

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi Sonuçları

Neoadjuvant and Adjuvant Treatment Results in Non-Small Cell Lung Cancer

Hasret Cengiz¹, Ayşe Demirci², Ceyhun Varım³, Nil Molinas Mandel⁴, Hande Turna⁵

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

⁴ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

⁵ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi / Correspondence:

Ceyhun Varım

Adnan Menderes Caddesi, Sağlık Sokak, No: 195-54000, Adapazarı/Sakarya
T: +90 264 255 21 06 E-mail: ceyhunvarim@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 17.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted : 01.09.2020

Orcid :

Hasret Cengiz <https://orcid.org/0000-0002-5216-3368>

Ayşe Demirci <https://orcid.org/0000-0002-6291-7573>

Ceyhun Varım <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

Nil Molinas Mandel <https://orcid.org/0000-0002-8837-0756>

Hande Turna <https://orcid.org/0000-0003-0558-9371>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(3):450-458) DOI: 10.31832/smj.738807

Bu makale "Hasret CENGİZ" tarafından yazılan uzmanlık tezinin özetidir

Öz

Amaç	Kliniğimize Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) tanısı ile başvuran ve bu tanı ile neoadjuvan ve adjuvan tedavi alan hastaların hastaliksız ve genel sağkalm sonuçlarını değerlendirmek ve erken evre KHDAK'de hasta ve tümör karakteristiklerinin prognoza etkisini belirlemektir.
Gereç ve Yöntemler	Kliniğimize Ocak 2005-Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran KHDAK hastalarının dosyaları retrospektif olarak taranarak, hasta ve tümör karakteristikleri, hastaliksız ve genel sağkalm verileri, hasta ve tümör özelliklerinin prognoza etkisi incelendi.
Bulgular	Neoadjuvan grup 47 hastadan, primer opere olan grup da 135 hastadan oluşuyordu. Cisplatin bazlı adjuvan kemoterapi evre III hastalarda hem hastaliksız sağkalm (p=0,001) ve hem de genel sağkalm (p<0,001) açısından anlamlı yarar sağlandı. Neoadjuvan tedavi grubunda cevap oranı %25,5 idi ve %23,4 hasta opere olabildi. Neoadjuvan tedavi alan evre III grup hastalar aynı evredeki adjuvan grup ile karşılaştırıldığında sağkalm azalması bulunamazken; tedavi sonucunda nodal evresi gerileyip opere olabilmis hastalarda belirgin sağkalm artışı saptandı (43,9±5,8 aya 20,2±1,7 ay).
Sonuç	Adjuvan kemoterapi sağkalmı sadece evre III hastalarda anlamlı arttırmıştır. Neoadjuvan tedavi eğer mediastinal nodal evreyi geriletiriyorsa sağkalm avantajı sağlamıştır. Tümör çapı,vasküler invazyon ve göğüs duvarı invazyonu; hastaliksız ve genel sağkalm açısından önemli tümör karakteristikleri olarak saptanmıştır.
Anahtar Kelimeler	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri; Adjuvan Tedavi; Neoadjuvan Tedavi

Abstract

Objective	: In this study we assess our center's neoadjuvant and adjuvant therapy results in terms of disease free and overall survival and determine the effects of patient and tumor characteristics as prognostic factors in patients with early stage Non Small Cell Lung Cancer NSCLC.
Materials and methods	Files of 182 patients in stage I-III NSCLC followed up at outpatient Medical Oncology Clinic of Cerrahpaşa Medical Faculty, between January 2005 and June 2010 were retrospectively analysed. Patient and tumor characteristics; disease free and overall survival, the prognostic effects of patient and tumor characteristics on survival were analysed.
Results	Neoadjuvant chemotherapy group consisted of 47 patients, however 135 patients had primary surgery and had either received adjuvant chemotherapy or followed-up without therapy. Adjuvant chemotherapy improved disease free survival (p=0.001) and overall survival significantly (p 0.001) in stage III NSCLC patients. In the neoadjuvant therapy group the response rate was found to be 25.5% and 23.4% of patients could be operated. No survival benefit was found between stage III NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy or not. The patients who could be operated after neoadjuvant chemotherapy were found to have a longer overall survival than the patients who couldn't. (43.9 ±5.8 months vs 20.2±1.7months).
Conclusion	Adjuvant chemotherapy improved survival only at stage III. The lack of benefit in stage II, can be due to relatively smaller benefit and inefficient number of patients to show this small benefit at this stage. Neoadjuvant chemotherapy was found beneficial only when it reduced the mediastinal nodal stage. Tumor diameter, vascular invasion and chest wall invasion were found to be the pathological characteristics that have a statistically significant impact in terms of disease free and overall survival.
Keywords	Non small cell lung cancer; Adjuvant Therapy; Neoadjuvant Therapy

GİRİŞ

Akciğer kanseri; akciğer parankimi ya da hava yollarından kaynaklanan maligniteler için kullanılır. Günümüzde kadın ve erkeklerde, kansere bağlı ölümlerin en başta gelen nedenlerinden biridir. 2018 yılında tüm dünyada 2,1 milyon yeni vaka ortaya çıkmış ve 1,7 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur.¹

Akciğer kanseri; temel olarak küçük hücreli ve küçük hücreli dışı olarak iki gruba ayrılır. Vakaların %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanseridir (KHDAK). Küçük hücreli dışı akciğer kanserinin de kendi içinde alt tipleri vardır. Bunlardan en sık görülenleri skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Erken evrelerde (evre I-II) cerrahi, lokal ileri evrede (evre III) kemoradyoterapi veya seçilmiş olgularda cerrahi, metastatik aşamada (evre IV) ise sistemik kemoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri, immünoterapi ve palyatif radyoterapi KHDAK'nin günümüzdeki genel tedavi prensiplerini oluşturur.¹

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, rezeksiyondan sonra, erken evrelerde bile lokal ve sistemik nüksler görülebilmektedir. Erken evre kabul edilip rezeke edilen ve makroskopik hastalığı kalmayan hastaların çoğunda aslında mikroskopik canlı tümör hücreleri mevcuttur. Bu hücreler zamanla çoğalıp makroskopik nüksleri oluşturmaktadır. Hastalığın kontrolünü daha iyi sağlayabilmek için opere olabilmeye hastalara tamamlayıcı kemoterapi ve radyoterapi verilebilmektedir. Bu tedaviler cerrahi rezeksiyon öncesi verildiğinde neoadjuvan, sonrasında verildiğinde ise adjuvan tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Sistemik nüks riski lokal nüks riskinden daha fazladır. Bu durum adjuvan tedavi olarak sistemik kemoterapinin potansiyel olarak daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Adjuvan kemoterapi ile ilgili çalışmalar özellikle 1995 yılından sonra hızlanmış ve evre II ve III hastalarda sağkalıma katkısı birçok büyük çalışmada gösterilmiştir. Özellikle 2004 yılından sonra Evre II ve IIIA hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanması standart haline gelmiştir. Neoadjuvan kemoterapi Evre I ve II hastalarda öneril-

mezken; Evre IIIA olgularda neoadjuvan kemoterapi; evresi gerileyip cerrahi rezeksiyona gidebileceği düşünülen hastalara uygulanabilmektedir.¹

Bu çalışmanın amacı; 2005 yılı ve sonrasında neoadjuvan veya adjuvan tedavi uygulanan erken evre ve lokal ileri (evre I- III) KHDAK hastalarında retrospektif olarak genel sağkalım (GS) ve hastalısız sağkalım (HS) sürelerini, neoadjuvan veya adjuvan olarak uygulanan tedavilerin sağkalıma katkısını saptayabilmek, nüks eden olgulardaki nüks şekillerini ve tümörün patolojik özelliklerinin prognostik önemini belirleyebilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2005-01.06.2010 tarihleri arasında başvuran hastalardan dosyasına ulaşılabilen Evre I-IIIB KHDAK tanısı almış 25'i kadın toplam 182 hasta alınmıştır. Olguların dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların demografik özellikleri, tümörün histopatolojik özellikleri ve evresi, hastalara uygulanan tedaviler ve yanıtları, nüks durumu ve sağkalım bilgileri kaydedildi. Dosyalardan ulaşılamayan bilgiler ise dosyada veya bilgi işlemde kayıtlı telefonlarından aranarak ulaşılabilen hasta ve hasta yakınları ile yapılan görüşmelerle tamamlandı. Araştırmamız prognostik kohort araştırmasıdır.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS 16.0 programı kullanıldı. Olguların HS ve GS analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile belirlendi. Değişkenler ile HS ve GS arasındaki ilişkiyi belirlemek için log-rank regresyon analizi, prognostik faktörler ile nüks şekli arasındaki ilişkiyi belirlemek için c2 testi kullanıldı. Oransal Risk Analizi Testinde (Cox Proportional Hazard) istatistiksel anlamlılık gösteren prognostik faktörler çok değişkenli analiz ile tekrar değerlendirildi. P değerinin <0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. (09/05/2011 tarihli 183890 sayı numaralı)

BULGULAR

Demografik Özellikler: Çalışmaya alınan 182 hastanın ortalama takip süresi 24 ay idi. Olguların %13,7'si kadın (n:25), %86,3' ü erkekti (n:157). Ortalama yaşları 58,7 yıl ($\pm 8,38$) idi. 153 olgunun sigara içtiği (%84,1) saptandı. Sigara tüketimi miktar olarak ortalama 48,8 ($\pm 30,5$) paket/yıl olarak hesaplandı.

Histopatolojik tipler, evre ve diğer patolojik prognostik faktörler ile ilgili ayrıntılar tablo 1 de verilmektedir.

Tablo 1:Histopatolojik tipler, evre, patolojik özellikler ve rezeksiyon durumu		
Parametreler	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Histolojik tip		
Squamöz hücreli	85	46,7
Adenokarsinom	75	41,2
Bronkoalveoler	2	1,1
Büyük hücreli	5	2,7
Adenosquamöz	4	2,2
Diğer	11	6,0
Evre		
IA	4	2,2
IB	18	9,9
IIA	33	18,1
IIB	27	14,8
IIIA	85	46,7
IIIB	15	8,2
Vasküler invazyon		
Var	61	33,5
Yok	69	37,9
Bilinmiyor	52	28,6
Perinöral invazyon		
Var	45	24,7
Yok	85	46,7
Bilinmiyor	52	28,6
Lenfatik invazyon		
Var	101	55,5
Yok	29	15,9
Bilinmiyor	52	28,6
Plevra invazyonu		
Var	44	24,2

Yok	77	42,3
Bilinmiyor	61	33,5
Göğüs duvarı invazyonu		
Var	6	3,3
Yok	111	61,0
Bilinmiyor	65	35,7
Rezeksiyon durumu		
NAKT alan	47	25,8
NAKT sonrası opere	11	6,0
Primer opere	135	74,2
NAKT: neoadjuvan kemoterapi		

Opere Olabilmiş Olgularda Nüks Durumu

Opere olabilen 146 olgunun 80'inde (%54,8) nüks saptanmadı, 20 hastada (%13,7) lokal nüks, 38 hastada (%26) uzak metastaz ve 5 hastada (%3,4) hem lokal nüks hem de uzak metastaz saptandı, 3 olgunun (%2,1) ise nüks durumu bilinmiyordu.

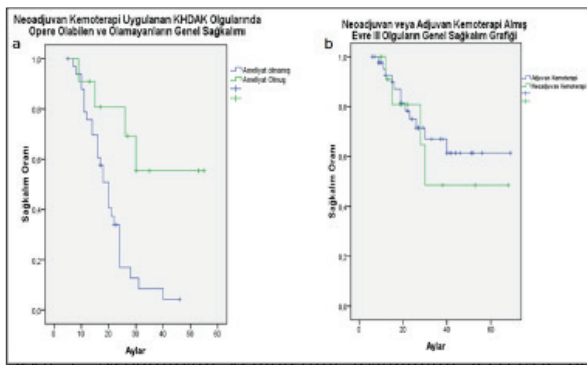
Uzak metastaz saptanan 43 hastanın 3'ünde (%7) karşı akciğerde, 2 olguda (%4,7) sürrenalde, 15 hastada (%34,9) beyinde, 9 hastada (%20,9) kemikte, 2 hastada (%4,7) karaciğerde, 3 hastada (%7) plevrada, 7 hastada (%16,3) diğer bölgelerde ve 2 hastada da (%4,7) da multipl metastaz saptandı.

Neoadjuvan Tedavi Grubu:

Toplam 182 olgunun 47'si (%25,8) neoadjuvan tedavi planlanan olgulardı. Bu olguların tümü evre III'tü. Hastaların %74,5'i evre IIIA iken (n:35); %25,5'i evre IIIB (n:12) olarak saptandı.

Neoadjuvan tedavi sonrası 21 hastada (%44,7) progresyon, 14 hastada (%29,8) stabil hastalık ve 12 hastada (%25,5) regresyon görüldü. Olguların 19'una (%40,4) neoadjuvan radyoterapi de uygulanmıştı. Cevap oranı %25,5 (n:12) idi. Bu olguların 11'i (%23,4) opere edilebildi. 36 hasta (%76,6) ise progresyon, stabil hastalık veya yetersiz regresyon nedeniyle opere olamadı. Opere olan 11 hastanın 8 tanesi adjuvan kemoterapi, 5 tanesi ise adjuvan radyoterapi almıştır.

Neoadjuvan tedavi uygulanan 47 olguda medyan GS 21,0 ± 2,4 ay (GA;16,3-25,7ay) olarak saptandı. Neoadjuvan tedavi sonrası opere edilebilen olgularda ortalama GS 43,99 ± 5,8 ay (GA;28,6-51,4 ay) olarak saptandı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası ameliyat olamayanlarda GS ortalama 20,2 ± 1,7 ay (GA;16,8-23,4ay) olarak saptandı ve bu iki grup arasındaki GS farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Neoadjuvan olarak tedavi alan 47 olgunun hepsi evre III olduğu için bu grubun GS'si primer opere olan evre III olgularla karşılaştırıldı. Evre III olgularda neoadjuvan veya adjuvan tedavi alan grupların GS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,63$). (Şekil 1)



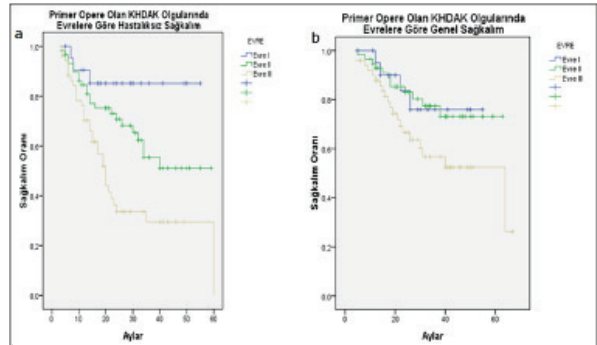
Şekil 1. Neoadjuvan kemoterapi uygulanan KHDK olgularında opere olan ve olmayan olguların genel sağkalım sonuçları (a) ve evre-III olguların neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi alıp almaması durumunun genel sağkalım (b) sonuçları grafiklerle şematize edilmiştir.

Adjuvan Tedavi Grubu

Toplam 182 olgunun 135'i primer cerrahi yapılmış olgulardı. Bu hastaların %16,3'ü evre I, %44,4'ü evre II ve % 37'si evre III aşamasındaydı. Bu olguların 108'i (%80) cisplatin bazlı adjuvan tedavi almış, 27 olguya (%20) ise adjuvan kemoterapi uygulanmamıştı. Olguların 38'inde (%28,1) adjuvan RT'de uygulanmıştı.

Primer opere edilen hastalarda ortalama HS 37,7 ± 2,2 ay (GA;33,4-42,1) , GS ise 49,9 ± 2,3 ay (GA;45,4-54,4) ola-

rak saptanmıştır. Bu olguların evrelere göre HS ve GS grafikleri aşağıda izlenmektedir. Hastalısız sağkalım her üç evrede farklıydı ($p=0,001$), GS farkı evre I ve II de anlamlı değilken, evre III te farklıydı ($p=0,008$) (Şekil 2).

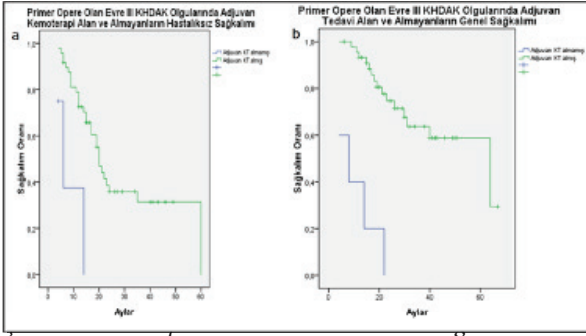


Şekil 2. Primer opere olan KHDK olgularında evrelere göre hastalısız sağkalım (a) ve genel sağkalım (b) grafiklerle şematize edilmiştir.

Olgular cinsiyet açısından değerlendirildiğinde; HS ($p=0,733$) ve GS ($p=0,368$) sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Adjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların, hastalısız ve genel sağkalım süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (HS için $p=0,93$; GS için $p=0,43$).

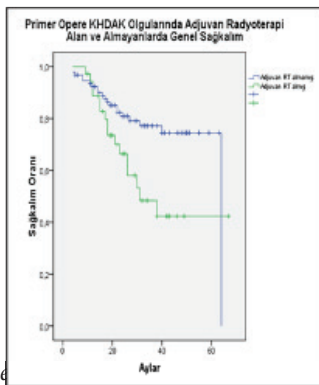
Primer opere olan olgularda adjuvan kemoterapinin etkisine evrelere göre bakıldığında evre I ve II olgularda adjuvan kemoterapi alan ve almayanlar arasında hem HS (Evre I $p=0,61$; Evre II $p=0,22$) hem de GS (Evre I $p=0,42$; Evre II $p=0,85$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bazı evre III hastalarımıza da ECOG performans skoru düşük olduğu, multipl komorbiditeleri olduğu ya da kemoterapiyi kabul etmedikleri için adjuvan kemoterapi verilemedi. Evre III olgularda ise adjuvan kemoterapi uygulanan olgularda HS ($p=0,001$) ve GS süreleri ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi saptandı. Evre III olguların adjuvan tedavi alıp almamalarına göre HS ve GS grafikleri izlenmektedir (Şekil 3).



juvan kemoterapi alan ve almayan olguların hastaliksız sağkalım (a) ve genel sağkalımı (b) grafikte şematize edilmiştir.

Adjuvan Radyoterapi Grubu

Cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi alanların HS ve GS süreleri adjuvan radyoterapi almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (HS için $p=0,010$; GS için $p=0,015$). Ortalama HS radyoterapi alanlarda $29,0 \pm 3,9$ ay (%95GA:21,4-36,3) almayanlarda $40,5 \pm 2,5$ ay (%95GA:35,6-45,3), GS ise RT alanlarda $41,1 \pm 4,1$ ay (%95GA:32,3-49,9), almayanlarda $52,5 \pm 2,4$ ay (%95GA:47,9-52,7) olarak saptanmıştır. Adjuvan radyoterapi alan ve almayanların GS grafiği aşağıda izlenmektedir (Şekil 4).



Şekil 4. Primer Opere KHKDAK Olgularında Adjuvan Radyoterapi Alan ve Almayan Hastaların Genel Sağkalım Sonuçları Grafikte Şematize Edilmiştir.

Patolojik Özelliklerin Prognostik Etkileri

Tek değişkenli analizde HS için T faktörü ($p=0,008$), vasküler invazyon ($p=0,009$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). GS için T faktörü ($p=0,035$), vasküler invazyon ($p=0,001$), perinöral invazyon ($p=0,049$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: Patolojik Özelliklerin HS ve GS için Tek Değişkenli Analizi			
Parametreler	Ortalama HS (ay)±SD	Ortalama GS (ay)±SD	P değeri (HS/GS)
TNM 'e göre T Faktörü			
T1	32.5 ± 3.1	42.7 ± 2.8	
T2	40.6 ± 2.8	51.8 ± 2.7	0.008*(HS)
T3	33.9 ± 4.3	47.3 ± 4.6	0.035*(GS)
T4	22.9 ± 4.4	31.7 ± 4.8	
Adenokarsinom			
(+)	41.3 ± 3.6	45.3 ± 3.0	0.590 (HS)
(-)	36.4 ± 2.8	43.0 ± 2.7	0.437 (GS)
Skvamöz histoloji			
(+)	39.7 ± 2.3	44.3 ± 3.0	0.357 (HS)
(-)	37.6 ± 3.1	43.9 ± 2.7	0.835 (GS)
Vasküler İnvazyon			
(+)	30.7 ± 3.2	34.4 ± 3.1	0.009 * (HS)
(-)	43.04 ± 2.9	56.9 ± 2.6	0.001*(GS)
Perinöral İnvazyon			
(+)	33.3 ± 3.8	45.3 ± 4.2	0.100 (HS)
(-)	39.6 ± 2.6	52.8 ± 2.6	0.049*(GS)
Lenfatik İnvazyon			
(+)	35.9 ± 2.5	49.3 ± 2.7	0.144 (HS)
(-)	41.0 ± 4.1	53.2 ± 3.9	0,385 (GS)
Plevral İnvazyon			
(+)	29.2 ± 2.9	43.3 ± 3.6	0.068(HS)
(-)	42.2 ± 2.8	55.1 ± 2.7	0.194(GS)
Göğüs Duvarı İnvazyonu			
(+)	11.6 ± 2.6	20.2 ± 4.3	<0.001*(HS)
(-)	40.9 ± 2.4	55.1 ± 2.4	<0.001*(GS)

Çok değişkenli analizde HS için; T faktörü ($p=0,015$),

vasküler invazyon ($p=0,008$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p=0,004$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Genel sağkalım için ise yine T faktörü ($p=0,020$), vasküler invazyon ($p=0,041$) ve göğüs duvarı invazyonu ($p=0,031$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Patolojik özelliklerin HS ve GS için çok değişkenli analizi			
Patolojik Faktör	Göreceli risk katsayısı	%95 güvenlilik aralığı	P değeri
Tümör Çapı	1.864	1.126 – 3.087	0.015*
Vasküler invazyon	3.494	1.388 – 8.799	0.008*
Perinöral İnvazyon	2.025	0.871 – 4.708	0.101
Lenfatik İnvazyon	0.504	0.143 – 1.776	0.504
Göğüs Duvarı İnvazyonu	5.347	1.712 – 16.703	0.004*
Plevral İnvazyon	1.100	0.466 – 2.595	0.828
Patolojik özelliklerin GS için çok değişkenli analizi			
Tümör Çapı	1.548	1.070 – 2.239	0.020*
Vasküler invazyon	1.961	1.029 – 3.738	0.041*
Perinöral İnvazyon	1.256	0.670 – 2.355	0.477
Lenfatik İnvazyon	0.114	0.431 – 2.876	0.823
Göğüs Duvarı İnvazyonu	1.337	0.710 – 2.518	0.031*
Plevral İnvazyon	2.210	1.393 – 3.507	0.369

Patolojik özellikler ve nüks paterni arasındaki ilişki χ^2 testi ile değerlendirildiğinde ise vasküler invazyon yapmış tümörlerin uzak metastaz yapmaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanırken ($p=0,017$), diğer patolojik özellikler ile nüks şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde adjuvan tedavi konusunda 1995'ten beri çok sayıda önemli randomize kontrollü çalışma yayınlanmış ve bunlar neticesinde özellikle Evre II ve IIIA da adjuvan kemoterapi standart tedavi haline gelmiştir. Bizim merkezimizde de bu gelişmeler doğrultusunda standart olarak 2004 yılından sonra adjuvan kemoterapi vermeye başlanmıştır. Bu yüzden retrospektif dosya taraması şeklinde olan çalışmamızda 2005 yılı ve

sonrasındaki olguları taradık.

Çalışmamızda dosya bilgilerini aldığımız 182 olgunun 47'si neoadjuvan tedavi uygulanan, geri kalan 135'i ise primer opere olup adjuvan tedavi olarak veya almadan izlenen hastalardı. Bu olgular neoadjuvan grup ve adjuvan grup olarak iki ayrı kategoride değerlendirildi.

Olgularımızın %86'sı erkek; ortalama yaşı 59'du. Akciğer kanseri ile ilgili birçok çalışma ile yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Sigara içen hastalar, bizim çalışma grubumuzda %84'lük bir kısmı oluşturuyordu.

En sık görülen histolojik tip skuamoz hücreli karsinom iken (%46,7), ikinci sırada adenokarsinom (%41,2) geliyordu. Primer opere olan 135 hastanın %16,3'i evre I, %44,4'ü evre II ve % 37'si evre III idi. Hastalısız sağkalım açısından evre I, evre II ve evre III'teki hastaların sağkalım süreleri birbirinden anlamlı derecede farklı bulunmuşken ($p=0,001$), GS açısından ise sadece evre III; evre I ve II ye göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulunmuş; evre I ve II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,081$). ANITA çalışmasında bizim çalışmamızdaki gibi evre III'ün GS'si evre I ve II ye göre daha düşük bulunmuştur.²

Adjuvan kemoterapi ile ilgili 2018 yılında Chen Y. Ve arkadaşları 920 çalışmayı taramış ve bunlar ile ilgili meta-analiz yayınlanmışlardır. Bu meta-analizde cisplatin bazlı adjuvan kemoterapi alan erken evre hastalarda 2 yıllık sağkalım avantajı %3 ve 5 yıllık sağkalım avantajı %5 civarında bulunmuştur ($p:0,08$).³

Arbour KC ve arkadaşları moleküler alt tiplere göre adjuvan kemoterapinin yararlı olacağını göstermişlerdir.⁴ ECOG, ALPI, BLT, JCOGJT9304 çalışmaları KHDAK 'de adjuvan kemoterapinin yararını gösteremeyen çalışmalarlardır.⁵⁻⁷ Adjuvan kemoterapinin yararını gösteren IALT, JBR 10, ANITA çalışmalarında ve LACE-Vinorelbin meta-analizlerinde ise bu yarar evre II ve III olgularda görül-

mektedir.^{2,8-11} CALGB 9633 çalışmasında evre IB olgularda saptanan adjuvan tedavi yararı 5 yıllık takip sonuçlarında kaybolmuştur.¹² Japonya'da yapılan adjuvan UFT çalışmalarında Evre IB aşamasında gösterilen yarar batı toplumlarında çok kabul görmemektedir. Bu nedenle Evre IB hastalıkta günümüzde adjuvan kemoterapinin yararı tartışmalıdır. Evre IB olgularda hasta özelliklerine ve tümör çapı, evresi ve vasküler invazyon olup olmaması gibi tümör özelliklerine bakılarak adjuvan tedavi uygulamasına karar verilmektedir.¹³⁻¹⁴

Bizim çalışmamızda da primer cerrahi yapılabildiği adjuvan kemoterapi alan ve almayan grup karşılaştırıldığında tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde adjuvan tedavinin yararı gösterilememiştir (HS için $p=0,93$; GS için $p=0,43$). Evreler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise Evre I ve II'de yarar gösterilemezken; evre III hastalarda hem HS ($p=0,001$) hem de GS sürelerinde ($p<0,001$) adjuvan kemoterapi lehine istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Adjuvan tedavinin etkinliği cinsiyete ve histolojik tipe göre fark göstermemektedir.

Çalışmamızda evre II olgularda yarar gösterilememesinin sebebi bu evrede adjuvan tedavi yararının göreceli olarak daha az olması ve bizim retrospektif analizimizdeki hasta sayısının bu farkı gösterecek güçte olmaması olabilir.

Adjuvan radyoterapi lokal nüksü azaltmakla birlikte sağ kalım avantajı gösterdiğine dair pozitif sonuçlanan çalışma olmadığı için günümüzde standart bir tedavi değildir.¹⁴⁻¹⁶ Bizim çalışmamızda da adjuvan radyoterapi alanların genel ($p=0,015$) ve hastaliksız sağ kalım süreleri ($p=0,01$) almayanlara göre daha kısa bulunmuştur. Bunun nedeni adjuvan radyoterapi alması gereken hastaların daha ileri evre ve muhtemelen cerrahi sınır ve N2 pozitifliği olan hastalar olması ve radyoterapi, kemoterapi gibi iki farklı modalite kullanıldığında tedavi toksisitesinin artması nedeniyle artan mortalite olabilir.

Çalışmamızdaki neoadjuvan kemoterapiye cevap oranla-

rı ve opere olabilen hasta yüzdesi diğer birçok çalışmaya göre düşüktür. Neoadjuvan tedavi alan 47 hastanın hepsi evre III olgular olup, genel sağ kalım açısından primer opere olan evre III hastalarla karşılaştırıldığında bu iki grup arasında anlamlı sağ kalım farkı saptanmaması fakat mediastinal evresi gerileyip opere olabilen 11 hastanın sağ kalım sürelerinin opere olamayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunması diğer bir çok neoadjuvan çalışma verisi ile uyumludur.¹⁷⁻¹⁸

Tümör çapı CALGB9633 çalışmasının subgrup analizinde analizinde hem HS hem de GS açısından anlamlı bulunmuş. Daha sonra vasküler invazyon ve tümör çapı birlikte birçok çalışmada hem HS hem de GS artışı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹⁻²¹ Göğüs duvarı invazyonu genellikle evre 3 hastalarda çalışılmış ve Chiappetta M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invazyon derinliğinin sağ kalıma etkisi bulunmuştur.²² Bu çalışmada da tümörün patolojik prognostik özellikleri değerlendirildiğinde, hem HS hem de GS açısından önemli olan prognostik faktörler T faktörü, göğüs duvarı invazyonu ve vasküler invazyondur. Ayrıca vasküler invazyonun da uzak metastaz ile anlamlı ilişkisinin bulunması çalışma sonuçlarımız açısından önemlidir. Çalışmamız retrospektif ve vaka sayısı kısıtlı tek merkezli bir çalışmadır. Neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin yararının evrelere göre gösterilebilmesi için pek çok randomize kontrollü çalışma yapılmış ve yapılagelmektedir. Bu çalışma bizim tek merkez verilerimizi göstermesi ve evrensel verilere uygunluğu konfirme etmemiz açısından önemlidir.

SONUÇ

Çalışmamızda adjuvan kemoterapinin evre I ve II hastalarda HS ve GS açısından anlamlı yararı bulunmamıştır. Evre III olgularda ise adjuvan kemoterapi ile HS ve GS sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış sağlandığı saptanmıştır.

Neoadjuvan tedavi verilen hastaları aynı evredeki primer cerrahi yapılan olgular ile karşılaştırdığımızda anlamlı

sağkalım süresi farkı bulunmamıştır; fakat neoadjuvan tedaviye cevap verip opere olabilen yaklaşık dörtte bir vaka opere olamayan diğer vakalara göre anlamlı sağkalım artışı gözlenmiştir.

Tümörlerin vasküler invazyon yapmış olması, tümör boyutunun büyük olması ve göğüs duvarı invazyonu olması prognozu kötü yönde etkileyen patolojik özellikler olarak saptanmıştır. Vasküler invazyonun tümörlerin uzak metastaz riskini arttıran bir faktör olduğu bulunmuştur.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tedavi modaliteleri günden güne ilerlemekte olup farklı noktalara ışık tutacak daha büyük çalışmalar sürmektedir.

Etik Kurul Onayı

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu (09/05/2011 tarihli 183890 sayı numaralı)

Kaynaklar

1. Midhun DE, Lilenbaum RC, Schild SE, Vora SR et al. Overview to Initial Treatment and Prognosis of Lung Cancer /online available at <http://www.Up to Date com>. (the data uplo-aded on October 2019)
2. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales Larriba JL et al. Adjuvant Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Observation in Patients With Completely Resected Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;7:719-27.
3. Chen Y, Peng X, Zhou Y, Xia K, Zhuang W. Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncology* 2018 Jan 16;16(1):8. doi: 10.1186/s12957-018-1313-x.
4. Arbour KC, Riely, GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 2019 Aug 27;322(8):764-774. doi: 10.1001/jama.2019.11058.
5. Bradbury P, Sivajohanathan D, Chan A, Kulkarni S, Ung Y, Ellis PM. Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Clin Lung Cancer*. 2017 May;18(3):259-273.e8. doi: 10.1016/j.clc.2016.07.002
6. Timothy F Mott. Lung Cancer: Management. *FP Essent* 2018 Jan;464:27-30.
7. Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, Koike T, Nishizawa N, Nagai K et al. A Randomised Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone for Completely Resected pN2 Non-small Cell Lung Cancer. (*JCOG9304*). *Lung Cancer* 2004;43:167-73.
8. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux, Higgins JP. (2015). Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, Mar 2015 2:CD011430. doi: 10.1002/14651858.CD011430.
9. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) Evaluating Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *J Clin Onc* 2010;28:35-42.
10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer *N Eng J Med* 2005;352:2589-97.
11. Drag-Zalesińska M., Sączko J., CHOROMAŃSKA A., Szewczyk A., Rembalkowska N., Kulbacka J., Rzechonek A. Cisplatin and vinorelbine-mediated electrochemotherapeutic approach against multidrug resistant small cell lung cancer (H69AR) in vitro. *Anticancer research*, 2019 Jul;39(7):3711-3718. doi: 10.21873/anticancer.13519.
12. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH 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;28:5043-51.
13. Wakeam E., Acuna SA., Leighl NB., Giuliani ME., Finlayson SRG., Varghese, TK., Darling GE. Surgery versus chemotherapy and radiotherapy for early and locally advanced small cell lung cancer: a propensity-matched analysis of survival. *Lung Cancer*. 2017 Jul;109:78-88. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.021.
14. National Comprehensive Cancer network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guideline.asp (accessed May 12, 2009).
15. Burdett S., Ryzdzewska L., Tierney J., Fisher D., Parmar MK., Arriagada R., Le Pechoux C. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane database of systematic reviews* 2016 Oct 11;10(10):CD002142. doi: 10.1002/14651858.CD002142.pub4.
16. Brandt WS., Yan W., Leeman, JE., Tan KS., Park BI., Adusumilli PS., Rimmer A. (2018). Postoperative radiotherapy for surgically resected ypN2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2018 Sep;106(3):848-855. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.064.
17. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C et al. Prognostic Factors Affecting Long-Term Outcomes in Patients with Resected Stage IIIA pN2 Non-small Cell Lung Cancer : 5-year Follow-up of a Phase II Study. *British J Cancer* 2006;94:1099-1106.
18. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK et al. Concurrent Cisplatin/Etoposide Plus Chest Radiotherapy Followed by Surgery for Stages IIIA (N2) and IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Mature Results of Southwest Oncology Group Phase II Study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.
19. Schuchert MJ, Schumacher L, Kilic A, Close J, Landerneau JR, Pennathur A et al. Impact of Angiolymphatic and Pleural Invasion on Surgical Outcomes for Stage I NSCLC. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1059-65.
20. Hsu CP, Hsia JY, Chang GC, Chuang CY, Shai SE, Yang SS. Et al Surgical-pathologic factors affect long-term outcomes in stage IB (pT2 N0 M0) non-small cell lung cancer: A heterogeneous disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Aug;138(2):426-33. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.035.
21. Shimada Y, Saji H, Kato Y, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, Ohira T. The frequency and prognostic impact of pathological microscopic vascular invasion according to tumor size in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2016 Mar;149(3):775-85. doi: 10.1378/chest.15-0559.
22. Chiappetta M., Nachira D., Congedo MT., Meacci E., Porziella V., Margaritora S. Non-Small Cell Lung Cancer with Chest Wall Involvement: Integrated Treatment or Surgery Alone?. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jun;67(4):299-305. doi: 10.1055/s-0038-1632363.