



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA CİSPLATİN VE VİNORELBİNE TEDAVİSİNİN
SONUÇLARI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Bahittin YILMAZ

ANKARA-2007



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA CİSPLATİN VE VİNORELBİNE TEDAVİSİNİN
SONUÇLARI**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Bahittin YILMAZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zafer AKÇALI

ANKARA-2007

TEŞEKKÜR

Sağladıkları imkanlardan dolayı Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal' a ve Adana Merkez Müdürümüz Sayın Yard. Doç. Dr. Turgut Noyan' a, eğitimim süresince her türlü sorunumuzla birebir ilgilenen, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğimiz bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Özgür Özyılkan' a, iyi bir eğitim alabilmemiz için gösterdiği titizlikten dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Zafer Akçalı' ya, her konuda bizlere ağabey olan ve her zaman yakın desteğini gördüğümüz Uz. Dr. Hakan Sakallı' ya, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Uz. Dr. Züleyha Çalığışu, Uz. Dr. Hüseyin Mertsoylu ve Uz. Dr. Dilşen Çolak' a, destek ve yardımlarından dolayı çok değerli dostlarım Ahmet Başal ve Dr. Turgut Deniz' e ve hiçbir fedakarlığı esirgemeyen sevgili annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uz. Dr. Bahittin Yılmaz

ÖZET

İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserli Hastalarda Cisplatin ve Vinorelbine Tedavisinin Sonuçları

Platin içeren ikili kemoterapiler, ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (KHOAK) birinci basamakta önerilen tedavi seçeneğidir. Biz bu çalışmada retrospektif olarak Cisplatin ve Vinorelbine (CV) tedavisinin, ileri evre akciğer kanserinde etkinliğini, sağkalım üzerine etkisini, yan etkilerini ve tolere edilebilirliğini araştırdık.

Çalışmaya Evre IIIB veya IV olan KHOAK tanısı almış, daha önce kemoterapi almayan 56 hasta dahil edildi. Vinorelbine (V) 25 mg/m² dozunda 1. ve 8. günlerde, 15 dk iv infüzyon şeklinde verildi. Cisplatin (C), 1. günde, gerekli hidrasyon sağlandıktan sonra, 75 mg/m² dozunda, % 0,9 SF içinde 2 saatlik infüzyonla verildi. Kürler 21 günde bir tekrarlandı. Ortanca 3,5 kür (0,5 – 6) tedavi verildi.

Hastaların 28'i (% 50) evre III B, 28'i (% 50) evre IV olarak tesbit edildi. 5 hastada (% 8,9) radyolojik tam yanıt (CR), 17 hastada kısmi yanıt (PR) elde edildi. Toplam yanıt oranı % 39,3 idi. Hastalık ilerlemesine kadar geçen süre (TTP) ortanca 11,9 ay (% 95 CI: 8,2 – 15,6) saptandı. Toplam sağkalım (OS) ortanca 13,6 ay (%95 CI: 9,2 – 18,0 ay) saptandı. Tüm hastalar için 1 yıllık sağkalım oranı % 50 (28 hasta), 2 yıllık sağkalım oranı % 10,7 (6 hasta) tesbit edildi. Grade 3-4 anemi 4 hastada (% 7,2), grade 3-4 granülositopeni 13 hastada (% 23,2) gelişmiştir. Hiçbir hastada grade 3-4 trombositopeni gelişmedi. Hematolojik olmayan toksisitelerden, 8 hastada (% 14,2) grade 3-4 bulantı-kusma, 1 hastada (%1,7) grade 3 böbrek toksisitesi, 1 hastada (%1,8) grade 3 flebit gelişti. Enfeksiyon nedeniyle kaybedilen 2 hasta da grade 5 toksisite olarak kabul edildi.

Sonuç olarak kendi uygulamamızda CV tedavisi literatür ile uyumlu etkinlik ve cevap oranlarına ve toksisite olarak güvenli bir profile sahiptir. Ayrıca diğer tedavi seçeneklerine göre de düşük maliyet avantajı sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Cisplatin, Vinorelbin, ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri.

ABSTRACT

Results of Cisplatin plus Vinorelbine Treatment in Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer

Using platinum-based doublets are recommended as first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Here, we assessed the efficiency, influence on survival, adverse reactions, and tolerability of Cisplatin and Vinorelbine (CV) doublet treatment in advanced lung cancer in a retrospective manner.

A total of 56 patients who were diagnosed with Stage IIIB or IV NSCLC and did not receive chemotherapy were recruited for the study. Vinorelbine (V) was administered intravenously in 15 minutes at a dose of 25 mg/m² on the 1st and 8th days. Cisplatin (C) was given as 2-hour intravenous infusion in 0,9 % saline at a dose of 75 mg/m² on the 1st day following adequate hydration and prior to V. The courses were repeated once in 21 days. Median 3,5 (0,5 - 6) treatment courses were given.

Among the patients, 28 (50 %) were detected as stage III B, 28 (50 %) stage IV. Radiological complete response (CR) was achieved in 5 patients (8,9 %) and partial response (PR) in 17 patients. Total response rate was 39,3 %. Median time to progression (TTP) was detected as 11,9 months (% 95 CI: 8,2 – 15,6). Median overall survival (OS) was found as 13,6 months (%95 CI: 9,2 – 18,0). One-year survival rate for all patients was established as 50% (28 patients) and 2-year survival rate as 10,7 % (6 patients). Grade 3-4 anemia developed in 4 patients (7,2 %), grade 3-4 granulocytopenia in 13 patients (23,2 %). Grade 3-4 thrombocytopenia developed in none of the patients. Among the non-hematologic toxicities, grade 3-4 nausea-vomiting developed in 8 patients (14,2 %), grade 3 nephrotoxicity in 1 patient (1,7 %), and grade 3 phlebitis in 1 patient (1,8 %). Two of the patients (3,5 %) died due to grade 5 infection. The cost of one course is about 39 % of the Cisplatin + Gemcitabine treatment and 23 % of the Cisplatin + Docetaxel treatment.

In conclusion, the CV treatment that we have administered has efficiency and response rates as consistent with those in the literature and is reliable regarding toxicity. The cost is low with respect to other treatment alternatives as well.

Key words: Cisplatin, Vinorelbine, advanced stage non-small cell lung cancer.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akciğer kanseri.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Patolojik Sınıflama	4
2.1.4. Klinik Belirtiler ve Yakınmalar.....	5
2.1.5. Tanı.....	5
2.1.6. Klinik Evreleme	6
2.1.7. Tedavi.....	9
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	16
3.1. Hastalar.....	16
3.2. Tedavi.....	16
3.3. Tedavinin Değerlendirilmesi.....	17
3.4. İstatistiksel Analiz.....	17
3.5. Maliyet Analizi.....	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Tedavi Uygulaması.....	20
4.2. Yanıtlar.....	20
4.3. Toksikite.....	21
4.4. Sağkalım.....	22
4.5. Maliyet.....	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. KAYNAKLAR.....	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Progresyona kadar geçen süre(ay), Kaplan-Meier eğrisi.....	23
Şekil 4.2. Evrelere göre progresyona kadar geçen süre(ay), Kaplan-Meier eğrisi.....	23
Şekil 4.3. Toplam sağkalım(ay), Kaplan-Meier eğrisi.....	24
Şekil 4.4. Evrelere göre toplam sağkalım(ay), Kaplan-Meier eğrisi.	24

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Akciğer Tumorlerinin 1999 WHO/IASLC Patolojik Sınıflaması.....	4
Tablo 2.2. Akciğer kanseri' nin yakınma ve belirtilerinin sıklığı.....	5
Tablo 2.3. KHOAK' nde TNM Evrelemesi.....	8
Tablo 4.1. Tanı sırasında hasta özellikleri	19
Tablo 4.2. İkinci basamak kemoterapiler.....	20
Tablo 4.3. Evrelere göre yanıtlar.....	21
Tablo 4.4. Hematolojik toksisiteler (CTC V3' e göre).....	21
Tablo 4.5. Hematolojik olmayan toksisiteler (CTC V3' e göre).....	22
Tablo 5.1. Cisplatin+Vinorelbine ikilisi kullanılan faz III çalışmalar ve sonuçları.....	26

KISALTMALAR LİSTESİ

ASCO :	American Society of Clinical Oncology
BT :	Bilgisayarlı tomografi
CR :	Tam yanıt
EBUS :	Endobronşiyal ultrasonografi
ECOG :	Eastern Cooperative Oncology Group
FB :	Bükülebilir bronkoskopi
FDG :	Florodeoksiglukoz
IASLC :	İnternational Association for the Study of Lung Cancer
KHAK :	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHOAK :	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
KT :	Kemoterapi
OS :	Toplam sağkalım
PET :	Pozitron emisyon tomografi
PD :	Progresif hastalık
PR :	Kısmi yanıt
PS :	Performans skoru
RT :	Radyoterapi
SD :	Stabil hastalık
TTİA :	Transtorasik iğne aspirasyonu
TTP :	Hastalık ilerlemesine kadar geçen süre
VATS :	Video kullanılan torakoskopik cerrahi
WHO :	World Health Organization

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunudur ve günümüzde akciğer kanseri erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde 2007 yılında toplam 1.444.920 yeni kanser tanısı konacağı ve 559.650 kansere bağlı ölüm gerçekleşeceği öne sürülmektedir. Bu kansere bağlı ölümlerin kadınlarda %26'sı erkeklerde % 31'i akciğer kanserinden meydana gelecek olması, diğer kanser türleri arasında da önemini açıkça ortaya koymaktadır. (2). Türkiye'de 1999 yılına ait Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre erkeklerde % 29,38 ile en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda ise % 4,07 ile 6. sırada yer almaktadır.

Akciğer kanserinde en önemli risk faktörü sigara içmektir. Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen halen 5 yıllık yaşam süreleri istenen düzeyde değildir. Akciğer kanserinin sıklığı ve mortalitesini azaltmak amacıyla sarf edilen çabalar, son dönemlerde bu hastalıktan korunmaya yönelik önlemler aramaya yönlenmiştir. Hiç sigara içmemek veya sigarayı bırakmak en önemli korunma yöntemidir.

İleri evre akciğer kanserinde kemoterapi başlıca tedavi yöntemidir. Evre IIIB hastalarda kemoterapiye küratif radyoterapi eklenebilir. Bunun dışında belirli hastalarda palyatif amaçlı radyoterapi ve cerrahi müdahaleler yapılabilmektedir. Hemen tüm kılavuzlarda kemoterapi olarak platin içeren tedaviler kullanılması önerilmektedir. Yapılan faz III çalışmalarda toplam sağkalım süreleri 8 -11 ay, 1 yıllık sağkalım oranları % 24 ile % 42 arasında bulunmuştur (Bkz. Tablo 5.1.)

Biz bu çalışmada yine platin içeren bir ikili olan Cisplatin ve Vinorelbine tedavisinin, ileri evre akciğer kanserinde, kendi hasta grubumuzda, etkinliğini, sağkalım üzerine etkisini, yan etkilerini ve tolere edilebilirliğini araştırdık, diğer araştırmalardaki sonuçlarla kıyasladık. Ayrıca bu tedavinin diğer tedavilerle olan maliyet farklılığını da ortaya koymaya çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri 19. yüzyılda sık görülmeyen bir tümördü, öyle ki o günün bilimsel literatüründe bu nadir kansere dair tek vakalık raporlar yayınlanıyordu. Günümüzde cilt kanseri dışında, akciğer kanseri en sık görülen kanserdir ve hem kadın hem de erkeklerde kanserden ölümlerin en sık sebebidir (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında meme, kolon ve pankreas kanserinden ölenlerin toplamından daha fazla hastanın akciğer kanserinden öleceği tahmin edilmektedir (2). Yine 2007 yılında yaklaşık olarak 213.380 yeni tanı akciğer kanseri olacağı ve 160.390 (89.510 erkek, 70.880 kadın) akciğer kanseri hastasının öleceği tahmin edilmektedir (2). Dünya üzerinde 2002 yılında yaklaşık 1.2 milyon kişi akciğer kanserinden öldüğü bildirilmiştir (3). Bu vakaların yaklaşık % 85'i KHOAK, ve 2/3'ü tanı anında evre IIIB ve IV'dür (4-6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 yılında kadınlarda akciğer kanserinden ölümler meme kanserinden olan ölümleri geçmiştir ve 2006 yılında tüm kadın kanser ölümlerinin yaklaşık olarak %26'sından sorumlu olacak görünmektedir. Erkeklerdeki kanser ölümlerinin %31'i akciğer kanserine bağlanabilir (2). Akciğer kanseri kendisinden sonra en sık görülen dört kanserin toplamından daha fazla sayıda ölüme sebep olmaktadır. (kolon, n = 52.180, meme, n = 40.910, pankreas, n = 33.370 ve prostat, n = 27.050) (2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre en son 1999 yılına ait istatistikler mevcut. Bu istatistiklere göre ülkemizde, akciğer kanseri, erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda 6. sırada yer almaktadır. Erkeklerde 16023 vakanın 4707'sinin (% 29,38), kadınlarda 9919 vakadan 404'ünün (% 4,07) akciğer kanseri olduğu bildirilmiş. Sıklığı sırasıyla yüz binde 14,19 ve 1,24 olarak bildirilmiştir (www.saglik.gov.tr).

2.1.2. Etiyoloji

Sigara içimi

Sigara içme ve akciğer kanseri ilişkisi 1950'lerin başında tespit edilmiştir. 1964 yılında, Alberg ve Samet tarafından sigaranın kanser yapıcı etkisini yayınlamıştır. Geçerli

olan görüŖe göre, akciğer kanserlerinin %90'dan fazlasının sebebi sigaradır. Sigara içen bireylerde, içmeyenlere göre akciğer kanseri görülme sıklığı 11-17 kat artmıştır. Kanser görülme sıklığı içilen miktar ve süre ile ilişkilidir (7-9).

Sigara içimi, karmaşık kimyasal karsinojenlerin solunmasına neden olur. Sigara içindeki N-nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar sigara içinde bulunan en önemli karsinojenlerdir. N-nitrozaminler, tütün işleme sırasında nikotinden ve alkaloid arekolinden kaynaklanırlar. Nitrozaminler, doğrudan hidroksilasyon ile aktive olurlar ve etkilerini DNA ile bileşik oluşturarak gösterirler. Oluşan bileşik miktarı kullanılan sigara miktarı ile de ilişkilidir. Bu bileşikler insan vücudunda belirgin bir değişiklik olmaksızın 5 yıl kadar kalabilirler. Yoğun sigara içicilerinde her hücre genomunda 100 kadar mutasyona neden olur. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar benzopiren ve dimetil benzentresen de DNA bileşikleri oluşturan karsinojenik maddelerdir (10-11).

Asbest

Daha çok mezotelyoma ile ilişkili olmakla beraber akciğer kanserinin oluşumunda rol oynayan diğer önemli bir faktör asbest ile temastır. Havayla taşınan ve küçük partiküllere bölünen bir mineral bileşiğı olan asbest ile temas özellikle sigara içenlerde kanser riskini 90 kat arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin % 3-4'ünün asbeste maruziyetten kaynaklandığı düşünülmektedir (12).

Radon

Uranyumun bozulma ürünüdür. Renksiz, kokusuz, kimyasal olarak reaksiyon vermeyen bir gazdır. Radon bozulumu sırasında ağır iyonize alfa parçalar yayarlar. Bu parçalar da solunum yolu epitel hücrelerinin DNA'larına zarar verirler. Radon maruziyeti, akciğer kanseri riskini artırır. Özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) görülür (13-16).

Diyet

Diyet akciğer kanserini etkileyebilir. Meyve alımı ve akciğer kanseri sıklığı ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Sonuçlar, tutarlı değildir ve birçok çalışmada meyve kullanımının koruyucu etkisi gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda ise sebze kullanımı ile akciğer kanseri sıklığı arasında ilişki gösterilmiştir. Diyetle, vitamin c, beta karoten ve retinol alımının akciğer kanserinden koruyuculuğı ile ilgili çelişkili sonuçlar gelmektedir. 29.133 erkek sigara içicisi birey 5-8 yıl arası izlenmiş. Sonuçlar değerlendirildiğinde

destek olarak beta karoten verilen bireylerde akciğer kanseri görülme sıklığı almayanlara göre artmış, akciğer kanserinden ölüm oranında da %8 oranında artış gösterilmiştir (17,18).

2.1.3. Patolojik Sınıflama

Akciğer kanserinin, WHO (World Health Organization) ve IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) tarafından 1999 yılında yapılan en son sınıflaması Tablo 2.1. de verilmiştir.

Tablo 2.1. Akciğer Tümörlerinin 1999 WHO/IASLC Patolojik Sınıflaması.

1-Adenokarsinom
*Asiner
*Papiller
*Bronkioloalveoler karsinoma
a. Non-müsinöz
b. Müsinöz
c. Karışık müsinöz ve non müsinöz
*Müsin yapan solid adenokarsinom
* Karışık tipler
a. İyi differansiye fetal adenokarsinoma
b. Müsinöz (kolloid)
c. Müsinöz kistadenokarsinom
d. Taşlı yüzük hücreli
e. Şeffaf hücreli
2- Skuamöz hücreli karsinom
*Papiller
*Şeffaf hücreli
*Küçük
*Bazaloid
3- Küçük hücreli karsinom
*Kombine küçük hücreli karsinom
4- Büyük hücreli karsinom
*Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
*Bazaloid karsinom
*Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
*Şeffaf hücreli karsinom
*Rabdoid fenotip içeren büyük hücreli karsinom
5-Adenoskuamöz karsinom
6-Pleomorfik,sarkomatoid veya sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar
*Spindle ve/veya dev hücre içeren karsinomlar
a. Pleomorfik karsinom
b. Spindle hücreli karsinom
c. Dev hücreli karsinom
*Karsinosarkom
*Pulmoner blastom
*Diğerleri
7- Karsinoid tümörler
*Tipik
*Atipik
8-Tükruk bezi tipindeki karsinomlar
*Mukoepidermoid karsinom
*Adenoid kistik karsinom
*Diğerleri
9- Sınıflandırılmayan karsinomlar

2.1.4. Klinik Belirtiler ve Yakınmalar

Akciğer kanseri olan hastalar genellikle hem solunumla ilişkili, hem de sistemik birden çok belirti ile başvurur. Hasta tarafından belirtinin fark edilmesi ve nihayetinde doktor tarafından akciğer kanseri teşhisinin konması arasında genellikle bir gecikme bulunur. Bu gecikmenin prognozu etkileyip etkilemediği açık değildir, fakat zamanında ve etkin bir tedavi sağlamak hastalığın seyri açısından önemli bir etkidir (19). Akciğer kanserinin klinik belirtileri ve semptomları ve sıklıkları tablo 2.2 de verilmiştir (19).

Tablo 2.2. Akciğer kanseri' nin yakınma ve belirtilerinin sıklığı.

Yakınma ve belirtiler	Sıklık (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	6-25
Çomaklaşma	0-20
Ateş	0-20
Güçsüzlük	0-10
Vena cava superior tıkanıklığı	0-4
Yutma güçlüğü	0-2
Wheezing ve stridor	0-2

2.1.5. Tanı

Genellikle tümörün lokal yada sistematik etkilerinin neden olduğu semptomlar ile anormal akciğer grafisi bulgularına sahip ve sigara kullanma hikayesi olan bireylerde akciğer kanserinden şüphelenilir. Tanı yöntemi akciğer kanserinin türüne, primer tümörün yerine ve boyutuna, metastaz varlığına ve hastanın genel durumuna bağlıdır (20).

Akciğer kanseri olduğu bilinen veya şüphe edilen tüm hastalardan derinlemesine bir öykü alınması ve bunlara metastatik hastalık açısından ayrıntılı bir fizik muayene ve standart laboratuvar testleri yapılması önerilmektedir (19).

Balgam sitolojisi, akciğer kanserinin tanısını koymakta uygulanan duyarlılığı % 66, seçiciliği % 99 olan kabul edilebilir bir yöntemdir. Fakat balgam sitolojisinin duyarlılığı akciğer kanserinin yerleşimine göre değişir. Merkezi endobronşial lezyonlarda akciğer kanseri tanısını koymak için bükülebilir bronkoskopinin (FB) duyarlılığı % 88'dir. Periferik lezyonlarda bronkoskopinin tanı değeri azalır. Son yıllarda endobronşial ultrasonografinin (EBUS); periferik lezyonlarda bu işleme risk katmadan, FB'nin tanısal katkısını arttırdığı görülmüştür. Uygun durumlarda EBUS'u kullanmak daha başka invaziv

testlere geçmeden önce düşünülebilir. Transtorasik iğne aspirasyonu (TTİA)'nın akciğer kanseri tanısı için duyarlılığı % 90'dır. İki cm'den küçük çaplı lezyonlar için daha az duyarlıdır. Bireysel çalışmalarda KHAK ve KHOAK ayırımındaki başarısı % 94 ila %100 arasındadır. Ortalama yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç oranları sırasıyla % 9 ve % 2'dir (20).

Ulaşılabilir plevral efüzyona sahip akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda, torasentez uygulanır. En az iki kez çalışılan sitolojik bulgu olumsuzsa, plevral efüzyonun nedenini belirlemek klinik olarak önemliyse, bir sonraki adımda torakoskopi önerilir. Toraks dışı bir alanda metastazdan şüphelenilen hastalarda doku doğrulaması için ince iğne aspirasyonu veya biyopsi önerilir. Çok sayıda uzak metastazı olan hastalarda eğer bu metastatik alandan biyopsi alınması zorsa, primer akciğer lezyonuna tanı koymakta en kolay yöntem uygulanmalıdır (balgam sitolojisi, bronkoskopi, TTİA) (20).

Radyolojik görüntülemelere göre yaygın mediastinal tutulumu olan hastalarda tanı için en güvenli yöntem seçilmelidir. Radyolojik görüntülemelerle uzak metastazı saptanan ya da bronkoskopik ve TTİA gibi yarı invaziv yöntemleri riskli olabilecek merkezi lezyonu olan hastalarda tanı koymada balgam sitolojisi kabul edilebilir bir yöntemdir. Fakat lezyonun yerinden dolayı balgam sitolojisinin duyarlılığı değişiklik gösterebilir. Balgam sitolojisiyle tanı konamadıysa, daha ileri tetkik yapılması önerilir (20).

Merkezi lezyonlarda, tanıyı doğrulamak için bronkoskopi yapılması önerilir. Uzman ellerde EBUS 20 mm'den küçük boyuttaki periferik lezyonlarda bronkoskopinin tanısal değerini güçlendirebilir. EBUS hastada TTİA'dan önce düşünülmelidir. İki cm'den küçük periferik lezyona sahip ve daha ileri tetkiklerden önce doku tanısı gereken hastalarda, TTİA önerilir. Fakat, TTİA sonuçları tanı için yeterli değilse ve akciğer kanserinden hala şüphe ediliyorsa ek olarak VATS (video kullanılan torakoskopik cerrahi) gibi tekniklerin uygulanması önerilir. KHOAK'de tanı sitolojiye (balgam sitolojisi, TTİA, veya bronkoskopik örneklem) dayandırılıyorsa oldukça güvenilirdir ve kabul edilebilir (20).

2.1.6. Klinik Evreleme

KHOAK tedavisine evreleme tanı kesinleştikten sonra başlanır. Eğer uzak metastaz yoksa, mediastinal lenf nodu durumu son derece önemlidir. Görüntüleme çalışmalarına rağmen, pek çok durumda invaziv evreleme gereklidir. Tamamlayıcı pek çok farklı teknik imkan kullanılabilir (21). Akciğer kanserinin TNM evrelemesi Tablo 2.3 de verilmiştir (22).

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) anatomik ayrıntıların saptanmasında oldukça yararlıdır. Fakat mediastinal lenf nodlarının, benign yada malign ayırımında yetersizdir. Mediastinal lenf nodu metastazını belirlemek için BT görüntülemesinin duyarlılığı ve seçiciliği sırasıyla % 51 ve % 85 oluşturuşu BT'nin mediastinal metastaz varlığını değerlendirmede sınırlı bir kapasiteye sahip olduğunu gösterir. PET (Pozitron Emisyon Tomografi), mediastinal hastalık evrelemesinde BT ye göre daha iyi duyarlılık ve seçiciliğe sahiptir (sırasıyla %74 ve %85) ve uzak metastazlar PET ile saptanabilir. Doğru evrelemeden emin olmak için her iki testte de anormal bulgular doku biyopsisi ile doğrulanmalıdır (23).

PET, neoplastik hücrelerin biyolojik aktivitesine dayanan bir görüntüleme modelidir. Akciğer kanser hücreleri, yüksek glukoz tutma ve normal hücrelere göre daha yüksek oranda glukoliz oranı sergilerler (24). Radyoaktif olarak işaretlenmiş fluoradeoxyglukoz (FDG), glukoz gibi aynı hücresel tutulumu uğrar ve hexokinazla fosforlanarak FDG-6 fosfatı oluşturur. FDG'nin artmış tutulumu ve malign hücrelerdeki glukoz 6-fosfattan dolayı düşük dephosphorylation oranı birleşimi, FDG-6 fosfatın bu hücrelerde birikimi ile sonuçlanır (25, 26). Son birkaç yılda sayısı hızla artan çalışmalar, akciğer kanserli hastalarda mediasteninin değerlendirilmesinde PET'in kullanışlılığını bildirmişlerdir. PET'in öncelikle metabolik bir tetkik olduğu ve sınırlı anatomik çözünürlüğe sahip olduğu unutulmamalıdır. Genellikle PET ile lenf nodu bölgeleri belirlenebilir. BT daha fazla anatomik ayrıntı sağlar fakat PET ile elde edilen fonksiyonel bilgiden yoksundur. PET ile BT nin entegre edildiği yeni görüntüleme cihazları her iki çalışmanın faydalı yanlarını birleştirebilir fakat şimdilik bu modelin doğruluğunu sorgulayan çok az çalışma bulunmaktadır (27).

Belirgin mediastinal tutulum olan hastalarda, invaziv evrelemeye gerek yoktur. Farklı bölgelerde lenf nodu büyümesi olan hastalarda, BT ya da PET yeterince kesin sonuçlar vermez. Evre II ya da merkezi tümöre sahip hastalarda, mediastinal lenf nodlarının invaziv evrelemesi gereklidir. Normal boyutlu nodlarda iğne tekniklerinin yanlış negatif oranlarının daha yüksek olması sebebiyle, genellikle mediastinoskopi tercih edilir. Periferik yerleşimli ve klinik evre I olan KHOAK hastalarında lenf nodlarındaki PET bulgusu pozitif olmadıkça, mediastinal nodların invaziv incelemesine genellikle ihtiyaç yoktur (21).

Tablo 2.3. KHOAK' nde TNM Evrelemesi.

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tesbit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi
To	Primer tümör belirtisi yok
T1	Tümörün en geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör* (örn. Ana bronşta lezyon yok)
T2	Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: En geniş çapı >3 cm Ana bronşa invaze, ancak karinaya uzaklık >2 cm Visseral plevra invazyonu Hiler bölgeye ulaşan, ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni
T3	Tümör herhangi bir büyüklükte olup, göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diafragma, mediastinal plevra, parietal perikard gibi yapılardan herhangi birine doğrudan invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm' den daha yakın, ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.
T4	Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özefagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birinin işgali veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör** veya tümörle aynı lob içinde serbest nodül

BÖLGESEL LENF BEZİ (N)

Nx	Bölgesel lenf bezi durumunun değerlendirilememesi
No	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı tarafta hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün doğrudan yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

UZAK METASTAZ (M)

Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
Mo	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var ***

EVRE GRUPLARI

Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1 N0 M0
Evre IB	T2 N0 M0
Evre IIA	T1 N1 M0
Evre IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Evre IIIA	T3 N1 M0
	T1-3 N2 M0
Evre IIIB	T0-4 N3 M0
	T4 N0-2 M0
Evre IV	T0-4 N0-2 M1

* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi büyüklükteki yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral efüzonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelenmesinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvıda aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.

*** Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.

2.1.7. Tedavi

KHOAK'nde tedavi öncesi değerlendirmede hastanın klinik evresi ve performans durumu belirlenir. Bu iki etken en iyi tedavi seçeneğini belirlemede yol göstericidir (28).

KHOAK de tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden oluşmaktadır. En uygun tedavi, bu üç tedavi seçeneğinin ilgili bölümlerin birlikte çalışması ile belirlenmelidir. Aynı evre hastalarda bile tedavi seçeneği alt grup hastalarda değişebilir. Multidisipliner yaklaşım, tedavi planlamasına ve sağkalım süresine katkıda bulunmaktadır (28). Standart bir kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) protokolü kullanılması yerine her hasta uygun bir planı yapılarak tedavi edilmelidir. Tüm çabalara rağmen ileri evre hastalıkta sağkalım hala istenilen düzeye ulaşmamıştır. Erken evre hastalıkta bile sağkalım oranları çok düşük düzeydedir. 5 yıllık sağkalım oranı evre IB, IIA ve IIB hastalık için sırasıyla % 55, % 50 ve % 40 dır (28).

Hastalığın tedaviye yanıtı, histopatolojik tip ve evre ile de yakın ilişki içerisinde. Adenokarsinomlar kemoterapiye ve radyoterapiye daha az yanıt verirken, squamöz hücreli kanser gibi bazı kanserler tedaviye biraz daha iyi yanıt vermekte fakat bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (29).

Evre I ve Evre II Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Tedavisi

Akciğer kanserinin tam çıkartılması erken evre KHOAK'nin tedavisi için altın standarttır. Evre I ve II hastalarda tek başına cerrahi uzun süreli sağkalımla sonuçlanabilir (28).

Son yıllarda evre I için değil, ancak evre II KHOAK hastalarında adjuvan kemoterapi kabul görmektedir. Radyoterapi tıbbi olarak ameliyat olamayacak ya da cerrahi reddeden erken evre KHOAK vakaları için önemli bir tedavi şekli olmaya devam etmektedir (30).

Evre I ve II KHOAK cerrahi tedavisi, ameliyat sırasında lenf nodu evrelemesi (özellikle lenf nodu diseksiyonu ve örnekleme konusunda), daha küçük tümörlerin tedavisinde lobektomiden ziyade sublobar rezeksiyon teknikleri kullanılabilir. Anatomik lobektomi yapmak amacıyla video kullanılan tekniklerinin (VATS) kullanım alanlarında gelişmeye devam etmektedir. Erken evre KHOAK'nin cerrahi dışı tedavisi için adjuvan tedavi (hem kemoterapi hem de radyoterapi) ve daha küçük bir alana uygulanan daha büyük fraksiyonlarda radyoterapi kullanımı ümit vaat eden sonuçlar ortaya koymuştur (30).

Klinik olarak evre I ve II KHOAK hastalarında, cerrahi müdahale açısından kontrendikasyon yoksa, cerrahi rezeksiyon önerilen tedavi şeklidir. Cerrahi rezeksiyon için uygun olan evre I ve II KHOAK hastalarında yapılan çalışmalarda sublobar rezeksiyonlardan (wedge veya segmentektomi) ziyade lobektomi veya daha büyük rezeksiyon önerilmektedir (31, 32). Bununla birlikte cerrahi müdahaleyi tolere edebilecek ancak eşlik eden hastalık veya yetersiz akciğer işlevi nedeniyle lobar ya da daha büyük bir akciğer rezeksiyonunu kaldıramayacak evre I KHOAK hastalarında sublobar rezeksiyon uygulanabilir. Torakoskopik anatomik akciğer rezeksiyonu (lobektomi veya segmentektomi) için uygun aday olarak değerlendirilen evre I KHOAK hastalarında bu tekniklerde uzmanlaşmış cerrahlar tarafından VATS kullanımı açık torakotomi yerine kabul edilebilir bir alternatif tedavi şeklidir (30).

Evre I ve II KHOAK için rezeksiyon uygulanan hastalarda, kesin patolojik evreleme için intraoperatif sistematik mediastinal lenf nodu örnekleme veya diseksiyonu yapılması gereklidir. Herhangi bir teknikle tam rezeksiyonun yapılabildiği santral veya lokal olarak ilerlemiş KHOAK'si olan hastalarda ve N1 lenf nodu metastazları (evre II KHOAK) olan hastalarda, pnömonektomi yerine sleeve lobektomi (bronş lobektomi) önerilmektedir (33, 34). Tam rezeksiyon uygulanan evre IA KHOAK hastalarında adjuvan kemoterapinin bir klinik çalışma ortamı haricinde rutin kullanımı önerilmemektedir (35). Yine tam rezeksiyonlu evre IB KHOAK hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı önerilmemektedir (36-38).

Kemoterapinin, akciğer kanserinin erken evrelerinde olan hastalarda da sağkalımı arttırdığını göstermiştir. Tam rezeksiyon uygulanan ve iyi performans durumuna sahip evre II KHOAK hastalarında platin içeren adjuvan kemoterapi kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde faydası olduğu gösterilmiştir. (35, 39)

Cerrahi adayı olmayan (tıbbi olarak ameliyat olamayacak) veya cerrahi reddeden evre I veya II KHOAK hastaları için küratif amaçlı fraksiyone radyoterapi önerilmektedir (40). Ameliyat sonrası radyoterapi, tam rezeksiyon uygulanan evre IA veya IB KHOAK hastalarında sağkalımı azaltmıştır ve önerilmemektedir (31,41). Ameliyat sonrası radyoterapi, tam rezeksiyon uygulanan evre II KHOAK hastalarında lokal nüksü azaltmaktadır, ancak açık bir sağkalım faydası gösterilmemiştir (42).

Evre IIIA Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre IIIA küçük hücreli olmayan akciğer kanseri aynı taraf mediastinal (N2) lenf nodlarına metastatik hastalığı olanları ve ayrıca T3N1 hastalarını kapsayan nispeten

heterojen bir hasta grubunu tanımlar. Hastalık, görünüşte rezeke edilebilen ancak gizli mikroskobik nodal metastazları olan tümörler ve rezeke edilemeyen, çok yer kaplayan (bulky) birden çok bölgede lenf nodu tutulumu olan tümörler arasında olabilir (43).

Evre IIIA akciğer kanserinde neoadjuvan kemoterapi çoğunlukla önerilmemektedir. Eş zamanlı kemoradyoterapi mediastinal lenf nodu tutulumu olduğu bilinen evre IIIA akciğer kanseri için tercih edilen tedavi şeklidir (43).

Cerrahi rezeksiyon sırasında beklenmeyen (gizli) N2 hastalığı olduğu saptanan ve lenf nodlarının ve primer tümörün tam rezeksiyonunun teknik olarak mümkün olduğu KHOAK hastalarında, planlanan akciğer rezeksiyonunun ve mediastinal lenfadenektominin tamamlanması gerekmektedir (44).

İyi performans durumuna sahip cerrahi rezeksiyon uygulanmış evre IIIA hastalarda, platin içeren adjuvan kemoterapi önerilmektedir ve lokal rekürrensi azaltmak için adjuvan kemoterapinin ardından adjuvan radyoterapi dikkate alınmalıdır. Rezeksiyon sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi bir klinik çalışmanın parçası olmasının haricinde önerilmemektedir (37, 45-48).

Ameliyat öncesinde N2 hastalığı belirlenen KHOAK hastalarının kesin tedaviye başlanmadan önce bir göğüs cerrahına multidisipliner değerlendirme için yönlendirilmesi gereklidir. Ameliyat öncesinde N2 hastalığı belirlenmiş olan KHOAK hastalarında primer tedavi olarak platin içeren kemoradyoterapi uygulanmalıdır. Cerrahi debulking (küçültme) işlemleri önerilmez, ancak tümörü tam çıkartılamamış hastalarda ameliyat sonrası platin içeren kemoradyoterapi önerilmektedir. Bulky N2 hastalığı olan, performansı iyi ve kilo kaybı az olan KHOAK hastalarında uygun tedavi seçeneği kemoradyoterapidir. Ardışık kemoradyoterapi yerine eş zamanlı kemoradyoterapi önerilir (45, 49-53).

İleri Evre KHOAK'nde Tedavi

Doksanlı yıllarda evre IIIB ve IV KHOAK'nde paclitaxel, docetaxel, gemcitabine ve vinorelbine gibi yeni ilaçlar tedavide kullanılmaya başlandı. Üçüncü kuşak (3G) ilaçlar olarak belirtilen bu ilaçlar, tek başına % 10-20 arasında cevap oranlarına sahipti (54-59). Yapılan çok sayıda çalışmada 3G ilaçlar tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılarak araştırıldı. Performansı iyi olan hastalarda güncel tedavi yaklaşımı platin içeren ikili kemoterapidir. Platin içeren KT ile ortanca yaşam süresi 8-10 ay ve 1 yıllık sağkalım % 30-35'dir (60). Yeni yayınlanan bir meta-analizde bu 3G ilaçların monoterapinin en iyi destek tedavi (BSC) ile karşılaştırıldığında 3G ilaçların 1 yıllık sağkalımı arttırdığını belirtmektedir ve bu ilaçların KHOAK tedavisinde önemli bir

gelişme olduğuna işaret etmektedir (61). 3G ajanlarının etkinliği birçok çalışmada araştırılmıştır. Son on yılda Cisplatin ile 3G ilaçların ikili kullanımı, ikinci kuşak (2G) ilaçlarla (vindesine, etoposid, teniposid, mitomisin C ve ifosfamid) olan ikili kullanımı ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu saptanmış olup randomize çalışmalar ya da meta-analizlerde hasta sağkalımında artış, yaşam kalitesinde düzelme ve pulmoner semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (60,62-64). Sorenson ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derleme, cisplatin ve bir 3G ajanı (gemcitabine, paklitaksel veya vinorelbine) ile tedavinin, cisplatin ve bir 2G ajanı ile olan tedaviye göre sağkalımda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (65). Le Chevalier ve arkadaşlarının spesifik olarak bir 3G ilacı olan gemcitabine'nin faydasını araştıran bir meta-analizi (66), platin içeren tedavi ile birlikte gemcitabine' in, 2G platin içeren ikili tedavilere göre progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda iyileşme sağladığını göstermiştir. Sekiz çalışmayı içeren bir diğer meta-analiz (2425 hasta), Cisplatin ile bir 3G ilacını (taxanes, vinorelbine, gemcitabine) Cisplatin ile bir 2G ilacını karşılaştırdığında, Cisplatin ve bir 3G ajanı ile daha iyi yanıt ve sağkalım olduğunu bulmuştur (67). Birkaç randomize çalışmada, bu modern platin içeren tedaviler değerlendirilmiş ve hiçbir seçeneğin sağkalım üzerinde üstünlüğü olmadığı öne sürülmüştür (60, 62, 63).

Evre IIIB Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Tedavisi

Dikkatli seçilmiş T4N0-1M0 hastalarında cerrahi endike olabilir. N3 nodal tutulumu olan hastalar cerrahiye aday olarak değerlendirilmezler. Rezeke edilemeyen hastalığı bulunan, performansı iyi ve kilo kaybı az olan hastalarda kemoradyoterapi tek başına radyoterapiye (RT) göre daha iyi sağkalım sağlar. Eş zamanlı kemoradyoterapi ardışık kemoradyoterapiye üstün gözükmemektedir. Gün içinde birden çok RT fraksiyonunun kemoterapi ile birleştirilmesinin, günde bir defa verilen standart RT ile kemoterapi birleştirilmesi ile karşılaştırıldığında uzamış sağkalımı uzattığı gösterilmemiştir. RT ile birleştirilecek en uygun kemoterapi ilaçları ve kür sayıları konusunda fikir birliği yoktur (68).

İleride opere edilme olasılığı bulunan evre IIIB hastalarda indüksiyon tedavisi konusu araştırılmaktadır. Kemoradyoterapi ile birleştirilen “hedefe yönelik yeni ilaçların katkısı tedavi protokollerinde araştırılmaya başlamıştır (68).

Karinal tutulum, vena cava superior invazyonu veya aynı lobda komşu tümör nodülü/nodüllerinin bir sonucu olarak klinik T4 N0-1 KHOAK'si bulunan seçilmiş hastalarda, tümörün ameliyat edilebilir olup olmadığının belirlenmesi için akciğer kanseri

tecrübesi olan bir göğüs cerrahının hastayı değerlendirmesi gereklidir. N2 tutulum olduğunda ameliyat önerilmemektedir (68).

N3 hastalığın bir sonucu olarak evre IIIB KHOAK'si olan hastalarda, neoadjuvan (indüksiyon) kemoterapi veya kemoradyoterapiyi takiben cerrahi yapılması önerilmemektedir.

Malign plevral efüzyonu olmayan, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru (PS) 0 veya 1 ve kilo kaybı az olan (<5%) evre IIIB hastalarında, platin içeren kemoradyoterapi en uygun seçenektir. Bu hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi önerilmektedir. PS'si 2 olan veya belirgin kilo kaybı (>10%) olan hastalarda kemoradyoterapi yalnızca dikkatli değerlendirmenin ardından uygulanabilir (45, 52, 53, 69). Evre IIIB hastalığı olup performansı kötü olan veya küratif amaçla tedavi için çok yaygın hastalığı bulunan ve bir göğüs hastalığına dair belirtileri olan hastalarda palyatif RT önerilmektedir. Fraksiyon şeklinin doktorun kararı ve hastanın gereksinimlerine göre seçilmesi gerekir (70-74).

KT+RT verilen hastalarda KT nin 4 kürden daha fazla olmaması gerektiği konusunda uzlaşma sağlanmıştır. KT tanı konulduktan hemen sonra başlatılması en iyi sonucu verir, performansı bozulana ve kilo kaybı gelişene kadar KT yi ertelemek tedavinin yaşam süresine katkısını ortadan kaldırabilir (62).

Evre IV Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Tedavisi

Evre IV KHOAK fayda sağlanan ancak, şifa elde edilemeyen bir hastalık olmaya devam etmektedir. Performans durumu ileri evre KHOAK'li hastalar için en önemli prognostik faktördür. Bu yüzden hastanın performans durumu uygulanacak tedavinin belirlenmesinde önemli rol oynar (75). Evre IV KHOAK olan ve PS'si 2 olan hastalarda, kemoterapi önerilmektedir, fakat en uygun yaklaşım tanımlanmamıştır (76). Yapılan çalışmalarda >70 yaş olarak tanımlanan yaşlı Evre IV KHOAK hastalarının da kemoterapiden fayda gördüğü bildirilmiştir. Yaşlı hastaların çoğuna kemoterapi verilmelidir. Fakat performansı iyi olan ve eşlik eden önemli hastalığı bulunmayan yaşlı hastalar, platin içeren ikili kemoterapiler kullanıldığında benzer bir fayda görmektedir (55, 60,77,78). Yine bu çalışmalara göre 80 yaşın üstündeki hastalarda kemoterapinin faydası belirsiz olup bireysel şartlara göre karar verilmelidir.

Platin içeren ikili kemoterapiler, performansı iyi hastalarda standart tedavi olmaya devam etmektedir. Üçüncü bir sitotoksik ajan eklenmesinin sağkalımı arttırdığına dair kanıt bulunmamaktadır ve zararlı olabileceği için önerilmemektedir (79, 80).

Evre IV KHOAK'si olan ve PS'si 2 olan hastalarda en uygun kemoterapötik yaklaşım belirsizdir. Tek bir faz III çalışması (81), ileriye dönük ve planlı bir alt grup değerlendirmesinde, Carboplatin içeren ikili kemoterapi ile tek ilaca göre sağkalım üstünlüğü göstermiştir.

Evre IV KHOAK tamamen tedavi edilemediği için yaşam kalitesi önemlidir ve hastanın tedavi sırasındaki yaşam kalitesini takip etmek için ölçekler bulunmaktadır. Hastanın bildirdiği sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin, sağkalım için anlamlı bir prognostik faktör olduğu için FABT-L veya EORTC QLQC30 anketlerinin kullanılarak ölçülmesi gerektiği önerilmektedir (82-84).

Evre IV KHOAK hastalarının, tedavi seçimi hakkında karar verme sürecine aktif katılım sağlanması amacıyla kemoterapi riskleri ve faydaları hakkında bilgilendirilmesi ve yeterli eğitim alması gereklidir (76).

Amerikan Klinik Onkoloji Birliği'nin (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2003 yılında yayınladığı kılavuza göre KT verilecekse hasta henüz iyi performans durumuna sahip olduğu zamanda başlatılmalıdır. Evre IV, tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi 4 kürden fazla olmamalıdır. Evre IV hastalarda birinci basamak tedavi 6 kürden fazla olmamalıdır. İkinci basamak KT, performansı yeterli olan, birinci basamak platin içeren tedaviye progresyon gösteren hastalarda ve KT'ye başlangıçta cevap verip daha sonra tedaviye ara verilmesini gerektirecek sorun yaşayan hastalar için uygun tedavi olabilir. Bu hastalarda ikinci basamak KT için docetaksel önerilir (62).

İleri evre KHOAK'nde Cerrahi Tedavi

Cerrahi müdahale bazı hastalarda ileri evre akciğer kanseri için lokal tümör kontrolü, semptomların palyasyonu, yaşam kalitesinin artırılması ve sağkalımın olası artırımı gibi konularda fayda sağlayabilir (28).

Tek beyin metastazında cerrahi tedavi uygulanmalıdır, çünkü yaşam kalitesini ve sağkalımı artırır. Spinal kanala uzanan tümörlerin rezeksiyonu yararlı olabilir. Böyle durumlarda, primer tümörün alınması omuriliğe basının ortadan kaldırılmasını sağlar. Büyük damarlar veya kalbin bir bölümü, diyafram, veya göğüs duvarı gibi bitişik yapıları işgal eden tümörler kardiyovasküler rekonstrüksiyon yapılarak çıkarılabilir. Lazer ablatif teknikler, stent ve cerrahi müdahale ile trakea veya ana bronşlar rahatlatılabilir (28).

Yeni ve Hedefe yönelik tedaviler

Son zamanlarda hedefe yönelik olarak tanımlanan ve ümit veren monoklonal antikolar, sinyal iletim inhibitörleri (tirozin kinaz inhibitörleri) gibi ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca yeni bazı ilaçlarda son yıllarda akciğer kanserinde kullanılmaya başlanmıştır.

Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışmalar Grubu tarafından yapılan 731 hastalık bir faz III çalışması, erlotinib'in birinci ya da ikinci basamak kemoterapi sonrasında hastalığı progresyon göstermiş olan ilerlemiş KHOAK'li bireylerde sağkalım süresini uzatıp uzatmadığını araştırmıştır. Erlotinib'e genel yanıt oranı %8.9 (P < .001), ortalama yanıt süresi 34.3 hafta saptandı. Erlotinib kolunda genel sağkalım (6.7'ye karşı 4.7 ay, P = .001) ve progresyonsuz sağkalım (2.23'e karşı 1.84 ay, P < .001) plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksekti (85). Yine başka bir çalışmada Erlotinib, ilk basamak tedavinin başarısız olduğu hastalara uygulandığında sağkalımda 2 aylık bir artış (4.7 aya karşı 6.7 ay, p< 0.0001) sağlamıştır (86)

ECOG tarafından yapılan 855 hastanın dahil edildiği bir çalışmada Bevacizumab, klinik olarak evre IV KHOAK ve iyi PS'si olan seçilmiş hasta alt gruplarında (skuamöz dışı histoloji, beyin metastazı ve hemoptizi bulunmaması) karboplatin ve paklitaksel ile kombine edildiğinde ortalama sağkalımda 2 aylık bir artış (10.2 aya karşı 12.5 ay, p= 0.0075) sağlamıştır (87).

Hanna ve arkadaşları tarafından yürütülen bir faz III çalışmasında, daha önce tedavi almış 572 hasta, antimetabolit ve antifolat etkili pemetrexed ile vitamin B12, folik asit ve deksametazon veya docetaxel ile deksametazon verilerek randomize edildi. Genel yanıt oranı %9,1'e karşı %8,8 ile pemetrexed kolunda daha yüksekti. Hastalığın ortalama progresyonsuz sağkalım süresi her bir kolda 2.9 ay idi ve ortalama sağkalım pemetrexed lehineydi (8.3'e karşı 7.9 ay). Her bir çalışma kolunda 1 yıllık sağkalım %29,7 idi. İstenmeyen etkiler (grade 3-4) docetaxel ile daha şiddetliydi (88).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na 2002-2006 yılları arasında başvuran, KHOAK tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış, 49'u erkek, 7'si kadın, toplam 56 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. American Joint Committee on Cancer staging system (AJCC) 1997 evrelemesine göre evre IIIB veya IV olan, performans durumu ECOG'a göre 0 ile 2 arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kemik iliği rezervi yeterli, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hastaların bir kısmına beyin veya kemik metastazı için kemoterapi öncesinde palyatif radyoterapi verilmiştir. Daha önce radyoterapi aldıysa aradan en az 3 hafta geçtikten sonra kemoterapiye başlanmıştır. Radyolojik yöntem veya fizik muayene ile iki boyutlu ölçülebilir lezyonlar takip kriteri olarak alınmıştır. Takip kriteri olarak seçilen kitleler için daha önce radyoterapi veya kemoterapi uygulanmamıştır. Ölçülebilen kitlesi olmayan, birlikte eşlik eden başka ağır bir hastalığı olan, son 5 yıl içinde cildin bazal hücreli karsinomu, veya insitu serviks karsinomu dışında başka bir malignitesi olan hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir. Tedavi öncesinde hastalar bilgilendirilmiş ve onay formu imzalatılmıştır.

3.2. Tedavi

Vinorelbine (V) 25 mg/m² dozunda 1. ve 8. günlerde, 15 dk iv infüzyon şeklinde verildi. Cisplatin (C), 1. günde, gerekli hidrasyon sağlandıktan ve V verilmeden önce, 75 mg/m² dozunda, % 0,9 SF içinde 2 saatlik infüzyonla verildi. Kürler 21 günde bir verildi. Tedavi gününde Hb 10 gr/dL, trombosit sayısı 100.000/mm³ veya mutlak nötrofil sayısı 1500/mm³ altında ise tedavi ertelendi. Nötropeni ve trombositopeni ile karşılaşıldığında Vinorelbine'in sonraki dozu her seferinde başlangıç dozunun sırasıyla % 10'u ve % 25'i kadar azaltıldı. Uzamış nötropenilerde koloni stimüle edici faktörler kullanıldı. Anemisi olan hastalarda Hb değeri 10gr/dL üzerinde olacak şekilde eritrosit süspansiyonu verildikten sonra tedaviye doz değişikliği yapılmadan devam edildi. Küratif cerrahi planlanan evre IIIB olan hastalarda en fazla 4 kür kemoterapi verildi ve rezeksiyon açısından değerlendirildi. Bazı evre IIIB hastalarda tedaviye primer tümöre yönelik eşzamanlı veya ardışık radyoterapi eklendi. Evre 4 hastalarda kemoterapiye kısmi yanıt elde edildiyse en fazla 6 kür, stabil hastalıkta en fazla 4 kür uygulandı. Bazı hastalarda

ikinci veya üçüncü basamak farklı antineoplastik tedaviler uygulandı. Beyin veya semptomatik kemik metastazlarına radyoterapi verildi. Hastanın istemediği veya istenmeyecek derecede toksisite oluştuğu veya klinisyenin tedavide değişiklik öngördüğü veya tedaviye 3 haftadan fazla ara verilen durumlarda bu tedavi kesildi. Tedavi kesilmiş olsa bile ilk doz Vinorelbine’i almış olan her hasta toksisite incelemesine alındı.

3.3. Tedavinin Değerlendirilmesi

Tedavi başlamadan önce, fizik muayene, tam kan sayımı, elektrokardiyogram, bilgisayarlı toraks tomografisi, akciğer x-ray grafisi, kemik sintigrafisi, üst abdomen ultrasonografisi veya tomografisi, şikayeti olan hastalarda bilgisayarlı beyin tomografisi veya beyin MRI tetkikleri yapıldı. Takip kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’ya göre, tam yanıt (CR), kısmi yanıt (PR), stabil hastalık (SD) ve progresyon şeklinde değerlendirildi. Yanıt süreleri, stabil hastalarda tanı tarihinden itibaren, tam veya kısmi yanıt elde edilen hastalarda yanıtın başlangıcından varsa ilerleme tespit edilinceye kadar geçen süre olarak ölçüldü. Evre IIIB hastalarda kemoterapi sonrası radyoterapi alan veya cerrahi müdahale uygulanan hastalarda yanıt süresi, radyoterapi başladığı ya da cerrahi müdahalenin uygulandığı tarihte sonlandırıldı. Toksisiteler National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events Version 3 (CTCAE V3)’e göre 0 ile 5 (5 : toksisiteye bağlı ölüm) arasında ölçüldü. Tam kan sayımı ve üre, kreatinin değerleri tedavinin 1. ve 8. günlerinde bakıldı. Şikayetler ve toksisiteler her vizitte değerlendirildi. Her kür başında tam biyokimya bakıldı, fizik muayene yapıldı. Her iki kürde bir akciğer röntgen grafisi çekildi. Hastalıkta diğer bulgularda progresyon yoksa 3. kür sonunda, radyoterapi veya cerrahi kararı verilecekse bu kararın hemen öncesinde ayrıca toraks BT çekildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Kontrol grubu olmayan çalışmada, hasta ve hastalık özellikleri, yanıt sağkalım ve yan etki oranları yüzdeler olarak, yaş, sağkalım süreleri ise ortanca değerler olarak sunuldu. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle çizdirildi. Evre IIIB ve evre IV hastalar arasındaki sağkalım farkı log-rank testi ile karşılaştırıldı, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Yazılım olarak PC ortamında SPSS (Statistical Package for social Sciences) for windows versiyon 11,5 kullanıldı.

3.5. Maliyet Analizi

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının belirlediği ilaç fiyatları dikkate alınarak, CV tedavisi ve diğer tedavi seçeneklerinin maliyetleri, vücut alanı 1,7 m² olan ortalama tek hasta için hesaplandı. Hastaların tetkik, hastanede yatış süresi, kullanılan diğer ilaçlar gibi etkenler göz önüne alınmadı.

4. BULGULAR

Ağustos 2002 ve temmuz 2007 tarihleri arasında Cisplatin+Vinorelbine verilen evre III B ve evre IV KHOAK tanısı alan 56 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Ortanca yaş 58 (36-76) idi. Hastaların 28'i (% 50) evre III B, 28'i (% 50) evre IV olarak tesbit edildi. Takip süresi ortanca 13.6 ay (aralık 0,97 – 43,2 ay; %95 CI: 9,2 – 18,0 ay). Hastaların 40'ı (%71,4) öldü,16'sı (%28,6) hala hayattadır. Hastaların 7'sinde (%12,5) toksisite sebebiyle tedavi kesildi, 2 hasta (% 3,6) toksisite sebebiyle öldü. 5 hastada (% 8,9) tedavi sırasında progresyon oldu. Sağkalım incelemelerine 56 hastanın hepsi dahil edildi. Hasta özellikleri ve tanı anında evre IV olarak tesbit edilen 28 hastanın metastaz bölgeleri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Takipler sırasında çıkan metastazlar; beyin metastazı 8, kemik metastazı 5, intrapulmoner metastaz 3, sürrenal metastazı 1, perikard metastazı 1, karaciğer metastazı 1 ve peritoneal metastaz 1 hastada görüldü.

Tablo 4.1. Tanı sırasında hasta özellikleri

Hasta özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	49 (%87,5)
Kadın	7 (%12,5)
Yaş	
Ortanca	58,5
Aralık	36-76
Histopatoloji	
Adenokarsinoma	23 (% 41,1)
Epidermoid Ca	21 (% 37,5)
Diğer	12 (% 21,4)
Evre	
III	28 (% 50)
IV	28 (% 50)
Performans durumu	
0	7 (%12,5)
1	38 (% 67,9)
2	11 (% 19,6)
Metastaz bölgeleri	
İntrapulmoner	12 (% 21,4)
Sürrenal	10 (% 17,9)
Kemik	7 (%12,5)
Karaciğer	5 (% 8,9)
Beyin	2 (% 3,6)
Dalak	1 (% 1,7)
Ekstratorasik LN	1 (% 1,7)

4.1. Tedavi Uygulaması

Uygulama başına doz yoğunluğu vinorelbine için %95,3 (23.8 mg/m²), cisplatin için %97,5 (73 mg/m²) bulundu. Hastaların 44'ünde (% 78,5) 6 kür, 4'ünde (% 7,1) 4 kür, 5'inde (% 8,9) 3 kür, 3'ünde (% 5,3) 2 kür kemoterapi verildi. Tüm hastalar incelendiğinde, ortanca 3,5 kür (ortalama 4 kür, %95 CI: 3,5 – 4,4), ortalama 11,7 hafta içinde verildi. Toplam 448 uygulama yapıldı, 95 erteleme yaşandı. Hastalardan 14'ünün tedavi uygulamalarında hiç ertelenme yaşanmazken; tedavisi ertelenen 42 hastadan 14'ünde 1 kez, 14'ünde 2 kez, 7'sinde 3 kez, 7'sinde 4 veya daha fazla uygulamada tedavi gecikmesi yaşandı.

Hastaların 15'ine (%30,3) primer tümöre yönelik küratif radyoterapi, 3'üne (% 5,3) cerrahi rezeksiyon, 2'sine (% 3,5) hem cerrahi rezeksiyon hem de radyoterapi uygulandı. Bu hastaların tedaviye olan yanıtları radyoterapi ve cerrahi rezeksiyon öncesinde değerlendirilip çalışmamıza işlendi. Hastaların 30'una (% 53,5) daha sonra başka kemoterapi uygulandı. Uygulanan ikinci basamak kemoterapiler Tablo 4.2.'de verilmiştir. İkinci basamak tedavide carboplatin + vinorelbin verilen hastalar, cisplatine bağlı böbrek toksisitesi gelişen hastalardır. Sekiz hastaya (% 14,2) üçüncü basamak bir kemoterapi uygulanmıştır.

Tablo 4.2. İkinci basamak kemoterapiler

2. basamak kemoterapi	n(%)
Docetaksel	18 (% 32,1)
Cisplatin + docetaksel	6 (% 10,7)
Carboplatin + vinorelbin	4 (% 7,1)
Carboplatin + docetaksel	1 (% 1,7)
Vinorelbine (haftalık)	1 (% 1,7)
Toplam	30 (% 53,5)

4.2. Yanıtlar

Çalışmaya dahil edilen 56 hasta üzerinde yanıtlar değerlendirildi ve 5 hastada (% 8,9) radyolojik tam yanıt(CR), 17 hastada kısmi yanıt(PR) elde edildi. Toplam yanıt oranı % 39,3 idi. Hastalardan 29'u (% 51,8) stabil (SD) kalırken, 5 hastada (% 8,9) progresyon (PD) izlendi. Evrelere göre yanıtlar Tablo 4.3.'de verildi. Evrelere göre ortanca yanıt süreleri Evre IIIB'de, CR için ortanca 1,5 ay, PR için ortanca 2,5 ay, SD için ortanca 5,6

ay; Evre IV’de, CR için ortalama 6,8 ay, PR için ortalama 8,0 ay, SD için ortalama 5,2 ay saptandı.

Tablo 4.3. Evrelere göre yanıtlar.

Evre	CR(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)
III B	3 (% 5,3)	13(% 23,2)	10(% 17,9)	2 (% 3,6)
IV	2 (% 3,6)	4 (% 7,2)	19(% 33,9)	3 (% 5,3)
TOPLAM	5 (% 8,9)	17 (% 30,4)	29 (% 51,8)	5 (% 8,9)

4.3. Toksikite

Hastaların 7’sinde (%12,5) toksisite sebebiyle kemoterapi kesildi, 2 hasta (%3,6) toksisite sebebiyle öldü. Ölümünden biri ampiyem nedeniyle, diğeri nötrojenik olmayan sepsis sonrası gelişti. Grade 3-4 anemi 4 hastada (% 7,2), grade 3-4 granülositopeni 13 hastada (% 23,2) gelişmiştir. Hiçbir hastada grade 3-4 trombositopeni gelişmedi. Uygulanan kemoterapi süresince 1 hastaya 8 ünite, 1 hastaya 6 ünite, 1 hastaya 5 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Bunlar dışında toplam 15 hastaya 36 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Hiçbir hastanın uygulanan kemoterapi süresince trombosit transfüzyonu ihtiyacı olmadı. Dört hastada (% 5,3) 1’er kez grade 3 nötrojenik ateş gelişmiştir. Hematolojik toksisiteler Tablo 4.4.’de verilmiştir.

Tablo 4.4. Hematolojik toksisiteler (CTC V3’ e göre)

Toksikite	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Anemi	18 (% 32,1)	26(% 26,4)	3 (% 5,3)	1 (% 1,7)	-
Granülositopeni	10(% 17,9)	7 (%12,5)	7 (%12,5)	6 (% 10,7)	-
Trombositopeni	6 (% 10,7)	5 (% 8,9)	-	-	-
Nötrojenik enfeksiyon	-	-	4 (% 7,1)	-	-

Hematolojik olmayan toksisitelerden, 8 hastada (%14,2) grade 3-4 bulantı-kusma, 1 hastada (%1,7) grade 3 böbrek toksisitesi, 1 hastada(%1,8) grade 3 flebit gelişti. Hastalardan 2’si de grade 5 enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Diğerleri grade 1-2 toksisite olarak değerlendirildi. Hematolojik olmayan toksisiteler. Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Hematolojik olmayan toksisiteler (CTC V3' e göre).

Toksosite	Grade 1(%)	Grade 2 (%)	Grade 3(%)	Grade 4 (%)	Grade 5 (%)
Bulantı-kusma	6 (% 10,7)	12 (% 21,4)	7 (%12,5)	1 (% 1,7)	-
Alopesi	8 (% 14.3)	1 (% 1,7)	-	-	-
Mukozit	5 (% 8,9)	-	-	-	-
Flebit	1 (% 1,7)	1 (% 1,7)	1 (% 1,7)	-	-
Renal	6 (% 10,7)	1 (% 1,7)	1 (% 1,7)	-	-
Hepatik	1 (% 1,7)	-	-	-	-
Enfeksiyon	8 (% 14.3)	2 (% 3,6)	-	-	2 (% 3,6)
Nöropati	3 (% 5,3)	2 (% 3,6)	-	-	-

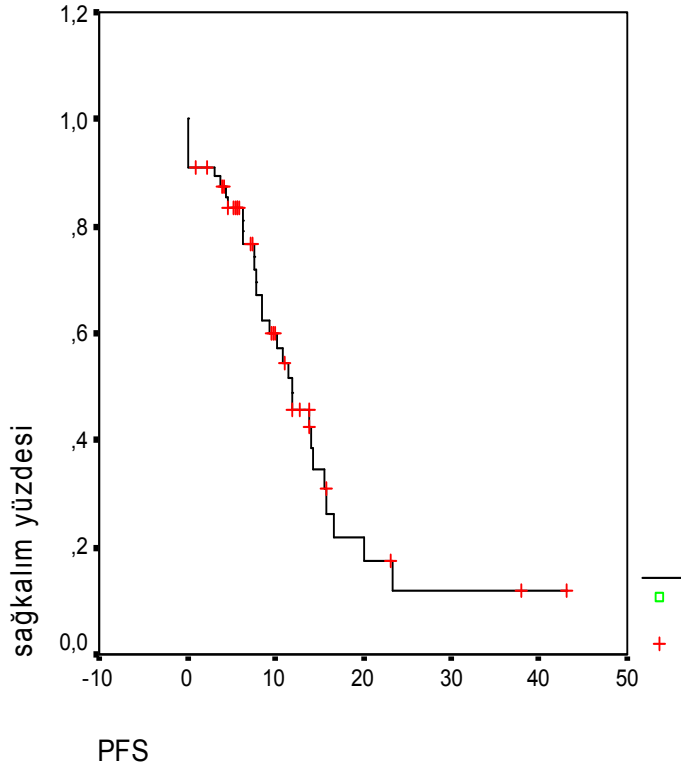
4.4. Sağkalım

Hastalık ilerlemesine kadar geçen süre(TTP) ortanca 11,9 ay (% 95 CI: 8,2 – 15,6) saptandı. Evre IIIB hastalar için ortanca 14,4 ay (%95 CI: 10,2-18,5 ay), evre IV hastalar için ortanca 8,6 ay (%95 CI: 4,8-12,4). (Şekil 4.1. ve Şekil 4.2.)

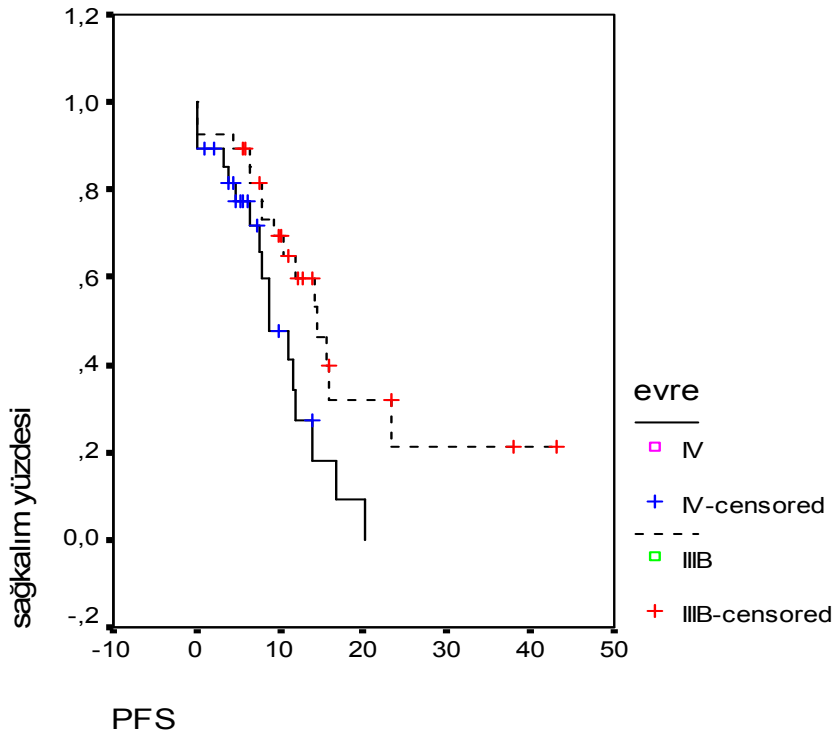
Toplam sağkalım(OS) ortanca 13,6 ay (%95 CI: 9,2 – 18,0 ay) saptandı. EvreIIIB hastalar için ortanca 15,8 ay (%95 CI: 8,7-22,9 ay), evre IV hastalar için ortanca 9,1 ay (%95 CI: 4,5-13,7) (p=0.0139). Tüm hastalar için 1 yıllık sağkalım oranı % 50 (28 hasta), 2 yıllık sağkalım oranı % 10,7 (6 hasta) tesbit edildi.(Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.)

4.5. Maliyet

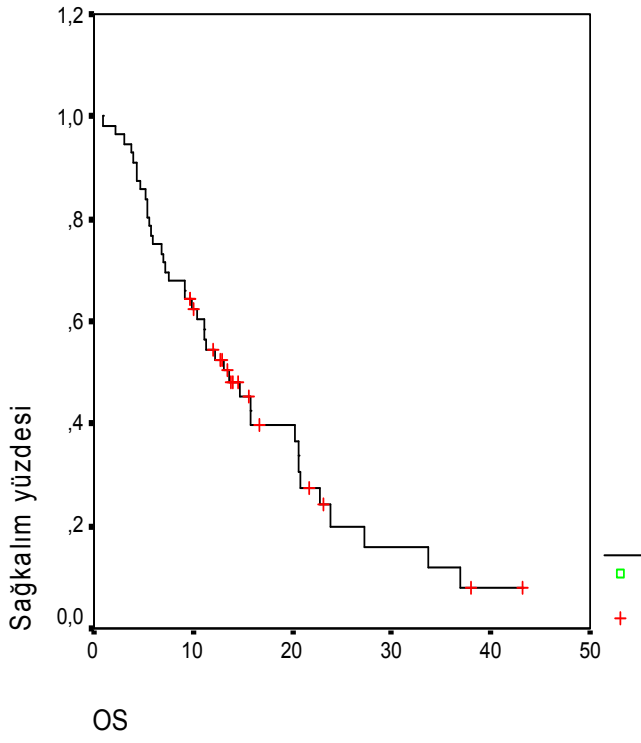
CV tedavisinin hasta başına 1 kürlük maliyeti vücut alanı 1,7 m2 kabul edildiğinde yaklaşık 450 YTL olarak hesaplandı. Diğer tedavi uygulamalarıyla karşılaştırıldığında ikinci sıradaki Cisplatin + Gemcitabin tedavisinin maliyeti ise 1150 YTL hesaplandı. Docetaksel + Cisplatin ve Paclitaksel + Carboplatin tedavilerinde maliyeti yaklaşık olarak sırasıyla 1915 YTL ve 1500 YTL' dir.



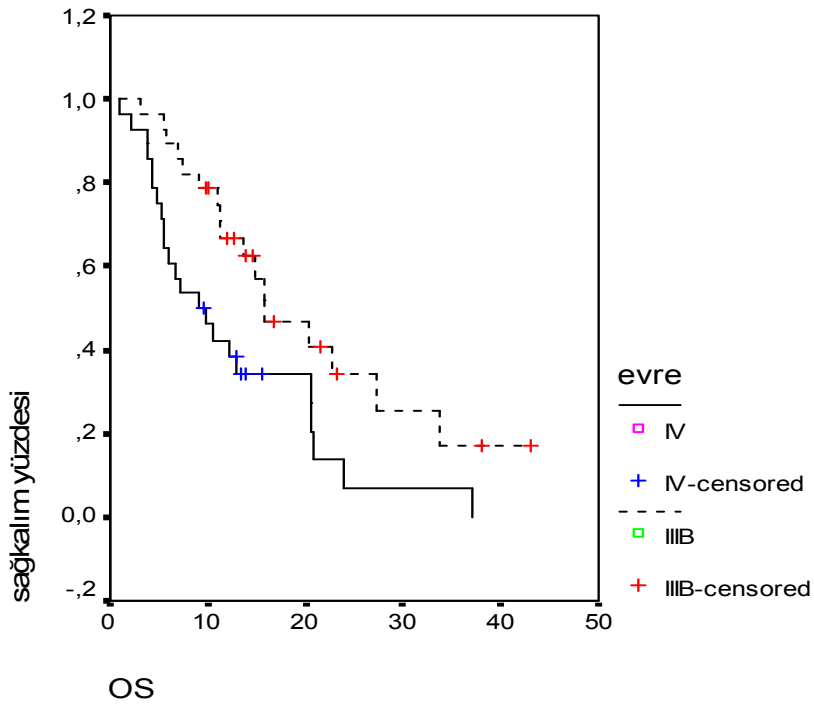
Şekil 4.1. Progresyona kadar geçen süre(ay), Kaplan-Meier eğrisi.



Şekil 4.2. Evrelere göre progresyona kadar geçen süre(ay), Kaplan-Meier eğrisi.



Şekil 4.3. Toplam sağkalım(ay), Kaplan-Meier eğrisi.



Şekil 4.4. Evrelere göre toplam sağkalım(ay), Kaplan-Meier eğrisi.

5. TARTIŞMA

İleri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, Amerikan Klinik Onkoloji birliği' nin (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2003 yılında yayınladığı kılavuza göre birinci basamak tedavi, performans durumu iyi (ECOG skoru 0 ve 1) olan hastalarda platin içeren ikili kemoterapiler olmalıdır (62).

İleri evre KHOAK de tek ilaç olarak aktif olan paclitaxel, docetaxel, gemcitabine ve vinorelbine gibi yeni ilaçlar doksanlı yıllarda tedavide kullanılmaya başlandı. Yeni nesil 3G ilaçlardan biri olan Vinorelbine(V) semisentetik bir vinka alkaloididir. Cisplatin (C) ile kombine edildiğinde 2G ilaçlara göre, KHOAK' ye karşı daha iyi sağkalım oranları gösterilen ilk 3G ilaç Vinorelbine' dir (63). İlk Olarak 1994 yılında, Le Chevalier ve arkadaşlarının yaptığı, 612 hastanın dahil edildiği, randomize, faz III bir çalışmada CV tedavisinin, C + Vindesine kombinasyonu ve tek ilaç vinorelbine ile karşılaştırıldığında daha üstün olduğu gösterilmiştir (63).

Yapılan bir çok faz III, randomize çalışmada (Tablo 5.1.) CV tedavisi 2G ve 3G ilaçlarla birlikte platin verilen ikili kemoterapiler ile karşılaştırılmıştır (63, 89-97). Yapılan bu çalışmalarda CV tedavisi diğer 3G ilaçların platin içeren ikili kemoterapiler ile karşılaştırıldığında yanıt oranları, toplam sağkalım süreleri, progresyona kadar geçen süreler ve 1 yıllık sağkalım süreleri benzerdi. Karşılaştırılan tedaviler arasındaki farklar, toksisite profilleri ve maliyet analizlerinde göze çarpıyordu. Bu nedenlerden dolayı ileri evre KHOAK hastalarında tedaviye başlarken bu iki noktaya dikkat etmek gerekir.

Bizim çalışmamızda cevap oranları ve sağkalım oranları literatürle uyumlu bulunmuştur. Doz ve şema olarak bizim ilaç uygulamamıza benzer çalışmalarda toksisite açısından da benzerlik vardı. Yanıt süreleri Evre IIIB' de evre IV' e göre daha düşük bulundu. Bunun nedeni radyoterapi alan ve cerrahi uygulanan hastalarda bu tedaviler uygulandığında kemoterapi için yanıtın sonlandığının kabul edilmiş olmasıdır. Evre IIIB olan hastaların, Evre IV hastalara göre daha uzun sağkalım süresine sahip olduğunu görmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda CV ikilisinin toksisite profili her iki ilacın uygulanan doz ve şemasına göre değişmektedir. C, yapılan çalışmalarda 60-120 mg/m² doz aralığında uygulanmıştır. 21 ya da 28 günde bir, 1 saat ya da 2 saat infüzyonla verilmiştir. V 25-30 mg/m² dozunda IV hızlı infüzyon ile verilmiştir. Haftalık veya 21 günde bir 1.ve 8. günlerde uygulanmıştır. Yapılan faz III çalışmalarda cisplatin dozu 100-120 mg/m² ve vinorelbine uygulaması haftalık verilen çalışmalarda (63, 89-93) grade 3-4 nötropeni % 64-

83 arasında belirtilmiştir. Buna karşılık bizim çalışmamızda da olduğu gibi, cisplatin dozu 60-100 mg/m² verilen ve vinorelbine uygulaması 21 günde bir 1. ve 8. günlerde yapılan çalışmalarda (94-97) grade 3-4 nötropeni % 21-37 arasında saptanmıştır. Ayrıca ilk grup çalışmalarda grade 3-4 nöropati, nefropati ve bulantı kusma oranları da nisbeten daha fazla bildirilmiştir. Tüm bu uygulamalarda cevap oranları ve sağkalım oranları benzer olmasına rağmen, cisplatin dozu yüksek verilen ve vinorelbine dozu haftalık verilen çalışmalarda toksisite oranları yüksek olması dikkate alınmalıdır. Bizim çalışmamızda da grade 3-4 nötropeni oranını % 23,2 saptadık. Sadece nötropeni ele alındığında bile tedavi gecikmeleri, artan nötröpenik enfeksiyon riski ve bu nedenlerden dolayı azalması muhtemel cevap oranları dikkate alındığında, daha düşük dozlarda cisplatin ve 1. ve 8. günlerde uygulanan ve 21 günde bir tekrarlanan CV ikilisi tercih edilmesi gereken tedavi rejimidir.

Tablo 5.1. Cisplatin+Vinorelbine ikilisi kullanılan bazı faz III çalışmalar ve sonuçları

*Fosellanın çalışmasında CV kolu iki ayrı grupla karşılaştırılmıştır. OS: Toplam sağkalım, RR: Yanıt oranı

Faz 3 çalışma	Vinorelbine Doz(mg/m ²)	Uygulama	Cisplatin Doz(mg/m ²)	Uygulama	n	OS(ay)	RR(%)	1 yıllık sağkalım(%)
Le Chevalier 1994(63)	30	haftalık	120	28günde bir	206	10	30	35
Wozniak 1998(89)	25	haftalık	100	28günde bir	206	8	26	36
Kelly 2001(90)	25	haftalık	100	28günde bir	202	8,1	28	36
Scagliotti 2002(91)	25	haftalık	100	28günde bir	201	9,5	30,5	37
Fossella 2003*(92)	25	haftalık	100	28günde bir	404	9,9-10,1	24,5-24,5	40-41
Pujol 2005(93)	30	haftalık	100	28günde bir	156	9,6	35	42
Martoni 1998(94)	25	1+ 8	60	21günde bir	103	9,6	27	39
Gebbia 2003(95)	25	1+ 8	100	21günde bir	140	9,0	42	24
Martoni 2005(96)	25	1+ 8	75	21günde bir	137	11	32,1	39,7
Georgoulis 2005(97)	30	1+ 8	80	21günde bir	192	9,7	39,2	40,8

CV tedavisinin diğer ikili tedavilerle karşılaştırılmasında toksisite açısından farklılıklar mevcuttur. Paclitaksel + Carboplatin (PCb) ile karşılaştırılan çalışmalarda (90,91) PCb kolunda nöropati daha çok bulunmuş. Ayrıca maliyetin yüksek olduğuda belirtilmiş (90). CV kolunda ise nötropeni ve bulantı-kusma diğer kola göre anlamlı olarak çok bulunmuş. Gemcitabin + Cisplatin (GC) ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda (91,95,96) CV kolunda yine nötropeni ve bulantı kusma öne çıkarken, bir çalışmada (95)

flebit oranı fazla olduğu bildirilmiş. GC kolunda ise trombositopeni anlamlı olarak daha çok bulunmuş. Docetaksel + Cisplatin tedavisi ile karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada (92) toksisite büyük oranda benzer bulunmuş. Ancak CV kolunda grade 3-4 anemi ve bulantı kusma daha fazla görülmüş.

CV tedavisi 2 çalışmada (93,97) platin içermeyen Docetaksel + Gemcitabin (DG) tedavisiyle karşılaştırılmış. Sağkalım ve yanıt oranları benzer olan bu çalışmalarda CV kolunda kemik iliği baskılanması, nötropenik enfeksiyon ve bulantı-kusmada anlamlı derecede artış saptanmış.

Yaşlılarda, tek ilaç vinorelbine'nin faz III çalışmalarda en iyi destekleyici bakımla kıyaslandığında daha iyi tolere edildiği ve sağkalım süresini iyileştirdiği gözlemlenmiştir (55, 98). Yapılan 3 kollu başka bir çalışmada vinorelbine + gemcitabine uygulamasının tek ilaç vinorelbine ya da tek ilaç gemcitabine karşı sağkalım faydası sağlamadığı ve de iki ilaçlı kombinasyonun yaşlı popülasyonunda tek ilaca göre daha toksik olduğu sonucunu çıkarmıştır (99). Bizim çalışmamızda, 6 hasta (% 10,7) 70 yaş üzerindedir. Bu hastalardan birinde grade 4 nötropeni ve grade 3 bulantı-kusma gelişti. Diğer 5 hastada herhangi bir grade 3-4 toksisiteye rastlanmadı. Bu 6 hastanın 1' inde tam yanıt, 2' sinde kısmi yanıt, 3' ünde de stabil hastalık cevabı elde edildi. Toplam sağkalım süreleri 4,7 ile 22,8 ay arasında görüldü. Hastalardan 3' ü 1 yılın sonunda hayattaydı. Çalışmamıza katılan yaşlı hastalardaki bu verilere göre tedaviye iyi yanıt alınmıştır. Grade 3-4 toksisitede de belirgin bir artış görülmemiştir. Bu sonuçlara göre yaşlı hastaların ikili kemoterapiden fayda görebileceği düşünüldü.

Performans durumu (PS) 2 olan hastalarda tek ilaçlı kemoterapinin yeterli olduğu söylenebilir. Bazı randomize testlerin alt grup analizleri, PS' si 2 olan hastalarda PS si 0 ile 1 olan hastalara göre daha fazla toksisite; daha az cevap ve daha kötü sağkalım olduğunu ileri sürer (60, 100-102). Bizim çalışmamızda 11 hasta'nın (% 19,6) ECOG performans skoru 2 idi. Bu hastalardan 2'sinde grade 3 anemi, 3'ünde grade 3 granülositopeni ortaya çıktı. Bu hasta grubunda grade 3-4 hematolojik olmayan toksisite görülmemesine rağmen grade 1-2 toksisite nisbeten daha sık görüldü. 3 hastada kısmi yanıt alınabildi ve 2 hastada progresif hastalık, 6 hastada stabil hastalık tesbit edildi. Cevap oranı da nisbeten daha düşüktü. Toplam sağkalım süreleri 3,13 ile 20,6 ay arasında saptandı. Hastalardan 4' ü 1 yıl sonunda hayattaydı.

Ülkemiz açısından Cisplatin ve 3G ilaçlardan biri kombine edilmesi, etkinlik farkı gösterilememiş olması göz önüne alındığında, maliyet konusu da dikkate alınmalıdır. Cisplatin; paclitaksel, docetaksel veya gemcitabin ile kombine edildiğinde ortaya çıkan

maliyet, CV tedavisinin üzerindedir. Bizim çalışmamıza göre maliyet açısından da seçilmesi gereken tedavi CV tedavisi olmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada uygulanan CV ikili tedavisi ileri evre KHOAK olan hastalarda en az literatürdekine benzer etkinliğe sahiptir ve toksisite açısından güvenli bir profile sahiptir.

6. KAYNAKLAR

1. Alberts WM, Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary, Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition CHEST 2007; 132:1–19.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.
4. Bulzebruck H, Bopp R, Drings P, et al. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification. *Cancer* 1992;70:1102–1110.
5. Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest* 2005;128:452–462.
6. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:4539–4544.
7. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123(suppl):21-49.
8. States S, Got U. A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1990.
9. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington, DC: Environmental Protection Agency; 1992.
10. Garfinkel L, Silverberg E. Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years. *CA Cancer J Clin* 1991;41:137-145.
11. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470-478.
12. Omenn GS, Merchant J, Boatman E et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986; 70: 51-56.
13. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:470-478.
14. Samet JM. Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:745-757.

15. Harley N, Samet JM, Cross FT, et al. Contribution of radon and radon daughters to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:17-21.
16. Lubin JH, Boice JD Jr. Lung cancer risk from residential radon: Meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:49-57.
17. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.
18. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-1149.
19. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial Evaluation of the Patient With Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *CHEST* 2007; 132:149–160.
20. Rivera MP, Mehta AC, Initial Diagnosis of Lung Cancer, Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *CHEST* 2007; 132:131–148.
21. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *CHEST* 2007; 132:202–220.
22. Mountain CF: Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111: 1710–1717, 1997.
23. Silvestri GA, Gould MK, MD, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F, Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer, Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition *CHEST* 2007; 132:178–201.
24. Nolop K, Rhodes C, Brudin L, et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer* 1987; 60: 2682–2689.
25. Weber G, Cantero A. Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1955; 15:105–108.
26. Wahl R, Hitchins GD, Buchsbaum D, et al. 18F-2 deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts: feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer* 1991; 67:1544–1550.
27. Lardinois D, Weder W, Hany TF, et al. Staging of nonsmall-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003; 348:2500–2507.

28. Putnam JB, Fossella FV, Komaki R, Implementation of Multidisciplinary Care in the Treatment of Patients with Lung Cancer; Lung Cancer (Fossella FV, R Komaki, Putnam JB); The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Springer, 2003, S1-24.
29. Vaporciyan A. A, Kies S. M, Stevens C. W, Komaki R, Roth J. A. Cancer of the lung. Cancer medicine 6,2003;chapter 92;1385-1428.
30. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K, Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition; CHEST 2007; 132:234–242.
31. Jackevicius A, Cicenas S, Naujokaitis P. Limited resection of lung cancer. Acta Chir Hung 1999; 38:49–51.
32. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg 1995;60:615–622.
33. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 2006; 81:1013–1019.
34. Suen HC, Myers BF, Guthrie R, et al. Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies. Ann Thorac Surg 1999; 67:1557–1562.
35. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. J Clin Oncol 2006; 24(18S):7008
36. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352:2589–2597.
37. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 7:719–727.
38. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer: update of Cancer and Leukemia Group B protocol 9633. J Clin Oncol 2006; 24(18S):7007
39. 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;350:351–360.

40. Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41:1–11.
41. Burdett S, Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: update of an individual patient data metaanalysis. *Lung Cancer* 2005; 47:81–83.
42. Okawara G, Ung YC, Markman BR, et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected nonsmall cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2004; 44:1–11.
43. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW, Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition; *CHEST* 2007; 132:243–265.
44. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:358–365.
45. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials; Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995; 311:899–909.
46. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1998; 25:62–65.
47. Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49:13–23.
48. Schiller JH, Adak S, Feins RH, et al. Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small-cell lung cancer on E4592: a Laboratory Ancillary Study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective Randomized Trial of Postoperative Adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:448–457.
49. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix, E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial of 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:417–423.
50. Mariano P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76:593–601.
51. Prichard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996; 125:723–729.

52. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692–2699.
53. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation in patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:821.
54. Crawford J, O'Rourke M, Schiller J. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2774–2784.
55. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66–72.
56. Anderson H, Hopwood R, Stephens R. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer—a randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer* 2000;83:447–453.
57. Ranson M, Davidson N, Nicolson 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;92:1074–1080.
58. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27:145–157.
59. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:16–20.
60. Schiller J, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–98.
61. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA, Third- Generation Chemotherapy Agents in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2007;2: 845–853
62. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330–353.
63. 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;12:360—7.

64. Baggstrom MQ, Socinski MA, Hensing TA, Poole C. et al. Third-generation chemotherapy regimens (3GR) improve survival over second-generation regimens (2GR) in stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of the published literature. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:a1222.
65. Sorenson S, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* 2001;40:327–339.
66. 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.
67. Yana T, Takada M, Origasa H, et al. New chemotherapy agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:1309.
68. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA, Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition; *CHEST* 2007; 132:266–276.
69. Okawara G, Mackay JA, Evans WK, et al. Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2006; 1:377–393.
70. Nestle U, Nieder C, Walter K, et al. A palliative accelerated irradiation regimen for advanced non-small cell lung cancer vs. conventionally fractionated 60 GY: results of a randomized equivalence study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:95–103.
71. Bezjak A, Dixon P, Brundage M, et al. Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG SC. 15). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:719–728.
72. Kramer GW, Wanders SL, Noordijk EM, et al. Results of the Dutch National study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:2962–2970.
73. Macbeth FR, Bolger JJ, Hopwood P, et al. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small cell lung cancer and good performance status: Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8:167–175.

74. Senkus-Konefka E, Dziadziuszko R, Bednarau-Mlynski E, et al. A prospective, randomized study to compare two palliative radiotherapy schedules for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2005; 92:1038–1045.
75. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, et al. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123(suppl):226–243.
76. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, Morris D, Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV; Diagnosis And Management Of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Alberts WM) 2nd Edition; *CHEST* 2007; 132:277–289.
77. 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; 18:2529–2536.
78. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al, Cisplatin Plus Gemcitabine or Vinorelbine for Elderly Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The MILES-2P Studies *J Clin Oncol* 2007; 25:4663-4669.
79. 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) *Annals of Oncology* 2007;18: 324–330.
80. 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; 292:470–484.
81. Lilenbaum RC, Herndon JE II, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23:190–196.
82. Brown J, Thorpe 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 cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7417–7427.
83. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:6865–6872.
84. Eton DT, Fairclough DL, Cella D, et al. Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *J Clin Oncol* 2003; 21:1536–1543.

85. Shepherd FA, et al: Proc Am Soc Clin Oncol [late breaking abstract 7022] 23, 2004.
86. Shepard FA, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123–132
87. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542–2550
88. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589-1597, 2004.
89. Wozniak A, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2459–2465.
90. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III 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, 3210–3218.
91. 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, 4285–4291.
92. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III 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: 3016–3024.
93. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, et al. Gemcitabine–docetaxel versus cisplatin–vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin, *Annals of Oncology* 2005, 16: 602–610.
94. Martoni A, Guaraldi M, et al. Multicenter randomized clinical trial on high-dose epirubicin plus cis-platin versus vinorelbine plus cis-platinum in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998, 22, 31–38.
95. Gebbia V, Galetta D, Caruso M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide + gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non-small cell lung carcinoma: a prospective randomised phase III trial of the Gruppo Lung Cancer. *Lung Cancer* 2003, 39, 179–189.

96. Martoni A, Marino A, Sperandi F, Giaquinta S, et al. Multicentre randomised phase III study comparing the same dose and schedule of cisplatin plus the same schedule of vinorelbine or gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 81–92.
97. Georgoulas V, Ardavanis A, Tsiadaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, et al. Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Docetaxel Plus Gemcitabine in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 23:2937-2945.
98. Gridelli C: The ELVIS trial: A phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 6:Suppl 14-7, 2001.
99. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:362-372, 2003.
100. Billingham LJ, Cullen MH: The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*,12:1671-1675, 2001.
101. Soria JC, Brising D, Le Chevalier T: Do all patients with advanced non-small-cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol* 12:1667-1670, 2001.
102. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al: Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 92:2639-2647, 2001.