

Lokal İleri Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Eş Zamanlı Kemoradyoterapi

Doç. Dr Esra Kaytan SAĞLAM
i.Ü.Onkoloji Enstitüsü



üArdışık Kemoradyoterapi

üEş zamanlı Kemoradyoterapi

üİndüksiyon -konsolidasyon KT + Kemoradyoterapi

üHedefe yönelik ajanlar + Kemoradyoterapi

Kemoterapi - Radyoterapi

üUzak mikrometastazları önlemek

üRadyoduyarlılaştırmak

üKT sonrası tümörde küçülme ve RT volümünü azaltma

üToksisite daha az

üTedavi zamanında uzama

üKT yan etkileri fazlalaşabilir

üKT'ye bağlı tümör direnci gelişebilir

Ardışık Kemoradyoterapi vs RT Sonuçları

	RT(Gy)	KT	Ardışık	Hasta sayısı	Median sağkalım (ay)	O. Sağkalım (%)			
						1 Yr	2 Yr	3 Yr	5 Yr
<i>Dillman et al. (CALGB)</i>	60.0	—	—	77	9.7	40	13	11	7
	60.0	PV	CT→RT	79	13.8	55	26	23	19
<i>Le Chevalier et al</i>	65.0	—	—	177	10.0	41	14	4	—
	65.0	VCPC	CT→RT→CT	176	12.0	51	21	12	—
<i>Sause et al. (RTOG/ECOG)</i>	60.0	—	—	149	11.4	46	19	6	5
	60.0	PV	CT→RT	151	13.2	60	32	15	8
	69.6/1.2	—	—	152	12	51	24	13	6
<i>Cullen et al</i>	50 50	MIC			13.0 9.9			14 10	

PV: Sisplatin/Vinblastin, VCPC:Vindesin/siklofosfamid/sisplatin/lomustin, MIC: Mitomycin,ifosfamitsisplatin



NSLC Collaborative Group, Meta-analiz, 1995

9387 hasta deęerlendirilmiř

Ardışık KT-RT vs RT sağkalım farkı p:0.005

Ölüm riskinde %13 azalma (HR:0.87)

2 yıllık sağkalım %15 vs %19

5 yıllık sağkalım %5 vs %7

Eş zamanlı Kemoradyoterapi

Author	RT (dose/fractionation)	CHT drugs/timing	MST (months)	Survival	
				2-year	3-year
SORESİ et al. (1988)	50.4 Gy in 28 fx Same	- P, 15 mg/m ² , weekly	11 16		
★SCHAAKE-KONING et al. (1992)	55 Gy split course Same Same	- P, 30 mg/m ² , weekly P, 6 mg/m ² , daily	12 12 14	19% 30% 31%	2% 13% 13%
TROVO et al. (1992)	45 Gy in 15 fx Same	- P, 6 mg/m ² , daily	10 10	13% 13%	
BLANKE et al. (1995)	60-65 Gy in 30-33 fx Same	- P, 70 mg/m ² , day 1, 22, and 43	10 11	13% 18%	
JEREMIC et al. (1995)	64.8 Gy (1.2 Gy b.i.d.) Same Same	- C, 100 mg, day 1,2; E, 100 mg, E, day 1-3; weekly C, 200 mg, day 1,2; E, 100 mg, day 1-5; weeks 1, 3, 5	8 18 13	25% 35% 27%	6.6% 23% 16%
★JEREMIC et al. (1996)	→ 69.6 Gy (1.2 Gy b.i.d.) Same	- C/E, each 50 mg, daily	14 22	26% 43%	11% 23%
BONNER et al. (1998)	60 Gy in 30 fx 60 Gy in 40 fx split +/- CHT	- P, 30 mg/sqm; E, 100 mg/ sqm, day 1-3 and 28-30	8.6 11.6		5% 22%
BALL et al. (1999) ^a	60 Gy in 6 weeks Same 60 Gy in 3 weeks Same	- C, 70 mg/m ² x 5 days, weeks 1 and 5 - C, 70 mg/m ² x 5 days, week 1	13.8 17.0 14.4 15.0	26% 29% 28% 20%	10% 8% 13% 5%
GROEN et al. 2004	60 Gy in 30 fx Same	- C, 840 mg/m ² , CI, 6 weeks	11.7 11.8		
CAKIR and EGEHAN 2004	64 Gy in 32 fx Same	- P, 20 mg/m ² x 5days, weeks 1 and 6	9 ^b 16 ^b		2% 10%

West Japan Lung Cancer Group

ü314 hasta

üSisplatin/Vindesin/Mit-C

üRT: Split -course:28 Gy/14 fr28 Gy/14 fr

üNormal dokuda hasar onarımı ↑...Tm proliferasyonu ↑

üSağkalım: 16,5 ay vs 13.3 ay

üUzak metastazsız sağkalım farkı yok

üMyelosupresyon eş zamanlı uygulamada fazla...

JCO, 1999



RTOG 94-10 çalışması

597 hasta

- 1.Sisplatin/Vinblastin + 50. gün RT: 60 Gy
- 2.Sisplatin/Vinblastin + 1. gün RT: 60 Gy
- 3.Sisplatin/etoposid + Hfx RT: 69.6 Gy

Medyan sağkalım

14.6 ay

17 ay

15.6 ay

Akut yan etkiler ↑,

Geç dönem yan etkilerde fark yok

4 yıllık sağkalım

%12

%21

%17

ASCO, 2003

The GLOT-GFPC study NPC 95-01

212 hasta,

üArdışık: Sispaltin/Vinoralbin + RT (66 Gy/33)

üEş zamanlı: Sisplatin/Etoposid + RT

Konsolidasyon KT (sisplatin/vinoralbin)

2 yıllık sağkalım:	%23	%35
4 yıllık sağkalım:	%14.2	%20.7
4 yıllık PFS:	%8.8	%15
Grad 3-4 özofajit:	%0	%26
Disfaji:	%1	%19.3

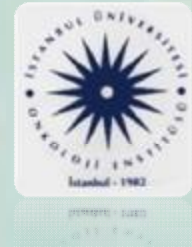
JCO, 2005



Eş zamanlı - Ardışık Kemoradyoterapi

	Hasta sayısı	Median Sağkalım (ay)		% Survi (yıl)		% Esophagitis (Grade 3-4)	
		Ardışık	Eş zamanlı	Ardışık	Eş zamanlı	Ardışık	Eş zamanlı
Furuse et al. 1999	314	13.3	16.5	8	16 (5)	4	23
RTOG 94-10 2003	400	14.6	17.1	12	21 (4)	5	26
Fournel et al. 2005	205	14	15	23 14	35 (2) 21 (4)	0	26

Cochrane Meta- analiz: Eş zamanlı > Ardışık RR: 0.86



EORTC 08972 - 22973

158 hasta

Gemcitabin / Sisplatin + RT

Sisplatin günlük % RT (66 Gy/2.75 Gy/24 fr)

Medyan sağkalım	16.2 ay	16,5 ay
2 yıllık OS	%34	%39
3 yıllık OS	%22	%34

Hematolojik yan etkiler %21

%5

Disfaji %5

%14

Eur J Cancer, 2007



Eş zamanlı Kemoradyoterapi ± İndüksiyon KT

CALGB 39801 - FAZ III çalışma

366 hasta

2 kür indüksiyon KT (paklitaksel+Carboplatin) + KT/RT



KT/RT (haftalık paklitaksel/carboplatin) 66 Gy/33 fr

Medyan sağkalım: 14 ay vs 12 ay

Gr 3 özofajit %30 vs %28

Gr 3 disfaji %11 vs %15

Kilo kaybı >%5 olanlarda sk %23 vs %10

Vokes, JCO, 2007

İndüksiyon KT(2-Gemsitabin/sisplatin) + KT/RT (66 Gy/2.2 Gy/gün)

KT/RT (paklitaksel/karboplatin)

Medyan sağkalım: 12.6 ay 18.2 ay

Kim et al, JCO, 2007

İndüksiyon Kemoterapisinde farklı ajanlar

Faz II , randomize çalışma

Sisplatin + Gemsitabin

Siplatin + Paklitaksel

Sisplatin + Vinoralbin



RT/KT (66 Gy)

Yan etkiler..

Medyan sağkalım: yaklaşık 17 ay

Vokes, JCO, 2002

CLINICAL INVESTIGATION

Lung

**COMPARISON OF OUTCOMES FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE,
LOCALLY ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER TREATED WITH
INDUCTION CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CONCURRENT
CHEMORADIATION VS. CONCURRENT CHEMORADIATION ALONE**

EUGENE H. HUANG, M.D.,* ZHONGXING LIAO, M.D.,* JAMES D. COX, M.D.,*
THOMAS M. GUERRERO, M.D., PH.D.,* JOE Y. CHANG, M.D., PH.D.,* MELINDA JETER, M.D.,*
YERKO BORGHIERO, M.D.,* XIONG WEI, M.D.,* FRANK FOSSELLA, M.D.,†
ROY S. HERBST, M.D., PH.D.,† GEORGE R. BLUMENSCHEN, JR., M.D.,† CESAR MORAN, M.D.,‡
PAMELA K. ALLEN, PH.D.,* AND RITSUKO KOMAKI, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology, †Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, and ‡Pathology, The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

265 hastalık retrospektif değerlendirme

İndüksiyon KT: Sisplatin/taksanlı rejimler

Eş zamanlı KT: haftalık sisplatin/Karboplatin/taksan/etoposid

RT: Ortalama 63 Gy (konvansiyonel:183 hasta, Hiperfrx: 82 hasta

5 yıllık sağkalım: %25 %12 p<0.01

Adenokarsinoma/büyük hücreli Ca %24 %8 P:0.003

İndüksiyon KT: HR: 0.47

Eş zamanlı Kemoradyoterapi ± İndüksiyon KT ± Konsolidasyon KT

American College of Radiology LAMP,

KT (2 paklitaxel/karbo) + RT (63 Gy)

KT(2) + RT/KT (haftalık)

RT/KT + Konsolidasyon KT

Medyan sk

11 ay

12,5 ay

16 ay ns

Medyan takip: 26 ay

Choy, ASCO, 2003



Induction and consolidation chemotherapy in addition to concurrent chemoradiotherapy

Author	Phase	Regimen	Conclusions
Vokes et al. (2007) [16]	III	Induction chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy	Negative results, however, in the subset of patients with weight loss of more than 5%, induction therapy resulted in a better overall 3-year survival rate
Choy et al. (2002) [17]	II (randomized)	Sequential chemo-radiotherapy vs. induction chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy vs. concurrent chemo-radiotherapy followed by consolidation chemotherapy	Non significant median survival advantage for the concurrent/consolidation arm
Hanna et al. (2007) [23]	III	Concomitant etoposide plus platinum and radiotherapy with or without consolidation docetaxel	Consolidation docetaxel does not improve survival, and it is associated with significant toxicity including an increased rate of hospitalization and premature death
Kim et al. (2007) [24]	III	Induction chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy vs. immediate chemo-radiotherapy	The addition of induction chemotherapy to concomitant chemo-radiotherapy failed to increase the survival

Table 1. Summary of Selected Studies with Chemoradiation

Reference	Study	No. of Patients	Induction Therapy	Concurrent Therapy	Consolidative Therapy	Median Survival Time (months)
Albain et al ¹⁷	SWOG 9019	50	NA	61 Gy/Cis/etoposide	Cis/etoposide	15.0
Gandara et al ¹⁸	SWOG 9504	83	NA	61 Gy/Cis/etoposide	Docetaxel	26.0
Belani et al ¹⁹	LAMP	376	Pac/Carbo	63 Gy XRT	NA	13.0
			Pac/Carbo	63 Gy/Pac/Carbo	NA	12.7
				63 Gy/Pac/Carbo	Pac/Carbo	16.3
Komaki et al ²⁰	RTOG 92-04	168	Vin/Cis/Cis	63 Gy/Cis	NA	15.5
				69.6 Gy/Cis/etoposide	NA	14.5
Clamon et al ²¹	CALGB 9130	283	Vin/Cis	60 Gy	NA	13.5
Gervais et al ²²	FNCLCC/IFCT	584	Vin/Cis	60 Gy/Carbo	NA	13.4
			Vin/Cis	66 Gy	NA	11.0
			Vin/Cis	66 Gy/Carbo	NA	14.0
Vokes et al ²³	CALGB 9431	175	Gem/Cis	66 Gy/Gem/Cis	NA	18.3
			Vin/Cis	66 Gy/Vin/Cis	NA	17.7
			Pac/Cis	66 Gy/Pac/Cis	NA	14.7

Abbreviations: SWOG, Southwest Oncology Group; NA, not applicable; Cis, cisplatin; Pac, paclitaxel; Carbo, carboplatin; XRT, radiation therapy; LAMP, Locally Advanced Multimodality Plan; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; Vin, vincristine; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; IFCT, Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique; Gem, gemcitabine.

3 Boyutlu Konformal RT

Table 3. Phase I and II Trials Establishing the Safety and Potential Efficacy of 74 Gy of Radiation Delivered Using Three-Dimensional Conformal Thoracic Radiation

Study	Radiation MTD (Gy)	Chemotherapy	Median Survival Time (months)
RTOG 0117 ³⁴	74	Carboplatin/paclitaxel	22
NCCTG 0028 ³⁵	74	Carboplatin/paclitaxel	37
UNC ³⁶	74	Carboplatin/paclitaxel	24
Wake Forest ³⁷	74	Gemcitabine	18
CALGB 30105 ³⁸	74	Carboplatin/paclitaxel	24

Abbreviations: MTD, maximum-tolerated dose; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; UNC, University of North Carolina; CALGB, Cancer and Leukemia Group B.

TEŐEKKÜRLER

TAKD Pamukkale Sempozyumu



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

İstanbul - 1982