

# KUÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE SİSTEMİK TEDAVİ

---

Kazım UYGUN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı



# İçerik

---

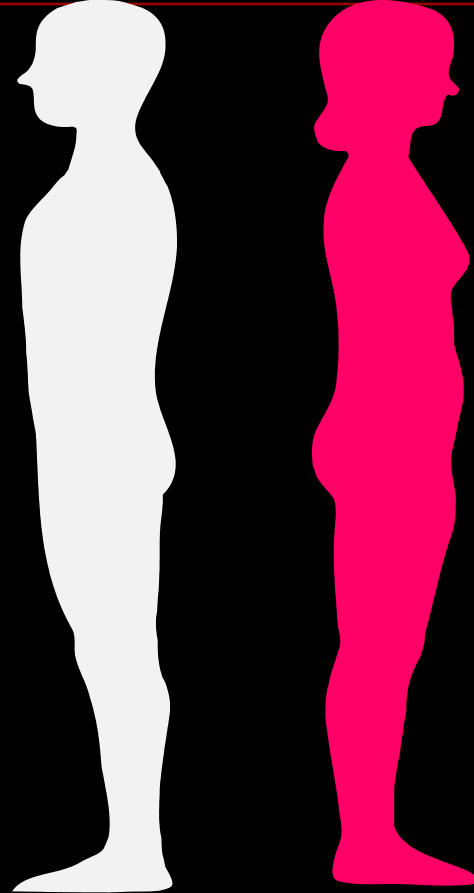
- Genel bilgiler
- Primer sistemik tedavi
- Nüks hastalıkta tedavi
- Yeni tedavi arayışları

# AKCİĞER KANSERİ SIKLIĞI

## Türkiye verileri 2004-2006



<b>Akciğer</b>	<b>% 27.0</b>
<b>Prostat</b>	<b>% 10.9</b>
<b>Mesane</b>	<b>% 8.2</b>
<b>Kolorektal</b>	<b>% 7.0</b>
<b>Mide</b>	<b>% 5.9</b>
<b>Larinks</b>	<b>% 3.9</b>
<b>NHL</b>	<b>%2.6</b>
<b>SSS</b>	<b>%2.2</b>
<b>Pankreas</b>	<b>%1.9</b>
<b>Böbrek</b>	<b>%1.9</b>
<b>Tüm</b>	<b>%100</b>

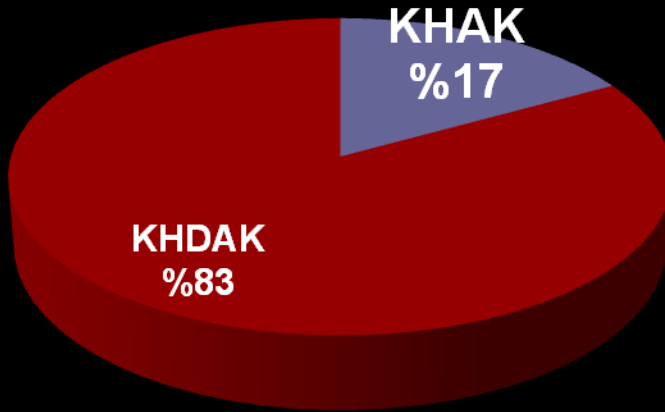


<b>Meme</b>	<b>% 23.8</b>
<b>Kolorektal</b>	<b>% 7.9</b>
<b>Troid</b>	<b>%6.3</b>
<b>Uterus</b>	<b>% 5.0</b>
<b>Akciğer</b>	<b>% 5.0</b>
<b>Mide</b>	<b>% 4.8</b>
<b>Over</b>	<b>% 3.8</b>
<b>Seviks</b>	<b>% 3.0</b>
<b>NHL</b>	<b>% 3.0</b>
<b>SSS</b>	<b>% 2.6</b>
<b>Tüm</b>	<b>% 100</b>

# Görülme sıklığı

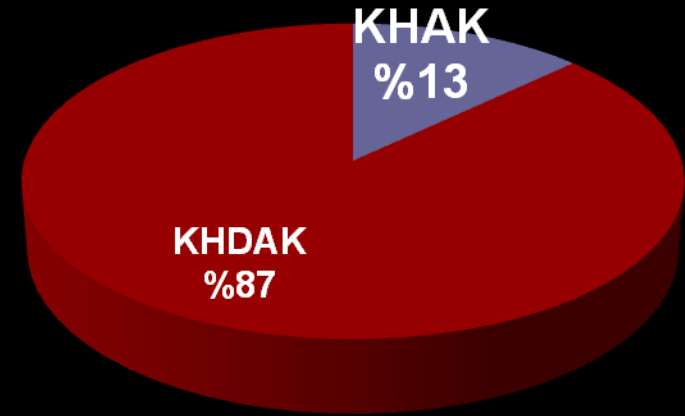
## Son 30 yılda belirgin azalma

1986



Kadın oranı → %28

2002



Kadın oranı → %50

# Klinik davranış

---

- Hızlı hücre proliferasyonu
- Hematojen metastaz
- Bulky santral kitle
- Kemoterapi ve radyoterapiye yüksek yanıt
  
- Hastaların 2/3 ileri evre
- Tedavisiz sağkalım < 3 ay

# Evreleme

---

- **Sınırlı Hastalık:** Hastalık tek bir hemitoraksa yada tek bir RT alanı içindeyse
- **Yaygın Hastalık:** Sınırlı evre dışında kalan hastalık
  
- TNM evrelemesinde kullanılabilir
- Evre I-III → Sınırlı evre
- Evre IV → Yaygın evre

# Kemoterapi

Pek çok KT ajanı etkilidir (Yanıt Oranı > %25)

---

- Platin bileşikleri (Sisplatin, Karboplatin)
- Podofilotoksinler (Etoposid, Teniposid)
- Kamptotekinler (İrinotekan, Topotekan)
- Alkilleyici ajanlar (İfosfamid, Siklofosfamid)
- Antrasiklinler (Doksorubisin, Epirubisin, Amrubisin)
- Taksanlar (Paklitaksel, Doksetaksel)
- Vinkaalkoloidleri (Vinkristin)

# Kombine Kemoterapi

---

- Tek ajan kemoterapiye üstündür.
- Platin içeren kombinasyonlar daha etkilidir.
- Sisplatin-Etoposid en çok kullanılan rejim
- Yanıt oranı → %60-70



# Kombine KT Platinli/Platinsiz

---

- Metaanaliz
- 19 randomize çalışma
- 4047 hasta
- Platinli kol → 1814
- Platinsiz → 2240

# Kombine KT Platinli/Platinsiz

Çalışma	Platin (+)	Platin(-)	
Yanıt	%73	%66	P:0.001
6 ay sagkalım	%62	%58	P:0.02
1 yıl sagkalım	%24	%20	P:0.02
1 yıllık mortalite	%20 ↓	—	

# Sisplatin / Karboplatin seçimi

---

- Sisplatinli kombinasyonlar → %64 : yanıt iyi
- Karboplatinli kombinasyonlar → %50 toksisite az
- Bu çalışmalarda hasta sayıları az
- Sağkalımlar benzer

## Pek çok klinisyen günlük pratikte

- Sınırlı hast → Sisplatinli kombinasyon
- Yaygın hast → Karboplatinli kombinasyon

# Sınırlı hastalık

---

## Kemoterapiye radyoterapi eklenmesiyle

- Toplam yanıt → % 80-90
- Tam yanıt → % 50-60
- Sağkalım → 14-20 ay

# Son 25 yıl sınırlı evre KHAK SEER database

---

- 30 çalışma
- 6564 hasta
- 1972 sağkalım → 12 ay
- 1982-92 sağkalım → 17 ay

;

Jänne PA Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. Cancer 2002

# Yaygın hastalık

---

## Sadece platinli kombine kemoterapi

- Yanıt oranı → %60-80
- Tam yanıt oranı → % 15-20
- Sağkalım → 8-13 ay

# Son 20 yıl yaygın evre KHAK

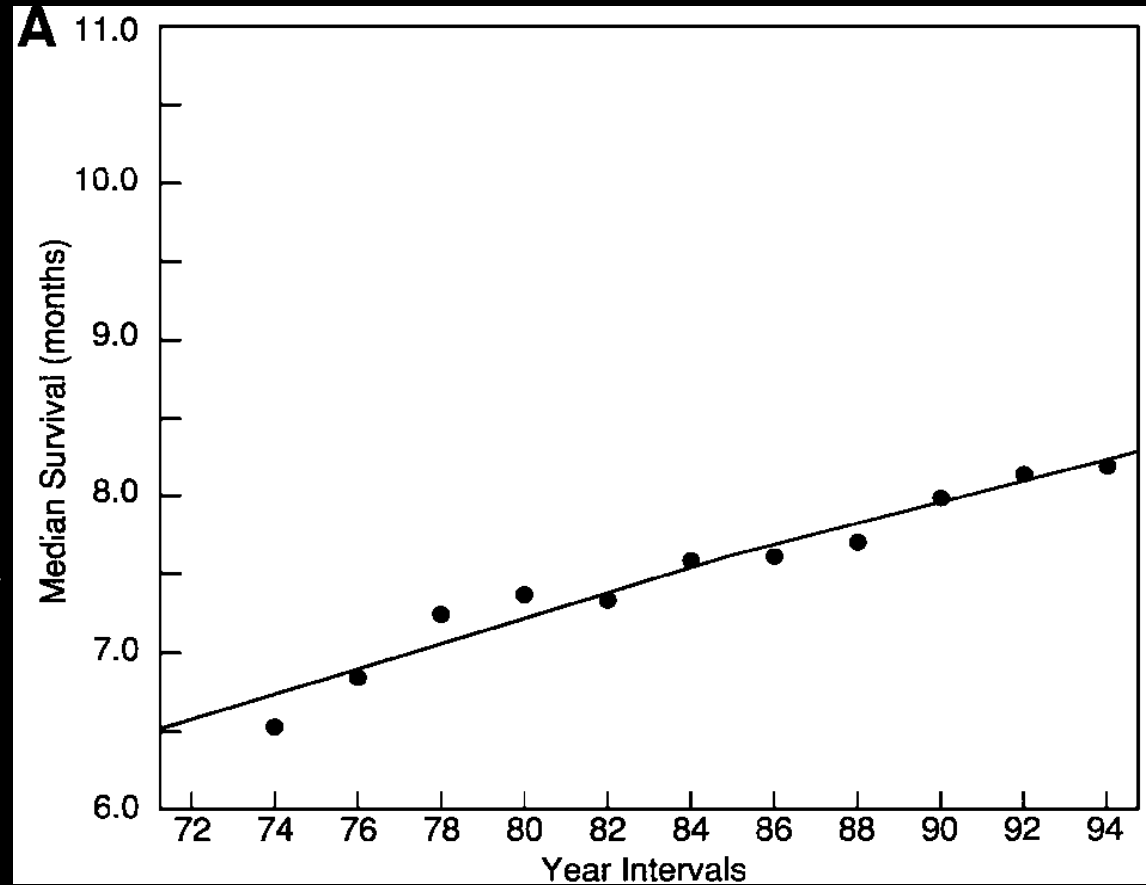
## SEER database

21 çalışma

5746 hasta

1972-81 → 7 ay

1982-91 → 9 ay



Chute JP Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. J Clin Oncol 1999

# Sağkalım nasıl artırılabilir?

---

- İrinotekan içeren rejimler
- Topotekan içeren rejimler
- Antrasiklin içeren rejimler
- Üçlü kombinasyonlar
- Yüksek doz yada yoğun doz kemoterapi
- İdame tedavi



# İrinotekan içeren rejimler

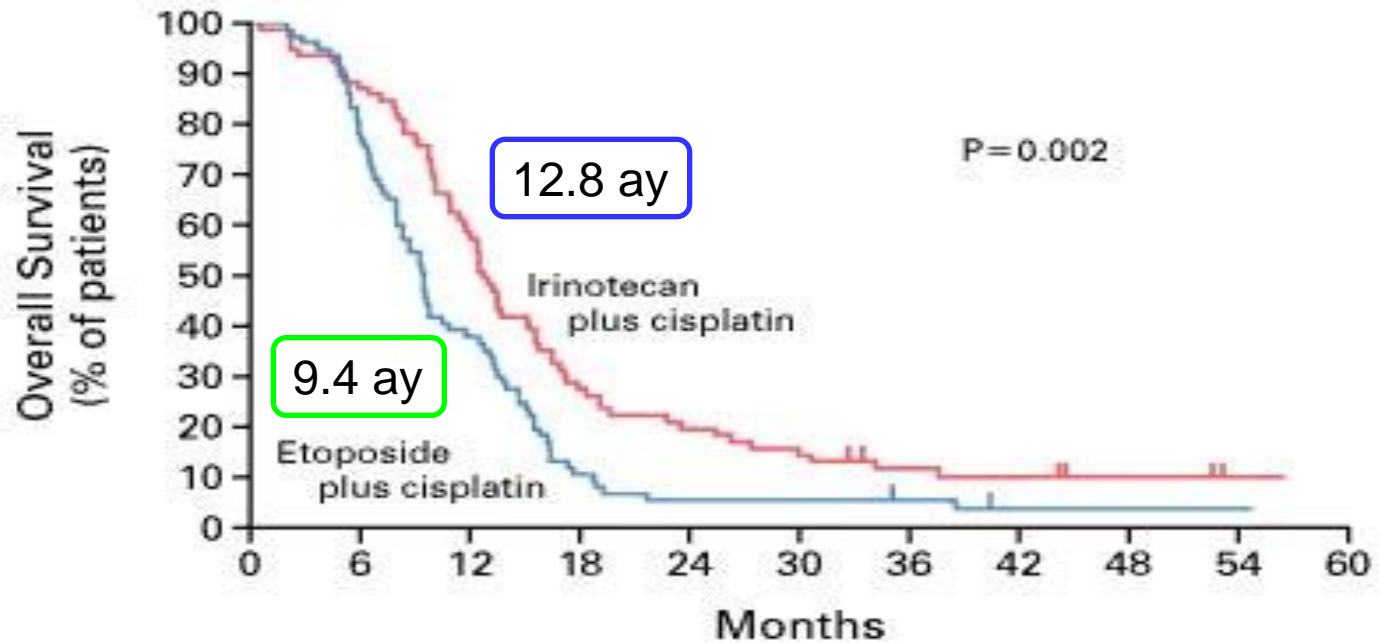
Yaygın hastalık  
154 Hasta  
JCOG 9511

Cis  $80\text{mg}/\text{m}^2$  1. gün  
İri:  $60\text{mg}/\text{m}^2$  1.8.15. gün

Sisplatin  $80\text{mg}/\text{m}^2$  1. gün  
Etoposid  $100\text{mg}/\text{m}^2$  1-3. gün

İrinotekan → %84  
Etoposid: → %64

# İrinotekan içeren rejimler



No. AT RISK

Irinotecan plus cisplatin	77	67	45	21	15	11	7
Etoposide plus cisplatin	77	60	29	8	4	4	3

# İrinotekan içeren diğer çalışmalar

Çalışma	n	IP	EP	
Japonya dışı				
Hanna N JCO 2006	331	%48 9.3 ay	%43 10.2	P:0.7
Lara PN JCO 2009 SWOG S0124	651	%60 9.9 ay	%57 9.1 ay	P:0.7
Zaloukal P Ann Oncol 2010	505	%39.1 10.2 ay	%46 9.7 ay	P: 0.06

# Topotekan avantaj sağlarmı

Çalışma	n	TP	EP	
Eckardt JR JCO 2006	784	%63 39.3 hafta	%69 40.3 hafta	P:0.4
Fink TH J Thorac Oncol 2012	795	%55 44.9 hafta	%45 40.9 hafta	P:0.4

# Antrasiklinli rejimler

Sınırlı 192  
Yaygın 207  
Clin Lung Cancer 2004

Sis 100 mg/m<sup>2</sup> 1. gün  
Epi: 100 mg/m<sup>2</sup> 1. gün

Sis 100 mg/m<sup>2</sup> 1. gün  
Eto 100 mg/m<sup>2</sup> 1-3. gün

Epirubisin → %74  
Etoposid: → %69

Epirubisin → 10.9 ay  
Etoposid: → 10.1 ay

Alternatif rejim olabilir

# Üçlü kombinasyon fayda sağlarmı?

Çalışma	n	Rejim	Sağkalım	Yorum
Neil HB JCO 2005	587	EP EP+ Pac 175 mg/2	10.6 ay 9.9 ay	Toksisite fazla
Reck M Lung Cancer 2006	614	CE+Vin CE+ Pac	11.7 ay 12.7 ay	Yaygın hastalık paklitakselden fayda sağlamış
Loehrer PJ JCO 1995	171	PE →%67 PE+ İfo→ %73	7.3 9.0 p:0.045	Sınırdaki sağlaim avantajı
Miyamoto Oncology 1992	92	PE PE+ İfo	55 hafta 56 hafta	Üçlü kolda hematolojik toksisite fazla

# Yüksek doz tedaviler

---

- 1982-2001 yılları arası
- 5 çalışmada
- Mtx, CAV, PE rejimleri kullanılmış
- Daha yüksek yanıt elde edilmiş
- Toksisite daha fazla
- Çoğunda da sağkalım avantajı görülmemiş

# Doz yoğun tedaviler

- Kemoterapiler daha kısa aralıklarla verilmiş
- 1998-2005
- 7 çalışmanın
- 4 faz III çalışmada sağkalım avantajı yok
- 3 çalışmada sağkalım avantajı var toksisite fazla

Yüksek doz yada yoğun doz tedaviler klinik çalışma dışında önerilmemelidir



# İdame tedavi verilmelimi?

---

- Meta analiz, 1986-2002
- 14 RT, 2550 hasta
- Çalışmaların 10/14 unda sağkalım faydası yok
- Metaanalizde
- 1 ve 2 yıllık mortalitede %33 azalma

# Tedavi süresi

---

- Yanıt veren hastalarda
- Sisplatin/Karboplatin Etoposid
- 4-6 kür olmalı
- 6 kürden daha fazla KT verilmesi fayda sağlamaz toksisite nedeniyle zararlı!

# Nüks hastalık

---

- İlk iki yıl içinde görülür
- Hastaların çoğu tedaviye ihtiyaç gösterir
- Tedavi başarısı

PS,

Hastalığın yaygınlığı

İlk tedaviye yanıt

Tedavi ve nüks arasındaki süre etkiler

# Nüks durumu

---

- **Duyarlı nüks:** Tedaviden üç aydan sonra yenileme
- **Dirençli nüks:** Tedaviden sonra 3 ay içinde yenileme
- **Refrakter hastalık:** Tedaviye hiç yanıt vermeme yada tedavi esnasında hastalığın ilerlemesi
- Bu hastaların tedaviye ihtiyaç duyarlar

# Nüks hastalık

---

Topotekan, İrinotekan

Paklitaksel, Doksetaksel

Gemsitabin

Oral etoposid

Vinoralbin

Amrubisin

# Nüks hastalığa topotekan

Nüks 171 hasta  
Nüks  $\geq$  45 gün

Oral topotekan 2.3mg/m<sup>2</sup>  
1-5 gün q21

Destek tedavi

Topo: → PY: %7  
SH: %44

Sağkalım  
26 -14 hafta HR: 0.61

# Nüks hastalığa topotekan

Nüks 211 hasta  
Nüks  $\geq$  60 gün

Topotekan 1.5mg/m<sup>2</sup>  
1-5 gün q21

Ctx:1000mg/m<sup>2</sup>  
Adr:45mg/m<sup>2</sup>  
Vin: 2mgmg/m<sup>2</sup> /q21

Topo  $\rightarrow$  % 24  
CAV  $\rightarrow$  %18 p:0.2

Sağkalım  
25.0-24.7 hafta p:07

# Nüks hastalık İrinotekan

---

Faz II çalışmalarda duyarlı yada dirençli hastalarda tek ajan

Üç çalışma

İrinotekan → 125mg/m<sup>2</sup> 1-4/6 hafta

Yanıt oranı → %16-47

Duyarlı hastalarda sağkalım → 6.8 ay



# Nüks hastalık diğer ajanlar

Faz II çalışmalarda duyarlı yada dirençli hastalarda tek ajan

- Paklitaksel, dosetaksel
- Gemsitabin
- Oral etoposid
- Vinorelbin kullanılmış
- Yanıt → %12-29
- Sağkalım → 5-7 ay

# Nüks hastalık Amrubisin

---

- III. Jenerasyon Sentetik bir antrasiklin
- Potent topo II inh
- Yalnızca japonyada bulunur
- Nüks hastalıkta Faz II –III çalışmalarda kullanılmış

# Nüks hastalık Amrubisin

---

Faz II çalışmalar

Relaps KHAK → RR: %79

Yana T Asco 1734;1998

Amrubisin+Cisplatin → 1. seçim, yaygın hast

RR: %88 Sağkalım 14.1 ay

Ohe Y. Asco 2706;2004

Relaps 60 hasta → Amrubisin V Topo → NJLCSGT 0402

RR: % 38 -13, PFS 3.5-2.2 ay

Inoue A. JCO 5406;2008

Refrakter 75 hasta → Amrubisin 40 mg/m<sup>2</sup> 1-3/21 gün

RR:%21.3, PFS:3.2 ay Sağkalım: 6 ay

Ettinger DS JCO 2603;2010

# Nüks hastalık Amrubisin

Nüks KHAK  
627 hasta

**Amrubisin**

40 mg/m<sup>2</sup> 1-3 gün/21  
424

**Topotekan**

1.5 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün  
213

	RR	SK	Ref Hast
Amr →	%31	7.5 ay	6.2
Topo →	%17	7.8 ay	5.7 p:0047 HR.0.77

# Nüks hastalık

---

## Nüks $\geq$ 45

ilk seçim KT önerilir yada topotekan  
Kombine rejim toksisite fazla dikkatli olunmalı  
Topotekan kullanılamıyorsa diğer tek ajanlar

## Nüks $\leq$ 45

Standart bir tedavi önerisi yok  
Klinik çalışmalara alınabilir  
Amrubisin ??

# Yeni tedavi arışları

---

- Son 20 yılda sağkalımda anlamlı bir artış yok
- Hastalık patogenezindeki bilgiler artmasıyla
- Çok sayıda hedef belirlenmiř
- Tedavide bu ajanlar kullanılmaya başlanmış

# Hedefe yönelik tedaviler

---

- İnterferon
- Marimastat
- Oblimersen
- EGFR ve VEGF inh
- mTor inh
- Bevacizumab
- İmatinib
- Gefitinib
- Thalidomide
- Sorafenib
- Sunitinib

**Negatif**

# Tedavide diğer arayışlar

---

- IGF-1 inh:
- Hedgehog inh
- İmmunoterapi
- Bendamustin



# İnsüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1 inh)

- IGF-1 reseptörü KHAK patogenezinde rol alır
- IGFR 1-2 aktivasyonu PI3 ve MAP kinazı aktive ederek hücre proliferasyonuna yol açar ve apoptozuda inhibe eder.
- **Cixitumumab:** Monoklonal bir antikordur ve IGF-1 inh eder önler.
- Faz II çalışmada sisplatin ve etoposid ile kombine edildiği bir çalışma başlatılmış olup sonuçları beklenmektedir (NTC0087159).
- **Linsitinib** IGFR-1'i inh. eden oral ajandır. Nüks hastalıkta topotekan karşılaştırmalı faz III çalışma devam etmektedir(NTC01387386).

# Hedgehog inh

---

- Hedgehog pathway vertebralıların embriyonik gelişiminde hücre farklılaşması ve organ oluşumunda rol alır.
- Erişkinde doku tamiri dışında inaktiftir.
- Anormal aktivasyon bazı kanser gelişimine (BCC, medullablastom) neden olabilir

# Hedgehog inh

---

- Hedgehog yolağında KHAK'nde aktif olan bir yolaktır.
- Faz II çalışmada primer tedavide
- **Vismodegib**: Sisplatin ve etoposidli kombinasyona eklenmiştir, sonuçları beklenmektedir (NTC00887159).

# İmmunoterapi

---

- KHAK normal hücrede olmayan pek çok gangliozidler eksprese eder (GM1, polisialik asid, GM2, GD2, GD3).
- En çok çalışma GD3 benzer antikoru olan BEC-2 ile yapılmış olup
- **BEC-2:** 515 hastalık Faz III çalışmada idame tedavi olarak verilmiş, aşı kolunda PFS (6,6-5,7ay) ve OS (16,3-14,3 ay) farkı yok
- **İpilimumab:** CTLA-4'ü bloke ederek T hücre aktivasyonu yapar Faz II çalışmada 130 hastada primer tedavide (Karbo+Pak) eklenmiş, OS anlamlı değil ama daha iyi (12,5-9,1 ay; p:0,13)  
Faz III çalışma başlatılmıştır.

# Bendamustin

---

- KLL'de kullanılan alkilleyici bir ajandır.
- KHAK olan 33 hastada 2. veya 3. seçim tedavide 120 mg/m<sup>2</sup> 1.,2. gün /q21 verilmiş
- 33 hastanın 10'unda yanıt alınmıştır (%30)

# Sonuç

---

- KHAK'de pek çok hedefe yönelik ajanlarla çalışmalar yapılmış
- Ancak gerek primer tedavide gerekse nüks hastalıkta standart tedaviyi değiştirecek olumlu bir sonuç elde edilememiştir