

İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde Tek İlaç Vinorelbin'in Etkinliği*

Rıfat Özacar*, Gürkan Ertuğrul*, Tuncay Kuyucuoğlu*,
A.Kadri Çırak*, Hüseyin Halilçolar*

ÖZET

Çalışmamızın amacı ileri evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHOAK) tanılı ve kombine kemoterapi rejimlerini tolere edemeyeceği düşünülen yaşlı olgularda vinorelbin (VRB) tek ilaç uygulamasının gerek tümör boyutları, gerekse yaşam süreleri üzerine etkinliğinin araştırılmasıdır. VRB 7-10 günde bir 30 mg/m² dozunda en fazla 20 siklus uygulandı. Tümü erkek olan ondokuz olgunun yaş ortalaması 65 (42-76) idi ve 16'sı (% 84.2) 60 yaşın üzerindediydi.

Ondokuz olguya toplam 169 siklus kemoterapi uygulandı. Bizim çalışmamızda % 5.2 tam, % 31.6 kısmi olmak üzere toplam % 36.8 oranında yanıt elde edildi. Olgularımızın 9'unda (% 47.4) ilaç toksisitesi belirledik (% 26.3 hematolojik, % 21.1 hematoloji dışı)

Olgularımızın tamamı eksitus olduğundan median yaşam süresi 7.5 ay (2-26 ay), yaşam şansları 12 ay için % 26 ve 24 ay için % 10 olarak bulundu.

Sonuçta kombine kemoterapi rejimlerinin ileri evre veya yaş gibi değişik nedenlerle uygulanamadığı KHO-AK olgularda haftalık 30 mg/m² vinorelbin uygulamasının iyi tolere edilen ve göreceli olarak etkin bir kemoterapi seçeneği oluşturduğuna karar verildi.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, vinorelbin, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

SUMMARY

Effectiveness of Vinorelbine as a Single Agent in Advanced-stage Non-Small Cell Lung Cancer

The aim of our study is to investigate the efficacy of vinorelbine on tumour sizes as well as its efficacy on survival, when used a single agent in elderly cases of advanced stage non-small cell lung cancer and where we thought combined chemotherapy treatments could not be tolerated.

Vinorelbine with a dosage of 30 mg/m² has been applied once in 7-10 days for maximum 20 cycles. The mean age of nineteen patients which all were male 65(42-76) and 16 (84.2%) of them was older than 60 years.

Totally 169 cycles of vinorelbine have been given to 19 cases. In our study, a total response of 36.8% (5.2% complete and 31.6% partial response) observed. In 9 cases (47.4%), we determined drug toxicity (26.3% hematologic, 21.1% nonhematologic).

Since all our patients died, the mean survival has been found 7.5 months (2-26 months), and the survival has been found 26% for 12 months and 10% for 24 months.

As a result, in the treatment of elderly patients with NSCLC who can not tolerate combined chemotherapy regimens because of the advanced stage, a weekly dose of 30 mg/m² vinorelbine treatment was found to be well tolerated and relatively an effective chemotherapy alternative

Key Words: Chemotherapy, vinorelbine, non-small cell lung cancer

* Toraks Derneği 2. Yıllık Kongresi (Antalya, 6-10 Mayıs 1998)'nde sunulmuştur.

* İzmir Gögüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gögüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği

GİRİŞ

İleri evre (IIIB, IV) KHOAK olgularında uygulanan kombine kemoterapi rejimlerine rağmen 5 yıllık yaşam şansı % 1 düzeyinde kalmakta, fakat ciddi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Sadece semptomatik tedaviyle izlenen olguların ise hastalığın hızla ilerlemesi nedeniyle yaşam konforları bozulmaktadır.

KHOAK'lerin agresif nitelikleri nedeniyle, tek bir ilacın tedavide % 15'den fazla objektif yanıt vermesi halinde, bu ajanın "aktif" olduğu kabul edilmektedir. Madagaskan pe-winkle adlı bitkinin yapraklarından üretilen ilk semisentez 5 nor-vinka alkaloidi olan ve hücrelerin G₂/M fazını bloke ederek etkisini gösteren vinorelbine 5'-noranhidrovinblastin (VRB) monoterapilerinde % 14 ile 33 arasında değişen objektif yanıtlar bildirilmiştir. Vinorelbine aksonal mikrotübülden çok mitotik mikrotübüle bağlandığından nörotoksisite diğer vinka alkaloidlerinden daha az ortaya çıkmaktadır (1).

Çalışmamızın amacı ileri evre KHOAK tanılı ve kombine kemoterapi rejimlerini tolere edemeyeceğini düşündüğümüz olgularda VRB'nin tek ilaç olarak uygulanmasının gerek tümör boyutları, gerekse yaşam süreleri üzerine etkinliğinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995 ile Mayıs 1997 arasında İzmir Gögüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi'nde yatarak KHOAK tanısı alan ve aşağıdaki özellikleri taşıyan 19 erkek olgu çalışmaya alınmıştır.

- Tanı anında ve/veya post-operatif patolojik evrelemede evre IIIB, IV KHOAK olanlar,
- Karnofsky performans skalası > 70 olanlar,
- Beyin metastazi olmayanlar veya radyoterapi sonrası hastalığı stabil olanlar,
- Torasik radyoterapiye yanıt alınamayan olgular,
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal ve hemoglobini > 11 gr/dl olanlar,
- Semptomları acil tedavi gerektirmeyen olgular (Vena Cava Superior Sendromu, disfaji ve dispneye yol açan endobronşial lezyonlar),
- Başka bir malignitesi olmayanlar,
- Evreleme için gerekli tüm incelemeleri tamamlananlar.

Evrelemede fizik bakı, PA ve lezyonun bulunduğu yan akciğer radyogramı, toraks ve beyin bilgisayarlı tomografi-si (BT), üst batin ultrasonografi ve/veya BT'si, tüm vücut kemik sintigrafisi ve bronkoskopi kullanıldı.

Yanıt değerlendirmesi her siklusta akciğer radyogramı, 5. ve 10. siklus sonunda toraks BT ile yapıldı. Tedavi sonu olgular üçer aylık ayaktan kontrollerle izlendi, hastalığı ilerleyen olgulara kemoterapi ve/veya palyatif radyoterapi uygulandı. Tüm olgular ölüm tarihine kadar izlendi.

Yanıt ve toksisite değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre yapıldı. En az 4 hafta süreyle tümörde tam

gerileme tam yanıt, lezyonun vertikal çapında % 50'den fazla gerileme ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması kısmi yanıt, lezyon vertikal çapında % 25'den az olumlu değişiklik, değişiklik olmaması ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması yanıt yok, lezyonun herhangi bir çapında % 25'den fazla büyüme ve/veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresyon olarak değerlendirildi. Olguların yaşam süresi analizi yapıldı.

VRB 7-10 günde bir, 30 mg/m² dozunda verildi. 100 mL % 0.9 NaCl (SF) ya da % 5 Dekstroz içinde 10 dakikada infüzyonla uygulandı. Tedaviden 30 dakika önce intravenöz kortikosteroid ve antihistaminik verilerek premedikasyon yapıldı. İlacın dozu yan etkilerin derecesine göre 1. veya 2. düzeylere inildi (Tablo 1).

Tablo 1. Doz Modifikasyonu

Düzyey	0	1	2
VINORELBINE mg/mm ²	30	25	20

Yedi güne kadar devam eden nötropenide (<500/mm³) doz 1. düzeye, 7 günden uzun süren nötropenide ve febril nötropeni atağında (Ateş > 38.5°C, nötrofil < 100/mm³) ise 2. düzeye inilir. Doz 3. derece anemide 1, 4. derece anemide 2, 3. derece trombositopeni varlığında 1, 4. derece trombositopeni varlığında ise 2. düzeye inilir. Dördüncü derece bilirubin veya 4. derece transaminaz yüksekliğinde, duyma kaybı geliştiğinde, 3-4. derece nefrotoksisite veya nörolojik toksisite olduğunda ve 4. derece allerjik reaksiyon geliştiğinde tedavi kesilir.

Bulgular

Tümü erkek olan olguların yaş ortalaması 65 (42-76) idi ve 16 (% 84.2)'si 60 yaşın üzerindeydi. Olguların evreleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Olguların Evrelerine Göre Dağılımları

Evre	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
III B	10	53
IV	9	47
Toplam	19	100

Olguların KHOAK histolojik alt gruplarına göre sınıflandırılması Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III. Olguların Tümör Tipine Göre Dağılımı

Tümör Tipi	Olgu Sayısı	%
KHOAK	11	57.9
Skuamoz karsinom	5	26.2
Adenokarsinom	3	15.9
Toplam	19	100

Karnofsky performans skalasına göre olguların 9'u (% 47) 90'ın üzerinde, 10'u (% 53) ise 70-90 arasındaydı. Metastazların dağılımı Tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo IV. Metastazların Dağılımı

Metastaz Yeri	Olgu Sayısı	%
Akciğer	6	31.4
Beyin	1	5.2
Kot	1	5.2
Supraklaviküler LAP	1	5.2
Toplam	9	47

Mediastinal tutulum saptanan 11 (% 57) olgunun 3'ünde (% 15.6) pulmoner artere, 1'inde (% 5.2) pulmoner vane invazyon vardı. Üç olguda malign plörezi saptandı. Kemoterapi öncesi uygulanan tedavi modelleri Tablo V'te gösterilmiştir.

Tablo V. Kemoterapi Öncesi Uygulanan Tedaviler

Tedavi	Olgu Sayısı	%
Radyoterapi	4	20.8
Cerrahi	1	5.2

Total 10 siklus kemoterapi uygulanması planlandı. Ondokuz olguya toplam 169 siklus VRB verildi. Olgulara uygulanan siklus sayıları Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI. Uygulanan Kemoterapi Siklus Sayılarına Göre Olguların Dağılımı

Siklus sayısı	Olgu sayısı	%
10 ve üzeri	9	48
8-9	5	26
5-7	1	5.2
4 ve altı	4	20.8
Toplam	19	100

On siklus üzerinde tedavi verilen hasta sayısı iki olup, bir olguya 19, diğerine 20 siklus VRB verildi. Tedavi sonrası elde edilen yanıtlar Tablo VII'de gösterilmiştir.

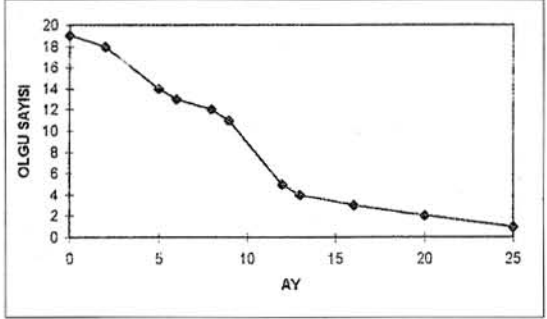
Tablo VII. Tedavi Sonrası Yanıt Oranları

Yanıt	Olgu Sayısı	%
Tam yanıt	1	5.2
Kısmi yanıt	6	31.6
Yanıt yok	7	37.2
Progresyon	5	26
Toplam	19	100

Tam ve kısmi yanıt toplamı olan yanıt yüzdemiz ise % 36.8 bulundu.

Olgularımızda hesapladığımız yaşam olasılığı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedavi sırasında bazı olgularda birden çok tipte olmak üzere toplam 9 olguda (% 47.4) toksisite gelişti. Sadece bir olguda 4. derece hematolojik toksisite nedeniyle tedavi sonlandırılırken, diğerlerinde doz ayarlaması yapılarak te-



Şekil 1: Olguların Yaşam Süreleri

davi sürdürüldü. Hematolojik toksisitelerin dağılımı Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VIII. Hematolojik Toksisitelerin Derecelerine Göre Dağılımı

Toksosite	1.Derece	2.Derece	3. Derece	4.Derece
Lökopeni	2 (% 10.4)	-	2 (% 10.4)	1* (% 5.2)

Tabloda görüldüğü üzere %26.3 oranında hematolojik toksisite izlenirken, bunların 3. ve 4. derece olanları ise % 15.8 oranındaydı.

Non hematolojik toksisiteler ise Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX. Non Hematolojik Toksisitelerin Derecelerine Göre Dağılımı

Toksosite	1.Derece	2.Derece	3. Derece	4.Derece
Bulantı-kusma	2 (% 10.4)	1 (% 5.2)	-	-
Diyare	-	-	1* (% 5.2)	-
iyE	1 (% 5.2)	-	-	-
Alopesi	1** (% 5.2)	-	-	-

*1. derecede hematolojik toksisite+,
** 3. derece hematolojik toksisite+

Tartışma

VRB'nin tek ajan olarak kullanıldığı ilk çalışma 1991 yılında Depierre ve ark. tarafından yapılmıştır. Büyük çoğunluğunun evre IIIb ve IV, 57'sinin ise (% 74) skuamoz hücreli karsinom olduğu bildirilen KHOAK tanılı 78 olguya haftalık 30 mg/m² dozda tek ajan VRB uygulanmış ve % 29.4 oranında yanıt elde edilmiştir. Vinorelbinin tek ajan olarak KHOAK olgularındaki etkinliğini araştıran önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlar Tablo X'da gösterilmiştir (2-11).

Bizim çalışmamızda da % 5.2 tam, % 31.6 kısmi olmak üzere toplam % 36.8 oranında yanıt elde edildi. Yanıt oranlarımızın tabloda verilenlerden yüksek olması olgu sayımızın azlığına bağlı olabilir.

Olgularımızın 9'unda (% 47.4) ilaç toksisitesi saptadık. % 26.3 oranındaki lökopeni görülme sıklığı literatürle uyumluydu (5). Oluşan lökopeninin derecelerine göre karşılaştırma yapıldığında da 3. ve 4. derecede nötropeni Depier-

Tablo X. VRB'nin KHOAK'deki Etkinliği

Yazar	Doz mg/m ² /hf	Olgu Sayısı	Toplam Yanıt %	Yaşam Süresi (hf)
Chevalier ¹	30	206	14	31
O'Rourke ³	30	143	12	29
Furuse ⁴	25	80	29.1	40.1
Depiere ⁵	30	78	29.4	33
Gil Deza ⁶	30	73	42	32.5
Crivellari ⁷	30	50	31	-
Malzyner ⁸	30	36	33	29.7
Gridelli ⁹	30	31	22.6	-
Rinaldi ¹⁰	20	27	29	-
Balbani ¹¹	30	25	32	-

re'nin serisinde (5) % 12.5, Quoix'in serisinde (6) % 17.4 ve bizim serimizde % 15.8 oranında ve birbiriyle uyumlu bulundu.

Non hematolojik toksisitelerden bulantı kusmayı % 15.6 oranında ve literatürle uyumlu olarak saptadık (5,6).

Olgularımızın tamamı eksitus olduğundan median yaşam süresi 7,5 ay (2-26 ay), yaşam şansları; 6 ay için % 68, 12 ay için % 26 ve 24 ay için ise % 10 olarak bulundu. Literatürde yapılan benzeri çalışmalarda ise yaşam şansları 6 ay için % 58-68, 12 ay için % 26-30 ve 18 ay için ise % 18 olarak bildirilmiştir (2,5).

Sonuçta kombine kemoterapi rejimlerinin ileri evre veya yaş gibi değişik nedenlerle uygulanamadığı KHOAK olgularında haftalık 300 mg/m² dozunda VRB uygulamasının, iyi tolere edilen ve göreceli olarak etkin bir kemoterapi seçeneği oluşturduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Goa KL, Faulds D. Vinorelbine. A review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy. *Drugs and Aging* 1994; 5: 200-34.
2. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard J.Y. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin alone in advanced non small cell lung cancer: results of a european multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
3. O'rourke M, Crawford J, Schiller J. Survival advantage for patients with stage 4 NSCLC treated with single agent vinorelbine in a randomized controlled trial.

Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: A1148.

4. Furuse K, Kubota K, Kawahara M. A phase II study of VRB, a new derivative of vinca alkaloid, for previously untreated advanced NSCLC? *Lung Cancer* 1994; 11: 385-91.
5. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G. A phase II study of vinorelbine in the treatment of NSCLC. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 115-119.
6. Gil Deza E, Balbani L, Coppola F. Phase III study of VRB ve VRB plus cisplatin in NSCLC tage 3B or 4. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A1193.
7. Crivellari D, Veronesi A, Sacco C. Phase II study of vinorelbine in 50 patients with non small cell lung cancer. (Abstract. 1192) *Proceedings of ASCO* 1994; 13: 355.
8. Malzyner A, Bruno S, Piris N. Randomized phase II trial of VRB vs VRB+CDDP in patients with inoperable NSCLC. *Eur J Cancer* 1991; 27: S172.
9. Gridelli C, De Marinis F, Ianiello G. Phase II study of VRB in elderly patients with stage 3B-4 NSCLC.: activity, symptoms relief and optimal schedule. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A1182.
10. Rinaldi M, Della Giullia M, Ventura P. VRB as single agent the treatment of advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A1212.
11. Balbani L, Coppola F, Blajman O. VRB vs VRB plus cisplatin in NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: A1185.