Lung Cancer.
3. Morgensztern D, Du L, Waqar SN, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with T2N0M0 NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1729-35.
4. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, et al. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Can Res Ther* 2018; 14: 139-44.
5. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, et al. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIa completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2960-74.
6. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
7. Westeel V, Quoix E, Puyraveau M, et al. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial). *Eur J Cancer* 2013; 49: 2654-64.
8. Drake JA, Sullivan JL, Weksler B. Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with completely resected, T3N0 non-small cell lung cancer invading the chest wall. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; ;155: 1794-802.
9. Parka BJ, Choa JH, Leea JH, et al. Temporal and regional distribution of initial recurrence site in completely resected N1-stage II lung adenocarcinoma: The effect of postoperative adjuvant chemotherapy. *Lung Cancer* 2018; 117: 7-13.
10. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-23.
11. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, et al. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014; 22: 55-64.
12. Nentwich MF, Bohn BA, Uzunoglu FG, et al. Lymphatic invasion predicts survival in patients with early node-negative non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 781-7.
13. Buhl IK, Santoni-Rugiu E, Ravn J, et al. Molecular prediction of adjuvant cisplatin efficacy in non-small cell lung cancer (NSCLC): Validation in two independent cohorts. *PLoS ONE* 2018; 13: e0194609.
14. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010; 28: 29-34.
15. Sonobe M, Hamaji M, Motoyama H, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin after complete resection of stage II and III non-small cell lung cancer: long-term follow-up of our study of Japanese patients. *Surg Today* 2018; 48: 687-94.
16. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
17. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al.; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
18. Wisnivesky JP, Smith CB, Packer S, et al. Survival and risk of adverse events in older patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy for resected stages II-IIIa lung cancer: observational cohort study. *BMJ* 2011; 14: 343.
19. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043-51.
20. Toyooka S, Okumura N, Nakamura H, et al. A multi-center randomized controlled study of paclitaxel plus carboplatin versus oral uracil-tegafur as the adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13: 699-706.
21. Okumura N, Sonobe M, Okabe K, et al. Feasibility of adjuvant chemotherapy with S-1 plus carboplatin followed by single-agent maintenance therapy with S-1 for completely resected non-small-cell lung cancer: results of the Setouchi Lung Cancer Group Study 1001. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 274-82.

22. Ozaki YO, Muto S, Takagi H, et al. Prognostic impact of tumor mutation burden in patients with completely resected non-small cell lung cancer: Brief report. *J Thorac Oncol* 2018; Apr 12 DOI: 10.1016/j.jtho.2018.04.003.
23. Tazza M, Metro G. Adjuvant treatment of non-small cell lung cancer: focus on targeted therapy. *J Thorac Dis* 2017; 9: 4064-9.
24. Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 569-75.
25. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: Results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1815-22.
26. Lv C, An C, Feng Q, et al. Retrospective Study of Stage I to IIIa Lung Adenocarcinoma After Resection: What Is the Optimal Adjuvant Modality for Patients With an EGFR Mutation? *Clin Lung Cancer* 2015; 16: e173-81.
27. Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Adjuvant Treatment for Operable Non-small Cell Lung Cancer by a Meta-Analysis. *Chest* 2016; 149: 1384-92.
28. Zhong W, Wang Q, Mao VM, et al. Gefitinib (G) versus vinorelbine+cisplatin (VP) as adjuvant treatment in stage II-IIIa (N1-N2) non-small-cell lung cancer (NSCLC) with EGFR-activating mutation (ADJUVANT): A randomized, Phase III trial (CTONG 1104). *Lancet Oncol* 2018; 19: 139-48.
29. Morgensztern D, Samson P, Waqar SN, et al. Early mortality in patients undergoing adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 543-9.