Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Adjuvan Tedaviler

Meral GÜLHAN

** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Klinik, ANKARA*

ÖZET

Cerrahi rezeksiyon küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda en iyi tedavi seçeneğidir. Komplet rezeksiyona rağmen hastaların çoğunda nüks olmaktadır. Bu durum KHDAK'li hastaları adjuvan kemoterapiye aday haline getirir. Postoperatif radyoterapi (PORT) Meta-Analiz Çalışma Grubu 1998 yılında adjuvan radyoterapi ile ilgili ilk meta-analizi yayınlamıştır. Araştırmacılar PORT'un komplet rezeksiyon geçirmiş evre I-II olgularda zararlı etkisi olduğu, N2 hastalarda ise rolünün belirsiz olduğu sonucuna varmışlardır. PORT Meta-Analiz Çalışma Grubu analizlerini yenilemişler fakat sonuçlar değişmemiştir. Kemoterapinin de adjuvan tedavide yeri araştırılmaktadır. 1990'lı yılların ortalarında yapılan adjuvan kemoterapi meta-analizinde beş yıl sağkalımda %5 avantaj gösterilmesinden sonra birçok yeni çalışma başlamıştır. Bunlardan Uluslararası Adjuvan Akciğer Kanser Çalışma (IALT) Grubu çalışması rezeke akciğer kanserli olgularda postoperatif kemoterapinin yararını konfirme etmiştir. Daha yeni, platin içeren modern kemoterapi çalışmaları da adjuvan kemoterapinin sağkalıma katkısını göstermiştir. Bu makalede adjuvan tedavide son durum gözden geçirilecektir.

ANAHTAR KELİMELER: Opere küçük hücreli dışı akciğer kanseri, adjuvan radyoterapi, adjuvan kemoterapi

Geliş tarihi: 5 Eylül 2006 Düzeltme sonrası kabul tarihi: 6 Kasım 2006

SUMMARY

ADJUVANT THERAPIES FOR NON SMALL-CELL LUNG CANCER

Surgical resection is the best treatment choice for patients with non small-cell lung cancer (NSCLC). However, the vast majority of patients will eventually relapsed, despite complete resection. This condition makes the patients potential candidate for effective adjuvant therapy. The Postoperative Radiotherapy (PORT) Meta-Analysis Trialists Group published initial meta-analysis in 1998. They concluded that PORT was deprimental to patients who had completely resected stage I-II non small-cell lung cancer, but its role in patients who had resected N2 disease was unclear. The PORT Meta-Analysis Group recently updated their analysis but the overall conclusions were not altered. Chemotherapy has been also explored in the adjuvant setting. Several adjuvant trial were launched in the mid 1990s after a meta-analysis suggested a 5% survival benefit at five years. Among those the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) study confirmed the benefit of postoperative chemotherapy in resected non small-cell lung cancer. More recently modern platinium doublets also showed the survival benefit of adjuvant chemotherapy. In this article the current status of adjuvant therapy is rewieved.

KEY WORDS: Opereted non small-cell lung cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy

Received: September 5, 2006 Accepted after revision: November 6, 2006

Erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda tedavi seçeneği, mediastinal lenf nodu diseksiyonu veya örneklemesi ile birlikte komplet cerrahi rezeksiyondur. Sadece cerrahi rezeksiyon ile tedavi sonuçlarının çok iyi olmadığı açıktır. Evre IA hastalarda bile kür oranı %80'dir (1). N_1-N_2 ve T_3 hastalık durumunda lokal ve sistemik nüks riski yüksek olup, bu olgular daha kötü prognoza sahiptir. Sistemik nüks riski, lokal nüks riskinden daha fazladır. Tablo 1'de farklı çalışmalarda, T ve N durumuna göre lokal ve uzak nüks oranları verilmiştir (2-5). Lenf nodu tutulumunun özellikleri de nüks riskini etkiler. Tutulan istasyon ve nod sayısının fazlalığı, yüksek mediastinal tutulum, ekstra kapsüler tutulum nüks riskini artırır (6,7). Nüks riski adjuvan tedavi uygulamalarının ana nedenidir. Cerrahiyle bilinen tüm hastalığı kaldırıldığı halde nüks riski olan hastalarda, riski azaltmak için uygulanan tedavi adjuvan tedavi olarak tanımlanır. İnkomplet rezeksiyon yapılmış olgulara uygulanan tedavi adjuvan tedavi kapsamına girmez.

Adjuvan tedavinin mantığı şu gerçeklere dayanır:
1. Küratif rezeksiyon uygulanan olguların çoğunda lokal ya da sistemik olarak canlı tümör hücresi kalmıştır.

2. Bu hücreler herhangi bir müdahalede bulunulmadığı taktirde büyüyecek ve saptanır boyuta gelecektir. Semptomatik olduğu için ya da asemptomatikken takipte ortaya çıkacaktır.

3. Bu şekilde saptanan nüks hastalık çok nadiren kür olabilir.

4. Antikanser tedavilerin etkinliği tümör boyutu ile ilgilidir. Küçük tümörün eradike edilme olasılığı büyük tümöre göre daha fazladır. Mikroskobik hastalığı kontrol etmek, makroskobik hastalığı kontrol etmekten daha kolaydır. Meme ve kolorektal kanserlerde adjuvan kemoterapi, baş-boyun kanserlerinde ise adjuvan radyoterapinin sağkalım üzerine gösterilmiş etkinliği bu ilkeleri destekler (8). Akciğer kanserinde adjuvan tedavi konusu hala tartışmalıdır. Bu makalede yeni yayınlar doğrultusunda KHDAK'de adjuvan radyoterapi ve kemoterapi ile ilgili olarak gelinen son durum gözden geçirilecektir.

ADJUVAN RADYOTERAPİ

Eski retrospektif çalışmalar, özellikle N1-2 tutulumu olan olgularda postoperatif radyoterapi (PORT)'nin sağkalımı artırdığını göstermiş ve bu konuda prospektif çalışmalar başlatılmıştır. Prospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 1998 yılında "PORT Meta-Analiz Çalışma Grubu" tarafından 1965 yılından itibaren yapılmış, dokuz randomize çalışmadaki 2128 olguyu içeren bir meta-analiz yapılmıştır. PORT uygulanan olgular ile sadece takibe alınan olgular karşılaştırılmış, lokal yetmezlikte %24 azalma görülürken (p= 0.005), toplam sağkalımda kötüleşme (mortalitede %21 relatif artış) saptanmıştır. Evre ve lenf nodu tutulumuna göre alt analiz yapıldığında; evre I ve II (N0-N1) hastalıkta ölüm riskinin arttığı görülürken evre III (N2) hastalıkta toplam sağkalımın istatistiki olarak anlamsız düzeyde minimal arttığı görülmüştür (9). Araştırmacılar meta-analiz sonrası PORT'un evre I

Tablo 1. Cerrahi rezeksiyon sonrası evrelere göre nüks oranları ve yerleri.

Araştırmacı	Evre	Hasta sayısı	Lokal nüks (%)	Uzak nüks (%)
Feld ve arkadaşları (2)	T1N0	162	9	17
	T2N0	196	11	30
	T1N1	32	9	22
Pairoelo ve arkadaşları (3)	T1N0	170	6	15
	T2N0	158	6	23
	T1N1	18	28	39
Martini ve arkadaşları (4,5)	T1-2N1 (epidermiod karsinom)	93	16	31
	T1-2N1 (adenokarsinom)	114	8	54
	T2-3N2 (epidermiod karsinom)	46	13	52
	T2-3N2 (adenokarsinom)	103	17	17

ve II'de zararlı olduğu, evre IIIA'da etkisi konusunda kesin bir yorum yapmanın mümkün olmadığı sonucuna varmışlardır.

PORT meta-analizi 2004 yılında bir çalışmanın daha eklenmesiyle yenilenmiş, olgu sayısı 2232'ye çıkmıştır. Sonuçlar ilk meta-analizden farksız olup, PORT'un evre I ve II'de zararlı olduğu saptanmış, evre III N2 hastalıkta ne faydası ne de zararı gösterilebilmiştir (10). PORT meta-analizine alınan çalışmalarda evreleme teknikleri, cerrahi rezeksiyon şekli ve radyoterapi teknikleri büyük farklılıklar göstermektedir. Radyoterapi teknikleri eskidir. Sonuçlar yorumlanırken bunların dikkate alınması önerilmektedir. Ayrıca meta-analize Mayer, Dautzenberg ve Feng'in üç yeni randomize çalışmasının eklenmemesi de eleştiri konusu olmuştur (10-13). Okakura ve arkadaşları ilk PORT meta-analizine bu üç çalışmayı da ekleyerek sistematik "review" çalışması yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda da yazarlar PORT'u evre I-II'de kesinlikle önermezken, evre III'te sağkalım artışı sağlamadığı için rutin olarak önermemektedir (14).

Modern radyoterapi uygulamaları ile toksisite azalacağı için özellikle N2 olgularda PORT ile sağkalım avantajı sağlanabileceği düşüncesi devam etmektedir. Bu amaçla yapılan yeni bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal sürveyans programı doğrultusunda toplanan kayıtlardan elde edilen bilgilerden, retrospektif olarak PORT uygulanan ve uygulanmayan olgular değerlendirilmiştir. 1988-2002 yılları arasında kayıtı tutulan 173.429 KHDAK'li olgudan çalışmaya uygun olan 7.465'i kohort analizine alınmıştır. Evre II ve III olgular birlikte değerlendirildiğinde, PORT'un toplam sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Alt analiz yapıldığında N2 hastalıkta istatistiki olarak anlamlı sağkalım avantajı gösterilmiştir. N0 ve N1 hastalıkta sağkalımda önemli düşüş saptanmıştır (15). Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle sonuçlar tartışılsa da yeni radyoterapi uygulamaları ile N2 hastalıkta iyi sonuçlar elde edilebileceği yönünde ümit veren bir çalışmadır.

Sonuç olarak; evre I ve II hastalarda sağkalımı kötü yönde etkilediği için PORT önerilmemektedir. Evre IIIA hastalarda hastalıksız sağkalımı artırmakla birlikte toplam sağkalıma belirgin katkısı gösterilememiştir. Bu konunun netlik kazanması için seçilmiş hasta grubunda yeni radyoterapi teknikleri kullanılarak yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ADJUVAN KEMOTERAPİ

KHDAK'de sistemik nüks riski, lokal nüks riskinden daha fazla olup, sağkalımı etkileyen en önemli olay mikroskobik metastazlar nedeniyle uzak organlarda ortaya çıkan nükstür. Bu mantıkla çok sayıda adjuvan kemoterapi çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar 1995 yılında "Non Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group" tarafından meta-analize alınmıştır. Elli iki randomize çalışma incelendiğinde, adjuvan kemoterapi kolunda istatistiki olarak anlamlı sağkalım artışı saptanmamıştır (16). Bu meta-analize alınan eski çalışmalarda olgular heterojen olup, evreler, ilaçlar, tedavi yoğunluğu, uygulanan cerrahi prosedürler farklılık göstermektedir ve çoğunda alkilleyici ajanlar kullanılmıştır. Alkilleyici ajanlar ve sisplatin kullanılan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, alkilleyici ajanlarla beş yıllık sağkalımda %5 azalma saptanırken sisplatin içeren tedavilerle %5 artış sağlandığı (%50-%55, p= 0.08) görülmüştür.

Meta-analiz sonrası, 1990'lı yılların ortasından itibaren bir dizi sisplatin bazlı yeni adjuvan kemoterapi çalışması başlatılmıştır. Yeni randomize adjuvan kemoterapi çalışmaları toplu olarak Tablo 2'de verilmiştir.

Negatif Sonuçlanan Çalışmalar

Kuzey Amerika Intergrup (NAIT) çalışması INT-0115: Bu çalışmaya evre II-IIIA olgular alınmış, bir gruba adjuvan radyoterapi diğer gruba radyoterapi ile birlikte dört haftada bir 60 mg/m^2 sisplatin birinci gün, 120 mg/m^2 etoposid birinci-üçüncü günler uygulanmıştır. Her iki kolda nüks oranları ve sağkalım süreleri benzer olup, sadece radyoterapi ve kombine tedavi kollarında sırası ile nüks oranları %53-%56, sağkalım süreleri 39 ay-38 ay olarak bulunmuştur (17). Sağkalım avantajı sağlanamamasının nedenleri, sisplatin dozunun düşüklüğü ve birlikte verilen radyoterapinin etkisi olarak düşünülmektedir (18).

İtalya Adjuvan Akciğer Projesi (ALPI) çalışması: Bu çalışmaya postoperatif evre I-II-IIIA olgular alınmış, bir gruba üç kür mitomisin-vindesin-sisplatin kemoterapisi uygulanmış diğer grup ise adjuvan tedavisiz takip edilmiştir. Radyoterapi merkezlerin tercihine bırakılmıştır. Olgular 64 ay takip edilmiş, sağkalım ve hastalıksız geçen süre açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (19). Or-

Tablo 2. Yeni randomize adjuvan kemoterapi çalışmaları (UFT çalışmaları hariç).

Çalışma-ülke	Kullanılan rejim	Evre	Hasta sayısı	Sonuçlar
INT0115-ABD (17)	4 x VP16-P	II-IIIA	463	Negatif
ALPI-EORTC-İtalya/Avrupa (19)	3 x MVP	I-II-IIIA	1098	Negatif
BLT-Uluslararası (20)	3 x V-P	I-II-IIIA	381	Negatif
JCOGT-J9304 (21)	3 x V-P	IIIA	119	Negatif
IALT-Uluslararası (22)	3/4 x E/V/NVB-P	I-II-IIIA	1867	Pozitif
NCI-C-Kanada/ABD (23)	4 x NVB-P	IB-II	482	Pozitif
CALGB 9633-ABD (24,25)	4 x Taksol-karboplatin	IB	344	Pozitif/Negatif
Roselli ve arkadaşları-İtalya (26)	6 x VP-16-p	IB	140	Pozitif
ANITA01-Uluslararası (27)	4 x NVB-P	I-II-IIIA	840	Pozitif

P: Sisplatin, M: Mitomisin, V: Vindesin, NVB: Vinorelbin.

talama sağkalım kemoterapi kolunda 55 ay, kontrol kolunda 48 aydır (p= 0.589). Hastalıksız sağkalım ise kemoterapi kolunda 37 ay, kontrol kolunda 29 aydır (p= 0.128). Bu çalışmada istatistiki olarak anlamlı sağkalım farkı sağlanmamasının nedeni, kemoterapide mitomisin kullanımına bağlanmaktadır (18).

Büyük Akciğer çalışması (BLT): Bu çalışma spesifik olarak adjuvan kemoterapi için yapılmamıştır. Uygulanan cerrahinin tamamı komplet değildir (%15 inkomlet rezeksiyon). Olguların %16'sı hiç kemoterapi almamış, %64'ü üç kür kemoterapi alabilmiştir. Planlanan dozda tedavi alan hasta oranı ise %63'tür (20). Bu nedenle adjuvan tedavi ile ilgili yorum yapılması uygun olmayan bir çalışmadır.

Japonya Klinik Onkoloji Çalışma Grubu (JCOGT) J9304 çalışması: Bu çalışmaya komplet cerrahi rezeksiyon uygulanan N_2 pozitif hastalar alınmış, kemoterapi ve gözlem koluna randomize edilmiştir. Sisplatin 80 mg/m^2 birinci gün, vindesin 3 mg/m^2 birinci ve sekizinci günler 28 gün arayla üç kez uygulanmıştır. Beş yıl sağkalım kemoterapi grubunda %28, gözlem grubunda %36 (p= 0.89), hastalıksız sağkalım ise sırasıyla 18'e 16 ay (p= 0.66) bulunmuştur. Hastaların ancak %58'inin planlanan tedaviyi almış olması dikkat çekicidir (21).

Pozitif Sonuçlanan Çalışmalar

Uluslararası Adjuvan Akciğer çalışması (IALT): Sonucu kemoterapi lehine olan ilk yeni çalışma IALT'dir. Bu çalışmada vinka alkaloidi veya etoposid ile kombine edilmiş sisplatin kemoterapisinin komplet cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalıma katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Evre I-II-IIIA olgular çalışmaya alınmış, torasik radyoterapi merkezlerin politikasına bırakılmıştır. Elli altı ay takip sonrası, kemoterapi ve kontrol grubunda sırası ile iki yıl sağkalım %70, %67, beş yıl sağkalım %39, %34 olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (22). Yaş, performans, uygulanan cerrahi yaklaşım, patolojik tip, sisplatin dozu, kemoterapi rejimi ve radyoterapiye göre yapılan analizlerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışmalar Grubu (NCIC-CTG) JBR 10 çalışması: Bu çalışmaya cerrahi rezeksiyon sonrası evre IB ve II olgular alınmıştır. Kemoterapi ve tedavisiz kontrol kollarına alınan hastalara IALT çalışmasından farklı olarak radyoterapi uygulanmamıştır. Kemoterapi rejimi olarak sisplatin 50 mg/m^2 birinci ve sekizinci günler, vinorelbin 25 mg/m^2 haftada bir uygulanmıştır. Toplam sağkalım kemoterapi kolunda 94 ay, kontrol kolunda 73 ay (p= 0.011), beş yıl sağkalım kemoterapi kolunda %69, kontrol kolunda %54 olarak bulunmuştur (23).

Kanser ve Lösemi Grup B (CALGB) 9633 çalışması: Bu çalışmaya evre IB olgular alınmış, Kanada çalışmasında olduğu gibi radyoterapi uygulanmamıştır. Kemoterapi olarak dört kür paklitaksel 200 mg/m^2 ve karboplatin 6AUC uygulanmıştır. Yavaş hasta alımı nedeniyle çalışma erken kapatılmıştır. 2004 yılında bildirilen dört yıl sağkalım oranı kemoterapi kolunda %71, kontrol kolunda %59 (p= 0.028) olarak bulunmuştur (24). 2006 yılında

beş yıl sağkalım sonuçları hesaplandığında aradaki farkın istatiski anlamlılığını yitirdiği gözlenmiştir. Alt analiz yapıldığında 4 cm'den büyük tümörlerde sağkalım farkı anlamlı bulunmuştur (25).

İtalya Evre IB çalışması: Bu çalışmada T2N0 olgulara, adjuvan kemoterapi olarak sisplatin 100 mg/m^2 birinci gün, etoposid 120 mg/gün birinci-üçüncü günler, dört haftalık sikluslarla altı kür uygulanmıştır. Radyoterapi uygulanmamıştır. Daha önce beş yıl sağkalım sonuçları verilen çalışmanın 10 yıl takip sonuçları yeni yayınlanmıştır. Anatomik rezeksiyon uygulanan olgularda kemoterapi ve gözlem kollarında sırası ile beş yıl sağkalım %75-50, 10 yıl sağkalım %63-36 olarak bulunmuştur (p= 0.02) (26).

Uluslararası Adjuvan Navelbin Araştırması Birliği (ANİTA) 01 çalışması: Adjuvan kemoterapi ile ilgili olarak sonuçlanan son büyük çalışma ANİTA 01'dir. Tam rezeke edilmiş KHDAK'li hastalarda navelbin 30 mg/m^2 haftada bir ve sisplatin 100 mg/m^2 dört haftalık sikluslarla dört kez uygulamanın sağkalım üzerine etkisi araştırılmıştır. Ortalama takip süresi 70 ay olup, kemoterapi alan grup ve kontrol grubunda sırasıyla ortalama sağkalım 65.8 ve 43.8 ay, hastalıksız sağkalım süresi ise 36.3 ve 20.7 ay olarak saptanmış, aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Evre 1B'de adjuvan kemoterapi ile beş yıl sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan artış (%68-%63) saptanırken, evre II (%51-43) ve IIIA'da (%45-37) istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda navelbin sisplatin evreII ve IIIA olgularda standart tedavi olarak önerilmektedir (27).

Urasil/tegafur (UFT) çalışmaları: Adjuvan tedavide oral UFT kullanımı ile ilgili olarak Japonya'da bir dizi çalışma yapılmıştır. Bunların çoğunda sonuçlar kemoterapi kolu lehine bulunmuştur. Yalnız cerrahi rezeksiyon ile cerrahi rezeksiyon + UFT'nin karşılaştırıldığı altı randomize çalışma ve 2082 olgunun değerlendirildiği yeni bir meta-analiz yapılmıştır. Çalışmalardaki olguların çoğu evre I olarak saptanmıştır (%65.3'ü T1, %33.6'sı T2, %96'sı N0). Beş ve yedi yıl sağkalım oranları sırası ile cerrahi + UFT grubunda %81.5-76.5, kontrol grubunda %77.2-69.5 olarak saptanmış, aradaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile p= 0.011, p= 0.001). UFT'nin Japon popülasyonunda özellikle evre I ve adenokarsinomlu olgularda yaşam süresini uzattığı sonucuna varılmıştır (28). Japonya dışında başka bir ülkeden bu verileri doğrulayacak çalışma yoktur.

Adjuvan kemoterapi ile ilgili olarak 2005 yılında yeni bir meta-analiz yayınlanmıştır. KHDAK tedavisiyle ilgili prospektif yapılmış, 2004 yılı Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kongresine kadar yayınlanmış olan çalışmalar taranmış, Haziran 1965-2004 tarihleri arasında, İngilizce veya Fransızca basılmış makaleler değerlendirmeye alınmıştır. Özetler çalışma dışı tutulmuş, ancak 2004 yılında ASCO kongresinde sunulan iki çalışma (CALBG 9633, JBR.10), ASCO'nun web sayfasında yeterli bilgiyle sunulduğu için çalışmaya dahil edilmiştir. [(European Lung Cancer Working Party (ELCWP)] skalası ve Chalmer's skalaları kullanılarak çalışmaların kalitesi değerlendirilmiş, 1986-2004 yılları arasında yapılmış 19 adjuvan kemoterapi çalışması (7644 hasta) meta-analize alınma koşullarını uygun bulunmuştur. Yedi çalışma evre I-II, iki çalışma evre III, 10 çalışma evre I-III hastalar üzerinde yapılmıştır. Dokuz çalışmada adjuvan kemoterapinin sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı görülmüştür. Evre I ve II hastalarla analiz yapıldığında adjuvan kemoterapinin sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığı görülmüştür. (HR: 0.88 %95 CI: 0.83-0.94). Evre IIIA toplam 1481 hastayı kapsayan analizde adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi önemsiz bulunmuştur (HR: 0.85 %95 CI: 0.69-1.04). Sisplatin bazlı tedaviler UFT'den ayrı değerlendirildiğinde de sağkalımı anlamlı ölçüde artırdığı görülmüştür (HR: 0.86 %95 CI: 0.80-0.92). PORT uygulanıp uygulanmaması sağkalım açısından farklı bulunmamıştır. Sonuç olarak sağkalım avantajı evre I ve II hastalarda oldukça belirginken evre III'te sınırda bulunmuştur (29). Bu meta-analize ANİTA 01 çalışmasının dahil edilmediği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; modern adjuvan kemoterapi çalışmaları ile az da olsa sağkalım avantajı (beş yıl sağkalımda %4-15 artış) sağlanmıştır. İstatistiksel olarak da anlamlı bir artış olduğu için adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Önemli olan uygun hasta seçimidir. Uygun olmayan hastalara verilen kemoterapi ALPI ve IALT çalışmalarında olduğu gibi kanser dışı ölümlerin artmasına yol açabilir. Grade 3-4 toksisite nedeniyle tedavi suboptimal kalabilir. Evre olarak IB-IIIA olgularda fayda beklenmek-

tedir. Performansı 0-1, 70 yaşın altında, platin bazlı tedaviye engel olabilecek komorbid hastalığı olmayan ve postoperatif dönemde hızlı iyileşen hastalar adjuvan tedavi için uygundur. Kemoterapi rejimi olarak en net sonuçlar vinorelbin ile alınmış olmakla beraber üçüncü kuşak bir ilaç ve platin içeren ikili kombinasyon uygun seçimdir, dört kürden fazla önerilmemektedir (30). Bir diğer önemli konu hastanın bilgilendirilmesidir. Kemoterapi ile elde edilecek kazancın çok da fazla olmayacağı, toksik bir tedavi olduğu söylenmeli ve hastanın onayı alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:70-6.
2. Feld R, Rubenstein L, Weisenberger T, et al. Sites of recurrence in resected stage I non-small-cell lung cancer. A guide for future studies. J Clin Oncol 1984;2:1352-8.
3. Pairolero P, Williams D, Bergstralh M, et al. Post-surgical stage I bronchogenic carcinoma: Morbid implications of recurrent disease. Ann Thorac Surg 1984;38:331-8.
4. Martini N, Flehinger B, Nagasaki F, et al. Prognostic significance of N1 disease in carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:646-53.
5. Martini N, Flehinger B. The role of surgery in N2 lung cancer. Surg Clin N Am 1987;67:1037-49.
6. Friedel G, Steger V, Kyriss T, et al. Prognosis in N2 non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2004;45(Supp 2): 45-53.
7. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients with resected N2 non-small-cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. J Clin Oncol 2000;18:2981-9.
8. Wagner H. Postoperative radiation therapy for patients who resected non-small-cell lung cancer. Hematol Oncol Clin N Am 2005;19:282-302.
9. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. Lancet 1998;352:257-63.
10. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Update of individual patient data meta-analysis. Lung Cancer 2005;47:81-3.
11. Mayer R, Smolle-Juettner FM, Szolar D, et al. Postoperatif radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. Chest 1997;112:954-9.
12. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard A, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely recected non-small-cell lung carcinoma. Cancer 1999;86:265-73.
13. Feng QF, Wang M, Wang LJ, et al. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:925-9.
14. Okakura G, Ung YC, Markham BR, et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small-cell lung cancer: A systematic review and practice guedline. Lung Cancer 2004;44:1-11.
15. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology and end results database. J Clin Oncol 2006;24:2998-3006.
16. Non small-cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individial patients 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995;1:889-909.
17. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Randomized trial postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2000;343:1217-22.
18. Domont J, Soria JC, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in early stage non-small-cell lung cancer. Semin Oncol 2005;32:279-83.
19. Scagliotti GV, Fossati, Torni V, et al. Adjuvant lung project Italy/European Organisation for Research Treatment of Cancer / Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:1453-61.
20. Waller D, Fairlamb DJ, Gower N, et al. Big Lung Trial: Determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiovasc Surg 2004;26:173-82.
21. Tada H, Tsuchiya R, Ichinose Y, 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.
22. 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.
23. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. A prospective randomised trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB-II non-small-cell lung cancer. N Eng J Med 2005;352:2589-97.
24. Strauss GM, Hemdon J, Maddaus MA, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer: Report of CALGB protocol 9633. J Clin Oncol 2004;22(Suppl; abstr 7019):621.
25. Strauss GM, Hemdon J, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage B non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Goup B (CALGB) protocol 9633. Proc Am Soc Clin Oncol 2006 part 1 (abstr 7007).
26. Roselli M, Mariotti S, Ferroni P, et al. Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall-cell lung cancer: Long term survival in a randomized study. Int J Cancer 2006; 119:955-60.

27. Douillard JY, Rosell R, Delena M, et al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected stage I-III non-small-cell lung cancer patients: Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. J Clin Oncol 2005;23(Suppl; abstr 7013):624.

28. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, et al. Meta-analysis of postoperatif adjuvant chemotherapy with tegafur-urasil in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005;23: 4999-5006.

29. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: Results of a meta-analysis of the literature. Lung Cancer 2005;49:13-23.

30. Tiseo M, Franciosi V, Grossi F, Ardizzori A. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: Ready for clinical practise? E J Cancer 2006;42:8-16.

Yazışma Adresi

Meral GÜLHAN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve

Göğüs Cerrahisi Eğitim ve

Araştırma Hastanesi 4. Klinik ANKARA

e-mail: meralgulhan@yahoo.com