



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

YETMİŞ YAŞ VE ÜSTÜ İLERİ EVRE (EVRE III B VEYA IV)  
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN VE TOLERABİLİTESİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Dr. Sinem ÇUBUKÇU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

YETMİŞ YAŞ VE ÜSTÜ İLERİ EVRE (EVRE III B VEYA IV)  
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
KEMOTERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN VE TOLERABİLİTESİNİN  
ARAŞTIRILMASI

Dr. Sinem ÇUBUKÇU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Özkan KANAT

BURSA-2011

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii-iii</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>iv-v</b>
<b>Giriş</b>	.....	<b>1-8</b>
<b>Gereç Yöntem</b>	.....	<b>9-10</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>11-15</b>
<b>Tartışma Sonuç</b>	.....	<b>16-23</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>24-31</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>32</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>33</b>

## ÖZET

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir. İrk, cinsiyet, yaş, coğrafi ve sosyoekonomik koşullar gibi faktörler akciğer kanserinin görülme sıklığını etkilemektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin %80-%85'ini oluşturmaktadır. KHDAK olgularının büyük bir bölümü ileri evre hastalık ile prezente olmaktadır. Bu hastaların %40'ından daha fazlası ise 70 yaşın üzerinde tanı almaktadır. Bu yaş grubundaki hastaların takip ve tedavisi bir takım zorlukları kapsamaktadır. İleri yaşın bazı kanser tiplerinin klinik seyrini ve prognozunu değiştirdiği bilinmesine rağmen çok sayıda çalışma KHDAK'li hastalarda ileri yaşın prognoz üzerinde bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Ancak yaşlanma birçok organ fonksiyonlarındaki önemli değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Bu değişiklikler ilaçların farmakokinetiğini değiştirmekte, dolayısıyla kemoterapinin tolerabilitesini ve toksisitesini etkileyebilmektedir. Çok sayıda çalışma KHDAK'li hastalarda ileri yaşın prognoz üzerinde bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. İleri evre KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı palyatif amaçlı sistemik kemoterapidir. Yaşlı KHDAK hastalar için hangi rejimin daha uygun olduğu halen tartışılmaktadır.

Bu çalışmada, ileri evre KHDAK nedeniyle tedavi almış 70 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş, tedavide kullanılan rejimlerin tipi, etkinliği, tolerabilitesi ve sağkalıma olan etkisi araştırılmıştır. Toplam 84 hasta retrospektif olarak analiz edildi.

Bu hastaların 76'sı (%90.5) erkek, 8'i (%9.5) kadın olup ortalama yaşı 73 (70-84) idi. Yirmi dokuz hastada (%34.5) stabil hastalık, 31 hastada (%37) progresyon, 23 hastada (%27.4) kısmi yanıt ve 1 (%1,1) hastada tam yanıt elde edildi. Medyan sağkalım 12 ay (95% CI,9.9-16) olarak saptandı.

Sonuç olarak ileri evre KHDAK'li yaşlı hastalarda kemoterapinin etkinliği gösterilmiş olup, performans skoru iyi olan hastalarda kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Yaşlı, ileri evre, kemoterapi, küçük hücreli dışı akciğer kanseri.

## SUMMARY

### **Evaluation of Chemotherapy Efficiency and Tolerability in Elderly Patients Over the Age of 70, with Stage 3B And 4 Non Small Cell Lung Cancer**

Lung cancer is the most common cause of cancer-related deaths in the world. Some factors like race, age, sex, geografic and social conditions effect the frequency of lung cancer. NSCLC represents 80-85% of lung cancers. Majoritis of patients are diagnosed at advanced stage. 40% of these cases occured in patients older than 70 years. Persecuation and treatment of these patients are difficult. Although it' s known that older age effects clinical progress and prognose, in many clinical trials it's confirm that older age doesn't effect progress and prognose. But significant changes in organ function ocur with aging. These change effect the pharmacokinetics of drugs and consequently may influence the tolerability and toxicity of chemotherapy. Complete response is not possible in advanced stage NSCLC with none of the current treatment modalities. Basic treatment approach is systemic palliative chemotherapy. Which treatment regimen is appropriate for elderly NSCLC patients with advanced stage is stil controversial.

In this trial, we evaluate patients aged  $\geq 70$  years who were managed with chemotherapy for advanced stage NSCLC, and the type of treatment regimen, effectiveness, tolerability and the affect to survive were investigated. Total of 84 patients analyzed retrospectively.

76 of these patients (90.5%) were male, 8 (9.5%) were female. Mean age was 73 years old. 29 patients (34.5%) had stable disease, 31 (37%) disease progression, 23 (27.4%) partial response and 1 (1.11%) complate response. Median overall survival time was 12 months (95% CI9,9-16).

In conclusion we demonstrated that chemotherapy is effective in elderly patients with advanced stage NSCLC and combination therapies should be given to patients with good performance status.

**Key words:** Elderly, advanced stage, chemotherapy, non small cell lung cancer.

# GİRİŞ

## Epidemiyoloji

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (1). Erkeklerde daha sık görülür. Erkeklerde tüm kanserlerin % 38.6'sını, kadınlarda ise %5.2'sini oluşturur (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), erkeklerdeki akciğer kanseri insidansının 1980 yılında pik yaptığı, ancak daha sonraki yıllarda azalma gösterdiği tespit edilmiştir (3). Bununla birlikte kadınlarda akciğer kanseri görülme sıklığının giderek arttığı saptanmış ve bu durum kadınlar arasında artış gösteren sigara tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (4).

Akciğer kanseri Türkiye verilerine göre ülkemizde de en sık görülen kanser tipidir. Yıllık insidansının erkeklerde 100.000'de 61.6, kadınlarda ise 100.000'de 5.1 olduğu bildirilmektedir (5).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %80-%85'ini oluşturmaktadır (6). KHDAK olgularının büyük bir bölümü ileri evre hastalık ile prezente olmaktadır. Bu hastaların %40'ından daha fazlası ise 70 yaşın üzerinde tanı almaktadır (7). Bu yaş grubundaki hastaların takip ve tedavisi bir takım zorlukları kapsamaktadır. Yaşlı bir hastanın tedavisi ve bakımı genç hastalara göre çok daha karmaşıktır. Yaşlı hastalar sıklıkla spesifik semptom ve bulgularla gelmezler. Yaşlılar, gençlere oranla daha fazla ilaç kullanırlar ve bu durum onları ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimi açısından risk altına sokar (8). Yapılan çalışmalar yaşlı hastaların kendi sağlıkları ile ilgili kararlar almak konusunda gençlere oranla daha kararsız olduklarını göstermiştir. Yaşlılar bu tür kararlarda ailelerine güvenmek isterler ve bu durum verilecek kararın hastayı nasıl etkileyeceğini bilmeyen ailelerle yüzleşen doktorun görevinin önemini artırır.



## Yaşlılık ve Kanser

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır (9). Bunda koruyucu ve tedavi edici tıp alanındaki ilerlemeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmelerin etkisi büyüktür. Buna paralel olarak ortalama yaşam beklentisinin artması ile 65 yaş üstü grubun tüm nüfusa oranı giderek artmaktadır (10). M.Ö. 3000 yıllarında ortalama yaşam beklentisi sadece 18 yıl iken 2002'de 85 yıla ulaşmış olup 2020 için öngörü 90 yıldır. Altmış beş yaşındaki bir bireyin yaşam beklentisi 17-20 yıldır. Seksen beş yaşındaki bir kadında ortalama yaşam beklentisi 7 yıl, erkekte 5.5 yıldır (11). Yaşlıları kronolojik olarak sınıflandırmak gerekirse 65-74 (yıl) yaşlı, 75-84 ileri yaşlı, 85 ve üzerini ise çok yaşlı diye gruplandırabiliriz (12). Yaşlanma, doku ve organların yapısında ve işlevlerinde negatif anlamda değişimlere yol açan fizyolojik bir süreçtir. Bu nedenle yaşlılar, erişkinlerin sadece yaşça büyükleri olmayıp, pediatrik vakalar gibi daha farklı fizyolojik özelliklere ve yine farmakolojik olarak farklı yanıt biçimine sahip bireylerdir (13). Yaşlılarda, azalmış bazal metabolizma ve vücut kompozisyonunda değişiklikler söz konusudur. Artmış lipid fraksiyonu, azalmış kas kütlesi nedeniyle ilaçların yarılanma ömürleri uzamıştır. Otuz yaş üzerinde bazal metabolizmadaki her yıl %1'lik düşüş nedeniyle zamanla daha yavaş ilaç metabolizasyonu ortaya çıkmaktadır (14).

Tüm kanser vakalarının %50'si 65 yaş üzerinde görülür ve 65 yaş üzeri ölüm nedenleri arasında kanser, kardiyak nedenlerden sonra ikinci sıradadır. Yaşlanma kişisel bir fenomen olarak nitelendirilmektedir. Çünkü, takvim yaşlar aynı olmasına karşın fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik açısından belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir (15).

Yaşlılarda kanser ve komorbidite insidansı yüksektir (16,17). Bu hastaların genel tıbbi durumlarındaki karmaşıklık, kanserin getirdiği ek sorunlar nedeniyle daha da güç bir hal alır ve sorunun çözümü için multidisipliner çalışmayı gerekli kılar (18).

Yaşlı nüfusunda daha yüksek sıklıkta kanser görülmesinin nedenleri olarak, karsinogen ajanlara daha uzun süre maruz kalma, DNA hasar akümülyasyonu, tümör baskılayıcı gen kaybı, hücreyel onarım mekanizmalarında bozukluk, onkogen aktivasyonu ve immünyedeki zayıflama sorumlu gösterilmektedir (19).

### **İleri Yaş Kanser Prognozunu Etkiler mi?**

İleri yaşın bazı kanser tiplerinin klinik seyrini ve prognozunu değiştirdiği bilinmektedir (20). Örneğin akut myeloblastik lösemi ve non-Hodgkin lenfomanın prognozu yaşlı hastalarda kötüdür. Diğer yandan İleri yaşlarda meme kanserinin prognozu genç yaşlara göre daha iyidir (21). Bu durum ileri yaşlarda tümörün daha az agresifliği yansıtan iyi diferensiasyon, hormon reseptör pozitifliği ve HER-2 negatifliği gibi özellikleri taşımasına bağlanmaktadır (22). Çok sayıda çalışma KHDAK'li hastalarda ileri yaşın prognoz üzerinde bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur (23, 24). Bu konuyu araştıran büyük çalışmalarda (25-28), Beşbin hastada prognozu etkileyebilecek yetmişyedi değişken değerlendirilmiş ve ileri yaş ile prognoz arasında bir ilişki gösterilememiştir. Yaşla birlikte fiziksel değişiklikler nedeniyle kemoterapinin etkinliği azalmaktadır(29-30) ancak ilginç olarak, Albain ve ark.'nın (31) 2531 hastayı dahil ettiği bir retrospektif analizde, 70 yaş ve üzerindeki hastaların anlamlı olarak daha uzun yaşadığı tespit edilmiştir.

### **Yaşlı Kanser Hastalarında Kemoterapi**

Yaşlanma birçok organ fonksiyonlarındaki önemli değişiklikleri beraberinde getirmektedir (32). Bu değişiklikler ilaçların farmakokinetiğini değiştirmekte, dolayısıyla kemoterapinin tolerabilitesini ve toksisitesini etkileyebilmektedir (33). Azalmış renal fonksiyon platin grubu ilaçlar ve metotreksat gibi başlıca eliminasyon yolu böbrekler olan ilaçların metabolizmasını değiştirmektedir (34). Yine artan yaşla birlikte kemik iliği

rezervi de azalmakta, bu da ilaçlara bağılı miyelotoksisitenin daha sık ve derin olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle hastalar tedavi öncesi geriatrik ölçümler ile dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu testlerden en önemlileri, Comprehensive geriatric assesment (CGA), kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve Quality of Questannaive (QLQ)'dur. CGA değerlendirmesinin de hastaların fonksiyonel durumları, eşlik eden komorbid hastalıkları, nutrisyonel durumları, sosyoekonomik koşullar, ilaç kullanımı ve geriatrik sendromların mevcudiyeti değerlendirilir. Hastaların kardiyak kapasiteleri değerlendirilerek hastalar kardiyak açıdan 3 katagoride değerlendirilir. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikul fonksiyonları ve efor kapasiteleri açısından değerlendirilmelidir. Diğer önemli bir ölçümde QLQ ölçümüdür. QLQ skoru KHDAK'li olup ilk basamak tedavisi alan hastalarda sağkalımın önemli bir göstergesidir (35).

### **Yaşlı Hastalarda Farmakokinetik Değişiklikler**

Mukozal atrofi, gastrointestinal motilite ve kanlanma azalması gibi durumlar sonucunda ilaçların oral emilimi azalmaktadır (36). Yaşlı hastalarda plazma hacminde ve albumin düzeyinde azalma ile beden yağ kitlesinde artış, ilaçların dağılımını etkilemektedir (37). Sonuç olarak; metotreksat, mitomisin, etoposid, antrasiklinler ve taksanlar gibi ilaçların serbest fraksiyonu arttığı için, plazma konsantrasyonu artarken yarı ömrü kısalır. Tersine yağda çözünen ilaçlarda ise plazma düzeyi düşer ve yarı ömür uzar. Bu değişiklikler doğrudan ilaç etkinliği ve toksisitesini etkiler (38). Benzer şekilde karaciğerin küçülmesi ve kan akımının azalmasıyla gemitabin, taksanlar, siklofosamid, ifosfamid ve vinkalar gibi kemoterapi ajanlarının hepatik klerensi azalır (39). İnsanlarda 40 yaşından sonra glomerüler filtrasyon hızında yılda 1 mL'lik bir azalma olduğu saptanmıştır (40). Renal klerensin azalması öncelikle sisplatin ve metotreksat gibi ilaçlarda ciddi şekilde, karboplatinde ise daha az olarak uygulamayı sınırlar (41).

Yaşlılarda sitokrom p450 klirensi, gençlere göre %20-25 azalmıştır. Polifarmasi nedeniyle inhibe olan sitokrom p450 nedeniyle antikanser ilaç

metabolizması bozulur (42). Yaşlı hastaların çoğu eşzamanlı başka ilaç kullandıkları için bu durum biyoyararlanımı, dağılım hacmini ve ilaç klirensini etkiler (43).

### **Hedef Organlarda Toksikiteye Duyarlılık**

Azalmış kemik iliği rezervine bağlı oluşan nötropeniler tedavi uygulamalarında ciddi sorunlar oluşturmaktadır (44). İlimli miyelosüpresif tedavilerde granülosit koloni uyarıcı faktör kullanımı, bu hastalarda nötropeni ve sepsis riskini azaltarak yararlı olmaktadır (45). Ancak bu profilaktik yaklaşımın kemoterapi yanıtı ve sağkalıma katkısı olduğu gösterilememiştir. Kanser ve tedavisi sonucunda yaşlı hastalarda kronik hastalık anemisi çok sık görülmektedir. Bazı çalışmalarda aneminin yaşlı kanser hastalarında, bağımsız nitelikte bir olumsuz prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Bundan daha önemlisi anemi, yaşlı hastalarda yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır. Eritropoetin kullanımının bazı hastalarda anemi belirtilerini gidermekte etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Aralarında çelişkiler olsa da, bazı çalışmalarda yaşlı hastaların mukozit ve ishal riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (46).

### **Kemoterapi Ajanları**

**Gemsitabin:** Primidin antagonistidir. Yarı ömrü 65 yaş üzeri ve kadın hastalarda uzar. Hepatik ve renal yetmezlikte doz ayarı gerekir. Yaşlılarda tek ajan kullanımı ile toksisite nadirdir (47). Özellikle akciğere radyoterapi alan yaşlı hastalarda ciddi radyasyon pnömonitislere sebebiyet vererek mortaliteye sebep olabilir.

**Metotreksat:** İleri yaş ve renal yetmezlikte toksisite artar, yaşlılarda kullanımı önerilmez. İleri yaş meme kanserli hastalarda CMF rejimi ile mukozit ve myelosupresyon gibi istenmeyen yan etkilerin sıklık ve şiddetinde artış görülmüştür (48) .

**Flourourasil:** Atılımı yaştan bağımsız ancak kadın hastalarda toksisite daha sıktır. Yaşlı hastalarda 5-FU kullanımı ile grade 3-4 mukozit oranı artmaktadır. Metastatik kolorektal kanserli (KRK) yaşlı hastalarda 5-FU içeren rejimlerin toksisite ve yanıt oranları genç hastalardan farklı bulunmamıştır. KRK adjuvan tedavisinde lökopeni dışında toksik etkilerde fark görülmezken, genç hastalarla aynı ölçüde klinik yarar elde edilmiştir (49-52).

**İrinotekan:** 65 yaş ve üzeri hasta grubunda gençlere göre 2 kat daha sık diyare nötrojeni görülmüştür (53). Özellikle bu durum yaşlı hastalarda gerek akut renal yetmezlik ve gerekse febril nötrojeni nedeniyle hastaneye yatışı genç hastalar ile karşılaştırıldığında artmıştır. O nedenle 70 yaş üzeri uygulanması planlanan hastalarda doz azaltımı yapılmalıdır (54, 55).

**Antrasiklinler:** Yaşlı hastalarda ek risk faktörü yoksa antrasiklin kullanımıyla konjestif kalp yetmezliği (KKY) riskinde artış görülmemiştir (56). Doksorubisin içeren rejimlerin 65 yaş ve üzeri metastatik meme kanserli (MMK) hastalarda gençler kadar etkili olduğu ve akut yan etkiler ve kardiyotoksitenin genç hastalardan farklı olmadığı gösterilmiştir (57). Meme kanserinin adjuvan tedavisinde ileri yaş bir kontraendikasyon değildir, nötrojeni, kardiyak disfonksiyon, yaşam kalitesinde azalma gibi etkilerle yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (58).

**Taksanlar:** Taksanların kullanım dozunda yaş ve cinsiyet önemsizdir. Paklitaksel ve dosetakselin farmakokinetik özellikleri yaştan bağımsızdır (59, 60). Yapılan bir çalışmada haftalık 80mg/m<sup>2</sup> paklitaksel rejimi 65 yaş ve üstü hasta grubuna verilmiş, MMK'li yaşlı hastalarda haftalık paklitaksel kullanımıyla ciddi toksisite insidansı düşük bulunmuş ve tolerabilite genç hastalardan farklı görülmemiştir (61). Dosetaksel dozunun yaşa göre ayarlanması önerilmemektedir. Dosetaksel klirensi ileri yaşlarda %7'lik bir azalma gösterir (62). Dosetaselin vinorelbin karşılaştıran çalışmalarda anlamlı derecede daha iyi olduğu ancak toksisitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Dosetakselin haftalık verilmesi ile bu toksisitenin azaldığı gösterilmiştir (62).

**Platin grubu ilaçlar:** Yaşlı hastalarda sisplatin kullanımı nefrotoksisite insidansını beklenenden fazla arttırmaz (63). Myelosupresyon

dışında yan etki insidansının düşük olması nedeniyle yaşlı hastalarda palyatif tedavide karboplatin sisplatin yerine kullanılır. Oksaliplatin yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmadan güvenle kullanılır. 70 yaş ve üzeri hastalarda FOLFOX4 rejimi ile nötropeni ve trombositopeni oranlarında genç hastalara kıyasla hafif artış gözlenmiştir (64, 65,).

**Vinka Alkaloidleri:** Yaşlı hastalarda etoposid kullanımı ile myelosupresyon ve mukozit insidansı artmaktadır (66). Vinorelbinin farmakokinetik özellikleri yaşla değişmez (67). Yaşlı hastalarda tekli olarak kullanılabilirdiği gibi kombinasyon tedavisi olarak da kullanılmaktadır (68). Vinorelbinin kombinasyonda kullanılması ile yaşlı hastalarda özellikle hematolojik toksisitelerin arttığı görülmüştür (69).

### **İleri Evre KHDAK Hastalarında Kemoterapi**

KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı palyatif amaçlı sistemik kemoterapidir (70). Kemoterapiden beklenen semptomların kontrolü ve sağkalımın artırılmasıdır. Tedavinin seçiminde hastanın yaşı, fonksiyonel kapasitesi, eşlik eden hastalıklar ve daha önce aldığı tedaviler gibi faktörler belirleyici role sahiptir. Performansı uygun hastalarda, günümüzde tercih edilen yaklaşım platin bazlı kombinasyon rejimleri ve hedefe yönelik ajanların kullanılmasıdır (71-73). Sisplatin veya karboplatin'e dosetaksel, paklitaksel, gempitabin, vinorelbin veya pemetrexed'in ilavesiyle oluşturulan kombinasyonlar en çok tercih edilen rejimlerdir (74-77). Son yıllarda, uygun hastalarda bu kombinasyonlara bevasizumab veya cetuximab gibi monoklonal antikörlerin eklenmesinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (78-80).

Yaşlı KHDAK hastaları için bu rejimlerin hangisinin daha uygun olduğu halen tartışılmaktadır (81-82). Toksik etkilerinden çekinildiğinden, birçok merkez ileri evre yaşlı KHDAK hastalarında rutin olarak kemoterapi uygulamamaktadır. Uygulayan merkezler ise genellikle sisplatinsiz rejimleri tercih etmektedir (83). Bu nedenle yaşlı KHDAK hastalarında kombinasyon

kemoterapilerinin, özellikle sisplatin bazlı olanların etkinliği ve tolere edilebilirliği konusunda yeterli bilgi birikimi mevcut değildir (84, 85).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde, evre IIIB veya IV KHDAK nedeniyle kemoterapi uygulanan, 70 yaş ve üstü hastalarda, kemoterapinin etkinliğinin ve tolerabilitesinin araştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2002 ile Ağustos 2010 arasında tedavi alan hastaların dosyaları incelenerek; yaş, cinsiyet, tümörün histolojik tipi, tümörün evresi, uygulanan kemoterapi rejimi ve siklus sayısı, karşılaşılan toksik etkiler, kemoterapiye alınan yanıt, progresyonsuz ve genel sağkalım süreleri ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım süresi tanı anından ilk hastalık progresyonunun tespit edildiği ana kadar olan süre; genel sağkalım süresi ise tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak dikkate alınmış ve Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır (86).

Değerlendirmeye alınan hastalar, histolojik veya sitolojik olarak KHDAK olduğu gösterilmiş, 70 yaş ve üzeri, evre IIIB veya IV, yaşam beklentisi >12 hafta, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skalasına göre performans skoru 0-3, kemik iliği fonksiyonları yeterli (nötrofil >1500/mm<sup>3</sup>, trombosit 100000/mm<sup>3</sup>, Hb >10 gr/dl), renal fonksiyonları yeterli (serum kreatinin <1 mg/dl, kreatinin klerensi >60 ml/dk), serum total billuribin düzeyi normalin 1.5 katından daha az, AST ve/veya ALT düzeyi normalin üç katından daha az olan, beyin metastazı olmasına rağmen semptomatik olmayan, primer tümöre veya metastaza yönelik radyoterapi almış ise tedavisi en az dört hafta önce sona ermiş, kardiyak problemleri veya nörolojik hastalığı olmayan hastalardır.

Tedavi öncesinde olguların hepsinden hemogram, kan biyokimyası, ön-arka ve yan akciğer grafisi, toraks, abdomen ve beyin bilgisayarlı tomografisi ve kemik sintigrafisi istenmiştir. Evreleme TNM kriterlerine göre klinik, radyolojik ve bronkoskopik olarak yapılmıştır (87).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri kullanılmıştır (88). Buna göre, en az dört hafta süreyle tümörde tam



gerileme tam yanıt, lezyonun vertikal çapında %50'den fazla gerileme ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması kısmi yanıt, lezyonun vertikal çapında %50'den daha az gerileme veya %25'den daha az artış ve yeni lezyonların ortaya çıkmaması stabil hastalık, lezyonun herhangi bir çapında %25'den fazla büyüme ve/veya yeni lezyonların ortaya çıkması progresyon olarak değerlendirilmiştir. Kemoterapiye bağlı toksik etkilerin derecelendirilmesinde yine WHO kriterleri kullanılmıştır (88).

Uludağ niversitesi tıp fakültesi araştırma etik kurulunun 9 haziran 2010 tarihli toplantısında B.30.2.ULU.0.20.00.00.02.020/8140 sayılı karar ile onay alınmıştır.

## BULGULAR

Toplam 84 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 76'sı (%90.5) erkek, 8'i (%9.5) kadın olup ortalama yaşı 73 (70-84) idi (Tablo-1). Tümörün histolojik tipi hastaların 49'unda (%58.4) yassı epitelyum hücreli karsinom, 21'inde (%25) adenokarsinom ve 1'inde (%1.1) büyük hücreli karsinom olup, 13 hastada (%15.5) KHDAK'nin alt tipi patoloji raporunda belirtilmemiştir.

TNM evrelemesine göre 21 hasta (%25) evre 3B, 63 hasta (%75) ise evre 4 hastalığa sahipti. Hastaların performans skorları ECOG skalasına göre değerlendirilmiştir. Performans skoru 31 (%36.9) hastada 0; 43 (%51.2) hastada 1 ve 10 (%11.9) hastada 2 idi.

Hastalardan 8'inde diyabet, 3'ünde kompanse kronik renal yetmezlik, ve 4'ünde geçirilmiş bypass öyküsü gibi eşlik eden hastalıklar mevcuttu.

Hastaların sadece 5'inde (%6) tek ajan tedavisi uygulanmıştı. Yetmiş yedi (%91.5) hasta platin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile tedavi edilmişti. Kırk beş (%53.5) hastada paklitaksel+karboplatin, 24 (%28.5) hastada etoposid+sisplatin, 5 (%6) hastada sisplatin+gemsitabin, 3 (%3.6) hastada karboplatin+gemsitabin, 4 (%4.8) hastada vinorelbin, 1 (%1.2) hastada dozetaksel+vinorelbin, 1 (%1.2) hastada dozetaksel verilmişti.(Tablo-2)

Uygulanan ortalama kür sayısı 4'tü (1-6). Ellisekiz (%69) hasta ortalama 4 kür aldı. Hastaların 35'i (%41.6) 6 kür, 41 hasta (%48.8) 5, 71 (%84.5) hasta 3 kür tedavi almıştı (tablo). Oniki (%14.2) hasta ikinci seçim tedavi aldı. Yirmi dokuz hastada (%34.5) stabil hastalık, 31 hastada (%37) progresyon, 23 hastada (%27.4) kısmi yanıt ve 1 (%1,1) hastada tam yanıt elde edildi. Medyan sağkalım 12 ay (95% CI,9.9-16) olarak saptandı (Tablo-3).

Tablo-4'de görüldüğü gibi 84 hastada tedavinin oluşturduğu toksisiteler değerlendirildi. Grade 1-2 nötropeni 48 (%57.1) hastada görülürken grade 3-4 nötropeni ise 39 (%46.2) hastada saptandı. Grade 1-2 anemi 41 (%48.8) hastada, grade 3-4 anemi 33 (%39.2) hastada gözlemlendi.

Altı hastada (%7.1) febril nötropeni, 38 (45.2) hastada grade 1-2 ve 10 (11.9) hastada grade 3-4 trombositopeni gözlemlendi.

Non hematolojik toksisitelerden 24 (%28.5) hastada grade 1-2 periferik nöropati ve 43 (%51.1) hastada grade 1-2 bulantı kusma oluştu. Bir hastada 5. kür sonrası, 1 hastada da 4. kür sonrası grade 3 nefrotoksisite nedeniyle tedavi sonlandırıldı.

Hasta sayıları değerlendirme için yeterli olduğundan etoposid-cisplatin alan hastalar ile karboplatin-paklitaksel alan hastalar istatistiksel karşılaştırıldı. Hasta özellikleri Tablo-5'de özetlenmiştir. Etoposid-cisplatin alan 24 hastanın 22'si erkek, 2'si kadın olup ortalama yaşı 72 (70-77) idi. Yedi olgu (%29.2) evre IIIB ve 17 olgu (%70.8) evre IV iken karboplatin-paklitaksel alan 45 hastanın 43' ü erkek, 2'si kadın olup ortalama yaşı 74 (70-80) idi. On bir olgu (%29.2) evre IIIB ve 34 olgu (%70.8) evre IV idi. Etoposid-cisplatin alan 24 hastaya toplam 116 siklus tedavi uygulanmışken karboplatin-paklitaksel alan 45 hasta toplam 191 siklus tedavi aldı.

Etoposid-cisplatin alan 4 hastada (%16.6) grade 3-4 nötropeni, 1 (%4.1) hastada febril nötropeni, 5 hastada (%20.8) grade 3 anemi ve 1 (%4.1) hastada grade 4 trombositopeni tesbit edildi. Yetmiş iki yaşında ki bir hastada 5. siklus sonrası oluşan grade 3 nefrotoksisite nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Karboplatin + paklitaksel alan 26 hastada (%57.7) grade 3-4 nötropeni, 3 (%6.6) hastada febril nötropeni, gözlemlendi. grade 3-4 anemi ve 1grade 3-4 trombositopeni daha nadir tesbit edildi. Biri 74 diğeri 76 yaşında iki hastada grade 3 nefropati nedeniyle kemoterapi sonlandırıldı (Tablo-6).

Etoposid+sisplatin alan 12 hastada (%50) stabil hastalık, 9 hastada (%37.5) progresyon, 3 hastada (%12.5) kısmi yanıt elde edildi. Ortalama sağ kalım süresi 12 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı %38 olarak bulunmuş iken karboplatin+paklitaksel alan 12 hastada (%26.6) stabil hastalık, 16 hastada (%37.5) progresyon, 16 hastada (%) kısmi yanıt ve 1 hastada tam yanıt elde edildi. Medyan sağkalım 13 ay (95% CI,9.9-16) olarak saptandı.

**Tablo-1:** Hastaların klinik özellikleri.

<b>Ortalama yaş</b>	<b>73 (70-84)</b>
Erkek	76
Kadın	8
Performans skoru	
0	31
1	43
2	10
Histoloji	
Yassı	49
Adeno	21
Büyük hücreli	1
Sınıflandırılmayan	13
Evre	
3B	21
IV	63

**Tablo-2:** Hastalara verilen kemoterapiler.

<b>Kemoterapi</b>	<b>n</b>
Karboplatin-Paklitaksel	45
Etoposid-Sisplatin	24
Sisplatin-Gemsitabin	5
Vinorelbin	4
Carboplatin-Gemsitabin	3
Docetaksel-vinorelbin	1
Docetaksel	1
Sisplatin-vinorelbin	1

**Tablo-3:** Kemoterapi kür sayısı ve tedavinin etkinliği.

<b>Tedavi parametresi</b>	<b>Hastaların sayısı (%)</b>
Kür sayısı	
1	84 (100)
2	78 (92.8)
3	71 (84.5)
4	58 (69.1)
5	41 (48.8)
6	35 (41.6)
Tedavi cevabı	
Tam cevap	1 (1.19)
Parsiyel cevap	23 (27.38)
Stabil hastalık	27 (32.14)
Progresif hastalık	33 (39.28)

**Tablo-4:** Tedaviye bağlı toksisite (toplam hasta sayısı 84).

<b>Toksisite</b>	<b>Grade 1-2 Hasta sayısı (%)</b>	<b>Grade 3-4 Hasta sayısı (%)</b>
Nötropeni	48 (57.1)	39 (46.2)
Anemi	41 (48.8)	33 (39.2)
Trombositopeni	38 (45.2)	10 (11.9)
Bulantı kusma	43 (51.1)	0
Nöropati	24 (28.5)	0
Miyalji	15 (17.8)	2 (2.4)
Nefropati	3 (3.5)	3(3.5)

**Tablo-5:** Her iki grup hasta özellikleri.

	<b>Etoposid- sisplatin</b>	<b>Karboplatin- paklitaksel</b>
Hasta sayısı (n)	24	45
Ortalama yaş	72	74
Erkek	22	43
Kadın	2	2
Performans skoru		
0	2	24
1	5	21
2	17	0
Histoloji		
Yassı	19	23
Adenokarsinom	5	11
Sınıflandırılmayan	0	10
Büyük hücreli	0	1
Evre		
3B	7	11
4	17	34

**Tablo-6:** Her iki grupta toksisite.

<b>Toksisite (Grade3- 4)</b>	<b>Etoposid-sisplatin N (%)</b>	<b>Karboplatin-paklitaksel N (%)</b>
Anemi	5 (%20.8)	4 (%8.9)
Trombositopeni	1(%4.1)	8 (%17.7)
Nötropeni	4(%16.6)	26 (%57.7)
Nefropati	1(%4.1)	2(%4.5)
Bulantı-kusma	0	0
nöropati	0	0

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin %75-80'inden sorumlu olup, Avrupa ve Kuzey Amerika'da kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir (89). KHDAK hastalarının kabaca %50'si ileri evre olup bu hastalarda tedavi şekli kemoterapidir (90-91). KHDAK hastalarının 1/3'den fazlası yaşlı hasta olarak adlandırılan 70 yaş ve üzeri hastalar olup medyan yaşam yaklaşık 68 yıldır (92-94). Yaşlı ileri evre KHDAK li hastalar heterojen bir özellik göstermektedirler. Bu hasta grubunda geriatric sendromlara bağlı durumlar sıklıkla görülmektedir ayrıca yaşa bağlı azalmış kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına artmış tümör yükünün de eklenmesi bu hastalarda kemoterapinin toksik etkilerinin daha sık ve ciddi olmasına zemin hazırlayabilir (95). Toksik etkilerinden çekinildiğinden, birçok merkez ileri evre yaşlı KHDAK hastalarında rutin olarak kemoterapi uygulamamaktadır. Uygulayan merkezler ise genellikle sisplatiniz yada tek ajan rejimleri tercih ediyorlardı. Son yıllarda ardı ardına yapılan çalışmalarla kombinasyon rejimlerinin tedavide kullanılması yaygınlaşmıştır (96).

Kemoterapinin kullanılması ile ilgili ilk büyük merkezli çalışma 1999 yılında İtalyan çalışma grubu tarafından yapılmış ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group) çalışmasıdır (97). Bu çalışmada 70 yaş ve üzeri toplam 191 ileri evre KHDAK olgusu vinorelbin veya en iyi destek tedavisi koluna randomize edilmiştir. Vinorelbin kolundaki 76 hastada tedaviye yanıt oranı %19.7 olmuştur. Vinorelbin iyi tolere edilmiş, ciddi toksisiteye neden olmamış ve yaşam kalitesini arttırmıştır. Vinorelbin kolunda ortalama sağ kalım süresi 28 hafta, diğer kolda 21 hafta; 1 yıllık sağ kalım oranı ise sırasıyla %32 ve %14 olarak belirlenmiştir. Hastalara kemoterapi olarak tek ajan vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 8. günlerde uygulanmış. Tedavi her üç haftada 1 tekrarlanması planlanmıştır. Hasta alımına başlanılan çalışmada hedeflenen 350 hastaya ulaşmadan kemoterapi alan kolda istatistiksel olarak anlamlı survey uzaması olması sebebiyle 191 hasta alındıktan sonra çalışma erken kapatılmıştır. ELVIS çalışmasında kemoterapi alan kolda genel

sağkalım 28 hafta iken destek tedavi kolunda 21 hafta olarak bulundu. Bu çalışma sonrası ileri evre akciğer kanseri olan hastalarda kemoterapi kullanım sıklığı artmıştır.

Vinorelbin, gemsitabin, paklitaksel ve dosetaksel gibi yeni ajanların KHDAK'de kullanımının yaygınlaşması yaşlı hastalarda tedavi seçeneklerini arttırmaktadır. Gridelli ve ark. (98) ortanca yaşı 73 (70-80 yaş) olan toplam 43 ileri evre yaşlı KHDAK hastasını haftada bir, 30 mg/m<sup>2</sup> vinorelbin ile toplam 12 hafta tedavi etmiştir. %33 düzeyinde görülen grade 3-4 lökopeni dışında ciddi toksisite tesbit edilmemiştir. Hastaların %26'sında performans skorunda, %40'ında ağrı ve öksürükte ve %28'inde dispnede iyileşme sağlanmıştır. Tam yanıt elde edilemezken, 10 hastada kısmi yanıt, 13'ünde stabil hastalık ve 19'unda progresyon saptanmıştır. 1 yıllık sağ kalım oranı %36 olarak bulunmuştur. Yaşlı ileri evre KHDAK li hastalarda vinorelbin ile yapılan tüm çalışmalar (99-101) göz önüne alındığında 65 yaşüstü hastalarda cevap oranı %5-39 ve medyan sağkalım 5-10 ay olarak bulunmuştur. Gerek hematolojik gerekse non hematolojik toksisiteler kabul edilebilir düzeyde saptanmıştır.

Gemsitabin tedavide alternatif olabilecek ilaçlardan biridir. Furuse ve ark. (102) gemsitabin monoterapisi ile 57 ileri evre yaşlı KHDAK hastasında toplam yanıt oranını %26.3, ortalama sağ kalım süresini 9.8 ay ve 1 yıllık sağ kalım oranını %35.1 olarak bildirmiştir. Bir hasta grade 4 nötropeni ve trombositopeniye eşlik eden septik şok nedeniyle ölmüştür. Grade 3 anemi nisbeten sık olup %24.6 oranında gözlemlenmiştir. Takip eden Faz II çalışmalarda yanıt oranı %16-33 ve ortalama sağ kalım süresi 29-32 hafta olarak bildirilmiştir. Gemsitabin ve vinorelbinin kombine uygulaması ile %26-34.9 yanıt oranı ve %31-33 1 yıllık sağ kalım oranı bildirilmektedir. Gemsitabin ile yapılan çalışmalar incelendiğinde cevap oranı %18-38, medyan sağkalım 6.8-9 ay olarak bulunmuş olup tüm hasta gruplarında tedaviler iyi tolere edilmiştir (103-106).

Taksanlar, paklitaksel ve dosetaksel KHDAK tedavisinde en etkili ajanlardandır. Hainsworth ve ark. (107) performans durumu kombinasyon kemoterapisine uygun olmayan 65 yaş ve üzeri 39 ileri evre KHDAK



olgusunda haftalık 36 mg/m<sup>2</sup> dosetaksel altı hafta uygulanmış ve takip eden iki hafta boş geçilmiştir. Sekizinci hafta sonunda yanıt elde edilen olgularda maksimum 32. haftaya veya progresyona kadar tedaviye devam edilmiştir. Tedavi iyi tolere edilmiştir. Grade 4 miyelotoksisite tesbit edilmemiş, 3 hastada (%8) grade 3 lökopeni gelişmiştir. Ortalama sağ kalım süresi 5 ay ve 1 yıllık sağ kalım oranı %27 olarak belirlenmiştir.

West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904) çalışmasında (108) 70 yaş ve üzeri 182 ileri evre KHDAK olgusu 2 gruba randomize edilmiş ve 1. kola 60 mg/m<sup>2</sup>/1gün docetaksel ve 2. kola 25 mg/m<sup>2</sup>/1ve 8. günlerde vinorelbin uygulanmıştır. Her iki rejim de 21 günde bir ve 4 kür olarak verilmiştir. Sonuçlara baktığımızda vinorelbin alan grup ile karşılaştırıldığında dosetaksel alan grupta hem progresyona kadar geçen süre hem de cevap oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, genel sağkalım 14.3 aya, 9.9 ay gibi bir farklılık gösterse de istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Şiddetli nötropeni dosetaksel alan kolda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Dosetakselin haftalık uygulanması ile tosisitede belirgin azalma olması bu hastalarda alternatif olarak düşünülmektedir.

İlerlemiş KHDAK li genç hastalarda gerek genel sağkalım süresinde uzamaya gerekse orta derecede toksisiteye sebebiyet vermesi nedeniyle bu hastalarda monoterapi yerine kombinasyon tedavileri önerilmektedir(109). İlerlemiş KHDAK li yaşlı hastalarda kombinasyon tedavisinin yeri hala tartışmalıdır. Monoterapi ile kombinasyon tedavisini karşılaştıran büyük ölçekli faz 3 bir çalışma olan MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) çalışmasında (110) ise toplam 707 hasta vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 8. günler 21 günde bir), gemitabin (1200 mg/m<sup>2</sup> 1 ve 8. günler 21 günde bir) veya gemitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>) + vinorelbin (25 mg/m<sup>2</sup>) koluna randomize edilmiştir. Üç grup arasında yanıt oranı, progresyona kadar geçen süre, sağ kalım ve yaşam kalitesine katkı açısından istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür. Bu şekilde tedavide kombinasyon yerine gemitabin veya vinorelbin monoterapisi önerilmiştir.

Diğer büyük ölçekli bir faz 3 çalışmada (111) ileri evre ECOG skoru 2 olan KHDAK li 350 hasta randomize edilerek docetaksel (36 mg/m<sup>2</sup>) veya

docetaksel (30 mg/m<sup>2</sup>)+ gemcitabin (800 mg/m<sup>2</sup>) 1 ve 8. günlerde 4 haftada bir verilmiştir. Progresyona kadar geçen süre kombinasyon kolunda 4.8 ay, tekli dosetaksel kolunda 2.9 olarak bulunmuştur. Her iki kolda Ortalama sağkalım oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Toksikite oranları kombinasyon kolunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçta performans skoru kötü olan yaşlı hastalarda kombinasyon tedavisinden çok tek ajan kemoterapiler önerilmektedir.

Fraski ve ark. (112) 70 yaş ve üzeri ileri evre KHDAK toplam 120 hastayı iki kola randomize ederek vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> (60 hasta) veya gemitabin 1200 mg/m<sup>2</sup> + vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> (60 hasta) ile tedavi etmiştir. Ortalama sağ kalım süresi kombinasyon kolunda 28 hafta, vinorelbin kolunda 18 hafta, 1 yıllık sağ kalım oranı ise sırasıyla %30 ve %13 olarak belirlenmiştir. Sonuçta gemitabin + vinorelbin kombinasyonunu vinorelbin monoterapisine göre anlamlı düzeyde sağ kalım avantajı sağladığı ortaya çıkmıştır.

Haftalık dosetaksel ile gemitabinin kombine edildiği 64 yaşlı KHDAK li hastada cevap oranı %18 ve medyan sağkalım 7 ay olarak bulunmuştur. Tedavi iyi tolere edilmekle beraber grade 3-4 nötropeni %11 olarak saptanmıştır (113).

Platin özellikle de sisplatin içeren rejimlerin özellikle renal toksisitelerinin çok olması ve yaşlı hastalarda azalan renal fonksiyonların toksisiteyi artırabileceğini düşünen pek çok merkez yaşlı hastalarda sisplatin kullanımına sıcak bakmamaktadır. Sisplatinli rejimlerin bu hastalarda etkinliğini ve toksisitesini araştıran prospektif veya retrospektif çalışma sayısı azdır (114). Bunlardan Kubota ve ark. (115) retrospektif çalışmasında, vindesin + sisplatin (VP), mitomisin + vindesin + sisplatin (MVP) veya alterne etoposid + sisplatin / vindesin + mitomisin (EP/VM) ile tedavi edilmiş toplam 203 hastadan, yaşlı (≥70 yaş) 43 hasta ile daha genç (<70 yaş) 160 hastanın tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Yanıt oranı (tam+kısmi yanıt) yaşlı grupta %44, genç grupta %28'tir. Ortalama sağ kalım süresi sırası ile 50 ve 43 haftadır. MVP veya EP/VM ile tedavi edilen yaşlı hastalarda grade 4 lökopeni genç gruba göre anlamlı düzeyde (p <0.05) daha sık bulunurken, non

hematolojik toksisiteler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ciddi miyelotoksisiteyi mitomisin'in yaşlılardaki değişen farmakokinetiğine bağlayan araştırmacılar performansı uygun yaşlı hastalarda sisplatinli rejimlerin tolere edilebileceği sonucuna varmışlardır.

Souquet ve ark. (116) ise mitomisin + ifosfamid+sisplatin ile tedavi ettiği 16 ileri evre yaşlı KHDAK olgusunda yanıt oranını %37,5 olarak bildirirken, ciddi miyelotoksisite ve renal toksisite ile karşılaştıklarından bu rejimin yaşlı hastalarda kullanımını önermemişlerdir.

İleri evre yaşlı 159 KHDAK li hastada sisplatin bazlı kombine tedavilerin değerlendirildiği büyük bir İtalyan çalışmasında (117) 2 çalışmanın sonucu değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın birinci kolunda sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> –gemsitabin 40 mg/m<sup>2</sup> ikinci kolda ise sisplatin 60mg/m<sup>2</sup>- vinorelbin 40mg/m<sup>2</sup> uygulanmıştır. Sisplatin-gemsitabin verilen altmış hastanın ellisinde (%83.3) beklenmeyen toksisite gelişmemiş ve cevap oranı %43.5, ortanca hastaliksız sağkalım oranı 25.3 hafta, toplam yaşam süresi 43.6 hafta olarak bulunmuş iken, sisplatin-vinorelbin ile tedavi edilen 61 hastanın 50 sinde (%82) beklenmedik toksisite gözlenmemiş ve cevap oranı, ortanca hastaliksız sağkalım, ortanca sağkalım sırasıyla %36.1,21.1 hafta ve 33.1 hafta olarak bulunmuştur. Sisplatin ile dosetaksel ve gemsitabinin eklendiği diğer iki kombinasyon çalışmasında (118-119) uygulanan rejimlerin yaşlılarda efektif ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

Sisplatinin, karboplatin ile karşılaştırıldığında etkinliğinin yüksek olmasına rağmen toksisitesinin fazlalığı nedeniyle yaşlı hastalarda karboplatin kullanımı artmıştır (120). Karboplatin kullanılması ile ilgili ilk büyük merkezli çalışmanın ön sonuçları 2010 yılında fransız çalışma grubu tarafından yapılmış FRENCH (French Intergroup study) çalışmasıdır (121). Bu çalışmada 70 yaş ve üzeri toplam 451 ileri evre KHDAK olgusu karboplatin+paklitaksel, vinorelbin veya gemsitabin tedavisi koluna randomize edilmiştir. Karboplatin (6AUC,1.gün) + paklitaksel (90 mg/m<sup>2</sup>,1.8.15. günler), her dört haftada 1 kez 4 siklus uygulanmış, tek ajan olarak gemsitabin (1150 mg/m<sup>2</sup>) ve vinorelbin (30mg/m<sup>2</sup>) her ikisi de 1ve 8. günlerde üç haftada 1 kez 4 siklus uygulanmış. Çalışmanın sonuçlarına

bakıldığında vinorelbin ile gemsitabinin tek olarak kullanıldığında aralarında etkinlik olarak fark olmadığı saptanmıştır. Tek ajan tedavileri ile kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında, kombinasyon kolunda genel sağkalım 10.3 ay iken tekli tedavi kolunda 6.2 ay olarak bulunmuştur. Progresyona kadar geçen süre kombinasyon kolunda 6.1 ay iken tekli tedavi kolunda 3 ay saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Her iki tedavi kolunda iyi tolere edilmiş olup kombinasyon kolunda özellikle grade 3-4 nütropeni daha sık görülmüştür. Bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisinin etkinliğinin daha iyi olduğu ve her iki kolun benzer şekilde iyi tolere edildiği gösterilmiş olup performans skoru iyi olan ileri evre KHDAK li yaşlı hastalarda kombinasyon tedavisi önerilmektedir.

Pujol ve ark. (122) karboplatin (6AUC 1.gün) + haftalık paklitaksel (90 mg/m<sup>2</sup>,1.8.15. günler) ile tedavi ettiği 51 ileri evre yaşlı KHDAK olgusunda yanıt oranını %43, genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süreleri sırasıyla 13.6 ve 7.5 ay olarak bulmuşlardır. Bu rejimde ana toksisite myelosupresyon olarak saptanmış olup rejim hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

Son yıllarda özellikle moleküler onkoloji de ilerlemeler sonrası hedefe yönelik tedaviler sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Daha önce kemoterapi almamış 196 hasta üzerinde yapılan bir çalışma da (123) vinorelbin ile gefitinib karşılaştırmış ve genel sağkalım ve cevap oranları benzer bulunmuştur. Yan etkileri karşılaştırıldığında gefitinib kolunda anlamlı derecede daha iyi saptanmıştır. Gefitinib ile yapılan çalışmalarda özellikle kemoterapi alan dirençli hastalarda tedavide önerilmektedir (124). Erlotinib ile kemoterapiye aday olmayan kötü prognoza sahip yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda (125-126-127) plesoba ile karşılaştırılmış ve genel sağkalımda fayda gösterilememiştir. Diğer yapılan çalışmalarda (128-129-130) kombinasyon kemoterapisine bevasizumab eklenmesinin cevap oranında ve progresyona kadar geçen sürede düzelme sağlamasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Genel sağkalım oranında fark saptanmamıştır. Bevasizumab eklenen kolda toksisite belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen ileri evre yaşlı KHDAK li 84 hastamıza 8 farklı kemoterapi uygulanmıştı. 79 hastaya kombinasyon kemoterapisi uygulanmışken 5 hasta tek ajan ile tedavi edilmişti. Sıklıkla uygulanan rejim 45 hasta ile karboplatin+paklitaksel ve 24 hasta ile etoposid sisplatin idi. Beş hasta sisplatin+gemsitabin, 3 hasta karboplatin+gemsitabin, 1 hasta docetaksel+vinorelbin ve 1 hastanın ise sisplatin+vinorelbin aldığı saptandı. Çalışmamızda %28.5 gibi nispeten düşük yanıt oranı saptanmasına rağmen medyan genel sağkalım oranları, medyan progresyona kadar geçen süre ve 1 yıllık sağkalım oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hematolojik veya non hematolojik Grade 3-4 toksisiteler literatür ile karşılaştırıldığında uyumlu hatta bazı çalışmalardan daha iyi olduğu saptanmıştır. Retrospektif çalışma olması, sekiz farklı tipte tedavi sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ve alınan hasta gruplarının çalışma öncesinde homojen olarak belirlenmemesi nedeniyle sonuçların değerlendirilmesinde sorunlar çıkarmaktadır.

Retrospektif çalışmalarda alt grub analizlerinin istatistiksel değeri daha yüksektir. Çalışmamıza baktığımızda 2 majör alt grub göze çarpmaktadır. Birinci alt grub karboplatin+paklitaksel ile tedavi edilmiş, ikinci alt grub ise etoposid+sisplatin ile tedavi edilmiş gruptur.

Karboplatin+paklitaksel son yıllarda ileri evre KHDAK li hastaların tüm yaş gruplarının tedavisinde sık uygulanmaktadır. Çalışmamızda bu kemoterapiyi alan 45 ileri evre yaşlı KHDAK li hastanın cevap oranı % 37.7 ve genel sağ kalım oranları olup benzer rejimler ile yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Ancak çalışmamızda diğer bir alt grub analizi yaptığımız etoposid+sisplatin tedavisi ile karşılaştırıldığında cevap oranlarının daha iyi olmasına rağmen medyan genel sağkalım oranları ve progresyona kadar geçen süreleri benzer saptanmıştır. Toksikite analizine baktığımızda grade 3 ve 4 nötrojeni 26 (%57.7) hastada gözlenmiş olup yalnız 3(%6.6) hastada febril nötrojeni sebebiyle hastaneye yatış yapılarak tedavi edilmiştir. Grade 3 ve 4 nöropati sadece 2 (%4.4) vakada görülmüş olup benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak düşük düzeylerde saptanmıştır. Özellikle toksisite oranlarının benzer çalışmalar ile

değerlendirildiğinde düşük düzeydeler de kalması bizim çalışmamızın retrospektif özelliği ile ilişkili olabilir. Bu rejimin bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi gerek cevap oranları, gerek sağkalım oranları ve gerekse toksisite oranları göz önüne alındığında yaş faktöründen bağımsız olarak ileri evre KHDAK li hastaların tedavisinde kullanılabileceği sonucunu göstermiştir.

Etoposid+sisplatin alan hastaların analizine baktığımızda %12.5 gibi nisbeten düşük bir yanıt oranı elde etmiş olmamıza rağmen, olguların ortalama sağ kalım süresi ve 1 yıllık sağ kalım oranı yeni ajanlarla ile bildirilen sonuçlara yakındır. Grade 3 veya 4 toksisite sıklığını arttırmamış ve iyi tolere edilmiş olması yanında maliyetinin de düşük olması, bu rejimin yaşlı hastaların kemoterapisinde de bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, ileri yaşın tek başına, sisplatin uygulaması için bir kontrendikasyon oluşturmadığı ve dikkatli uygulandığında nefrotoksisite sıklığının azaltılabileceği sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak ileri evre KHDAK li yaşlı hastalarda kemoterapinin etkinliği gösterilmiş olup, performans skoru iyi olan hastalarda kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Tedavi bireyselleştirilebilir. Hastalarda kemoterapi uygulanırken sadece kronolojik yaşa bakılarak tedaviden vazgeçilmelidir. Tedavi toleransını ve etkinliğini etkileyen en önemli durum kronolojik yaş değil komorbidite ve fonksiyoneldurumdur. Yeni ajanların yaşlı hastalarda kullanımı daha kolay gibi görünmektedir ve tedavide ciddi toksisite beklentisi daha azdır. Yeni, daha etkili ve daha iyi tolere edilebilen rejimlerin geliştirilmesi mevcut sonuçları iyileştirebilir.

## KAYNAKLAR

1. Dubey S, Powell C A. Update in Lung Cancer 2007. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:941-6.
2. Dubey S, Powell C A. Update in Lung Cancer 2006. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:868-74.
3. Silverberg E. Cancer statistics. CA J 1988;38:5-22.
4. Surveillance Epidemiology and End Results database. 2010.
5. Akpınar O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve etyolojisi. Akciğer Kanserleri. İzmir: Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma Uygulama Merkezi; 1996. 3-13.
6. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. Am J Respir Care Med 1997;156:320-3.
7. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in elderly. Eur J Cancer 1997;33:2313-4.
8. Lee-Chiong TL Jr, Matthay RA. Lung cancer in the elderly patient. Clin Chest Med 1993;14:453-78.
9. Sardon JP. Recent demographic trends in the developed countries. Population 2006;61:197-266.
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Miller AB, et al. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-14.
11. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. Lancet Oncol 2005;6:790-7.
12. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: a metaanalysis of controlled trials. Lancet 1993;342:1032-6.
13. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol 2005;55:241-52.
14. Moore AA, Siu AL. Screening for common problems in ambulatory elderly: clinical confirmation of a screening instrument. Am J Med 1996;100:438-43.
15. Evers MB, Townsend CM, Thompson JC, et al. Organ physiology of aging. Surg Clin North Am 1991;74:23-36.
16. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. Cancer Control 2007;14:32-43.
17. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, et al; Worldwide trends in cancer mortality in the elderly, 1995-1992. Eur J Cancer 1996; 32:652-72.
18. Montamat SC. Management of therapy in the elderly. N Engl J Med 1989;321:303-4.
19. Croce CM. Oncogenes and cancer. N Engl J Med 2008;385:503-11.
20. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jr, et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. Ann Intern Med 1990;112:699-706.

21. Silliman RA, Guadagnoli E, Weitberg AB, et al. Age as a predictor of diagnostic and initial treatment intensity in newly-diagnosed breast cancer patients. *J Gerontol Med Sci* 1989;44:46–50
22. Slamon D J, Leyland-jones B, Shak, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med*.2001;344:783-92
23. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, et al. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2191-7.
24. Pallis AG. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010;46:1502-13.
25. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Under-representation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061–7.
26. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, et al. Relative survival in elderly cancer patients in Europe. EUROCCARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998;34:2264–70.
27. Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol* 2003;1: 11-17.
28. Stanley KE. Cisplatin-Based Therapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
29. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, et al. Cancer patient survival in the elderly. ITACARE Working Group. *Tumori* 1997;83:490–6.
30. Provencio M, Camps C, Alberola V, et al. Lung cancer and treatment in elderly patients: the Achilles Study. *Lung Cancer* 2009;66:103-6.
31. 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.
32. Caruso C, Lio D, Cavallone L, et al. Aging, longevity, inflammation, and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1028:1-13.
33. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 200;1:18-24.
34. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control* 2007;14:7-12.
35. Wang Y, Schulte BA, Zhou D, et al. Hematopoietic stem cell senescence and long-term bone marrow injury. *Cell Cycle* 2006;5:35-8.
36. Atillasoy E, Holt PR. Gastrointestinal proliferation and aging. *J Gerontol* 1993;48:43-9.
37. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:427-34.
38. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* 2000;18:2780-7.



39. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
40. Moore RA. The total number of glomeruli in the normal human kidney. *Anat Rec* 1958;48:153-68.
41. McLachlan M, Guthrie J, Anderson C, et al. Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol* 1977;121:65-78.
42. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:790-7.
43. Evans WE, Relling MV. Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:327-36.
44. Damon LE. Anemias of chronic disease in the aged: diagnosis and treatment. *Geriatrics* 1992;47:47-54
45. ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Hematopoietic growth factors. *Ann Oncol* 2010;21: 248-51
46. Moliterno AR, Spivak JL. Anemia of cancer. *Haematol Oncol Clin of North Am* 1996;10:345-9.
47. Shepherd FA, Abrat RP, Anderson H, et al. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24:50-5.
48. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, metotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-22.
49. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1491-8.
50. Popescu RA, Norman A, Ross J, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17:2412-8.
51. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:336-40.
52. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-7.
53. Van Cutsem E, Rougier P, Droz JP et al. Clinical benefit of irinotecan (CPT-11) in metastatic colorectal cancer (CRC) resistant to 5-FU. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:950-8.
54. Danesi R. Pharmacogenetics of anticancer drug sensitivity in non-small cell lung cancer. *Pharmacol Rev* 2003;55:57-103.
55. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol*. 2004;31:160-74.
56. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer* 2003;103:792-802.
57. Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: the M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:471-8.

58. Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin- based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. *Arch Intern Med* 1996;22: 882-88.
59. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000;18: 521-9.
60. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2006;31:160-74.
61. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Weekly paclitaxel in women age 65 and above with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;85-8.
62. Bruno R, Vivie N, Veyrat-Foller C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokineticpharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 2001;1:163-69.
63. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;4085-91.
64. Popescu RA, Norman A, Ross J, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999;17:2412-8.
65. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42:336-40.
66. Hohneker JA. A summary of vinorelbine (navelbine) safety data from North American clinical trials. *Semin Oncol* 1994;21:42-7.
67. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest* 2006;130:1211-9.
68. Wargin WA, Lucas VS. The clinical pharmacokinetics of vinorelbine (Navelbine). *Semin Oncol* 1994;21:21-7.
69. Depierre A, Chastong CI, Quoix E et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non small cell lung cancer. A randomized trial. *Ann Oncol* 1994;5:37-41
70. Guadagnoli E, Weitberg A, Mor V, et al. The influence of patient age on the diagnosis and treatment of lung and colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1990;150:1485–90.
71. Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small-cell lung cancer--is it becoming a reality? *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:401-14.
72. Scagliotti G, Rossi A, Novello S, et al. Gefitinib (ZD1839) combined with gemcitabine or vinorelbine as single-agent in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:633.
73. Jackman D, Lucca J, Fidias P, et al. Phase II study of the EGFR tyrosine kinase erlotinib in patients  $\geq$  70 years of age with previously untreated advanced nonsmallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:657.

74. O'Rourke M, Crawford J, Schiller J, et al. Survival advantage for patients with stage IV NSCLC treated with single agent Navelbine in a randomized controlled trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:340-43.
75. Depierre A, Chastang C, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomised trial. *Ann Oncol* 1994;5:37-42.
76. Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89:328-33.
77. Paccagnella, A, Oniga, F, Bearz, A, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006;24:681-82.
78. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4258-62.
79. Pirker R, Szczesna A, von Pawel J, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008;26:3-4.
80. Rosell R. Phase II selection design trial of concurrent chemotherapy and cetuximab versus chemotherapy followed by cetuximab in advanced-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Study S0342. *JCO* 2010:4747-54.
81. Lilenbaum R. Management of advanced nonsmall-cell lung cancer in elderly populations. *Clin Lung Cancer* 2003;5:169-73.
82. Colleoni M, Gaion F, Nelli P, et al. Weekly vinorelbine in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Tumori* 1994;80:448-52.
83. Comella, P, Filippelli, G, De Cataldis G, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101). *Ann Oncol* 2007;18:324.
84. Okamoto H, Watanabe K. Recent topics in chemotherapy for elderly patients with lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27:1097-104.
85. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-9.
86. Kaplan FL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete estimation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
87. Goldstraw, P, Crowley, J, Chansky, K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groups in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
88. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one criterion of variance analysis. *J Am Stat Assoc* 1952;47:583-612.

89. Repetto L, Venturino A, Fratino L, et al. Geriatric oncology: A clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:870-80.
90. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: Why so badly treated? *Lancet* 2000;335:1020-2.
91. Monfardini S, Aapro M, Ferrucci L, et al. Cancer treatment in the elderly. *Eur J Cancer* 1993;29:2325–30.
92. Kanat Ö, Evrensel T, Özkan A, et al. İleri Evre Yaşlı Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Tedavisinde Sisplatin ve Etoposid. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;29:25-8.
93. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:740-801.
94. Spiro, SG, Rudd, RM, Souhami, RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59:828-36.
95. Wei JY. Cardiovascular comorbidity in the older cancer patient. *Semin Oncol* 1995;22:9–10.
96. Bunn P, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:341-43.
97. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effect of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
98. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two stage phase II study. *Eur J Cancer* 1997;33:392-7.
99. Colleoni M, Galon F, Nelli P, et al. Weekly vinorelbine chemotherapy in non small cell lung cancer. *Tümöri* 1994;80:448-52.
100. Veronesi A, Crivellari D, Magri MD, et al. Vinorelbine treatment of advanced non small cell cancer with special emphasis on elderly patients. *Eur J Cancer* 1996;32:1809-11.
101. Buccheri G, Ferrigne D. Vinorelbine in elderly patients with inoperable non small cell lung carcinoma *Cancer* 2000;38:2677-85.
102. Furuse K. Gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer for elderly patients. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26:890-7.
103. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2000;27:75-80.
104. Altavilla G, Antonuzzo A, Gali L, et al. Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with advanced non small lung cancer. *Anticancer Res* 2000;20:3675-8.
105. Martoni A, Fabio F. Prospective phase 2 study of single agent gemcitabine in untreated elderly patients with stage 3B/4 non small lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:614-7.
106. Blanco V, Rozzi A, Tonini G, et al. Gemcitabine as single agent chemotherapy in elderly patients with stage 3-4 non small lung cancer. A phase 2 study. *Anti cancer Res* 2002;22:3053-6.

107. Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000;89:328-33.
108. 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.
109. Delbaldo, C, Michiels, S, Syz, N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470-84.
110. Gridelli C, Perone F, Cigolari S, et al. The MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) phase III trial: Gemcitabine + vinorelbine vs vinorelbine and vs gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:277-84.
111. Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-8.
112. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2529-36.
113. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24:3657-8.
114. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: implications of the Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:173-81.
115. Kubota K, Furuse K, Kawahara M, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for elderly patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:469-74.
116. Souquet PJ, Bombaron P, Brunel-Crova J, et al. Treatment of advanced and disseminated non-small cell lung cancer (NSCLC) in elderly patients: results of MIC regimen. *Lung Cancer* 1997;18:24-8.
117. Gridelli C, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for treatment of elderly patients with advanced non small lung cancer: MILES 2P studies. *J Clin Oncol* 2007;25:4663-9.
118. Ohe Y. A phase 2 study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non small cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 2004;15:45-50.
119. Feliu j. Combination of low dose cisplatin and gemcitabine for treatment of elderly patients with advanced non small lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:247-52.
120. Costa GJ, Fernandes AL, Pereira JR, et al. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2006;53:171-6.

121. Quoix EA, Oster JP, Westeel V, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28:946-53.
122. Castellon TD, Sieving KE. An experimental test of matrix permeability and corridor by an endemic understory bird. *Conserv Biol* 2006;20:135-6.
123. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4253-4.
124. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-8.
125. Lee SM, Rudd R, Khan I, et al. TOPICAL: Randomized phase III trial of erlotinib compared with placebo in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and unsuitable for first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:540-42.
126. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2544-45.
127. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-8.
128. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008;26:60-4.
129. Initial systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Last literature review version update: 2010.
130. Leighl NB, Zatloukal P, Mezger J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study. *J Thorac Oncol* 2010;5:1970-71.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum İç Hastalıkları Anabilim dalında eğitimim süresince bana yardımcı olan başta asistanlığım süresince anabilim başkanlığı görevini yürütmüş olan Prof Dr Şazi İmamoğlu, Prof Dr Ahmet Tunalı ve Prof Dr Selim Giray Nak hocalarıma ve tüm diğer öğretim görevlisi hocalarıma teşekkür ederim.

Öncelikle tezimin her aşamasında bana sonsuz destek veren ve yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Özkan Kanat hocama, tezin her aşamasında katkılarını esirgemeyen başta Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Osman Manavoğlu hocama ve Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof Dr Türkan Evrensel ve Doç Dr Ender Kurt'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimime katkıda bulunan Kardiyoloji Anabilimdalı, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilimdalı, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilimdalı, Radyoloji Anabilimdalı ve Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen bütün asistan, uzman, hemşire, personel ve diğer iç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan bütün arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak bana her zaman koşulsuz destek olan anneme, babama, kardeşime, eşime ve oğluma teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Adıyaman'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Adıyaman Bir aralık İlkokulu'nda, ortaokul öğrenimimi Adıyaman Anadolu Lisesin'de, lise öğrenimimi ise Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesinde tamamladım. 1998 yılında tıp eğitimine başladığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldum. 2006 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümünü kazandım. Hala bu bölümde asistan olarak çalışmaktayım. Uzm. Dr. Erdem Çubukçu ile evliyim ve Ekrem isminde bir oğlum var.