



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ VE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER
KANSERLERİNDE TEDAVİ SONUÇLARI VE FARKLI KEMOTERAPİ
REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Güzin KOCAMAZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ VE METASTATİK KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER
KANSERLERİNDE TEDAVİ SONUÇLARI VE FARKLI KEMOTERAPİ
REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Güzin KOCAMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem.....	17
Bulgular	20
Tartışma ve Sonuç	27
Kaynaklar	33
Teşekkür	41
Özgeçmiş	42

ÖZET

Küçük hücre dışı akciğer kanseri, tüm akciğer kanserlerinin % 70-80' inden sorumlu olup, kanserler arasında en sık mortalite nedenidir. Tanı anında hastaların yaklaşık % 40-50'si ileri evredir. İleri evre akciğer kanseri sistemik bir hastalık olduğundan, birincil tedavisi sistemik kemoterapidir. Ortalama sadece % 5 hasta tedavisiz bir yıl yaşayabilmektedir. Metastatik akciğer kanserli hastalarda tam iyileşme mümkün olmadığından, kemoterapinin amacı öncelikle en az yan etki ile semptomlarda iyileşme sağlamak ve sağkalımın uzatılması olmalıdır. İleri evre akciğer kanserinde farklı kemoterapi rejimleri uygulanmasına rağmen, genel olarak kabul gören tipik tedavi rejimi platinum ve 3.jenerasyon ilaç kombinasyonlarıdır. Günümüzde farklı platinum ve 3.jenerasyon kombinasyonlarının birbirleri üzerine olan üstünlüğü net değildir.

Çalışmamıza platinum içeren 4 farklı kombinasyon tedavileri (gemsitabin/sisplatin, paklitaksel/karboplatin, etoposid/sisplatin ve dosetaksel/sisplatin) uygulanmış, ECOG PS 0-1 olan, ileri evrede (evre IIIB, evre IV) toplam 91 hasta alındı. Tedavilerin yan etkileri, hematolojik olan ve hematolojik olmayan yan etkiler olarak belirlendi. Tedavilerin etkinliği de cevap oranları ve sağkalım analizleri ile değerlendirildi.

Çalışma sonucunda kemoterapi rejimleri arasında yanıt oranında, progresyonsuz sağkalımda ve ortalama genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1 yıllık sağkalımda dosetaksel/sisplatin tedavisinin gemsitabin/sisplatin tedavisine oranla avantaj sağladığı tespit edildi ($p<0.05$). Gruplar arasında hematolojik olmayan yan etkilerde anlamlı fark bulunmazken, hematolojik yan etkilerden anemi; etoposid/sisplatin koluna göre paklitaksel/karboplatin kolunda ve trombositopenide de diğer kollara göre gemsitabin/sisplatin kolunda istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu ($p<0.05$).

Sonuç olarak sınırlı sayıda hastalarla yapılmış çalışmamızda 4 farklı platinum kombinasyon tedavileri içinde dosetaksel/sisplatin kombinasyonu goreceli olarak uygun bir tolerabiliteye ve daha üstün bir etkinliğe sahip olduğu düşünülmüştür. Prognozu oldukça kötü olan bu hasta grubunda optimal tedavi rejiminin belirlenmesi için daha fazla vaka sayısı içeren, prospektif çalışmaların gerçekleştirilmesi kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, sistemik kemoterapi, sisplatin.

SUMMARY

The Results of Locally Advanced and Metastatic Non Small Cell Lung Cancer Therapies and The Comparison of The Different Chemotherapy Protocols

Non small cell lung cancer is the cause of 70-80% of all lung cancers, also it has the biggest cancer mortality ratio among all other cancer cells. Approximately 50% of patients during diagnosis are at advanced level of cancer. Because advanced stages of lung cancer is a systemic disease, the primary treatment for this is systemic chemotherapy. Nearly 5% of patients can survive one year without treatment. Because full recovery is not possible for the patients with metastatic lung cancer, the objective of chemotherapy should be at least to provide improvement in symptoms and survival of patients. Different types of chemotherapy protocols can be applied in advanced stages of lung cancer, although the typical treatment system is, to apply the combination of platinum with third generation drugs. There is several type of platinum and third generation drugs combinations, but the best combination is not clear.

There were 4 different types of combinations containing platinum therapy (gemcitabin/cisplatin, paclitaxel/carboplatin, etoposid/cisplatin and docetaxel/cisplatin) applied in advanced stages (stage IIIB, stage IV), with ECOG PS 0-1, to 91 patients in total. Two kinds of side effects of the treatment are considered as the hematological and non-hematological side effects. Response rates and effectiveness of the treatment also were evaluated by analysis of survival.

Statistically there is no significant difference observed at progression free survival and overall survival of patients. On the other hand, in 1 year survival rates docetaxel/cisplatin treatment is more superior than gemcitabin/cisplatin treatment ($p < 0.05$). There were no significant

differences found among the group of non-hematological side effects, in hematological side effects anemia observed more in paclitaxel/cisplatin treatment than etoposid/cisplatin treatment and thrombocytopenic observed more in gemcitabin/cisplatin treatment comparing to other types of treatments.

As a result, applying four different platinum combinations to a limited number of patients in our study docetaxel/cisplatin is considered as relatively more efficient than other platinum combinations. In order to determine the optimal treatment protocol for this group of patients have poor prognosis, more number of cases should be included, also the conviction was the realization of prospective studies.

Keywords: Non small cell lung cancer, systemic chemotherapy, cisplatin.

GİRİŞ

Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada en çok görülen malignitedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. ABD'nde erkeklerde en sık ölüm nedeni olan akciğer kanseri,1980'de erkeklerde pik yaptıktan sonra azalırken, kadınlarda ise artmaya başlamıştır. Bu artış bayanlarda sigara içme sıklığının artışı ile ilişkilendirilmiştir (1).

Tanı konulan akciğer kanserli olgu sayısının 2002 yılında 169500, 2004 yılında 173770 ve 2006 yılında ise 174470 olduğu tahmin edilmektedir (2-4). Tüm dünyada her yıl yaklaşık 1 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (5). Akciğer kanserine bağlı ölümlerin oranı, diğer en sık görülen üç kansere bağlı (meme, prostat, kolon) ölüm oranınının toplamından daha fazladır (6).

Ülkemizde 2001 yılında ilk defa topluma dayalı olarak hesaplanan insidans, erkeklerde 61.6/100.000 ve kadınlarda 5.1/100.000'dir (7). Aynı çalışmada akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser tipi olup, kadınlarda sıklık açısından 7. sırada bulunmuştur.

Etiyoloji

Sigara: Akciğer kanseri gelişimindeki en önemli faktördür. Sigara ve akciğer kanseri arasında açık bir doz cevap ilişkisi mevcut olup bu içilen sigara sayısı, içme süresi, başlama yaşı, inhalasyon derecesi ve sigaradaki nikotin miktarı ile artan ve sigarayı bırakma ile azalan bir doz cevap ilişkisidir (8). Sonuçta, sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişme riski 24-36 kat artmıştır (9, 10). Sigara ile en fazla ilişkili histolojik tipler; yassı epitel hücreli karsinom ve özellikle kadınlarda olmak üzere küçük hücreli karsinomdur (11).

Pasif sigara içiminde akciğer kanseri gelişme riski yaklaşık % 3.5'tir (10). Sigara içen kişilerle birlikte yaşayan kişilerde gelişen akciğer kanserlerinin 1/3 'ünün pasif sigara içiciliğine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (12).

Mesleksenel karsinojenler: Arsenik, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, kadmiyum, krom, mustard gazlar klorometil eter ve klorometil metil eter, radyasyon, vinil klorid, demir-çelik, asbest, berilyum, silika ve formaldehit akciğer kanseri gelişme riskini arttırmaktadır (10, 13, 14).

Beslenme: A vitamini ve beta-karotenden fakir diyet akciğer kanseri gelişme riskini artırır. E vitamini ve selenyum ise kanser gelişme riskini azaltmaktadır (10,13).

Geçirilmiş akciğer hastalığı: Akciğerde skar gelişimine neden olabilen tüberküloz, pnömoni, apse, bronşiektazi gibi hastalıklar akciğer kanseri gelişme riski attırırlar.

Genetik: Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında risk artmıştır (10, 13). Tümör süpresyon genleri olan p 53 ve retinoblastom geni mutasyonu görülenlerde akciğer kanseri gelişme riski artmıştır (15).

Akciğer kanserlerinin histolojik sınıflandırılması

Akciğer kanserinde histolojik tipin belirlenmesinde en önemli nokta; küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ile küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) ayrımının yapılmasıdır. Çünkü bu gruplar, tedavi modalitesi açısından farklılık göstermektedirler. KHDAK için major histolojik gruplar; adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur.

Adenokarsinom: Birçok ülkede bronkoalveolar alt tipinin artışıyla insidansı yassı epitel hücreli karsinoma göre daha hızlı artmaktadır. Kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve 50 yaşın altında göreceli olarak daha sık görülür. Genelde periferik yerleşimli, heterojen görünümlüdür ve sıklıkta altta yatan bir akciğer hastalığı vardır (16). Adenokarsinom glandüler farklılaşma ile karakterizedirler. Solid büyüme paterni gösteren tümörlerde musin üretimi, tümörü adenokarsinom

olarak sınıflandırmak için yeterlidir. Bu kanserler diğer tiplere göre daha erken metastaz yaparlar ve tedaviye yanıtları daha azdır (17). Terminal bronkoalveolar bölgelerdeki parankimde oluşan ve adenokarsinom alt tipi olan bronkoalveolar karsinomun prognozu, diğer akciğer karsinomlarına oranla daha iyidir. Multifokal tipte 5 yıllık yaşam % 20-25 oranında gözlenirken; lokalize tek kitle yapan tipte bu oran % 50-70 arasındadır (18, 19).

Yassı epitel hücreli karsinom: Birçok ülkede en sık görülen akciğer kanseri tipidir. Erkeklerde daha sık rastlanır ve genellikle büyük bronşların santralinden gelişir. Santrale yerleşen endobronşial kitle hemoptizi, post-obstrüktif pnömoni veya lobar kollapsa neden olabilir. Yassı epitel hücreli kanserler adenokanserlere göre daha geç metastaz yaparlar (20). Mikroskopik olarak hücresel kapiller ve keratinizasyon gibi tipik skuamöz farklılık gösteren hücrelerin proliferasyonunu içerir.

Büyük hücreli karsinom: Az differensiyasyonlu agresif klinik gidiş ve erken metastaz ile karakterize, sıklıkla büyük hacimli periferik kitlelerdir (16). Tanı anında hastaların çoğunda beyin metastazı vardır ve 5 yıllık yaşam oranı sadece %2-3'tür (18).

Evreleme

Evrelemede kullanılan TNM (T: Primer tümör, N: Bölgesel lenf bezleri, M: uzak metastaz) evreleme sistemi, hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde standarttır. Akciğer kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresi olup, histopatolojik tanı 2. sırada yer alır (21, 22). 1946 yılında ilk kez Denoix tarafından önerilen TNM evreleme sistemi, birçok değişikliğe uğramış ve 1997 yılında son olarak Mountain tarafından revize edilerek, American Joint Committee for Cancer (AJCC) ve Union Internationale Contre le Cancer (UICC) tarafından aynı yıl kabul görmüştür (23, 24).

TNM Sınıflaması

Primer Tümör (T)

Tx: Balgam veya bronş lavajında malin hücrelerin görülmesine rağmen, bronskopide ve görüntüleme yöntemleri ile primer tümörün görülememesi.

T0: Primer tümör belirtisi mevcut değil.

Tis: Karsinoma insitu.

T1: Tümörün çapı 3 cm'den büyük olmadığı gibi, bronkoskopik incelemede lob bronşundan proksimale invazyon göstermez.

T2: Tümörün çapı 3 cm'den büyük, ana bronşa invaze fakat karinaya 3 cm'den uzak, total atelektazi olmamasına rağmen, lob atelektazisi gözlenmesi ve visseral plevraya invazyon olması. Tümörün bu özelliklerden en az birine sahip olması T2 olarak evrenmesini gerektirir.

T3: Herhangi bir büyüklükte olan tümörün mediasten plevrasına, diafragma, göğüs duvarına veya perikarda (herhangi birine) invazyon göstermesi ya da karinaya invazyon olmaksızın tümörün karinaya 2 cm'den az uzaklıkta olmasıdır. Bu özelliklere sahip total atelektazi ve obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümörler bu sınıfa girerler.

T4: Tümörün büyüklüğünün önemi yoktur. Ancak tümör trakea, özafagus, mediasten, kalp, aort ve pulmoner arter, karina gibi yapılardan herhangi birine invazedir. Malign plevral ve perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümörler ve tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodülleri olan tümörler de bu sınıfa girerler.

Bölgesel Lenf Bezi (N)

Nx: Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememiş.

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Aynı tarafta peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz veya primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.

N2: Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler aynı veya karşı taraf supraklavikular skalen lenf bezi metastazları.

Uzak metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiş.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Tümörün olduğu lob dışında akciğerde metastaz varlığı veya uzak organ metastazlarının bulunması.

****Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonlar çoğunlukla tümöre bağlıdır. Ancak bazı durumlarda sıvıda malin hücre gözlenemez. Klinik ve sıvının görünümü tümörü düşündürmüyorsa evrelemede sıvı dikkate alınmamalıdır.**

****Pulmoner arter ve venlerin intraperikardiyal tutulumu T4, ekstraparikardiyal tutulumu ise T3 olarak kabul edilir.**

****Vertebraya komşu olan tümörlerde, radyolojik olarak vertebrada tümöre bağlı erozyon gösterilemiyorsa, çevre yumuşak dokularda invazyon düşünülür ise T3 olarak kabul edilir. Ancak periost tutulumu saptanırsa T4 olarak kabul edilir.**

****Süperior sulkus tümörleri T3 kapsamında değerlendirilirken, brakial pleksusun geniş bir şekilde tutulmasından kaynaklanan pancoast sendromu T4 olarak kabul edilir.**

Tablo-1: TNM sistemine göre evreleme.

EVRE 0	Tis N0M0
EVRE IA	T1N0M0
EVRE IB	T2N0M0
EVRE IIA	T1N1M0
EVRE IIB	T2N1M0 T3N0M0
EVRE IIIA	T3N1M0 T1-3N2M0
EVRE IIIB	T4N0M0 T1-4N3M0
EVRE IV	Herhangi bir T herhangi bir N M1

Tedavi ve prognoz

Tedavi, akciğer kanserinin histolojik tipine, evresine ve hastanın fonksiyonel kapasitesine göre değişir (tablo 2). KHDAK (küçük hücre dışı akciğer kanseri) için evre I'den IIIA'ya kadar tedavi de cerrahi önemli bir tedavi modalitesidir (25). Total kitle eksizyonu yapılan evre II-III hastalarda adjuvan tedavi verilmesi standarttır (26-28). Yapılan bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin sağkalımı attırdığı gösterilmiştir (29). Konu hakkında halen araştırmalar devam etmekte olup, mediastinel lenf nodu (+) bulunan (N2) vakalarda kemoterapi/radyoterapi uygulamalarına ait çalışmalarda devam etmektedir. Unrezektabl lokal ileri hastalarda (evre IIIB) eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanması gittikçe popüler hale gelmiştir. (30-32)

Tablo- 2: Evrelere göre tedavi ve sağkalım (33).

Evre	Primer tedavi	Adjuvan tedavi	5 yıllık sağkalım (%)
Evre 1	Cerrahi	Var*	60-70
Evre 2	Cerrahi	Kemoterapi Radyoterapi	40-50
Evre 3A (rezektabl)	Cerrahi ve veya neoadjuvan kemoterapi	Kemoterapi Radyoterapi	15-30
Evre 3A (anrezektabl) veya Evre3B (kontralateral ve ya supraklavikular lenf nodu tutulumu)	Ardışık veya Eşzamanlı kemoradyoterapi	Yok	10-20
Evre 3B veya Evre 4 (plevral efüzyon)	Kemoterapi ve seçilmiş hastalarda primer tümör ve metastaz için cerrahi	Yok	10-15 (2 yıllık sağkalım)

*CALBG çalışmasında evre IB hastalarda 4 cm üzerindeki tümörlerde adjuvan tedavinin sağkalımı artırdığı belirtilmiştir.

Erken Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi

Erken evre küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), evre 0-III A' dır. Evre IA ve IB tümörler lenf nodu tutulumu olmayan T1,T2 tümörlerdir. Bu hastalarda standart tedavi komplet küratif tümör rezeksiyonudur. Tam rezeksiyon yapılamamışsa (cerrahi sınır pozitifliği) tamamlayıcı cerrahi rezeksiyon yapılır. Yapılamadığı durumlarda radyoterapi tercih edilir. Post-operatif radyoterapinin lokal nüksleri azalttığı ama sağkalımı arttırmadığı görülmüştür. Medikal inoperabl olan veya operasyonu kabul etmeyen hastalarda ise tedavi yöntemi radyoterapidir (10, 34). Yapılan bir faz III çalışmada (CALBG) evre IB hastalarda adjuvan kemoterapinin (paklitaksel + karboplatin) sağkalımı arttırdığı belirtilmiş, ancak sonraki takip eden analizlerde yararın 4 cm üzerindeki tümörlerde bulunduğu belirtilmiştir (35).

Evre II KHDAK'de ise, ipsilateral peribronşial ve/veya hiler lenf nodu tutulumu olan T1, T2 tümörler ile T3N0'ı kapsar. Tedavi lenf nodu disseksiyonu ile cerrahi rezeksiyondur. N1 olgularda tam rezeksiyon yapıldığında postoperatif radyoterapi önerilmemektedir. Medikal inoperabl olan hastalarda radyoterapi önerilmektedir (10, 36). Evre II olgularda neoadjuvan kemoterapi uygulanması yönünde yeterli veri yoktur. Patolojik evresi T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0 olan olgular için sağ kalım oranı sırasıyla %57, %42, %34' tür (37). Opere edilmiş evre II hastalarda adjuvan kemoterapinin sağkalım katkısı bilinmektedir (27-28).

Pancoast tümörlerinde uzak metastaz ya da mediastinel lenf bezi tutulumu yoksa tedavi cerrahidir. T3N1 olgularda önerilen tedavi cerrahidir. Bu olgularda adjuvan radyoterapinin lokal nüksleri azalttığı, ancak sağkalım üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (38). Tam rezeksiyon yapılmış olgularda radyoterapiye gerek yoktur. Torokotomi esnasında N2 saptanan olgularda tümörün ve lenf bezlerinin cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir. Operasyon öncesi N2 saptanan hastalarda ise önce neoadjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir (39) Böyle olgularda ikili veya üçlü kemoterapilerin cerrahi tedaviden üstün olduğu saptanmıştır (40). Neoadjuvan kemoterapi sonrası "down stage" sağlanan

olgularda cerrahi yapılması veya kemoradyoterapi ile devam edilmesi uygundur (10, 41).

Sonuç olarak tam rezeksiyon yapılmış erken evre olgularda sağkalımı arttırmak amacıyla post operatif kemoterapi ve radyoterapi önerilmemektedir. Ancak başka bir çalışmada sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi ile 5 yıllık sağkalımda %5' lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (42). Sistemik kemoterapi erken evre akciğer kanserinde yarar sağlar ve bu nedenle günümüzde evre II ve III de tedavi stratejileri arasında yer almaktadır (43-46).

İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi

Evre IIIB ve Evre IV Küçük Hücre Dışı Akciğer kanseri, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik tümörleri içerir. Evre IIIB, T4 veya N3 tümörleri içerir. Her ne kadar ileri evre için önerilen tedaviler kemoterapi ve radyoterapi olsa da cerrahi tedavinin yapılabildiği özel durumlar da vardır (Tablo 3).

Olguların yaklaşık %55-65'i tanı anında lokal ileri (evre IIIB) veya metastatik (evre IV) evrededir (47, 48). Bu evrelerde hastanın tedavi seçeneğinin belirlenmesinde en önemli faktör hastanın performans durumudur (49). Performans durumu ECOG 0-1 olan olgularda standart tedavi kemoterapi kombinasyonudur (50). Performans durumu 2 olan olgularda prognozun kötü olduğu ve ortalama sağ kalımın sadece 4 ay olduğu bildirilmiştir (51). Hastanın performans durumuna ve tümörün yerine göre yalnız radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanabilir. 1990 yılında başlanıp 7 yıl devam eden bir çalışmada performans durumu 0 ve 1 olan hastalarda yalnız radyoterapi ve kemoradyoterapi alan iki grup karşılaştırılmıştır ve sonuç olarak, kombine tedavi alanlarda yalnız radyoterapi alan gruba göre sağkalımda artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (52).

Tablo- 3: Evre IIIB ve IV KHDAK de cerrahi endikasyonlar

Tümör- evre	Operasyon amacı	Operasyon
Evre 3B		
T4(plevra)	Küratif	Ekstraplevral Pnömonoktemi
Palyatif	Plörodez	
Palyatif	Plörektomi/Dekortikasyon	
T4 (Vertebra)	Küratif	En-Blok rezeksiyon
T4 (Mediasten)	Küratif	En-Blok rezeksiyon
T4 (Karina)	Küratif	Karina rezeksiyon
		Sleeve Pnömonektomi
N3 (kontralateral)	Küratif	Mediastinel lenf bezi diseksiyonu
Evre 4		
Hava yolu obstrüksiyonu	Palyatif	Lazer bronkoskopi
Trakea-Bronkoözofajyal fistül	Palyatif	Stentleme
Soliter beyin metastazı	Küratif	Rezeksiyon

Tablo- 4: WHO/ECOG performans durum değerlendirilmesi

0	Tam aktif, hastalık öncesi performans durumu ile aynı.
1	Ağır iş yapacak güçte değil, ancak gündelik işlerini, ofis ve ev işlerini yürütür düzeyde.
2	Gündelik ihtiyaçlarını yürütebilir düzeyde ancak ev veya ofis işlerini yürütemez. Uyanık zamanının % 50'sinden fazlasını yatak dışında geçiriyor.
3	Gündelik ihtiyaçlarının ancak sınırlı bir bölümünü yürütebiliyor. Uyanık zamanın % 50'sinden fazlasını yatakta geçiriyor.
4	Yardımsız hiçbir iş yürütemiyor, tamamen yatak ve sandalyeye bağımlı.

Tablo 3'de bahsedilen istisnai durumlar dışında, evre IIIB olguların büyük çoğunluğu primer cerrahiden fayda sağlamaz. Plevral efüzyonlar dışında kalan evre IIIB olgularda kemoterapi/radyoterapi ile kombine edilirken, yaklaşık %15 akciğer kanserli hastalarda görülen plevral efüzyonlu olgulara evre IV gibi sadece kemoterapi uygulanır (53). Plevral efüzyonlu olguların %5-25'inde klinik bulgu gözlenmezken, nefes darlığı hastaların yaklaşık yarısından fazlasında görülen en sık semptomdur (54). Semptom yaratmayan az miktarda plevral efüzyonlu olgular primer sistemik kemoterapi ile tedavi edilir. Solunum sıkıntısına neden olan fazla miktardaki plevral efüzyonlu hastalara torasentez yapılır. Sistemik kemoterapi ile plevral efüzyonun kontrolü henüz netleşmemiş olmasına rağmen, plevral efüzyon tedavisinde kemoterapinin etkisi, kemoterapiye sistemik yanıtla kıyaslanabilir. Sisplatin, ifosfamide ve irinotekan ile yapılan retrospektif bir çalışmada, %38 hastada 4 haftadan kısa sürede efüzyonun gerilediği ve %66 hastada da primer ve metastatik lezyonlarda parsiyel yanıt saptandığı belirtilmiştir (55).

Evre IIIB de bazı özel durumlarda süperior vena cava, sol atrium, vertebra cismi, ana karina ve distal pulmoner arterde minimal tutulum gibi neoadjuvan kemoterapi sonrası tekrar cerrahi değerlendirmesi yapılır. Cerrahi için uygun olmayan olgularda ardışık ve ya eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Radyoterapi ile kemoterapinin verilmesi lokorejyonel hastalığın kontrolünü arttırmakla birlikte, aynı zamanda mikrometastatik hastalığın gelişmesine de engel olur. Radyoterapinin platinum içeren kemoterapiyle birlikte kullanımı, radyoterapinin tek başına kullanımına oranla sağkalımı arttırmaktadır (52). İlk hat kemoterapiye yanıt alınmayan olgularda 2. hat kemoterapi uygulanır. Eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesi, ardışık tedaviye göre sağkalımı arttırmakla birlikte yan etki de artışı da beraberinde getirmektedir (56).

Evre IV (metastatik) küçük hücre dışı akciğer kanseri sistemik bir hastalık olduğundan, birincil tedavisi sistemik kemoterapidir. Tedavi seçenekleri destek tedavisi, kemoterapi ve kemoradyoterapidir. Genel destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi 5 aydır (57-59) ve 1 yıllık yaşam süresi de yaklaşık % 10'dur (60). Verilen kemoterapinin ana amacı, kür sağlamak olmayıp, semptomların

palyasyonu ve sağkalımın uzatılması amacını gütmektedir. Nadiren soliter metastazlı olgularda, primer lezyona ve metastatik lezyona yönelik cerrahi ve küratif amaçlı lokal tedaviler uygulanabilir.

Akciğer kanseri beyne metastaz yapan tümörler arasında ilk sırada gelmektedir ve otopsi serilerinde %10-64'e varan oranlarda kraniyel metastaz bildirilmektedir (53). Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda genellikle adenokarsinomlarda beyin metastazı diğer histolojik tiplere göre daha sık olmaktadır (61-63). Beyin metastazlı olgularda prognoz; yaş, performans durumu, kraniyel ve ekstrakraniyal hastalığın kontrolüne bağlıdır. Santral sinir sistemi metastazı olan olgularda sistemik hastalığın kontrolü son derece önemli olup, sağkalımı etkileyen en önemli parametredir (64). Bu nedenle beyin metastazlı akciğer kanserli hastalar da sağkalım için sistemik kemoterapi önemlidir. Bu olgularda 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada kemoterapinin sağkalımı uzattığı, ancak radyoterapinin etkilemediği saptanmıştır (65). Kraniyel metastazlı hastalarda sistemik tedavi etkinliğine ait alıŐmalar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo- 4: Beyin metastazlı KHDAK' nde birincil kemoterapi rejimleri (66)

Çalışma	Kemoterapi rejimleri	İntrakranial cevap (%)	Sistemik cevap (%)	Ortalama survi (ay)
Minottti ve ark. 1998 (67)	CDDP +TNP	35	30	4.8
Crino ve ark. 1999 (68)	CDDP+ IFM+ MMC CDDP+ GEM	39 41	23 37	MEVCUT DEĞİL MEVCUT DEĞİL
Franciosi ve ark. 1999 (69)	CDDP+ ETP	30	75	7.4
Fujita ve ark. 2000 (70)	CDDP+IFM+ CPT	50	62	12.6
Robinet ve ark. 2001 (65)	CDDP+ VNR	27	35	5.5
Bernardo ve ark. 2002 (71)	CDBCA+VNR+ GEM	45	45	7.6
Cortes ve ark. 2003 (72)	CDDP+PTX+VNR veya GEM	38	50	4.9

Kısaltmalar: CBDCA: karboplatin; CDDP: sisplatin; CPT: irinotekan; ETP: etoposide; GEM: gemsitabin; IFM: ifosfami de; MMC: mitomisin-C; PTX: paklitaksel; TNP: teniposide; VNR: vinorelbin.

Kemik metastazları akciğer kanserli hastalarda önemli bir problemdir ve akciğer kanserinde kemik metastazı görülme sıklığı yaklaşık %30-55'dir. Genelde osteolitik olan lezyonlar en sık omurga, pelvis, kot ve ekstremitelerde görülür. Prostat ve meme kanserinde görülen kemik metastazında ortalama sağkalım yıllar ile ölçülürken, akciğer kanserine bağlı kemik metastazında ortalama sağkalım sadece 6-7 aydır (73). Patolojik fraktür için risk faktörü olmayan asemptomatik hastalar başlangıç tedavisi olarak sistemik kemoterapi için adaydır. Literatürde kemik metastazı olan akciğer kanserli olgularda kemoterapinin kemik metastazına etkisi ile ilgili objektif yeterli veri yoktur, ancak sisplatin bazlı kemoterapi, gemsitabin, gefitinib uygulanan olgularda %31-61 oranında ağrı palyasyonu sağladığı gösterilmiştir (74-76). Ağrılı, patolojik fraktür

riski bulunan kemik metastazlarında palyatif radyoterapinin önemli bir rolü bulunmaktadır.

Sistemik Kemoterapi

Birinci jenerasyon olarak adlandırılan ve 1980'lerin başına kadar kullanılan alkilleyici bazlı tedaviler ile elde edilen sonuçlar genelde düş kırıcıdır. İlk uygulamalar sisplatin içermeyen eski ilaçların (adriamisin, metotreksat, siklofosfamid, vinka alkaloidleri, prokarbazin gibi) kombinasyonları şeklinde olmuştur. En iyi destek bakımına göre sisplatin bazlı kombinasyon tedavileri ile yaşam süresi birkaç hafta arttırılmış ve %20-25 1 yıllık yaşam süreleri elde edilmiştir (77-80). Sisplatin ile yapılan kombinasyonlar 1980'lerde yaygın olarak kullanılmış ve 2. jenerasyon olarak tedavide yerini almıştır.

Sisplatin; platinum molekülü ile ilgili bağlarla DNA' da intra-ve interstrand çapraz bağlar oluşturur ve replikasyon sırasında DNA zincirinin kırılmasına yol açar. Oral biyoyararlanımı iyi olmayıp intravenöz infüzyondan sonra dokulara dağılımı hızlıdır. Yaklaşık %90 oranında proteinlere bağlanır ve primer olarak böbreklerle atılır. En önemli doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksisite olup bunla birlikte sık olarak bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare gözlenir.

Etoposid; topoisomeras 2'yi inhibe eden bir bitki alkaloididir. Geniş miktarda proteinlere bağlanır ve karaciğerde metabolize olur. Oral ve intravenöz infüzyon olarak kullanılır. Miyelosupresyon, başlıca lökopeni yaygın ve doz kısıtlayıcıdır.

Karboplatin; atipik alkilleyici özelliğinde olup platinum molekülleri bağlarıyla birlikte DNA' da intra-ve interstrand çapraz bağlar oluşturur ve replikasyon sırasında DNA zincirinin kırılmasına yol açar. İlaç, renal yoldan büyük ölçüde değişmeden atılır ve genelde iyi tolere edilir. Miyelosupresyon, özellikle trombositopeni doz kısıtlayıcıdır. Sisplatin'e göre, bulantı ve kusma renal ve nörolojik toksisite daha nadir olarak görülür.

2. jenerasyon ilaçların yaygın olarak kullanımı sonrasında, 1990'lı yıllarda 3. jenerasyon ilaçlar (vinorelbin, paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel) tekli ve kombinasyon tedavisi şeklinde kullanıma girmiştir. Toleranslarının daha iyi olması ve ayaktan verilebilmesi nedeniyle de avantaj sağlamıştır ve yaygın olarak akciğer kanseri tedavisinde kullanılmaya başlamıştır.

Dosetaksel; bir semisentetik taksandır. Tubulin polimerlerini stabilize ederek mitotik iğsi aparatını engeller ve mitotik hücrelerin ölümüne yol açar. Sisplatin ile eş zamanlı verildiğinde periferal nöropatinin oranı ve şiddeti artar. Miyelosupresyon genellikle doz kısıtlayıcıdır. Yine doz kısıtlayıcı yan etki olan sıvı birikimi, tedavi öncesi ve sonrası kortikosteroid verilerek önlenir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek ve tedavi öncesi steroid ve anti-histaminik ilaç verilmesi ile önlenir.

Paklitaksel; doğal olarak oluşan taksan molekülüdür. Tubülin depolimerizasyonu engelleyicidir. Paklitakselden önce verilen sisplatin, paklitakselin miyelosupresif etkisini artırabilir. Paklitaksel büyük ölçüde safra ile atılır. Miyelosupresyon, en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Periferal nöropati yaygın ancak genelde hafiftir ve kümülatif dozla birlikte artar. Dosetakselde olduğu gibi hipersensitivite reaksiyonları yaygındır ve kortikosteroidler, H1 ve H2 blokerleri ile premedikasyon uygulanarak önlenir.

Gemsitabin; antimetabolittir. DNA sentezini önlediğinden, hücre siklusuna bağlı ve S-fazına özgül sitotoksikite sergileyen bir nükleosid analogudur. Oral biyoyararlanımı iyi olmadığından intravenöz kullanılır. Renal yolla atılır ve temel doz kısıtlayıcı yan etkisi miyelosupresyondur. Bulantı ve kusma genellikle hafif ama yaygındır.

Vinorelbin; semisentetik bir vinka alkaloididir. Tubulin polimerizasyonunu inhibe ederek mitozu engeller ve bu nedenle etkinliği G2 evresine özgüdür. Oral biyoyararlanımı iyi olmadığından intravenöz olarak kullanılmaktadır. Karaciğerde metabolize olarak safra ile atılır. Miyelosupresyon, özellikle lökopeni doz kısıtlayıcıdır. Mide bulantısı ve kusma yaygın değildir.

3.jenerasyon ilaçların platin bazlı kemoterapatiklerle kombine edilmesi ile cevap oranları ve yaşam süreleri ortalama 9-10 ay ve 1 yıllık yaşam süresi %35-40 oranında artmıştır (59, 81, 82). Çünkü *in vitro* çalışmalarda taksanlar, sisplatinle sinerjistik etki göstermiştir (83). Ancak bu etkinlik artışı toksisite artışında beraberinde getirmiştir. 3. kuşak kemoterapi ilaçları ile platinum kombinasyonlarına ait tedavilerin karşılaştırılması tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo- 5: İkili kemoterapi protokollerinin karşılaştırılması (84).

Çalışma	Kemoterapi protokolü	Cevap oranı (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)	1 yıllık sağkalım (%)
Belani ve ark. (45)	sisplatin+etoposid	15	9.0	37
	karboplatin+paklitaksel	23	7.0	32
Schillerr ve ark. ECOG 1594 (85)	sisplatin+paklitaksel	21	7.8	31
	sisplatin+gemsitabin	21	8.1	36
	sisplatin+dosetaksel	17	7.4	31
	karboplatin+paklitaksel	16	8.1	34
Frosella ve ark. TAX 326 (86)	sisplatin+vinorelbin	25	10.1	41
	sisplatin+dosetaksel	32	11.3	46
	carboplatin+docetaxel	24	9.4	34
Kelly ve ark. SWOG (87)	sisplatin+vinorelbin	28	8.1	36
	karboplatin+paklitaksel	24	8.6	38

Dört farklı platin bazlı kemoterapi protokolünün (sisplatin+gemsitabin, sisplatin+paklitaksel, sisplatin+dosetaksel, karboplatin+paklitaksel) karşılaştırıldığı ECOG 1594 çalışmasında; cevap oranları, ortalama yaşam süreleri ve bir yıllık sağkalımlar bakımından farklı kombinasyonlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak sisplatin/gemsitabin kombinasyon tedavisi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım diğer tedavi rejimlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (86). Birincil kemoterapide gemsitabin etkinliği ile ilgili yapılmış iki

çalışma mevcuttur. Birinci çalışmada sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu sisplatin monoterapisi ile karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinde daha iyi sağkalım ve cevap oranı elde edilmiştir (88). Diğer çalışmada ise sisplatin/etoposid kombinasyonu ile sisplatin/gemsitabin kombinasyonu karşılaştırılmış; cevap oranı ve sağkalım bakımından sisplatin ve gemsitabin kombinasyonu daha üstün bulunmuştur (89). Diğer yandan TAX 326 çalışmasında dozetaksel/sisplatin kombinasyonu diğer ikili kombinasyonlara göre ortalama sağkalım ve 2 yıllık sağkalımda üstün bulunmuştur (86). Platin bazlı kemoterapilerin etkinliğinin karşılaştırıldığı meta-analizlerde sisplatin bazlı tedavilerin karboplatin bazlı tedaviye göre çok az üstünlük sağladığı da gösterilmiştir (90, 91). Platin bazlı kemotörapatik içeren tedaviler ile içermeyenler karşılaştırıldığında yanıtın platin bazlılarda daha iyi olduğu ancak toksisitenin de arttığı gösterilmiştir (92). Platin içermeyen ikili rejimler, gemsitabin+sisplatin gibi platin bazlı kemoterapi rejimlerinin tolere edilmemesi durumunda iyi bir alternatif olabilirler. Tüm bu bulgular ışığında, performans durumu iyi olan olgularda platin bazlı kemoterapatiklerin taksanlar ile kombinasyonu günümüzde genel kabul gören birincil kemoterapi seçimidir. Ancak ileri evre akciğer kanserinde halen en iyi ve standart kombinasyon şeması tam olarak belirlenmemiştir.

Çalışmamızda, mevcut literatür verilerinden yola çıkılarak ileri evre ve metastatik KHDAK'nde uyguladığımız 4 farklı kemoterapi kombinasyonlarının etkinliklerinin ve toksisitelerinin karşılaştırılması böylece bu hastalarda en uygun ilaç tedavisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2000 ve Ocak 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında evre IIIB ve evre IV küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle platin bazlı ilk hat kemoterapi alan hastalar dahil edildi. Olgulara ait bilgiler retrospektif olarak arşiv dosyası taranarak dökümente edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri, tümörün histolojik tipi, hastalığın evresi, uygulanan kemoterapi protokolü, siklus sayısı, kemoterapiye bağlı gözlenen yan etkiler, tümörün tedaviye yanıtı gibi verileri kaydedildi. Tümörün histolojik tipi adenokarsinom, yassı hücreli karsinom ve diğer tipler olarak 3 grupta incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların performans durumu ECOG'a göre 0-1 idi. Uzak metastazı olan hastalardan kemoterapi öncesi uzak metastaza yönelik lokal tedavi (cerrahi ve/veya radyoterapi) alarak stabilleşmiş olan hastalar dahil edildi. Tedavilerin etkinliği açısından cevap oranları dışında sağkalım analizleri de yapılarak gruplar karşılaştırıldı.

Progresyonsuz sağkalım: Kemoterapi başlangıcından progresyon tespit edilene kadar geçen süre veya progresyon olmadan başka bir sebeple kaybedilen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi.

Genel sağkalım: Tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son takip vizitine kadar geçen süre olarak belirlendi.

İlk hat tedavide kliniklerde en sık uygulanan 4 farklı platin-bazlı ikili kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması planlandı.

DC kolundaki hastalara;

Dosetaksel; 75 mg/m², 1. gün (% 0.9 NaCl içinde 60 dakikalık IV infüzyon)

Sisplatin; 75 mg/m², 1. gün (% 0.9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

PCb kolundaki hastalara:

Paklitaksel; 175 mg/m², 1. gün (%5 dekstroz içinde 3 saatte IV infüzyon)

Karboplatin; 6 AUC, 1.gün (% 0.9 NaCl içinde 1 saatte IV infüzyon)

GC kolundaki hastalara:

Gemsitabin; 1250 mg/m², 1. ve 8.gün

Sisplatin; 75 mg/m², 1. gün (% 0.9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

EC kolundaki hastalara:

Etoposid; 100 mg/m², 1. ve 3.gün (% 0.9 NaCl içinde 1 saatte IV infüzyon)

Sisplatin; 75 mg/m², 1. gün (% 0.9 NaCl içinde 3 saatte IV infüzyon)

Kemoterapi öncesi sisplatin alan hastalara uygun hidrasyon ile anti-emetik premedikasyon yapıldı. Taksan tedavisi alan hastalara yine anti-emetik ve deksametazon ile premedikasyon uygulandı.

Hastalarda doz kısıtlayıcı yan etkiler görüldüğünde uygun doz modifikasyonu yapılarak, tedaviye devam edilirken ciddi yan etkiler görülen hastalarda gerekli tedavi değişikliği yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların en az 2 kez kemoterapi almış olması gerekliydi. 3 kemoterapi sonrası ve en az 2 kür sonrası tedaviye bağlı ciddi yan etkiler gelişip tedavisi sonlandırılmak durumunda kalan hastalar da görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilme yapıp tedaviye yanıt belirlendi.

"National Cancer Institute Common Toxicity Criterie, version 2" ye göre kemoterapi yan etkileri derecelendirildi ve yan etkiler hematolojik olan ve olmayan olarak 2 grup halinde değerlendirildi.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde aşağıda özetlenen WHO yanıt kriterleri kullanıldı (93);

Tam yanıt: Fizik muayene veya radyolojik görüntüleme ile en az 4 hafta tümörün tamamen kaybolması

Parsiyel yanıt: İki boyutlu ölçülebilen lezyonlarda ≤ % 50 küçülme

Tek boyutlu ölçülebilen lezyonlarda ≤ % 30 küçülme

Stabil hastalık: Ölçülebilen lezyonlarda < % 50 küçülme veya < % 25 büyüme

Progresyon: Lezyonlarda ≥ % 25 büyüme

Toplam yanıt (cevap oranı): Tam yanıt ve parsiyel yanıtların toplamı

Hastalara uygulanmış olan 4 farklı birincil kemoterapi tedavilerinde; (gemsitabin+sisplatin, paklitaksel+karboplatin, dosetaksel+sisplatin ve sisplatin+etoposid) kemoterapi sonrası tümör yanıtı, yan etkiler, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ve 1 yıllık sağkalım verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Demografik özellikler, evre, tümör histolojisi gibi özelliklerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare ve Fisher'in kesin Ki-kare testleri yapıldı. Kemoterapi grupları ve yaş faktörünün karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi yapıldı. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın kemoterapi gruplarında karşılaştırılması için Kaplan-Meier analizi yapıldı ve sonuçların karşılaştırılmasında log-rank testi kullanıldı. Sağkalım sonuçları ortalama değer ve parantez içinde %95 güven aralığı ile belirtildi ve karşılaştırmada $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 8 (%8.8) kadın, 83 (%91.2) erkek olmak üzere toplam 91 hasta alındı.

Ortalama yaş GC kolunda 59.13 ± 10.138 (38-79), PCb kolunda 58.56 ± 9.108 (43-74), EC kolunda 57.28 ± 7.101 (45-71), DC kolunda 55.05 ± 9.003 (30-69) olup, %27.5 (25) hastada evre IIIB ve %72.52 (66) hastada evre IV hastalık tespit edildi. Histolojik olarak 3 gruba alınan hastaların 41'i (%45.1) adenokarsinom, 36'sı (%39.6) yassı epitelyum hücreli karsinom ve 14'ü (%15.4) diğer gruptandır. Hastaların demografik özellikleri, tümör evreleri ve histolojik alt tipleri ve tedavi kollarına göre dağılımları tablo 6'da özetlenmiştir.

Hastaların kemoterapi kollarına göre dağılımı; gemsitabin/sisplatin (GC) kolunda 16 hasta (%17.6), paklitaksel/karboplatin (PCb) kolunda 27 hasta (%29.7), etoposid/sisplatin (EC) kolunda 29 hasta (% 31.9), dosetaksel/sisplatin (DC) kolunda 19 hasta (%20.9) şeklindedir. Hastaların %30.7'sinde beyin metastazı ve %16.4'ünde kemik metastazı mevcuttur.

Tedavi prensiplerinin Tablo 6'da özetlenen parametrelere göre dağılımı için yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında yaş açısından fark saptanmazken ($p=0.482$) GC ve PCb kollarında histolojik alt tiplerin dağılımında ($p=0.03$) ve PCb ve DC kollarında cinsiyetlerin dağılımında fark saptandı ($p=0.024$).

Tablo- 6: Hastaların demografik özelliklerinin tedavilere göre dağılımı

	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Yaş					
Ortalama	59.13	58.56	57.28	55.05	57.52
Yaş aralığı	38-79	43-74	45-71	30-69	30-79
Cinsiyet					
Kadın	0	0	4	4	8
Erkek	16	27*	35	15	83
Evre					
Evre 3B	3	11	6	5	25
Evre 4	13	16	23	14	66
Histoloji					
Skuamöz	7	10	10	9	36
Adenokarsinom	9**	14	11	7	41
Diğer	0	3	8	3	14

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dozetaksel

* PCb kolu, DC kolu ile karşılaştırıldığında p<0.05

** GC kolu, PCb kolu ile karşılaştırıldığında p<0.05

Tablo- 7: Kemoterapi yanıt ilişkisi

Yanıt (n)	GC (16)	PCb (27)	EC (29)	DC (19)	Toplam (91)
Tam yanıt (n/%)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	2 (10.5)	3 (3.3)
Parsiyel yanıt (n/%)	3 (18.8)	5 (18.5)	4 (13.8)	4 (21.1)	16 (17.6)
Stabil hastalık (n/%)	5 (31.3)	9 (33.3)	10 (34.5)	4(21.1)	28 (30.8)
Progresyon (n/%)	8 (50)	12 (44.4)	15 (51.7)	9 (47.4)	44 (48.4)
Toplam yanıt (%)	18.8	22.2	13.8	31.6	20.9

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dozetaksel

n: hasta sayısı

Toksisite analizi

Kemoterapilere bağlı yan etkiler hematolojik ve hematolojik olmayan olarak 2 ana grupta incelendi.

Hematolojik yan etkiler lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni ve febril nötropeni olarak değerlendirildi bu yan etkiler derecelendirilip grade $\frac{3}{4}$ olanlar gruplar arasında karşılaştırıldı. GC kolunda 9 (%43.8), PCb kolunda 13 (%51.9), EC kolunda 16 (% 44.8), DC kolunda ise 10 (%47.4) hastada grade $\frac{3}{4}$ lökopeni gözlemlendi. GC kolunda 8 (%50), PCb kolunda 13 (%48.1), EC kolunda 16 (%55.2), DC kolunda 10 (%52.6) hastada grade $\frac{3}{4}$ nötropeni gözlemlendi. GC kolunda 2 (%12.5), PCb kolunda 4 (%14.8) hastada grade $\frac{3}{4}$ anemi gözlenirken EC ve DC kolunda grade $\frac{3}{4}$ anemi gözlenmedi. Sadece PCb ve EC kolunda anemi açısından az da olsa istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0.048$). GC kolunda 6 (%37.5), PCb kolunda 1 (%3.7), EC kolunda 1 (%3.4), DC kolunda 1 (%5.3) hastada grade $\frac{3}{4}$ trombositopeni gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizde trombositopeni GC kolunda; PCb kolu, EC kolu ve DC kolu kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.005$, $p=0.032$).

Hematolojik olmayan yan etkiler; halsizlik, bulantı kusma, nöropati, diyare, renal yetmezlik, alerjik reaksiyon, kardiyak yan etkiler, karaciğer yetmezliği ve serebrovasküler yan etkiler olarak değerlendirildi (tablo 8). Hastalarda kemoterapiye bağlı alerjik reaksiyon, karaciğer hasarı ve serebrovasküler sisteme ait yan etki gözlenmedi. Grade $\frac{3}{4}$ diyare dört kemoterapi kolunda da gözlenmedi. En sık yan etki olarak kemoterapi sonrası halsizlik bulundu. Bu semptom GC kolunda 5 hastada (% 31.3), PCb kolunda 8 hastada (%29.6), EC kolunda 9 hastada (%31), DC kolunda ise 5 hastada (%26.3) gözlemlendi ($p>0.05$). Yine gruplar arasında bulantı, kusma, nöropati, nefrotoksisite açısından fark saptanmadı.

Tablo- 8: Grade $\frac{3}{4}$ hematolojik yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etkiler (Grade $\frac{3}{4}$)	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Lökopeni (n/%)	9 (43.8)	13 (51.9)	16 (44.8)	10 (47.4)	43 (47.3)
Nötropeni (n/%)	8 (50)	13 (48.1)	16 (55.2)	10 (52.6)	47 (51.6)
Anemi (n/%)	2 (12.5)	4 (14.8)*	0 (%0)	0 (%0)	6 (6.6)
Trombositopeni (n/%)	6 (37.5)**	1 (3.7)	1 (3.4)	1 (5.3)	9 (9.9)
Febril nötropeni (n/%)	4 (25)	7 (25.9)	10 (34.5)	6 (31.6)	27 (29.7)

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemisitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı

*PCb kolu ile EC karşılaştırıldığında p=0.048

**GC kolu diğer 3 tedavi kolu ile karşılaştırıldığında sırasıyla p değerleri; p=0.007, p=0.005, p=0.032

Tablo- 9: Hematolojik olmayan grade $\frac{3}{4}$ yan etkilerin karşılaştırılması

Yan etki (grade $\frac{3}{4}$)	GC	PCb	EC	DC	Toplam
Halsizlik (n/%)	5 (31.3)	8 (29.6)	9 (31)	5 (26.3)	27 (29.7)
Bulantı (n/%)	2 (12.5)	4 (14.8)	4 (13.8)	4 (21.1)	14 (15.4)
Kusma (n/%)	2 (12.5)	4 (14.8)	3 (10.3)	4 (21.1)	13 (14.3)
Nöropati (n/%)	1 (6.3)	4 (14.8)	0 (0)	1 (5.3)	6 (6.6)
Renal (n/%)	0 (0)	0 (0)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (4.4)
Kardiak (n/%)	0 (0)	0 (0)	1 (3.4)	0 (0)	1 (1.1)

P: paklitaksel; C: sisplatin; G: gemisitabin; Cb: karboplatin; E: Etoposid; D: dosetaksel n: hasta sayısı

Sağkalım analizi

Ortalama progresyonsuz sağkalım; GC kolunda 3 ay (%95 güven aralığı 0.000-6.118), PCb kolunda 4.8 ay (%95 güven aralığı 3.417-6.183), EC kolunda 4.2 ay (%95 güven aralığı 2.770-5.630), DC kolunda 4.2 ay (%95 güven aralığı 0.000-9.888) olarak bulundu. Kemoterapi kolları arasında hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.931$) (şekil 1).

Ortalama genel sağkalım; GC kolunda 8 ay (%95 güven aralığı, 5.779-10.221), PCb kolunda 11.5 ay (%95 güven aralığı 7.098-15.092), CE kolunda 11 ay (%95 güven aralığı 9.250-12.750), DC kolunda 12.2 ay (%95 güven aralığı 1.487-22.913) olarak bulundu. Kemoterapi kolları arasında genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.115$) (şekil 2).

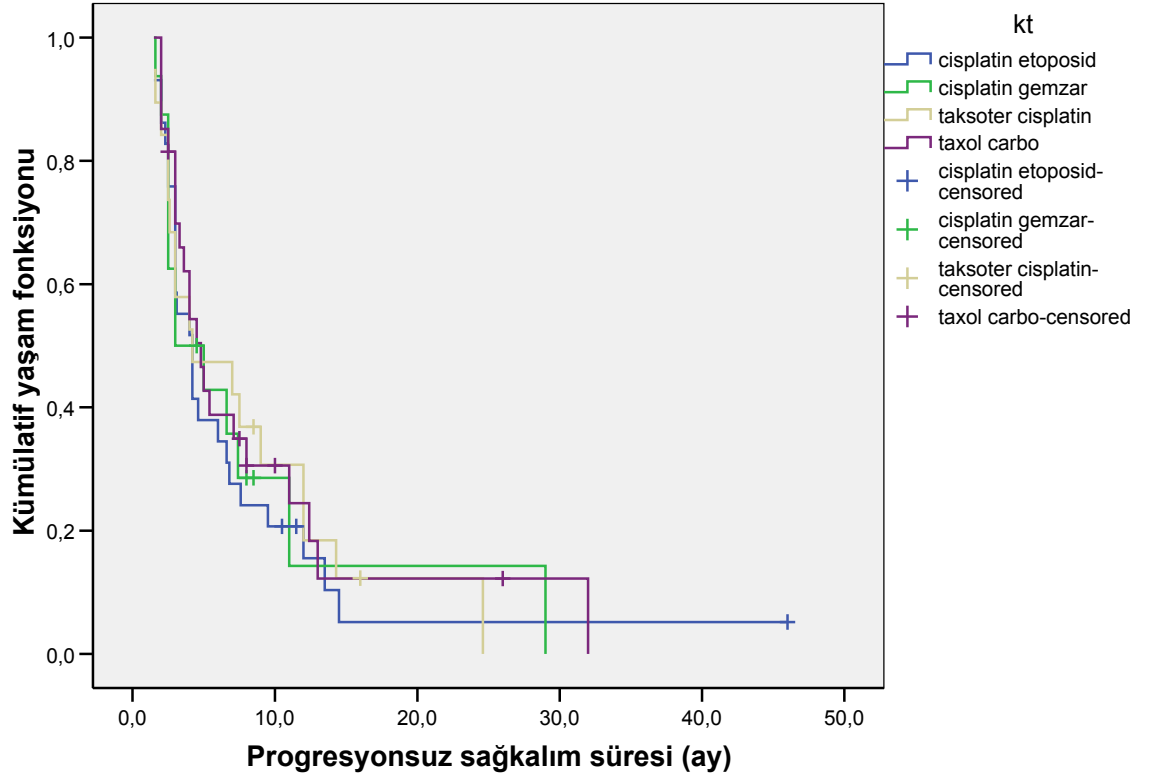
Bir yıllık sağkalım oranları GC kolunda % 18.8, PCb kolunda %37, EC kolunda %37.9, DC kolunda % 52.6 olarak bulundu. GC kolu ile DC kolu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ($p=0.039$), diğer kollar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar arasında ortalama genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve 1 yıllık sağkalım tablo 10'da özetlenmiştir.

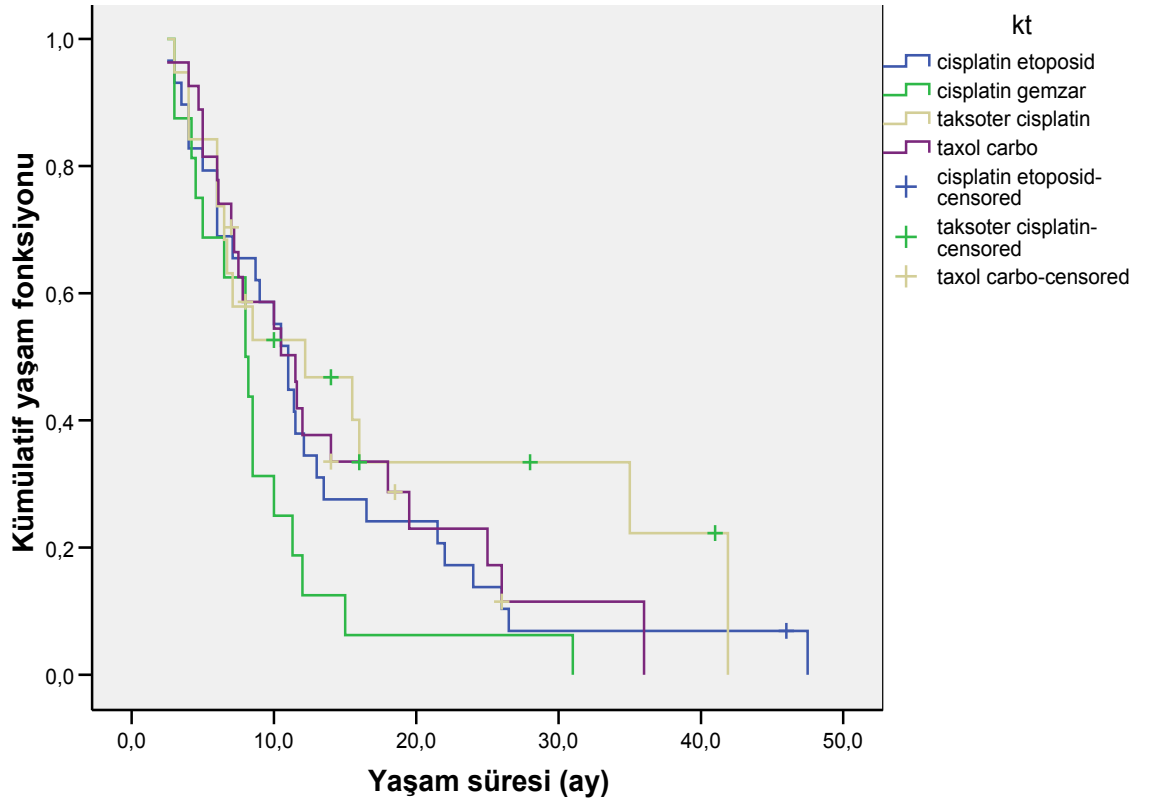
Tablo- 10: Kemoterapi kollarına göre sağkalım

	GC	PCb	EC	DC
Progresyonsuz sağkalım (ay)	3	4.8	4.2	4.2
Ortalama sağkalım (ay)	8.0	11.5	11.0	12.2
1 yıllık sağkalım (%)	18.8*	37	37.9	52.6

* 1 yıllık sağkalımda GC kolu ile DC kolu karşılaştırıldığında $p=0.039$



Şekil- 1: Kemoterapi rejimlerinin progressyonsuz sağkalım ile ilişkisi.



Şekil- 2: Kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım ile ilişkisi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan kanserlerin başında gelmektedir (2-4, 6, 7). Küçük hücre dışı akciğer kanserleri, tüm akciğer kanserlerinin % 80'den fazlasını oluşturur (94).

Akciğer kanserli hastaların % 80'inden fazlası başvuru sırasında inoperabl durumdadır. İnoperabl ileri evre ve metastatik (evre IIIB ve evre IV) KHDAK hastalarda birincil tedavi sistemik kemoterapidir. Bu evrelerde hastanın tedavi seçeneğinin belirlenmesinde en önemli faktör hastanın performans durumudur (49). Performans durumu ECOG 0-1 olan olgularda standart tedavi kemoterapi kombinasyonudur (50). Performans durumu 2 olan olgularda prognoz kötüdür ve ortalama sağ kalım 4 aydır (51). Bu hastalarda genellikle kemoterapi uygulaması mümkün olmamaktadır ve çalışmalarda da bu gruplar genellikle çalışma dışına alınmaktadır. Bizim çalışmamızda bu nedenle performans durumunun sağkalım üzerine istenmeyen etkisini en aza indirmek amacıyla performans durumu 2 olan hastalar dahil edilmemiştir.

Yapılan meta-analizlerde ikili kombinasyon tedavileri, tekli kemoterapi tedavisi ile karşılaştırıldığında yanıt ve sağkalım açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilirken, 3'lü ilaç kombinasyonları incelendiğinde yanıt oranını arttırabileceği ancak sağkalıma etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (95, 96). Çalışmamızda, bu çalışmalardan yola çıkarak günümüzde standart kabul edilen platin bazlı ikili kombinasyon tedavileri incelenmesi planlanmıştır.

Platin bazlı (sisplatin, karboplatin) kombinasyonlar sağkalıma etkisi olduğu bulunan ilk tedaviler olup, 1996 "American Society of Clinical Oncology'nde" (ASCO) desteklemesiyle standart tedavide yerini almıştır (97, 98). Sisplatinin modern 3. jenerasyon ilaçlarla kombinasyonu ortalama sağkalım 8-10 aya ve 1 yıllık sağkalım da % 35'e yükselmiştir. Yapılan çalışmalarda bu oranın ECOG PS 0-1 olan hastalarda sınırlı olduğu saptanmıştır (77, 96-102). Çalışmamızda platinlerle, 3. jenerasyon ilaçları kombine eden gruplarda (GC, PCb, DC) 8-12.2

ay ortalama genel sağkalım süreleri ve % 18.8-52.6 ay 1 yıllık sağkalım oranları elde edilmiş olup bu veriler literatür verileri ile uyumludur.

Literatürde karboplatin ve sisplatin bazlı kemoterapileri karşılaştıran meta-analizler mevcuttur. Burada önemli olan konulardan birisi sisplatine göre daha düşük emetojenite ve nefrotoksisite riski olan karboplatinin sisplatine eşdeğer etki sağlayabilip sağlayamadığıdır. Bir meta-analizde sisplatinin 3.jenerasyon ilaçlarla kombinasyonu, karboplatinin kombinasyonuna göre sağkalımda sadece sınırlı bir üstünlük gösterilebilmiş olup (90), bu gözlem diğer başka bir çalışma ile de desteklenmiştir (91). Yine bu çalışmalar sonucunda sisplatin bazlı rejimlerin karboplatin bazlı rejimlere göre yanıt oranı açısından çok az bir üstünlüğü olduğu söylenebilir. Üçüncü jenerasyon ajanların (gemsitabin veya taksanlar gibi) sisplatinle beraber uygulanmasının, karboplatin bazlı tedavilere göre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan avantajlı olduğu gösterilmiştir (45, 86). Çalışmamızda karboplatin kullanılan PCb grubu ile sisplatin kullanılan diğer üç grup arasında yanıt oranları ve ortalama sağkalım açısından fark olmaması literatür verileri ile uyumludur. ECOG 1594 çalışmasında (85) çalışmamıza benzer şekilde PCb kolu ile GC, DC, PC kolları arasında yanıt oranı ve ortalama sağkalım arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde karboplatinin 3.jenerasyon bir ilaçla birlikte (paklitaksel gibi) kullanıldığında sisplatine alternatif olabileceğini göstermektedir.

Önemli olan ikinci nokta, platin grubu ilaca en iyi eşlik edecek 3. jenerasyon ilacın hangisi olduğudur. İlk hat kemoterapide gemsitabinin etkinliği, yapılmış 2 çalışma ile gösterilmiştir. Beş yüz yirmi iki hastayı içeren bir faz III randomize çalışmasıyla, gemsitabin/sisplatin (GC) ikili tedavisi, sisplatin tekli tedavisi ile karşılaştırılmış ve kombinasyonun tekli tedaviye göre yanıt oranında ve sağkalımda daha üstün olduğu bulunmuştur (88). Diğer bir çalışma da ise klasik bir tedavi olan etoposid/sisplatin (EC) , GC ile karşılaştırılmış ve GC kolunda daha iyi yanıt oranı ve genel sağkalım elde edilmiştir (89). Bu çalışmalar sonucunda gemsitabin/sisplatin ikili tedavisi ilk hat kemoterapi tedavisinde yerini almıştır. Bu iki ilacın beraber kullanımında artan ortak bir yan etki olmadığından

ilaçlar tam doz kullanılabilir. Hatta farklı ve potansiyel sinerjistik etki mekanizmaları olduğu da gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlı fark olmasa da GC kolunda EC koluna göre daha iyi yanıt oranı saptanmıştır (% 18.8'e karşı % 13.8). Vaka sayısının artımı ile istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceğini düşündüğümüz bu farkın literatüre paralel olduğunu düşünmekteyiz.

Üçüncü jenerasyon ilaçlardan en umut verici olanlardan birisi de dosetakseldir. Faz III, TAX 326 çalışmasında; standart sisplatin/vinorelbin (VC) tedavisi dosetaksel/sisplatin (DC) ve dosetaksel/karboplatin (DCb) ile karşılaştırılmış ve dosetaksel içeren tedavilerde daha iyi tolerans ve hayat kalitesi gözlenmiştir. DC tedavisi ile sağkalımda standart tedaviye oranla az da olsa istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (11.3 ay ile 10.1 ay; $p=0.044$) (86). Bu çalışmada DC kolunda % 46 olarak saptanan 1 yıllık sağkalım bizim çalışmamızda % 52.6 olarak saptanmıştır. DC kolunda saptanan %31.6 cevap oranı ile aynı sonucu elde etmemizin nedeni performans durumu 0-1 olan hastaların alınması ve ilaçların aynı doz ile uygulanması gibi benzer metodoloji kullanımı olabilir. Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da DC kolunda diğer 3 gruba göre yüksek total yanıt oranları, genel sağkalım oranları ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan 1 yıllık sağkalım avantajı ile yukardaki çalışmayı desteklemektedir. Sonuçta ileri evre ve metastatik KHDAK vakalarında DC tedavisi tolerabl ve muhtemelen diğer bazı platin+ 3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarına üstündür.

Yapı olarak çalışmamıza oldukça benzeyen ECOG 1594 çalışması ileri evre KHDAK tedavisinde önemli bir aşamayı gerçekleştirmiştir. Bu randomize faz III çalışması olan ECOG 1594'de GC, DC, PCb tedavileri; çalışmanın standart protokolü olan paklitaksel/sisplatin (PC) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Toplam 1200 hastada cevap oranı, ortalama sağkalım ve 1-2 yıllık sağkalım açısından fark bulunmazken, GC kolunda progresyonsuz sağkalımda önemli bir avantaj sağlanmıştır. (85). Kemoterapiye yanıt incelendiğinde, toplam yanıt oranları; GC kolunda %21, DC kolunda %17.3 ve PC kolunda % 21.3, PCb

kolunda %15.3 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TAX 326 ve SWOG 9509 çalışmaları, ECOG 1594 çalışması ile karşılaştırıldığında cevap oranı ve ortalama sağkalım bakımından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da cevap oranı incelendiğinde, DC kolunda elde ettiğimiz cevap oranı %31.6 ECOG 1594'e göre daha yüksek bulunmuş olup, diğer 3 kolun cevap oranları faz III çalışma verileri ile oldukça benzerdir. Vaka sayısının artırılması durumlarında daha da netleşecek olan bu numerik farkların ileri çalışmalarıyla daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. PC kolu ile karşılaştırıldığında grade ¼ trombositopeni, anemi ve renal toksisite, GC kolunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da trombositopeni kemoterapi kolları arasında karşılaştırıldığında GC kolunda diğer tedavi kollarından anlamlı yüksek bulundu. Ancak yaptığımız çalışmada uygulanan GC rejimini ECOG 1594 çalışmasıyla karşılaştırırsak; sisplatin aynı doz ve protokolle uygulanırken ECOG 1594'de gemsitabin 1000 mg/m² 1+8+15 gün olarak daha yüksek kümülatif dozda uygulanmıştır. Bu durum GC rejiminin uygulanması sırasında trombositopeniye dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. ECOG 1594 çalışmasına göre, TAX 326 çalışması ve çalışmamızda daha iyi sonuç elde edilmesinin nedeni ECOG çalışmasında evre IV hastaların oranının (ECOG 1594:% 87, TAX 326 :% 66.6, çalışmamızda:% 72.5) daha fazla olması olabilir. Bu çalışmaların verileri ve çalışmamızın sonuçları birlikte ele alındığında platinum+3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarının benzer etkide olduğu görülmektedir. Faz III çalışma verisi olarak bir platin+3. jenerasyon kombinasyona üstünlüğü gösterilen kombinasyon DC olup (TAX 326) çalışmamızın sonuçları bu görüşü desteklemektedir.

ECOG 1594'e benzer bir çalışma olan 600 hastalık 'The Italian Lung Cancer Project' (ILCP) faz III çalışmasında; sisplatin/vinorelbin, PCb ve GC kemoterapi rejimleri karşılaştırılmış ve cevap oranları sırasıyla %30, % 32 ve %30 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda cevap oranları, ortalama sağkalımlar ve 1 yıllık sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (104). Bu çalışmada PCb kolunda paklitaksel 225 mg/m² olarak

uygulanmıştır ve bizim çalışmamız paklitaksel dozu daha düşük (175 mg/m² 'a karşı 225 mg/m²) uygulanmasına rağmen PCb kolunda 1 yıllık sağkalımda benzer sonuçlar elde edilmiştir (ILCP'de %43, çalışmamızda %44.4). Ancak GC kolunda gemitabin ve sisplatin benzer protokolle uygulanmasına rağmen, daha düşük sağkalım (ILCP 9.8 ay, bizim çalışmamızda 8 ay) ve cevap oranı (ILCP %30, bizim çalışmamızda % 18.8) elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda GC kolunda cevap oranında ve sağkalımda diğer çalışmalara göre daha düşük sonuç elde etmemizin nedeni bu grupta hasta sayısının az olması ve evre 4 hastaların oranının (% 81.2) fazla olması olabilir. ILCP çalışmasında grade ¾ nötropeni, anemi, bulantı, kusma VC kolunda daha sık gözlenirken, grade ¾ trombositopeni ise PCb ve çalışmamızda olduğu gibi GC kollarında daha sık gözlemlenmiştir.

Le Chevalier ve ark. (105) tarafından yapılan, gemitabin/platin kombinasyon tedavisini diğer platin bazlı kemoterapiler ile karşılaştıran 5000'den fazla hastanın katıldığı meta-analizde; gemitabin bazlı kemoterapide progresyonsuz sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı olması (p<0.001) nedeniyle gemitabin/sisplatin kombinasyonu diğer platin bazlı kombine kemoteraplere oranla daha üstün olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu analizde özellikle yarar görülen gruplar, karşılaştırma grubunda platin+2.jenerasyon ilaç kombinasyonlarının olduğu gruplardır. Çalışmamızda GC kolunun verileri göz önüne alınarak bu meta-analiz verilerini destekler bir özellik saptanamamaktadır. Bunun nedeni hasta sayısının azlığı olabileceği gibi, meta-analizlerin bazı çalışmaların metodolojik hatalarını belirginleştirme ve artırma şeklindeki bir yanılğı olabilir. Konunun faz III verilerle incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda EC gibi eski bir rejime göre, diğer platin+3. jenerasyon ilaçların (GC, PCb, DC) üstünlük göstermemesi de başta ilginç gelebilir. Ancak literatürde benzer bulgular mevcuttur. Belani ve ark.'larının (45) yaptığı bir faz III çalışmada EC tedavisi ile PCb tedavisi karşılaştırıldığında, çalışmamız ile benzer olarak PCb kolunda sağkalım avantajı sağlanamamıştır. Yine de bu sonuçlara karşıt verilerin çokluğu ve matür oluşu, EC tedavisinin platin+3.

jenerasyon rejimlere eşdeğer olduğunu kesin olarak ileri sürmeyi güçleştirmektedir.

Sonuç olarak; inoperabl ileri evre (evre IIIB) ve metastatik (evre IV) KHDAK'nde bilinen küratif tedavisi olmamasına rağmen, semptomlarda iyileşme sağlayıp hayat kalitesini arttırması ve sağkalımı uzatması amacıyla sistemik kemoterapi önerilmektedir. Kemoterapi verilmesinde en önemli etken hastanın performans durumudur. Performans durumu iyi olan hastalarda en uygun kemoterapi seçimi günümüzde halen tartışmalıdır, ancak en sık tercih edilen platin ve 3. jenerasyon ilaç kombinasyonlarıdır. Günümüzde kullanılan ve çalışmamızda incelediğimiz platinum içeren 4 farklı kombinasyon rejimi içerisinde platinum/taksan kombinasyonları ve özellikle dosetaksel/sisplatin kombinasyonu tolerabl ve etkin olarak gözükmektedir. Ortalama sağkalım ve kemoterapiye yanıtta birbirlerine üstünlüğü olmayan mevcut tedavilerde hematolojik yan etkiler değerlendirilirken farklılıklar gözlemlenmesi hastalara özgü bireysel değerlendirmelerin yapılarak tedavi verilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle KHDAK'nde moleküler patogenezin daha ayrıntılı anlaşılması ile tedaviye girecek olan yeni hedeflenmiş moleküllerin kemoterapi ile birlikte uygulanmasını inceleyen, farklı ilaçların etkinliğini de inceleyen yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2006.
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al. Cancer Statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
5. Carney DN. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. N Engl J Med 2002 Jan 10;346:126-8.
6. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002;52:23-47.
7. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-19994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer 2001;37:83-92.
8. Garfinkel L and Stellman SD: Smoking and lung cancer in women: Findings in a prospective study. Cancer Res 1988;48:6951-5.
9. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbots J, Laszio J. Smoking and lung cancer: An overview. Cancer Research 1984;44:5940-58.
10. Akciğer ve plevra maligniteleri çalışma grubu. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2006; 7:1-37.
11. Pierce JP, Fiore MC, Novotny TE et al. Trends in cigarette smoking in the U:S: Educational differences are increasing. JAMA 1989 ;261:56-64.
12. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS: Does breathing other people's smoke cause lung cancer? Br Med J 1986;293:1217-22.
13. Alberg AJ, Samet JM, Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123:21-49.
14. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1993;12:1-16.
15. Herbst RS, Lippman SM. Molecular signatures of lung cancer--toward personalized therapy. NEJM 2007 ;356:76-8.
16. Travis VD, Travis LB, Devesa SS, Lung cancer (published correction appears in Cancer 1995;75:191-202.
17. Travis VD, Lubin j, Ries L, Devasa S, United States lung carcinoma incidence trends declining for most histologic types among males, increasing among females. Cancer 1996 ;77:2464-70.
18. Göksel T, Akkoçlu A. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey, 1994-1998. Respiration 2002;69:207-10.
19. Addario GD, Felip E. On behalf of the ESMO Guidelines Working group. Non small cell lung cancer: ESMO Clinical Recommendation for

- diagnosis, treatment and follow up. European Society for Medical Oncology 2008.
20. Patzs EF Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest* 2000;117:90-5.
 21. Patel AM, Dunn WF,Trastek VF. Staging system of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:475-82.
 22. Birim Ö, Kappetein AP, van Klavaren RJ, Bogers AJJC. Prognostic factors in non small cell lung cancer surgery. *EJSO* 2006;32:12-23.
 23. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 Jun;111;1710-7.
 24. International Union Against Cancer TNM classification of malignant tumors. 5th ed. New York, Willey-Liss 1997;93-7.
 25. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM, for the American College of Chest Physicians. The physiologic evaluation of patients with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest* 2003;123:105-14.
 26. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351–60.
 27. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–97.
 28. Douillard JY, Rosell R, DelenaMet al. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbin (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70 month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *J Clin Oncol* 2005;23:624.
 29. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Version 2. 2006.
 30. Penland SK, Socinski MA. Management of unresectable stage III non-small cell lung cancer: the role of combined chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:326-34.
 31. Reboul FL. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: preclinical and early clinical data. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:41-53.
 32. El Sharouni SY, Aerts JG, Senan S. Treatment of patients with stage III non-small cell lung cancer: concurrent high-dose chemotherapy and radiotherapy *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:2714-7.
 33. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:388.
 34. Smythe WJ, Howington J,Movsas B.Treatment of stage 2 non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123:188-201.
 35. Strauss GM, Herndon 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 (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004;22:621.

36. Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage 2 non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:188-201.
37. Inoue K, Sato M, Fujima S et al. Prognostic assessment of 1310 patients with non small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980-1993. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:407-11.
38. Decker RH, Wilson LD. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;20:184-7.
39. Besse B, Vignot S, Le Chevalier T. Neoadjuvant chemotherapy in non small cell lung cancer *Bull Cancer* 2006;93:1087-92.
40. Park BB, Park JO, Kim H. Is trimodality approach better than bimodality in stage IIIA, N2 positive non-small cell lung cancer? *Lung cancer* 2006;53:323-30.
41. Robinson LA, Wagner H, Ruckdeschel JC, Treatment of stage 3A non-small cell lung cancer. *Chest* 2003;123:202-20.
42. Khuri F.R, Roman J. From Nihilism to individualism: The Evolution of Lung Cancer Therapy . *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008;177:1299-1300.
43. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
44. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589-97.
45. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase 3 trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non small cell lung cancer: *Ann of Oncol* 2005;1069-75.
46. Curran W, Scott C, Langer CJ et al. Phase 3 comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage 3 non-small cell lung cancer: Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:484.
47. Non-small cell lung cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN* 2006;4:548-82.
48. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, Bauer E, Krysa S, Probst G, et al. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the international union against cancer TNM classification. *Cancer* 1992;70:1102-1.
49. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-26.
50. Ramalingam S, Belani CP. State-of-the-art chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31:68-74.
51. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB et al. Outcome of patient with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Group Study E1594: A phase 2 trial patients with metastatic non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2001;92:2639-47.

52. Dilman RO, Herndon J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage 3 non-small cell lung cancer: seven-year follow up of cancer and leukemia group B (CALBG) 8433 Trial J Natl Cancer Inst 1996;88:1210-15.
53. Wozniak A, Gadgeel S. Clinical presentation of non-small cell carcinoma of the lung. In: Pass H, Carbone, Minna J et al., eds. Lung cancer: Principles and Practice, Third Edition. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins,2005:291-303.
54. DeCamp MM Jr, Mentzer SJ. Swanson SJ et al. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. Chest 1997;112:291-5.
55. Fujita A, Takabatake H, Tagasaki S et al. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non small cell lung cancer. Cisplatin, ifosfamide and irinotecan with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support. Chest 2001;119:340-3.
56. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine and cisplatin for stage 3 unresectable non small cell lung cancer. Results of the Toronto phase 2 trial. J Clin Oncol 1992;10:580-6.
57. Roszkowski K, Pluzanska A, Krazakowski M et al. A multicenter randomized, phase 3 study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2000;27:145-7.
58. Ranson M, Davidson N, Nicolsan M et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:1074-80.
59. Shephard FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial docetaxel versus best supportive care in patients with non small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 1991;9:1618-26.
60. Proceeding of the European Consensus Conference on Medical Treatment of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2002;38:1-85.
61. Kömürçüoğlu A, Kömürçüoğlu B, Konya A, Ediboğlu H, Utkaner G, Çelikten E, Tibet G. Beyin Metastazları Semptomları ile Ortaya Çıkan Akciğer Kanseri. Solunum Hastalıkları 2003;14:41-5.
62. Bonette P, Puyo P, Cabriel C, Giudicelli R, Regnard JF, Riquet M, Brichon PY. Surgical Management of non small cell lung cancer with synchronous brain metastasis. Chest 2001;119:1469-75.
63. Deviri E, Schacner A, Halevy A, Shalit M, Levy MJ. Carcinoma of lung with a solitary cerebral metastasis, surgical management and review of literature. Cancer 1983;52:1507-9.
64. Tasoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: A comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol 2004;52:199-215.
65. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase 3 study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and

- vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001;12:59-67.
66. Sekine I, Sumi M, Saijo N. Local control of regional and metastatic lesions and indication for systemic chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Oncologist*;2008;13:21-7.
 67. Minotti V, Crino L, Meacci ML et al. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;20:93-8.
 68. Crino L, Scagliotti GV, Ricci S et al. Gemcitabine and versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin in advanced non small lung cancer: A randomized phase 3 study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-30.
 69. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastasis from breast carcinoma, non small cell lung carcinoma or malignant melanoma: A prospective study. *Cancer* 1999;85:1599-1605.
 70. Fujita A, Takabatake H, Tagasaki S et al. Combination chemotherapy of cisplatin ifosfamide and irinotekan with rhG-CGF support in patients with brain metastasis from non small lung cancer. *Oncology* 2000;59:291-5.
 71. Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR et al. First-line chemotherapy with vinorelbine gemcitabine and carboplatin in the treatment of brain metastasis from non small cell lung cancer: A phase 2 study. *Cancer Invest* 2002;20:293-302.
 72. Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM et al. Front-line paclitaxel/cisplatin based chemotherapy in brain metastasis from non small cell lung cancer. *Oncology* 2003;64:28-35.
 73. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastasis in cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:365-78.
 74. Vansteenkiste J, Vandrebreek J, Nackaerts K et al. Influence of cisplatin use, age, performance status and duration chemotherapy on symptom control in advanced non small cell lung cancer: Detailed symptom analysis of a randomized study comparing cisplatin-vindesine to gemcitabine. *Lung cancer* 2003;40:191-9.
 75. Ellis PA, Smith IE, Hardy JR, et al. Symptom relief with MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1995;71:366-70.
 76. Zhang XT, Li LY, Wang SL et al. Improvements in quality of life and disease related symptoms in patients with advanced non small cell lung cancer treated with gefitinib. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:1661-4.
 77. Stewart LA, Pignon JP. Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data an individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995;311:899-909.

78. Grilli R, Oxman AD et al. Chemotherapy for advanced non small cell lung cancer: How much benefit enough? *J Clin Oncol* 1993;11:1866-72.
79. Soquet PJ, Chauvin F et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lancet* 1993;342:19-21.
80. Marino P, Pampallona S, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: Results of meta-analysis of the literature. *Chest* 1994;106:861-5.
81. Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non small cell lung cancer: A review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;4:1087-100.
82. Brown J, Tharpe H, Napp V et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:142-53.
83. Jensen PB, Holm B, Sorensen M et al. In vitro cross-resistance and collateral sensitivity in seven resistant small-cell lung cancer lines: preclinical identification of suitable drug partners to taxotere, taxol, topotecan and gemcitabin. *Br J Cancer* 1997;75:869-77.
84. Ramalingam S, Belani C et al. Systemic Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Future Directions. *Oncologist* 2008;13:5-13.
85. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
86. Fosella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, multinational phase 3 study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non small cell lung cancer. The TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016-24.
87. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr et al. Randomized phase 3 trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-8.
88. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C et al. Phase 3 trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.
89. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A et al. Randomized phase 3 study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-8.
90. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-9.
91. Arrdizzoni A, Tiseo M, Boni L et al. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) meta-analysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:7011.

92. D' Adrio G, Pintilie M, Leighl NB et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non small cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926-36.
93. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
94. Edinburgh Lung Group. Patients presenting with lung cancer in South East Scotland. *Thorax* 1987;42:843-7.
95. Delbaldo C. Adding a second or a third drug to a chemotherapy regimen in patient with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:623.
96. Baggstrom M, Socinski MA, Hensing T, Poole C. Addressing the optimal number of cytotoxic agents in III B/IV non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;21:306.
97. Bunn P. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: who, what, when. why. *J Clin Oncol* 2002;20:23-33.
98. ASCO Special Article. Clinical practice guidelines for treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
99. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, Cella D, Kugler J, Rowinsky E et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-31.
100. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A, Darnoff W, Drings P, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Single-agent Gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of randomised Phase II study in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1997;8:525-9.
101. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non small cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:12:360-7.
102. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher D, et al. phase III randomized trial comparing paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non small cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13:1539-49.
103. van Moorsel CJA, Pinedo HM, Veerman G, et al. Mechanism of synergism between cisplatin and gemcitabine in ovarian and non-small cell lung cancer lines. *Br J Cancer* 1998;80:981-90.
104. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-91.
105. Le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R et al. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens

in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of survival outcomes. *Lung Cancer* 2005;47:69-80.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez danışmanım Prof. Dr. Osman Manavoğlu'na tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Türkan Evrensel'e, Doç Dr. Ender Kurt'a, Doç Dr. Özkan Kanat'a ve onkoloji personeline teşekkür ederim.

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım 5 yıllık süre içinde her konuda destek ve yardımcı olan, tanımaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım; Doç Dr. Ender Kurt'a, Doç Dr. Özkan Kanat'a, Prof. Dr. Rıdvan Ali'ye ve uzmanlarımızdan Dr. Murat Keskin'e ve Dr Metin Güçlü'ye içtenlikle teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve beraber çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni koşulsuz seven, her attığım adımda yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve onların kızları olmaktan gurur duyduğum sevgili anne ve babama çok teşekkür ederim. Zorunlu birliktelik olarak başladığımız hayatta en iyi dostlarım olan kardeşlerime de ayrıca teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bayburt' da doğdum. İlköğretim 1. ve 5. sınıflarını Mersin 3 Ocak ilkokulunda, 2-4 sınıflarını Diyarbakır Yenişehir ilkokulunda, ortaokulu Özel Toros lisesinde ve liseyi Özel Toros Fen Lisesinde okudum.1996 yılında başladığım Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2003 yılında mezun oldum. 2004 yılında tıpta uzmanlık sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalını kazandım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.